

**Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra farmakologie a toxikologie**



**Farmakoterapie projevů alergických  
reakcí na kůži**

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Ludmila Melicharová

Hradec Králové 2010

Jana Krátká

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

„Tímto bych chtěla poděkovat PharmDr. Ludmile Melicharové za odborné a cenné rady, které mi při zpracování práce poskytla.“



3.1.1.4.1. Tacrolimus.....	54
3.1.1.4.2. Pimecrolimus.....	59
3.1.2. Systémová farmakoterapie atopické dermatitidy.....	62
3.1.3. Nové imunologické přístupy v léčbě atopické dermatitidy.....	66
3.1.4. Nefarmakologická léčba.....	70
3.2. Farmakoterapie kontaktní dermatitidy.....	72
3.2.1. Lokální farmakoterapie kontaktní dermatitidy.....	72
3.2.2. Systémová farmakoterapie kontaktní dermatitidy.....	73
3.3. Farmakoterapie kopřivky a angioedému.....	74
4. Závěr.....	78
5. Souhrn.....	80
6. Seznam použité literatury.....	82

## Zkratky

AD – atopická dermatitida

AMK – aminokyselina

AP – 1 – aktivační protein 1

CD 20 – cluster of differentiation 20

COX – 2 – cyclooxygenáza 2

CsA – ciclosporin A

EASI – eczema area and severity index

GM-CSF – granulocyte – macrophage colony stimulating factor

HLA – human leukocyte antigens

Hsp 90 – heat shock protein 90kDa

HVS – herpes virus simplex

ICAM – 1 – intercellular adhesion molekule 1

IgG – imunoglobulin G

IgA – imunoglobulin A

IgE - imunoglobulin E

IL - interleukin

iNOS – inducible NO synthases

KE – kortikosteroidní externa

LFA – 1 – leukocyte function associated 1

NFκB – nuclear factor κB

NÚ – nežádoucí účinky

PA – potravinová alergie

PI – potravinová intolerance

Sol. - solutio

TIM – topické imunomodulátory

TNF – α – tumor necrosis factor α

Ung. – unguentum

VCAM – 1 – vascular cell adhesion molekule 1

# 1. Úvod

Alergie je v moderní době chápána jako systémové onemocnění, které se ve svém klinickém projevu manifestuje na jednom, většinou však na více orgánech (sliznice dýchacího systému, kůže, zažívacího traktu, oběhovém systému, CNS, . . .). Je to onemocnění s multifaktoriálním základem, to znamená, že se na jeho vzniku podílí více různých činitelů. Zřejmě nejvýznamnějším faktorem je genetická predispozice. Předpokládá se, že v současné populaci je asi 60% osob s vrozenou dispozicí pro alergickou reakci<sup>8</sup>. Dalším významným faktorem je vliv vnějšího prostředí.

Projevy alergie mohou nabývat buď formy sotva znatelné nebo nemocného výrazně obtěžovat až ohrožovat na životě. Téma této práce „Farmakoterapie projevů alergických reakcí na kůži“ jsem si zvolila právě proto, že sama mám zkušenost s těmito kožními projevy. Též jsem se inspirovala v okruhu mých přátel, u nichž se kožní projevy vyskytly akutně nebo se objevují v chronické podobě.

Celá práce je členěna na dvě hlavní části. První část tvoří teoretický úvod, kde se věnuji hlavně stavbě kůže, imunopatologickým reakcím a obecným poznatkům o nejčastějších kožních projevech – alergické kopřivce a angioedému, alergické kontaktní dermatitidě a atopické dermatitidě. Druhou část tvoří vlastní farmakoterapie již zmíněných chorob.

Cílem této práce je zpracovat ucelený přehled možností současné medicíny ovlivnit průběh jednotlivých kožních projevů hlavně farmakologicky, případně nefarmakologicky.

## 2. Teoretická část

### 2.1. Stavba kožní bariéry

Kůže je orgán těla, který odděluje vnitřní prostředí organismu od okolí<sup>4</sup>.  
Plocha kůže u dospělého člověka dosahuje 1,6 – 1,8 m<sup>2</sup>.

Kůže plní řadu rozmanitých funkcí, mezi něž patří:

- ochranná funkce: jedná se o bariéru mezi vnějším a vnitřním prostředím. Kůže chrání tělo proti vniknutí škodlivých látek, mikroorganismů a před UV zářením.
- smyslové funkce: v kůži je uložena řada receptorů (nervových zakončení), které reagují na teplo, chlad, tlak nebo poranění tkání.
- termoregulace: kůže pomáhá udržovat stálou teplotu těla, a to pomocí kožních cév a potních žláz. V teplém prostředí se cévy rozšiřují, dochází ke zvětšení průtoku krve, a tím k urychlení výdeje tepla. Mnoho tělesného tepla se totiž spotřebuje k odpaření potu. Na druhé straně kůže zabraňuje nechtěnému odpařování tekutin z těla.
- skladovací funkce: v podkožním vazivu se skladuje tuk. Ten má kromě funkce zásobní i funkci mechanickou a izolační. Jsou zde uskladněny i vitaminy rozpustné v tucích.
- vylučovací funkce: kůže je vedle ledvin dalším důležitým orgánem pro vylučování chemických látek z těla. To je zajišťováno mazovými a potními žlázami, jejichž sekrety (pot a maz) přispívají k ochraně kůže. Pot svou kyselou reakcí omezuje růst mikroorganismů. Má proto slabé dezinfekční účinky. Vylučování potu je zároveň velmi důležitý prostředek termoregulace organismu.
- resorpční funkce: přes kůži je možné do těla vpravit jen látky rozpuštěné v tukových rozpouštědlech nebo v tucích, které lze do kůže vtírat (např. různé léky v podobě mastí). Přes kůži je také možné absorbovat dýchací plyny. Zdravá kůže je schopna absorbovat jen malé množství látek. Poškozená kůže má však velké resorpční schopnosti, což může vést k rozvoji infekcí způsobených mikroorganismy.
- estetická funkce a komunikace: př. červení - je možné uhodnout psychické rozpoložení jedince<sup>21</sup>



### 2.1.1. Epidermis (pokožka)

Epidermis je nejsvrchnější vrstva kůže. Její tloušťka se liší podle toho, kde se kůže nachází. Nejtenčí je na očních víčkách (kolem 0,05 mm) a nejsilnější je na dlaních a chodidlech (kolem 1,5 mm).

Epidermis je tvořena pěti vrstvami:

- stratum basale
- stratum spinosum
- stratum granulosum
- stratum ligidum
- stratum corneum<sup>2</sup>

Tyto vrstvy představují různá stadia diferenciací buněk, které jsou vytvářeny z kmenových buněk v bazální vrstvě na hranici epidermis a dermis a migrují směrem ke kožnímu povrchu. V tomto směru ubývá kyslík a živiny, dochází ke změnám buněčných struktur, zplošťování buněk a akumulaci keratinu a lipidů. Tento proces zrání epidermálních buněk, jehož výsledkem je kompetentní kožní bariéra, se nazývá keratinizace. Celkově se celá epidermis obnoví za 30 dní, z toho 15 dní trvá obnova SC<sup>5</sup>.

#### Stratum corneum (SC)

Jedná se o bikompartimentový systém, tvořený korneocyty a extracelulární lipidovou matrix. Korneocyty jsou oploštělé buňky, které představují konečnou fázi diferenciací v procesu keratinizace epidermis. Nejpvrchověji uložené keratinocyty granulární vrstvy epidermis ztrácejí své organely a jádro a stávají se korneocyty.

Korneocyty získávají svůj cihlovitý tvar díky kolapsu cytoskeletu keratinocytů ve stratum granulosum epidermis. Kolaps cytoskeletu je organizovaným procesem pod kontrolou filagrinu, který vytváří supramolekulární komplex s keratinem. Filagrin se uvolňuje z profilagrinu, který je hlavní součástí keratohyalinových granulí, a podléhá ve stratum corneum kompletní hydrolyze, čímž se uvolní velké množství osmoticky aktivních hygrokopických molekul. Mezi tyto molekuly patří aminokyseliny, minerály, urea, laktát a pyrrolidon-karboxylové kyseliny. Směs těchto látek, vázajících v korneocytu konstantní množství vody, se označuje jako přirozený zvlhčující faktor (NMF – natural moisturizing factor)<sup>1</sup>.

## 2.1.2. Dermis (škára)

Druhou vrstvou kůže je škára (corium), pevná a pružná vazivová vrstva kůže. Je tvořena sítí kolagenových a elastických vláken. Na hranici pokožky a škáry se nacházejí škárové papily, ve kterých jsou kapilární sítě a nervová zakončení. Za účelem dosažení větší plochy, kterou do pokožky pronikají živiny, jsou papily silně zvlněné a právě jim vděčí člověk za otisky prstů, které zkoumá daktyloskopie. Ztráta pružnosti škáry je přirozeným projevem stárnutí - kůže se uvolňuje a skládá do záhybů a vrásek.

Nervová tělíska:

Meissnerova tělíska (hmatová) - čidla dotyku

Krauseova tělíska - receptory chladu

Ruffiniho tělíska - receptory tepla<sup>3</sup>

## 2.1.3. Tela subcutanea (podkožní vazivo)

Podkožní vazivo (tela subcutanea) je vrstva kůže pod škárou. V různých místech obsahuje více či méně tukových buněk, které slouží jako zásobárna energie a jsou v nich rozpuštěny vitamíny A, D, E a K. V podkožním vazivu se nachází Vater-Paciniho tělíska, která jsou receptory tlaku a tahu. Funkcí podkožního vaziva je izolovat a chránit svaly a nervy. Podkožní tuková vrstva určuje tvar a hmotnost celého těla<sup>3</sup>.

## 2.1.4. Imunitní systém kůže

Kůže, jako orgán imunitního systému, není schopna fungovat nezávisle na dalších složkách imunity. Buněčné složky kůže, které nemají původ v imunitním systému, se aktivně zapojují do imunitní reakce v kůži. Z tohoto pohledu musíme zdůraznit působení keratinocytů. Pro fungování imunitní odpovědi v kůži je nezastupitelný podíl endotelových buněk vystylajících cévní a lymfatický systém.

Z vlastních buněk imunitního systému jsou v epidermální vrstvě kůže ve velkém počtu přítomny specializované dendritické buňky označované jako Langerhansovy buňky. Dále se v kůži nacházejí makrofágové elementy. Přítomnost dendritických buněk a makrofágů je nezbytná pro rozvoj specifické, buňkami zprostředkované imunity, zajišťované T lymfocyty. Podíl B lymfocytů v kůži je za fyziologických podmínek velmi nízký. Početně rozsáhlou populací buněk imunitního systému v kůži jsou kožní mastocyty s významnými fyziologickými i patologickými funkcemi.

Humorální složky imunitního systému představují rozsáhlý seznam biologicky aktivních látek různého původu a různých funkčních charakteristik. V kůži je k dispozici kompletní systém potřebný pro aktivaci komplementového systému. V kůži se nacházejí imunoglobuliny, především třídy IgG a IgA.

Pravděpodobně nejdůležitějším buněčným typem kůže, který se uplatňuje v indukcii imunitní odpovědi v kůži, jsou Langerhansovy buňky. Langerhansovy buňky vytvářejí prakticky síť dendritických buněk, lokalizovaných v hlubších vrstvách epidermis, a také v dermis. Langerhansovy buňky jsou součástí populace kožních dendritických buněk, jejichž hlavním úkolem je zachycovat pronikající mikroorganismy nebo škodliviny neživého původu. Po internalizaci dendritické buňky zpracovávají antigenní materiál na antigenní fragmenty, které potom po vazbě na molekuly HLA prezentují T lymfocytům v kontextu molekul HLA II. třídy.

Antigeny pronikající epidermální vrstvou jsou vycytávány Langerhansovými buňkami. Langerhansovy buňky se následně uvolní ze své lokality a cíleně migrují do regionální lymfatické uzliny. Migrace je regulována prostřednictvím chemokinů. V průběhu migrace Langerhansovy buňky dozrávají a zpracovávají antigenní materiál. Dendritické buňky stimulují primární imunitní reakci, která vede ke klonální expanzi specifických T a B lymfocytů. T lymfocyty, které byly aktivovány stykem s antigenním podnětem, z uzliny migrují přes endotelové buňky do kůže. Jejich cílená migrace je

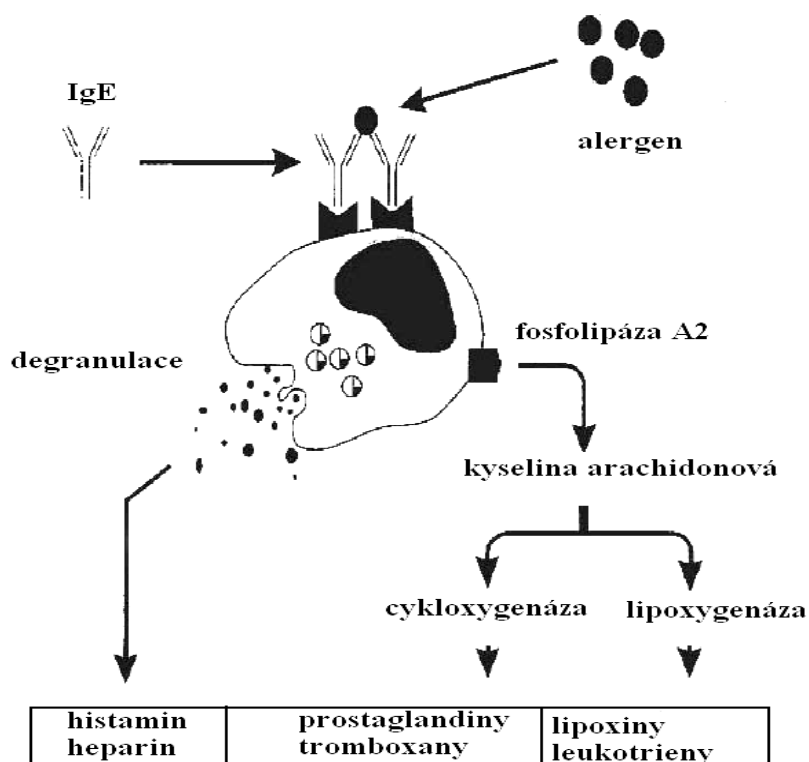
regulována prostřednictvím chemokinů a adhezních interakcí. T lymfocyty lokalizované v kůži mohou realizovat po antigenní stimulaci účinnou sekundární imunitní odpověď<sup>4</sup>.

## 2.2. Imunopatologické reakce organismu

Imunitní systém, stejně jako všechny ostatní části organismu, může fungovat správně – fyziologicky – i chybně – patologicky. V případě neadekvátních reakcí na běžné antigeny z vnějšího prostředí hovoříme o alergii, zatímco přehnaná reakce poškozující vlastní tělo se označuje většinou jako autoimunita, či přesněji, autoagrese<sup>6</sup>.

Pro potřeby klinické praxe je mimořádně užitečné členění imunopatologických reakcí podle převládajících mechanismů. Imunopatologické mechanismy utřídili již v 50. letech Coombs a Gell na základě klasických poznatků o fungování imunitního systému. Z pochopitelných důvodů byly postupně modifikovány tak, aby lépe odpovídaly současnému poznání. Je třeba zdůraznit, že členění je umělé. Prakticky všechny imunopatologické nemoci jsou výsledkem spolupůsobení individuální genetické dispozice, individuální imunitní reaktivity a vlivu unikátních vnitřních i zevních podnětů. Z těchto důvodů nelze od sebe ostře odlišit jednotlivé imunopatologické reakce. Vždy jde o souběh více mechanismů, ve kterých určitý typ imunopatologické reaktivity dominuje<sup>7</sup>.

### 2.2.1. Imunopatologická reakce I. typu – časná přecitlivělost

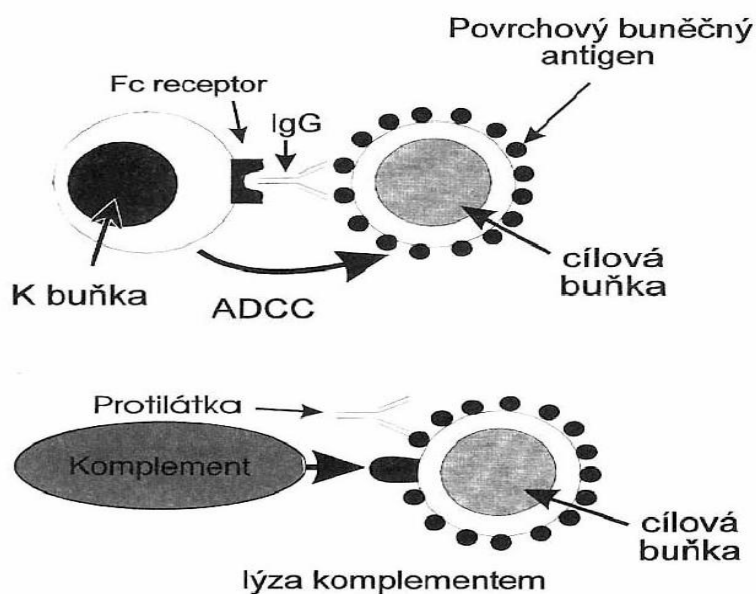


Obr. 1. Průběh imunopatologické reakce I. typu<sup>55</sup>

I. typ patologické reakce je označován jako alergie zprostředkovaná protilátkami třídy IgE. Je jednoznačně považována za imunopatologickou reakci zprostředkovanou subsetem  $T_{H2}$  lymfocytů. Tato imunopatologická reakce je abnormální reakcí disponovaného člověka na environmentální antigeny charakteru alergenů. Po expozici alergenům dochází k okamžité reakci spojené s degranulací žírných buněk a uvolnění mediátorů, které jsou preformovány v granulích žírných buněk<sup>7</sup>.

Žírné buňky (mastocyty) jsou rozptýleny zejména ve sliznicích, podslizničním pojivku, v kůži a podkoží. Granula žírných buněk obsahují několik biologicky velmi účinných látek, nejdůležitější je histamin. Histamin uvolněný ze žírných buněk působí velmi silně na hladkou svalovinu cév. Cévy dilatují a zvyšují svoji permeabilitu, což se projeví erytémem, edémem a poklesem krevního tlaku. V bronších dochází naopak k bronchokonstrikci, edému epitelu a zvýšené tvorbě hlenu, což dohromady výrazně zmenšuje průsvit bronchů a zhoršuje ventilaci. Histamin uvolněný do kůže vyvolává kopřivku, svědění a exantém. Žlázy v nose či spojivky tvoří velké množství tekutiny, což se projeví jako alergická rýma či konjunktivitida. Motilita střev se působením histaminu zvyšuje. Pokud působí histamin systémově, může vyvolat anafylaktický šok nebo astmatický záchvat<sup>6</sup>.

### 2.2.2. Imunopatologická reakce II. typu – cytotoxická

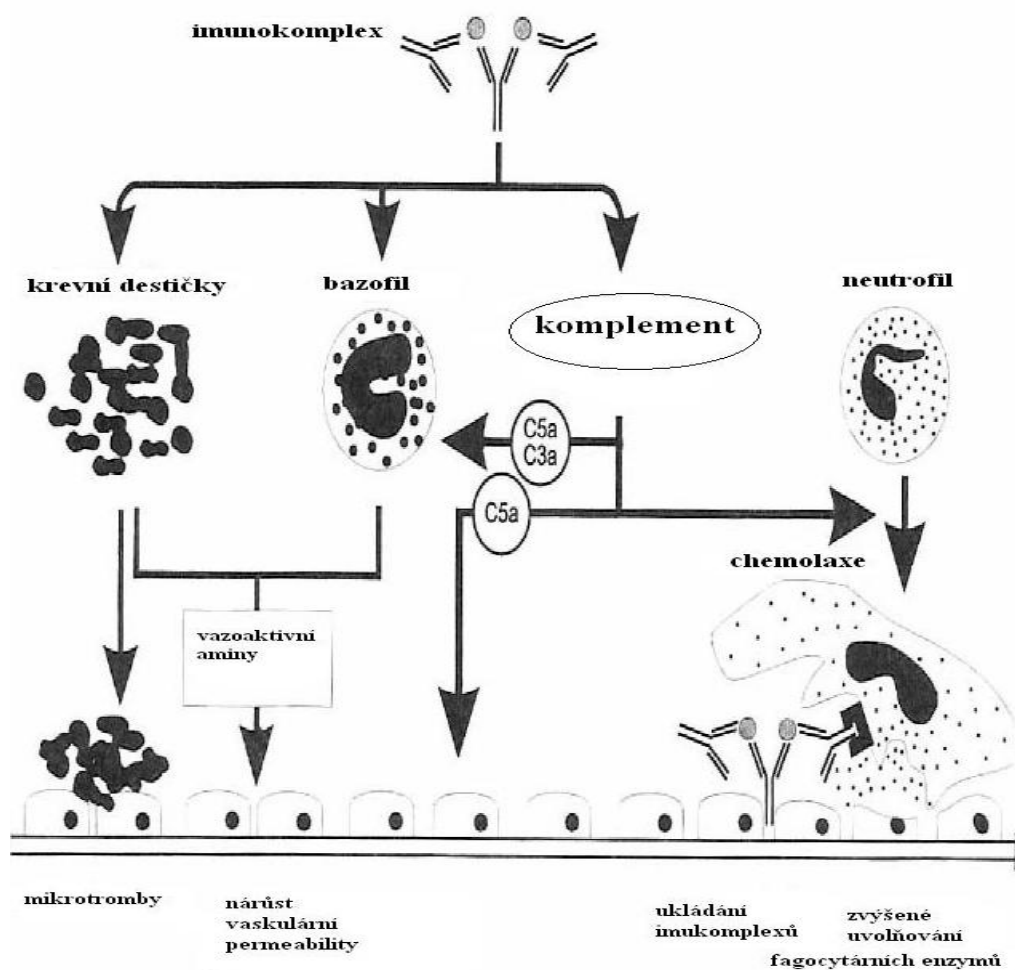


Obr. 2. Průběh imunopatologické reakce II. typu<sup>55</sup>

Imunopatologická reakce II. typu je zprostředkována protilátkami IgG resp. IgM. Jde o (auto)protilátky namířené proti strukturám – antigenům, které jsou přítomny v těle. Pokud se tedy projeví patogenetický potenciál autoproti látek, zapojí se do reakce vedle protilátek vázaných na vlastní tkáň také složky nespecifické imunity (komplement, fagocytóza), jejichž prostřednictvím jsou buňky „označené“ autoproti látkou lyzovány, popř. vzniká v cílové tkáni zánět, který ji poškozuje.

