

Praktické lékárenství

2016

1E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 12 | 2016

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Nové pokroky v léčbě glaukomu

Medikamentózní léčba chronického srdečního selhání

Výhody transdermálních forem HRT z pohledu gynekologa

DRESS syndrom vzniklý při léčbě alopurinolem

Nové možnosti léčby orální kandidózy u dětí pomocí magistraliter připravovaných léčiv

INFORMACE

Střípky z XVII. symposia klinické farmacie René Macha

Z HISTORIE

Historický kalendář na rok 2016



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékárenství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékárenství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v člancích
- ▶ odkazy na web...

AKTUÁLNÍ FAMAKOTERAPIE

- 3** Helena Štrofová, Hana Pešková
Nové pokroky v léčbě glaukomu
- 23** Gabriela Štěrbáková
Medikamentózní léčba chronického srdečního selhání
- 28** Peter Koliba
Výhody transdermálních forem HRT z pohledu gynekologa
- 35** David Karásek, Jiří Vymětal, Lubica Cibíčková, Pavel Horák, Světlana Brychtová
DRESS syndrom vzniklý při léčbě alopurinolem
- 46** Zbyněk Sklenář, Vladimír Ščigel, Kateřina Horáčková
Nové možnosti léčby orální kandidózy u dětí pomocí magistraliter připravovaných léčiv

INFORMACE

- 54** Eva Zimčíková, Jan Vosátka, Karel Hloch
Střípky z XVII. symposia klinické farmacie René Macha

Z HISTORIE

- 64** Pavel Drábek
Historický kalendář na rok 2016



Nové pokroky v léčbě glaukomu

Helena Štrofová¹, Hana Pešková^{2,3}

¹Soukromá oční ambulance – Vidente Vinohrady s. r. o., Praha 3

²Soukromá oční ambulance – Oční – Dáblice s. r. o., Praha 8

³Canadian Medical Care – Praha

Glaukom je chronická, progresivní a ireverzibilní optická neuropatie, spojovaná se zvýšením nitroočního tlaku, při níž dochází k úbytku gangliových buněk sítnice a jejich axonů, které tvoří zrakový nerv. Klinicky se projeví charakteristickými defekty zorného pole odpovídajícími rozložení nervových vláken. Glaukomy dělíme dle etiopatogeneze na primární a sekundární. V tomto článku zmiňujeme glaukom obecně, primární glaukom, akutní glaukomový záchvat a dále diagnostiku a terapii glaukomů.

Klíčová slova: glaukom, glaukomový záchvat, včasná diagnóza, terapie farmakologická, laserová, chirurgická.

New advances in the treatment of glaucoma

Glaucoma is a chronic, progressive and non-reversible optic neuropathy, associated with an increase in intraocular pressure which involves loss of retinal ganglion cells and their axons which form the optic nerve. Clinically it manifests characteristic visual field defects adequate distribution of nerve fibers. Glaucoma can be divided according to the etiopathogenesis of primary and secondary glaucoma. In this article, we mention glaucoma generally, primary glaucoma, acute angle-closure glaucoma and then diagnosis and therapy of glaucoma generally.

Key words: glaucoma, acute angle-closure glaucoma, early diagnosis, pharmacologic therapy, laser therapy, surgical therapy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Helena Štrofová, h.strof@seznam.cz
Soukromá oční ambulance – Vidente Vinohrady s. r. o., Praha 3
Vinohradská 1 513/176, 130 00 Praha 3

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2016; 12(1e): e3–e22
Článek přijat redakcí: 15. 11. 2015
Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2016



Úvod

Glaukom neboli zelený zákal je chronická, progresivní a ireverzibilní optická neuropatie. Glaukom má mnoho příčin a různé klinické projevy.

Je to skupina onemocnění, která jsou často (ne vždy) spojena se zvýšeným nitroočním tlakem (NOT). Působením zvýšeného nitroočního tlaku dochází k postupnému úbytku gangliových buněk a jejich axonů, jemu odpovídajícím defektům při vyšetření zorného pole a charakteristickým znakům glaukomové neuropatie na terči zrakového nervu (8, 9).

Nitrooční tlak je všeobecně považován za nejvýznamnější rizikový faktor. Čím vyšší jsou hodnoty NOT, tím vyšší je riziko vzniku a progresu glaukomového poškození. Normální hodnoty nitroočního tlaku se pohybují v rozmezí od 10 do 21 torrů (1). Pro pochopení regulace nitroočního tlaku je potřeba si uvědomit, že nitrooční tlak je udržován vyrovnaným poměrem mezi tvorbou nitrooční tekutiny v řasnatém tělísku a odtokem komorové tekutiny především trámčinou (trabekulem) v komorovém úhlu a také uveosklerálními prostory.

Tvorba je ovlivněna denním biorytmem, endokrinními změnami i stavem hydratace organismu. Změny v produkci jsou ale malé a jsou vyrovnávány změnami odtokové snadnosti. Tekutina vyplňuje přední a zadní komoru oka a je odváděna především drenážním systémem trámčiny do episklerálních a intrasklerálních cév. Funkce nitrooční tekutiny není pouze mechanická – udržení tvaru oka. Při průtoku se komorová voda účastní metabolismu tkání oka (sklivce, čočky, rohovky a trámčiny) (7).

Epidemiologie

Glaukom je druhou nejčastější příčinou slepoty, na které se v celosvětovém měřítku podílí 13 %. V současnosti trpí glaukomem 66,8 milionů lidí na světě, z nich má 6 milionů pokles zrakových funkcí až na hranici

slepoty. Asi 1,5–2 % populace nad 40 let věku má glaukomové poškození zrakového nervu spojené se ztrátou zraku a zorného pole. Výskyt stoupá s přibývajícím věkem až na 3,5 % u osob ve věku 70–75 let. Některé typy glaukomů jsou typické zejména pro mladší pacienty, a tak se glaukom stává celospolečenským problémem (8, 9).

Klasifikace glaukomu

Glaukomy dělíme na **primární a sekundární** podle etiologie a mechanismu vzniku. Vždy zvažujeme jednotlivé rizikové faktory (NOT, věk, refrakční vadu, rasu), nález na předním segmentu oka a gonioskopický nález (vyšetření úhlu přední komory). Do systémových rizik patří především nízký systolický tlak a s ním spojené vazospatické poruchy.

Glaukomy se dělí dle šíře komorového úhlu při gonioskopii na **glaukomy otevřeného úhlu a glaukomy uzavřeného úhlu (8)**.

Primární glaukom s uzavřeným úhlem (PACG – primary angle closure glaucoma) – (angulární glaukom, glaucoma angulare)

Vzniká u anatomicky predisponovaných očí hypermetropických (dalekozrakých) pacientů, oči jsou předozadně kratší a mají mělkou přední komoru. Angulární glaukom je stav, při kterém je NOT zvýšen pro uzávěr odtoku nitrooční tekutiny v úhlu přední komory periferní části duhovky. Uzávěrem štěrbin mezi čočkou a duhovkou vznikne funkční pupilární blok, kořen duhovky je hromaděním nitrooční tekutiny za duhovkou vytlačen vpřed a uzavře komorový úhel. Tento mechanismus je typický pro vznik akutního glaukomového záchvatu.

Projevuje se nejčastěji akutními atakami, kdy NOT stoupá až nad 40 torrů a rozvíjí se drama vyvíjejícího se glaukomového záchvatu. Vyvolávajícím



faktorem může být pobyt v prostředí s nízkou intenzitou světla, čtení v poloze na břiše, delší práce v trvalém předklonu, emotivní výkyvy atd. Funkční pupilární blok u predisponovaných pacientů může podpořit i střední mydriáza vyvolaná farmakologicky např. lokálně i celkově podávanými mydriatiky (atropin v premedikaci před chirurgickým či gynekologickým výkonem), ale i silnými miotiky (překrváním duhovky) a dalšími léčivy, viz níže. Za těchto podmínek může rozšíření zornice vést k uzavření odtokových cest.

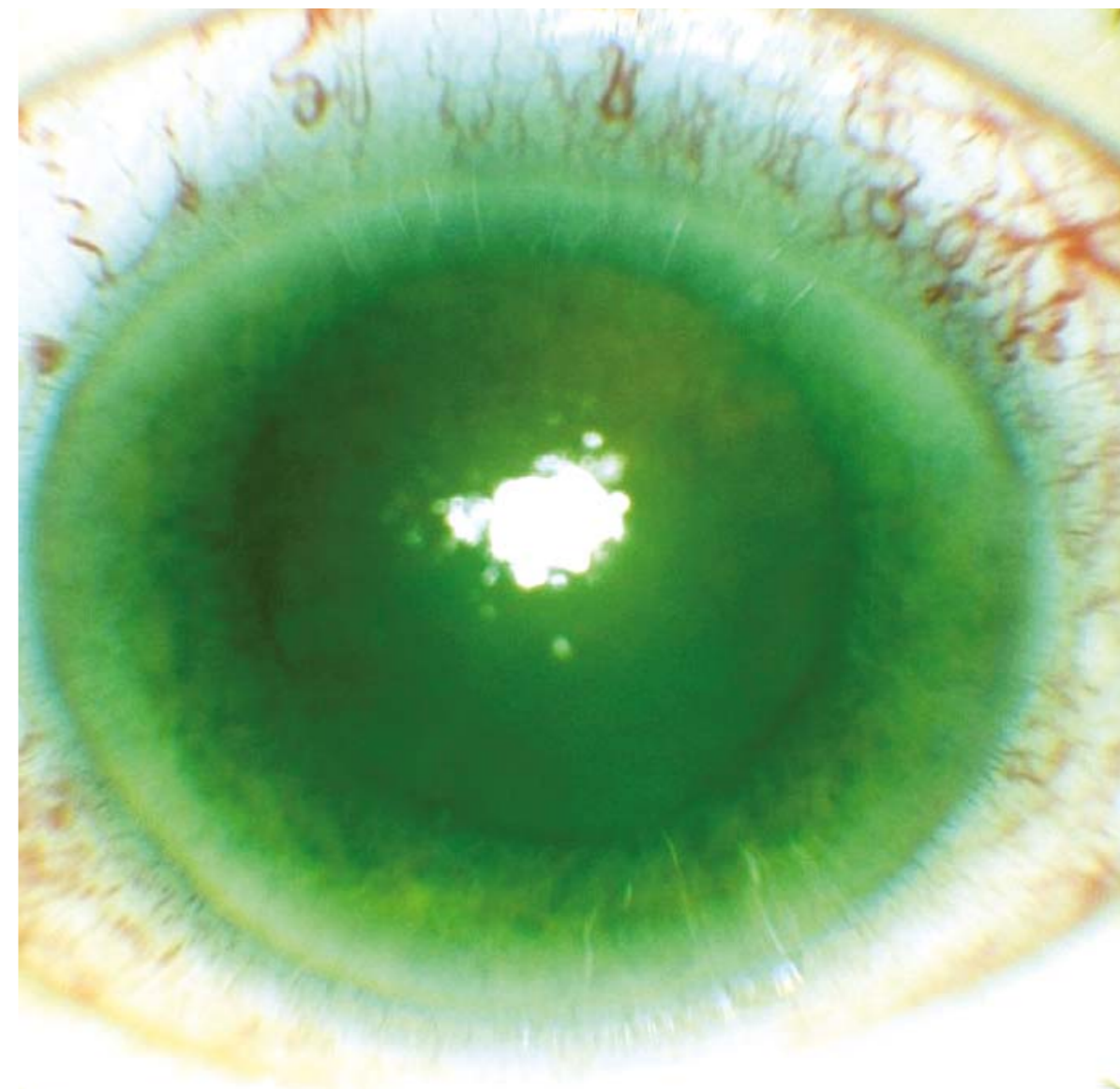
Vzácně může vzniknout uzávěr komorového úhlu naléhající duhovkou i bez pupilárního bloku – tzv. plateau iris (vysoký úpon duhovky).

Klinický obraz: PACG má 3 stadia:

1. Klidové (pacient je bez obtíží).
2. Prodromální stadium, kdy dochází k částečnému uzávěru duhovko-rohovkového úhlu, NOT nedosahuje nejvyšších hodnot a subjektivní obtíže nejsou tak výrazné. Pacient udává rozmazané vidění, irizaci – duhu kolem světla a hemikranii. Obtíže většinou graduji večer, ustoupí při výraznějším osvětlení (zúžení zornice). Po nočním odpočinku je pacient ráno bez potíží. Až na cílený dotaz obtíží si pacient uvědomí čas od prvních příznaků.
3. **Glaukomový záchvat – glaucoma angulare acutum** – probíhá pod obrazem náhlé příhody. Příznaky glaukomového záchvatu jsou nepřehlédnutelné a člověk vyhledá lékaře neprodleně. Záchvat může dramaticky ohrozit zrakové funkce i během několika hodin či dnů.

Akutní záchvat glaukomu bývá zpravidla jednostranný. Projeví se krutou bolestí oka, která může vystřelovat do celého těla či jeho jednotlivých částí (do čela, nosu, spánku, do týla, do břicha. . .). Pacient si tak ani nemusí uvědomit, že bolest vychází z oka. Mohou dominovat celkové příznaky –

Obr. 1. *Obraz akutního glaukomového záchvatu – smíšená injekce, stáze episklerálních žil, edém rohovky, širší nereagující zornice, duhovka setřelé kresby*



nevolnost, bolesti břicha a zvracení. Oko i oční víčka jsou zarudlé a pacient udává výrazný pokles zraku. Mylná diagnóza může být migréna či náhlá příhoda břišní (Obr. 1 – Obraz akutního glaukomového záchvatu) (4, 8, 9).

Objektivní nález: pokles zrakové ostrosti, vzestup NOT– palpačně je bulbus tvrdý jako kámen, zarudlá víčka, bolestivé zúžení oční štěrby, smí-



šená bulbární injekce (kombinace povrchového a hlubokého překrvení), stáze episklerálních žil, snížená citlivost rohovky, edém rohovky, přední komora vymizelá, duhovka překrvená, setřelé kresby, širší nereagující zornice, opacity čočky na předním pouzdru či pod ním – tzv. **glaukomaflecken** (bývají vzácnějším nálezem), uzavřený komorový úhel (4, 8, 9).

Diagnóza: Důležitá je anamnéza, subjektivní obtíže pacienta – bolest bulbu a okolí oka, duhové kruhy kolem světelných zdrojů, mlhavé vidění, nauzea až zvracení. Dále se vyšetřuje zraková ostrost na dálku i nablízko, hodnota NOT je často neměřitelná. Důležité je vyšetření na šterbinové lampě, případně gonioskopie (pro edém rohovky většinou nelze).

Léčba: Terapeutický postup se skládá z důležitých kroků:

1. Intenzivní medikamentózní snížení NOT lokálními antiglaukomatiky a celkově podaným acetazolamidem (250–500 mg p. o.).
2. Zúžení zornice a prohloubení komorového úhlu slabými miotiky (1–2% vodný roztok pilokarpinu po 10 minutách po dobu 1 hodiny) (4, 5, 8, 9).
3. Laserová iridotomie (LI) je nejčastější laserový zákrok u glaukomů s uzavřeným úhlem (vytvoření otvoru v duhovce pomocí laseru). Vytváří trvalou komunikaci mezi přední a zadní komorou. Na oku postiženém glaukomovým záchvatem mluvíme o tzv. terapeutické LI. Vždy se provádí i tzv. profylaktická LI na druhém, nepostiženém oku pacienta. Přední komora se díky iridotomii prohloubí a zlepší se podmínky pro průtok nitrooční tekutiny u těch stavů, kdy není ještě úhel uzavřen goniosynechiemi (srůsty). Dá se provádět argonovým laserem a neodmium YAG laserem. Vytvoří se malý otvor do duhovky, aniž by byl potřeba jakýkoli chirurgický řez do povrchu oka (1, 6).
4. Pokud se laserový zákrok nedaří, lékař indikuje chirurgickou bazální iridektomii (operační odstranění části duhovky) malým rohovkovým řezem.

Metodou volby je i extrakce čiré čočky. Pro zvládnutí glaukomového záchvatu se používají i osmoticky působící látky (glycerol p. o., manitol i. v.), lytické směsi a analgetika, příp. sedativa (4, 5, 8, 9).

Laserová iridoplastika se doporučuje u stavů plateau iris (otevření apozičního uzávěru komorového úhlu laserem) (tabulka 1).

Kontraindikovaná léčiva u pacientů s anatomicky predisponovaným uzávěrem komorového úhlu

U pacientů s anatomicky predisponovaným uzávěrem komorového úhlu jsou zcela kontraindikována léčiva s **anticholinergním účinkem**

Tab. 1. Deset klíčových charakteristik glaukomového záchvatu (Růžičková, E. *Glaukom Farmakoterapie pro praxi. Praha: Maxdorf, 2006: 30 s.*)

	Glaukomový záchvat
Začátek	náhlý – hodiny
Celkový stav	alterován
Bolestivost	nesnesitelná, hemikranická, souhlasná s postiženým okem
Visus	výrazně zhoršený
Nitrooční tlak	výrazně zvýšený
Sekrece	vodnatá
Injekce	hluboká s venostázou
Rohovka	matná z edému epitelu
Přední komora	mělká až vymizelá
Zornice	mydriáza, zornice vertikálně oválná, téměř nereagující



(parasymptolytika) podávaná jak lokálně, tak systémově. Hlavními představiteli jsou atropin a skopolamin. V praxi jsou používána velmi často:

- 1) V neurologii – antiparkinsonika používaná ke zmírnění extrapyramidových příznaků).
- 2) V pneumologii – pomocná antiastmatika (např. *ipratropium* a *tiotropium* používané jako pomocné bronchodilatans u asthma bronchiale, chronického broncho-pulmonálního onemocnění i u bronchospasmů jiné etiologie).
- 3) V oftalmologii – mydriatika a cykloplegika – podávají se lokálně a vyvolávají mydriázu a zvyšují i nitrooční tlak, používají se např. při vyšetření očního pozadí či navození arteficiální mydriázy (*atropin*, *homatropin*, *skopolamin*, *tropikamid* a *cyklopentanol*).
- 4) V kardiologii – antiarytmika – podávají se při sinusové bradykardii, např. u arytmií navozených podáváním kardiotonik (*atropin*, *ipratropium*).
- 5) V anesteziologii – látky pro premedikaci před celkovou anestezií – blokují reflexy vyvolané podrážděním parasymptiku (*atropin*).
- 6) V gastroenterologii – látky snižující žláзовou sekreci (slinění, pocení, látky s anti-M₁ účinky snižující sekreci žaludeční šťávy – např. *pirenzepin*).
- 7) V gastroenterologii – antiemetika – účinkují blokadou vagového reflexu i centrálním anticholinergním působením (např. H₁-antagonisté – *moxastin*, *cinarizin*).
- 8) V gastroenterologii a urologii – spazmolytika GIT a močových cest (např. *butylskopolamin*, běžně se používá při endoskopických výkonech na trávicí trubici, *pitofenon*, *otilonium* používané v léčbě syndromu dráždivého tračníku. *Tolterodin* se používá k léčbě hyperaktivního močového měchýře, dále také např. *fempiverin*, *propiverin*, *trospium*).

V gastroenterologii – u **blokátorů H₂ receptorů** (H₂-antihistaminika antagonizují účinky histaminu na H₂ receptoru) se vyskytlo několik přípa-

dů reverzibilního rozostřeného vidění podobného poruchám akomodace oka. Jsou používána v antiulcerózní léčbě (např. *ranitidin* – způsobuje prosáknutí čočky a choroidální efuzi).

Dále jsou kontraindikována **sympatomimetika** (adrenergika, používaná):

- 1) V ORL – léčiva s vazokonstrikčním účinkem k dekonesci sliznic (alfa-1 např. *fenylefrin*, *efedrin*, *pseudoefedrin*, *nafazolin*, *oxymetazolin*, *tetryzolin*, *xylometazolin*).
- 2) V kardiologii – neselektivní adrenergika, která také mohou způsobit mydriázu (např. *adrenalin*, *dopamin* používaná jako kardiostimulancia, *adrenalin* jako vazokonstrikční přísada lokálních anestetik).
- 3) V urologii – při inkontinenci moči, i u hypotenze ortostatické (např. *midodrin*).

V psychiatrii se po léta používaly inhibitory MAO (monoaminoxidázy) v terapii deprese (dnes používané *moklobemid* a *selegilin* nejsou kontraindikované).

Kontraindikovaná jsou **tricyklická** (např. *imipramin*, *amitriptylin* a *klomipramin* a *dosulepin*) i **tetracyklická antidepresiva** (např. *mianserin*, *mirtazapin*, která mají jen slabý anticholinergní efekt), používají se v léčbě deprese. Způsobují mydriázu. Tento mydriatický účinek má schopnost zúžit komorový úhel, což vede ke zvýšení NOT a glaukomu s uzavřeným úhlem u predisponovaných pacientů. Dále také **SSRI** (selektivní inhibitory „reuptake“ serotoninu) (např. *citalopram*, *fluvoxamin*, *escitalopram*, *fluoxetin*, *paroxetin* a *sertralin*) mohou mít vliv na velikost zornic, který má za následek mydriázu. SSRI jsou indikovány u všech depresivních stavů, zvláště pak tam, kde je přítomna výrazná úzkost



a suicidální úvahy. Dalšími indikacemi jsou těžké obsedantní a panické stavy, mentální anorexie, bulimie, ale i patologické hráčství.

Kontraindikace je také uváděna u **sulfonamidů**, kdy dochází k supraciliární efuzi a posunu čočky a duhovky dopředu:

- 1) v oftalmologii (např. paradoxně *acetazolamid* používaný u akutních uzávěrů komorového úhlu),
- 2) v kardiologii (např. *hydrochlorothiazid* používaný v léčbě hypertenze),
- 3) v neurologii (např. *topiramát* používaný jako antiepileptikum a antimigrenikum).

Primární glaukom s otevřeným úhlem (POAG – primary open angle glaucoma)

Je nejčastějším typem glaukomu, tvoří asi 60–70 % všech glaukomů.

Postihuje většinou obě oči, často asymetricky. Projevuje se zvýšeným NOT nad 21 torrů, změnami terče zrakového nervu, typickými výpadky zorného pole a gonioskopicky otevřeným komorovým úhlem.

Obecně platí, že **primární glaukom** je geneticky podmíněn, neznáme přesné dědičné faktory, ale je znám rodinný charakter onemocnění (8, 9).

Někdy se toto onemocnění nazývá plíživý zloděj světla. Onemocnění probíhá nepozorovaně nebo bývá provázeno pocitem diskomfortu, občasnými pocity tlaku za okem, zhoršeným viděním při slabší intenzitě osvětlení, výraznějšími akomodačními obtížemi (7).

Zraková ostrost je u pacientů s glaukomem zachována až do pozdního stadia onemocnění. S postupným odumíráním vláken zrakového nervu dochází k drobným výpadkům v zorném poli v paracentrální oblasti. Ty se postupně prohlubují.

Od doby, kdy se začíná zvyšovat NOT, do doby prvních změn na terči zrakového nervu a v zorném poli může individuálně uplynout několik měsíců až let. Jedná se o progredující onemocnění, které vede bez léčby k výraznému poškození zorného pole až k dramatickému snížení zrakových funkcí. Proto jsou nutné pravidelné oční kontroly (7).

Normotenzní glaukom (NTG) je stav, kdy exkavace (prohloubení) terče, ztráta vrstvy retinálních nervových vláken a defekty zorného pole se vyskytují stejně jako u jiných forem glaukomu, ale není zároveň zjištěno zvýšení NOT mimo statistické rozmezí normy. Na oku nenacházíme zjevnou jinou příčinu těchto změn. Pacienti s NTG tvoří heterogenní skupinu, ve které nezdědka důležitou úlohu sehrávají přidružené vaskulární oční i systémové faktory. V posledních letech zvažujeme i úlohu imunologie, zvláště u rychle progredujících pacientů.

Diagnostika primárního glaukomu otevřeného úhlu: základem pro stanovení diagnózy je podrobná **anamnéza** – zaměření na možné rizikové faktory: věk, rodinný výskyt, vysokou krátkozrakost (myopii), diabetes mellitus, systémovou hypertenzi či hypotenzi, vazospastické projevy (migrenózní cefalea, chladná akra – Raynaudův syndrom) a rasu. Dále oční onemocnění a úrazy, prodělané dětské nemoci. Zvažujeme i vliv metabolických a neurologických onemocnění a v neposlední řadě i životní styl (kouření, nadváha). Pacienti s glaukomem především normotenzní mají vyšší výskyt ischemických lézí (poruchy sluchu, němý infarkt myokardu, narušenou autoregulaci) (7). Zjišťuje se nekorigovaná a korigovaná zraková ostrost na dálku a na blízko, provádí se vyšetření na šterbinové lampě, biomikroskopické vyšetření očního pozadí a měří se nitrooční tlak – tonometrie. Zlatým standardem je Goldmanova aplanační tonometrie, která využívá principu oploštění určité plochy fluoresceinem obarvené a anestetikem znecitlivělé rohovky působením měřitelné síly. Avšak dnes nejčastější metodou vyšetření NOT je bezkontaktní tonometrie. Aplanace



proudu vzduchu oploští rohovku a počítač v přístroji z deformace rohovky vypočítá NOT. Vyšetření je rychlé, bezbolestné.

Hodnota výšky NOT by vždy měla být zvažována vzhledem k biomechanice rohovky. Omezený ale přece určitý význam má **pachymetrie** – měření centrální tloušťky rohovky (příliš tenká nebo příliš silná rohovka zkresluje výsledky měření NOT). Odpověď na případné výkyvy NOT poskytně denní měření (křivka NOT).

Dále se provádí **gonioskopie** – při vyšetření komorového úhlu speciální čočkou popisuje lékař jeho konfiguraci (otevřený nebo uzavřený komorový úhel), šíří a pátrá po přítomnosti patologických změn – např. pseudoexfoliace (PEX – šedobílé usazeniny v předním segmentu oka), pigment, novotvořené cévy a synechie (srůsty) v úhlu.

Statická automatická perimetrie nám umožňuje **vyšetřit zorné pole**. Technika počítačové perimetrie je založena na principu promítání světelné značky standardní velikosti s různými prahovými a podprahovými intenzitami. Počítač měří prahovou citlivost v různých bodech zorného pole a porovnává hodnoty senzitivity (aktuálního prahu citlivosti) k hodnotám normativním (Obr. 2 – Perimetr u pacienta s glaukomovým postižením).

Podrobně vyšetříme terč zrakového nervu **oftalmoskopicky** (Obr. 3 – Zrakový nerv u pacienta s glaukomovým postižením), ale i **analyzátory terče zrakového nervu – speciálními přístroji: GDx** (laserová skenovací polarimetrie – Obr. 4 – Vyšetření GDx u pacienta s glaukomovým postižením), **OCT** (optická koherentní tomografie – Obr. 5 – Vyšetření OCT u pacienta s glaukomovým postižením), **HRT** (skenovací laserová oftalmoskopie) a **HRT II** (Heidelberský retinální tomograf – Obr. 6 – Vyšetření HRT u pacienta s glaukomovým postižením). GDx měří tloušťku vrstvy retinálních nervových vláken s využitím polarizačních vlastností vrstvy nervových vláken. OCT pracuje s in-

fračerveným světlem a výsledkem jsou řezy s vysokou rozlišovací schopností. K dispozici jsou vyhodnocovací programy, které porovnávají aktuální měření s normativní databází a srovnávají data s předchozím vyšetřením (3, 6, 8, 9).

Pro stanovení diagnózy glaukomu je důležitý **komplexní pohled na pacienta, jeho věk a očekávanou délku života, oční nález, pokročilost glaukomových změn na terči zrakového nervu, zorné pole a přítomnost rizikových faktorů**. Zahajuje se léčba s cílem snížit NOT na hodnotu, při které bude onemocnění stabilizované.

Terapie primárního glaukomu otevřeného úhlu: v léčbě glaukomu se sledují tři cíle:

1. snížit nitrooční tlak na hodnotu „cílového tlaku“,
2. zabránit progresi poškození zrakového nervu,
3. minimalizovat vedlejší účinky a komplikace léčby.

Cílem terapie glaukomu je zachovat kvalitu vidění (zachovat zrakové funkce) **a neomezit** kvalitu života (terapie s minimálními nebo žádnými vedlejšími účinky s ohledem na délku životní prognózy a finanční zátěž).

Pro léčbu je zcela zásadní včasné odhalení glaukomu.