K typickým projevům reakce II. typu patří hemolytická anémie (ať už idiopatická, poléková nebo novorozenecká). Podobně mohou protilátky a komplement zprostředkovat leukopénii, trombocytopénii a další autoimunity např. destrukci  $\beta$  – buněk pankreatu u juvenilního diabetu, zánět štítné žlázy, různé typy artritid, nefritid a mnoho dalších<sup>6</sup>.

### 2.2.3. Imunopatologická reakce III. typu - imunokomplexová

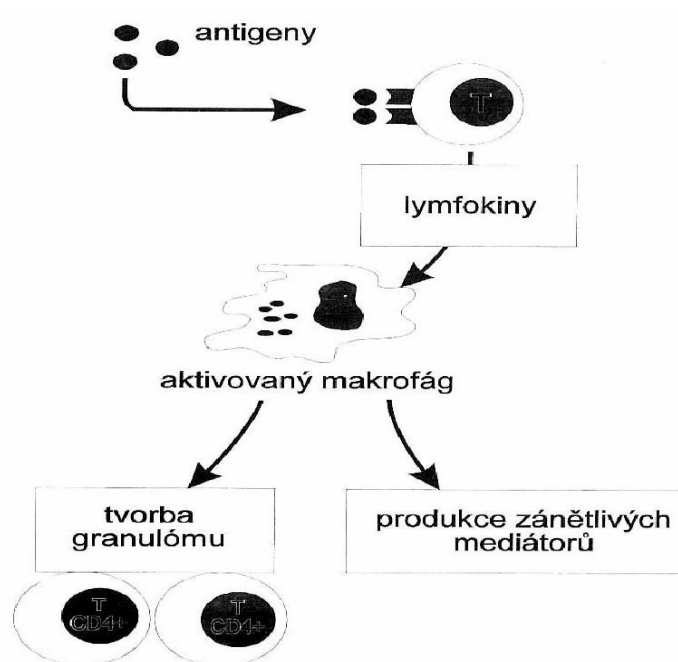


Obr. 3. Průběh imunopatologické reakce III. typu<sup>55</sup>

III. typ imunopatologické reakce je označován jako imunopatologická reaktivita s ukládáním imunitních komplexů. U takto postižených osob je porucha v molekulární stavbě imunitních komplexů. Molekulárně pozměněné imunitní komplexy nejsou efektivně eliminovány z těla za účasti komplementového a retikuloendotelového systému. Imunitní komplexy se hromadí v různých tkáních a orgánech. Výsledkem je rozvoj poškozující zánětové reakce. Obvykle je postiženo více orgánů současně. Typickým příkladem je systémový lupus erythematoses<sup>7</sup>.

S přechodným zmnožením imunokomplexů se můžeme setkat u tzv. sérové nemoci, kdy bílkovinné antigeny zvířecího séra použitého k terapii reagují s protilátkami tvořenými na jejich popud za vzniku malých imunokomplexů, které mohou vyvolat vaskulitidu, poškození ledvin, edémy, horečky a dušnost. Sérová nemoc vzniká zhruba za 10 dnů po aplikaci léčebného séra a zpravidla odezní bez následků<sup>6</sup>.

#### 2.2.4. Imunopatologická reakce IV. typu – pozdní přecitlivělost



Obr. 4. Průběh imunopatologické reakce IV. typu<sup>55</sup>



Reakce pozdní přecitlivělosti se liší od všech předchozích tím, že rozhodující roli při ní hrají lymfocyty T nikoli protilátky. Dobře známým příkladem pozdní přecitlivělosti je tuberkulínová zkouška. Při ní se vstříkne do kůže bílkovina z mykobakterií – tuberkulín. Ten je zachycen Langerhansovými buňkami a prezentován na jejich povrchu. Pokud má vyšetřovaná osoba lymfocyty T schopné tuberkulín rozeznat, soustředí se tyto buňky v místě vpichu, tuberkulín je aktivuje k produkci cytokinů popř. k množení. Vlivem cytokinů se do reakce zapojují další buňky, hlavně monocyty a mikrofágy. Uvedené buňky tkáň infiltrují, vzniká indurace, erytém a edém.

Vedle tuberkulínové reakce se pozdní přecitlivělost uplatňuje u kontaktních dermatitid, např. při přecitlivělosti na kov přezek pásků u hodinek atd<sup>6</sup>.

### **2.2.5. Imunopatologická reakce V. typu**

Imunopatologická reakce V. typu je podobně jako reakce II. typu způsobena protilátkami. V tomto případě však protilátky reagují s receptory pro hormony na buňkách. Buňky nejsou ničeny, ale naopak stimulovány – obsazení receptoru protilátkou má v tomto případě stejný efekt jako působení příslušného hormonu. Typickým příkladem je Gravesova – Basedowova nemoc, při ní protilátky stimulují štítnou žlázu místo tyreotropního hormonu. Zatímco tyreotropní hormon je tvořen v hypofýze podle potřeby organismu, protilátky takto regulovány nejsou a působí patologickou hyperstimulací štítné žlázy se všemi důsledky nadprodukce jejích hormonů<sup>6</sup>.

## 2.2.6. Typy alergenů

Množství alergenů, vyskytujících se ve vnějším prostředí, které mají alergenní potenciál, je nesmírné. Plně definované alergeny je možné zařadit do závazné nomenklatury, která byla vypracována organizací WHO/IUIS. Nomenklatura vychází z taxonomického názvu alergenu, tj. z rodového a druhového jména.

Význam nomenklatury alergenů je pro klinickou praxi nedožrnný. Díky nomenklatuře a přesné charakterizaci alergenů bylo možné provést standardizace alergenových preparátů používaných jak pro diagnostické účely, tj. kožní testování a in vitro stanovení specifických IgE protilátek, tak pro léčebné účely, využívající alergenovou imunoterapii.

Alergeny se člení na alergeny hlavní a alergeny vedlejší. Jako hlavní alergeny jsou označovány alergeny, vůči kterým jsou u alergiků nalézány specifické protilátky v třídě IgE u většiny nemocných. Přesná hranice není určena, obvykle se hovoří o více než 90% postižených osob. Hlavní alergeny vyvolávají samozřejmě u těchto osob pozitivní reakci při kožním testování. Hlavní alergeny jsou obsaženy v testovacích soupravách pro in vivo a in vitro testy. Jsou samozřejmě obsaženy i v léčebných preparátech pro alergenovou imunoterapii. Jako vedlejší alergeny jsou označovány alergeny, na které reaguje pouze malá část alergiků (5 – 10 %). Vedlejší alergeny mohou být příčinou jiných příznaků než těch, které jsou indukovány hlavními alergeny.

Velmi rozsáhlou a z klinického pohledu významnou skupinou alergenů jsou alergeny rostlinného původu. Alergeny rostlinného původu můžeme rozdělit do dvou velkých skupin proteinů na alergeny odvozené od zásobních bílkovin semen rostlin a alergeny odvozené od bílkovin, uplatňujících se v obraně rostlin proti patogenům především fugálního a bakteriálního původu. Alergenům rostlinného původu je člověk exponován buď v potravě, nebo se jedná o velmi častou přecitlivělost na alergeny, které jsou součástí pylových zrn vyšších rostlin.

Další velkou a z klinického pohledu významnou skupinou rostlin, jejichž pylová zrna obsahují výrazné alergenní složky, jsou trávy. Trávy jsou souhrnné označení pro rozsáhlou čeleď jednoděložných rostlin, řazených do čeledi Poaceae.

Vydatným zdrojem alergizujících látek jsou hospodářská zvířata a z epidemiologického pohledu ještě důležitější skupina zvířat chovaných pro zábavu. Velmi agresivní jsou alergeny kočičího původu. Alergen Fel d 1 je tvořen slinnými a slznými žlázami kočky domácí.

Z klinického pohledu mimořádně závažnou skupinou alergenů jsou alergeny blanokřídlého hmyzu. Včelí a vosí jed obsahuje množství prozáněťových látek, zahrnujících např. histamin, serotonin a další toxické peptidy spolu s alergeny.

Další skupinou alergenů mohou být alergeny mikrobiálního původu, které zahrnují především fungální alergeny. Jedná se o houby z rodu *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium* a *Fusarium*<sup>4</sup>.

### **Potravinová alergie**

Potravinová alergie (PA) je klinický projev senzibilizace (přecitlivělosti) vůči potravinovým alergenům – obvykle jde o složitější bílkoviny o molekulové hmotnosti 5-100 kDa. Tato přecitlivělost musí mít imunologický podklad, nicméně pouze za polovinu případů jsou odpovědné specifické alergické protilátky v rámci klasické cesty atopie za účasti imunoglobulinů izotypu E – IgE (I. typ reakce). Za ostatní PA jsou zodpovědné non-IgE imunologické mechanismy s fenomény oddálené přecitlivělosti za účasti imunokompetentních buněk typu T-lymfocytů či eozinofilů, nelze dokonce vyloučit ani účast imunokomplexů a antimetabolitů či autoprotilátek. Potravinové alergie se tak může účastnit prakticky všech pět imunopatologických stavů. Non - IgE reakce (II., III., IV. i V. typ) se podstatou své imunopatologické reakce nedají spolehlivě potvrdit žádným běžným laboratorním vyšetřením, ani kožním testováním.

Pokud nositelem nežádoucí reakce na potraviny není ani buněčná, ani protilátková imunita, pátráme po farmakologických či enzymatických příčinách a při jejich úspěšném odhalení hovoříme o pravých potravinových intolerancích (PI, potravinová nesnášenlivost). Příkladem mohou být enzymatické defekty (laktáza deficiente), aspirinová intolerance, histaminoliberační vliv potravin bohatých na budivé aminy apod. PI postihuje asi 3 % populace. Nejpočetnější skupina nežádoucích reakcí je ale bezkonkurenčně psychogenního původu, setkáme se pak s termínem psychogenní intolerance či psychogenní averze. Touto averzí trpí až neuvěřitelných 20 % populace. Pro tyto případy je typické, že nevychází žádný objektivní laboratorní korelát, rovněž zůstávají němé i alergologicko-imunologické testy a nakonec ani expoziční testy při zachování zásad důsledného zaslepení podezření z alergie nepotvrdí. Pravá PA musí mít tedy imunologický podklad.

Pro střední Evropu je typická alergie na vajíčko, mléko, ovoce mírného pásma, stromové ořechy, mák a kořenovou zeleninu. Pro asijský kontinent není kupodivu rozhodující rýže, ale naopak vysoce alergenní sója se svým širokým sortimentem produktů – minimálně 50% produktů asijské potravinářské výroby je založeno na basi sóji, drtivá většina ostatních potravin bývá sójou aspoň stopově kontaminována. Severoameričany ohrožuje nejvíce arašíd, u amerických dětí do 5 let se výskyt arašídové alergie v posledních několika letech znepokojivě zdvojnásobil. Destinace s mořským rybolovem pak častěji bojují s nebezpečnou alergií na ryby, ale i s alergií na „mořské ovoce“ – na měkkýše a korýše. A nakonec v subtropických a tropických oblastech stoupá alergie na jižní ovoce, olivy, boby (luštěniny) a sezam.

Potravinové alergeny jsou potravinové proteiny, resp. glykoproteiny se svou přirozeně antigenní povahou. Potravinově senzibilizovat dokáže celkem 41 bílkovinných rodin z 9318 dosud ve světě popsanych „protein families“. Na reálné alergii se podílí jak samotná sekvence aminokyselin v jednotlivých polypeptidech, tak i jejich prostorové uspořádání – lineární či konformační struktura (struktura 3D). Toto uspořádání do jisté míry ovlivňuje termostabilitu i stabilitu k proteolytickému trávení. Ukazuje se, že klíčovou rolí v senzibilizaci mají pouze malé úseky polypeptického řetězce, resp. sekvence jen několika málo aminokyselin (obvykle 5-10 AMK), tyto malé „oligopeptidy“ označujeme jako epitopy. A jsou to právě epitopy, proti kterým je namířena variabilní část s IgE. A jsou to právě epitopy, co bývají společné pro druhově rozdílné bílkoviny = sdílené epitopy. A proto jsou to právě epitopy, co jsou zodpovědné za fenomén zkřížené alergie.

Některé potravinové bílkoviny se v historicky zakonzervované podobě vyskytují napříč celosvětovou faunou i flórou a můžeme je nalézt nejen v podobných a botanicky příbuzných rostlinách a živočiších, ale i v zcela odlišných taxonomických jednotkách<sup>15</sup>.

Tab. 1. Příklady zkřížené alergie<sup>15</sup>

Nejčastější příklady zkřížené alergie	
Pyly	Potraviny
Bříza	Jablko, hruška, třešeň, broskev, nektarinka, meruňka, švestka, kiwi, lístkový ořech (ale i ostatní ořechy a mandle) a maliny, celer, mrkev, petržel, koření (nejčastěji směs - např. curry), brambory (syrové), soja, ale i jedlé kaštiny, med - pylová kontaminace, vzácně banán, mango, pomeranč a arašíd
Trávy	Rajské jablíčko, brambory, lilek a paprika (vše z čeledi lilkovité), pšenice a jiné cereálie, rýže, hrášek a soja, pažitka, cibule, arašíd, meloun, pomeranč, kiwi
Pelyněk	Celer, mrkev, petržel, pastinák, koření (především čeledi miříkovité: fenykl, může jít i o jiné čeledi - estragon, bazalka, majoránka, paprika a pochopitelně směsná koření), slunečnice - semínka i olej, heřmánek - odvar k p.o. použití, kiwi, mango, hrášek, rajské jablíčko, stromové ořechy
Ambrozie	Meloun, vodní meloun, banán, okurka, cuketa, jablko, hruška
Platan	Lískový ořech, broskev, jablko, kiwi, meloun, kukuřice, hlávkový salát, některé luštěniny (zelené fazole, hrášek)
Oliva	Oliva a olivovnickovité (jasan, ptačí zob a šefík), broskev, hruška, kiwi, meloun, stromové ořechy
Latex	Banán, kiwi, avokádo, fiky, mango, meloun, jedlé kaštiny, méně brambory, rajské jablíčko, stromové ořechy, pohanka
Sója (luštěniny)	Arašíd, čočka, hrách, fazole, boby, lupina, cizrna, potravinářská aditiva luštěninového původu: karubin (nosná látka u AR - antirefluxních mléčných dietetik); E410, guar, tragan a arabi gumi: E 412, E 413, E 414
Další zkřížené alergie - bez pylové asociace	
Roztoči	Korýši (krab, humr, langusta, kreveta), měkkýši (škeble, mušle včetně ústřic), chobotnice, sépie
Ryby	Veškeré ryby sladkovodní i mořské, jde o panalergen parvalbumin
Kravné mléko	Mléko kozí, ovčí, buvolí, bizoní a kobyly, pozor na hovězí a telecí maso (zkřížená alergie v 5 - 10%)
Vajíčko	V 5 - 10% zkřížená alergie s drůbežím masem (přes alfa-livetin)

## 2.3. Projevy alergických reakcí na kůži

### 2.3.1. Genetická predispozice

Alergické projevy vznikají u osob, které mají genetickou vložku alergicky reagovat. Předpokládá se, že v současné populaci je asi 60% osob s vrozenou dispozicí pro alergickou reakci. Nejčastěji bývá tato reakce spojena s atopií (schopnost produkovat specifické IgE protilátky a jejich prostřednictvím aktivovat žírné buňky a bazofily k uvolnění zásobních a novotvořených mediátorů alergického zánětu). Tato dispozice je prokázána u 30 – 50% populace. Každá alergická reakce však nemusí být spojena s produkcí specifických IgE protilátek. Může být vyjádřena vložkou pro hyperreaktivitu, a také může být navozena přímou histaminoliberací z žírných buněk prostřednictvím jiných povrchových receptorů než pro IgE. Také i fyzikálními a chemickými vlivy<sup>8</sup>.

U alergických onemocnění se jedná o polygenní autozomálně recesivní typ dědičnosti, na kterém se podílí geny nejen pro tvorbu IgE, ale i geny pro tvorbu cytokinů a receptorů účastnících se na všech buněčných a tkáňových dějích, jejichž výsledkem je rozvoj alergického zánětu a klinický obraz onemocnění<sup>8</sup>.

Bylo popsáno zhruba 18 oblastí genomu, kde se pravděpodobně nacházejí geny, jejichž produkty jsou součástí abnormální atopické reaktivity. Geny významně asociované s rozvojem atopické reaktivity se nacházejí např. na chromozómech 5, 6, 12, 14, 16 a 20.

Na krátkém raménku 5. chromozómu jsou kódovány cytokiny IL – 4, IL – 13, IL – 9, IL – 15, GM – CSF, jejichž produkty se nepochybně podílejí na patogenetických mechanismech alergického zánětu. Na 6. chromozómu určují rozvoj atopie geny kódující molekuly HLA. V této oblasti se také nachází gen kódující TNF  $\alpha$ . Na 14. chromozómu se nachází mimo jiné gen kódující transkripční jaderný faktor NF $\kappa$ B. Je to nejdůležitější transkripční faktor podílející se na expresi iNOS, COX – 2, chemokinů, cytokinů a adhezních molekul.

Na vzniku atopické reaktivity se kromě genetických faktorů podílejí i faktory vnějšího prostředí. V embryonálním vývoji a v časných údobích života člověka převládá fyziologická aktivita T<sub>H2</sub> – lymfocytů. Z faktorů, které nepochybně ovlivňují vyžívání imunitního systému spočívajícího v postupném utlumování aktivity T<sub>H2</sub> – lymfocytů se současnou zvyšující se aktivitou T<sub>H1</sub> – lymfocytů, jsou modulovány především expozicí

mikrobiálním podnětům, antigenním stimulům nacházejícím se v potravě a velmi rozmanitými faktory, které souvisejí se znečištěním životního prostředí<sup>4</sup>.

Genetický základ tedy jen charakterizuje vlohu jedince pro alergickou reakci. V dalším průběhu záleží na vnějších podmínkách, aby se tato vloha klinicky projevila ve formě konkrétního onemocnění<sup>8</sup>.

## 2.3.2. Atopický ekzém (dermatitida)

### Etiologie

Atopická dermatitida (dále AD) se definuje jako silně svědivé chronické nebo recidivující neinfekční zánětlivé kožní onemocnění s hyperreaktivitou kůže, charakteristické variabilitou morfolgie i průběhu, začínající většinou v kojeneckém nebo dětském věku. Pojem atopie odvozujeme od řeckého slova atopos (zvláštní, cizí). Termín atopický dobře vystihuje abnormální, atypickou a často nečekanou odpověď kůže a sliznic na nejrůznější zevní i vnitřní provokující faktory. Hyperreaktivita kůže je způsobena genetickou dispozicí k dysfunkci kožní bariéry a k neuroimunologické dysbalanci. Manifestuje se působením zevních vlivů na tento terén. Je již dobře dokumentováno, že kožní bariéra je u atopické dermatitidy porušená a že environmentální a genetické faktory přispívají k dysfunkci této bariéry. Rozsah aktivity onemocnění koreluje s dysfunkcí kožní bariéry a s imunitní dysregulací v kožním imunitním systému. Změny v kožní bariéře se vyskytují jak u kůže postižené přímo lézemi AD, tak u kůže bez těchto lézí.

Imunitní dysfunkce u pacientů s AD je dalším klíčovým faktorem v etiologii tohoto onemocnění. Zahrnuje zvýšenou systémovou odpověď  $T_{H2}$  a kombinaci odpovědí  $T_{H2}$  a  $T_{H1}$  u kožních lézí. Jak kůže bez lézí, tak kůže s lézemi má imunologické charakteristiky, které se liší od kůže zdravých jedinců. I u kůže bez lézí přetrvává subklinický zánět. Imunitní dysregulace zvyšuje hyperreaktivitu na vnější spouštěče akutní fáze (flare). Buňky  $T_{H1}$  a  $T_{H2}$  mají odlišné úlohy v imunitní odpovědi. Za normálních podmínek existuje jemná rovnováha mezi buňkami  $T_{H1}$  a  $T_{H2}$ . Nerovnováha mezi  $T_{H1}$  a  $T_{H2}$  může přispívat ke vzniku atopické dermatitidy.

Atopická dermatitida je v současnosti nejčastější chronické zánětlivé kožní onemocnění dětského věku v rozvinutých zemích. Touto chorobou je postiženo 14–24% populace. Její kumulativní prevalence se liší od 20 % v severní Evropě a USA k přibližně k 5 % ve Středomoří. Prevalence AD je různá i podle věku. Atopická dermatitida je častější u dětí (0,3–20,5 %) než u dospělých (2–10 %), přičemž její výskyt se za posledních 50 let výrazně zvýšil. Není však jasné, zda tento nárůst není dán i tím, že se zlepšily naše diagnostické postupy, více si všímáme i lehčích a lokalizovaných forem AD, a navíc máme možnost lépe sbírat potřebná data<sup>16</sup>.



## Klinický obraz

**Kojenecká forma (eczema infantile)** začíná obvykle mezi 2. a 6. měsícem života na tvářích a čele, odtud se může šířit do kštic, na krk, trup a extenzorové plochy končetin. V obličeji vynechává oblast kolem nosu a očí. Během prvního roku života převládají exsudativní projevy, tzn. zarudnutí, papulky a puchýřky. Po stržení puchýřků dochází k mokvání, tvorbě šupin a stroupek. Někdy jsou projevy jen mírné a nepatrného rozsahu, jindy mohou být generalizované. Často dochází k infekci pyogenními koky – impetiginizaci, vyvolávajícími nebo zhoršujícími faktory onemocnění mohou být potravinové alergie, především vaječný bílek a kravské mléko. Během druhého roku života dochází buď k vymizení kožních projevů, nebo onemocnění plynule přechází do další klinické formy, kdy je charakter kožních projevů zcela odlišný. U kojenců je třeba vyloučit v prvních měsících života seboroickou dermatitidu.

**Dětská forma (eczema flexurarum)** je charakterizována chronickým průběhem a lichenifikací, postihuje děti předškolního a školního věku. Projevy bývají lokalizované v ohybových partiích těla: v loketních ohbích, pod kolena, na zápěstích, krku a obličeji, mají sklon k chronickému průběhu a lichenifikaci. Základní eflorescence jsou polygonální, na povrchu voskově se lesknoucí papulky, jejichž splýváním se vytvářejí hnědočervená ložiska s lichenifikací. Suchost a svědění kůže vedou ke škrábání, vzniku exkoriací, dochází k novým výsevům a šíření na větší plochy těla.

**Atopická dermatitida dospívajících a dospělých** může navazovat na projevy dětského věku, alergickou rýmu nebo astma nebo se může vyskytnout u nemocných, kteří předtím žádné projevy neměli. Postihuje symetricky obličej, šíji, loketní ohbí, podkolenní jamky, palmární plochy zápěstí, hřbety rukou, nohou a prstů. Může se také rozšířit na celé tělo, typické jsou šedavé nebo hnědočervené, neostře ohraničené, lichenifikované chorobné plochy, na povrchu se drobně olupující, s četnými pruhovitými exkoriacemi a krustičkami vzniklými škrábáním – neurodermitis disseminata. Někdy jsou na ložiscích patrné drobné, tuhé, jakoby do kůže zanořené papuly – typ prurigo Besnier<sup>17</sup>.

Komplikace AD jsou výsledkem zvýšené náchylnosti vůči různým virovým a bakteriálním infekcím. Je to způsobeno imunitními poruchami v kůži, poruchou bariérové funkce kůže a snadnějším porušením kožní integrity při škrábání. Nejčastější komplikací bývá sekundární impetiginizace. Kůže atopiků je běžně osídlena vysokým počtem zlatých stafylokoků. Při škrábání se dostávají do kůže, pomnožují se a zhoršují zánětlivé ekzémové projevy. Vážnou komplikací může být infekce virem herpes

simplex. Může jít o primoinfekci nebo k infekci dochází u dětí, které mají nízkou hladinu protilátek proti HVS<sup>18</sup>.

Virovou komplikací jsou i mollusca contagiosa, která při mnohočetném výskytu způsobují obraz Eczema molluscatum. Moluska jsou způsobena pox viry, které pronikají poškozenou epidermální bariérou a způsobují proliferaci epidermálních buněk. Onemocnění je velmi časté u dětí a často bývá dlouho nerozpoznáno a neléčeno, děti jsou pak zdrojem infekce např. při návštěvách bazénů, kde se viry úspěšně šíří vodou a snadno pronikají kůží, jejíž bariéra je macerací vodou porušená. Inkubační doba je několik týdnů až 3 měsíce. Na kůži se objevují drobné polokulovité papulky barvy kůže s centrální pupíkovitou vkleslinou, z níž lze vytlačit bílou sýrovitou hmotu<sup>18</sup>.

## Diagnostika

Typicky vyvinuté projevy AD nečiní diagnostické potíže, obtížné bývá stanovení správné diagnózy v prvních měsících života a později diskrétních projevů, tzv. minimálních forem AD. Vzhledem k tomu, že zatím není k dispozici klinický nebo laboratorní test, který by byl jednoznačně diagnostický, používají se k diagnostice různá klinická kritéria spolu s podrobnou anamnézou, doplněná o laboratorní a alergologické vyšetření.

Mezi základní vyšetření patří vyšetření dermografismu a krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu, a dále vyšetření základních ukazatelů humorální a buněčné imunity, včetně hladin nespecifických IgE protilátek. Podle získaných anamnestických údajů se potom provádí cílené vyšetření specifických IgE protilátek, intradermální (prick) testy k potvrzení přecitlivělosti na alergeny potravinové, inhalační i mikrobiální. Při podezření na potravinovou intoleranci lze provést také expoziční (provokační) testy, event. dvojitě slepý, placebem kontrolovaný test. V případech častých infekcí kůže nebo horních cest dýchacích je třeba provést mikrobiologické vyšetření z ložisek ekzému, výtěru z krku a nosu<sup>17</sup>.

Tab. 2. Diagnostická kritéria atopické dermatitidy<sup>18</sup>

## Diagnostická kritéria dle Rajky a Hanifina

### Hlavní příznaky:

- pruritus
- typická morfolgie podle věku
- chronický nebo recidivující průběh dermatitidy
- pozitivní rodinná nebo osobní atopická anamnéza

### Vedlejší příznaky:

- projevy spojené se suchostí kůže (xeróza, ichtyóza, hyperlineární dlaně, keratosis pilaris)
- zvýšená hladina IgE v séru
- praskliny pod ušními boltci nebo retroaurikulární
- ekzém na rukou a nohou
- bílý dermatografismus
- začátek ekzému před 2. rokem věku
- recidivující kožní infekce
- oční změny - katarakta, keratokonus
- Hertoghovo znamení
- Dennie - Morganiho rýha
- bledost obličeje
- pityriasis alba simplex
- svědění po zapocení
- nesnášenlivost vlny a detergentů
- nesnášenlivost některých potravin
- ovlivnění průběhu onemocnění faktory vnějšího prostředí
- ovlivnění průběhu onemocnění psychickými vlivy

### 2.3.3. Kontaktní ekzém (dermatitida)

Kontaktní dermatitidy můžeme rozdělit na kontaktní alergickou dermatitidu a iritační dermatitidu.

#### KONTAKTNÍ ALERGICKÝ EKZÉM

Kontaktní alergický ekzém je vyjádřením individuálně získané specifické přecitlivělosti na kontaktní alergeny. Podle klasifikace dle Coombse a Gella jde o IV. typ reakce, tedy o opožděnou přecitlivělost s významnou rolí celulárního imunitního systému. Kontaktní alergeny jsou většinou nízkomolekulární látky nebo ionty, které jako hapteny pronikají rohovou vrstvou epidermis, což je usnadněno jejich častou lipofilní povahou. Průnik je usnadněn při poškození kožní bariéry. Následuje prezentace antigenu Langerhansovými buňkami, čímž je zahájena indukční fáze senzibilizace. Při opakovaném kontaktu s alergenem je výsledkem imunologická reakce působením různých cytokinů a chemokinů a iniciace zánětlivé reakce (výbavná fáze) s klinickým obrazem kontaktního ekzému<sup>13</sup>.

#### Klinický obraz

V akutním stadiu je zarudnutí, edém, papuly nebo papulovezikuly zprvu jen v místě kontaktu, později mají změny tendenci šířit se do okolí, ložiska mohou vznikat v místech, kam byl alergen zanesen náhodným kontaktem (z prstů rukou na obličej apod.). Při postižení ruky nacházíme změny především na hřbetech a na prstech rukou, méně často bývají primární lokalizací kontaktní alergické dermatitidy dlaně. Může dojít i ke generalizaci ekzému. Pro chronické stádium je typické zhrubění pokožky, lichenifikace, červená až červenofialová barva, hyperkeratóza s tvorbou šupin a ragád. Subjektivně pacient pociťuje svědění různé intenzity. Při dlouhodobém nebo opakovaném působení, zejména některých silných alergenů, přechází proces do chronicity (chrom, pryž) a ekzém přetrvává i po přerušení kontaktu s alergenem<sup>14</sup>.

#### Diagnostika

- Vyšetření klinické – anamnéza  
Zjišťuje se rodinná, pracovní, farmakologická anamnéza, anamnéza týkající se nynějšího onemocnění.
- Epikutánní testy  
Počet kontaktních alergenů je velmi vysoký a stále se zvyšuje. Většinou se jedná o nízkomolekulární substance s molekulovou váhou méně než 1000.

Vysokomolekulární substance, např. proteiny jsou jen zřídka kontaktními alergeny. Kontaktní alergeny s vysokou senzibilizační schopností např. parasubstituované benzolové sloučeniny (např. dinitrochlorbenzol), rostlinné alergeny (Primin), éterické oleje a další vyvolávající častěji akutní obraz ekzému. Kontaktní alergeny s nízkým senzibilizačním potenciálem, např. nikl, chrom, guma vyvolávající častěji obraz chronického kontaktního ekzému.

Testování se provádí běžně na kůži zad, předpokladem je, aby kůže zad byla minimálně 2 týdny, lépe 1 měsíc bez projevů ekzému. V ostatních lokalizacích nesmí být obraz akutního ekzému, testovat lze v době, kdy je ekzém zcela v regresi (stadium squamosum). Vyloučí se tak bouřlivé ložiskové reakce (tj. prudké exacerbace v původní lokalizaci, event. s dalším rozšířením) a také reakce nespecificky pozitivní (při akutním onemocnění může při testování dojít i při dodržení alergologických koncentrací ke vzniku erytému v místě aplikovaných alergenů - „angry back“). Kůže zad nesmí být čerstvě osluněna. K testování se používají testovací náplasti, tj. náplasti vhodné upravené s nosičem alergenu, který je z různého materiálu dle výrobku.

Doba aplikace epikutánních testů je běžně 48 hodin (předpokládáme-li vysoký stupeň přecitlivělosti možno zkrátit na 24 hodin)<sup>13</sup>.

- Funkční zkoušky kožní

Dermografismus – reaktivita kožních kapilár na mechanické podráždění

Vyšetření elektrické vodivosti kožní či jiné vyšetření k určení funkčního stavu kožní bariéry

- Vyšetření laboratorní

## IRITAČNÍ DERMATITIDA

Iritační dermatitida může být klinicky těžko odlišitelná od kontaktního ekzému. **Akutní iritační dermatitida** vzniká většinou jednorázovým exogenním působením obligátně toxických, tzn. primárně kůži silně poškozujících látek bez ohledu na individuální funkční vlastnosti kůže. Intenzita poškození kůže je ovlivněna chemickou strukturou noxy, její koncentrací a délkou působení na kůži. Dochází k poškození buněk epidermis, případně koria s obrazem akutního zánětu kůže. Zpravidla vzniká dříve než za 24 hodin po působení noxy, při působení silných iritancí (louhy, kyseliny) se vyvíjí v průběhu několika minut<sup>13</sup>.

**Chronická iritační dermatitida** se vyvíjí po dlouhodobém nebo opakovaném působení primárně netoxických látek<sup>13</sup>. Fyzikální vlivy (mechanické tření, vlhko a změny teploty) potencují účinek ostatních provokujících faktorů.

Klinický obraz chronické kumulativní dermatitidy se objektivním nálezem velmi podobá jiným ekzémovým změnám, které přetrvávají delší dobu. U pacientů bývá patrná lichenifikace, sklon k suchosti pokožky, někdy s tendencí k tvorbě prasklinek a deskvamaci. Intenzita projevů kolísá. V řadě profesí jsou mírné známky kožního dráždění považovány za běžné a nejsou vnímány jako chorobný projev (rybáři, zedníci, zemědělci)<sup>14</sup>.

Tab. 3. Alergeny a iritancia v některých odvětví<sup>13</sup>

Nejčastější alergenů a iritancia v některých odvětví		
Odvětví	Alergeny	Iritancia
Kovoprůmysl	konzervancia olejů, mycích past, kovy - nikl, gumárenské chemikálie	oleje, mazadla, chladicí emulze, odmašťovadla
Zdravotnictví	dezinfekční prostředky, guma - pryžové chirurgické a pracovní rukavice, léčiva, akryláty	dezinfekční prostředky, tenzidy, mýdla
Stavebnictví	chrom (stopy v cementu, kůže pracovních rukavic)	vápno, cement
Chemický průmysl	plastické hmoty (epoxidové, formaldehydové, polyesterové pryskyřice, akryláty)	
Zemědělství	guma (holinky, hadice, rukavice), dezinfekční prostředky, srst, pesticidy, rostliny	dezinfekční prostředky, tenzidy,

## 2.3.4. Kopřivka

Jedná se o kožní onemocnění, které se vyskytuje u 10–20 % populace v kterémkoliv věku. Je charakterizováno vazodilatací, zvýšenou cévní permeabilitou v kůži (kopřivka) nebo v podkoží či v podslizničním pojivu (angioedém). Velikost kopřivkového pupene může být různá od drobných pupínků (*urticaria papulosa*) až po formy rozsáhlé (*urticaria gigantea*). Rovněž tvarově mohou být projevy pestré: od solitárních jednotlivých pupínků přes prstenčité formy (*urticaria annularis*) až po mapovité útvary (*urticaria geografica*). Vzácně se může vyvinout až puchýřnatá forma (*urticaria vesiculosa*, bullóza).

Kopřivka se může vyskytovat jako akutní, prchavá, mizící v několika hodinách, ale může přecházet do chronické formy, kdy přetrvává déle než 6 týdnů<sup>8</sup>.

### Etiopatogeneze kopřivky

Mechanismus vzniku kontaktních kopřivek může být imunologický, většinou zprostředkovaný IgE protilátkami, nebo neimunologický. U neimunologických mechanismů se uplatňuje buď přímý účinek vazoaktivních látek, nebo vyvolávající substance působí jako histaminoliberátor. Četné vyvolávající příčiny mohou působit oběma mechanismy.

**Neimunologická kontaktní kopřivka** se objeví bez předchozí senzibilizace prakticky u všech lidí, její průběh je většinou mírný, bez celkových symptomů. Vazoaktivní látky typu histaminu jsou přítomné v žahavých rostlinách, jedech hadů, mravenců, sasanečků, medúz, chloupcech housenek apod. Včelí a vosí jed obsahuje vazoaktivní aminy ve velmi malém množství, přesto mohou vyvolat anafylaktoidní reakci, pokud člověk dostane mnoho žihadel najednou. Nejobjemnější složku včelího jedu tvoří mellitin, který působí jako liberátor histaminu.

Mezi primárně silné urtikariogenní látky patří kyselina sorbová, benzoová, skořicová a jejich soli. Kyselina sorbová, benzoová a skořicová v koncentraci do 0,2 % jsou používány jako protimikrobiální prostředky při výrobě mýdla, šamponů, zubních past, dermatologických extern a kosmetických krémů.

**Alergické kontaktní kopřivky**, vyvolané mechanismy imunologické přecitlivělosti, se vyskytují poměrně vzácně. Jedy včely a vosy obsahují extrémně

reaktivní alergeny, které vyvolávají tvorbu IgE protilátek, tedy přecitlivělost časného anafylaktického typu s klinickými symptomy kopřivky i anafylaktického šoku.

V tabulce je uveden přehled příčin, po kterých byl popsán výskyt kopřivky bez ohledu na patogenetické mechanismy uplatňující se při jejich vzniku a jejich incidenci.

Tab. 4. Příčiny kontaktní kopřivky<sup>9</sup>

Vyvolávající příčiny kontaktní kopřivky	
Rostliny	kopřiva dvoudomá a jiné kopřivovité žahavé rostliny, primule, lišejníky, některé mořské řasy, kůra pomerančů, citronů, grepů, mandarinek, dekorativní rostliny rodu <i>Spathiphyllum</i> , <i>Ficus</i> , <i>Yucca</i>
Bodavý hmyz	vosy, včely, sršně, čmeláci, některé druhy mravenců
Parazitující hmyz sající krev	blechy, štěnice, komáři, ovádi
Mořští živočichové	medúzy, sasanky
Léky	antibiotika: penicilin, bacitracin, neomycin, vzácně gentamicin nebo chloramfenikol; peruánský balzám, resorcin, benzokain, vitamin E, chlorhexidin, jodpovidon
Ovoce a zelenina	broskev, jablko, kiwi, jahody, brambory, chřest, artyčoky, čekanka, fazole, pálivá paprika, mrkev, hlávkový salát
Maso, ryby a jiné plody moře	maso hovězí, vepřové, kuřecí, krutí, skopové a srnčí, játra, mořské ryby, korýši
Jiné potraviny	mouka, rýže, sojové boby, vejce, pivo, mléko, sezamová a slunečnicová semínka; také zrní, krmivo pro dobytek aj.
Koření	skořice, kmín
Cizorodé proteiny	chlupy nebo sliny zvířat (pes, kočka, morče), hovězí proteiny (krev, amniotická tekutina, placenta), sekrety švábů, proteiny spermatu, kukuřičný škrob aj.
Latex	výrobky z gumy: chirurgické i pracovní rukavice, lékařské pomůcky, kondomy, gumové hračky, šidítka, pneumatiky atd.
Kyselina sorbová, benzoová a skořicová	peruánský balzám, mýdla, šampony, zubní pasty, dermatologická externa, kosmetické krémy aj.
Skořicový aldehyd	skořice, peruánský balzám, zubní pasty, ústní vody, mýdla, parfémy, žvýkačky aj.
Textilie	vlna, hedvábí, nylon
Soli kovů: hliník, nikl, meď, kobalt, rhodium, iridium, platina	amalgám, zubní protézy, chirurgické implantáty a svorky, pacemakery, intrauterinní tělíska; kobalt obsahují barvy na sklo a k tetování
Chemické látky	formaldehyd (bavlněné nebo kožené oděvy), amonium persulfát (odbarvovače v kadeřnictví) aj.



## Klinický obraz

**Rostliny, hmyz, housenky a mořští živočichové** vyvolávají kopřivku na intaktní kůži. Typickým příkladem jsou pomfy v místě dotyku kůže s kopřivou. Tuhé, kuželovité chloupky kopřivy obsahují urtikariogenní látky (histamin, 5-hydroxytryptamin, acetylcholin). Po dotyku kůže s kopřivou se chloupky ulomí a injikují do kůže vazoaktivní látky, které vyvolávají pálení kůže, erytém a kopřivku.

**Jiné kontaktní alergeny**, např. syrová zelenina, ovoce, maso, některé chemické látky a cizorodé proteiny vyvolávají kopřivku zejména na kůži nějakým způsobem poškozené. Obvykle jsou pacienti přecitlivělí pouze na jeden druh potravin.

**Reakce na bodnutí vosou nebo včelou** může u senzibilizovaných osob proběhnout jako velká lokální reakce (angioedém) trvající 1–2, event. více dní, přitom riziko celkové reakce u takového pacienta je asi 30 %. Celkové reakce mohou být lehké nebo těžké s dýchacími nebo zažívacími potížemi, nejzávažnějším projevem je anafylaktický šok. Po bodnutí vosou nebo včelou se mohou vyskytnout také pozdní reakce s protražovaným průběhem typu sérové nemoci (horečka, artralgie, zvětšení uzlin, proteinurie), alergické vaskulitidy, postižení ledvin (glomerulonefritida, nefrotický syndrom), krvetvorby (trombocytopenická purpura, hemolytická anémie) nebo nervového systému (periferní neuropatie, encefalopatie).

**Papulózní urtikárie (lichen urticatus, strophulus infantum)** je zvláštním typem kožní reakce u malých dětí, jejíž příčinou je odpověď kůže na pobodání a sání komáry, blechami, štěnicemi nebo jiným hmyzem. Vyskytuje se zejména ve věku 2–7 let, je však popsána také u novorozence, 2 týdny po narození. Vyrážka vzniká obvykle v pozdních jarních měsících a v létě, častější je u atopiků. Klinicky se obvykle projeví jako ložisko na určité oblasti těla, na němž jsou ve skupinkách nepravidelně rozhozené izolované papulky, papulovezikuly nebo pomfy velikosti 3–10 mm, na některých z nich může být zřetelný bod, který upozorňuje na místo vpichu<sup>9</sup>.

## Diagnostika

Diagnostika je založena především na pečlivé anamnéze, na základním laboratorním vyšetření zánětlivých markerů, vyšetření možných infekčních ložisek (chronické infekce *Helicobacterem p.*, mykoplazmovou, chlamydiovou či jinou bakteriální infekcí), vyloučení parazitárního onemocnění. Speciální alergologické vyšetření je zaměřeno na identifikaci atopie – vyšetření celkové hladiny IgE, specifických IgE protilátek na podezřelé potraviny či léky, vyšetření eozinofilie,

provádějí se kožní testy s podezřelými potravinami, laboratorní vyšetření aktivity bazofilních leukocytů s podezřelými antigeny potravinovými, lékovými. Je nezbytné vyloučit autoimunitní mechanismy a fyzikální vlivy. K diagnóze mohou nejlépe přispět přímé expoziční testy (nejlépe formou dvojitě slepého pokusu) s podezřelými potravinami či léky. Tato vyšetření jsou však vázána na specializovaná pracoviště<sup>8</sup>.

### 2.3.5. Angioedém

Angioedém je kožní onemocnění doprovázející asi v jedné čtvrtině případů chronickou kopřivku nebo se může manifestovat zcela samostatně.

Angioedém je charakterizován otokem spodních vrstev kůže, resp. podkoží - nejčastěji dochází k otokům prstů, rukou, krku, víček, tváří, uší a nad klouby. V případě postižení podslizničních vrstev může dojít k otokům rtů, dásní i jazyka<sup>10</sup>.

Kromě alergických příčin (doprovází často urtikarii) se vyskytují: lékový (po ACE-inhibitorech!), asociovaný s vaskulitidou, fyzikální (tlak, vibrace, voda – aquagenní), hereditární, případně i získaný (deficience tzv. C1 inhibitoru), a idiopatický<sup>11</sup>.

#### **Hereditární angioedém**

Jedná se o deficit C1inhibitoru (C1-esteráza inhibitoru), který ale nemusí mít ve všech případech výskyt familiární (autosomálně dominantní), může se totiž jednat i o formu získanou. Projevuje se akutními otoky, buď bez zjevné příčiny, nebo po menších operačních výkonech (př. ošetření zubů) a traumatech (proto pozor na případnou asymetrii). Nezřídka jediným příznakem mohou být kolikovitě bolesti břicha, způsobené angioedémem střevní stěny.

Důležitým laboratorním diagnostickým vodítkem je nález snížené hladiny C4 komplementu, a to i v bezpříznakovém období. Naproti tomu snížení C2 složky komplementu nalzáme pouze během akutního stavu. Pokud zjistíme sníženou C4 hladinu, musíme vyšetřit přímo hladinu C1 inhibitoru. Ale v plných 15 % případů může být hladina C1 inhibitoru normální, nebo dokonce zvýšená, a přesto se jedná o pravý hereditární angioedém. Vysvětluje se to poruchou funkce C1 inhibitoru, nikoliv kvantitativním deficitem<sup>10</sup>.

## 3. Farmakoterapie

### 3.1. Farmakoterapie atopické dermatitidy

#### 3.1.1. Lokální farmakoterapie atopické dermatitidy

Vzhledem k tomu, že u atopického ekzému předpokládáme genetickou dispozici (pro atopii, pro kožní hyperreaktivitu, pro biochemické poruchy v kožním metabolismu) neexistuje lék, který by ekzém trvale vyléčil. Léčba ekzému by měla být komplexní a měla by zahrnovat snahu o identifikaci a odstranění příčinných alergenů a iritancí, snahu o správnou hydrataci a zvláčnění kůže a účinnou protizánětlivou léčbu, jejíž intenzita je závislá na aktuálním stavu ekzému. Léčbu lehčích forem ekzémů zvládají pediatři a praktičtí lékaři pro dospělé. U případů, které vyžadují podrobnější diagnostiku a intenzivnější protizánětlivou léčbu, je nezbytná spolupráce praktických lékařů s dermatology a alergology/klinickými imunology<sup>8</sup>.