Léčba glaukomu

A. medikamentózní, B. laserová, C. chirurgická

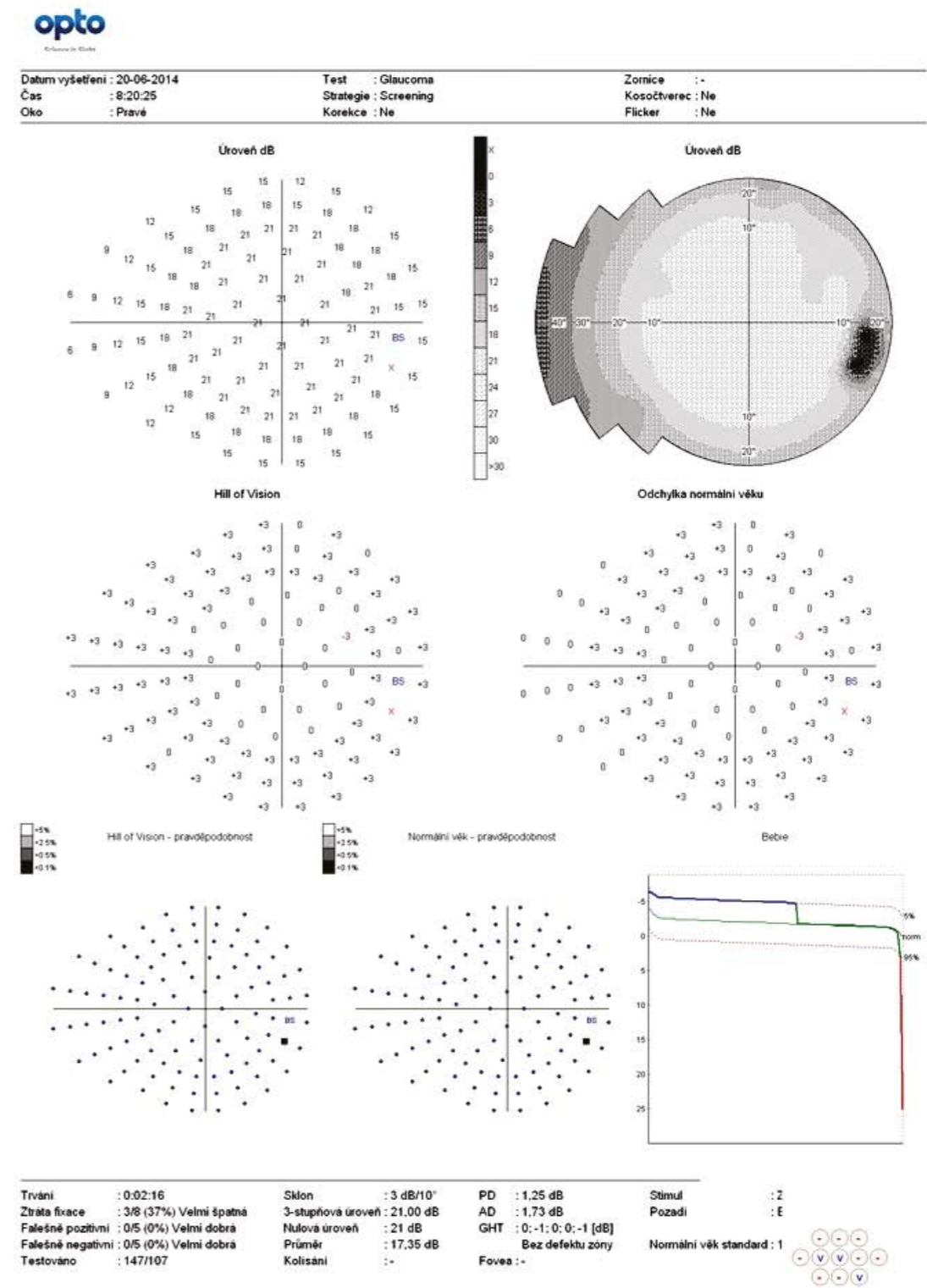
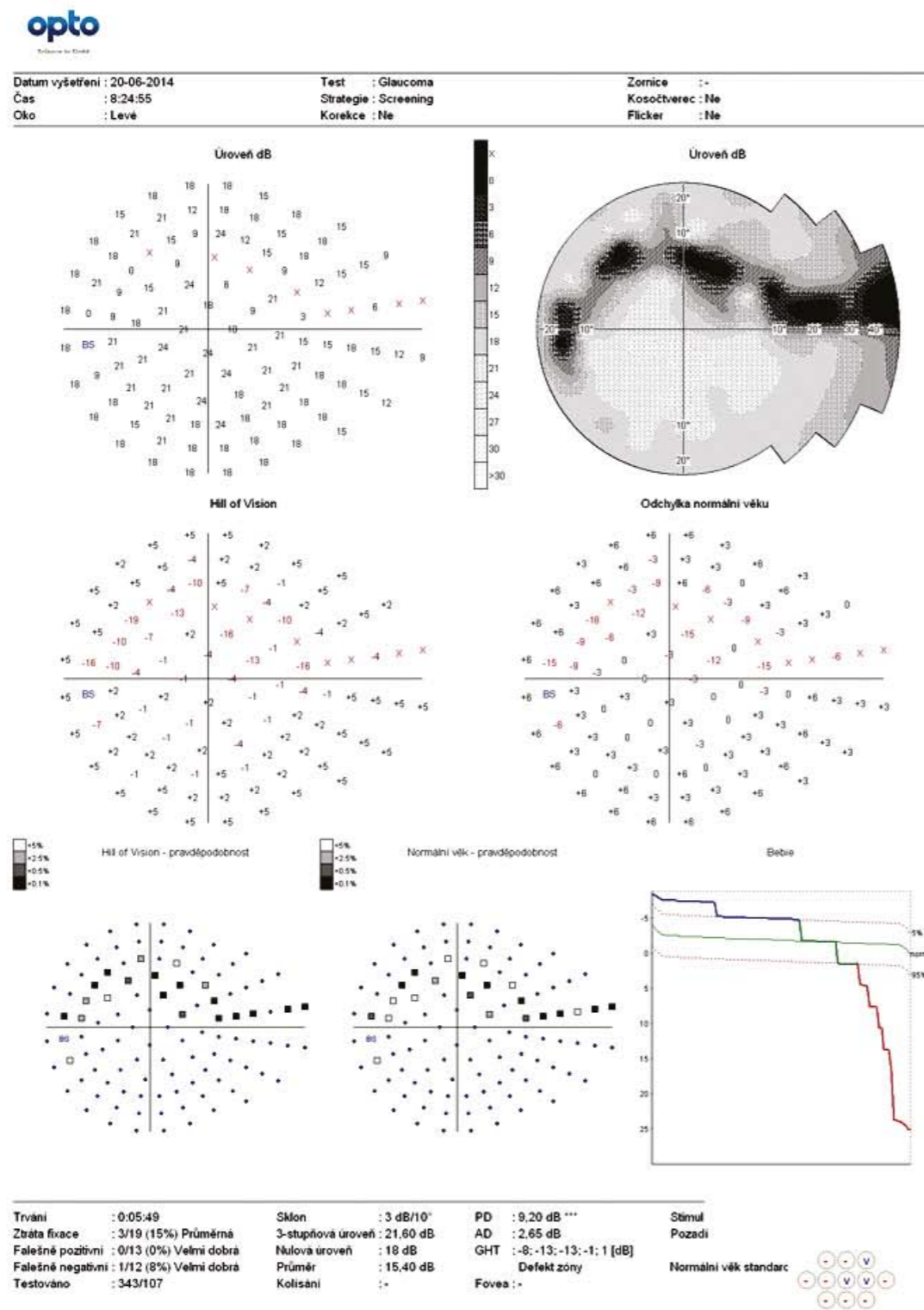
U primárního glaukomu s otevřeným úhlem je základní terapie medikamentózní (8, 9).

A. Medikamentózní léčba

V léčbě glaukomu jsou vhodné přípravky, které účinně snižují NOT a současně zlepšují průtok krve na očním pozadí a mají neuroprotektivní charakter.



Obr. 2. Perimetr u pacienta s glaukomovým postižením





Z farmakologického hlediska lze léčiva v léčbě glaukomu rozdělit na 3 hlavní skupiny – látky snižující tvorbu nitrooční tekutiny, látky ovlivňující odtok nitrooční tekutiny, látky osmoticky působící (hyperosmotika).

Dle způsobu aplikace se dělí na lokálně a celkově podávaná. Z farmakologického hlediska se uplatňují tyto skupiny: adrenergika (sympatomimetika), cholinergika (parasymptomimetika), inhibitory karboanhydrázy, prostaglandiny a prostamidy, kombinovaná léčiva a hyperosmotika (5, 8, 9).

Lokální medikace u glaukomu spočívá v aplikaci kapek na rohovku nebo lépe do spojivkového vaku (ne na kůži víček). Aplikace se provádí v určitou hodinu dle doporučení lékaře (v závislosti na mechanismu účinku léku), v množství jedna kapka do postiženého oka (Obr. 7 – Schéma správné aplikace očních kapek).

1. Látky snižující tvorbu nitrooční tekutiny

Betablokátory (adrenergní antagonisté), **sympatomimetika** (adrenergní agonisté), **inhibitory karboanhydrázy**.

Betablokátory (adrenergní antagonisté)

Jsou léky druhé volby v léčbě glaukomu, zejména u POAG.

Klasifikace betablokátorů vychází ze vztahu k adrenergním receptorům:

a) **Neselektivní betablokátory**

Působí na beta-1 i beta-2 receptory. Mají významný vliv na NOT, přestože vykazují mnoho celkových nežádoucích účinků. Mají účinek i na beta-2 receptory v bronších a beta-1 receptory v myokardu.

Zástupci jsou **timolol** (*Timoptol gtt. oph(th). 0,25%, Timoptol gtt. oph(th). 0,5%, Timolol-POS gtt. oph(th). 0,25%, Timolol-POS gtt. oph(th). 0,5% gtt.*

Obr. 3. Zrakový nerv u pacienta s glaukomovým postižením – bledý (atrofický terč), cévní branka nazálně



oph(th), Arutimol gtt. oph(th), Timo-Comod gtt. oph(th). 0,5%, Oftan Timolol gtt. oph(th). 0,5%...), levocabunolol hydrochlorid (Vistagan gtt.).

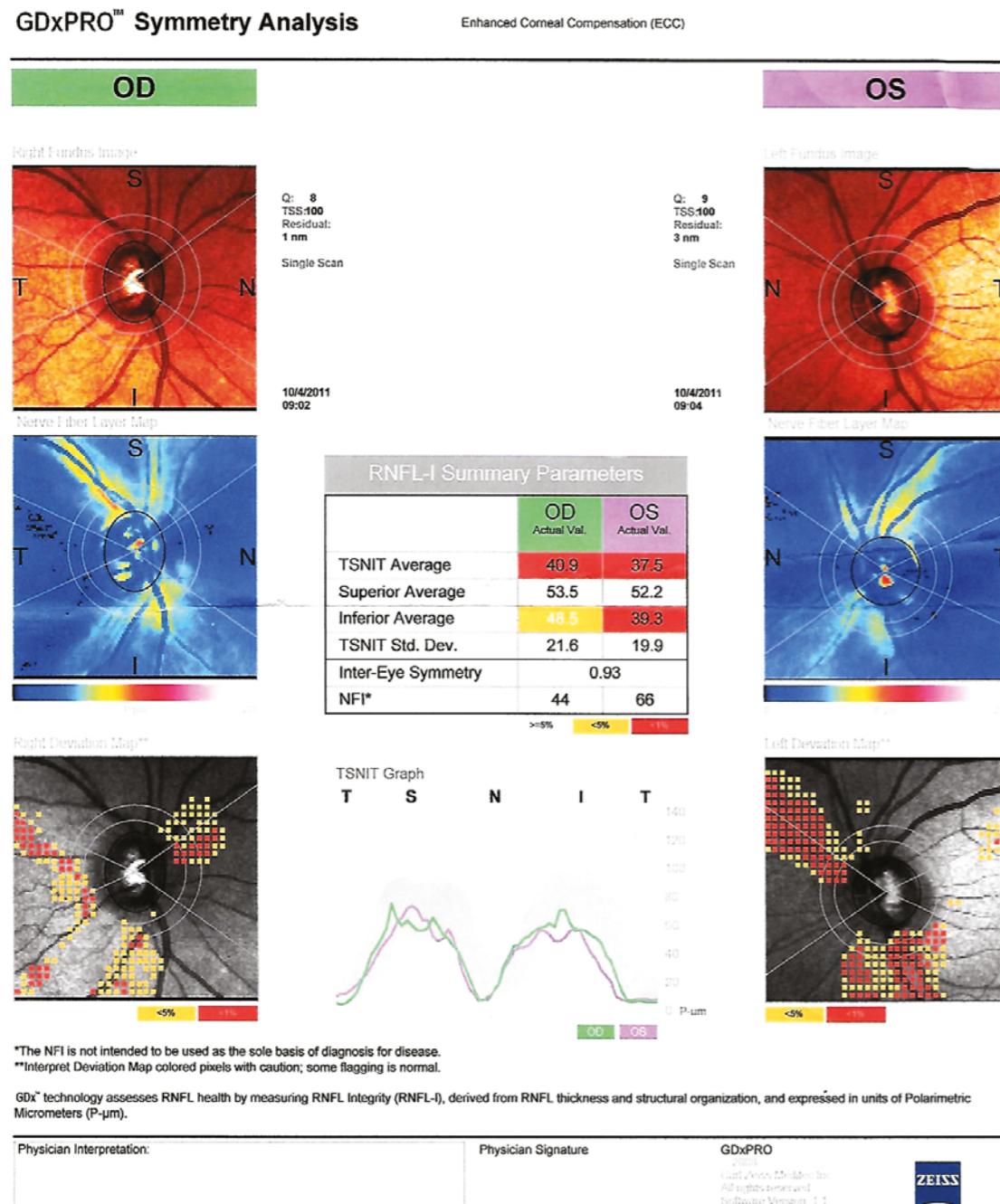
Výhody: dobrá snášenlivost, neovlivňují šíři zornice a tím ani vidění. Aplikace 1–2× denně.

Vedlejší účinky: poruchy srdečního rytmu (bradykardie, arytmie), změny krevního tlaku, riziko bronchospasmů a obstrukční dušnost. Dále ztráta libida, impotence, deprese, únava, svalová slabost, periferní otoky a vypadávání vlasů.

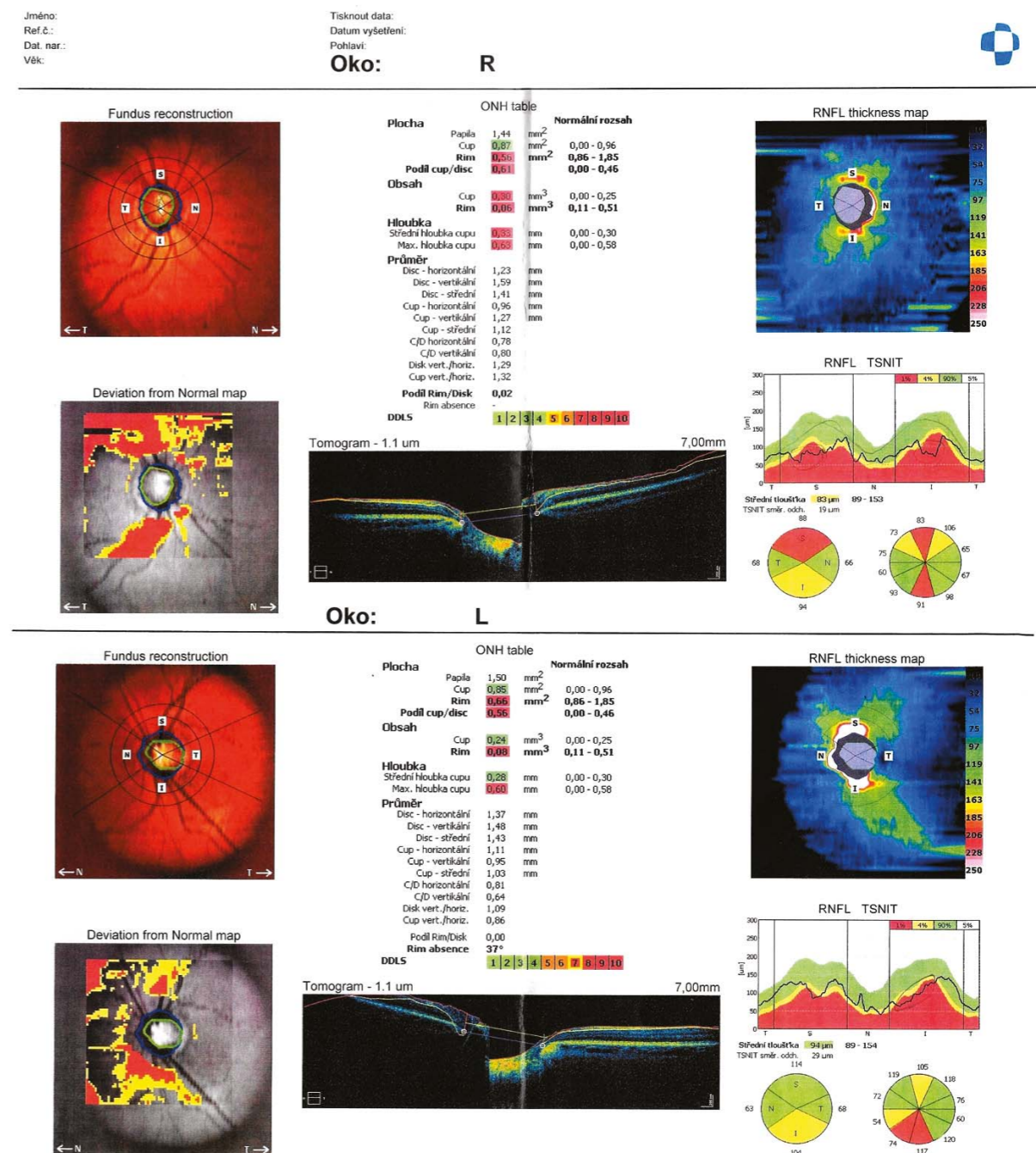
Kontraindikace: asthma bronchiale, CHOPN, A-V blok 2. a 3. stupně, sinusová bradykardie, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost.



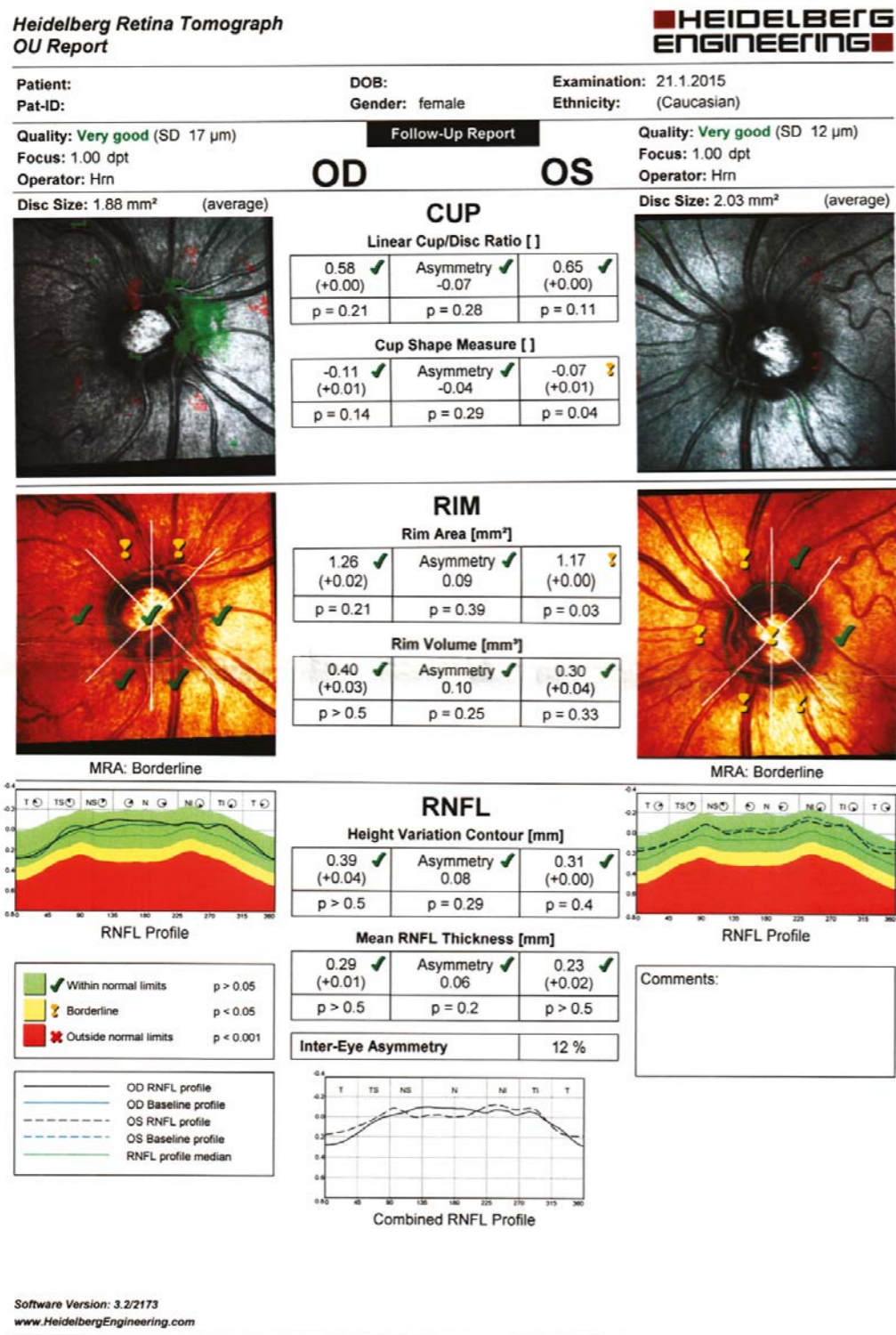
Obr. 4. a 5. Vyšetření GDx u pacienta s glaukomovým postižením



Vyšetření OCT u pacienta s glaukomovým postižením



Obr. 6. Vyšetření OCT u pacienta s glaukomovým postižením



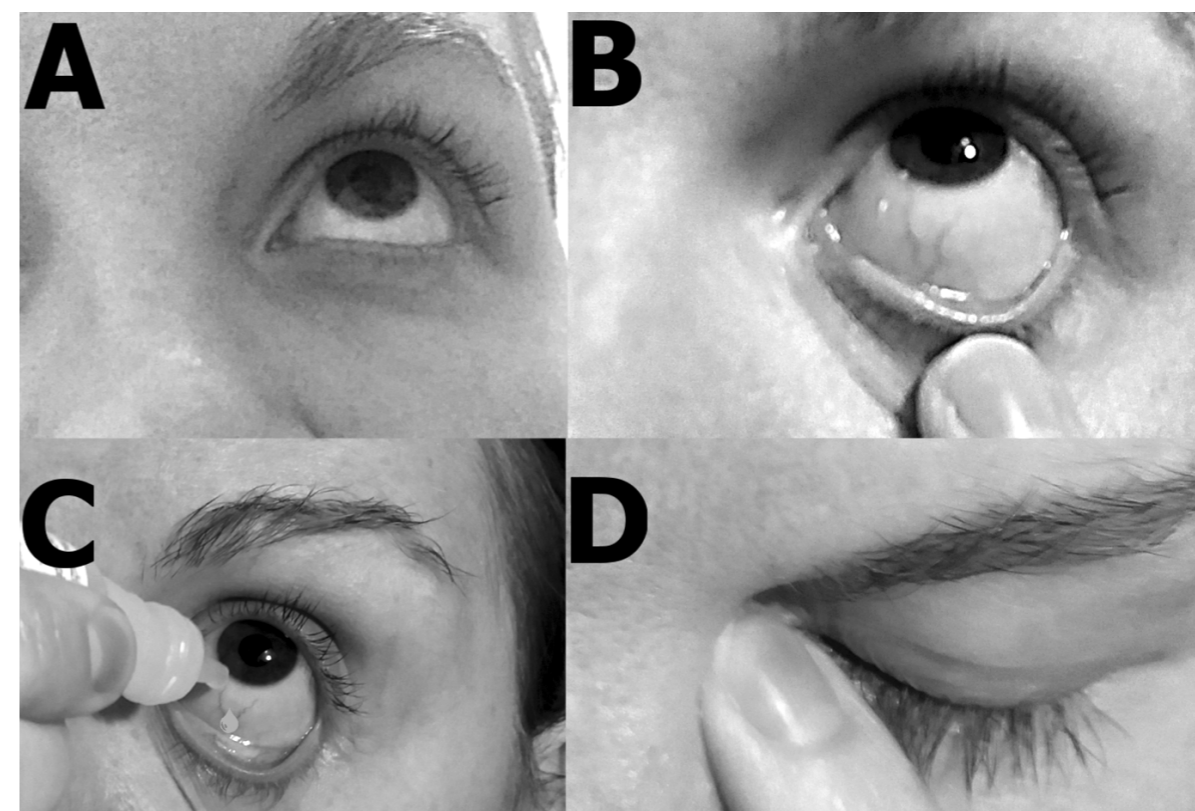
b) **Neselektivní betablokátory s ISA** (ISA = vnitřní sympatomimetická aktivita, tzn. parciální agonista)

Tyto látky blokují, ale také stimulují sympatický nervový systém.

Zástupcem je **karteolol** (*Arteoptic gtt., Carteol gtt...*) – má příznivý vliv na obsah lipidů v krvi. Aplikuje se 1x denně.

c) **Selektivní betablokátory s ISA** se používají u astmatiků jako lék druhé volby. Účinek těchto léčiv je o něco slabší než účinek timololu pro jeho selektivitu na beta-1 receptory (při tvorbě nitrooční tekutiny se především uplatňují beta-2 receptory). Blokují beta-1 receptory, méně beta-2. Selektivita je ale i přínosem léčby – pro zachování přirozené mikrocirkulace na očním pozadí.

Obr. 7. Schéma správné aplikace kapek





Zástupcem je **betaxolol** (*Betoptic gtt.*, *Betoptic S gtt.*), který se aplikuje 2× denně (3, 6, 8, 9).

Sympatomimetika (SM – adrenergní agonisté)

Jsou lékem třetí volby u pacientů s POAG a téměř u všech sekundárních glaukomů. Působí jako alfa a beta-adrenergní agonisté. Přes alfa-1 receptory v duhovce zvyšují odtok nitrooční tekutiny a způsobují mírnou mydriázu. Působením na alfa-2 receptory v řasnatém tělísku snižují tvorbu nitrooční tekutiny a zvyšují odtok uveosklerální cestou. Přes beta-1 a beta-2 receptory v řasnatém tělísku a trámčině zvyšují též odtok nitrooční tekutiny uveosklerální cestou.

Nežádoucí účinky: celkové – poruchy srdečního rytmu – tachykardie, arytmie, arteriální hypertenze, anorexie, bolesti hlavy. Z lokálních vedlejších účinků – hyperemie (překrvení) spojivek, pálení a slzení, mydriáza, cystoidní makulární edém (otok žluté skvrny), alergická blefarokonjunktivitida (zánět víček a spojivky), ukládání pigmentu v rohovce a spojivce. **Neselektivní SM** se již v léčbě glaukomu nepoužívají.

Alfa-2 selektivní SM mají méně nežádoucích účinků na kardiopulmonální systém. Do této skupiny patří **clonidin** (*Aruclonin gtt.*), **brimonidin** (*Alphagan gtt.*, *Luxfen gtt.*) – kapání 2× denně je v účinnosti o něco silnější než selektivní betablokátor, ale slabší než neselektivní. Mají tzv. duální charakter účinku, omezují tvorbu nitrooční tekutiny, ale také usnadňují uveosklerální odtok.

Vedlejší účinky: bolest hlavy, únava, ospalost, sucho v ústech, alergie (brimonidin).

Kontraindikace: u pacientů s inhibitory monoaminoxidázy a u malých dětí (6, 8, 9).

Inhibitory karboanhydrázy

Blokátory karboanhydrázy jako léčiva proti glaukomu jsou k dispozici od roku 1954. Nitrooční tenzi snižují pomocí metabolické acidózy. Jsou méně efektivní ve snižování NOT, proto jsou aplikovány zejména jako aditivní terapie k lékům první volby při lokální terapii primárních i některých sekundárních glaukomů s otevřeným úhlem.

Systémově podávané se používají ke krátkodobé léčbě glaukomu s uzavřeným úhlem, ke snížení NOT před chirurgickým výkonem u glaukomů s otevřeným i uzavřeným úhlem a při léčbě glaukomového záchvatu.