Léčba AD musí být komplexní, zaměřená nejen na současné kožní projevy, ale také na prevenci a omezení recidiv. Proto je nutná trvalá péče o suchou kůži a vyloučení všech zhoršujících nebo vyvolávajících faktorů, včetně úpravy jídelníčku a domácího prostředí<sup>17</sup>.

Potravinové alergenys jsou často prvními alergeny, s nimiž se kojenec setká. Proto je kladen velký důraz na hypoalergenní dietu v průběhu prvního roku života. Optimální je kojení. Po druhém roce již nemá dietní opatření zásadní význam. Hlavní roli v tomto období hrají alergenys ze zevního prostředí a infekce. Ve školním věku se negativně projevuje fyzická i psychická zátěž, stres. V pubertě mívají na průběh AD vliv hormonální změny. Ne všechny provokující momenty lze odstranit, proto je nutné se soustředit na ty ovlivnitelné. Důraz klademe na úpravu domácího prostředí: úklid „na mokro“, odstranění nadbytečných textilií – závěsů, záclon a kobereců, praní lůžkovin alespoň v 60 stupňů horké vodě jako opatření proti roztočům, vhodná vlhkost vzduchu – pod 50 %, nepřetápěné místnosti. Není doporučováno chovat domácí zvířectvo a je vhodné zamezit i kontaktu se zvířecí srstí i mimo domov<sup>21</sup>.

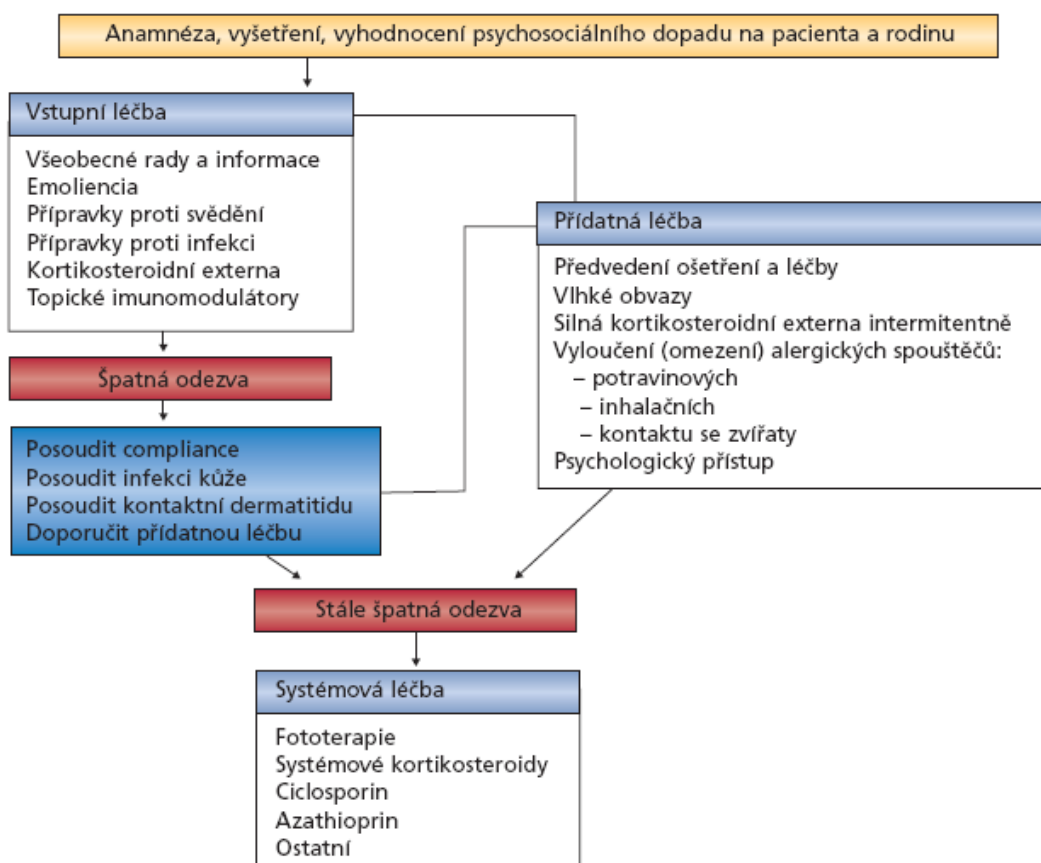
V rámci prevence je též důležitá péče o kůži, výběr kosmetiky a oblečení. Dlouhý kontakt s chlorovanou vodou kůži vysušuje, a tak se doporučují krátké sprchy s omezeným použitím mýdla. Vhodné jsou naopak olejové koupele. Čím méně kosmetiky, tím lépe. Volíme zásadně hypoalergenní, neparfémované přípravky. Nový

přípravek je nutné vyzkoušet na malém okrsku kůže. Oblečení by mělo být zásadně volné, vzdušné, bavlněné. Nevhodné jsou umělá vlákna, vlna a kožešiny<sup>21</sup>.

Před zahájením léčby je potřebná edukace pacienta, event. jeho rodiny, která by měla proběhnout během první návštěvy lékaře<sup>18</sup>. Pacient (rodiče) musí porozumět podstatě a průběhu onemocnění, musí se naučit pravidelně ošetřovat kůži a též předcházet spouštěcím mechanismům onemocnění<sup>20</sup>.

Léčebná péče při AD zahrnuje opatření, která se řídí stádiem, rozsahem a anuitou onemocnění. Spočívá v kombinaci pomocné základní léčby (ochrana kůže) s protizánětlivými prostředky (pokud jsou třeba) a prevencí spouštěcích mechanismů<sup>16</sup>.

Následující obrázek přehledně poukazuje na možnosti léčby AD podle odezvy pacienta na léčbu.



Obr. 5. Schéma postupu léčby atopické dermatitidy<sup>20</sup>

### 3.1.1.1. Emoliencia

Základem léčby AD je léčba zevní, jejímž cílem je zbavit pacienta svědění a zánětlivých kožních projevů<sup>17</sup>.

Emoliencia představují bazální léčbu atopické dermatitidy. Kůži hydratují, zvláčňují, tvoří ochranu a zadržují v epidermis vodu, obnovují bariérovou funkci epidermis<sup>19</sup>.

Jsou indikována u všech pacientů s AD provázenou suchou šupinatou kůží (xerózou) a s chronickými projevy. Měla by se používat nejen po vyléčení akutních projevů, ale také preventivně a k intervalové léčbě s kortikosteroidními externy (KE). Promazávání kůže je možné opakovat i několikrát denně vždy, když má pacient pocit suchosti kůže. Vhodně volený přípravek zmírňuje svědění a zánět kůže<sup>17</sup>.

Pokud bychom chtěli dělit emoliencia spíše podle aplikační formy, pak hovoříme o mastech, krémech a lotionech<sup>20</sup>.

**Masti** (unguenta) jsou tvořeny jednofázovým základem, v němž mohou být dispergována tuhá nebo kapalná léčiva<sup>22</sup>. Mezi často používané masťové základy, které využíváme jako emoliencia, patří především vazelína (bílá a žlutá). Má hydrofobní povahu a nelze ji mísit ani omývat vodou. Větší uplatnění nacházejí masťové základy, které jsou schopné částečně vázat vodu. Jsou proto vhodné pro přípravu emulzních systémů<sup>20</sup>. Zde můžeme uvést například **Pontin**, který obsahuje emulgátory typu v/o – vosk z ovčí vlny a stearan hlinitý. Přidáním stearanu hlinitého se vytváří skelet, který má schopnost přijímat různé účinné látky a pomocné látky a vázat na sebe olejové podíly. Je též vhodným základem pro suspenzní léčiva<sup>22</sup>.

**Synderman** obsahuje emulgátory typu v/o – cholesterol, vosk z ovčí vlny a Dimosan S, což jsou monoglyceridy vepřového sádla. Pojme 100% vody či vodných roztoků léčiv.

**Cutilan** obsahuje kolem 10% vody. Povahu přípravku určují emulgátory typu v/o : Artacel 481 (ester mastných kyselin o velkém počtu uhlíků se sorbitolem) a mýdla těžkých kovů – stearan zinečnatý a tristearan hlinitý. Tetraboritan sodný vytváří s mastnými kyselinami sodné mýdlo, které snižuje povrchové napětí vodné fáze<sup>22</sup>.

Masti nejsou vhodné na projevy akutně zánětlivé, do ochlupených a zapárkových oblastí a v teplém ročním období<sup>20</sup>.

**Krémy** (cremores) jsou emulzní systémy (dvou-, troj- a vícefázové). Jejich vznik umožnil vývoj emulgátorů (látek s povrchově aktivním účinkem)<sup>20</sup>. Zpravidla obsahují více než 15 % vody<sup>23</sup>.

**Oleokrémy** jsou emulzní soustavy typu v/o, tzn., že vnější fáze je lipofilní. Díky tomu se mísí s oleji v každém poměru. Tím, že je vnější fází olej, jsou nesnadno napadány mikroorganismy. Strukturou se nejvíce přibližují přirozenému kožnímu filmu, který má též charakter emulze v/o. Dobře se na kůži roztírají i na ní dobře lpí. Vytvořený film brzdí perspiraci méně než film oleomasti a léčiva se z nich v porovnání s oleomastmi většinou lépe uvolňují. Příkladem oleokrému je Cremor leniens. Je vhodným základem pro suspenzní léčiva, lze jej použít také jako bázi pro léčiva k aplikaci do kštic<sup>23</sup>.

**Hydrokrémy** jsou emulzní soustavy typu o/v. Hydrofilní je tedy vnější (kontinuální) fáze, která činí obvykle 50 - 90 % celkové hmotnosti. S vodou se tudíž mísí neomezeně (avšak s větším množstvím ztrácejí svou polotuhou konzistenci), s oleofilními látkami naopak omezeně. V důsledku toho, že jejich vnější fází tvoří voda, jsou snadno napadány mikroorganismy. Kvůli tomu je nutné k nim přidávat protimikrobní přísady, nejčastěji parabeny. Voda se z hydrokrémů snadno odpařuje, což vyvolává na kůži zřetelný chladivý efekt. Dobře se na kůži roztírají i se z ní odstraňují. Lehce se mísí s vodnými roztoky léčiv, snadno uvolňují obsažená léčiva (zejména antiseptika). Jsou obecně vhodnými základy sloužícími k ošetření ran. Jako příklad hydrokrému můžeme uvést Cremor neoaquasorb nebo Ambiderman, což je tedy emulzní krémový základ typu o/v založený na gelové bázi tvořené karboxyvinylpolymerem (Carbomerum 940), do kterého je vemulgována tuková fáze<sup>24</sup>.

Pro velkoplošné ošetřování mírně suché kůže jsou vhodná i lotia, jež obsahují málo tukových složek, ale větší množství emulgátorů a vody. Lehce se omývají vodou a nemají okluzivní účinek<sup>16</sup>.

Mezi emoliencia řadíme i přípravky dermokosmetické, které kromě tukových složek obsahují další látky, většinou rostlinného charakteru nebo různé druhy vitamínů a esenciální mastné kyseliny<sup>16</sup>. Příklady přípravků z řady: Aderma, Eucerin, Linola, Lipikar, Neutrogena, Balneum Hermal, Oilatum a další.

Mezi emoliencia v širším smyslu řadíme i koupelové oleje. Nejvhodnější způsob, jak pokožku pacienta šetrně omýt a zároveň ji zvláčnit, je právě pravidelné používání koupelových olejů. Prostřednictvím tvorby okluzního ochranného filmu na pokožce zabezpečí olejové koupelové přísady velkoplošné promaštění a omezením transepidermální ztráty vody i provlhlení kůže. Důležité je znát „pravidlo 3 minut“: kůži je nutno ošetřit do tří minut po koupeli, dokud je ještě vlhká, jinak si nezachová hydrataci, voda se odpaří a dojde ke kontrakci rohové vrstvy, popraskání a dalšímu

přesušení atopické kůže. Nejčastěji využíváme koupelové prostředky z řady Balmandol, Balneum Hermal, Linola Olbad, Oilatum, Vitella, Lipikar<sup>20</sup>.

Závěrem lze říci, že použití jednotlivých emulzních emoliencií v praxi pak závisí na teplotě a vlhkosti okolního prostředí, léčené oblasti těla, věku pacienta a typu dermatózy. Masti jsou užívány převážně v chladných klimatických podmínkách, na oblasti nohou nebo paží u starších pacientů a při závažných stavech suché kůže; naproti tomu krémy jsou preferovány v teplých klimatických podmínkách, u mladých pacientů zejména na kůži obličeje, a v léčbě méně závažných stavů suché kůže<sup>25</sup>.

### 3.1.1.2 Kortikosteroidní externa

Topické kortikosteroidy jsou nejčastěji používanou skupinou léčiv v dermatologii. Do dermatologické terapie zavedli hydrocortison (Compound F) v roce 1952 Sulzberger a Witten. Zavedení této skupiny látek do dermatologické terapie znamenalo revoluci v léčbě kožních onemocnění. Nastala vlna euforie a nadšení z nové léčebné možnosti, kterou topické kortikosteroidy poskytly. Farmakologický průmysl ve spolupráci s předními kožními klinikami přinášel v 70. letech 20. století do dermatologické léčby nové, silně potentní kortikosteroidní molekuly. Od konce 70. let 20. století se však objevují v literatuře zmínky o nežádoucích účincích topické kortikosteroidní terapie. Počáteční entuziasmus a euforii vystřídala skepse a strach z kortikosteroidních extern. A tento dvojí, zcela vyhraněný pohled na kortikosteroidní externa přetrvává do dnešních dnů. Na druhou stranu kortikofobie nepřinesla jen strach a obavy z používání těchto látek, ale přispěla k výzkumu nových kortikosteroidních molekul tzv. IV. generace, které vykazují bezpečnostní profil hydrocortisonu s účinností silně potentních kortikosteroidních molekul<sup>25</sup>.

S rychlým vývojem nových, terapeuticky účinných léčiv, ale také s růstem poznatků o mechanismech působení na buněčné úrovni, vysvětlujících nežádoucí účinky léčby, se postupně měnily i názory na indikace, způsob aplikace i dávkování. Výběr vhodného přípravku pro určitého pacienta vyžaduje znalost klasifikace KE podle intenzity účinku, jejich farmakologických vlastností i rizik nežádoucích účinků léčby s ohledem na léčenou dermatózu, aktuální stav kůže, lokalizaci choroby i věk pacienta. Pro racionální léčbu je stejně důležitý výběr vhodného přípravku nejen podle účinné látky, ale také výběr vhodné lékové formy<sup>33</sup>.



### ➤ Mechanismus účinku

Podkladem pro rozvinutí léčebného účinku je jejich difuze přes plazmatickou membránu a vazba na kortikosteroidní receptorový protein, který se nachází v cytoplazmě téměř všech buněk a je schopen vázat molekuly rozpustné v tucích. Vlastní receptor pro steroidy je tvořen základní jednotkou, která je stabilizována vazbou se dvěma molekulami proteinu (heat shock protein 90 kDa – hsp 90) a jednou molekulou imunofylinu p59. Tento komplex je dále stabilizován modulátorem nebo kovem s nízkou molekulovou hmotností. Hsp 90 působí jako molekulový chaperon (průvodce), který brání neobsazenému glukokortikosteroidnímu receptoru v přístupu do jádra. Po vazbě steroidu na glukokortikosteroidní receptor se hsp odlučuje, čímž se odhalí aktivní místo. Výsledný aktivovaný komplex receptor - glukokortikosteroid potom proniká z cytoplazmy přes jadernou membránu do jádra a váže se na specifické frakce DNA, označované jako glukokortikosteroidové reakční částice (glucocorticoid responsive elements – GRE). Tím dochází k ovlivnění transkripce a v důsledku toho k syntéze proteinů citlivých na glukokortikosteroidy.

Nejstarším známým protizánětlivým proteinem, jehož syntézu indukují glukokortikosteroidy, je lipokortin, který hraje důležitou roli v regulaci aktivity fosfolipázy A2. Tlumí uvolňování metabolitů kyseliny arachidonové (prostaglandinů, leukotrienů, tromboxanů) a tvorbu faktoru aktivujícího trombocyty. Dalším protizánětlivým proteinem je vazokortin, jehož syntéza se po kortikosteroidní léčbě zvyšuje, což se může uplatnit ve snížení permeability cév zánětlivém ložisku.

Kortikosteroidní receptory mohou stimulovat nebo inhibovat genovou transkripci přímo nebo prostřednictvím regulace aktivity transkripčních faktorů AP-1 (aktivační protein 1) a NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) aj. Tímto mechanismem je potlačena exprese řady genů, např. prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 a IL-8, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), cyklooxygenázy II. typu, kolagenózy<sup>33</sup>.

## ➤ Farmakokinetika

Základní podmínkou léčebného účinku kortikosteroidních přípravků je jejich uvolnění z vehikula a penetrace přes rohovou vrstvu epidermis k živým keratinocytům, kde se mohou navázat na kortikosteroidní receptory a uplatnit své farmakologické vlastnosti. V další fázi kortikosteroidy penetrují do koria a přes kožní lymfatické cévy do krevního oběhu, kde jsou metabolizovány stejně jako kortikosteroidy po systémové aplikaci.

### Penetrace kůže a absorpce

Perkutánní penetrace je ovlivněna velkým množstvím proměnlivých faktorů jak ze strany kortikosteroidního přípravku, tak současně dalšími faktory, které ovlivňují aktuální stav kůže určitého subjektu, který je léčen. Primárně je závislá na tloušťce a architektuře rohové vrstvy epidermis, která určuje propustnost kůže pro kortikosteroidní sloučeniny, protože absorpce přes mazové a potní žlázy je zanedbatelná. Penetrace přes rohovou vrstvu epidermis se uskutečňuje intercelulárními prostory nebo transcelulárně. Intercelulární prostory mezi keratinocyty stratum corneum obsahují směs lipidů a hygroskopických látek, a tím zprostředkovávají možnost penetrace jak pro lipofilní, tak i pro hydrofilní substance. Transcelulární penetrace se řídí fyzikálními zákony difuze biologickými membránami.

Perkutánní penetrace je závislá na chemické struktuře a fyzikálních vlastnostech kortikosteroidní sloučeniny, na vehikulu a pomocných látkách, které určují galenickou formu kortikosteroidního přípravku, a také na způsobu aplikace na kůži. Kortikosteroidy rozpustné ve vodě (např. hydrocortison) pronikají do rohové vrstvy rychle, protože zde však nemohou být metabolizovány, difundují do hlubších vrstev epidermis. Penetrace do keratinocytů hlubších vrstev epidermis je naopak rychlejší pro lipofilní fluorované kortikosteroidní sloučeniny (fluocinolon, triamcinolon), které mají vysokou vazebnou kapacitu pro kortikosteroidní receptory, a proto jsou také terapeuticky účinnější<sup>33</sup>.

Kromě vlastností kortikosteroidů ovlivňují absorpci i faktory ze strany pacienta. V první řadě je to aktuální stav kůže. Při zeslabené nebo porušené rohové vrstvě, při hyperémii a zvýšené kožní teplotě u zánětlivých kožních chorob a také při použití okluze dochází k vzestupu penetrace a resorpce pro kortikosteroidy. Jakmile se kortikosteroid dostane do koria, dochází k rychlé resorpci do krevního oběhu, biotransformaci a eliminaci z organismu.

Věk nemocných má pro penetraci kortikosteroidů nezanedbatelný význam. Změna tloušťky a vlastností rohové vrstvy epidermis v průběhu života výrazně ovlivňuje propustnost kůže pro kortikosteroidy. Bariérová funkce epidermis kojenců do 6 měsíců není plně vyvinuta, proto by se v tomto věku měly používat jen přípravky s nízkou účinností. U malých dětí hraje důležitou roli zvýšená hydratace, relativně menší tloušťka epidermis a také velká plocha kůže ve vztahu ke hmotnosti těla. Také u starých lidí se senilní atrofii kůže, s vyrovnanou hranicí mezi epidermis a korielem, je perkutánní penetrace a následná resorpce zvýšena.

V penetraci a resorpci kortikosteroidů do krevního oběhu jsou velké interindividuální rozdíly a také rozdíly mezi různými anatomickými lokalitami. Mezi riziková místa s nejtenčí tloušťkou epidermis a vysokou penetrací patří oční víčka, krk, intertriginózní lokalizace (axily, třísla, u žen pod prsy, genitální oblast), obličej, loketní a podkolenní ohbí. V těchto lokalitách je také relativně vysoké riziko vzniku místních nežádoucích účinků po dlouhodobé aplikaci silně nebo velmi silně účinných KE. Z nepoškozené kůže dlaní a plosek je absorpce zanedbatelná, nízká je také v extenzorových oblastech loktů a kolen<sup>33</sup>.

### **Biotransformace a eliminace**

Biotransformace zevně aplikovaného hydrokortisonu probíhá primárně v kůži, po resorpci do krevního oběhu v játrech, k vyloučení z organismu dochází převážně ledvinami, v malém množství žlučí. Po resorpci soutěží zevně aplikovaný kortikosteroid o vazebná místa s endogenním hydrokortisonem, který se až z 90 % reverzibilně váže na plazmatické bílkoviny. Kromě vazby na globuliny, které mají vysokou afinitu, ale nízkou kapacitu, se mohou zevně aplikované kortikosteroidy vázat také na albumin, který má sice velkou kapacitu, ale nízkou afinitu.

Fluorovaná KE a kortikosteroidy se substitucí na 17-hydroxylové skupinu jsou rezistentní k tomu, aby byly metabolizovány v kůži. Proto opakovaná aplikace vede ke kumulaci v horních vrstvách epidermis, prolongovanému terapeutickému účinku, vzestupu místních nežádoucích účinků i větší možnosti systémových účinků. Protože se však rohová vrstva epidermis neustále olupuje, je kortikosteroid deponovaný v rohové vrstvě postupně eliminován z organismu také touto cestou. Olupování horních vrstev epidermis je však relativně pomalé, trvá asi 12 dní, než se obnoví stratum corneum. Z hlediska dobré terapeutické účinnosti a sníženého rizika nežádoucích účinků jsou optimální kortikosteroidy, které jsou odbourávány hydrolytickými enzymy na neaktivní

substance okamžitě po dosažení léčebného účinku. Tento požadavek splňují kortikosteroidní sloučeniny, které mají labilní esterovou vazbu a částečně se metabolizují již v kůži, proto je jejich biologický poločas kratší.

Po resorpci do krevního oběhu podléhají kortikosteroidy stejné biotransformaci jako systémově podané kortikosteroidy. Váží se na bílkoviny plazmy a jsou metabolizovány v játrech. I když absolutní množství resorbovaných kortikosteroidů je velmi nízké, biologický poločas eliminace některých kortikosteroidních sloučenin je i za fyziologických okolností relativně dlouhý (např. Triamcinolon acetonid 200 minut, dexamethason 240 minut) a ještě se prodlužuje při nedostatečné funkci jater a ledvin<sup>33</sup>.

### ➤ **Kontraindikace**

K absolutním kontraindikacím použití lokálních kortikosteroidů patří:

- přecitlivělost na kortikosteroid nebo jeho vehikulum
- tuberkulózní a syfilitické kožní infekce
- virové infekce kůže (herpes simplex, herpes zoster, moluska, verucky, varicella)
- parazitární choroby (svrab)
- pyodermie
- impetiginizované dermatózy
- mykotické kožní infekce (kandidózy, tiney)
- periorální dermatitida
- rosacea a akné

Silně účinné kortikosteroidy III. a IV. skupiny se dále nedoporučují používat u dětí do jednoho roku věku, u gravidních a kojících žen, na větší plochy kůže po dobu delší než 2 týdny, na obličej, do intertriginózních lokalizací, na víčka a atrofickou kůži, dále na projevy perianálního a perigenitálního ekzému, ekzému v okolí bércových vředů, u pruritu a plenkové dermatitidy kojenců<sup>32</sup>.

## ➤ Nežádoucí účinky

Výskyt NÚ je závislý nejen na farmakologické aktivitě určitého kortikosteroidu, jeho koncentraci a farmakokinetických vlastnostech, ale také na způsobu aplikace, počtu ošetření denně, celkové době léčby, léčené lokalitě a věku pacienta. Častěji se vyskytují po aplikaci silně účinných fluorovaných kortikosteroidů, ale mohou vzniknout i při léčbě přípravky se slabou nebo střední účinností. Lze je rozdělit na místní, vznikající na léčené lokalitě a celkové (systémové), ke kterým dochází po resorpci kortikosteroidu do krevního oběhu. Místní NÚ se vyskytují mnohem častěji než účinky systémové.

### Místní nežádoucí účinky po krátkodobé aplikaci

I když výskyt NÚ s rostoucím používáním silně účinných KE stoupá, při krátkodobé aplikaci 2–3 týdny jsou vzácné, lehké, obvykle přechodné a často ustupují již během léčby. Při aplikaci KE se může objevit podráždění kůže, svědění nebo pálení na ošetřených lokalitách. Především u nemocných s atopickým ekzémem mohl výskyt NÚ částečně souviset s léčeným kožním onemocněním, např. sekundární infekce nebo miliaria. Při rozlišení KE podle vehikula byly NÚ nejčastěji pozorovány při léčbě gely, a to především svědění a suchost, méně často krémy a nejméně po aplikaci mastí.

### Nežádoucí účinky po dlouhodobé aplikaci

Závažnější lokální NÚ jsou popisovány především po dlouhodobé – několik měsíců až let trvající nebo opakované aplikaci KE. K častějšímu výskytu vede také aplikace těchto přípravků do míst s větším počtem receptorů a větší penetrací, a také jejich používání u malých dětí a starých lidí<sup>34</sup>. Patří mezi ně:

- akneiformní erupce, nejdříve papuly s erytémem, později monofórní komedony
- atrofie, teleangiektázie (lokalizované nahromadění rozšířených drobných krevních cév kapilár, drobných žilek, které lze pozorovat např. na kůži či na sliznici<sup>35</sup>)
- striae atrophicae distensae (ireverzibilní)
- rosacea
- periorální dermatitida
- purpura a sufuze (rozsáhlejší, splývající krvácení do kůže<sup>36</sup>)
- vzplanutí, resp. zhoršení bakteriálních infekcí po počátečním zklidnění
- zhoršení hojení ran
- změna klinického obrazu dermatofytóz (tzv. tinea inkognita)

- zvýšení růstu ochlupení v místě aplikace
- lehké přesuny pigmentu
- případně systémové nežádoucí účinky (např. útlum osy hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin, retence solí a tekutin, zvýšení krevního tlaku)<sup>37</sup>

Jiné farmakologicky podmíněné nežádoucí účinky:

**Rebound – fenomén :** po náhlém přerušení déletrvající léčby KE dochází zpravidla k novému zhoršení dermatózy. Vyskytuje se především při léčbě dermatóz v obličeji, ekzému rukou a kožních chorob v oblasti genitálu a také u psoriázy<sup>34</sup>.

**Tachyfylaxe :** znamená zeslabení terapeutické účinnosti při opakované aplikaci KE v krátké po sobě jdoucích intervalech. Vyskytuje se především při léčbě chronické psoriázy, pokud je KE aplikováno více než 2× denně po dobu delší než 3 týdny, a také při okluzivním způsobu ošetření. Vysvětluje se depotní funkcí epidermis, která se klinicky projeví rezistencí léčených ložisek dermatózy na pokračující aplikaci KE, po přerušení léčby na několik dní se tato ložiska stávají na kortikosteroidy opět citlivá<sup>33</sup>.

#### ➤ Klasifikace kortikosteroidních extern

Pro zařazení KE do tříd podle intenzity účinku neexistuje mezinárodní standard. V současné době jsou používány dva odlišné klasifikační systémy. Americký má sedm skupin, přitom v první skupině jsou nejsilnější účinná KE, účinnost klesá až k sedmé skupině s nejslabším hydrocortison acetatem. V Evropě se používá čtyřstupňová klasifikace, přičemž první skupina zahrnuje KE s nejslabším účinkem a ve čtvrté skupině jsou velmi silně účinná KE.

**Slabě účinná KE I. skupiny** mají jen slabý protizánětlivý účinek, jejich aplikace je nejbezpečnější pro dlouhodobou aplikaci. Jsou určena k léčbě povrchových zánětlivých dermatóz bez hyperproliferace a také k léčbě dermatóz na větších plochách kůže (až 20 % povrchu těla). Lze je použít i u malých dětí, gravidních žen, na obličej a do intertriginózních lokalizací.

**Středně účinná KE II. skupiny** mají výraznější protizánětlivý efekt a jen slabší antiproliferativní (atrofogenní) účinek. Jsou určena k léčbě zánětlivých dermatóz na volné kůži těla a také k léčbě hyperproliferativních dermatóz v intertriginózních lokalizacích. U dětí, gravidních žen, na obličej a do intertriginózních lokalizací se doporučují aplikovat jen krátkodobě (do 1 týdne) a na menší plochy kůže (do 3 % povrchu těla).

**Silně účinná KE III. skupiny** mají výrazný protizánětlivý a některá z nich také silný antiproliferativní účinek. Jsou vhodná pro léčbu zánětlivých a hyperproliferativních dermatóz na volné kůži (chronické ekzémy, psoriáza, lichen ruber). V lokalizacích s vyšší penetrační schopností je vhodná jen krátkodobá aplikace na malé plochy tělesného povrchu, středně dlouhou dobu nebo delší dobu se používají v lokalitách se silnou kůží. Nemají se aplikovat na přechody kůže a sliznic, oční víčka, v 1. trimestru gravidity, na prsní bradavky kojících žen. Disociace mezi vysokým protizánětlivým a slabším antiproliferativním (atrofogenním) efektem je popisována u přípravků obsahujících methylprednisolon, mometason a prednicarbat .

**Velmi silně účinná KE IV. skupiny** mají výrazný protizánětlivý i antiproliferativní účinek, primárně jsou indikovány jako alternativa systémové aplikace kortikosteroidů u lokalizovaných kožních projevů. Jsou určena k léčbě chronických rezistentních dermatóz (torpidní ložiska psoriázy, lichenu, neurodermitidy, diskoidního erytematodu apod.). Velmi silně účinná KE by se měla používat jen krátkou dobu (do 1 týdne) nebo ve formě intervalové léčby (viz dále). Nesmí se používat zejména u malých dětí, v 1. trimestru gravidity, u kojících matek a do intertriginózních lokalizací<sup>33</sup>.

Tab. 5. Přehled kortikosteroidů rozdělených do skupin podle účinnosti<sup>32</sup>

<b>Skupina</b>	<b>Název léčiva</b>
I. slabě účinné	Hydrocortisoni acetat Prednisolonum Dexamethasoni acetat
II. středně účinné	Triamcinoloni acetonidum Alclometasoni dipropionas Hydrocortisoni butyras Desonidum (hydroxyprednisolon acetonid)
III. silně účinné	Betamethasonum Fluocinoloni acetonidum Fluticasoni propionas Methylprednisoloni aceponas Prednicarbatum Mometasoni furoas
IV. Velmi silně účinné	Halcinonidum Clobetasoli propionas

### ➤ Zásady léčby lokálními kortikosteroidy

▪ **Redukce počtu aplikací:** u akutních dermatóz je optimální aplikovat KE zpočátku 3× denně a při prvních známkách zlepšení dermatózy počet aplikací snižovat až na 1× denně. Opakovaně bylo prokázáno, že aplikace 3× denně je lepší pouze první den léčby, v dalších dnech je odpověď nižší, zřejmě v důsledku tachyfylaxe. Také u chronických dermatóz se obvykle doporučují aplikovat KE 2× denně, stejného léčebného účinku lze však dosáhnout při aplikaci silně účinných KE aplikací pouze 1× denně. U chronických dermatóz s hyperkeratózou se uplatňuje depotní funkce epidermis, která umožňuje postupné uvolňování kortikosteroidu, a tím i déletrvající léčebný účinek. V případech, kdy je žádoucí převážně protizánětlivý účinek (onemocnění ze skupiny ekzém – dermatitida), je vhodná aplikace KE během dne, v případě potřeby snížit zvýšenou proliferaci epidermis (psoriáza), je vhodná aplikace ve večerních hodinách.

▪ **Intervalová léčba:** je vhodná u dermatóz, které vyžadují opakovanou aplikaci KE v krátkce po sobě jdoucích intervalech, např. atopický ekzém nebo psoriáza. Tento způsob léčby snižuje možnost tachyfylaxe a využívá depotní a bariérové funkce epidermis. Nejčastěji se doporučuje, aby po 3–4denní aplikaci KE následovala třídenní aplikace externa bez kortikosteroidu, a to buď vehikula steroidního přípravku, nebo jiný indiferentní přípravek. Přerušovaná aplikace vede ke snížení výskytu NÚ, i když i u tohoto způsobu léčby může dojít po aplikaci silně účinných KE k atrofii kůže, ta však nastupuje daleko pomaleji než po kontinuálním podávání.

▪ **Sestupná (ústupová) léčba:** v akutní fázi onemocnění je výhodné k rychlému potlačení zánětlivých projevů dermatózy použít KE s vysokou terapeutickou účinností. Při klinickém zlepšení je silně účinný kortikosteroidní přípravek nahrazován středně a slabě účinnými preparáty a k doléčení se používají externa bez obsahu kortikosteroidů. Tímto způsobem léčby je možné vyloučit rebound-fenomén (zhoršení po přerušování léčby KE) a snížit riziko atrofogenních NÚ.

▪ **Kombinovaná léčba:** výhodně kombinuje obě předchozí, tzn. intervalovou a sestupnou aplikaci KE. Je vhodná u chronických dermatóz, provázených akutními exacerbacemi.



▪ **Aplikace slabě účinných lokálních KE:** obvykle stačí k léčbě dermatóz, u nichž je porušena rohová vrstva epidermis, protože po normalizaci stratum corneum se zpomaluje penetrace účinné látky. Jsou dostatečně efektivní u akutních ekzémů a dermatitid, dermatóz v intertriginózních lokalizacích a dermatóz v dětském věku. Navíc vede zpravidla ke snížení výskytu NÚ<sup>32</sup>.

### ➤ **Souhrn**

Lokální kortikoidy jsou užitečné v krátkodobé léčbě vzplanutí AD, jsou – li však používána delší dobu, a zejména na oblasti kůže s tenkou vrstvou stratum corneum, mohou způsobit kožní atrofii a poškodit kožní bariéru. Proto u lehké až středně těžké formy AD předepisujeme přednostně kortikosteroidy se slabým účinkem (skupina I) nebo středně účinná kortikosteroidní externa (skupina II) ve správně zvoleném vehikulu. Pro oblast obličeje volíme nehalogenované přípravky. Bereme ohled na věk pacienta (opatrnost především u kojenců!), ošetřovanou lokalitu (pozor na víčka, obličej, oblast přirození, hýždě a axily) a rozsah postižené plochy. Ke snížení rizika atrofie kůže a vstřebávání účinné látky zavádíme při nutnosti dlouhodobého a opakovaného ošetřování tzv. intervalovou léčbu, spočívající v tom, že po několika dnech ošetření kortikosteroidy (obvykle po 3–7 dnech) přerušujeme léčbu na dobu nejméně stejně dlouhou, kdy užíváme pouze emolencia nebo jiné lokální prostředky bez kortikosteroidů.<sup>21</sup>Při těžkém chronickém průběhu AD dovolujeme tzv. „víkendové použití“ kortikosteroidních extern, kdy se ložiska AD ošetřují vždy 3 dny v týdnu po sobě (pátek, sobota, neděle), nebo aplikaci rozděleně s odstupem (pondělí, středa, pátek). U větších dětí je někdy nutné přechodně používat již silně účinná kortikosteroidní externa, často v kombinaci s lokálními antibiotiky, zvláště na ložiska na ruce a nohou. Kortikosteroidy velmi silně účinné používáme pouze u dospělých a jen tehdy, máme-li pro to závažný důvod. Pečlivě zvažujeme rozsah ošetřované plochy, při generalizované AD je často vhodnější krátkodobá celková léčba kortikosteroidy<sup>16</sup>.

### 3.1.1.3. Další protizánětlivé látky pro lokální použití

#### 3.1.1.3.1. Kombinované přípravky s lokálními kortikosteroidy

K úspěšnému terapeutickému ovlivnění některých kožních chorob je někdy výhodné používat kombinace kortikosteroidů s dalšími účinnými látkami. Kombinovanými přípravky lze také u některých hyperproliferativních dermatóz dosáhnout snížení množství aplikovaného KE při zachování stejného terapeutického účinku<sup>32</sup>.

Nejčastěji jsou lokální kortikosteroidy kombinovány s **kyselinou salicylovou**, neboť penetruje do kůže intercelulárními prostory, a tím umožňuje větší penetraci současně (také následně) aplikovaných kortikosteroidů. Nejlépe se uvolňuje z emulzních mast'ových základů typu o/v. Působí antipruriginózně, adstringentně, acidofilně, fotoprotektivně, antimikrobiálně a v souhrnu protizánětlivě. Středně, silně a velmi silně účinné kortikosteroidy v kombinaci s kyselinou salicylovou v 2-3% koncentraci v mastech a krémech jsou určeny pro léčbu ložisek na volné kůži, v roztocích pro léčbu projevů ve kštici nebo na silně ochlupených lokalitách kožního povrchu. Vzhledem k vysoké účinnosti by neměly být aplikovány do intertriginózních lokalizací, na obličej a perigenitálně, u malých dětí a gravidních žen. Nesmí být také aplikovány na sliznice, kolem očí ani na prsní bradavky kojících žen<sup>32</sup>.

Další látkou do kombinace s kortikoidy je urea. **Močovina** je v dermatologii již řadu let poměrně hojně používaným léčivem. Jedná se o prakticky netoxickou látku, tělu vlastní, která se přirozeně vyskytuje v potu, moči, séru i v slzách. Po chemické stránce jde o diamid kyseliny uhličitě. Močovina je přirozeným hydratačním faktorem rohové vrstvy epidermis, vytváří podmínky pro vyšší vazbu vody ve stratum corneum. Zvyšuje tak její hebkost a plastičnost<sup>38</sup>.

Látka dále vykazuje účinky keratoplastické (koncentrace do 10 %), proteolytické (koncentrace nad 20 %), keratolytické (koncentrace nad 20 %, zřetelně 40–50 %), antipruriginózní (koncentrace nad 20 %), antibakteriální (koncentrace nad 10 %) a také mírně anestetické (koncentrace nad 20 %). Močovina rovněž podporuje penetraci některých léčiv, např. kortikosteroidů, ditranolu a tretinoinů, což lze pravděpodobně vysvětlit zvýšenou hydratací pokožky způsobenou účinkem močoviny. Urea nevykazuje téměř žádné nežádoucí působení a nealergizuje<sup>38</sup>.

Avšak problém pro močovinu představuje stabilita ve vodném roztoku. Stabilitní optimum se nachází při hodnotě pH 6,2, tedy slabě kyselé. Vyhovující pH pro močovinu v dermatologických externech se uvádí v rozmezí hodnot 4–8, kyselější (> 4) a zásaditější (> 8) pH způsobuje rozklad močoviny. Nicméně i při původně vyhovujícím pH dochází, je-li zároveň obsažena i voda, k postupnému rozkladu močoviny a rozkladné produkty posunují pH do alkalické oblasti, která podporuje její další rozklad. Proto by mělo být zváženo, podle plánované doby použitelnosti přípravku a typu použitého základu, užití vhodného tlumivého systému ke zvýšení stability močoviny v systémech obsahujících vodu<sup>38</sup>.

Přípravky s močovinou nejsou vhodné k použití na akutní, zánětlivé, mokvající a infiltrované léze. Po aplikaci na taková místa může docházet k iritaci pokožky. Rovněž koncentrace močoviny v externech vyšších než 10 % může u citlivých pacientů způsobit podráždění, zejména pokud jsou ošetřovány akutní ekzematózní projevy<sup>38</sup>.

Dále se kortikoidy kombinují s antibiotiky, především aminoglykosidy (gentamicin, neomycin), které mají baktericidní účinek. Využívají se u akutních, subakutních nebo chronických kožních onemocnění komplikovaných bakteriální infekcí a reagujících na aplikaci kortikoidů. Lze využít i kyselinu fusidovou, což je bakteriostatické až baktericidní antibiotikum s relativně úzkým antibakteriálním spektrem zahrnujícím grampozitivní aerobní i anaerobní bakterie. Indikovaná je u akutních nebo subakutních kožních infekcí či sekundárně infikovaných kožních lézí. Kombinovat lze i kortikoidy s antimykotiky (clotrimazol, natamycin) indikovaných u akutních, subakutních či chronických kožních onemocněních komplikovaných mykotickou infekcí a reagujících na aplikaci kortikoidů. V neposlední řadě můžeme dát do kombinace i chinolinové chemoterapeutikum cloroxin, který je určen k terapii smíšených bakteriálních a mykotických infekcí<sup>37</sup>.

### 3.1.1.3.2. Dehty

Dehty jsou produktem karbonizace (méně správně suché destilace) např. uhlí, dřev aj. organických látek. Obsahují asi 10 000 různých chemických substancí, zvláště polycyklických aromatických uhlovodíků. Dělíme je na dřevné, kamenouhelné a bituminózní dehty.

#### DŘEVNÉ DEHTY

Dřevné dehty obsahují především fenoly, krezoly, terpeny, naftalen, kyseliny fenolkarbonové a homology kyseliny octové. Jsou tekuté a reagují slabě kyselé. Mají určitou iritační a senzibilizační potenci, ale nejsou fotosenzibilizační v kontrastu k dehtu kamenouhelnému. Po resorpci jsou nefrotoxické, proto je nutno při léčbě kontrolovat moč nejméně jedenkrát týdně.

**Jalovcový dehet** (pix juniperi) je hustá hnědočervená až černá tekutina typického zápachu. Je velmi málo rozpustná ve vodě, lépe v 95 % lihu, v éteru, v chloroformu a v benzenu. Užívá se v 5 % koncentraci k léčbě atopického a seboroického ekzému, někdy do kštice na lupénku.

**Březový dehet** (pix betulae) vzniká suchou destilací dřeva různých druhů bříz. Je to hustá, červenohnědá tekutina, špatně rozpustná ve vodě, dobře v chloroformu a v 95 % lihu. Někdy se užívá v 10 % koncentraci do masťů na seboroický ekzém.

**Bukový dehet** (pix fagi) se získává suchou destilací bukového dřeva. Je to hnědočerná tekutina charakteristického zápachu, dobře rozpustná v etanolu, v éteru, v chloroformu, málo ve vodě.

#### KAMENOUHELNÉ DEHTY

Přesné složení a chemická povaha kamenouhelných dehtů závisí na charakteru výchozí suroviny a na typu a teplotě destilačního procesu, takže je obtížné standardizovat jednotlivé dehtové preparáty. Uhlovodíky tvoří asi polovinu obsahu dehtů, zejména deriváty benzolu, naftalen a antracen. Dehty jsou silně viskózní, charakteristického zápachu, alkalické reakce. Ve vodě se téměř nerozpouštějí, lépe v 95 % lihu, v acetonu a v éteru. Špiní prádlo i kůži, mohou působit kontaktně iritačně

a senzibilizačně, mají výrazný fotosenzibilizační potenciál. Po perkutánní resorpci může být závažná nefrotoxicita, a proto při aplikaci extern s koncentrací dehtu větší než 3 % jsou nutné biochemické kontroly 2× týdně. Velikost ošetřené plochy nemá překročit 1/5 kožního povrchu<sup>39</sup>.

Mezi nežádoucí účinky patří: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, fototoxicita, vzácně kontaktní dermatitida, dehtová folikulitida, acne picea. Po dlouhodobé aplikaci na rozsáhlé plochy možnost systémových nežádoucích účinků jako je albuminurie a hematurie<sup>37</sup>.

## BITUMINÓZNÍ DEHTY

Bituminózní dehty, přesněji sulfonované živičné oleje, jsou získávané z důlních sedimentů v hnědouhelných dolech, ze zemních olejů a živic. Jejich hlavním představitelem je **ichtamol** (ammonium bituminosulfát), což je směs amonných solí sulfonových kyselin, obsahující zhruba 10 % organicky vázané síry.