Nežádoucí účinky celkové jsou parestezie, poruchy sluchu, častější močení, hypokalemie, acidóza, urolitiáza, nechutenství, průjemy, poruchy krvetvorby, trombocytopenie, hemolytická anémie, únava, deprese, alergické kožní reakce.

Z lokálních vedlejších účinků: pálení, slzení a hyperemie spojivek.

Kontraindikace: při přecitlivělosti na účinnou látku a sulfonamidy, při těžší poruše jater, ledvin a nadledvin u systémově podávaných léčiv, u lokálních navíc při poruchách endotelu rohovky.

Výhody: dobrá snášenlivost, neovlivňují šíři zornice a tedy ani akomodaci.

Systémové – acetazolamid (*Diluran tbl.*).

Lokální – dorzolamid (*Trusopt gtt.*) – aplikace 3× denně – lze u astmatiků, zlepšuje oční perfuzi a **brinzolamid** (*Azopt gtt.*) – kapání 2× denně (6, 8, 9).

2. Léky ovlivňující odtok nitrooční tekutiny

Cholinergika (parasympatomimetika), adrenergní agonisté, analogy prostaglandinů a prostamidy.



Cholinergika

Nejznámějším cholinergikem je nejstarší antiglaukomatikum **pilocarpin**, extrakt alkaloidu z listů jihoamerického keře (*Pilocarpus microphyllus*), který byl použit k léčbě glaukomu již v roce 1876.

Používá se k řešení glaukomového záchvatu a u primárního glaukomu s uzavřeným úhlem je lékem první volby. K **nežádoucím účinkům** patří mióza, akomodační spasmus (bolest hlavy, šubání v oku, pocit periorbitální a orbitální bolesti) a myopizace. Dále hyperemie spojivek, pálení, řezání, zhoršené vidění, kataraktogenní působení, pigmentové cysty při zornicovém okraji, zadní synechie a pupilární blok.

Z celkových vedlejších účinků: bronchospasmus, edém plic, zvýšené slinění a pocení. Mohou zhoršit celkový zdravotní stav pacientů s kardiopulmonálními a střevními chorobami. Omezují schopnost řízení motorových vozidel (6, 8, 9).

Parasympatomimetika (přímá cholinergika) – pilokarpin hydrochlorid – přírodní alkaloid (*Pilogel HS gel. oph.*).

Toho času dostupný pouze Pilocarpinii oculogettae magistraliter 1–4% (v praxi používaný převážně 1% a 2%), *Pilogel HS* a kombinovaná léčiva – *Fotil gtt.* a *Fotil forte gtt.* – kapání 2–4× denně.

Analogy prostaglandinů a prostamidy

Jedná se o nejmodernější antiglaukomatika. Používají se v léčbě POAG a nitrooční hypertenze jako léky první volby.

Tyto léky snižují nitrooční tenzi usnadněním odtoku nitrooční tekutiny především uveosklerální cestou. Aplikují se 1× večer (z důvodů maximálního efektu do 8–10 hodin), mohou se kombinovat s jinými antiglaukomatiky.

Lokální vedlejší účinky: Pocit cizího tělíska v oku, pálení, svědění, štípání, slzení očí a hyperemie spojivek. Po dlouhodobé aplikaci způsobují benigní změny na duhovce, ztmavnutí kůže v okolí očí a zvýrazňují růst řas (6, 8, 9).

Zástupci jsou **latanoprost** – analog prostaglandinu F2 – (*Xalatan gtt.*), **travoprost** – (*Travatan gtt.*) a **bimatoprost** – (*Lumigan gtt.*) a nově antiglaukomatika bez konzervačních látek – **tafluprost** (*Taflotan gtt.*) a dále je na trhu množství generik (např. latanoprost – *Monopost gtt.* – také bez obsahu konzervancí).

3. Hyperosmotické látky

Podávají se p.o. či i.v. Díky rychlému a výraznému snížení NOT jsou přednostně aplikovány při akutních stavech a v případech, kdy se požaduje urychlená redukce extrémně zvýšeného NOT. Jejich podání může vyvolat zvýšenou zátěž pro srdce, ledviny i játra, a proto bychom měli pacienty s onemocněním těchto orgánů monitorovat. Také u diabetiků mohou zvýšit hladinu krevního cukru.

Nežádoucí účinky: zvýšená diuréza, dehydratace, poruchy vodní a elektrolytické rovnováhy, pocit žízně a sucha v ústech, bolesti hlavy, poruchy vidění, nauzea, zvracení, u vyšších dávek neurotoxicita a acidóza.

Zástupci jsou: **glycerol** – aplikuje se p.o., **50%** v dávce 1–1,5 g/kg hmotnosti.

Manitol – i.v. v dávce 2 g/kg hmotnosti, podává se při akutním glaukomovém záchvatu a také před nebo během nitrooční operace k účinnému snížení NOT (3, 6, 8, 9).

Fixní kombinace

K dispozici jsou také fixní kombinace léčiv z různých tříd. Ze studií jsou prokázány nižší náklady, zvýšení adherence pacienta a účinnější snížení



NOT než jednotlivou monoterapií či aditivní terapií, kde je každé léčivo aplikováno samostatně.

Patří sem *Combigan* (0,5% timolol + brimonidin), *Cosopt* (0,5% timolol + dorzolamid), *Azarga* (0,5% timolol + brinzolamid), *Simbrinza* (brinzolamid + brimonidin), *Ganfort* (0,5% timolol + bimatoprost), *Fotil* (0,25% timolol + 2% pilokarpin), *Fotil-forte* (0,5% timolol + 4% pilokarpin), *Xalacom* (0,5% timolol + latanoprost) a *Duotrav* (0,5% timolol + travoprost).

V poslední době upřednostňujeme i současné podávání léčiv s neuroprotektivním účinkem (např. lék s extraktem ginkgo biloba – Egb 761). V budoucnu se v konzervativní léčbě glaukomu patrně uplatní také inhibitory syntetázy oxidu dusnatého, antioxidanta či bílkoviny tepelného šoku (3).

Obrovský pokrok farmakologické léčby glaukomu umožnil významně snížit počet glaukomových operací. V konzervativní terapii glaukomu se lékem první volby staly prostaglandiny, které z této pozice postupně odsunuly široce využívané beta-blokátory. Stoupl význam a nabídka fixních kombinací antiglaukomových léčiv, které jsou pro pacienta pohodlnější.

Pro pacienty s alergickými potížemi na konzervační stabilizátory můžeme předepisovat formu aplikace SDU (single dose unit) – bez konzervantů.

I představa ideálního léku se velmi různí z pohledu výrobce, očního lékaře a především pacienta.

Výrobce se snaží o maximální efekt léčiva na snížení NOT. Důležitý je i tzv. „contact time“, dostatečná délka působení a minimum vedlejších účinků.

Pro oftalmologa je představa ideálního léku v dostatečném působení na NOT a současné stabilizaci mikrocirkulace na očním pozadí spolu s možným působením na neurodegenerativní proces zániku gangliových buněk a vláken

zrakového nervu. Pacientova představa o léčbě glaukomu se zcela odlišuje od naší. Již samotná diagnóza znamená pro pacienta stres. V době záchytu onemocnění je pacient prakticky bez obtíží, nemá problémy s rizikovými faktory ani s raným stadiem onemocnění, a my ho zatížíme četností kapání, pravidelnými prohlídkami a časově náročnými vyšetřeními (7) (tabulka 2).

B. Laserová léčba (Laserová trabekuloplastika, selektivní laserová trabekuloplastika SLT, laserová iridotomie LI, cyklofotokoagulace).

Do oftalmologické praxe byly lasery zavedeny v 70. letech a využívají se jak v diagnostice, tak především v terapii.

Laserové výkony jsou pacienty velmi dobře snášeny, pro své minimální komplikace jsou pro oko bezpečnými metodami, které lze dle potřeby opakovat. Pokud není laserový zákrok účinný, není překážkou pro následné chirurgické výkony. Výhody laserové léčby glaukomů jsou nesporné při různých alergiích na léčiva, při těžkém somatickém stavu pacienta, je-li operace kontraindikována z různých důvodů.

K dalším výhodám laserové léčby glaukomů oproti standardním chirurgickým výkonům patří její minimální traumatizace, lze ji provádět v ambulantních podmínkách, postačuje jen instilační anestezie oka a pacienti zůstávají v období léčení práce schopni a laserové výkony se dají opakovat. Přístupuje se k ní většinou až po selhání farmakologické léčby (s výjimkou LI u akutního glaukomu, glaukomu s úzkým úhlem či s uzavřeným úhlem). Laserovým zákrokem lze zlepšit odtok trámčinou nebo snížit sekreci komorové tekutiny (1, 2, 9).

Nejpoužívanějším laserovým zákrokem je **laserová trabekuloplastika (LTP), a to buď argon laserová trabekuloplastika (ALT), nebo selektivní laserová trabekuloplastika (SLT)**, s výsledným efektem na zlepšení odtoku


Tab. 2. Nežádoucí účinky a kontraindikace antiglaukomatik

Antiglaukomatika	Nežádoucí účinky	Kontraindikace
Selektivní SM – brimonidin	Lokální: přední uveitida (zánět živnatky), hyperemie (překrvení) spojivek, syndrom suchého oka, alergická blefarokonjunktivitida (zánět víček a spojivek) Celková: kardiovaskulární a respirační jsou minimální, únava, spavost, bolest hlavy, sucho v ústech	u pacientů léčených inhibitory monoaminooxidázy, kojení, malé děti
Betablokátory	Lokální: pocit suchého oka, hyperemie spojivek, keratopathia punctata (tečkovité postižení rohovky), alergická blefarokonjunktivitida Celková: oběhové (bradykardie, poruchy A-V převodu, arytmie, zhoršení kardiální insuficience, palpitace, hypotenze, kolísání krevního tlaku, vazospazmy) <ul style="list-style-type: none"> ■ respirační (dýchací obtíže, zhoršení stávajících dechových obtíží, bronchospasmus) ■ CNS – psychické poruchy (deprese, únava, insomnie, noční můry) ■ metabolické (svalová slabost, zhoršení stavu u myastenie gravis, hypoglykemie, přibývání na váze, padání vlasů) ■ sexuální (impotence, porucha libida – zejména u mladších jedinců) 	hyperreaktivita bronchů, bronchiální astma, CHOPN, srdeční selhání, kardiogenní šok, sinusová bradykardie, A-V blok 2.–3. stupně, těžká alergická rinitida, dystrofie rohovky (primární onemocnění rohovky bez zánětlivého či systémového onemocnění), relativní – těhotenství, kojení
Prostaglandiny, prostamidy	Lokální: hyperemie spojivek – obvykle mírná, pigmentace duhovky – ireverzibilní, tmavé pigmentované halo víček a okolí víček, prodloužení řas, ztmavění, ztlustění a množení řas, iritida (zánět duhovky), cystoidní makulární edém (otok žluté skvrny)	kojení relativní – těhotenství
Inhibitory karboanhydrázy	Lokální: kožní: svíravé kožní pocity, alergická reakce kůže víček – zarudnutí, svědění, otoky, oční: keratitis punctata, pálení a bodání očí Celková: poruchy chuti, hořká chuť v ústech, gastrointestinální diskomfort, nechutenství, bolesti hlavy, pocit únavy, parestzie, poruchy sluchu, častější močení, hypokalemie, acidóza, urolitiáza, poruchy krvetvorby, trombocytopenie, hemolytická anémie, únava, deprese	přecitlivělost na sulfonamidy, těžké poruchy funkce ledvin, nadledvin, jater, hyperchloremická acidóza (acetazolamid, dorzolamid), těhotenství – 1. trimestr, kojení (acetazolamid), endotelopatie (onemocnění nejvnitřnější vrstvy rohovky) (dorzolamid, brinzolamid), relativně těhotenství (brinzolamid), podávání dětem (dorzolamid)
Parasympatomimetika	Lokální: mióza, akomodační spasmus (bolest hlavy, šubání v oku, pocit periorbitální a orbitální bolesti) a myopizace, hyperemie spojivek, pálení, řezání, zhoršené vidění, kataraktogenní působení, pigmentové cysty při zornicovém okraji, zadní synechie (srůsty) a pupilární blok Celkové: bronchospasmus, edém plic, zvýšené slinění a pocení	těhotenství, kojení, iritida (zánět duhovky) – iridocyklitida (zánět duhovky a řasnatého tělíska) a další stavy, kdy je mióza kontraindikována



tekutiny trámčinou. ALT se provádí argonovým laserem v jednom či dvou sezeních, do trabekulární trámčiny se umístí cirkulárně 50 až 100 laserových bodů, velikost bodu je přibližně 50 μm , tedy 1/20 mm. Zákrok trvá několik minut, provádí se u štěrbinové lampy se speciální čočkou po aplikaci lokálního anestetika.

SLT je efektivnější, neboť využívá krátkých světelných pulzů nízké energie směřovaných na výrazně pigmentové buňky s vysokým obsahem melaninu, zatímco ostatní buňky trámčiny zůstávají nedotčeny. Zdrojem záření je Nd YAG laser. Zákrok je šetrnější a nezvyšuje riziko vzniku periferních předních synechií (srůsty mezi přední plochou duhovky a rohovkou), lze ji proto několikrát opakovat a použít i u pacientů po neúspěšné ALT.

Indikací k LTP jsou pacienti s diagnózou primárního glaukomu s otevřeným úhlem, sekundárního glaukomu pseudoexfoliativního a sekundárního glaukomu pigmentového, ale lze jej provést pouze u glaukomů s otevřeným úhlem.

Laserová trabekuloplastika jako alternativní léčba k léčbě konzervativní má evidentně nedostatečně dlouhý efekt, ale může dočasně omezit potřebu medikace. Laserová léčba nenahrazuje, ale pouze doplňuje lokální terapii.

Kontraindikována je u velmi úzkého úhlu a u zánětlivě změněných očí (2, 3, 6, 9).

C. Chirurgická léčba glaukomu

Cílem chirurgické léčby je snížení NOT buď **zlepšením odtoku nitrooční tekutiny** vytvořením komunikace mezi přední komorou a podspojivkovým prostorem:

- filtrující operace penetrující – trabekulektomie (operace, při které se vytvoří štěrbinovitý otvor umožňující odtok tekutiny z přední komory oční do podspojivkových prostor), trabekulotomie (obdoba trabekulek-

tomie, pouze u dětí), iridektomie (operační odstranění části duhovky), drenážní implantáty

- filtrující operace nepenetrující – hluboká sklerektomie (chirurgické odstranění části bělimy), viskokanalostomie, operační techniky s implantáty,

nebo **snížením její tvorby** (cyklokryokoagulace řasnatého tělíska – destrukce řasnatého tělesa mrazem, laserová cyklodestrukce – destrukce řasnatého tělesa laserem) (5, 9).

Běžný je takový postup v léčbě glaukomu, kdy z počátku se použijí lokální antiglaukomatika či laserová léčba, a filtrující operace se provádí až tehdy, kdy se konzervativně nedaří dosáhnout cílového tlaku.

Při záchytu pacienta s pokročilým nálezem glaukomové neuropatie a funkčními změnami v zorném poli by se neměla dlouho měnit strategie lokální léčby a včas by měl být proveden zásah operační.

Indikací k chirurgické léčbě jsou pacienti, u kterých konzervativní monoterapie či maximálně terapie dvěma léčivy a jedenkrát provedená LTP nekompenzují glaukomové onemocnění. V praxi to znamená, že dochází k progresi změn zrakových funkcí i při tzv. normálních hodnotách NOT. Dále jsou k operaci indikováni pacienti, kteří nedodržují léčebný režim nebo nemohou užívat příslušnou lokální terapii. Průběh glaukomového onemocnění jednoho oka může být návodem, kdy operovat oko druhé.

Otázka primární trabekulektomie zůstává stále spornou a je zvažována převážně u mladých myopů a pacientů s pigmentovým glaukomem.

Cílem chirurgického výkonu by mělo být zastavení progresu glaukomového poškození zrakového nervu – zachování zraku a zejména zorného pole dosažením dostatečně nízkého cílového tlaku nutného ke stabilizaci zrakových funkcí.



Vždy je třeba zvážit pacientův věk, jeho celkový zdravotní stav, stav druhého oka a individuální formu glaukomu na straně jedné a riziko komplikací perioperačních (krvácení, maligní glaukom, těžká hypotonie), komplikací pooperačních (makulární edém – otok žluté skvrny, hypotonie a klinicky ztráta zbytků zorného pole) a urychlení změn na čočce (dřívější vznik šedého zákalu) na straně druhé. Vzhledem k tomu, že riziko komplikací je poměrně vysoké, je potřeba pacientovi situaci podrobně vysvětlit (7, 9).

Penetrující filtrující operace

Trabekulektomie (TE) je považována za nejčastější filtrační operaci a zlatý standard u většiny případů nejběžnějšího typu glaukomu – primárního glaukomu s otevřeným úhlem. Ve stěně oka se vytvoří štěrbinovitý otvor umožňující odtok tekutiny z přední komory oční do podspojivkových prostor. Po odpreparování části spojivky se vytvoří sklerální lalok. Na hranici s rohovkou se část tkáně s trabekulem vytne. Poté se provede periferní iridektomie – vytne se část duhovky (aby se neuskřínul kořen duhovky ve vytvořeném otvoru). Odklopená sklerální lamela se uzavře zanořenými stehy a nitrooční tekutina může touto uměle vytvořenou cestou odtékat pod spojivku, kde se vytvoří filtrační polštářek a tekutina se vstřebá. Operace se provádí v lokální anestezii.

Technika operace byla v uplynulých letech stále zlepšována, z čehož vyplývá také nižší výskyt bezprostředních pooperačních komplikací, jako je mělká přední komora, ablace cévnatky a hypotonie. Nejzávažnější komplikací filtračních operací je časná endoftalmitida (těžké zánětlivé poškození nitroočních struktur). Mezi vážné komplikace patří také hemoftalmus (krvácení do sklivce) s trakční amocí sítnice (odchlípení sítnice) a hypotonická makulopatie. Hlavním a nejčastějším problémem dnešní chirurgické terapie glaukomu je však komplikované hojení rány se zjizvením výtokové oblasti. Problémy

s tvořením jizevnatě změněného filtračního polštářku se dají minimalizovat použitím antimetabolitů při operaci i následně v pooperační péči.

Používané antimetabolické látky, jako je například mitomycin C nebo 5-fluorouracil, jsou však také spojeny s dalšími komplikacemi. Proto jejich výběr, dávkování a dobu podávání je nutno zvážit s ohledem na riziko zjizvení u každého pacienta individuálně (2, 5, 9).

Nepenetrující filtrující operace

Nepenetrující operace (hluboká sklerektomie) jsou účinné a spojené s menším počtem komplikací, avšak snížení NOT nebývá většinou tak výrazné jako při technice trabekulektomie. Během zákroku se odstraňuje hluboká vrstva skléry a část Schlemmova kanálu, vzniklý prostor se ev. vyplní speciálním viskoelastickým materiálem. U těchto operací bývá zachována tenká trabekulo-descemetická membrána, přes níž filtruje tekutina z nitra oka a vzniká tzv. sklerální jezírko. Počet komplikací je ale menší než u trabekulektomie (2, 5, 9).

Drenážní implantáty – chlopně (koncept destičky a trubičky) – se používají u refrakterní formy glaukomu, kde selhaly jiné filtrující procedury, nebo primárně u neovaskulárních glaukomů. Odvádějí nitrooční tekutinu z oka, a tím snižují nitrooční tlak.

V posledních letech byla vyvinuta řada implantátů, které mají za cíl zlepšit výsledek chirurgického zákroku.

Molteno – První a nejznámější glaukomový drenážní implantát, který v roce 1969 poprvé popsal Anthony Molteno.

Ologen – představuje implantát, jehož matrice má porézní strukturu tvořenou zesítěným lyofilizovaným atelokolagenem typu I a glykosaminoglykanem. Ologen zlepšuje stav pojivové a epitelové tkáně v místech poškození, zeslabení nebo rozvolnění. Opěrná matrice předchází nejen



vzniku jizev, ale vytvořením struktury zralého puchýřku (blebu) funguje současně jako dynamický fyzický a fyziologický rezervoárový systém oční komory. Během 2 měsíců je kolagenová matrice Ologen biologicky odbourána.

Aquaflow – představuje kolagenový implantát zvířecího původu. Jeho velikost a tvar odpovídá zrnku rýže a je umístěn jako distanční vložka v incizi skléry, která je tvořena během sklerektomie.

Healaflow – je síťovina kyseliny hyaluronové, netoxická a vysoce purifikovaná. Díky gelovité struktuře funguje jako výplňový materiál, který vytváří kapsu, kterou může proudit nitrooční tekutina z oka. Přidává se pod záklopku v bělimě a spojivkový puchýř. Absorbuje se po 6–9 měsících, kdy jsou již tkáně zahojeny a nesrostou a odtoková cesta zůstává neustále otevřena. HealaFlow usnadňuje hojení a snižuje pooperační komplikace, také udržuje prostor mezi očními vrstvami, zabraňuje jejich srůstu a zvyšuje dlouhodobou úspěšnost operace. Také potlačuje fibrózu a zánět. Dlouhodobě snižuje NOT a po injekci HealaFlow u 80 % pacientů dochází ke snížení potřeby další léčby kapkami (2).

Ex-press – miniaturní filtrační zařízení (vyráběný s nebo bez ventilu) umožňuje odtékání nitrooční tekutiny z přední komory u penetrujících operací. Využití mikroimplantátu Express je schváleno u pacientů, u kterých selhaly konvenční i chirurgické metody léčby. Tento typ operace má prokazatelně menší rizika pooperačních komplikací (především hypotonie).

Ahmedova chlopeň – glaukomový implantát se skládá z velmi malého plátku (destičky) s unikátním chlopňovým systémem, který reguluje NOT. Ke snížení NOT dochází bezprostředně po jeho zavedení. K plátku je připojena trubička, která napomáhá odtoku nitrooční

tekutiny z oka, čímž NOT snižuje. Chlopňovité provedení zajišťuje samoregulaci podle toho, jak se mění tlak v oku způsobený tokem nitrooční tekutiny. Díky přesné kontrole množství nitrooční tekutiny, která je propuštěna chlopni, nedochází k žádnému nadměrnému odtoku z oka, což by jinak znamenalo závažný problém. Ahmedův glaukomový implantát je umístěn na vnější stranu oka a poskytuje dlouhodobou kontrolu NOT s úspěšností okolo 90 %. Implantaci lze provádět ambulantně za použití lokálních anestetik při penetrujících operacích. **T-flux** patří k neresorbovatelným implantátům používaných při nepenetrujících operacích. Jde o speciální drenážní implantát vyrobený z vysoce hydrofilního akrylátu, který má velmi příznivé biokompatibilní vlastnosti, udržuje permanentní intrasklerální prostor a zabraňuje nežádoucím adhezím (2).

Dále nutno zmínit i další používané implantáty Baerveldt, Krupin, Shocket atd.

Do budoucna bude zřejmě snaha vyvíjet operační techniky s co největší efektivností pro snížení NOT při co nejšetřnějším zásahu do oka.

Cyklokryoterapie je destrukce části řasnatého tělíska transsklerálním zmrazením a je doporučována u refrakterních forem glaukomu (např. sekundárních, neovaskulárních glaukomů) s nízkým vizem, nebo u bolestivých glaukomů různých typů. Výkon se provádí v lokální anestezii, vždy prvotně pouze v jedné polovině řasnatého tělesa pomocí 5–6 transsklerálních aplikací kryosondou při teplotě -60 až -70 stupňů po dobu 60 sekund (5, 9).

Kombinovaná operace katarakty a glaukomu

Pokud má pacient kataraktu s NOT, který je jen mírně zvýšen, a nemá žádné glaukomové postižení, pak je obvykle provedena jen operace ka-



tarakty. Je-li primárním problémem glaukom a čočka je mírně zkalená, pak se obvykle provádí jen trabekulektomie. Pokud musí být provedeny oba zákroky, zvažuje se kombinovaný zákrok. Pokud představuje glaukom vážnější problém, provede se nejdříve operace glaukomu a operace katarakty se odsune na pozdější dobu.

Moderní léčba je účinná ve většině případů glaukomu, ale nikdy nedokáže odstranit již vzniklé poškození zrakových funkcí. V optimálním případě se vývoj zastaví (3, 5, 9).

Nutno zmínit ve zkratce ještě sekundární glaukomy

U sekundárních glaukomů je hlavní příčinou poškození zrakového nervu – stejně jako u primárních glaukomů – zvýšený NOT. Toto zvýšení bývá v důsledku změny anatomických poměrů v oku v důsledku jiného očního nebo systémového onemocnění.

K příčinám patří např. oční záněty (zánět duhovky a řasnatého tělíska – iridocyklitida), oční traumata (subluxace čočky – čočka je pouze mírně vychýlena mimo osu oka, nitrooční krvácení), cévní příčiny – okluze centrální retinální žíly, oční nádory, např. retinoblastom, iatrogenní příčiny – nasazená medikace (např. kortikosteroidy, nitrooční léčiva), operace...

Glaukomy iatrogenně způsobené: Zvláštní skupinu tvoří **steroidní glaukom** v důsledku tzv. biologického edému v odtokových cestách trabekulární trámčiny při lokálním i systémovém podávání kortikosteroidů. Elevace NOT v tomto případě souvisí s užíváním **kortikosteroidů**. Vzniká u citlivých jedinců – tzv. responders, u cca 40 % populace je vzestup NOT o 5 torrů, u 4–6 % populace o 15 torrů a více. Ke zvýšení NOT může dojít již během několika dnů od nasazení terapie steroidy,

nejčastěji po 4–6 týdnech od začátku léčby. Steroidy zvyšují odtokový odpor v trabekulu.

Nekontrolované dlouhodobé podávání nosních kapek a inhalačních přípravků s kortikosteroidy patří k rizikovým faktorům a pacient by měl být důkladně vyšetřen pro další rizikové faktory.

NOT se většinou vrací k hodnotám v mezích normy a není zapotřebí nasazovat antiglaukomovou terapii. Ale jsou popisovány případy, kdy NOT zůstává vyšší, a zde se předpokládá, že se „demaskoval“ již existující a doposud neprokázaný glaukom. Nejvýraznější účinek na vzestup NOT má dexametason, betametason a prednison, menší fluorometolon.

Pacienti s primárním glaukomem otevřeného úhlu nebo s predispozicí k jeho vzniku mají vyšší riziko zvýšení NOT po steroidech a následně vzniku steroidního glaukomu. V terapii dle možností je snaha o postupné snížení až vysazení steroidů, nebo snížení jejich koncentrace či dávky či výměna steroidu za lokální nesteroidní antiflogistikum. Nutná je zde mezioborová spolupráce. Dále jako u POAG – nasazení antiglaukomové léčby, popřípadě laserová trabekuloplastika či chirurgický výkon.

Riziko zvýšení NOT po **nitrooční aplikaci léčiv anti-VEGF** (protilátky proti růstovým faktorům, VEGF – vascular endothelial growth factor, homodimerický glykoprotein patřící do skupiny růstových faktorů, vyskytuje se v několika izoformách), jako je bevacizumab, ranibizumab a aflibercept, je vyšší u pacientů s již stanovenou diagnózou glaukomu (3,5–15 %).

Vzestup NOT nastupuje již po několika minutách, je většinou přechodný a normalizuje se do hodiny po aplikaci. Rizikovní pacienti jsou dlouhodobě sledováni. Příčina je stále zkoumána. Pravděpodobně určitý vliv je přičítán toxickému poškození endotelu trabekulární trámčiny.



Závěr

Ze současných znalostí jednoznačně vyplývá, že u glaukomu jednotlivé rizikové faktory zvyšují pravděpodobnost vzniku a progresu onemocnění. Důraz klademe na co nejčasnější záchyt onemocnění a volbu optimálního terapeutického postupu. Pouze tak lze předejít postupnému poklesu zrakových funkcí. Je zapotřebí pacientovi vždy zdůraznit, že glaukom nelze

ani vyléčit, ani odoperovat. Naší snahou je onemocnění tzv. stabilizovat, nastavit takové podmínky v oku, při kterých nedochází k dalšímu poškození (především tzv. cílový NOT). Proto je velmi důležitá mezioborová spolupráce a preventivní oční prohlídky doporučené praktickým lékařem u pacientů starších 40 let, zejména mají-li pozitivní rodinnou anamnézu glaukomu.

LITERATURA

1. Flammer J. Glaukom: průvodce pro pacienty. Praha: Triton, 2003: 417 s.
2. Grehn F. Surgery of primary open angle glaucoma. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2008; 225(1): 30–38 p.
3. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology a systematic approach. 6th edition. Elsevier limited, 2007: 192–269 p.
4. Kolektiv autorů. Diagnostika a léčba očních chorob v praxi. The Wills eye manual. Praha : Triton, 2004: 187–193 s.
5. Kuchynka P, a kol. Oční lékařství. Praha: Grada Publishing, a. s., 2007: 555–606 s.
6. Kraus H, Karel I, Růžičková E. Oční zákaly. Praha: Grada Publishing, a. s., 2001: 95–144 s.
7. Pešková H. Medikamentózní léčba glaukomu. SANQUIS č.31/2004: 20 s.
8. Růžičková E. Glaukom – Farmakoterapie pro praxi. Praha: Maxdorf, 2006: 96 s.
9. Štrofová H, Sedláček K, Varcholová D, Žigmondová V. Glaukom, včasná diagnóza a terapie. Primární glaukom. Praha: Mladá fronta, Postgraduální medicína 2013; 15(8): 880–890 s.



Medikamentózní léčba chronického srdečního selhání

Gabriela Štěrbáková

Kardiologické oddělení FN a LF UK Plzeň

Srdeční selhání je časté onemocnění se závažnou morbiditou a mortalitou. Článek shrnuje nová doporučení farmakologické léčby chronického srdečního selhání. Základem léčby je ovlivnění neurohumorální aktivity, která hraje klíčovou roli v patofyziologii srdečního selhání – především tedy betablokátory a ACE inhibitory, při trvající symptomatologii blokátory mineralokortikoidních receptorů. Nadějně se jeví výsledky studií s inhibitory angiotensinových receptorů a neprilysinu. Nově se v doporučeních objevuje ivabradin.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, farmakoterapie, ovlivnění neurohumorální aktivity, ivabradin.

Medical treatment for chronic heart failure

Heart failure is a frequent disease with a serious morbidity and mortality. The article summarizes new recommendations for pharmacological therapy for chronic heart failure. The mainstay of treatment is to interfere with neurohumoral activation that plays a crucial role in the pathophysiology of heart failure, in particular with beta blockers and ACE inhibitors; in the case of persistent symptomatology with mineralocorticoid receptor blockers. The results of studies of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor appear promising. The recommendations newly include ivabradine.

Key words: chronic heart failure, pharmacotherapy, neurohumoral activation interference, ivabradine.

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Gabriela Štěrbáková, Ph.D., sterbakovag@fnplzen.cz
Kardiologické oddělení FN a LF UK Plzeň
Edvarda Beneše 1 128/13, 305 99 Plzeň

Převzato a upraveno z Med. praxi 2015; 12(3): 106–108
Článek přijat redakcí: 15. 5. 2015
Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2015



Úvod

Chronické srdeční selhání je časté onemocnění s udávanou prevalencí 0,4–2 % a narůstající incidencí. Za nárůst počtu pacientů se srdečním selháním je paradoxně zodpovědný pokrok v léčbě akutního koronárního syndromu a také celkové stárnutí populace. Špatná prognóza a náročná diagnostická a léčebná péče znamenají závažný medicínský i ekonomický problém. Naštěstí v posledních pěti letech přece jen klesá nutnost hospitalizací pro kardiální dekompenzace a mírně v poklesu je díky především přístrojové léčbě i mortalita. Neléčené srdeční selhání naproti tomu vede u poloviny pacientů k úmrtí do pěti let od stanovení diagnózy, u pacientů s klidovou dušností je prognóza ještě horší.

V roce 2011 byla publikována nová doporučení České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání a v roce 2012 vydala nová doporučení také Evropská kardiologická společnost. Cílem tohoto článku je stručně shrnout doporučenou farmakoterapii chronického srdečního selhání.

Diuretika

Diuretika jsou základem symptomatické léčby srdečního selhání a jsou indikována k ovlivnění známek kongesce. Zmírňují symptomy a zlepšují toleranci námahy, mortalitu ale neovlivňují. Asymptomatickým pacientům diuretickou léčbu nepodáváme.

Preferována jsou diuretika kličková, pouze při mírném stupni srdečního selhání nebo při hypertenzi volíme diuretika thiazidová. Dávkování diuretik se řídí podle symptomů kongesce (ev. tělesné hmotnosti).

Tab. 1. Diuretika

	Obvyklá úvodní dávka (mg)	Maximální dávka (mg)
Furosemid	20–40	40–240
Hydrochlorothiazid	12,5–25	50–75
Indapamid	2,5	2,5–5
Amilorid	2,5 v kombinaci s ACEi nebo ARB, 5 bez nich	5–10 v kombinaci s ACEi nebo ARB, 10–20 bez nich

Tab. 2. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi)

	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Captopril	3 × 6,25	3 × 50
Enalapril	2 × 2,5	2 × 10–20
Lisinopril	1 × 2,5–5,0	1 × 20–35
Ramipril	1 × 2,5	2 × 5 (1 × 10)
Trandolapril	1 × 0,5	1 × 4
Perindopril erbuminová sůl	1 × 2	1 × 8
Perindopril argininová sůl	1 × 2,5	1 × 10

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi)

Patří k základním pilířům léčby srdečního selhání a jsou indikovány u všech pacientů. Mají příznivý vliv na remodelaci levé komory a prokazatelně snižují mortalitu i počet hospitalizací pro srdeční selhání. Léčbu zahajujeme malou dávkou, kterou postupně titrujeme k cílové či maximálně tolerované dávce. Při léčbě ACEi je třeba respektovat jejich kontraindikace (rozvoj angioedému, gravidita, oboustranná stenóza renální tepny), opatrnost vyžaduje léčba ACEi u pacientů s porušenou funkcí ledvin a sklonem k hyperkalemii.



Blokátory AT 1 receptoru pro angiotenzin II (sartany)

V léčbě srdečního selhání jsou indikovány u pacientů s intolerancí ACEi (nejčastěji pro kašel), případně jsou alternativou k léčbě ACEi u pacientů již užívajících sartany např. pro arteriální hypertenzi. Evropská doporučení připouští možnost kombinace ACEi a sartanů u nadále symptomatických pacientů, u kterých je kontraindikován nebo netolerován blokátor mineralokortikoidních receptorů. V českých doporučeních je kombinace ACEi a sartanů doporučována u nemocných s proteinurií. Iniciace a titrování sartanů jsou obdobné jako u ACEi.

Betablokátory

Batablokátory jsou dalším základním lékem v léčbě srdečního selhání. S ACE inhibitory si nekonkurují, ale v léčbě se doplňují a jsou indikovány u všech pacientů se sníženou systolickou funkcí LKS ($EF \leq 40\%$) s cílem snížit nutnost hospitalizací pro srdeční selhání a riziko předčasné smrti. Mortaltní data existují pouze pro některé betablokátory (tab. 4), nebivolol má dobrou toleranci u starších nemocných.

Léčba je zahajována malou dávkou s postupnou titrací po 2–4 týdnech podle tolerance.

U pacientů s recentními známkami kongesce je nutná adekvátní diuretická léčba. Přesto může po zahájení léčby betablokátory dojít přechodně ke zhoršení stavu (zvýšená únava, zhoršení dušnosti). Na tuto skutečnost je třeba pacienta předem upozornit a dávku navyšovat až po odeznění potíží. Při známkách kardiální dekompenzace je dávka betablokátoru přechodně redukována, úplné vysazení se nedoporučuje (s výjimkou šokového stavu, a i zde je po stabilizaci stavu indikace k navrácení betablokátoru).

Tab. 3. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (sartany, ABR)

	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Kandesartan	1 × 4–8	1 × 32
Valsartan	1 × 40	2 × 160
Losartan	1 × 50	1 × 150 (1 × 100)

Tab. 4. Betablokátory

	Úvodní denní dávka (mg)	Cílová denní dávka (mg)
Bisoprolol	1 × 1,25	1 × 10
Karvedilol	2 × 3,125	2 × 25–50
Metoprolol sukcinát	1 × 12,5–25	1 × 200
Nebivolol	1 × 1,25	1 × 10

Tab. 5. Blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA)

	Úvodní dávka (mg)	Maximální dávka (mg)
Spironolakton	1 × 25 (12,5–25)	1 × 25–50
Eplerenon	1 × 25	1 × 50

Blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Hyperaldosteronismus u chronického srdečního selhání způsobený neuroendokrinní aktivací vede k depleci kaliumu a magnezia, způsobuje fibrózu myokardu a blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu. Tím dochází ke zhoršení funkce myokardu a roste riziko arytmií. Studie RALES prokázala příznivý efekt spironolaktonu v dávce 25 mg na snížení mortality z důvodu náhlé srdeční smrti i smrti na progresi srdečního selhání a také snížení nutnosti hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání u pacientů s $EF \text{ LKS} \leq 35\%$ ve stadiu NYHA III–IV.



Až u 10 % pacientů je ale léčba spironolaktonem provázena vznikem gynekomastie nebo mastodynies. Eplerenon tyto nežádoucí účinky nemá, navíc ve studiích byl prokázán jeho příznivý efekt i u pacientů s lehčím srdečním selháním.

Pokud tedy u pacientů se sníženou systolickou funkcí LKS ($EF \leq 35\%$) i po nastavení léčby ACEi a betablokátozem přetrvávají symptomy srdečního selhání (NYHA II-IV), je indikována léčba MRA. U diabetiků a pacientů po IM je léčba doporučena již při poklesu EF LKS $\leq 40\%$.

Léčba MRA může být provázena vznikem hyperkalemie, proto je nutné stanovit hladinu sérového draslíku vstupně a po týdnu léčby. Při kalemii nad 5,0 mmol/l je indikována redukce dávky, při kalemii $\geq 5,5$ mmol/l pak léčbu ukončujeme.

Ivabradin

V **posledních** doporučeních pro léčbu srdečního selhání ESC i ČKS se nově objevuje ivabradin. Jedná se o inhibitor If kanálu v sinusovém uzlu, který má u pacientů se sinusovým rytmem bradykardizující efekt. Jeho podávání u pacientů se srdečním selháním vychází z předpokladu, že tepová frekvence je rizikovým faktorem srdečního selhání.

Na základě studie SHIFT, která sice nebyla mortalitní, ale prokázala snížení hospitalizací pro srdeční selhání při TF pod 70/min, má být ivabradin zvažován u pacientů s EF LKS $\leq 35\%$, sinusovým rytmem a TF ≥ 70 /min a NYHA II-IV při zavedené léčbě včetně betablokátozem. Ivabradin v žádném případě není konkurentem či dokonce náhradou za betablokátozem. Měl by být ale zvažován, pokud pacient léčbu betablokátozem netoleruje. Přidání ivabradinu k léčbě srdečního selhání může vést ke zlepšení tolerance zátěže, a tím ke zlepšení kvality života

pacientů (studie CARVIVA-HF). Největší profit z léčby měli pacienti s TF ≥ 75 /min.

Digoxin

Digoxin jistě nelze považovat za novinku, patří k nejstarším používaným lékům, přesto má v léčbě srdečního selhání stále své místo, a to zvláště u pacientů s fibrilací síní, kde je indikován ke kontrole komorové odpovědi (přestože má schopnost ovlivnit pouze TF v klidu). U symptomatických nemocných se sinusovým rytmem a těžší dysfunkcí LKS ($EF \leq 40\%$) může jeho podávání snížit nutnost hospitalizací pro kardiální dekompenzaci, příznivý vliv na mortalitu prokázán nebyl. Při podávání digoxinu je třeba respektovat jeho úzké terapeutické rozmezí, doporučená hladina digoxinu v séru je 0,6–0,9 nmol/l.

Antikoagulační léčba

Pacienti s chronickým srdečním selháním mají vyšší riziko tromboembolických a kardioembolizačních komplikací, a to i při sinusovém rytmu. Antikoagulační léčba je doporučena u pacientů s těžkou dysfunkcí LKS a anamnézou TEN, při zjištěném intrakardiálním trombu, aneurysmatu levé srdeční komory, při významné dilataci těžce dysfunkční LKS a samozřejmě při poruchách rytmu. Vždy je ale nutné posoudit také riziko krvácivých komplikací. Léčba acetylsalicylovou kyselinou je indikována u pacientů se srdečním selháním na podkladě ICHS (dávka nejčastěji 100 mg/den).

Inhibitor receptoru angiotenzinu a neprilysinu (ARNI)

Povzbudivá jsou poměrně recentní data ze studie PARADIGM-HF o účinnosti inhibice neprilysinu. Jde o endopeptidázu, která se účast-



ní degradace natriuretických peptidů. Její zablokování (inhibitorem angiotenzinového receptoru a inhibitorem neprilysinu LCZ696) vedlo v porovnání s enalapilem k poklesu mortality i snížení hospitalizace pro srdeční selhání.

Farmakoterapie srdečního selhání se zachovanou funkcí LKS (HF-PEF)

V populaci narůstá také počet pacientů s projevy srdečního selhání při zachované systolické funkci LKS, jejichž prognóza je neméně závažná a důkazy pro úspěšnou léčbu zatím chybí.

Nutná je u těchto pacientů dobrá kontrola krevního tlaku, revaskularizace myokardu v případě ischemie a kontrola komorové odpovědi při fibrilaci síní. Základem farmakoterapie jsou ACEi, které zlepšují echokardiografické parametry a zvyšují toleranci zátěže. Diuretika jsou indikována

při známkách retence sodíku a vody a k ovlivnění symptomů srdečního selhání. Zdá se, že u těchto nemocných se při kontrole tepové frekvence může dobře uplatnit verapamil, který zlepšuje toleranci zátěže.

Závěr

Základem farmakoterapie symptomatického chronického srdečního selhání (NYHA II-IV) zůstávají ACE inhibitory a betablokátory, kombinace těchto léků je doporučena u všech pacientů se snížením systolické funkce LKS (EF \leq 40 %). Při nastavování maximální doporučené či tolerované dávky je nutná jejich postupná titrace. Při přetrvávající symptomatologii je vhodné přidání blokátorů mineralokortikoidních receptorů, a to i u pacientů s méně závažným srdečním selháním. V léčbě pacientů se sinusovým rytmem a sklonem k vyšší TF je doporučován ivabradin, který může zmírnit symptomy a zvýšit toleranci zátěže.

LITERATURA

1. Špinar J, Vítovec J, Hradec J, Málek I, Meluzín J, Špinarová L, Hošková L, Hegarová M, Ludka O, Táborský M. Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2011. *Cor et Vasa* 2012; 54: e114–e1341.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
3. McMurray JJ, Hradec J, Vítovec J, Špinar J. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání – 2012. Sou-

hrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*.

4. Vítovec J, Špinar J. Co v oblasti srdečního selhávání přinesla nová doporučení ČKS a ESC? *Interní medicína* 2013; 15 (10): 289–291.
5. Jaromír Hradec, Jiří Vítovec, Jindřich Špinar. Nová doporučení pro diagnostiku a léčbě srdečního selhání. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře* 2012;4:136–143.
6. Špinar J, Vítovec J, Hradec J, et al. Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Cor Vasa* 2012; 54: e113–e134.
7. Jaromír Hradec, Jiří Vítovec, Jindřich Špinar. Nová doporučení pro diagnostiku a léčbě srdečního selhání. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře* 2012; 4: 136–143.



Výhody transdermálních forem HRT z pohledu gynekologa

Peter Koliba

Gynartis, s. r. o., Ostrava – Vřesina

Přehledový článek o problematice menopauzální hormonální léčby, se zaměřením na transdermální formy této léčby. V období klimakteria dochází v organismu k řadě metabolických a psychických změn, které jsou součástí procesu stárnutí a mohou negativně ovlivnit kvalitu života ženy. Základem léčby akutního klimakterického syndromu je hormonální substituční terapie (HRT), nověji menopauzální hormonální terapie (MHT). V České republice je na trhu k dispozici řada léčivých přípravků pro HRT v různých lékových formách. Tento článek popisuje výhody transdermálních lékových forem v léčbě klimakterického syndromu. Autoři po úvodu do problematiky zdůrazňují hlavní pravidla této léčby na základě posledního doporučení Mezinárodní menopauzální společnosti z roku 2013.

Klíčová slova: menopauza, akutní klimakterický syndrom, hormonální substituční léčba, menopauzální hormonální léčba, transdermální hormonální substituce.

Advantages of transdermal forms of hormone replacement therapy from the perspective of a gynaecologist

The review article on the issue of menopausal hormone therapy focuses on transdermal forms of treatment. In the period of menopause, many metabolic and psychological changes occur that are part of the aging process and can negatively affect the quality of life of women. The mainstay of the treatment of acute vegetative syndrome is hormone replacement therapy (HRT) and, more recently, menopausal hormone therapy (MHT). In the Czech Republic, a number of medications for HRT in various dosage forms are available on the market. This

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Peter Koliba, CSc., koliba@gynartis.cz
Gynartis, s. r. o.
Malá Strana 70, 742 85 Ostrava – Vřesina

Převzato a upraveno z Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 80–83
Článek přijat redakcí: 5. 2. 2015
Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2015



article describes the advantages of transdermal dosage forms in the treatment of climacteric syndrome. The authors underline the main rules of this treatment on the basis of the most recent advice according to the 2013 International Menopause Society recommendations.

Key words: menopause, climacteric syndrome, hormone replacement therapy, menopausal hormone therapy, transdermal hormone replacement therapy.

Úvod

Menopauza představuje pro mnoho žen významnou životní změnu, která ovlivňuje kvalitu jejich života. Termínem menopauza označujeme poslední menstruační krvácení v období přechodu, když už po něm žena rok nekrváčí. Menopauzou také nazýváme celé období, které po této události následuje (někdy také *postmenopauza*). Období přechodu, které provází postupné vyhasínání činnosti vaječníků a ukončení menstruačního cyklu u ženy, také označujeme jako *klimakterium* nebo *perimenopauza* (24). **Akutní klimakterický syndrom** se projevuje návaly horka, pocením, změnami nálad, nespavostí a depresemi. Tento stav je výsledkem postupného poklesu hormonální aktivity ovarií až vymizením produkce ženských pohlavních hormonů, který vede k poklesu plazmatických koncentrací estrogenů. U některých žen dochází k závratím, bolestem hlavy, časté jsou i příznaky psychických změn (deprese, plačtivost, poruchy koncentrace, zhoršení paměti). **Subakutní postmenopauzální syndrom** se rozvíjí během dvou až pěti let. Dochází k atrofizaci kůže, sliznic (snižuje se lubrikace pochvy, poševní stěna je náchylnější vůči infekcím), vyskytuje se i sexuální dysfunkce a ztráta libida (následek atrofie a dyspareunie). Svalovina pánevního dna ztrácí tonus, rozvíjí se stresová inkontinence moči. Příznaky, které představují **chronický metabolický postmenopauzální syndrom**, se objevují 8–12 let po menopauze. V tomto období dochází ke změnám glycidového a lipidového metabolismu, které vedou ke zvýšení celkového

cholesterolu, triglyceridů, LDL-cholesterolu, přičemž HDL-cholesterol klesá. Snížené plazmatické koncentrace estrogenů mají vliv na krevní tlak a cévní rezistenci. Vlivem poklesu estrogenu dochází také k poklesu kostní denzity (3, 4). Tento stav označujeme také jako **estrogen deficitní syndrom** (24).

Akutní klimakterický syndrom je dnes hlavní indikací nasazení hormonální substituční léčby (HRT = hormonal replacement therapy). Podle doporučení Mezinárodní menopauzální společnosti (IMS = International Menopause Society), které bylo publikováno v červnu 2013, je vhodnější používat termín **menopauzální hormonální léčba – MHT (Menopausal Hormone Therapy)** (18, 20). Obecné výhody MHT a příznivé ovlivnění zdravotního stavu postmenopauzálních žen jsou dnes dostatečně dobře známy.

V roce 2013 žilo v ČR více než 5 350 tisíc žen, z toho téměř 2,5 milionu bylo ve věku nad 45 let (19). V devadesátých letech užívalo v ČR více než 12 % těchto žen hormonální léčbu, v některých evropských zemích a USA dokonce až 20 %. WHI a další studie prokázaly přínos dlouhodobého užívání MHT v případě snížení osteoporotických zlomenin. Užívání po dobu pěti let vedlo k celkovému snížení rizika zlomenin o 24 %, snížení rizika fraktury proximálního femuru o 34 % (14). Po negativní medializaci a pozastavení jedné větve studie WHI (Women's Health Initiative Study) v roce 2002 došlo k dramatickému poklesu užívání MHT, a to nejenom v ČR, ale celosvětově. Po přehodnocení výsledků této studie ale i dalších studií IMS přijala hlavní pravidla této léčby, která pravidelně aktualizuje. Je nutné zvážit všechna



zdravotní rizika, včetně rodinné anamnézy, které mohou ženu ohrožovat. Léčeny by měly být pouze pacientky s již vzniklým deficitem hormonů (2, 20).

Základní principy MHT

MHT by neměla být doporučena bez jasné indikace, tj. když žena nemá významné příznaky nedostatku estrogenu. Před nasazením léčby je nutné důkladné vyšetření ženy, které zahrnuje odběr podrobné anamnézy, gynekologické vyšetření včetně odběru cytologického stěru z děložního čípku (u žen s dělohou) a vaginální sonografie. U pacientky pravidelně sledujeme krevní tlak (TK), váhu a body mass index (BMI). Tato vyšetření, stejně jako předpis hormonální terapie, provádí gynekolog. Nezbytnou podmínkou preskripce je negativní výsledek mamografie (MMG), která se provádí jako screening u všech žen ve věku nad 45 let pravidelně co 2 roky. Vzhledem k věku pacientek se doporučuje preventivní prohlídka u praktického lékaře, který by měl zajistit laboratorní vyšetření krve a moči (jaterní testy, glykemie, cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy), popř. denzitometrie. Obecně však platí, že vyšetření nad rámec běžné prevence z důvodu předpisu MHT nejsou nutná, pokud nejsou indikována u dané pacientky z jiných důvodů.

Postmenopauzální MHT nemá jednotný režim. MHT musí být předepisována individuálně a podle míry symptomů, ale i vzhledem na osobní a rodinnou anamnézu, výsledky vyšetření a s ohledem na preference a očekávání ženy. U žen s předčasným ovariálním selháním (před 40. rokem věku) se doporučuje systémová MHT minimálně do průměrného věku přirozené menopauzy. Tyto ženy mají vyšší riziko kardiovaskulárních chorob, osteoporózy a zvýšené riziko vzniku afektivních poruch a demence. MHT je nejúčinnější léčba závažných symptomů menopauzy a je

prospěšná při nasazení před 60. rokem věku, do 10 let po menopauze. U žen s akutním klimakterickým syndromem je důležité zahájit užívání MHT včas, jak to dokazují výsledky studie Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) (1, 18, 20, 22, 23).

Dávka MHT

Při stanovení dávky platí, že dávka má být tak nízká, aby se zabránilo nežádoucím účinkům, a dostatečně vysoká, aby byla zajištěna účinnost léčby. Původně byla léčebná perorální dávka 1–4 mg estradiolu (estradiolvalerát, 17 β -estradiol) nebo 0,3–1,25 mg konjugovaných estrogenů denně. Odpovídající transdermální forma byla aplikována jednou nebo dvakrát týdně ve formě transdermálního terapeutického systému (TTS) uvolňujícího dle přípravku 25–100 μ g estradiolu denně nebo jedenkrát denně ve formě gelu (1,5 mg estradiolu). *Nízkodávkovaná MHT* obsahuje poloviční dávky (1, 21). Nižší dávky MHT mohou také potlačit příznaky a být dostatečně účinné pro zachování kvality života. Dlouhodobé údaje o nižších dávkách, pokud jde o zlomeniny nebo rizika nádorů a kardiovaskulárních chorob, stále chybí. Nižší dávky MHT mohou být dostatečné na udržení kvality života. Léčebný režim HRT se řídí především zdravotním stavem ženy. Ženám se zachovanou dělohou podáváme estrogeny spolu s gestageny, pro jejich protektivní účinek na dělohu (prevence karcinomu endometria). Ženy po hysterektomii léčíme samotným estrogenem, bez přidávání gestagenů, s výjimkou případů, kdy byla u ženy diagnostikována endometrióza. Pokud si pacientka přeje menstruuovat, podáváme MHT cyklicky, pokud po menopauze krvácet nechce, upřednostníme kontinuální léčbu. Krvácení často rozhoduje o compliance (přehled registrovaných LP v tabulce 1).



Léčba u žen s dělohou by měla být doplněna progestageny po dobu 12 až 14 dnů. Omezuje riziko vzniku endometriální hyperplazie indukované estrogenem. Léčba u žen bez dělohy – u žen po hysterektomii se nedoporučuje doplnění léčby progestagenem s výjimkou případů, u kterých byla diagnostikována endometrióza.

Kontraindikace MHT

Kontraindikací MHT je neléčený karcinom endometria a prsu, hepatopatie, akutní žilní trombóza, krvácení z dělohy nejasné etiologie. Dříve se jako relativní kontraindikace HRT uváděla hypertenze, ischemická choroba srdce, migréna, diabetes mellitus, endometrióza, myom dělohy.

Tab. 1. Transdermální léčivé přípravky pro hormonální substituční terapii (Česká republika) (zdroj: www.sukl.cz, (Online)) 1/2015 (25)

Účinná látka	Název léčivého přípravku	Počet náplastí/množství účinné látky v 1 ks náplasti	Aplikace
Estradiol hemihydrát	Climara 50	4 × 3,9 mg	1 × týdně
	Dermestril 25	8 × 2 mg	2 × týdně
	Dermestril 50	8 × 4 mg	
	Dermestril-Septem 25	4 × 2,5 mg	1 × týdně
	Dermestril-Septem 50	4 × 5 mg	
	Estrahexal 25	6 × 2 mg	2 × týdně
	Estrahexal 50	6 × 4 mg	
	Estrapatch 40 MCG/24 hod	4 × 40 mcg	1 × týdně
	Estrapatch 60 MCG/24 hod	4 × 40 mcg	
	System 25	8 × 1,6 mg	2 × týdně
	System 50	8 × 3,2 mg	1 × týdně
	OESTROGEL gel	1 × 80 g = 60 mg ve 100 g gelu	1 × týdně 1 dávka = 2,5 g gelu, což odpovídá 1,5 mg estradiolu
Kontinuální režim se sekvenčním podáním progestinu			
Estradiol hemihydrát/norethisteron-acetát	SystemSequi	4 + 4/3,2/11,2 mg	2 × týdně

Pozn. Náplastí je nutno aplikovat na neporušenou, suchou kůži hýždí nebo trupu. Nesmí se aplikovat na prsa a jejich okolí, opakovaně na stejné místo.



Tato onemocnění již v dnešní době nepředstavují překážku v předepsání MHT, s výjimkou případů výrazné dekompenzace základního onemocnění (1, 7). V prvních měsících léčby může dojít k nežádoucím účinkům, jako je bolest prsou, retence tekutin, bolest hlavy, krvácení ze spádu. Tyto nežádoucí účinky jsou nejvýraznější při perorální léčbě. V případě použití transdermální MHT se vyskytují v menší míře, nebo se nevyskytují vůbec.

Lékové formy MHT

Lékové formy podávání MHT můžeme rozdělit na: perorální, transdermální, perkutánní, injekční, vaginální, subkutánní implantáty, nazální, IUD s levonorgestrem. Perorální podání MHT je z pohledu užívání nejstarší. Při perorálním podání estrogenů je nutné podat vyšší dávku léčiva vzhledem k tomu, že dochází ke konverzi estradiolu na estron již ve střevě a léčivo dále podléhá intenzivnímu jaternímu first-pass efektu. Část estradiolu se mění na méně účinný estron, dochází ke konjugaci na sulfáty a glukuronidy. Estrogeny v játrech vyvolávají změny v metabolismu lipidů, složení žluči, změny ve tvorbě koagulačních faktorů. Gestageny (progestiny) jsou naopak nejčastěji syntetické. Jediným užívaným přirozeným gestagenem je mikronizovaný progesteron (5, 6).