Ichtamol je viskózní hnědočerná tekutina charakteristického rybiho zápachu, dobře rozpustná ve vodě a v glycerolu. Patří k povrchově aktivním látkám, rozpouští i mnohé lokální léky nerozpustné ve vodě. Na vzduchu rychle vysychá a tuhne, poněvadž obsahuje téměř 50 % vody. Jeho hlavní účinky jsou antipruriginózní, antiflogistické a antiseptické, čehož je využíváno u řady akutních a subakutních dermatóz, hlavně u lupénky, u atopického a mikrobiálního ekzému, u rozácey, u seboroické dermatitidy aj. Podporuje resorpci zánětlivých infiltrátů. Běžná terapeutická koncentrace je 2–10 % nejčastěji ve formě mastí, past, roztoků, dále jako součást vlasových šamponů a tekutých mýdel. Vysoká koncentrace 20–50 %, tzv. derivační, je užívána např. u omrzlin a některých typů pyodermií, často i v kombinaci s kyselinou salicylovou. Kromě nejběžnějších specialit jako je Ichtaxyl ung., Saloxyl ung., Ung. ichthammoli 10 %, Pityol ung. se v klinické praxi předepisuje magistraliter obvykle 5 % ichtamolu do ung. leniens, do vazelíny nebo do past a tekutých pudrů<sup>39</sup>.

Mezi nežádoucí účinky patří přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, vzácně alergické kožní reakce<sup>37</sup>.

### 3.1.1.4 Topické imunomodulátory

Jako účinná alternativa léčby lokálními kortikosteroidy a pokrok v moderní dermatologii se pro řadu dětských a dospělých pacientů s AD jeví imunomodulační prostředky pro lokální léčbu (topické imunomodulátory – TIM)<sup>16</sup>.

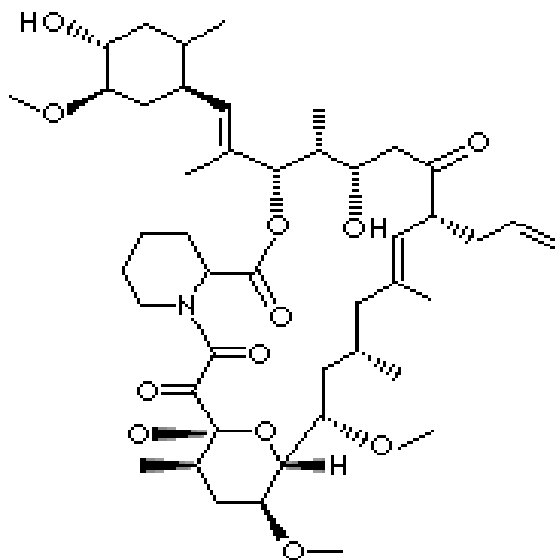
Chemickým složením patří do skupiny makrolidových antibiotik s imunosupresivním působením, jejich mechanismus účinku je založen na inhibici kalcineurinu. Vykazují protizánětlivý účinek na úrovni slabě a středně účinných KE, tlumí aktivaci T-lymfocytů, přitom nevykazují tachyfylaxi, rebound fenomén ani atrofogenní účinky. Je možné je používat pro krátkodobou i pro intermitentní dlouhodobou léčbu<sup>17</sup>.

Lokální imunomodulancia jsou nejčastěji předepisována k léčbě AD v obličeji, na krku a ve flexorových lokalitách, kde je jejich účinek nejlepší (vysvětluje se lepší penetrací do kůže než jinde na těle), menší účinnost vykazují v jiných místech, kde se dává přednost klasické léčbě KE. Délka léčby se řídí klinickým obrazem a není nijak omezena. Je však vždy třeba náležitá edukace pacienta, event. rodiny – nanášet TIM na dokonale osušenou pokožku nejméně 30 minut po umytí, emolienca aplikovat až za 30 minut po aplikaci pimecrolimu a za 2 hodiny po tacrolimu. Nikdy se nesmí kombinovat léčba TIM s fototerapií<sup>17</sup>.

#### 3.1.1.4.1. Tacrolimus

Tacrolimus byl izolován v 80. letech 20. století z plísně *Streptomyces tsukubaensis* v Japonsku. Imunosupresivní vlastnosti tacrolimu byly identifikovány v roce 1987 a perorální přípravek s obsahem tacrolimu byl schválen k léčbě pacientů po transplantacích jater v Japonsku v roce 1993. V 90. letech 20. století byl tacrolimus inkorporován do masťového základu a byl schválen k léčbě atopické dermatitidy (ekzému) v Japonsku (1999), následovalo schválení pro léčbu atopické dermatitidy lokálním tacrolimem v USA (2000) a v EU (2002).

Tacrolimus je nesteroidní makrolidový lakton.



Obr. 6. Chemický vzorec tacrolimu<sup>56</sup>

### ➤ Mechanismus účinku

Mechanismus působení tacrolimu u atopické dermatitidy není zcela objasněn. Tacrolimus vazbou na specifický cytoplazmatický imunofilin inhibuje kalcium - dependentní dráhy transdukce signálu v imunitních buňkách kůže, především v T-lymfocytech atopické kůže. Dochází k zábraně aktivace T-lymfocytů a zábraně uvolnění prozánětlivých cytokinů. Aktivace T-lymfocytů je blokována vazbou tacrolimu (FK-506) na cytoplazmatický FK-506 vázající protein-12 (FK-506-BP-12) za vzniku komplexu, který inhibuje aktivitu enzymu kalcineurinu. Tím je účinně zabráněno transkripci a syntéze interleukinů IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a jiných prozánětlivých cytokinů, například GM-CSF, TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$ . Bylo rovněž prokázáno, že tacrolimus inhibuje uvolňování mediátorů zánětu ze žírných buněk, bazofilů a eozinofilů. U pacientů s atopickou dermatitidou bylo zlepšení kožních projevů atopické dermatitidy v průběhu léčby lokálním tacrolimem spojeno se sníženou expresí receptorů Fc $\epsilon$  na Langerhansových buňkách a s redukcí jejich hyperstimulační aktivity vůči T-lymfocytům. Tacrolimus neovlivňuje syntézu dermálního kolagenu, nevykazuje tedy atrofogenní potenciál lokálních kortikosteroidů<sup>26</sup>.

## ➤ Farmakokinetika

### Absorpce

Výsledky zjištěné u zdravých jedinců po jednorázové i opakované místní aplikaci masti obsahující tacrolimus ukazují, že systémová expozice tacrolimu je malá anebo vůbec žádná<sup>28</sup>. Průměrné maximální koncentrace tacrolimu v krvi u dětí (věk 5–11 let), resp. dospělých (14–75 let) se pohybovaly v rozmezí 0,1–1,9 ng/ml, resp. 0,2–3,5 ng/ml<sup>26</sup>.

Farmakokinetika tacrolimu byla zkoumána také u dětí mladších 2 let a nebyly prokázány zvýšené koncentrace tacrolimu v krvi během jednoměsíční standardní terapie. Čím větší plochy kůže jsou lokálním tacrolimem léčeny, tím vyšší je i množství tacrolimu, které detekujeme v centrálním kompartmentu. Nicméně rozsah a rychlost lokálního vstřebávání tacrolimu se v průběhu hojení atopické kůže snižují, neboť dochází k reparaci kožní bariéry a zdravou kůží tacrolimus neproniká<sup>26</sup>.

### Distribuce a metabolismus

Po lokální aplikaci masti s obsahem tacrolimu na kůži je tacrolimus uvolněn z vehikula a selektivně proniká do epidermis a dermis. V lidské kůži není tacrolimus metabolizován, při minimálním průniku do krevního oběhu je systémová expozice tacrolimu velmi nízká a systémově dostupný tacrolimus je extenzivně metabolizován v játrech za pomoci cytochromu P-450 3A4 (CYP3A4)<sup>26</sup>.

### Eliminace

Průměrná celková tělesná clearance je přibližně 2,25 l/h. Jaterní clearance systémově dostupného tacrolimu by mohla být snížena u osob se závažným zhoršením jaterní funkce, popřípadě tehdy, když pacient současně dostává léky, které jsou významnými inhibitory CYP3A4. Po opakované lokální aplikaci masti byl poločas tacrolimu odhadnut na 75 hodin u dospělých a 65 hodin u dětí<sup>28</sup>.



### ➤ **Indikace**

0,03% a 0,1% tacrolimus v masti je určen pro léčbu atopické dermatitidy. Jeho využití může být daleko širší, jak ukazují popsané případy, kdy byl lokální tacrolimus s úspěchem použit při terapii psoriasis vulgarit (obličej a intertriginózní lokalizace), necrobiosis lipoidica, lichen planus, lupus erythematosus, pyoderma gangrenosum, morfea, bulózní pemfigoid, balanitis plasmocellularis Zoon, acrodermatitis continua Hallopeau, chronická aktinická dermatitida, prurigo, vitiligo, intertrigo, kontaktní alergický ekzém, lupus erythematosus, dermatomyositis, orální erozivní lichen planus, genitální lichen planus<sup>28</sup>.

### ➤ **Kontraindikace**

Léčba TIM je kontraindikována u dětí do dvou let věku, v graviditě a při kojení, dále při přecitlivělosti na makrolidy nebo na účinnou složku TIM.

TIM nelze aplikovat u pacientů s erythrodermií a genetickými defekty epidermální bariéry (např. Nethertonův syndrom) pro zvýšenou možnost vstřebávání. Dále se nepodává imunosuprimovaným pacientům (např. po transplantacích). Není vhodné podávat TIM při virové nebo bakteriální superinfekci (herpes simplex, varicella, impetiginizace) – hrozí diseminace. Při očkování je potřeba dodržet 2 týdenní interval od poslední aplikace. Nedoporučuje se aplikovat TIM do okluze. TIM se nepoužívá nepřetržitě po dobu delší než 6 týdnů, při dlouhodobější léčbě je třeba dodržet 2 týdenní pauzu. Kůži ošetřenou je třeba chránit před UV zářením. TIM se nepoužívají v léčbě pacientů s malignitami (např. s lymfomem)<sup>27</sup>.

### ➤ **Nežádoucí účinky**

Nejčastější nežádoucí účinky lokální léčby tacrolimem se vyskytují v místě aplikace léku. Jedná se o přechodné pálení a svědění kůže, obvykle mírné a střední intenzity, trvající 15–20 minut po aplikaci léku a objevující se v prvních několika dnech léčby. Tyto nežádoucí účinky v místě aplikace nejsou důvodem k přerušení léčby a mizí do jednoho týdne od začátku léčby, což souvisí se zlepšením kožního nálezu a hojením kůže<sup>27</sup>. U některých dospělých léčených tacrolimem byla pozorována zvláštní forma

alkoholové nesnášenlivosti, kdy po požití alkoholu došlo na ošetřených místech ke vzniku erytému<sup>17</sup>.

Z ostatních běžných nežádoucích účinků při léčbě lokálním tacrolimem se vyskytují chřipkové příznaky, bolesti hlavy, alergické reakce a astma. Incidence těchto nežádoucích účinků se nezvyšuje s opakovanými aplikacemi ani s délkou léčby lokálním tacrolimem<sup>26</sup>.

### ➤ **Dávkování a způsob podání**

Lokální léčbu tacrolimem by měl zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou a s diagnostikou atopické dermatitidy. Léčba má být přerušovaná, nikoliv kontinuální. Mast se nanáší na postižené oblasti kůže v tenké vrstvě dvakrát denně. Tato mast může být aplikována na kterékoli části těla včetně obličeje, krku a oblasti flexur, ne však na sliznice. Oblasti ošetřené mastí s obsahem tacrolimu by neměly být překryty (tzv. okluze). Postižené oblasti kůže by měly být léčeny do vymizení symptomů, poté by měla být léčba přerušena. Zlepšení lze obvykle pozorovat v průběhu prvního týdne léčby. Pokud nedojde k zlepšení po dvou týdnech léčby, je třeba uvažovat o jiném způsobu terapie<sup>28</sup>.

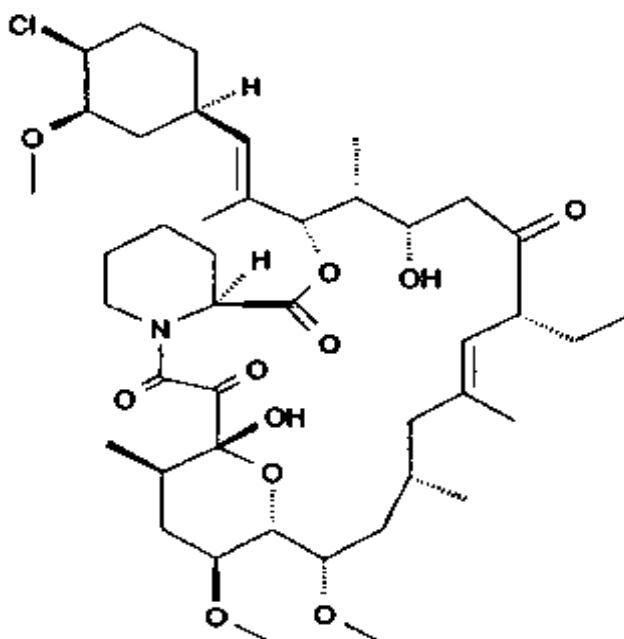
V léčbě atopické dermatitidy u dětí ve věku 2 let a starších by měl být lokální 0,03% tacrolimus aplikován v průběhu prvních tří týdnů 2x denně, poté by měla být mast nanášena 1x denně až do vymizení projevů. Léčba atopické dermatitidy u dospělých ve věku 16 let a starších by se měla zahajovat lokálním 0,1% tacrolimem 2x denně do vymizení projevů. Pro léčbu atopické dermatitidy u pacientů starších 65 let nebyly prováděny specifické studie, nicméně klinická zkušenost týkající se této skupiny pacientů neprokázala nutnost jakékoliv úpravy dávkování léku<sup>26</sup>.

### **Závěr**

Více než 14 let klinických zkušeností prokázalo účinnost a bezpečnost lokálního tacrolimu v léčbě středně těžké a těžké formy atopické dermatitidy v mnoha krátkodobých i dlouhodobých studiích. Systémová expozice tacrolimu po lokálním podání je minimální a tranzientní, nejvyšší koncentrace tacrolimu v krvi jsou nižší než limit detekce laboratorní metody stanovení tacrolimu v krvi. Bezpečnostní profil s vynikající klinickou účinností předurčuje lokální tacrolimus k využití v léčbě atopické dermatitidy u dětí i dospělých<sup>26</sup>.

### 3.1.1.4.2. Pimecrolimus

Pimecrolimus je druhým nesteroidním lokálním imunomodulátorem. Je to askomycinový makrolaktamový derivát speciálně vytvořený pro lokální léčbu zánětlivých kožních chorob. Účinek makrolaktamů na kožní zánět byl poprvé zjištěn na modelových pokusech u kontaktního alergického ekzému na zvířatech. Tento derivát askomycinu byl izolován z houby *Streptomyces hygroscopicus var. ascomyceticus* a má výrazné imunosupresivní účinky<sup>29</sup>.



Obr. 7. Chemický vzorec pimecrolimu<sup>57</sup>

#### ➤ Mechanismus účinku

Mechanismus účinku je velmi podobný jako u tacrolimu. Jde o selektivní inhibitor zánětlivých cytokinů, váže se s vysokou afinitou na makrofilin-12 (FKBP-12) a inhibuje kalcium-dependentní fosfatázu – kalcineurin. Výsledkem je inhibice T-buněčné aktivace blokadou transkripce časných cytokinů. V nanomolárních koncentracích inhibuje syntézu interleukinu - 2 (IL-2) a interferonu  $\gamma$  (Th 1 typ), interleukinu 4 (IL-4) a interleukinu 10 (IL-10) v lidských lymfocytech T. Navíc zabraňuje i uvolnění

zánětlivých cytosinů a mediátorů z mastocytů po antigenní stimulaci (antigen/ IgE). Na rozdíl od kortikoidů je tedy pimecrolimus selektivním inhibítozem zánětlivých cytokinů T-buněk a mastocytů<sup>29</sup>.

#### ➤ **Farmakokinetika**

Systémová absorpce pimecrolimu je nízká, dokonce i u dětí s rozsáhlou formou onemocnění. Nízké hladiny systémové absorpce mohou být vysvětleny vysokou lipofilitou molekuly a její velkou molekulovou hmotností<sup>30</sup>.

Pimecrolimus je metabolizován cytochromem P – 450 (CYP 3A4). Po lokální aplikaci jsou hladiny pimecrolimu v krvi velmi nízké, proto nemohl být stanoven metabolismus pimecrolimu po lokální aplikaci<sup>27</sup>. Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného pimecrolimu zdravým dobrovolníkům byl hlavní, v krvi detekovaná komponentou, nezměněný pimecrolimus. Vedle toho byl v krvi přítomen i malý počet metabolitů střední polariry, produkty O-demetylace a oxygenace. Radioaktivita značené léčivé látky byla převážně vyloučena stolicí (78,4%) a pouze malá část (2,5%) byla nalezena v moči<sup>31</sup>.

#### ➤ **Indikace**

Léčba pacientů ve věku 2 roky a starších s mírnou nebo středně závažnou formou atopické dermatitidy, u kterých je léčba lokálními kortikosteroidy buď nevhodná nebo není možná. Například:

- nesnášenlivost lokálních kortikosteroidů,
- nedostatečná účinnost lokálních kortikosteroidů,
- použití na obličej a krk, kde dlouhodobá intermitentní léčba lokálními kortikosteroidy může být nevhodná<sup>31</sup>

#### ➤ **Kontraindikace**

Hypersensitivita na pimecrolimus nebo jiné makrolaktamy. Ostatní kontraindikace jsou shodné s kontraindikacemi tacrolimu.

#### ➤ **Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce v místě aplikace – pálení, podráždění, svědění nebo zarudnutí. Tyto reakce se obecně vyskytují krátce po zahájení

léčby, postupně vymizí. Méně časté nežádoucí účinky jsou: impetigo, herpes zoster, herpes simplex, kožní papilom, vyrážka v místě aplikace, suchost kůže či otok kůže. Vzácně se může vyskytnout alergická reakce či změna barvy kůže (hypopigmentace nebo hyperpigmentace)<sup>31</sup>.

➤ **Dávkování a způsob podání**

Mast s obsahem pimecrolimu se aplikuje dvakrát denně v tenké vrstvě na postiženou kůži. Každá postižená oblast kůže by měla být léčena až do vyléčení. Potom může být léčba ukončena. Mast se může aplikovat na všechny oblasti kůže, včetně hlavy, obličeje, krku a intertriginózních oblastí, s výjimkou sliznic. Nesmí být překrýván obvazem. Aplikace u pacientů mladších než 2 roky se nedoporučuje<sup>31</sup>.

### 3.1.2. Systémová farmakoterapie atopické dermatitidy

Celková léčba je u mírnějších chronických forem AD většinou jen doplňková, pomocná, s cílem snížit svědění a působit celkově protialergicky. U závažných a nevládnutelných forem AD je pak celková léčba součástí komplexní terapie, mnohdy jako kombinace různých protialergických a imunosupresivních či imunomodulačních léků<sup>16</sup>.

**Systémové kortikosteroidy** je možné aplikovat perorálně – prednison v dávce 1 mg/kg/den, event. methylprednisolon (Medrol) nebo methylprednisolon (Solu-medrol) intravenózně v dávce 20 mg/kg/den, kterou opakujeme podle klinického stavu. V minulosti se používaly systémové kortikosteroidy poměrně často, v současnosti spíše výjimečně, u těžkých generalizovaných projevů. Ve srovnání s lokální aplikací KE má systémové podávání kortikosteroidů relativně malý léčebný účinek a současně je spojeno s vysokým rizikem nežádoucích účinků<sup>17</sup> (retardace růstu, osteoporóza, steroidní myopatie<sup>25</sup>). Je dokumentováno, že výrazné klinické zlepšení po nasazení léčby je vždy spojeno se stejně výrazným zhoršením (relapsem) po jejím vysazení<sup>20</sup>.

**Cyklosporin A** se používá s velmi dobrými výsledky k léčbě dospělých i dětských pacientů s těžkými refrakterními formami AD s výrazným snížením kvality života, kde je obvyklá terapie zcela neúčinná. Umožňuje nahradit lokální i systémovou léčbu kortikosteroidy, která bývá provázena četnými nežádoucími účinky<sup>17</sup>.

Cyklosporin (CsA) je látka produkovaná mikroorganismem *Beauveria nivea* (*Tolypocladium inflatum* GAMS), nebo se získává jinými způsoby. Cyklosporin má cyklickou strukturu a skládá se z 11 aminokyselin.

Cyklosporin A patří mezi tzv. kalcineurinové inhibitory. Inhibice kalcineurinu představuje nejvýznamnější a nejlépe prostudovaný mechanismus působení CsA, nikoli však jediný. Kalcineurin je cytosolický protein řazený mezi fosfatázy a jeho aktivita je regulována hladinou intracelulárního kalcia prostřednictvím kalmodulinu. Kalmodulinem aktivovaný kalcineurin umožňuje několika významným nukleárním faktorům, které se řadí do skupiny NFAT (nuclear factors of activated T lymphocytes), translokaci do buněčného jádra tím, že je defosforyluje. NFAT patří mezi důležité aktivátory transkripce a následné syntézy regulačních cytokinů v T-buňkách. Mezi nejvýznamnější cytokiny, jejichž produkci CsA inhibuje, patří interleukin 2 (IL-2), IL-3, IL-4, granulocytární/makrofágový stimulační faktor (GM-CSF), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) a tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ).

Mezi indikace kromě AD patří profylaxe a terapie rejekce transplantovaných orgánů, těžká aktivní revmatická artritida, nefrotický syndrom, těžká psoriáza a další.

Použití je kontraindikováno u pacientů s nádorovým onemocněním, primární či sekundární imunodeficiencí, nekontrolovanou infekcí (především virovou), hypertenzí nedostatečně reagující na terapii antihypertenzivy, těžkou poruchou funkce ledvin (s výjimkou pacientů s nefrotickým syndromem), těžkou poruchou funkce jater.

Nežádoucí účinky cyklosporinu jsou obvykle závislé na dávce a často odezní po jejím snížení. Mezi časté nežádoucí účinky patří hyperplazie dásní (je obvykle reverzibilní a odeznívá během 6 měsíců po ukončení terapie), hirsutismus, hyperlipidémie, hypertenze (její výskyt je závislý na dalších onemocněních pacienta, na funkčním stavu ledvin a na současně podávaných léčivech a jejich dávkách), nefrotoxicita (u všech pacientů léčených CsA je tedy nezbytně nutné monitorovat funkční stav ledvin. Výskyt nefrotoxicity je závislý na výši dávek CsA a na délce jeho podávání, naopak není závislý na věku pacienta ani na jeho pohlaví), horečka a infekce. Méně časté nežádoucí účinky jsou akneiformní erupce, bolesti hlavy, diabetogenní efekt, gynekomastie, hepatotoxicita, poruchy elektrolytové rovnováhy, nauzea, zvracení, průjem.