Rozdíl mezi transdermální a perorální formou MHT

Zásadní rozdíly transdermální a perorální formy plynou z rozdílného způsobu vstřebávání. Z transdermálních přípravků přechází estrogen přímo do krevního řečiště; na rozdíl od perorálních forem je tedy eliminován zmiňovaný first-pass efekt a jejich vstřebávání není ovlivněno aktuálním stavem zažívacího traktu. Transdermální přípravky dodávají estrogen do krve přímo kůží, proto mohou obsahovat menší množství hormonů, než

je tomu u perorálních (lékových) forem. Hormony v náplasti se vstřebávají přímo. Při perorální aplikaci přicházejí tedy do jater vyšší koncentrace estrogenu. Rozdílný účinek je na lipidové spektrum – podání p.o. vedlo ke snížení LDL-cholesterolu, zvýšení HDL-cholesterolu, snížení lipoproteinu (a) a zvýšení triglyceridů. Transdermální estrogenu v krátkodobém podání neovlivňují lipidové spektrum tak výrazně, v dlouhodobém podání byl jejich efekt srovnatelný s perorálními. Transdermální systémy navíc uvolňují hormony kontinuálně a brání tak nárazově vysokým sérovým koncentracím. Relativně nízká rychlost jaterního metabolismu způsobuje, že transdermální podávání udržuje příznivější poměr estradiolu k méně účinnému estronu. Studie ERA poukázala na snížení LDL a zvýšení HDL u pacientek s MHT. Hormonální substituční léčba se zdá být také účinnou prevencí infarktů u žen (1, 4, 5, 15).

Kdy je vhodnější transdermální aplikace?

Hepato-biliární poruchy. Při perorálním podání MHT dochází ke zvýšení koncentrace cholesterolu ve žluči. Pokud má pacientka porušené jaterní funkce, nebo jaterní onemocnění v anamnéze, je zde prospěch transdermální lékové formy zřejmý (13).

Kuřačky – mají zvýšené riziko předčasné menopauzy vzhledem k tomu, že kouření cigaret nepříznivě ovlivňuje metabolismus estrogenů, navozuje indukci jaterních enzymů, které metabolizují i estrogenu a snižují jejich biologickou dostupnost. Kuřačky mají také vyšší riziko výskytu osteoporózy (22).

Tromboembolická nemoc (TE). Transdermální formy neindukují proteiny hemokoagulační kaskády a ovlivňují hemokoagulaci minimálně ve srovnání s perorální formou. Předpoklad zůstává potvrdit kontrolovanými studiemi. TEN je multifaktoriální onemocnění (dochází ke zpomalení toku krve, porušení



endotelu a hyperkoagulačnímu stavu). Při perorálním podání MHT dochází k výraznějším prokoagulačním změnám – vzestupu hladiny faktoru VII a faktoru VIII a poklesu proteinu S a antitrombinu III. V různých studiích se RR pohybuje od 1,4 do 4,0. Studie WHI poukazuje na signifikantně zvýšené riziko TEN, s RR 2,89. Studie HERS uvádí RR 2,08 a zvýšení rizika o 108 % (11, 12, 16). Pokud chceme předepsat HRT u žen, které mají v anamnéze TEN, potřebujeme k tomu vážný důvod a vždy preferujeme transdermální aplikaci.

Polypragmazie. Počet užívaných léků je velice závažným faktorem z hlediska lékových interakcí. Průměrný počet druhů užívaných léků byl 4,2; variační šíře 1–17. U žen byl průměrný počet užívaných léků 4,4. Ženy užívající více léků ve formě tablet uvítají možnost transdermálního podání, nepřibude zde další zatížení jater a trávicího ústrojí.

Transdermální forma MHT je vhodná hlavně:

1. při nesnášenlivosti perorálního podání,
2. při poruchách jaterních funkcí,
3. při hyperlipoproteinemii, hypertriglyceridemii,
4. u pacientek s diabetes mellitus.

Transdermální systém

Transdermální terapeutický systém (TTS) je v Evropě distribuován od roku 1985 a jeho výhody byly opakovaně prokázány (23, 24). Jde zejména o dosažení stejného léčebného efektu při podstatně nižších terapeutických dávkách a vyrovnané plazmatické koncentraci uvolňovaných hormonů. Z transdermálních systémů obsahujících estrogeny jsou dostupné jak polotuhé přípravky – gely, tak náplasti aplikované přímo na pokožku s absorpcí aktivního hormonu přes kůži do systémové cirkulace. Výhodou náplastí je možnost jejich výměny jen jednou za 7 dní, což umožňuje technologie řídicí membrány a rezervoár s léči-

vou látkou. Nevýhodou je pak riziko odlepení náplasti. Pokud se tak stane, musí pacientka porušenou náplast odstranit a ihned nalepit náplast novou. Může se také objevit podráždění pokožky v místě aplikace způsobené intolerancí adhezivní složky přípravku. Pro část pacientek je pak limitujícím faktorem také estetika, vzhled a velikost náplasti (8). Gely obsahující estrogeny musí být aplikovány častěji, obvykle denně. Účinná látka z gelu se ukládá do korneální vrstvy epidermis a odtud pomalu difunduje cestou kapilár do oběhu. Právě stratum corneum (nejsvrchnější vrstva kůže) plní funkci bariéry. Skládá se ze 75–80% proteinů, 5–15% lipidů, dalších organických složek a vody. Obsah lipidů, jenž je soustředěn v mimobuněčné části, tvoří hlavní cestu penetrace léčiv. Novinkou v této oblasti je transdermální krém Pentravan® (vyvinutý společností Fagron), což je krémový základ – olej ve vodě s lipozomálním matrixem pro magistraliter přípravu transdermálních krémů. Do lipozomů se rozptýlí léčivo, které proniká rohovou vrstvou kůže. Přesné dávkování nám v tomto případě zajistí systém Topi-Click®, aplikátor, který zvukem signalizuje odměření 0,25 ml krému (9, 10, 17).

Závěr

Cílem léčby klimakterického syndromu je zmírnit obtíže neurovegetativního charakteru. Léčba klimakterických obtíží vždy vyžaduje komplexní přístup. Posouzení vhodnosti HMT by měla být součástí celkové strategie, včetně doporučení týkajících se výživy, cvičení, odvykání kouření a bezpečných limitů spotřeby alkoholu v zájmu zachování zdraví peri- a postmenopauzálních žen. Důležitá je úprava životosprávy, dostatek vitamínu D a kalcia, nezanedbatelná je i přiměřená fyzická aktivita (20). Vhodný je i pohovor s psychologem, případně podpůrná léčba psychofarmaky. Podávání estrogenů (u žen bez dělohy) a estrogenů v kombinaci s gestageny (ženy s dělohou) představuje nejúčinnější možnost ve zmírnění neurovegetativních příznaků a zlepšení



atrofize sliznic urogenitálního traktu. Zdravé ženy, mladší než 60 let, by se neměly neoprávněně obávat bezpečnosti MHT v případech, kde jsou indikace pro jeho použití. Studie KEEPS jasně ukázala bezpečnost a přínosy časně aplikace HRT (22, 23). Upřednostnění transdermálních forem je dáno vyloučením first-pass efektu perorálního podání a z něho vyplývající menší zátěže jaterní buňky, lepší biologickou dostupností a dosažením vyrovnaných plazmatických

koncentrací účinné látky v séru. V tomto případě proto může být podána nižší dávka estrogenu než při perorálním podání. I přesto jsou v České republice nejvíce předepisovány perorální přípravky, transdermální systémy představují asi třetinu preskripce MHT. V případě, že je menopauzální hormonální léčba indikována, představují největší benefit pro takovou pacientku transdermální přípravky (20).

LITERATURA

1. Fait T. Klimakterická medicína, Edice: Farmakoterapie pro praxi, Maxdorf 2013, ISBN 978-80-7345-342-8.
2. Vlček J, Vytřisalová M, a kol. Klinická farmacie II, GradaPublishing 2014, ISBN 978-247-4532-9.
3. Beral V, Banks E, et al. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy, *The Lancet* 2002; 360: 942–944.
4. Kubíková D. Menopauzální symptomy a hormonální substituční terapie, *Prakt. Lékáren.* 2014; 10(2): 68–73.
5. Vráblík M. Kardiovaskulární riziko a hormonální substituční léčba v menopauze. *Interní medicína pro praxi* 2009; 11(5): 207–210.
6. Kim JM, Kim TH, et al. Postmenopausal hypertension and sodium sensitivity, *J Menopausal Med*, 2014; 20(1): 1–6.
7. Ruiz AD, et al. The effectiveness of sublingual and topical compounded bioidentical hormone replacement therapy in postmenopausal women: an observation cohort study, *Int J Pharm Compd.* 2014; (1): 70–77.
8. 1. Istransdermal menopausal hormone therapy a safe option than oral therapy? *CMAJ.* 2013; 185(7): 549–550.
9. Pentravan, <https://cz.fagron.com/cs/produktove-inovace/pentravanr>, leden 2014.
10. Polonini HC, et al. Evaluation of percutaneous absorption performance for human female sexual steroids in topentravancream., *Int J Pharm Compd* 2014; 18(4): 332–340.
11. Eisenberger A, et al. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism: *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142: 76–82.
12. L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronised progesterone a safer HRT, *Climacteric* 2013; 16(Suppl 1): 44–53.
13. Sumino H. Investigation of atherosclerosis in postmenopausal women: alteration of atherosclerosis-associated factors and vascular atherosclerosis by oral and transdermal estrogen replacement, *Rinsho Byori*, 2013; 61(3): 256–262.
14. Machens K, et al. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Hormone replacement therapy: an epidemiological dilemma? *Hum Reprod*: 2003; 18(10): 1992–2010.
15. Park S, Yang MJ. Effective Anti-Aging strategies in an Era of Super Aging, *J Menopausal Med.* 2014; 20(3): 85–89.
16. Grady D, Applegate W, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods and baseline characteristics, *Control Clin Trials.* 1998; 19(4): 314–335.
17. Siegelová V. První komplexní řešení hormonální substituční léčby v transdermální formě. *Medicína*, 2000; 7: 19.
18. T. J. de Villiers, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–337.
19. Český statistický úřad: na http://www.czso.cz/csu/redakce.nsf/i/obyvatelstvo_lide.
20. Koliba P. Aktualizované doporučení IMS k hormonální léčbě. *Lékařské listy.* 2012; 6: 15–17. Volně přeloženo z CLIMACTERIC 2011; 14: 302–320.
21. Fait T. Klimakterium a hormonální substituční terapie. *Moderní babičství [2003].* 2004; 3: 3–12. ISSN: 1214–5572.
22. Fait T, Donát J, Jeniček J, et al. Doporučení pro hormonální substituční terapii v menopauze. *Čes Gynec* 2010; 75(2): 109–110.
23. Harman SM, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*, 2005; 8(1): 3–12.
24. Donát J. Hormonální substituční terapie, *DoMeNa*, Hradec Králové 1999: 75.
25. SÚKL www.sukl.cz, (Online) 1 2015, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.



DRESS syndrom vzniklý při léčbě alopurinolem

David Karásek¹, Jiří Vymětal¹, Lubica Cibíčková¹, Pavel Horák¹, Světlana Brychtová²

¹III. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie FN a LF UP Olomouc

²Ústav patologie FN a LF UP Olomouc

Autoři popisují případ pacientky s DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndromem, který vznikl v souvislosti s léčbou alopurinolem. Kromě kožního postižení a typických hematologických projevů měla pacientka akutní selhání ledvin, které si vyžádalo hemodialyzační léčbu. K dalším orgánovým projevům patřilo i postižení jater a pankreatu. Vynechání alopurinolu a komplexní intenzivní léčba včetně lokálního a systémového podávání kortikoidů vedlo k regresi kožních změn, obnovení diurézy a zlepšení renálních funkcí. Došlo také k reparaci ostatních postižených orgánů.

Klíčová slova: DRESS syndrom, alopurinol, akutní selhání ledvin, kortikoidy.

DRESS syndrome induced by allopurinol treatment

The authors describe a case of a female patient suffering from the DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome which was associated with administration of allopurinol. In addition to skin lesions and typical hematological abnormalities, an acute renal failure requiring hemodialysis was detected in the patient. Liver and pancreatic injury was also manifested. Cessation of allopurinol and comprehensive intensive treatment including local and systemic corticosteroids led to a regression of skin lesions, restoration of diuresis, and improvement of renal function. Functions of the other affected organs were restored, too.

Key words: DRESS syndrome, allopurinol, acute renal failure, corticosteroids.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., david.karasek@fnol.cz

III. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Převzato a upraveno z Klin Farmakol Farm 2014; 28(4): 152–157



Úvod

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrom je vzácný, potenciálně život ohrožující nežádoucí účinek některých léků, jež vzniká u predisponovaných jedinců. Zahrnuje kožní projevy, hematologické abnormality, lymfadenopatii a/nebo postižení vnitřních orgánů (1–3). Je také známý jako DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome), nebo se nazývá podle vyvolávajících medikamentů (anticonvulsant hypersensitivity syndrome, phenytoin syndrome, dapsone syndrome, allopurinol syndrome) (1, 3, 4). Mezi léky, které jsou nejčastěji dávány do souvislosti se vznikem DRESS syndromu, patří allopurinol, karbamazepin, lamotrigin, fenytoin, dapson, vankomycin, minocyklin, sulfasalazin a trimethoprim-sulfamethoxazol (5, 6).

Kazuistika

Anamnéza

Na JIP III. interní kliniky FN Olomouc byla přijata 52letá žena pro akutní selhání ledvin (urea 86,9 mmol/l, kreatinin 2 055 μmol/l), které bylo provázeno výsevem svědivé a pálivé vyrážky postihující většinu těla a dutiny ústní. Bolesti v dutině ústní znemožňovaly příjem potravy a omezovaly příjem tekutin. Dále nemocná trpěla vodnatým průjmem, bez krve. Asi 10 dní měla teplotu a kašel s vykašláváním zeleného sputa. Pro tyto potíže byla léčena azitromycinem 500 mg/den po 3 dny. Dlouhodobě užívala betaxolol 20 mg/den, telmisartan 80 mg/den, hydrochlorthiazid 12,5 mg/den, moxonidin 0,3 mg/den a cetirizin 10 mg/den. Pro hyperurikémii u ní byla asi před měsícem zahájena léčba alopurinolem v dávce 100 mg/den. Nemocná byla po operaci pravého kolenního kloubu a kromě hypertenze

Obr. 1. Vstupní nález. Makulózní, splývavý exantém, erytém, lamelární olupování a purpura na dolních končetinách



další onemocnění neudávala. V minulosti prodělala kožní alergickou reakci po podání penicilinu.

Fyzikální vyšetření

Při vstupním vyšetření byla registrována obezita (BMI 29,3), hypertenze 160/100 mmHg a snížená hydratace. Dominoval celotělový splývavý exantém s erytémem a deskvamací kůže ve formě lamel – nejvíce na



břiše, zádech, horních a dolních končetinách – viz obrázek 1. Na DKK byla patrná i kožní purpura a v dutině ústní byly přítomné pablány a příškvary, které omezovaly polykání a mluvení pacientky. Ostatní fyzikální nález byl normální.

Laboratorní nálezy

V laboratorním nálezu dominovalo již zmíněné selhání ledvin (glomerulární filtrace dle MDRD 0,03 ml/s) s hyperkalémií (7,46 mmol/l), hyperurikémií (1 090 μ mol/l) a metabolickou acidózou (pH 7,1 BE -20,5 mmol/l). Přičemž ledviny se při ultrazvukovém vyšetření velikostně jeví v horním pásmu normy a měly vyšší echogenitu parenchymu. V močovém sedimentu byl celkem chudý nález (erytrocyty 48, leukocyty 28, bakterie 2, kvasinky 3, epitelie 2) provázený malou proteinurií (+/-, odpad bílkoviny v moči za 24 h byl v dalších dnech 0,2 g).

Ostatní vyšetření prokázala další orgánová postižení – hepatopatii s dominující anikterickou cholestázou a pankreatitidu – viz tabulka 1. Sonograficky byla játra nezvětšená, homogenní s vyšší echogenitou a pankreas měl mírně hrubší strukturu, bez ložiskových změn. Na rtg plic nešlo vyloučit zánětlivou infiltraci vlevo parakardiálně a cévní kresba byla akcentovaná. Echokardiografie transtorakální a následně i jícnová ukázala pouze poruchu diastolické relaxace normokinetické, nezvětšené levé komory s normální ejekční frakcí, bez hypertrofie. Také ostatní srdeční oddíly nebyly zvětšené a perikard byl bez tekutiny. Vyšetření nezjistilo eventuální chlopenní vadu, přítomnost vegetací, trombů či plicní hypertenze. Kromě sinusové tachykardie bylo EKG bez diagnostických změn.

Charakteristické se ukázaly změny v krevním obraze – neutrofilní leukocytóza s posunem doleva ($15,37 \times 10^9/l$, neutrofilní segmenty 51 %, tyče

Tabulka 1. Hodnoty vybraných parametrů monitorující poškození vnitřních orgánů

	Vstupně	1. týden	2. týden	3. týden	4. týden
kreatinin (μ mol/l)	2 055	686	275	230	219
urea (mmol/l)	86,9	36,0	31,1	14,7	14,6
ALT (μ kat/l)	1,27	2,96	1,87	1,12	0,92
AST (μ kat/l)	0,86	1,69	0,36	0,29	0,28
ALP (μ kat/l)	6,07	6,23	3,67	2,27	1,88
GGT (μ kat/l)	4,72	9,95	9,61	4,56	3,21
AMS (μ kat/l)	3,81	19,12	4,59	2,90	2,74
lipáza (μ kat/l)	12,22	> 50,10	27,29	4,85	3,21

ALT = alaninaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, ALP = alkalická fosfatáza, GGT = gamaglutamyltransferáza, AMS = amyláza

15 %) a eosinofilie (absolutní počet $3,26 \times 10^9/l$, tj. 21 %). Také další markery zánětu byly zvýšené (FW 37/82 arb.j., CRP 73,1 mg/l), hladina prokalcitoninu však zůstala normální (0,36 μ g/l). Normální byly také koncentrace laktátu, amoniaku, imunoglobulinů, fibrinogenu a antitrombinu III. Koagulační vyšetření neprokázalo koagulopatii (INR 1,23, aPTT 29,2 s), jen výraznou elevaci D-dimerů (2 824 mg/l).

Léčba a průběh onemocnění

Vzhledem k akutnímu anurickému selhání ledvin nemocná iniciálně podstoupila kromě komplexní konzervativní léčby také hemodialýzu (celkem 5x). Kortikoidy byly aplikovány lokálně na kožní projevy (mometason + Unguentum leniens plošně, betametason na více postižená místa) a také systémově (metylprednisolon 1,5 mg/kg za den). Kvůli močové



infekci (moč – *Klebsiella pneumoniae* 10^7 /ml, *Candida albicans* 10^5 /ml) a rozsáhlému sooru (výtěr z krku i sputum – *Candida albicans*) se léčba rozšířila i o ciprofloxacin 400 mg/den a flukonazol 200 mg/den. Tento terapeutický postup vedl k regresi kožních (viz obrázek 2) a slizničních změn, obnovení diurézy s přechodnou polyurickou fází a zlepšením renálních funkcí. Došlo také k úpravě jaterních testů, amylázy a lipázy – viz tabulka 1. Kontrolní snímek plic byl bez infiltrace, cévní kresba přiměřená.

Výsledek kožní biopsie koreloval s nálezem popisovaným u DRESS syndromu – viz obrázek 3. Metodou PCR byla detekována reaktivace infekce virem HHV-6. Naopak vyšetření na další virové (EBV, CMV, hepatitida A, B, C), mykoplazmové a chlamydiové infekce byla negativní. Negativní bylo i mikrobiologické vyšetření stolice a vstupní hemokultury. Přechodně se objevila asymptomatická trombocytopenie ($258, 58, 387 \times 10^9/l$) s pozitivitou protilátek proti trombocytům. Hraničně pozitivní byly některé antinukleární protilátky (anti ds DNA, anti SS-A/Ro, anti Sm, anti Jo-1, anti Scl-70, antinukleosomové protilátky, anticentromerové protilátky), jiné byly negativní (anti ss DNA, anti SS-B/La, anti Sm/RNP, antihistonové protilátky). Dále byly negativní ANCA, anti CCP, anti RA a anti GBM protilátky. Při kontrolních vyšetřeních se postupně znormalizovaly hodnoty všech antinukleárních protilátek.

V druhé fázi se hospitalizace přechodně zkomplikovala kanylovou sepsí. Vzhledem k etiologickému agens (methicilin-oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, MRSA v hemokultuře, na konci kanyly, dále ve sputu, výtěru z nosu i krku) bylo nutné podávat vankomycin a následně doxycyklin. Podání těchto léků proběhlo bez komplikací. Kontrolní kultivace (hemokultury, sputum, výtěry z nosu a krku) byly negativní. Po

Obr. 2. Nález po 10 dnech hospitalizace. Regredující, blednoucí exantém s reziduální deskvamací



čtyřtýdenní hospitalizaci byla nemocná propuštěna do ambulantní péče. V dalším ambulantním průběhu došlo k úplné reparaci renálních funkcí (urea 5,2 mmol/l, kreatinin 79 μ mol/l) a odeznění kožních projevů. Během šesti měsíců byly glukokortikoidy postupně redukovány a nakonec úplně vysazeny. Pacientka je nadále dispenzarizována v nefrologické poradně III. interní kliniky FN Olomouc.



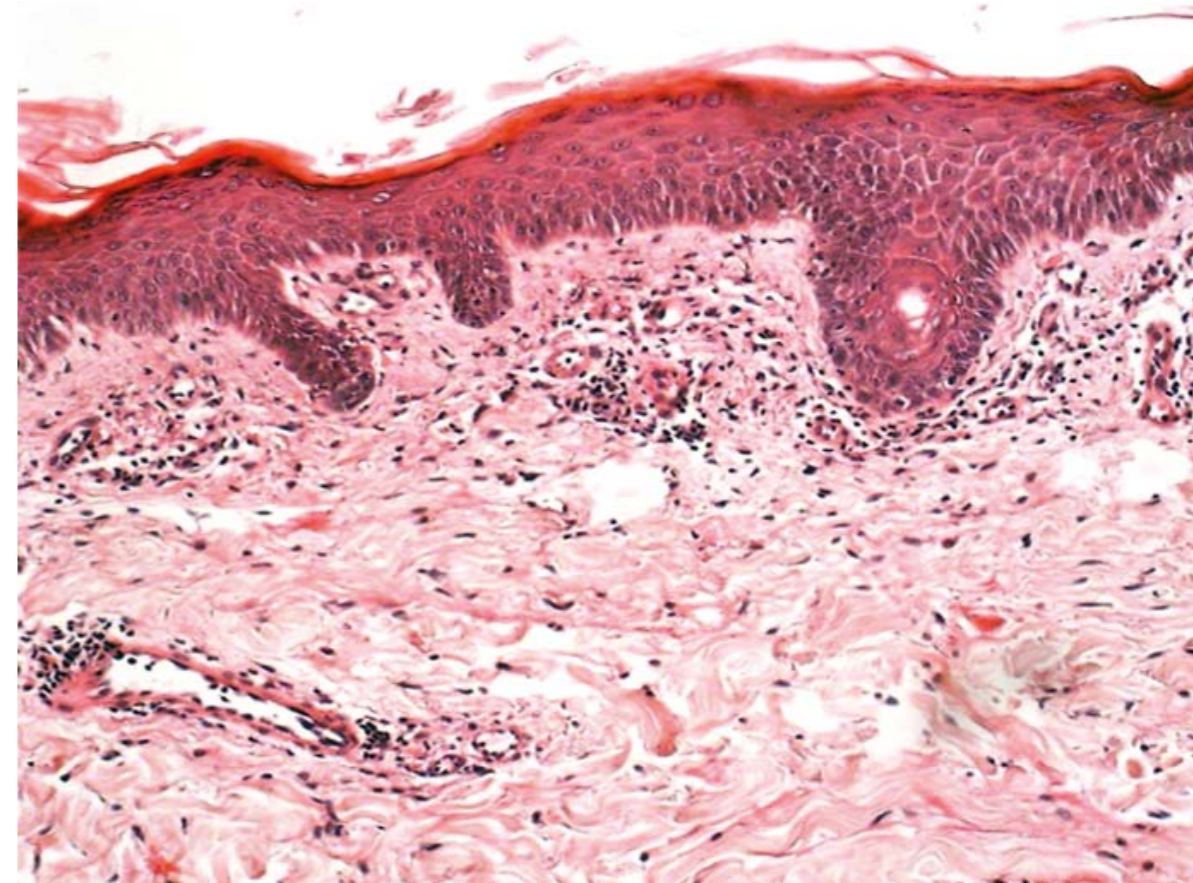
Diskuze

Zřejmě poprvé byl DRESS syndrom zaznamenán v třicátých letech minulého století, kdy byla zahájena léčba fenytoinem (3). Jde o vzácné onemocnění. Jeho výskyt není přesně znám, nicméně literární data udávají incidenci od 1 případu na 10 000 do 1 na 1 000 podání léků (1, 6). Dospělí jsou postiženi častěji než děti a není rozdílu v pohlaví (6). V jedné prospektivní studii byla u všeobecné populace zaznamenána roční incidence 0,9 na 100 000 obyvatel (7). Frekvence výskytu samozřejmě závisí na druhu podávaného léku.

Jak již bylo zmíněno, DRESS syndrom vzniká nejčastěji po alopurinolu, karbamazepinu, lamotriginu, fenytoinu, dapsonu, vankomycinu, minocyclinu, sulfasalazinu a trimethoprim-sulfamethoxazolu. Nicméně byl zaznamenán u celé řady dalších léků – viz tabulka 2. Přesný patogenetický mechanismus vzniku tohoto syndromu není znám. Předpokládá se vliv geneticky podmíněného abnormálního metabolismu léků, reaktive herpetické infekce a individuální predispozice dané přítomností určitých HLA antigenů (3, 8, 9).

Mutace genů pro enzymy podílející se na detoxikaci léků mohou vést k akumulaci reaktivních metabolitů, které interakcí s buněčnými proteiny spouští imunitní reakci nebo vedou k reaktivaci virové infekce. U DRESS syndromu způsobeného antiepileptiky byla popsána mutace genu pro epoxid hydroxylázu, která detoxikuje arenoxidy – vysoce reaktivní intermediární metabolity aromatických antiepileptik. Arenoxidy způsobují buněčné poškození, formaci nových antigenů a stimulaci T lymfocytů (3, 8). U nemocných léčených sulfonamidy zvyšuje riziko DRESS syndromu abnormální N-acetylase, kdy dochází ke zvýšené produkci toxických metabolitů hydroxylaminu (3). Genetický polymorfismus detoxikačních

Obr. 3. Kožní biopsie. Epidermis je mírně akantoticky rozšířená s povrchovou hyperkeratózou a fokální spongiózou. V edematózně prosáklém horní korigiu jsou patrné rozšířené kapiláry, kolem nichž je lymfocytární infiltrát s ojedinělými eozinofily a neutrofily. Nejsou známky fibrinoidní nekrózy, trombózy ani extravazace erytrocytů



enzymů je zřejmě odpovědný i za možný rodinný výskyt DRESS syndromu a za jeho vyšší prevalenci u černé rasy (3).

Důležitým faktorem při vzniku klinických symptomů je reaktive herpetické infekce. Především se jedná o infekci virem HHV-6 (human herpes virus 6), která je v souvislosti s DRESS syndromem zmiňována nejčastěji. Byly však dokumentovány i reaktive onemocnění cytomegalovirem (CMV),

**Tabulka 2.** Léky asociované se vznikem DRESS syndromu (3, 5, 6, 8, 9)

Antiepileptika	fenytoin, karbamazepin, lamotrigin, valproát, fenobarbital, primidon, etosuximid, zonisamid
Antimikrobiální léky a sulfonamidy	dapson, trimethoprim-sulfamethoxazol, sulfasalazin, sulfadiazin, vankomycin, minocyklin, ampicilin, amoxicilin, cefotaxim, ceftriaxon, cefadroxil, piperacilin-tazobactam, nitrofurantoin, metronidazol, doxycyklin, streptomycin, ethambutol, izoniazid, pyrazinamid, rifampicin, linezolid, spiramycin, terbinafin, zalcitabin, abacavir, cidofovir, nevirapin, telaprevir, chinin, hydrochlorochin, pyrimethamin
Nesteroidní antiflogistika	piroxicam, naproxen, diklofenak, ibuprofen, fenylbutazon, celecoxib, kyselina acetylsalicylová
Antihypertenziva	kaptopril, enalapril, atenolol, celiprolol, amlodipin, diltiazem
Antidepresiva	amitriptylin, desimipramin, klomipramin, fluoxetin, bupropion
Další léky	alopurinol, azathioprin, soli zlata, omeprazol, esomeprazol, ranitidin, fluidion, olanzapin, stroncium ranelát, epoetin alfa, efalizumab, imatinib, thalidomid, thiamazol, propylthiouracil, mexiletin, klopidogrel, atorvastatin, spironolakton a další

virem Epstein-Barrové (EBV) a virem HHV-7 (human herpes virus 7) (3, 8). Replikace virů je spojena se vzestupem virové DNA v periferní krvi a vzestupem titru specifických protilátek, což lze využít diagnosticky. Vztah mezi podáváním léku a reaktivací infekce není zcela objasněn. Předpokládá se, že léky navozená imunitní reakce vede ke stimulaci a proliferaci T lymfocytů, v nichž zároveň dochází k masivní replikaci herpetických virů, které pak napadají příslušné tkáně (3, 8). Dalším možným mechanismem může být imunosupresivní účinek léků (3, 9). U nemocných s DRESS syndromem bývají sniženy sérové hladiny celkových imunoglobulinů IgG, IgA i IgM a nižší počet B lymfocytů. Některé léky (např. karbamazepin, valproát a amoxicilin) zřejmě potencují přímo replikaci viru HHV-6 (8, 9).