Při současné terapii cyklosporinem a silnými inhibitory cytochromu P-450 CYP3A4 (např. azolovými antimykotiky, některými makrolidovými antibiotiky, inhibitory retrovirových proteáz) nebo induktory CYP3A4 (např. efavirenzem, carbamazepinem, phenytoinem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou nebo jejím extraktem) je nutné častěji monitorovat hladiny CsA a v případě potřeby upravovat jeho dávku. Při současné terapii cyklosporinem a substráty P-glykoproteinu (např. amiodaronem, digoxinem, docetaxelem, doxorubicinem, epirubicinem, vinblastinem, vincristinem a pravděpodobně též fexofenadinem, morfinem nebo paclitaxelem) je třeba opatrnosti vzhledem k možnosti zvýšení účinku interagujícího léčiva. Při současné terapii cyklosporinem a silnými inhibitory P-glykoproteinu (např. amiodaronem, bromocriptinem, carvedilolem nebo tamoxifenem) nebo silnými induktory P-glykoproteinu (např. dexamethasonem, třezalkou tečkovanou nebo jejím extraktem) je nutné častěji monitorovat hladiny cyklosporinu a v případě potřeby upravovat jeho dávku<sup>40</sup>.

Terapie se zahajuje úvodní dávkou 3–5 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek po 12 hodinách, v závislosti na hladinách CsA v séru a na klinickém stavu. Po dosažení klinické remise (nejdříve za 2–3 měsíce) je pak vhodné dávku snižovat až na

udržovací dávku 2–3 mg/kg/den. V dalším průběhu léčby se řídíme klinickou odpovědí a hladinou CsA v séru, kterou monitorujeme v intervalech 2–6 týdnů<sup>20</sup>.

Některé látky obsažené v grapefruitové šťávě zvyšují biologickou dostupnost, plazmatické hladiny a výskyt nežádoucích účinků. V průběhu terapie je třeba pravidelně monitorovat funkční stav ledvin a jater, hodnoty krevního tlaku a plazmatické hladiny lipidů. Vzhledem k fotokancerogennímu účinku cyklosporinu nelze v průběhu terapie provádět fototerapii ani fotochemoterapii a je třeba se vyhýbat nadměrnému pobytu na slunci nebo jiných zdrojů UV záření. V průběhu terapie nelze používat přípravky obsahující kamenouhelný dehet<sup>37</sup>.

**Azathioprin** je imunosupresivní lék, který působí na syntézu purinových nukleotidů a jejich metabolismus<sup>20</sup>. Podává se pacientům s mimořádně závažnou AD, pokud není dosahováno dostatečného účinku při podávání CsA nebo musí-li se CsA vysadit vzhledem k dlouhodobému užívání nebo nežádoucím účinkům<sup>16</sup>.

Mezi nežádoucí účinky patří útlum krvetvorby, zvýšený výskyt infekčních onemocnění, nauzea, méně často zvracení a hepatotoxicita<sup>37</sup>.

Doporučované dávky azathioprinu v indikacích AD jsou 1–3 mg/kg/den podle klinické odpovědi.<sup>20</sup> Po nástupu terapeutického účinku se dávka snižuje na co nejnižší ještě účinnou, pokud se do 3 měsíců od zahájení terapie nedostaví léčebná odpověď, terapie se ukončí. U pacientů současně léčených allopurinolem je třeba dávky azathioprinu snížit na 25%<sup>37</sup>.

**Mycophenolát mofenil** je proléčivo kyseliny mykofenolové, účinného imunosupresiva. Biotransformuje se v játrech. Inhibuje syntézu guanosinových nukleotidů inhibicí inosinmonofosfáthydrogenázy. Nemá vliv na časnou fázi aktivace lymfocytů (neinhibuje syntézu interleukinu 2), ale zřejmě zasahuje až do pozdějších proliferačních a diferenciacních pochodů<sup>37</sup>. Mycophenolát mofenil je doporučován v dávkách 30–50 mg/kg/den (adekvátně dávce 1 200 mg/m<sup>2</sup>/den) jako bezpečný, dobře snášený a účinný lék v terapii AD u dětí se závažnými projevy, u nichž selhaly léky první volby (lokální kortikosteroidy, CsA)<sup>20</sup>.

Další léčivo, které se využívá k systémové léčbě AD, je **methotrexát**. Je to cytostatikum ze skupiny antimetabolitů s výrazným imunosupresivním účinkem a antiproliferačním účinkem. Po aplikaci nízkých dávek inhibuje proliferaci keratinocytů, účinek nastupuje během 4–6 týdnů od zahájení terapie. V průběhu terapie je třeba pravidelně monitorovat krevní obraz a funkční stav jater a ledvin, dále nelze provádět



fototerapii ani fotochemoterapii, je třeba se vyhýbat nadměrnému pobytu na slunci nebo jiných zdrojů UV záření, také nelze používat přípravky obsahující kamenouhelný dehet. Methotrexát je teratogenní. Terapie ženy ve fertilním věku může být zahájena až po provedení těhotenského testu s negativním výsledkem<sup>37</sup>.

**Etanercept** je rekombinantní lidská bílkovina složená z podjednotky p75 TNF-receptoru a Fc fragmentu lidského imunoglobulinu G<sub>1</sub>, kompetitivně inhibuje vazbu TNF $\alpha$  na jeho buněčné povrchové receptory, a znemožňuje tak jeho biologickou aktivitu. Jeho aplikace tlumí epidermální zánět a normalizuje diferenciaci a proliferaci keratinocytů. Účinek nastupuje během 4-8 týdnů od zahájení terapie a maxima dosahuje od 3. měsíce<sup>37</sup>.

**Antihistaminika** mají nezastupitelnou úlohu v léčbě AD se silným svěděním a s výraznou alergickou složkou choroby. Pro dlouhodobou léčbu jsou vhodná antihistaminika 2. generace, která mají nejen antihistaminový, ale také imunomodulační účinek – snižují převahu T<sub>H2</sub>-lymfocytů a podílejí se na potlačení alergického zánětu<sup>17</sup>. Podrobněji bude o antihistaminicích pojednáno v kapitole Farmakoterapie kopřivky a angioedému.

### 3.1.3. Nové imunologické přístupy v léčbě atopické dermatitidy

Pacienti s těžkou AD často neodpovídají na výlučně lokální léčbu. Právě pro tyto pacienty se vynakládá úsilí při vývoji nových slibnějších systémově podávaných léků, které se odlišují od celkově podávaných glukokortikoidů, cyklosporinu A, azathioprinu a mycofenolát – mofenilu, které mají dobře známá omezení<sup>41</sup>.

Biologika, nebo též léky modifikující biologickou odpověď, jsou syntetické proteiny, k nimž patří protilátky, fúzní proteiny a rekombinované cytokiny. Tyto léky jsou schopny modifikovat aktivaci lymfocytů, interagovat s antigen prezentujícími buňkami a endoteliálními buňkami (ovlivňovat jejich migraci a adhezi) a produkovat cytokiny a chemokiny. V dermatologii jsou biologika užívána v léčbě zánětlivých chorob (psoriázy, atopické dermatitidy) a kožních T-lymfomů. Biologika jako skupina léků mohou opakovaně působit dlouhodobou remisi onemocnění. Oproti dosud používaným celkovým lékům (celkové kortikosteroidy, acitretin, methotrexat, cyklosporin) a fotochemoterapii mají příznivější spektrum vedlejších účinků. Biologika jsou již déle používána v jiných oborech, například v revmatologii, gastroenterologii a v transplantační medicíně<sup>42</sup>.

#### **Efalizumab**

Efalizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na CD11<sub>a</sub> podjednotku LFA – 1 lymfocytů. Interakcí mezi LFA – 1 a intracelulární adhezní molekulou 1 dochází k up – regulaci endoteliálních buněk a keratocytů<sup>37</sup>.

Tato protilátka se původně zkoumala v souvislosti s psoriázou. Úloha zánětu zprostředkovaného T – buňkami při atopickém ekzému a dostatečně prozkoumaný účinek tohoto léku byly logickým základem pro několik pilotních studií s podkožním podáváním injekcí efalizumabu v týdenním dávkovacím režimu u pacientů s těžkým postižením. I když v těchto studiích chyběla kontrolní skupina a celkově šlo o malý počet pacientů, vyšly slibné výsledky – skóre EASI ( Eczema Area and Severiny Index) hodnotící plochu a závažnost ekzému se zlepšilo až o 50% a významně se potlačil pruritus. Pokud zvážíme nižší orgánovou toxicitu a zjevně menší riziko imunoprese, může se efalizumab stát žádanou léčebnou alternativou pro pacienty, kteří nesplňují podmínky pro léčbu cyklosporinem A<sup>41</sup>.

## **Infliximab**

Infliximab je chimerická monoklonální protilátka, která se používá k léčbě řady onemocnění podmíněných autoimunitní reakcí organismu proti vlastním tkáním. Váže na sebe tumor nekrotizující faktor (TNF- $\alpha$ ) a zabraňuje tak procesům, které jsou jeho účinky podmíněné, tj. blokuje především zánětlivou reakci<sup>43</sup>.

Byly publikované sporadické případy a otevřená prospektivní pilotní studie s intravenózně aplikovaným infliximabem, který se podával devíti pacientům s AD neodpovídající na klasickou léčbu. Indukční léčba významně zlepšila klinické parametry (snížené skóre EASI, zmírnění pruritu), ale účinnost nebyla po čase udržovací léčby zachována. Podobně jako v případě autoimunitních onemocnění mohla být částečně příčinou nedostatečné odpovědi tvorba neutralizujících protilátek proti infliximabu<sup>41</sup>.

## **Omalizumab**

Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže specificky na volný cirkulující IgE, a zabraňuje tak jeho vazbě na receptory s vysokou afinitou k IgE především na povrchu žírných buněk a bazofilů. Zároveň způsobuje pokles počtů IgE receptorů na bazofilech a dendritických buňkách. Brání tak rozvoji alergické kaskády s jejími následky<sup>44</sup>.

Účinnost omalizumabu při snižování sérové koncentrace IgE vedlo k jeho předběžnému podávání vybraným pacientům postiženým AD v kombinaci s astmatem a pacientům postiženým jen AD. Publikované zprávy však nepřinesly jednoznačné výsledky. Ukazatel jako klinické zlepšení bude muset být potvrzen u větších kohort a s použitím adekvátních kontrolních skupin<sup>41</sup>.

## **Rituximab**

Rituximab je myší/lidská chimerická IgG1- $\kappa$  monoklonální protilátka, která se specificky váže na CD20 antigen exprimovaný na normálních zralých B lymfocytech a na více než 90 % B buněk non-hodgkinských lymfomů (NHL).

Mechanismus účinku *in vivo* není zcela objasněn. Ukázalo se, že existují celkem tři možnosti: indukce apoptózy, cytotoxický účinek zprostředkovaný aktivací

komplementu a mechanismus zprostředkovaný cytotoxickými buňkami závislými na protilátkách. Účinek rituximabu je rovněž ovlivněn denzitou CD20 antigenu na povrchu cílových buněk a obecněji dostupností tohoto antigenu<sup>45</sup>.

Jde o velmi účinný lék na různé formy B – buněčných lymfomů a na autoimunitní onemocnění jako je pemphigus vulgaris a systémový lupus erythematoses.

Už dávno se předpokládalo, že B – buňky, které přechází imunoglobulinovým přepínáním na IgE a plazmatické buňky tvořící IgE, hrají v patogenezi AD ústřední úlohu. Na základě těchto teoretických předpokladů se uskutečnila pilotní studie u šesti pacientů, kterým byly intravenózně podané dvě dávky rituximabu po 1000 mg v rozmezí dvou týdnů. U všech pacientů došlo v průběhu 4-8 týdnů k zmírnění kožních příznaků a k významnému poklesu skóre EASI až o 70%. Nakolik má sérový IgE relativně krátký poločas (přibližně 48 hodin), očekával by se po úbytku B – buněk výrazný pokles koncentrace serového IgE. V této skupině se zjistilo jen mírné snížení hodnoty celkového IgE a žádné změny alergen – specifických IgE v krvi. Zatímco krevní B – lymfocyty nebylo možné po léčbě naměřit, dosáhlo pozorované snížení počtu B – buněk v kůži přibližně jen 50%. I když B – lymfocyty v kůži nebyly úplně odstraněny, snížení jejich počtu bylo zřejmě dostatečné na to, aby potlačily zánět, pravděpodobně potlačením funkce B – lymfocytů jako antigen – prezentujících buněk a jako buněk aktivujících T – lymfocyty. Po vyhodnocení údajů z této studie se rituximab ukazuje jako velmi slibná léčebná alternativa pro pacienty s těžkou, špatně zvládnutelnou AD<sup>41</sup>.

## **Leflunomid**

Leflunomid je pyrimidinové imunopresivum s antiproliferačními vlastnostmi. Je pokládán za prodrug. Veškeré známé biologické aktivity jsou připisovány jeho aktivnímu metabolitu A 771726. Byly popisovány mnohočetné mechanismy účinku tohoto aktivního metabolitu, ale zdá se, že nejdůležitějším efektem je inhibice dihydroorotátdehydrogenázy, což je klíčový enzym pro syntézu uridinmonofosfátu, který je prekurzorem pyrimidinových nukleotidů v aktivně se dělících lymfocytech. Dochází tedy k inhibici proliferace aktivovaných T lymfocytů v G1 fázi buněčného cyklu. Byly popsány i účinky na proliferaci B buněk, jejich diferenciaci a sekreci autoprotilátek<sup>46</sup>.

Celkově se leflunomid jeví v porovnání s většinou tradičních systémových imunosupresivních přípravků jako lék s přijatelným poměrem rizika a užitku. V případě, že tuto představu potvrdí větší studie, byl by vhodnou alternativou u pacientů s kontraindikací pro běžná imunosupresiva<sup>41</sup>.

### **Antagonisté leukotrienových receptorů**

Cysteinylové leukotrieny jsou účinné prozánětlivé mediátory, které vznikají z kyseliny arachidonové prostřednictvím 5 – lipoxygenázové cesty. Léky s antagonistickým účinkem na cys – leukotrienové receptory, jako je montelukast, zafirlukast a pranlukast, blokují účinek cys – leukotrienů, přitoku zánětlivých buněk, stahů hladké svaloviny a zvýšené tvorby hlenu v dýchacích cestách. Tyto léky v randomizovaných klinických zkouškách potlačují příznaky bronchiálního astmatu a alergické rhinitidy. Příznivé účinky se ukázaly i u jiných onemocnění jako je atopický ekzém. Dvě publikované randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie zkoumaly účinek montelukastu u dětí se středně těžkým až těžkým atopickým ekzémem. Výsledky nebyly shodné. Montelukast sice potlačil svědění, poruchy spánku, rozsah a intenzitu onemocnění, počet eozinofilů v krvi a koncentraci sérového IgE u dětí, získané zprávy ale nepotvrdily starší zprávy o jeho účinnosti léčbě dospělých. Skutečnost, že některé studie pozorovaly dobrý klinický účinek antagonistů leukotrienových receptorů, ponechává otevřenou možnost, že existuje určitá heterogenita v rámci populace pacientů s AD<sup>41</sup>.

### 3.1.4. Nefarmakologická léčba

#### FOTOTERAPIE

Fototerapie (světloléčba) je léčebnou aplikací neionizujícího elektromagnetického záření, zejména ultrafialového, na kůži.

Nejčastěji se k léčebným účelům využívá UVA část spektra. UVA záření proniká až na rozhraní koria a podkoží, vyvolává časnou pigmentaci, protože je schopno přeměnit prekurzory melaninu na melanin. Někdy se rozděluje ještě na UVA<sub>2</sub> (320 – 340 nm) a UVA<sub>1</sub> (340 – 400 nm), které lze aplikovat k terapii akutního atopického ekzému. UVB záření proniká na hranici epidermis a dermis, může zasáhnout dermální papily, jeho vlastností je především tvorba erytému, po kterém po 2 až 3 dnech nastupuje pozdní pigmentace, vyvolává novotvorbu melaninu.

Pro léčbu AD se doporučuje úzkopásmové (monochromatické) UVB záření v rozsahu 310 až 313 nm (s vrcholem 311 nm), kdy dochází k redukcí nežádoucích vedlejších účinků klasického spektra UVB (erytém), takže se dají aplikovat vyšší účinnější dávky.

Další možností je tzv. synchronní balneofototerapie, která spočívá v solných koupelích při současném (synchronním) celotělovém ozařování úzkopásmovými UVB paprsky (311nm).

Dále lze kombinovat UVB a UVA záření. Tato kombinace zvýší účinek fototerapie. Výhodné je kůži před ozářením navlhčit mírně osolenou vodou nebo pacienta vykoupat v přibližně fyziologickém solném roztoku, protože při tom dojde ke změkčení rohové vrstvy, odstranění přirozeného slunečního filtru (kyselina urokánová) a snížení reflexních vlastností kůže. Tím může tato koupel snížit potřebnou dávku záření až na polovinu<sup>51</sup>.

Fototerapii nelze použít u všech pacientů. Jsou zde určité kontraindikace mezi něž patří stadium akutní exacerbace dermatitidy, infekční onemocnění typu chřipky, opary, dermatózy zhoršující se slunečním zářením, kožní prekancerózy a nádory, onkologická onemocnění s chemoterapií, imunodeficitní stavy, těžší choroby srdce, cév a látkové výměny, oční onemocnění, přecitlivělost na UV záření<sup>51</sup>.

## LÁZEŇSKÁ LÉČBA

Spojuje výhody pobytu v klimaticky vhodné oblasti s koupáním v lázeňských léčebných vodách a možností klasické dermatologické léčby a relaxace<sup>20</sup>.

## PŘÍMOŘSKÁ LÉČBA

Pokud je pobyt dostatečně dlouhý, dovede u řady pacientů navodit i několikaměsíční remisi AD. Jde v podstatě o variantu fototerapie za pomoci přírodního slunění, ale příznivě se uplatňuje i vliv přímořského podnebí, působení soli na kůži a dýchání aerosolu z mořské vody<sup>20</sup>.

## KLIMATICKÁ LÉČBA

Klimatická léčba na horách je přínosem hlavně pro ty pacienty, kteří špatně snášejí slunce a přílišné teplo, jež vede k přehřátí, zapocení a zhoršení AD. Významné je zde pravděpodobně i nízké množství inhalovaných alergenů zevního prostředí<sup>20</sup>.

## 3.2. Farmakoterapie kontaktní dermatitidy

Předpokladem úspěšné terapie dermatitidy je včasné zjištění alergenu, v případě iritačních dermatitid vyvolávajících iritancí a jejich eliminace. Terapie zohledňuje klinický obraz, fázi onemocnění, lokalizaci a musí odpovídat účelné farmakoterapii<sup>13</sup>.

### 3.2.1. Lokální farmakoterapie kontaktní dermatitidy

- **OBKLADY** - Vysychavé obklady vedou k ochlazení kůže, zástavě mokvání a zklidnění zánětu, lze je však použít jen krátkodobě, po dobu nutnou k ústupu mokvání, delší aplikace by vedla k přesušení kůže. Nejčastěji se používá 3% borová voda a Sol. Jarisch, a také černý čaj nebo odvar z dubové kůry (Cortex Quercus), které mají výrazný adstringentní účinek. Slabě růžový roztok hypermanganu je vhodný při sekundární bakteriální infekci – impetiginizaci. Nedoporučuje se aplikovat obklady z heřmánku vzhledem k tomu, že je u nás častou příčinou přecitlivělosti<sup>17</sup>.
- **KOUPELE** – Používají se nejčastěji koupele olejové, bylinné, koloidní (otruby), hypermanganové, méně minerální (termální prameny) či solné (mořská sůl). K dosažení efektu je zapotřebí pravidelnost, vhodná volba léčebné přísady dle fáze onemocnění a správné provedení<sup>52</sup>.
- **EMOLIENCIA** – Dobře vybraná emolienca zmírní svědění pokožky a pomohou zlepšit narušenou bariérovou funkci kůže<sup>16</sup>. Doporučuje se aplikovat emolienca do 3 minut po koupeli, dokud si kůže ještě zachovává hydrataci<sup>52</sup>.
- **KORTIKOSTEROIDNÍ EXTERNA** s ohledem na klinický obraz – podrobně popsány v kapitole 3.1.1.2
- **KOMBINOVANÁ EXTERNA** – využívají se kombinace kortikosteroidů s antimykotiky, antibiotiky nebo dehtem.
- **EXTERNA** obsahující dehet, ureu nebo salicyl.



### 3.2.2. Systémová farmakoterapie kontaktní dermatitidy

- SYSTÉMOVÉ KORTIKOSTEROIDY – při velkém rozsahu dermatitidy, nestačí – li lokální léčba
- ANTIBIOTIKA – při mikrobiálních komplikacích
- ANTIHISTAMINIKA
- CYKLOSPORIN, AZATHIOPRIN – pro velmi závažné případy bez úspěchu výše uvedených terapeutických postupů

Důležité je poučení pacienta o způsobu ošetřování, mytí, odívání, dietě. Při zjištění vyvolávajícího alergenu – poučení o jeho výskytu, o prevenci recidiv ekzému<sup>13</sup>.

### 3.3. Farmakoterapie kopřivky a angioedému

Léčba kopřivky a angioedému vychází z anamnézy a z výsledků klinického vyšetření a diagnostických testů<sup>53</sup>.

Nejdůležitějším krokem v léčbě je opět identifikace a přísná eliminace příčiny (potravina, lék, fyzikální faktory). V případě infekce pak pečlivá sanace ložiskové infekce. Pokud není příčina objasněna, přichází na řadu snaha o potlačení účinku mediátorů<sup>8</sup>, a to antihistaminiky.

#### ANTIISTAMINIKA

První místo mezi farmakologickými preparáty určenými k léčbě alergických onemocnění zauímají antihistaminika. V léčbě alergické rýmy, konjunktivitidy, kopřivky, angioedému a alergického exantému jde o léky první volby. Jsou součástí komplexní terapie u atopického a kontaktního ekzému a alergického astmatu a jsou také jedním z léků první pomoci u anafylaktických reakcí, potravinových alergií a alergických reakcí na bodnutí hmyzem<sup>47</sup>.