Pro podíl imunitně zprostředkované reakce na vzniku DRESS syndromu svědčí některé další skutečnosti. U nemocných bývají pozitivní výsledky specifických kožních testů, které ukazují na vliv pozdní buněčné přecitlivělosti. Během akutní fáze se mění imunoregulační index (poměr CD4+/CD8+ T lymfocytů) ve prospěch nárůstu CD8+ T lymfocytů (3).

Typickým nálezem je eozinofilie, za kterou je odpovědná produkce některých interleukinů (IL-4 a IL-5). Bývají zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů (tumor necrosis factor-alpha, IL-6) (3, 8). Pozitivní asociaci určitých haplotypů HLA antigenů s výskytem DRESS syndromu potvrdily farmakogenetické studie. Např. HLA-B*5801 je silně asociován se vznikem onemocnění po alopurinolu, HLA-A*3101 po karbamazepinu a HLA-B*5701 po abacaviru (3, 9). Také určité HLA antigeny 2. třídy (DR3, DQ2) se dávají do souvislosti s výskytem DRESS syndromu při užívání karbamazepinu (3). Předpokládá se, že léky či jejich metabolity se chovají jako hapteny. Po vazbě s určitým typem HLA antigenů stimulují T lymfocyty a spouští kaskádu dějů vedoucích k poškození organismu (8).

Klinické projevy DRESS syndromu zahrnují febrilie, kožní změny, zvětšení mízních uzlin a symptomy vyplývající z postižení různých vnitřních orgánů. Laboratorně je charakteristická eozinofilie a další hematologické abnormality. Onemocnění se většinou vyvine po 3 týdnech až po 3 měsících užívání podezřelého léku (3, 8). Febrilie (38–40 °C) předchází kožní



manifestaci a trvají několik dnů až týdnů. Zvýšené teploty jsou doprovázeny únavou, nevolností a prodromálním svěděním kůže (3, 8).

Typickým kožním projevem je morbiliformní (drobně makulární či makulopapulární) svědivý exantém (rash), který nejdříve postihuje tváře, horní polovinu trupu a horní končetiny. Později se šíří na dolní polovinu trupu a dolní končetiny (3, 8). Kůže bývá infiltrovaná a induovaná otokem. Otok je nejvíce patrný v obličeji, hlavně periorbitálně. Na kůži se mohou vytvořit puchýře, buly, sterilní pustuly a purpura. Exantém někdy progreduje v exfoliativní dermatitidu nebo erythrodermii, tehdy se přidává i tvorba slizničních pablán na rtech, v dutině ústní, na jazyku, tonzilách a v nosohltanu (3). Postižení sliznic dutiny ústní zhoršuje xerostomie přítomná při infiltraci a otoku slinných žláz. Kožní manifestace bývá provázená lokalizovaným nebo mnohočetným zvětšením mízních uzlin, které jsou palpačně citlivé až bolestivé (8).

K nejčastěji postiženým vnitřním orgánům patří játra (50–80%), ledviny (10–30%) a plíce (5–25% případů) (5). Hepatopatie se většinou projeví asymptomatickou elevací aminotransferáz a/nebo alkalické fosfatázy. Závažnější formy jsou provázené ikterem a hepatomegalií. Histologicky je nalézána hepatitida s nekrózou hepatocytů a granulomatózními infiltráty obsahujícími eozinofily (3). Progrese hyperbilirubinémie, koagulopatie, hyperamonémie a porucha vědomí jsou známkou akutního jaterního selhání, které bývá nejčastější příčinou úmrtí na DRESS syndrom (1, 3, 8). Jsou popsány izolované případy, kdy život nemocného zachránila urgentní transplantace jater (10). Závažnější jaterní poškození je spojeno s užíváním fenytoinu, minocyklinu a dapsonu (3).

Postižení ledvin se projeví zhoršením renálních funkcí, mírnou proteinurií a abnormálním močovým sedimentem, kde jsou příležitostně

nalézány eozinofily (3). Histologicky se jedná o akutní tubulointersticiální nefritidu s infiltráty lymfocytů, histiocytů a eozinofilů (11). S nefropatií se nejčastěji setkáváme, pokud DRESS syndrom vznikne v souvislosti s podáváním alopurinolu, karbamazepinu či dapsonu a u starších nemocných s preexistujícím onemocněním ledvin (3). Většina případů je provázena jen mírnou poruchou renálních funkcí, ale asi v 15% může jít o akutní selhání ledvin vyžadující hemodialyzační léčbu (3).

Plicní manifestace zahrnuje nespecifické projevy jako kašel a dušnost. Vzácně se může vyvinout respirační insuficience s tachypnoí vyžadující podporu ventilace. Na rtg plic pak bývá obraz intersticiální pneumonie až ARDS (acute respiratory distress syndrome) a pleurální výpotky. Plicní postižení je typické pro DRESS syndrom po minocyklinu (3, 8).

Kardiální postižení zahrnuje eosinofilní myokarditidu a perikarditidu. Nejčastěji vzniká po podávání minocyklinu a ampicilinu. Projeví se bolestí na hrudi, dušností, tachykardií a hypotenzí. Perikarditida může vyústit v srdeční tamponádu. Na EKG nalézáme typicky difuzní elevace ST úseku a změny T vlny. Mohou být přítomné různé typy arytmií. Echokardiografie zaznamená tekutinu v perikardu, difuzní poruchu kinetiky a pokles ejekční frakce dilatované levé komory. Jsou zvýšené hladiny troponinu a kreatinínázy. Akutní nekrotizující eosinofilní myokarditida má více jak 50% mortalitu (3, 8).

Mezi gastrointestinální projevy se řadí průjem při gastroenteritidě a krvácení, které vzniká ze slizničních vředů nejčastěji při reaktivaci CMV infekce (3). Vzácnější je akutní pankreatitida. Postižení pankreatu v rámci herpetické reinfekce se může manifestovat také jako fulminantně vzniklý diabetes mellitus. K neurologickým komplikacím patří meningoencefalitida projevující se bolestí hlavy, poruchami citlivosti, hybnosti, křečemi a poruchou



vědomí. Mohou být patrné i izolované parézy hlavových či periferních nervů (8). Při postižení neurohypofýzy byl popsán syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (3). K dalším endokrinopatiím, které se dávají do souvislosti s DRESS syndromem, patří autoimunitní tyreopatie (autoimunitní tyreoiditida i Graves–Basedowova choroba) a insuficience nadledvin (3, 9, 12). Vyvíjejí se až později jako důsledek aktivace imunitního systému. Stejně tak se můžeme následně setkat i s vyšším výskytem jiných autoimunitních onemocnění. Jde např. o diabetes 1. typu, systémový lupus erytematodes nebo o autoimunitní hemolytickou anémii (3, 12, 13).

Laboratorní nálezy odpovídají postižením jednotlivých orgánů (jater, ledvin, plic, pankreatu atd.) a dále jsou přítomné specifické hematologické změny. Bývá patrná výrazná leukocytóza s eosinofilií ($> 1,5 \times 10^9/l$) a s přítomností atypických lymfocytů ($> 5\%$) (3, 8). Iniciálně lze někdy zachytit leukopenii, nebo lymfopenii. Někdy bývá patrná trombocytopenie a anémie. Pancytopenie, horečka a hepatosplenomegalie může být projevem vzácné komplikace – hemofagocytárního syndromu (3). Dále je vhodné vyšetřit reaktivaci herpetické infekce, především virem HHV-6, ale také EBV, CMV a virem HHV-7. Je nutné vyloučit hepatitidy A, B a C, chlamydiovou či mykoplazmovou infekci. Kožní biopsie není specifická, většinou jsou nalézány povrchové lymfocytární infiltráty, hlavně perivaskulárně někdy i s přítomností eosinofilů či atypických lymfocytů a mírná spongióza epidermis (3). Biopsie lymfatických uzlin nejčastěji ukáže benigní lymfoidní hyperplazii. Někdy však může být patrná porucha normální architektiky uzliny s infiltráty atypických polymorfních buněk vyžadující odlišení tohoto pseudolymfomu od skutečného maligního lymfomu (3).

Diagnóza DRESS syndromu není snadná. Diferenciálně diagnosticky je nutno vyloučit infekční (sepsa, virové, chlamydiové a mykoplazmové

infekce), systémová (systémový lupus erytematodes, dermatomyositida, polyarteritis nodosa, Wegenerova granulomatóza, Churg-Straussova choroba, Stillova choroba, Kawaskiho syndrom) a nádorová (angioimunoblastický T buněčný lymfom, Sézaryho syndrom) onemocnění, nebo další závažné polékové reakce (8, 14). Stevens-Johnsonův syndrom vzniká dříve po zahájení užívání léků (většinou po 4–28 dnech), je častější závažné postižení sliznic, není přítomná eosinofilie s atypickými lymfocyty, naopak bývá leukopenie a lymfopenie. Histologické kožní změny ukážou epidermální nekrózu (14). Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza se většinou vyskytne do 3 dnů od lékové expozice. V klinickém obraze dominuje výsev mnohočetných pustul, postižení vnitřních orgánů je vzácné a bývá neutrofilní leukocytóza. Spontánně odezní během několika dní (14). Pro usnadnění diagnózy DRESS syndromu se používají různé skórovací systémy, nejčastěji RegiSCAR (The European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction study group) – tabulka 3 a J-SCAR (Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction group) – tabulka 4.

Léčba DRESS syndromu spočívá ve vynechání suspektního léku a u lehčích případů s dominujícím kožním nálezem v podávání topických kortikoidů a symptomatické léčbě (antihistaminika) (8, 9). V závažnějších případech, zvláště při postižení ledvin a plic, se doporučuje systémové podávání kortikoidů (např. prednison v denní dávce 0,5 až 2 mg/kg). Po klinickém a laboratorním zlepšení je nutné pozvolné snižování dávek, aby se předešlo relapsu onemocnění. Pokud nedojde během několika dní ke zlepšení, lze podat intravenózní pulzy metylprednisolonu (30 mg/kg po 3 dny) (14). U život ohrožujících stavů je spolu s kortikoidy indikována léčba intravenózními imunoglobuliny (2 g/kg po dobu 5 dnů). V případě potvrzení reaktivace virové infekce je možné zvážit podávání antivirotika (ganciklovir, foscarnet,



Tabulka 3. RegiSCAR skórovací systém pro DRESS syndrom (5, 6, 9)

Příznak		ano	ne	
Febrilie $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$		0	-1	
Zvětšení mízních uzlin ($> 1\text{ cm}$, alespoň ve 2 lokalitách)		1	0	
Eosinofilie $0,7\text{--}1,49 \times 10^9/\text{l}$, nebo 10–19,9% při leukopenii	Eosinofilie $\geq 1,5 \times 10^9 / \text{l}$, nebo $\geq 20\%$ při leukopenii	1	2	0
Atypické lymfocyty		1	0	
Kožní rash na více než polovině těla		1	0	
Kožní rash v menším rozsahu a zároveň alespoň 2 další kožní příznaky (otok obličeje, purpura, infiltrace, deskvamace)		1	0	
Kožní biopsie nabízející jinou diagnózu		-1	0	
Postižení jednoho orgánu: játra, ledviny, svaly a/nebo srdce, pankreas, či jiný orgán	Postižení 2 a více orgánů: játra, ledviny, svaly a/nebo srdce, pankreas, či jiný orgán	1	2	0
Trvání onemocnění déle než 15 dní		0	-1	
Vyloučení jiných příčin (hemokultury, antinukleární protilátky, sérologie na hepatitidy A, B a C, chlamydie, mykoplazmata)		1	0	
Součet bodů: < 2 vyloučený, 2–3 možný, 4–6 pravděpodobný, ≥ 6 prokázaný DRESS syndrom				

cidofovir). Nicméně toxicita a nežádoucí účinky často limitují jejich užívání a navíc některé mohou také vést k DRESS syndromu (9, 14). Obecně se doporučuje vynechat všechny suspektní léky – viz tabulka 2 a omezit podávání jakýchkoliv nových. Plazmaferéza a imunosupresiva (cyklofosamid, cyklosporin, mykofenolát mofetil a rituximab) mohou být potenciálně účinné u steroidně rezistentních forem, zvyšují však riziko infekčních komplikací (14). Součástí terapie je také specifická léčba postižených orgánů (např. hemodialýza, umělá plicní ventilace či urgentní transplantace jater).

Prognóza DRESS syndromu závisí na jeho závažnosti. Mortalita se udává 5 až 10% (6, 14). Mezi nejčastější příčiny úmrtí patří akutní selhání

jater, multiorgánové selhání, fulminantní myokarditida a hemofagocytóza (15). Častou smrtelnou komplikací je bakteriální nebo mykotická seps (14). Nicméně u většiny pacientů dojde během několika týdnů ke kompletnímu zhojení. U některých může dojít k relapsu, nebo se u nich vyvinou výše zmíněná autoimunitní onemocnění (3, 8, 9). Proto je vhodné nemocné dispenzarizovat, cíleně pátrat po vývoji autoproti látek a včas odhalit časná stadia těchto nemocí (14). Prevencí recidivy DRESS syndromu je doživotní vynechání vyvolávajícího léku. Vzhledem k možnému podílu genetických faktorů na jeho vzniku je vhodné nepodávat suspektní léky ani pokrevním příbuzným postiženého.



V popisovaném případě šlo tedy o DRESS syndrom, který vznikl v souvislosti s užíváním alopurinolu. Mimo kožní postižení bylo nejzávažnějším orgánovým projevem akutní selhání ledvin. Právě závažné renální postižení je pro DRESS syndrom po alopurinolu typické. Vzhledem k lékové anamnéze by mohl připadat v úvahu ještě azitromycin. Ten však nemocná užívala jen krátce před vznikem potíží a navíc nepatří mezi suspektní léky – viz tabulka 2. Klinické a laboratorní projevy onemocnění byly celkem typické, včetně kožní biopsie a detekce reaktivace HHV-6 virózy. Chyběla jen lymfadenopatie. Adekvátní terapeutický postup vedl k úspěšnému průběhu choroby.

Závěr

DRESS syndrom je závažný, potenciálně letální nežádoucí účinek některých léků. Je třeba na něj myslet, pokud u pacienta, který je léčen suspektním lékem, dojde k výsevu svědivého exantému a objeví se vysoké teploty spolu s postižením vnitřních orgánů (jater, ledvin, plic atd.) a s výskytem typických hematologických změn (eosinofilní leukocytóza,

Tabulka 4. J-SCAR skórovací systém pro DRESS/DIHS syndrom (3, 8, 9)

1.	Makulopapulární rash, který vznikl po 3 týdnech podávání suspektního léku
2.	Přetrvávání klinických příznaků po vysazení léku
3.	Febrilie > 38 °C
4.	Orgánové postižení (elevace transamináz, nebo renální poškození, či postižení jiného orgánu)
5.	Leukocytóza > 11,0 × 10 ⁹ /l, nebo eosinofilie > 1,5 × 10 ⁹ /l, nebo atypické lymfocyty > 5%
6.	Reaktivace HHV-6 virózy
7.	Lymfadenopatie na více místech

DRESS/DIHS syndrom je potvrzen při přítomnosti všech 7 kritérií, pokud je pozitivních jen prvních 5, hovoří se o atypickém DRESS/DIHS syndromu

přítomnost atypických lymfocytů). Léčba spočívá ve vynechání léku, dlouhodobém podávání kortikoidů (eventuálně v kombinaci s intravenózními imunoglobuliny a popřípadě i s antivirotiky proti herpetickým virům) a v komplexní terapii postižených orgánů.

LITERATURA

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15: 250–257.
2. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55: 1–8.
3. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 693. e1–14.
4. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82: 1826–1832.

5. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1071–1080.
6. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011; 124: 588–597.
7. Muller P, Dubreil P, Mahé A, et al. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 478–481.
8. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 577–582.



9. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 15–21.

10. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 481–489.

11. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2940–2942.

12. Chen YC, Chang CY, Cho YT, Chiu HC, Chu CY. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 459–465.

13. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 721–728.

14. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 709.e1–9.

15. Eshki M, Allanore L, Musette P, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009; 145: 67–72.



Nové možnosti léčby orální kandidózy u dětí pomocí magistraliter připravovaných léčiv

Zbyněk Sklenář^{1,2}, Vladimír Ščigel³, Kateřina Horáčková^{2,4}

¹Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

²Fragnerova lékárna U Černého orla, Praha

³Stomatologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁴Katedra analytické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Léčba orální kandidózy u novorozenců a kojenců je stále aktuálním problémem. Donedávna se toto onemocnění terapeuticky nejčastěji řešilo hlavně použitím magistraliter připravovaných léčivých přípravků do dutiny ústní obsahujících nespecificky působící antimykotika. Orální gely a suspenze obsahující specifické antimykotikum nejsou sice v ČR registrované, avšak v průběhu posledních pěti let došlo k obohacení portfolia pro individuální přípravu substancemi nystatinu a mikonazolu, které lze s úspěchem pro léčbu orální kandidózy u novorozenců, kojenců, dětí i dospělých použít. Příspěvek si klade za cíl seznámit lékaře s možnostmi léčby orální kandidózy pomocí magistraliter připravovaných léčiv a podává přehled o dostupných přípravcích. Zaměřuje se na nové substance – nystatin a mikonazol – a uvádí aktuální předpisy receptur, které je možné k léčbě orální kandidózy (soor) použít, a jež by tak mohly zcela nahradit donedávna hojně předepisované přípravky s genciánovou violetí. Prezentované receptury byly vytvořeny autory článku, kteří je prověřili i v praxi, léčivé látky pro magistraliter přípravu jsou aktuálně k dispozici k běžné preskripci a dosud jsou i plně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Klíčová slova: kandidóza, novorozenci, receptury magistraliter, individuální příprava, mikonazol, nystatin, genciánová violet.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA, zbynek.sklenar@gmail.com

Farmakologický ústav 1. LF UK v Praze

Albertov 4, 128 00 Praha 2

Převzato a upraveno z *Pediatr. praxi* 2015; 16(3): 168–171



New options for treating oral candidiasis in children by using compounded medications

Oral candidiasis treatment in neonates and infants is still a current issue. Until recently, the therapeutic solution of this disease has been consisting mainly in using extemporaneously prepared medicinal products in the oromucosal cavity containing non-specific antifungal agents. Although oromucosal gels and suspensions containing specific antifungal agents are not available as registered products in the Czech Republic, during the past five years got to enrichment of the portfolio for compounding with new substances. Nystatin and miconazole are newly available for compounding and even they can be successfully used for the treatment of oromucosal candidiasis in neonates, infants, children and adults. The paper aim is to inform physicians of treatment possibilities, oromucosal candidiasis compounded preparations. The paper provides an overview of the available products. It focuses on the new substances – nystatin and miconazole – and presents the current magistral formulas that can be used for the treatment of oromucosal candidiasis (thrush) and that could thus completely replace the widely prescribed preparations with gentian (methyl) violet. Presented formulas were created by the authors, who also checked in practice, the active substance for the extemporaneous preparation are currently available for routine prescription and yet fully covered by public health insurance.

Key words: candidiasis, neonates, magistral formulas, extemporaneous preparation, miconazole, nystatin, gentian (methyl) violet.

Úvod

Orální kandidóza je mykotické onemocnění způsobené nejčastěji kvasinkami kmenů druhu *Candida albicans*. Rozeznává se několik typů orálních kandidóz. U dětí a imunokompromitovaných pacientů se nejčastěji vyskytuje pseudomembranózní orální kandidóza, označována běžněji jako „soor“ nebo „moučnivka“. Manifestuje se jako bílé a většinou setřitelné povlaky na sliznici tvrdého a měkkého patra, na jazyku a tvářové sliznici, postižená místa jsou zarudlá a mohou být i bolestivá. Orofaryngeální kandidóza se projevuje také poruchou chuti, pálením, zvýšenou citlivostí a pocitem suchosti sliznice, provází ji nepříjemný pocit v ústech a potíže s řečí a příjmem potravy. U novorozenců se častěji jedná o primární infekci (1, 2). Onemocnění nezřídka recidivuje, příčinou mohou být infikované prsní bradavky, dudlíky apod.

Možnosti léčby

Léčba orální kandidózy je především lokální. Topické formy působí přímým kontaktem a mají fungistatické nebo fungicidní účinky. Jejich nevýhodou je delší doba léčby (1–3 týdny, dle použitého léčiva), nutnost časté aplikace (obvykle 4x denně) a někdy nepříjemná chuť. Jejich použití vyžaduje náležitou pacientovu compliance.

K léčbě orálních či orofaryngeálních kandidóz se používají antimykotika nespecifická nebo specifická. Lokálně aplikovaná antimykotika pak mohou být vstřebatelná, částečně vstřebatelná nebo se nevstřebávají vůbec (2). **Nespecificky působící antimykotika** zahrnují léčiva různých chemických struktur, která vykazují i další účinky antiseptické, případně antimikrobiální. Některá z nich jsou pro svoji nespecifičnost a poměrně slabý antimykotický účinek dnes v terapii opouštěna a mají být považována



za obsoletní. Prakticky mohou být zcela nahrazena specificky působícími antimykotiky, kterým se v současné době dává v terapii orální kandidózy u dětí i dospělých přednost. V tabulce 1 je uveden přehled antimykoticky účinných léčiv, která lze použít k léčbě kandidózy a jež jsou dostupná pro magistraliter přípravu v České republice.

Strategií léčby orální kandidózy se můžeme částečně inspirovat v zahraničí (1). Britský národní institut pro zdraví a péči NICE doporučuje pro lokální léčbu u dětí orální gel s mikonazolem jako lék první volby u dětí od 4 měsíců, aplikovat po dobu 7 dnů (po vymizení příznaků pokračovat další 2 dny), u dětí do 4 měsíců orální suspenzi nystatinu, stejně jako u dětí, kde je mikonazol nevhodný (jaterní dysfunkce, současné podání dalších léčiv s interakčním potenciálem). V případě, že po 7 dnech dojde jen k částečnému zlepšení, pokračuje se v aplikaci mikonazolu dalších 7 dnů. Jestliže neměla léčba mikonazolem i přes dobrou spolupráci žádný nebo jen malý efekt, je vhodné zkusit aplikaci nystatinu. V případě rozsáhlých, závažných nebo opakovaných kandidóz musí být dítě léčeno na specializovaném pracovišti.

V zahraničí jsou běžně k dispozici průmyslově vyráběné léčivé přípravky obsahující **specifická antimykotika** pro orální použití ve formě hydrofilního gelu nebo viskózní vodné suspenze. Na českém trhu však takové přípravky chybí. Samozřejmě nelze používat ty hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVL P), které vůbec nejsou na sliznici určeny, např. antimykotika v perorálních či vaginálních tabletách, kožní pasty apod. Dříve jsme se mohli setkat např. s doporučením drtit perorální tablety s obsahem ketokonazolu, smíchat s vodou a aplikovat na sliznici dutiny ústní nebo dokonce podávat starším dětem a dospělým vaginální tablety s obsahem klotrimazolu orálně, tedy k „vycucání“. Obojí představuje non lege artis po-

Tab. 1. Přehled antimykoticky účinných léčiv dostupných pro magistraliter přípravu

Nespecifická antimykotika
■ Tetraboritan sodný (vstřebat.)
■ Methylrosanilinium-chlorid (vstřebat.)
■ Chlorhexidin-diglukonát (vstřebat.)
Specifická antimykotika
■ Nystatin (nevstřeb.)
■ Mikonazol (částečně vstřebat.)
■ Klotrimazol (částečně vstřebat.)

stup, navíc je třeba se zmínit o silně hořké chuti výše uvedených lékových forem, která má za následek odmítání dětskými (i dospělými) pacienty při potřebě opakovaného podání.

Tím, že nebyly k dispozici vhodné přípravky průmyslově vyráběné, řešila se terapie častěji pomocí magistraliter připravovaných přípravků (IPLP), z nichž ještě donedávna dominovaly barviva a sloučeniny bóru. Teprve v průběhu posledních 5 let, kdy se pro magistraliter přípravu stává dostupných stále více léčivých látek, se situace mění a do popředí se dostávají specifická antimykotika **nystatin** a **mikonazol**, která tak vytlačují dřívější (tehdy jediné možné) používání nespecifických antimykotik, u dětí pak především genciánové violeti.

Přehled léčiv dostupných pro magistraliter přípravu

Genciánová violet

Genciánová violet, methylrosanilinium chlorid (methylviolet, pyoktalin), je fialové trifenylmetanové barvivo. Vykazuje účinky slabě antimy-



kotické a antiseptické, mírně adstringentní. Aplikuje se na kůži ve formě roztoků vodně-ethanolových, na sliznice pak jako roztoky vodné či vodně-glycerolové. Dnes se používají maximálně 1% koncentrace, a to jen na kůži dospělých, s respektováním kontraindikací (aplikace na rozsáhlejší plochy, otevřené rány, genitálie, do bércových vředů, intertriginózních míst) (3). Na sliznice se aplikují maximálně 0,5% roztoky. U novorozenců a kojenců je sice možné použití vodného roztoku v koncentracích 0,1–0,3 %, u starších dětí maximálně 0,5 %, ale pouze na malé plochy (tečkování); při velkoplošné aplikaci hrozí nebezpečí následných slizničních nekrotizací.

Často se diskutuje kancerogenita genciánové violeti, ale u člověka zatím nebyla prokázána a příslušné studie nebyly u lidí provedeny (4).

Přípravky s obsahem methylrosanilinium chloridu byly vypuštěny ze standardizovaných receptur v Německu již v roce 1996 (5). V platném Českém lékopise (6) jsou stále uvedeny 0,5% a 1% roztoky. Dřívější oblíbená aplikace genciánové violeti na kandidová ložiska v dutině ústní byla dána snadnou finanční dostupností (hlavně pro nemocniční pracoviště) a také i tím, že nebylo možno tuto terapii u nejmenších dětí adekvátně nahradit (7). V neposlední řadě se přes intenzivní zbarvení sliznic velmi špatně hodnotí průběžný efekt léčby. S ohledem na nynější dostupnost specificky působících antimykotik pro magistraliter přípravu je možno **použití genciánové violeti k léčbě orální kandidózy považovat za obsoletní.**

Sloučeniny bóru

Představiteli boritých sloučenin jsou hlavně kyselina boritá a tetraboritan sodný (borax). K terapii orální kandidózy se používal tetraboritan

sodný (*Natrii tetraboras*, borax) jako 3–20% roztok v glycerolu („borax-glycerin“), někdy jako alternativa ke genciánové violeti, protože nezbarvuje tkáň ani okolí (pacienti jej občas označují jako „bezbarvá genciána“). Jeho nízká účinnost byla kompenzována použitím vyšších koncentrací. Roztoky borax-glycerinu vykazovaly hodnoty pH kolem 5,8 – tedy slabě kyselé – a to možná také přispívalo u kandidózy k jistému terapeutickému efektu. Jelikož sloučeniny bóru se obecně vyznačují výraznou toxicitou, zejména u dětí (silná kumulace v organismu, zvýšená citlivost ke sloučeninám bóru), je proto třeba před jejich použitím důrazně varovat (3, 8, 9). Z důvodu možné toxicity po lokálním vstřebání jsou sloučeniny bóru u dětí do 10 let kontraindikované. Z toho vyplývá, že **použití borax-glycerinu u dětí je naprosto nevhodné a v indikaci kandidózy je z výše uvedených důvodů zcela obsoletní.**

V Německu je dle DAC/NRF aktuel (září 2014) použití kyseliny borité a tetraboritanu sodného jako účinných látek ve většině případů zakázáno (dutině ústní, rinologika, otologika, dermatologika, vaginália), jelikož vykazují reprodukční toxicitu.

Chlorhexidin

Guanidinový derivát chlorhexidin, pro IPLP dostupný jako diglukonát, v podobě 20% (m/V) roztoku, vykazuje inhibiční efekt na růst kvasinek rodu *Candida* již při koncentraci 0,2 %. Ovšem běžně používané vodné roztoky 0,12–0,2 % působí antimykoticky jen málo významně a používají se spíše pro své antibakteriální a antiplakové účinky. Nicméně nejvyšší antimykotická účinnost chlorhexidinu byla zaznamenána právě u druhu *Candida albicans*, u ostatních druhů je jeho účinek variabilní, většinou slabší (4, 10).