Histamin patří mezi biogenní aminy. Vzniká v různých tkáňových a krevních buňkách dekarboxylací histidinu. Je uchováván v inaktivní formě v nitrobuněčných granulích především v žírných buňkách (mastocytech) a bazofilních leukocytech. V jedné lidské žírné buňce je obsaženo asi 2–5 pg histaminu. Masivní vyplavení histaminu (degranulace buněk) může být iniciováno různými ději, z nichž nejčastější je navázání alergenu na specifickou protilátku třídy IgE, zakotvenou v povrchové membráně buňky obsahující granule s histaminem, při alergické reakci I. typu. Jako histaminoliberátory se však mohou uplatnit i různé „neimunologické“ podněty, například léčiva (anestetika, myorelaxancia, kontrastní látky), bakteriální toxiny, jedy, složky komplementu a celá řada látek (cytokinů) produkovaných různými buňkami<sup>48</sup>.

Vazba histaminu na příslušné receptory pro histamin ve tkáních vede k rychlému rozvoji jeho účinku. Zatím jsou známy 4 typy histaminových receptorů, které jsou lokalizovány na povrchu různých buněk a jejich aktivace má rozdílné následky.

Pro problematiku alergií jsou nejdůležitější H<sub>1</sub> – receptory. Vazba na tyto receptory vede ke konstrikci hladké svaloviny, zvýšené permeabilitě kapilár<sup>48</sup>. Histamin svým působením na nervová zakončení vyvolává svědění na sliznicích a na kůži.

Histamin se účastní jak časných fází alergické reakce, tak pozdní fáze alergické reakce, kde působí jako chemotaktický faktor pro zánětlivé buňky<sup>47</sup>.

## ANTAGONISTÉ H<sub>1</sub> – RECEPTORŮ

H<sub>1</sub>-antihistaminika jsou léčiva, která se reverzibilně váží na tkáňové receptory pro histamin. Jejich vazba, na rozdíl od vazby histaminu, nevede k aktivaci histaminových receptorů, ale pouze k jejich bloádě. Dělíme je do dvou generací.

### H<sub>1</sub> - antihistaminika I. generace

Jsou užívána k léčbě alergických stavů od 40. let minulého století. Mechanismus působení spočívá v kompetitivní inhibici histaminu na H<sub>1</sub>-receptoru. Antihistaminika I. generace z vazby na H<sub>1</sub>-receptor poměrně rychle disociují, proto je k dosažení terapeutického účinku nutné podávání v několika denních dávkách. Ve vyšších dávkách se však stupňují i vedlejší účinky, které vyplývají z neselektivního ovlivnění dalších typů receptorů (účinek lokálně anestetický, sympatolytický, antiemetický, parasympatolytický, antiserotoninový, antibradykininový). V CNS působí u většiny pacientů antihistaminika I. generace sedativně, výjimečně mohou vyvolat i paradoxní excitaci. Potencují účinek současně podávaných látek tlumících CNS (hypnotika, analgetika, anxiolytika, alkohol)<sup>55</sup>. Centrálně tlumivý účinek těchto antihistaminik však může být v některých případech výhodný, a to především v situacích, kdy je třeba pacienta uklidnit.

Mezi zástupce patří: bisulepin (Dithiaden), clemastin (Tavegyl), dimetinden (Fenistil), promethazin (Prothazin), cyproheptadin (Peritol)<sup>37</sup>.

### H<sub>1</sub> – antihistaminika II. generace

Antihistaminika II. generace jsou užívána od počátku 80. let a v současné době v široké praxi postupně nahrazují své předchůdce. V porovnání s antihistaminiky I. generace mají výhodnější vlastnosti – vyšší selektivitu k H<sub>1</sub>-receptorům, pevnější a delší vazbu na ně a současně minimální působení v CNS vzhledem k omezenému průniku přes hematoencefalickou bariéru. Mají rychle nastupující a dlouhodobý terapeutický účinek a současně minimum nežádoucích účinků. Základním mechanismem působení H<sub>1</sub>-antihistaminik II. generace je opět inhibice histaminu na H<sub>1</sub>-receptoru. Kompetice o H<sub>1</sub>-receptor je zde však výrazně posunuta ve prospěch antihistaminika, jehož vazba je pevná a nelze histaminem vytěsnit.

Jsou preferována vždy, pokud je nutné dlouhodobé podávání u pacienta bez klidového režimu, protože neomezují běžné denní aktivity a nejsou v doporučených dávkách spojena s rizikem sedace a snížení pozornosti nebo je jejich sedativní působení minimální. Vzhledem k pevné vazbě na receptor a k pomalému uvolňování jsou tato léčiva podávána většinou v jedné, maximálně ve 2 denních dávkách<sup>48</sup>.

Mezi zástupce patří: cetirizin (Analergerin, Zodac, Zyrtec, . . .), fexofenadin (Afexil, Telfast, Ewofex), loratadin (Claritine, Flonidan, . . .), rupatadin (Tamalis)<sup>37</sup>

Nejnovější antihistaminika – antihistaminika s imunomodulačním účinkem – se vyznačují vystupňovanými protizánětlivými a imunomodulačními účinky. Jedná se o desloratadin (Aerius) a levocetirizin (Xyzal, Cezera)<sup>47</sup>.

Desloratadin je aktivním metabolitem loratadinu. Má asi 15× silnější vazbu na histaminový receptor než loratadin. Kromě antihistaminového účinku inhibuje uvolnění tryptázy, leukotrienu C<sub>4</sub>, prostaglandinu D<sub>2</sub> ze zánětlivých buněk, snižuje expresi adhezivní molekuly ICAM-1 v buňkách nosní a bronchiální sliznice. Je rychle absorbován ze střeva, jeho biologická dostupnost není ovlivňována jídlem. Je metabolizován v játrech, u pacientů s jaterní insuficiencí je nutno redukovat dávky. Je velmi dobře snášen, nemá sedativní účinky, riziko lékových interakcí je velmi malé<sup>47</sup>.

Levocetirizin je levotočivý enantiomer cetirizinu. Svým prostorovým uspořádáním dokonale odpovídá konfiguraci H<sub>1</sub>-receptoru. Má silné antihistaminové účinky, vyznačuje se vysokou afinitou a selektivitou k H<sub>1</sub>-receptoru, inhibuje migraci eosinofilů, inhibuje produkci leukotrienu C<sub>4</sub>, snižuje expresi adhezivních molekul VCAM-1, ICAM-1, blokuje indukci prozánětlivého nukleárního faktoru kappa B. Má rychlý nástup účinku, téměř 100% biologickou dostupnost, která také není ovlivňována jídlem. Je minimálně metabolizován játry, z větší části je v nezměněné formě vylučován močí. U nemocných s renální insuficiencí je prodloužen eliminační poločas a vyžaduje úpravu dávkování. Levocetirizin je dobře snášen, nezpůsobuje sedaci, riziko lékových interakcí je minimální. U malých dětí je jeho absorpce pomalejší a eliminace rychlejší, proto je doporučeno dávkování 2× denně, stejně jako u cetirizinu<sup>47</sup>.

U těžkých forem se často neobejdeme bez systémových kortikosteroidů (injekčního hydrokortisonu nebo perorálního prednisonu nebo jejich ekvivalentů), vzácně lze využít k léčbě cyklosporin A nebo plazmaferéza<sup>8</sup>.

U osob přecitlivělých na vosy a včely se doporučuje nemocnému nosit u sebe pohotovostní balíček obsahující adrenalin ve formě autoinjektoru, antihistaminikum, inhalační nebo injekční beta-mimetikum, event. perorální kortikosteroid. U pacientů s anamnézou celkových reakcí na pobodání vosou nebo včelou, kteří mají současně pozitivní kožní testy a specifické IgE protilátky, by měla být provedena dlouhodobá opakovaná specifická imunoterapie, trvající minimálně 3 roky<sup>9</sup>.

Doplňkem léčby je léčba zevní. Nejčastěji se předepisují tekuté pudry s mentolem (mají chladivý účinek), zkusit lze lokální antihistaminika (Fenistil gel) nebo použít krátkodobě lokální kortikosteroidy ve formě lotia nebo gelu (Triamcinolon lotio, Gelargin gel).

## 4. Závěr

Způsobů, jak ovlivnit projevy alergických reakcí na kůži, je celá řada. V první řadě je v samotném zájmu pacienta vyhýbat se alergenům, které spouštějí alergickou reakci. Je to jedno z nejdůležitějších preventivních opatření. Samozřejmě ne vždy se dá na 100% vyhnout alergenům. V tomto případě musí nastoupit farmakologická léčba, která bude mírnit jednotlivé projevy. Mnohdy to však nevede k vyléčení, pouze k potlačení projevů. Farmakoterapii lze rozdělit na lokální (topickou) a systémovou.

U atopické dermatitidy se zaměřujeme na komplexní léčbu. Je nutná trvalá péče o kůži a vyloučení všech zhoršujících nebo vyvolávajících faktorů. Pro obnovu bariérové funkce kůže a její hydrataci jsou vhodná emoliencia. Velký přínos v léčbě AD mají stále kortikosteroidní externa, která jsou vhodná pouze ke krátkodobé léčbě. Při dlouhodobějším používání může dojít ke kožní atrofii a tím pádem k poškození kožní bariéry. Též se musí brát ohled na věk pacienta, ošetřovanou lokalitu a rozsah postižené plochy. Jako účinná alternativa léčby lokálními kortikosteroidy jsou topické imunomodulátory (tacrolimus, pimecrolimus) vhodné k aplikaci na místa s tenčí kůží (obličej, krk, flexorové lokality). Co se týká systémové terapie, u závažných a neovladnutelných forem AD je možné použít systémové kortikosteroidy, cyklosporin A, azathioprin, mycophenolát mofenil či methotrexát. Antihistaminika mají nezastupitelnou úlohu v léčbě AD se silným svěděním a výraznou alergickou složkou choroby.

Protože jde o vývoj nových léků stále kupředu, vědci se snaží nalézt nové, účinnější léky, které by pacienta nezatěžovaly svými nežádoucími účinky. Proběhlo několik klinických studií s monoklonálními protilátkami jako je efalizumab, infliximab, omalizumab, rituximab. Některé z nich by se mohly stát vhodnou alternativou léčby AD a nejen té, ale musí proběhnout další klinická hodnocení.

Kontaktní dermatitida může být s úspěchem léčena při včasné zjištění alergenů, případně iritancí a jejich eliminaci. Pro zmírnění alergických projevů na kůži se používají obklady, koupele, emoliencia, kortikosteroidní externa, případně kombinovaná externa (s antibiotiky, antimykotiky, dehtem). Pro systémové použití se využijí opět systémové kortikosteroidy, antibiotika, antihistaminika a další.

Pro úspěšnou farmakoterapii kopřivky a angioedému je opět nejdůležitější identifikace a přísná eliminace příčiny. Lékem první volby jsou v tomto případě

H<sub>1</sub>-antihistaminika. Z první generace se volí bisulepin (Dithiaden), promethazin (Prothazin) v případech, kdy případný sedativní účinek není na závadu. Častěji předepisovaná jsou H<sub>1</sub>-antihistaminika II. generace s obsahovými látkami cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin. Léčba kopřivek vyžaduje trpělivost a důslednost. Jako u jiných alergických onemocnění je potřeba, aby byl pacient vnímavý ke svým obtížím a dokázal respektovat i nepříjemná režimová opatření.

## 5. Souhrn

Kůže slouží jako první linie obrany mezi jedincem a životním prostředím. Narušení epidermální bariéry může usnadnit průnik iritancí, alergenů, mikrobu a jiných nox do epidermis, což může vyústit v zánětlivou reakci. Onemocnění, která se manifestují převážně na kůži a mají alergický původ, jsou nejčastěji atopická dermatitida (AD), kontaktní dermatitida, kopřivka a angioedém. AD je silně svědivé chronické nebo chronicky recidivující neinfekční zánětlivé onemocnění. Léčba by měla být komplexní. Prvně by měla být snaha o identifikaci a odstranění příčinných alergenů. To platí i pro ostatní onemocnění. Důležitá je hydratace a celkově péče o kůži (emoliencia). Intenzita protizánětlivé léčby (kortikosteroidy, topické imunomodulátory, antibiotika) závisí na aktuálním stavu dermatitidy. Kontaktní dermatitida je představitelem pozdního typu přecitlivělosti. Projeví se po různě dlouhé době styku pokožky s alergenem. Místní a celková léčba závisí na rozsahu a intenzitě poškozené kůže a spočívá ve zmírnění místního zánětu. Kopřivka a angioedém je charakterizován vazodilatací, zvýšenou cévní permeabilitou v kůži (kopřivka) nebo v podkoží či podslizničním pojivu (angioedém). Tyto projevy se nejčastěji potlačují antihistaminiky II. generace (cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin), u těžších forem se podávají systémově kortikosteroidy.

## Summary

Skin serves as the first line of defense between the individual and the environment. Disruption of epidermal barrier can facilitate penetration of irritants, allergens, microbes and other particulars to epidermis. It can result in inflammatory reaction. Diseases, which manifest mainly on the skin and are of allergic origin, are atopic dermatitis (AD), contact dermatitis, urticaria and angioedema. AD is highly pruritic chronic or chronic recurrent noninfectious inflammatory disease. Treatment should be comprehensive. The first would be the effort to identify and eliminate causative allergens. This also applies to other diseases. There is importance of hydration and overall skin care (emollients). Intensity of anti-inflammatory treatment (corticosteroids, topical immunomodulators, antibiotics) depends on the current state of dermatitis. Contact dermatitis is representative of the IV. type of immunopathological reaction. It takes effect after



various lengths of time of skin contact with allergen. Local and general treatment depends on the extent and intensity of damaged skin and is to reduce the local inflammation. Urticaria and angioedema is characterized by vasodilatation, increased vascular permeability in the skin (urticaria) or subcutaneous tissue or submucosal tissue (angioedema). These symptoms are suppressed by antihistamines of the second generation (cetirizine, levocetirizine, loratadine, desloratadine). Systemic corticosteroids are administered with severe forms.

## 6. Seznam použité literatury

1. Litvik R. Úloha kožní bariéry u atopické dermatitidy. Farmakoterapie – Supplementum 3, str. 11-19
2. Heather Brannon. Skin Anatomy. Poslední revize 05.2007 [cit. 2010-03-28]  
Dostupné z: <http://dermatology.about.com/cs/skinanatomy/a/anatomy.htm?p=1>
3. Kůže. Poslední revize 03.2010 [cit. 2010-03-28]  
Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Kuže>
4. Krejsek J., Kopecký O.: Klinická imunologie, Hradec Králové, Nucleus HK 2004
5. Vávrová K., Hrabálek A. Role ceramidů v kůži. Praktické lékařství 2006, č. 2, str. 55-58
6. Jílek P.: Základy imunologie, Praha, Anyway, 2002
7. Autoimunitní imunopatologický zánět. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: <http://www.anamneza.cz/modules/clanek.php3?id=837&sekce=1>
8. Bystroň J. Projevy alergických reakcí na kůži. Praktické lékařství 2008, 4 (3), str. 130-133
9. Viktorinová M. Kontaktní kopřivky. Dermatologie pro praxi 2008, 2 (1), str. 16-18
10. Fuchs M. Chronická kopřivka a angioedém. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: <file://localhost/D:/Diplomka%20-%20materiály/kopřivka%20a%20angioedém.htm>
11. Angioedém. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: [http://www.medicabaze.cz/?&sec=term\\_detail&termId=33&tname=Angioed%C3%A9m](http://www.medicabaze.cz/?&sec=term_detail&termId=33&tname=Angioed%C3%A9m)
12. Čapková Š. Kožní problematika v alergologii. Lékařské listy 2008, č. 6, str. 25-28
13. Dastychová E. Kontaktní ekzém – dermatitida. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: [http://www.lfhk.cuni.cz/dermat/standardy/kontaktni\\_eczem.htm](http://www.lfhk.cuni.cz/dermat/standardy/kontaktni_eczem.htm)
14. Vocilková A. Kontaktní dermatitidy – aktuální problém v běžné praxi. Lékařské listy 2007, č. 14, str. 32-33
15. Fuchs M. Potravinová alergie. Practicus 2008, č. 6, str. 30-34
16. Čapková Š. Možnosti léčby chronické a chronicky recidivující atopické dermatitidy. Farmakoterapie 2009, č. 3, str. 303-308
17. Viktorinová M. Současné přístupy k léčbě atopické dermatitidy. Farmakoterapie 2007, č. 3, str. 253-264
18. Polášková S. Atopická dermatitida. Practicus 2005, č. 8, str. 303-309
19. Slabáková V. Možnosti zevní léčby atopické dermatitidy. [cit. 2010-03-28]  
Dostupné z: [http://www.edukafarm.cz/clanek\\_tisk.php?id=594](http://www.edukafarm.cz/clanek_tisk.php?id=594)

20. Čapková Š. Možnosti léčby atopické dermatitidy v roce 2008. Farmakoterapie – supplementum 3 Dermatologie 2008, str. 22-30
21. Atopický ekzém – onemocnění dětí i dospělých. [cit. 2010-03-28]  
Dostupné z: [http:// www.yourcomm.cz/AD/TM\\_TK\\_%20AD.doc](http://www.yourcomm.cz/AD/TM_TK_%20AD.doc)
22. Sklenář Z. Mast'ové a krémové základy a jejich odlišnosti (I.). Časopis českých lékárníků 2005, č. 3, str. 18-19
23. Sklenář Z. Mast'ové a krémové základy a jejich odlišnosti (II.). Časopis českých lékárníků 2005, č. 4, str. 18-19
24. Sklenář Z. Mast'ové a krémové základy a jejich odlišnosti (III.). Časopis českých lékárníků 2005, č. 5, str. 18-19
25. Litvik R. Zásady léčby atopické dermatitidy. Farmakoterapie 2009, č. 4, str. 421-429
26. Litvik R. Tacrolimus v koncentraci 0,03 % a 0,1 % ve formě masti. Farmakoterapie – supplementum 3 Dermatologie 2008, str. 5-10
27. Polášková S. Topické imunomodulátory v léčbě atopické dermatitidy u dětí. Remedia 2009, č. 1, str. 41-46
28. Šebková M, Rozehnalová Z., Vojáčková N. Takrolimus v kožních indikacích. Remedia 2007, č. 1, str. 45-49
29. Čapková Š. Nové možnosti v léčbě atopické dermatitidy. Medicína po promoci 2004, č. 2, str. 58-64
30. Hae-Hyuk Lee, Torsten Zuberbier, Margitta Worm. Treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus – impact on quality of life. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007, 3 (6), str. 1021-1026
31. SPC přípravku Elidel 1 % krém. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC80277.doc>
32. Viktorinová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 2. Rozdělení lokálních kortikosteroidů registrovaných v ČR podle terapeutické účinnosti. Klinická farmakologie a farmacie 2007, č. 1, str. 36-41
33. Viktorinová M. Kortikosteroidy pro lokální léčbu kožních chorob. Remedia 2003, č. 4, str. 266-282
34. Viktorinová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 1. Možnosti léčby kožních chorob kortikosteroidními externy. Klinická farmakologie a farmacie 2006, č. 4, str. 202-210

35. Velký lékařský slovník online [cit. 2010-03-28] Dostupné z:  
<http://lekarske.slovníky.cz/pojem/teleangiektázie>
36. Velký lékařský slovník online [cit. 2010-03-28] Dostupné z:  
<http://lekarske.slovníky.cz/pojem/sufuze>
37. Suchopár J., Valentová Š., Šimek R. Remedia Compendium, čtvrté vydání, Praha, Panax Co 2009
38. Sklenář Z. Močovina – vlastnosti, použití a praktické zapracování do topických polotuhých základů. Praktické lékárenství 2007, č. 4, str. 177-180
39. Ditrichová D. Ichtamol a dehty v současné dermatologické terapii. Klinická farmakologie a farmacie 2005, č. 1, str. 47-48
40. Dostál C., Pavelka K., Saudek F., Suchopár J., Ettlér K. Ciclosporinum. Remedia 2005, č. 1, str. 33-52
41. Belloni a spol. Nové imunologické přístupy v léčbě atopického ekzému. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: <http://www.co-allergy.cz/pdf?id=4199>
42. Hercogová J. Léčba psoriázy. [cit. 2010-03-28] Dostupné z:  
[http://www.edukafarm.cz/clanek\\_tisk.php?id=526](http://www.edukafarm.cz/clanek_tisk.php?id=526)
43. Jarošová K. Infliximab. Farmakoterapie – supplementum 2 Revmatologie a osteologie 2008, str. 51-56
44. Kostiuk P. Omalizumab – nová možnost pro terapii astmatu: metaanalýza. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: [http://www.edukafarm.cz/clanek\\_tisk.php?id=421](http://www.edukafarm.cz/clanek_tisk.php?id=421)
45. Trněný M. Rituximab. Farmakoterapie – supplementum 1 2005, str. 56-62
46. Pavelka K. Leflunomid. Remedia 2005, č. 4-5, str. 338-344
47. Janíčková H. Antihistaminika s imunomodulačním účinkem v léčbě alergií. Pediatria pro praxi 2007, č. 1, str. 24-26
48. Seberová E. Antihistaminika v léčbě alergických chorob. Remedia 2003, č. 1, str. 49-56
49. Rybníček O. Desloratadin. Remedia 2007, č. 1, str. 6-12
50. Doležal T., Vnoučková K. Levocetirizinum. Remedia 2004, č. 3, str. 226-232
51. Arenberger P., Obstová I.: Obecná dermatovenerologie, Praha, Czechopress Agency, s.r.o., 2001
52. Benáková N. Léčba atopické dermatitidy v ordinaci dětského lékaře. Pediatrie pro praxi 2008, č. 1, str. 36-40

53. Agnieszka Mlynek, Marcus Maurer, Anna Zalewska. Nové poznatky o chronické kopřivce: zaměřeno na mechanismy. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: <http://www.co-allergy.cz/pdf?id=4198>
54. Polášková S. Urticaria, angioedém a anafylaktický šok. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: [https://www.peceodite.cz/files/pro\\_odborniky/12\\_dil.pdf](https://www.peceodite.cz/files/pro_odborniky/12_dil.pdf)
55. Imunopatologické reakce. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: [http://imunologie.lf2.cuni.cz/soubory\\_vyuka/cz\\_medici3\\_8.pdf](http://imunologie.lf2.cuni.cz/soubory_vyuka/cz_medici3_8.pdf)
56. Tacrolimus monohydrate. [cit. 2010-03-28] Dostupné z: <http://chemicalland21.com/lifescience/uh/TACROLIMUS.htm>
57. Chemický vzorec pimecrolimu - [cit. 2010-03-28] Dostupné z: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3999B1\\_18\\_Elidel%20Cream%20Label.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3999B1_18_Elidel%20Cream%20Label.pdf)