Pro svojí výrazně hořkou chuť se u dětí chlorhexidin obvykle nepoužívá. Literatura varuje před použitím u dětí mladších 2 měsíců z důvodu zvýšené resorpce a rizika iritace (11). U lehčí formy moučnicku je možné u dětí starších 4 let použít 0,5% glycerolový roztok chlorhexidinu (12), viz předpis č. 1.

Předpis č. 1. Chlorhexidin-glycerol 0,5% roztok

Rp.

Chlorhexidini digluconatis sol. 20 %	0,5
Glyceroli 85 %	ad 20,0
M. f. sol.	
D. S. K vytírání dutiny ústní 2x denně.	

Nystatin

Nystatin se řadí do skupiny polyenových antibiotik s antifungálním účinkem. Nejvýznamněji se uplatňuje jeho fungicidní efekt na kvasinky rodu *Candida*, *Rhodotorula* a *Trichosporon*. Aplikuje se orálně (glycerolové nebo vodné suspenze) nebo perorálně (dělené prášky, perorální vodné suspenze či gely). Zaujímá důležité místo v terapii i profylaxi slizniční kandidózy novorozenců a kojenců. Nystatin se po orální či perorální aplikaci prakticky nevstřebává, neuplatňují se u něj interakce s jinými léčivy. Projevy přecitlivělosti jsou vzácné.

V přípravcích se nejčastěji používá koncentrace 100 tisíc IU v 1 g. Terapeuticky se dává obvykle v množství 1 ml suspenze 4x denně (odpovídá dávce nystatinu 100 tisíc IU pro dosi), u nedonošenců nebo novorozenců s nízkou porodní hmotností 0,5–1 ml 4x denně, nebo 0,5 ml 6x denně, těmto se však ústa spíše vytírají. Profylakticky se podává novorozencům po dobu prvních čtyř dnů života 1 ml 1x denně (odpovídá 100 tisíc IU). Nevýhodou nystatinu je jeho slabě hořká chuť.

V ČR nejsou t. č. k dispozici žádné HVLP s obsahem nystatinu pro orální podání, ale od roku 2010 je k dispozici substance pro magistraliter přípravu. Pro orální aplikaci se připravují suspenze, buď glycerolové, nebo vodné.

Glycerolová nystatinová suspenze (převzata z NRF (5) a publikována i v naší literatuře (4, 13, 14) je pro přípravu jednodušší, má delší použitelnost (3 měsíce v chladničce), ale obsahuje nižší koncentraci nystatinu (poloviční, tj. 50 tisíc IU/g). Přípravkem se pomocí vatové tyčinky vytírají ústa, 4–6x denně. Nelze ji podávat novorozencům a nedonošencům (kvůli hypertonicitě glycerolu (5)). Přípravek tak slouží spíše jen pro profylaxi slizniční kandidózy u kojenců, neboť tím, že je glycerol výrazně hyperosmolární a při kontaktu se sliznicí dutiny ústní se projeví jeho hygroskopický účinek, ukázalo se v praxi, že nemálo dětí a někdy i dospělých ji netoleruje. Proto doporučujeme připravovat **vodné suspenze nystatinu** s přísadou glycerolu, buď izotonické a nekonzervované (pro nedonošence, novorozence a kojence – viz předpis č. 2 Nystifor RSP), nebo izotonické, konzervované a s přísadou mátové silice (pro děti od 3 let a dospělé – viz předpis č. 3 Nystador RSP).

Předpis č. 2. Nystifor RSP (nystatinová izotonická suspenze) (4)

Rp.

Nystatini (6 660 IU/mg)	
Methylcellulosi	aa 0,6
Glyceroli 85 %	1,2
Aq. purif.	ad 40,0
M. f. susp.	
D. ad vitr. ampl. Adde syringam mensoriam.	
D. S. 4x denně 0,5–1 ml přípravku na lžičku, namáčet vatovou tyčinkou a vytírat ústa.	



Předpis č. 3. Nystador RSP (nystatinová suspenze s mátovou silicí) (4)

Rp.

Nystatini (6 660 IU/mg)	0,6
Hypromellosi (z. v. 100 000)	0,24
Glyceroli 85 %	1,2
Menthae piperitae etherol.	gutt. IV
Aq. conserv.	ad 40,0
M. f. susp.	
D. ad vitr. ampl. Adde syringam mensoriam.	
D. S. 4x denně 1 ml přípravku do úst, 1 min. v ústech, poté vyplivnout.	

Přípravky, jak je uvedeno v subskripci receptu, se adjustují do širokohrdlé lékovky s přidanou odměrnou dávkovací stříkačkou. Pacient si odměří množství 1 ml, vytlačí na lžičku, vpraví do úst, kde jej minimálně 1 minutu podrží a převaluje, aby mohlo dojít ke kontaktnímu působení. Teprve poté se přípravek vyplivne, resp. spolkně. U novorozenců, kojenců a malých dětí se odměřený přípravek (0,5–1 ml) na lžičce nabírá vatovou tyčinkou a ústa rovnoměrně vytřou. Délka léčby je 8–10 dnů, čemuž odpovídá i předepsané množství. Přípravek je nutné aplikovat zásadně po jídle, resp. po kojení, jinak je léčba nedostatečná. U kojících žen lze také doporučit potírání prsních bradavek před kojením. Vodné suspenze s nystatinem je zapotřebí uchovávat v chladničce a před upotřebením protřepat.

V případě, že by dané množství 1 ml bylo pro pacienta nepřijatelné, lze zvýšit koncentraci nystatinu a snížit tak celkové množství aplikovaného přípravku (např. při obsahu 500 tisíc IU/g pak pacient aplikuje jen 0,2 ml).

Po léčbě nystatinovými přípravky někdy dochází k recidivám. V případě, že byl nystatin použit jako léčivo první volby, byly dodržovány podmínky aplikace (viz výše), doporučují se následně přípravky s mikonazolem.

Mikonazol

Mikonazol je imidazolové antimykotikum účinné proti celé řadě patogenních hub a rovněž vykazující účinky proti některým gram pozitivním bakteriím. V porovnání s nystatinem je jednoznačně účinnější proti všem druhům kvasinek (rod *Candida*, druhy *albicans*, ale i non-*albicans*), orální gel s mikonazolem vykazuje vyšší účinnost než nystatinová suspenze, vyléčení nastává během kratší doby a je nižší výskyt recidiv (15, 16). Mikonazol však vykazuje vyšší toxicitu, protože se částečně vstřebává. Přestože je biologická dostupnost po orálním podání nízká (25–30%) (17), může mikonazol interagovat s některými léčivy inhibicí biotransformačních enzymů cytochromu P450 (např. s warfarinem či s metronidazolem) (11).

V ČR také není dostupný žádný registrovaný HVLP s obsahem mikonazolu, ale od konce roku 2013 je k dispozici substance léčiva ve formě baze (*Miconazolium*), takže je možná magistraliter příprava. Mikonazol se tedy uplatní v léčbě orální nebo orofarygeální kandidózy, proto se z něj připravují orální gely. Výhodou je, že mikonazol na rozdíl od slabě hořkého nystatinu či výrazně hořkého klotrimazolu je prakticky bez chuti. Z tohoto důvodu zcela nahradil možné orální podání klotrimazolu, neboť ten je z chuťových důvodů pro použití do dutiny ústní nevhodný, a pro dětské i dospělé pacienty nepřijatelný.

Mikonazol je v zahraničí dostupný jako 2% orální gel, i publikované práce (17) uvádějí magistraliter přípravu 2% orálního gelu. Dávkování 2% přípravku je u dětí od 2 let a dospělých 2,5 ml 4x denně, u kojenců od 4 měsíců a dětí do 2 let pak 4x denně 1,25 ml. Dále se doporučuje dolní věkovou hranici zvýšit o 1–2 měsíce pro kojence předčasně narozené, nebo vykazující pomalý nervosvalový vývoj (17). Délka léčby je obvykle 7–8 dnů.

V naší praxi používáme a již se nám osvědčila příprava **4% mikonazolového gelu** s dávkováním polovičním, jelikož množství 2,5 ml pro



dospělé, resp. 1,3 ml pro děti do dutiny ústní představuje poměrně velký objem viskózního gelu a u pacientů jsme se setkali s určitou neochotou přípravek užívat. Naopak podání množstvím 1,3 ml pro dospělé (odpovídá 50 mg mikonazolu), resp. 0,6 ml pro děti (odpovídá 23 mg) je přijatelné. Receptura je uvedena jako rozpis č. 4. Přípravek obsahuje jinou viskozitu gelotvorné látky než v případě již publikovaného předpisu (17). Chuť je korigována citronovou silicí, která dává přípravku výbornou chuť, ta však může být v případě potřeby nahrazena jinou (mátovou apod.) nebo vypuštěna. Konzervační voda umožňuje uchovávání přípravku při teplotě místnosti a po stejnou dobu, jako přípravek publikovaný v (17), tj. po dobu minimálně 2 měsíců. V případě použití čištěné vody (*Aq. purificata*) je nutné podmínky změnit na uchovávání v chladničce a s použitelností 14 dnů.

Předpis č. 4. Orální gel s mikonazolem 4%

Rp.

Miconazoli	0,8
Hypromellosi (z. v. 100 tis.)	0,3
Glyceroli 85 %	3,0
Citri etherol.	gutt. I
Aq. conserv.	ad 20,0
M. f. susp.	
D. S. 4x denně 0,6 ml po dobu 7 dnů.	

Způsob aplikace přípravku je obdobný jako u orálních suspenzí s nystatinem. Přípravek může být po určitém setrvání v ústech spolknut, to je však třeba uvést v signatuře, aby lékárník označil lékovku bílou etiketou. Rozpis na 20 g představuje léčbu pro jednoho dětského pacienta s dávkou 4x denně 0,6 ml na dobu 7–8 dnů; u dospělých předepisujeme množství alespoň 40 g.

Závěr

Při léčbě orálních kandidóz jsme u dětí i dospělých odkázáni především na magistraliter připravované přípravky z důvodu nedostupnosti vhodných léčiv průmyslově vyráběných. Tím, že jsou dnes běžně pro přípravu v lékárnách k dispozici substance nystatinu a mikonazolu, je možné vytvoření vhodných receptur a následná příprava pacientovi magistraliter. Aplikace nespécifických antimykotik jako genciánové violeti a tetraboritanu sodného tak může být jednoznačně považována za nevhodnou, zastaralou a zdraví ohrožující, stejně jako non-lege artis používání vyráběných perorálních či vaginálních antimykotických tablet k orální aplikaci. Autoři věří, že tento příspěvek zvýší informovanost pediatrů, otorinolaryngologů či lékařů dalších odborností, kteří se s léčbou orálních kandidóz setkávají a umožní tak svým pacientům poskytnout účinnou a zároveň farmakoekonomicky výhodnou orální antimykotickou léčbu.



LITERATURA

1. Candida – oral – NICE CKC. Last revised in July 2013. Dostupné na území Velké Británie: <http://cks.nice.org.uk/candida-oral>
2. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ Clin Evid* 2009; 18: 1304 (Online).
3. Fadrhoncová A. Farmakoterapie kožních nemocí. 2. přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Grada Publishing 1999: 416 s.
4. Sklenář Z, Ščigel V. Magistraliter receptura ve stomatologii. 1. vyd. Praha: Česká stomatologická komora v nakladatelství Havlíček Brain Team 2012: 343 s.
5. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) 2011/Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Band I–III. Pharmazeutischen Laboratorium des NRF. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart, Deutscher Apotheker-Verlag 2011.
6. Český lékopis 2009, dopl. 2014. CD-ROM. el. verze. Praha: Grada Publishing, a. s., 2014.
7. Dortová E, Dort J. Kožní a slizniční kandidóza u novorozence a kojence. *Pediatr praxi* 2012; 13 (3): 153–154.
8. Čapková Š, Kohoutová V. Nebezpečí zevní léčby kožních onemocnění v dětském věku. *Čs pediat.* 1994; 49 (1): 38–43.
9. Schillinger BM, Berstein M, Goldberg LA, Shalita AR. Boric acid poisoning. *J Americ Acad Dermatol* 1982; 7 (5): 667–673.
10. McCourtie J, MacFarlane TW, Samaranayake LP. Effect of chlorhexidine gluconate on the Adherence of candida species to denture acrylic. *J Med Microbiol* 1985; 20:97–104.
11. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. Drug information handbook for dentistry. 16. ed., Lexi-Comp: Hudson 2010: 361–363.
12. Sklenář Z. Riziková léčiva v pediatrické dermatologické magistraliter receptuře a jejich vhodné alternativy. *Pediatr Praxi* 2010; 11 (4): 232–235.
13. Sklenář Z. Využití nystatinu v individuální přípravě léčivých přípravků v České republice. *Farm. Obzor* 2010; 79 (10): 203–206.
14. Hašek J. Orofaryngeální kandidóza. *Prakt lékáren* 2015; 11 (1): 8–12.
15. Hoppe JE, Hahn H. Randomized comparison of two nystatin oral gels with miconazole oral gel for treatment of oral thrush in infants. Antimycotics Study Group. *Infection* 1996; 24 (2): 136–139.
16. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazole gel vs. nystatin suspension. The Antifungals Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (3): 288–293.
17. Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XIV – mikonazol a mikonazol-nitrát. *Prakt lékáren.* 2013; 9 (4–5): 192–195.



Střípky z XVII. symposia klinické farmacie René Macha

Eva Zimčíková, Jan Vosátka, Karel Hloch

Katedra sociální a klinické farmacie,
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové



SYMPOZIUM
KLINICKÉ FARMACIE
RENÉ MACHA

Ve dnech 20. a 21. listopadu zámek Mikulov hostil rekordní počet účastníků Symposia klinické farmacie René Macha. Pod záštitou České farmaceutické společnosti (ČFS) ČLS JEP, z. s., konkrétně Sekce klinické farmacie, a Farmaceutické fakulty (FaF) UK v Hradci Králové proběhl již 17. ročník této odborné akce tentokrát zaměřené zejména na farmakoterapii onemocnění urogenitálního systému.

Zájemci o interaktivní řešení lékových problémů se sešli ještě před oficiálním zahájením hlavního programu u e-DRBů a během pátečního dopoledne tak byla prezentována a diskutována řada zajímavých lékových kazuistik. Jednou z nich byla kazuistika pacientky s opakovanou infekcí *Clostridium difficile*, kterou prezentoval a racionalitu podávání probiotik v těchto situacích diskutoval PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D. Vzhledem k nedostatečným dokladům o prospěšnosti probiotik v podpůrné terapii klostridiových infekcí a ceně těchto přípravků nelze zatím jejich podávání v tomto případě jednoznačně doporučit. Dr. Doseděl

čelil např. otázce z pléna, zda takové jednání nemůže být považováno za neetické, pokud pacientovi není podán přípravek s možným podpurným efektem. Zároveň někteří účastníci podpořili dobré zkušenosti s fidaxomicinem a byla diskutována možnost transplantace stolice. V druhém bloku e-DRBů se Mgr. Jana Gallusová zabývala vlivem citalopramu na prodloužení QT intervalu a na vznik arytmií. Poukázala na určitý nesoulad mezi doporučeními regulačních autorit a informacemi ze studií. V roce 2011 vyšla upozornění lékových agentur, že citalopram prodlužuje QT interval, marker rizika vzniku závažných komorových arytmií typu torsades de pointes (Tdp), a nedoporučila kombinaci s antiarytmiky. Z výsledků několika studií lze vyvozovat, že Tdp u citalopramu byl spíše výjimkou nežli nežádoucím účinkem s popsitelnou incidencí, nebyla jednoznačně prokázána dávková závislost a k prodloužení QT intervalu nedošlo u všech sledovaných pacientů. K arytmiím pak docházelo zejména v kombinacích s dalšími rizikovými faktory. Z bezpečnostního hlediska je

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Eva Zimčíková, tlustae@faf.cuni.cz
Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Ak. Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2016; 12(1e): e54–e63



však citalopram považován za nevhodné léčivo u pacientů s Tdp a také u pacientů s vrozeným Long QT syndromem. U kardiaků je citalopram stále považován za bezpečné léčivo, a to zejména vzhledem k faktu, že riziko akutního koronárního syndromu u neléčené deprese je zvýšené. Na závěr své prezentace autorka upozornila na nutnost opatrnosti při podání citalopramu spolu s antiarytmiky III. třídy a také ostatními léčivy se schopností prodloužit QT interval.

Při oficiálním zahájení symposia účastníky přivítal prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc. Následovali předseda ČFS ČLS JEP, z. s., prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D., proděkan FaF UK, prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D., a zástupkyně ředitele Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Mgr. Irena Storová. Hlavní blok přednášek zahájil MUDr. Ivo Kalousek, Ph.D., s tématem „Současné pohledy na hormonální léčbu u žen“. V úvodu připomněl, že historie hormonální antikoncepce (HAK) sahá do roku 1959, kdy se na trhu objevila první antikoncepční pilulka s ohromujícím obsahem estrogenu (mestranol) 0,150 mg v jednotce lékové formy. Od té doby dávky estrogenní složky (nyní zastoupené ethinylestradiolem) klesaly až na současných 15-20-30 µg v jednotce dávky. Dramatický vývoj prodělala i gestagenní složka HAK, kde se projevil konkurenční boj farmaceutických firem. V současné době je tak na trhu velké množství přípravků s gestageny II. a III. generace. Za zmínku jistě stojí pětifázový přípravek kombinující dienogest a estradiol valerát (Qlaira), který věrně kopíruje fyziologický menstruační cyklus. Další významnou skupinou jsou přípravky s gestagenní složkou drospirenonem, při jejichž užívání dochází k mírnému poklesu hmotnosti a krevního tlaku a k natriuretickému efektu. S výhodou se tak využívají u vystupňovaného premenstruačního syndromu. Mezi další přípravky s tzv. přidanou antiandrogenní hodno-

tu se řadí HAK s obsahem cyproteron acetátu, chlormadinon acetátu a dienogestu. Pozornost byla věnována také postkoitální HAK, kam patří přípravky Postinor (lenovorgestrel 0,75 mg), Escapelle (lenovorgestrel 1,5 mg) a novější ellaOne. Poslední zmiňovaný obsahuje ulipristal acetát 30 mg, který se s vysokou afinitou váže na lidský progesteronový receptor. EllaOne je možné použít do 120 hodin po nechráněném pohlavním styku. Hormonální substituční terapie (HST) zažívá v posledních letech výrazný odklon, přesto má své místo v řadě situací. Pro výběr HST hraje rozhodující roli, zda má žena dělohu. Pokud ano, je vhodná kombinace estrogenů a progesteronu, u žen bez dělohy se dává přednost čistě estrogenní substituci. Tibolon je vhodný v obou případech. Estrogeny je možné podávat neomezeně dlouho, kombinaci estrogen a progesteron do 5 let. Trochu odlišný je přípravek Angeliq (estradiol 1 mg a drospirenon 2 mg) s pozitivním vlivem na krevní tlak, kdy nedochází k retenci sodíku a vody. Účinky fytoestrogenů nejsou úplně přesvědčivé. Na našem trhu se nachází jediný léčivý přípravek s obsahem fytoestrogenů (výtažek z červeného jetele), Menofem. V další části prezentace se dr. Kalousek zabýval terapií děložních myomů. Při kauzální terapii je možno použít agonisty či antagonisty gonadoliberinů, mifepriston, ulipristal acetát, selektivní modulátory estrogenních receptorů a dienogest. Z nových strategií připadá v úvahu lanreotid (analog somatostatinu), pirfenidon a interferon alfa. Pro symptomatickou terapii slouží gestageny, které pozitivně ovlivňují krvácení související s myomy, a případně kombinovaná HAK. Předposlední kapitola přednášky byla věnována medikamentóznímu přerušování gravidity do 49. dne těhotenství (kombinací 3 tablet mifepristonu a 1 tablety misoprostolu). V přednášce nebyli opomenuti ani muži a poslední slova se týkala andropauzy. Ke zmírnění příznaků



je důležité omezení alkoholu, kouření, snížení nadváhy, životospráva a pohyb. V následné diskuzi byly vzneseny dotazy týkající se užívání HAK u pacientek s migrénou či rizik postkoitální HAK (zde v odpovědi zaznělo, že sterilita je po užití této HAK nepravděpodobná, naopak užití postkoitální HAK je šetrnější než miniinterupční techniky).

S druhou páteční přednáškou na téma „Vulvovaginální dyskomfort“ vystoupil doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG. Vulvovaginální dyskomfort může být projevem vulvovaginální kandidózy, bakteriální vaginózy, aerobní vaginitidy, trichomoniózy, smíšené infekce, virového onemocnění nebo se jedná o tzv. chronický vulvovaginální dyskomfort (CVD). Doc. Špaček apeloval na méně razantní přístup v terapii vulvovaginál-

Obr. 1. Účastníci bloku e-DRBY I., II.



ního dyskomfortu, kdy často na základě chabé diagnostiky jsou rychle a zbytečně nasazována antimykotika, případně si je pacientky kupují samy. Dochází pak zejména po užívání perorálních přípravků k rozvratu mikrobiální flóry. Komplexní a personalizovaný přístup by měl být samozřejmostí, stejně tak jako vyhodnocení nativního preparátu při diagnostice. Pacientka může trpět velmi nepříjemnými prožitky, i když závěr gynekologického vyšetření je normální. Je potřeba respektovat možnost bezpříznakového nosičství. Rovnováha poševního prostředí je ovlivňována řadou faktorů (hormony, antibiotika, stres apod.). Měl by být kladen větší důraz na využívání podpůrných prostředků (životní styl, dieta, oblékání, probiotika). U některých prostředků však nemáme

Obr. 2. Oficiální zahájení prof. RNDr. Jiřím Vlčkem, CSc.





zatím dostatek relevantních dokladů o jejich přínosu (např. u perorálně podávaných enzymů).

Další blok zahájil prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc., s přednáškou zaměřenou na „Minimalizaci rizik u pacientů léčených novými perorálními antikoagulancii (NOAC)“. V přednášce byly zmíněny tři látky ze skupiny NOAC: dabigatran jako přímý inhibitor trombinu, apixaban a rivaroxaban jako přímé inhibitory faktoru Xa. Po výčtu možných indikací a dávkování NOAC se prof. Penka zastavil u dostupných testů ke zhodnocení antikoagulační aktivity (AA). U dabigatranu je vhodné vyšetření aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPPT), který může být prodloužen. Spolu s aPTT je také doporučeno provedení kalibrovaného

dilutovaného trombinového času (např. test Hemoclot), který poskytuje údaje o koncentraci dabigatranu ve vyšetřované plazmě. K rychlému orientačnímu vyšetření AA rivaroxabanu lze použít protrombinový čas (PT). Spolehlivější je však test inhibice faktoru Xa. Ten se hodí též k určení AA apixabanu. Dále bylo zmíněno, kdy přerušit léčbu NOAC před plánovanou operací. Hlavní roli hraje u všech NOAC renální clearance a riziko krvácení při operaci. Podle závažnosti rizik se doba pohybuje v průměru mezi 24–48 hod. pro všechny látky, pouze u dabigatranu je časový odstup prodloužen. Při neodkladné operaci u pacientů léčených NOAC se zvažuje, zda je efekt stále přítomen, zda je možné operaci odložit a podle toho se volí další strategie. Bylo představeno nové antidotum idaruci-

Obr. 3. Diskuze u posterů



Obr. 4. Diskuze v kuloárech (zprava): prof. RNDr. Jaroslav Květina, DrSc., Drhc., a doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG; Autor fotek: Mgr. Stanislava Kalafutová





zumab, který je registrovaný i v České republice. Idarucizumab (i. v.) byl vyvinut jako specifický přípravek k antagonizaci antikoagulačního účinku dabigatranu. Vyznačuje se krátkým poločasem, vysokou afinitou, absencí vnitřního antikoagulačního nebo prokoagulačního účinku a okamžitým nástupem účinku. Úplně a trvale neutralizuje účinek dabigatranu, ve studii byl dobře snášen.

Další témata se již týkala urologické problematiky. MUDr. Ladislava Pavlíková přispěla přednáškou na téma „Ledvinové koliky a urolitiáza“. Jako typický příznak ledvinové koliky uvedla krutou bolest proměnlivé intenzity šířící se z bederní krajiny do podbříšku nebo genitálu, která bývá provázena častým močením a nálezem krve v moči. Mezi základní znaky

Obr. 5. prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN



patří „pozitivní tapotment“ na postižené straně a pacient stěžující si na palpační bolest v průběhu močovodu. V praxi se 80 % všech případů zvládá konzervativně a podporuje se spontánní odchod konkrementu. V léčbě se využívají převážně spasmolytika, antiflogistika, analgetika a infuzní terapie. Cílem je co nejrychleji ulevit od bolesti a umožnit odtok moče. V případě urolitiázy, kdy je přítomen konkrement v kalichopánvičkovém systému nebo ve vývodných močových cestách, je kauzálním řešením odstranění konkrementu. Metafylaxe se snaží odhalit příčinu urolitiázy a zabránit tvorbě nového či narůstání již vzniklého konkrementu. Je potřeba zjistit složení konkrementu, dle toho se odvíjí následná intervence. Časté jsou např. konkrementy šťavelanu vápena-

Obr. 6. Účastníci workshopu





tého, který je zaznamenán u 40–75 % litiatiků. Základem metafylaxe je úprava pitného režimu, množství moče by mělo přesáhnout 2 litry za 24 hodin. Neměla by chybět pestrá strava.

Jako třetí v pořadí urologického přednáškového bloku vystoupil doc. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D., s prezentací „Karcinom prostaty (KP)“. Úvod přednášky začal poměrně optimisticky, přestože incidence KP narůstá, mortalita se drží na stabilních hodnotách. V celosvětovém měřítku Česká republika zdaleka nedominuje tomuto onemocnění. Byl zdůrazněn význam PSA (prostatický specifický antigen) – onkomarkeru, jehož zavedení do praxe spolu s vyšetřováním per rektum u mužů nad 45 let zvýšilo zachyt nových nádorů. V současnosti je většina KP diagnostikována jako asymptomatická. Před zahájením léčby je nutné určení stadia onemocnění. U velmi nízké rizikových KP se začíná tzv. aktivním sledováním. U lokálně ohraničených KP se provádí radikální prostatektomie (RP) nebo radioterapie. V případě metastatického KP je základem léčby androgen deprivace (ADT). V současnosti se nejvíce využívají LHRH analogy nebo antagonisty. Alternativou je chirurgická kastrace, operační odstranění varlat. Podávání p. o. antiandrogenů představuje méně účinnou alternativu. Detailněji bylo pohovořeno o abirateronu – vysoce selektivním inhibitoru biosyntézy androgenů. Blokádou enzymu CYP 17 abirateron ruší syntézu androgenů na všech třech místech produkce (tj. varlata, nadledviny, samotný KP). Dalším zmíněným léčivem byl nově používaný antiandrogen enzalutamid, který inhibuje androgenní signalizaci na třech úrovních a vykazuje o něco vyšší účinnost než bicalutamid. Závěrem bylo konstatováno, že plošný screening se nedoporučuje. Důvodem je mimo jiné velká nepřesnost v neinvazivní diagnostice a až 50% riziko nepřesných výsledků.

Páteční blok přednášek zakončila problematika infekcí močových cest (IMC) v podání MUDr. Jana Tomáška. V četnosti infekcí zaujímají IMC

Obr. 7. Účastníci workshopu



druhé místo hned za infekcemi horních cest dýchacích, představují 15 % předepsané antibiotické (ATB) terapie. Důležité je odlišení asymptomatické bakteriurie od infekce močových cest. Pokud pacient má nález v moči bez klinického korelátu, zahájení léčby záleží na přítomnosti dalších nemocí a celkovém stavu. Léčba je doporučena např. u těhotných žen nebo rizikových pacientů, naopak u starších pacientů často není potřeba léčit. Léčba nekomplikovaných zánětů dolních močových cest zahrnuje režimová



opatření (pitný režim, postkoitální hygiena, suché oblečení, prevence za-
držování ejakulátu), užívání extraktů z přírodních látek (kanadská brusinka,
D-manosa, lichořeřišnice, medvědice lékařská, urologické čaje) a probiotik.
Pokud je nutná léčba ATB, v první řadě se volí sulfonamidy, nitrofurantoin
a cefalosporiny (cefuroxim). Novinkou je fosfomycin pro jednodenní terapii.
Podávání fluorochinolonů není vhodné pro rychle vznikající rezistence,
zvláště u norfloxacinu. V přednášce byly zmíněny také sexuálně přenosné
infekce, zejména uretritidy. Jejich léčba se provádí vždy po kultivaci stěru
z uretry a zjištění citlivosti patogenu. Nejčastěji používanými ATB v této
indikaci jsou makrolidy a tetracykliny. Je nutné také simultánní přeléčení
partnera. Závěrem byl zdůrazněn problém IMC v dnešní ATB politice.
Léčba je při rychle vznikajících rezistencích náročná časově, personálně
i finančně. Prevence je plně na místě.

Druhý den sympozia tradičně zahájila volná sdělení. PharmDr. Mária
Göböová, Ph.D., svou první prezentací v tomto bloku vnesla zajímavý po-
hled na pacienty se zvýšenou renální clearance (ARC; augmented renal
clearance). K ARC pravděpodobně dochází reakcí organismu na infekci
a zánět, zatížení tekutinami nebo při použití vazoaktivních látek. Tento stav
je často popisován u kriticky nemocných. Z farmakokinetického hlediska
ARC zvyšuje renální eliminaci, způsobuje nedostatečné plazmatické hladiny
některých léčiv, a je tak potřeba upravit dávkování. Informace o doporu-
čených dávkových schématech pro tyto pacienty však často chybí, bez
terapeutického monitorování léčiv se proto většinou neobejdeme.

Dva přednáškové bloky sobotního dopoledne byly věnovány urologii
a nefrologii. Prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc., se zaměřil na „Symptomy dol-
ních močových cest/nezhoubné zbytnění prostaty – LUTS/BPH“. Low uri-
nary tract symptoms (LUTS) související s nezhoubným zbytněním prostaty

(BHP) mohou velmi negativně zasahovat do kvality života mužů. Zahrnují
mnoho močových, ale i sexuálních symptomů, z nichž mezi nejvíce obtě-
žující jsou uváděny nykturie, zvýšená četnost močení, terminální dribbling,
urgence a další. U mírných symptomů s malým rizikem progresu se začíná
metodou pečlivého sledování, kde je důraz kladen hlavně na změnu život-
ního stylu. S narůstající intenzitou onemocnění nastupuje medikamentózní
léčba. K dispozici jsou blokátory alfa 1 adrenergických receptorů (alfuzosin,
doxazosin, silodosin, tamsulosin, terazosin). Všechny mají podobný účinek,
snižují symptom skóre o 30–40 %, zvyšují maximální průtok o 20–25 %. Další
alternativu představují inhibitory 5 alfa reduktázy (finasterid, dutasterid –
blokuje oba izoenzymy). Redukce objemu prostaty při této léčbě dosahuje
18–28 %. Snižují riziko akutní močové retence o 57 % a nutnosti podstoupit
operaci o 55 % (při užívání déle než 1 rok). Další skupinou léčiv na trhu jsou
antimuskarinika – anti OAB (darifenacin, fesoterodin, oxybutinin, propiverin,
solifenacin, tolterodin, trospium chlorid) a agonista beta 3 receptorů, mi-
rabegron. Inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE 5) vykazují komplexní účinek,
ve studiích je zkoušena i jejich kombinace s alfa blokátory. Schválen je však
pouze tadalafil 5 mg denně. Fytoterapeutika byla zmíněna jen okrajově,
řada účinků popisovaných *in vitro* se *in vivo* neprokázala. Poměrně nedáv-
no začal být používán v léčbě nykturie analog vasopresinu – desmopresin.
Nedoporučuje se ho podávat osobám starším 65 let a při hyponatremii,
která se vyskytuje u 5–8 % populace, převážně vyššího věku. Závěrem au-
tor zmínil operační řešení a méně invazivní nefarmakologické přístupy, ke
kterým je přistupováno, když medikamentózní léčba nestačí či se vyskytují
komplikace spojené s progresí BHP.

Po prof. Pacíkovi se slova ujala MUDr. Taťána Šrámková s neméně
důležitým tématem „Erektivní dysfunkce (ED)“. Kromě definice a etiologie



ED připomenula důležité souvislosti tohoto onemocnění. ED snižuje kvalitu života postižených, vede k disharmonii v partnerském vztahu, bývá prvním projevem závažného onemocnění. Více než polovina českých mužů ve věku 35–65 let trpí ED. Odhaduje se další nárůst prevalence ED. Je zde jasná souvislost s nárůstem kardiovaskulárních onemocnění (KVO), onkologické a neurologické morbidity, s obezitou, kouřením a nezdavým životním stylem. Existuje i mnoho látek, které mohou zhoršovat ED: z antihypertenziv nejvíce diuretika a beta blokátory, anticholinergika, kardiotonika, metoklopramid, indometacin, benzodiazepiny, antidepressiva, antiandrogeny, estrogeny, cytostatika, marihuana, nikotin, kokain, alkohol, opioidy. Dr. Šrámková upozornila též na fakt, že jen 10–15 % postižených se přijde léčit, ostatním brání stud nebo neznalost. Řada těchto mužů sáhne po doplňcích stravy na základě klamavých reklam, v horším případě narazí na padělky účinných léčiv. Je důležité pátrat, zda nemocný netrpí nemocemi, které jsou běžnou příčinou ED (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie atd.). První linii léčby ED představují jednoznačně inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5-I) – sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil, které zlepšují penilní rigiditu. Z významných kontraindikací této léčby bylo zmíněno např. užívání nitrátů, krevní tlak pod 90/50 mm Hg. Při užívání dalších léčiv je nutno zhodnotit riziko lékových interakcí. Mírná konzumace alkoholu není zakázaná, ale může nepříznivě ovlivňovat efekt léčby. Stejně tak nedostatečná edukace pacienta a špatné načasování sexuální stimulace a podání PDE5-I mohou snižovat účinek léčby. U nemocných s KVO má užívání PDE5-I protektivní efekt na zlepšení funkce cévního endotelu. Druhou linii léčby představuje intrakavernózní aplikace vazoaktivní látky – nejčastěji prostaglandinu E1. Třetí linií léčby je invazivní řešení spočívající v implantaci penilní protézy. Z nefarmakologických přístupů bylo

také zmíněno používání podtlakových přístrojů či užití rázové vlny nízké intenzity. Závěrem dr. Šrámková pohovořila o prevenci ED a zdůraznila potřebu zvýšit záchyt onemocnění zvláště s ohledem na kardiovaskulární komorbiditu ED. Erektální dysfunkce je u části mužů, zvláště mladších mezi 45–60 lety, významným prediktorem KVO.

Zajímavým dotazem bylo v navazující diskusi užívání tamsulosinu a so-lifenacinu u žen jako off-label indikace (tamsulosin není primárně u žen podáván, ale podporuje spontánní odchod konkrementu). Hojně byla diskutována možnost záměny generik u přípravků na ED. Zde se svým názorem na generickou substituci přispěl i prof. Květina, který doporučuje zvláště u chronické medikace vybrat jeden konkrétní přípravek, který pacientovi vyhovuje, a ten neměnit. Profesoru Květinovi byl následně věnován prostor pro krátkou přednášku, kde vypíchl významné historické milníky a popsal, jak se postupně měnil celkový přístup k terapii a pacientovi.

Poslední nefrologický blok otevřel prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., a pohovořil o „Novější strategii farmakoterapie u chronického onemocnění ledvin“. Jako hlavní příčiny terminálního selhávání ledvin vyjmenoval diabetickou nefropatii, hypertenzi, glomerulonefritidy a polycystické ledviny. Část přednášky byla věnována právě diabetickému onemocnění ledvin (DKD), které je spojeno s vysokou kardiovaskulární (KVS) morbiditou a mortalitou. Nejsilnějším prediktorem selhání ledvin je tíže albuminurie, která je též prediktorem mortality u diabetu mellitu (DM) 2. typu. Základem léčby je blokáda systému RAA (ACEI, AT1 antagonisté). Nedílnou součástí terapie DM a DKD je normalizace hmotnosti, snížení příjmu soli a dosažení cílových hodnot tlaku krve. Nemohl být opomenut empagliflozin ze skupiny inhibitorů SGLT-2, který ve studii EMPA-REG snížil riziko diabetické nefropatie o 50 %, došlo k poklesu KVS morbidity a mortality u diabetiků. V další části přednášky se



prof. Tesař zaměřil na problematiku glomerulopatií. Díky pokrokům v neinvazivní diagnostice je možné pomocí imunologických parametrů určit, zda jde o primární onemocnění nebo sekundární projev jiné choroby, a podle toho zvolit terapii. V imunosupresivní terapii glomerulonefritidy se uplatňují kortikosteroidy, cyklofosfamid, azathioprin, cyklosporin A a mykofenolát mofetil. U pacientů refrakterních na konvenční terapii se již několik let užívá biologická léčba, kde největší zkušenosti jsou s rituximabem. Velmi zajímavě byly podány poznatky o IgA nefropatii, vůbec nejčastější glomerulonefritidě. V současnosti se předpokládá, že v patogenezi se uplatňuje porucha slizniční imunity ve střevě. Pacientům s touto chorobou je nově podáván omezeně vstřebatelný topicky působící glukokortikoid budesonid, který vede ke snížení proteinurie a zpomaluje progresi onemocnění. Dále byly zmíněny ANCA-asociované vaskulitidy, skupina chorob s velmi závažným průběhem a prognózou, vysokou mortalitou a morbiditou. Kromě zavedené imunosupresivní léčby se zde též nově využívá i biologická léčba, zejména léčiva zaměřená na B-lymfocyty (rituximab, belimumab).

Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc., posluchače zaujal přednáškou „Poruchy metabolismu tuků u chronických onemocnění ledvin“. Ve své přednášce se opíral zejména o „KDIGO 2013 Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease (CKD)“. Nejčastějším projevem poruchy metabolismu tuků u CKD je zvýšená hladina triglyceridů. Koncentrace cholesterolu a LDL-cholesterolu mohou být normální nebo zvýšené. U pacientů s výrazným snížením renálních funkcí nacházíme také zvýšené koncentrace VLDL, IDL i malých aterogenních LDL částic. Při rozhodování o hypolipidemické terapii se zohledňuje věk pacienta, komorbidity, eGFR, dále zda pacient je či není na dialýze. Metaanalýza 27 randomizovaných kontrolovaných studií pacientů s KVO, DM, hypertenzí a glomerulopatiemi doložila

pomalejší pokles GF po statinech oproti kontrolní skupině. Pravděpodobnost úmrtí z KV příčin je u pacientů s CKD vyšší než na komplikace terminálního selhání ledvin. Statiny snižují KV riziko ve všech stadiích CKD, zpomalují pokles renálních funkcí. Léčba statiny je indikována ve všech stadiích CKD včetně predialyzačního období a již probíhající chronické dialyzační léčby. U pacientů, kde nelze podat statiny, je možné použít cholestyramin. V závěru autor shrnul současné poznatky a doporučení v léčbě dyslipidemie u pacientů s CKD: z hlediska snížení KV rizika je léčba statiny možná u všech pacientů bez ohledu na stadium CKD; u atorvastatinu a fluvastatinu není zapotřebí redukce dávkování při klesající renální funkci; nejsou důvody pro vysazení statinů před zahájením dialyzační léčby nebo v jejím průběhu; fenofibráty se nedoporučují u stadia CKD 4-5; u závažnější kombinované dyslipidemie je možná kombinace statinu s fibrátem; fixní kombinace statin+ezetimib významně snižuje KV riziko, ale neovlivní progresi závažnějších CKD.

Celý přednáškový maraton uzavřel MUDr. Jan Vachek, který posluchače obeznámil s „Dávkováním léčiv u dialyzovaných pacientů“. V úvodu vysvětlil odlišnosti ve farmakokinetice léčiv u dialyzovaných pacientů, která je zasažena na všech úrovních. Výslednou plazmatickou hladinu léčiva ovlivňují jednak jeho vlastnosti (molekulová hmotnost, vazba na plazmatické proteiny, distribuční objem, lipofilita), jednak zvolený dialyzační postup. Obecně platí, že u dialyzovatelných léčiv je třeba po intermitentní očišťovací proceduře přidat doplňkovou dávku léčiva. Při terapii pacientů léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou je spíše nutno podávat vyšší dávky léčiv, podávání doplňkových dávek obvykle není nutné. Uvedl příklady léčiv s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny, přičemž zdůraznil, že vysoká vazba neznamena automaticky bezproblémové užití u dialyzovaných pacientů. V této souvislosti byl zmíněn např. valproát, kdy



se u pacienta po hemodialýze (HD) vyskytly epileptické záchvaty. Došlo ke zvýšení volné frakce valproátu, která byla oddialyzována, a pacient neměl dostatečnou hladinu léčiva. Problém nastává často u antiinfekční léčby. Většina ATB je eliminována během HD, až na výjimky se ATB těsně před a během HD nepodávají. U infekcí se doporučuje revidovat ostatní farmakoterapii, vysadit zbytná nebo momentálně škodlivá léčiva (železo), a je-li to možné, monitorovat plazmatické hladiny léčiv. Farmakoterapie u dialyzovaných pacientů představuje velmi komplexní problém i vzhledem k tomu, že se zvyšuje věk těchto pacientů (nejvíce > 75 let), kteří jsou často polymorbidní. Kromě farmakokinetických a farmakodynamických parametrů léčiv je nutné zohlednit celou řadu faktorů na straně pacienta. Kontinuální kritická revize terapie je proto nezbytná.

Mnoho účastníků přispělo svými zajímavými dotazy do závěrečné diskuze. Např. jakých cílových hodnot tlaku krve je třeba při terapii dosáhnout. V odpovědi mohou napomoci výsledky nedávné studie SPRINT, kde se uká-

zalo, že i nediabetici profitují z nízkých hodnot krevního tlaku 120/80 mmHg. U ACEI bylo pak bylo poukázáno na dávkování u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Někdy není nutné dávku snižovat, závisí na stavu pacienta, hypertenze u pacientů s onemocněním ledvin bývá hůře zvládnutelná.

Sobotní odpoledne patřilo tradičně workshopům, kde měli účastníci možnost diskutovat vybrané problémy v menších skupinách. Svě výzkumné aktivity či zkušenosti z klinické praxe mohli účastníci symposia prezentovat i formou posterových sdělení. Odborná hodnotící komise vybrala jako nejlepší poster PharmDr. Anny Oleárové, Ph.D., MPH, a kol. s názvem „Adherencia k predpísanej farmakoterapii je dôležitým faktorom zlepšenia klinických výsledkov starších pacientov s hypertenziou“.

Všichni se již nyní můžeme těšit na příští, XVIII. ročník symposia, který se uskuteční 25.–26. 11. 2016, a hlavními tématy budou terapie onemocnění krve a současné přístupy v léčbě bolesti.



Historický kalendář na rok 2016

1296 – jako svědek byl uveden Conradus dictus Richardus apotecarius Pragensis. Je to první doklad o přítomnosti lékárníka u nás.

1366 – v Olomouci byl doložen lékárník Ondřej.

1416 – Křišťan z Prachatic napsal latinský herbář, v němž jsou doplněny české názvy bylin. Spoluautorem jedné verze byl pražský lékárník Rudolf (. . . *herbarius excerptus de diversis libris per. . . nec non Rudolfum Appotecarrum Pragen(sem)*).

1436 – v Praze bylo již pět lékáren.

1496 – Matěj z Mýta přeložil do češtiny *Lumen apothecarirum* (Světlo lékárníků). Tento receptář sepsal italský lékař Quiricus de Augustis. Obsahuje 300 předpisů včetně návodů na jejich přípravu.

1526 – narodil se Tadeáš Hájek z Hájku († 1600), který přeložil vybrané části z Mattioliho latinského komentáře k Dioskoridovi. Svůj překlad doplnil ještě mnoha dalšími údaji o léčivých rostlinách a jejich léčebném použití. Spis vyšel s uměleckými ilustracemi v r. 1562 jako „Herbář, jinak bylinář“.

1526 – Paracelsus (1493–1541) napsal spis *De gradibus et de compositionibus receptorum* (O stupních a složení receptů).

1546 – narodil se Adam Huber z Risenbachu († 1613), který se podílel na přípravě druhého českého vydání Mattioliho herbáře a výtahu z něho (1595 a 1596).

1546 – v Norimberku vyšlo první vydání dispensatoria Valeria Corda (1515–1544), jež bylo později vydáváno opakovaně a používalo se v celé střední Evropě.

1566 – pařížská lékařská fakulta zakázala podávání antimonu jako léčiva.

1566 – narodil se Matyáš Borbonius († 1629), lékař a majitel lékárny v Praze na dnešním Václavském náměstí. Zabýval se chemiatrií.

1566 – zemřel Leonhard Fuchsius (* 1501), autor komentáře k Dioskúridovi („New Kreuterbuch“, 1543) a dalších spisů o léčivech.

1576 – pařížský lékárník Nicolas Houel založil ústav pro výchovu lékařských učňů, změněný v 18. století na „École de Pharmacie“, jejímž žákem byl např. chemik Lavoisier.

1576 – v Lyonu vyšlo „Antidotarium Spagyricum“ od J. Quercetana (1521–1609), zaměřené na přípravu chemických léčiv.

1586 – zemřel frankfurtský lékař Adam Lonicerus (* 1528), autor bohatě ilustrovaného herbáře „Kräuterbuch“ (1557). Zabýval se též destilací aromatických olejů.

1596 – Daniel Adam z Veleslavína vytiskl 2. české vydání Mattioliho herbáře, které připravil spolu s lékařem Adamem Huberem z Risenbachu (viz 1546). Za základ použili německý text od Joachima Cameraria, k ně-



muž přidali 745 doplňků. Zároveň připravili pro laiky výtah z herbáře, nazvaný „Apatéka domácí“. Ten byl vydán v roce 1595 a znovu 1602 a 1620.

1616 – zemřel lékař a chemik Andreas Libavius (* 1546), autor mnoha spisů o chemii a léčivech. Jeho spis „Alchemia“ byl první skutečnou chemickou příručkou.

1676 – vyšla „Pharmacopoeia Royale Galenique et Chymique“, kterou napsal pařížský dvorní lékárník M. Charas (1618–1698).

1706 – zemřel na Filipínách jezuitský lékárník Georg Joseph Camellus (Kamel, nar. v Brně 1661), který ve svých dopisech popisoval tamní přírodu.

1716 – zemřel v Mexiku jezuitský lékárník Johann Steinhöfer (nar. v Jihlavě 1644), autor knihy o tamních léčivých rostlinách *Florilegio medicinal*, která od r. 1712 byla vydána ještě pětkrát.

1776 – v návaznosti na „Provinciální lékopis“ (Pharmacopoea Austriaco-provincialis) byla pro všechny země rakouské říše vydána první všeobecná taxa.

1786 – profesor Josef B. Mikan (1742–1814) vydal v Praze receptář pro chudé (Dispensatorium oder Arzneibuch für Arme) a také seznam rostlin v nově založené pražské botanické zahradě (Catalogus plantarum).

1786 – narodil se Josef von Freysmuth († 1819), farmaceut a náš první profesor obecné a lékárnické chemie na pražské lékařské fakultě.

1786 – zemřel švédský lékárník Carl Wilhelm Scheele (* 1742), který v laboratoři své lékárny v Köpingu učinil řadu objevů z anorganické i z organické chemie.

1796 – byla založena „Société libre des Pharmaciens de Paris“.

1796 – Samuel Hahneman (1755–1843) formuloval základní poučku homeopatie *similia similibus curentur*.

1806 – narodil se profesor C. F. Mohr († 1879), autor knihy „Lehrbuch der pharmaceutischen Technik“ a konstruktér laboratorních pomůcek.

1816 – narodil se pražský lékárník a profesor zoochemie Josef Oldřich Lerch († 1892).

1826 – narodil se profesor Jan K. Lambl († 1863), farmaceut a zemědělský odborník.

1846 – francouzský lékárník Lehuby si nechal patentovat želatinové tobolky s víčkem.

1856 – narodil se profesor farmakognozie Alexander Tschirch († 1939), autor několikadílného kompendia „Handbuch der Pharmakognosie“.

1856 – byl založen „Spolek pro chemickou a hutní výrobu“, který též vyráběl některé léčivé látky.

1866 – lékárník Anton Müller vydal v Praze „Alphabetisches Wörterbuch“, obsahující latinské názvy a často také německá a česká synonyma léčivých rostlin a dalších vybraných léčiv.

1866 – v USA byla založena firma Parke & Davis, která se záhy stala největším výrobcem léčiv.

1886 – na injekční roztoky byly zavedeny skleněné ampulky. Nezávisle na sobě je použili pařížský S. Limousin, berlínský L. Friedlander a petrohradský A. V. Pel.

1886 – zemřel pražský lékárník Benjamin Fragner (* 1824), který byl naším prvním výrobcem lékárenských specialit (např.: „Balsám Dr. Rosy“ a „Pražská domácí mast“).

1896 – v Praze se konala II. mezinárodní farmaceutická výstava, které se zúčastnilo 545 vystavovatelů, rozdělených podle charakteru exponátů do osmi skupin (např. přístroje, literatura, historie, hygiena). Předsedou výkonného výboru byl Dr. Karel Fragner (1861–1926). Výstavní katalog byl vydán česky i německy.

1896 – v Praze se konal Sjezd českých farmaceutů, který navrhoval prodloužit studium farmacie a také provést zestátnění lékáren.



1896 – pod názvem „Výklad ku farmakopoei rakouské“ vyšel překlad 7. vydání rakouského lékopisu, připravený profesorem chemie Augustem Bělohoubkem a profesorem farmakologie a farmakognosie Bohuslavem Jirušem.

1896 – MUDr. V. Preininger vydal knihu „Léčiva, jejich účinek, užití a dávky“.

1896 – narodil se profesor Vladimír Morávek († 1992), farmaceut a zakladatel české biochemie.

1906 – vyšlo 8. vydání rakouského lékopisu (*Pharmacopoea austriaca, editio octava*). Obsahovalo 698 článků, z toho bylo 182 na rostlinné drogy a 160 na chemická léčiva. Zavedlo nové kontrolní metody (např. gravimetrii, stanovení čísla jodového, kyselosti a zmýdelnění). Připojen byl *Elenchus formularum medicaminum compositum*, což byl „výběr 54 nejčastěji předpisovaných složitých léčiv, která lékaři obvykle jsou předpisována, anebo která pro obecnou potřebu v lékárnách míti na skladě jest dovoleno, a která lékárníci v čas potřeby vydávati smí“. S přestávkou v letech 1941–1945 (tj. za doby okupace, kdy byl zaveden německý lékopis) u nás osmý rakouský lékopis platil až do konce roku 1947.

1906 – 18. prosince vyšel zákon č. 5 rakouského říšského zákoníku pojednávající o úpravě lékárnictví, který u nás platil do konce roku 1949.

1906 – v USA vyšel první *Pure Food and Drug Act*, jenž platil do r. 1938, kdy byl nahrazen zákonem *Food, Drug and Cosmetic Act*.

1906 – MUDr. A. Wiesner vydal dvoudílný „Receptář léčiv“.

1906 – narodil se docent Bohuslav Melichar († 1998), vedoucí spoluautor publikace „Chemická léčiva“, opakovaně vydané v letech 1960, 1972 a 1987.

1906 – na přípravu injekčních roztoků nestabilních léčiv byly zavedeny „suché ampulky“ a pro opakované použití byly zkonstruovány celoskleněné injekční stříkačky „Rekord“.

1926 – 19. února vyšlo vládní nařízení č. 28/1926 Sb. „O výrobě léčivých specialit a obchodu s nimi v lékárnách“, jež definovalo speciality (t. j. hromadně vyráběné léčivé přípravky), stanovilo povinnost ohlásit jejich výrobu a vyžádat si povolení k jejich distribuci.

1926 – profesor MUDr. Kamil Lhoták (1876–1926) vydal první českou učebnici farmakognosie.

1926 – MUDr. V. Sirový vydal „Příručku lékárnických specialit“.

1926 – zemřel Dr. Karel Fagner (* 1861), který podstatně rozšířil výrobu specialit v původní rodinné lékárně a kromě toho se věnoval vědecké práci (např. izoloval tři nové alkaloidy: amaryllin, bellamarin a imperialin) (viz též 1896).

1946 – v červnu na mezinárodní konferenci v New Yorku se projednávala potřeba založit mezinárodní zdravotnickou organizaci. Ta byla založena v následujícím roce v Ženevě (WHO).

1946 – z dvaceti dvou znárodněných farmaceutických továren byl vytvořen národní podnik Spojené farmaceutické závody (SFZ, později SPOFA). K němu bylo připojeno čtrnáct znárodněných velkoobchodních závodů. Zároveň byl založen „Výzkumný a kontrolní ústav“, který se v r. 1950 rozdělil na „Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii“ a „Kontrolní ústav farmaceutický“. Současně v r. 1946 vznikla Odborná informační služba, která měla v jednotlivých krajích své zástupce a také vydávala odborné příručky a periodika o léčích.

1946 – docent RNDr. PhMr. Zdeněk Blažek (1909–1970) vydal „Úvod do farmakognosie“.

1946 – zemřel profesor PhDr. PhMr. Jiří Baborovský (* 1875), farmaceut a zakladatel české fyzikální chemie.

1956 – k inhalaci určené léčivé přípravky se začaly plnit do tlakových balení.



1956 – Farmaceutická sekce Čs. lékařské společnosti Jana Ev. Purkyně (předchůdce České farmaceutické společnosti) se stala kolektivním členem Mezinárodní farmaceutické federace (Fédération Internationale Pharmaceutique, FIP), což jí umožnilo rozvíjet zahraniční spolupráci.

1966 – vyšel zákon č. 19 Sb. o vysokých školách, který zrušil titul „promovaný farmaceut“ a nahradil je označením „absolvent farmaceutické fakulty“. Těmto absolventům zároveň umožnil získat titul „doktor přírodních věd“.

1966 – v Ostravě se konal V. celostátní sjezd tehdejší Farmaceutické sekce Čs. lékařské společnosti J. Ev. Purkyně, zaměřený na přípravu a kontrolu léčiv v lékárnách.

1966 – vyšel zákon č. 20/1966 Sb. o péči o zdraví lidu. Jeho § 63 stanovil povinnosti výrobců, dovozců, zásobovacích organizací a lékáren zajistit kvalitu léčiv a zdravotnických potřeb.

1966 – spojením národního podniku Penicilin a Výzkumného ústavu antibiotik vznikl Výzkumný ústav antibiotik a biotransformací.

1976 – pražský Ústav pro doškolování lékařů (ÚDL) se změnil na Institut pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů (ILF). Z původní jedné farmaceutické katedry byly vytvořeny tři (lékárenská, kontrolní a technologická).

1986 – zemřel profesor RNDr. PhMr. Antonín Jindra, DrSc. (* 1914), farmaceut a biochemik. Zabýval se biosyntézou alkaloidů a xenobiochemií.

1991 – po složitých jednáních byla v Brně otevřena Farmaceutická fakulta a připojena k Vysoké škole veterinární. Jejím prvním děkanem byl zvolen profesor Vladimír Smečka (1928–2008).

1996 – z iniciativy Evropské lékopisné komise se v Praze konala mezinárodní konference o výhledech lékopisné činnosti v 21. století.

1996 – v České republice bylo 1 650 lékáren, 38 výrobců léčivých přípravků a spotřeba léčiv přesáhla 28 miliard Kč.

1996 – vyšlo 3. vydání Evropského lékopisu (jeho český překlad byl základem Českého lékopisu 1997).

1996 – na Veterinární a farmaceutické univerzitě v Brně byl otevřen nový pavilon farmacie.

1996 – byla zřízena grémia majitelů lékáren (původní gremiální organizace byla zrušena v roce 1950).

1996 – v Olomouci se konal VII. sjezd České farmaceutické společnosti.

1996 – začala vycházet ročenka „Solutio“, určená zejména pro lékárníky.

2006 – k třístému výročí úmrtí lékárníka G. J. Kamela (viz 1706) se v červnu pod záštitou UNESCO konal v Brně kongres s mezinárodní účastí.

2006 – koncem roku bylo v České republice 2 314 lékáren, z toho 240 odloučených oddělení výdeje léčiv a prostředků zdravotnické techniky.

2006 – vyšel doplněk k „Českému lékopisu 2005“.



Thumbnaily x

Praktické lékárenství | pages: 1 / 10

© SOLEN

Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Navigační prvky pro posun stránek

- Náhledy stránek
- Záložky
- Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích
- Nástroj k výběru textu
- Tisk
- Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače
- Nástroj k ovládnání zvuku
- Nástroje k zvětšení strany



www.praktickelekarenstvi.cz