

ROČNÍK 73
ŘÍJEN
2024

Česká a slovenská FARMACIE

3

Czech and Slovak Pharmacy

ČASOPIS ČESKÉ FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKÉ FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI

JOURNAL OF THE CZECH PHARMACEUTICAL SOCIETY
AND THE SLOVAK PHARMACEUTICAL SOCIETY



Z OBSAHU:

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Farmaceutická péče o pacienty s akné
Pokožka s rosaceou a její léčba

PŘEHLEDOVÉ PRÁCE

Omega-3 mastné kyseliny ve výživě a suplementaci

FARMACEUTICKÁ TECHNOLOGIE

Nové přístupy k problematice pyrogenů v parenterálních přípravcích

PRO PRAXI KLINICKÉHO FARMACEUTA

Akútne intoxikácie liekmi u detí a úloha farmaceuta v Národnom toxikologickom informačnom centre

LÉČIVÉ ROSTLINY A NUTRACEUTIKA

Cineol (eukalyptol) v léčbě respiračních onemocnění

SAMOLÉČBA

Bolest a možnosti její samoléčby – co poradit v lékárně?

ZDRAVOTNICKÉ POTŘEBY

Dostupné diagnostické testy v lékárně a role farmaceuta

PRO PRAXI

SPOJILI JSME SÍLY

Farmacie pro praxi a Česká a slovenská farmacie pod jednou hlavičkou



Nasivin®

Rychlé uvolnění nosu jemným způsobem

Nasivin® Sensitive pro děti má
rychlý účinek, který trvá až 12 hodin.

Jeho léčivá látka oxymetazolin
je dobře snášena.

**UVOLŇUJE
UCPANÝ NOS**



**AŽ 12 HODIN
ÚLEVY OD
UCPANÉHO NOSU**



**JEMNÝ
K NOSNÍ SLIZNICI**
Bez konzervačních látek

rychle

12 hodin



Kdykoli váš dětský
pacient (1–6 let) trpí
ucpaným nosem,
doporučte Nasivin®
Sensitive pro děti



Nasivin Sensitive pro děti 0,25 mg/ml nosní sprej, roztok. Léčivá látka: oxymetazolin hydrochloridum 0,25 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Akutní rýma (rinitida), alergická a neinfekční vasomotorická rinitida, podpora odtoku sekretů z paranasálních dutin, a otitis media v důsledku rinitidy, pro diagnostickou dekonstaci sliznic. Oxymetazolin má vazokonstrikční vlastnosti, které působí dekonstaci sliznic. Kromě toho byly u léčivé látky prokázány antivirové, imunomodulační, antiflogistické a antioxidační účinky. **Dávkování:** Dětem ve věku 1–6 let se aplikuje 1 vstřík do každé nosní dírky 2–3krát denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na oxymetazolin nebo kteroukoliv pomocnou látku, rinitis sicca, po transsfenoidální hypofyzektomii nebo jiných chirurgických výkonech, při kterých dochází k odkrytí dura mater. **Upozornění:** Je třeba zabránit dlouhodobému používání přípravku. Novorozenci a malé děti musí být léčeni se zvláštní opatrností. Použití možné ne po pečlivém vyhodnocení rizika a prospěšnosti léčby u následujících onemocnění a stavů: současná léčba inhibitory monoaminooxidázy a dalšími léky, které mohou zvyšovat krevní tlak (TK); zvýšený nitrooční tlak (zjm. glaukom s uzavřeným úhlem; závažné onemocnění srdce a cév (např. ischemická choroba srdeční) a hypertenze; při nádoru dřeně nadledvin; u metabolických poruch, např. hypertyreóza a diabetes mellitus; při hypertrofii prostaty; u porfyrie. Dlouhodobé používání a předávkování dekonstiv může snižovat jejich účinnost a vyvolat reaktivní hyperemii nosní sliznice (rebound fenomén), chronický otok nosní sliznice (rinitis medicamentosa) či atrofiu sliznic. **Interakce:** Současné používání oxymetazolinu a léků zvyšujících TK, např. tricyklických antidepresiv, inhibitorů MAO, může vést k dalšímu zvýšení TK. Tyto léky by neměly být pokud možno kombinovány. **Těhotenství:** Používání po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika léčby a po konzultaci s lékařem. Nesmí být překročeno doporučené dávkování. **Kojení:** Může být používán, pokud je léčba pro matku nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Časté: pálení a suchost nosní sliznice, kýchání. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Předávkování:** Symptomy: Např. mydriáza, nauzea, zvracení, cyanóza, horečka, křeče, tachykardie, srdeční arytmie, oběhové selhání, srdeční zástava, hypertenze, plicní edém, dýchací obtíže a psychické poruchy. Může dojít i k inhibici CNS se somnolencí, poklesem tělesné teploty, bradykardií, hypotenzí jako při šoku, apnoe, může se vyvinout až kóma. Léčba při předávkování: Podání aktivního uhlí (adsorbens), výplach žaludku, podání kyslíku. Ke snížení TK aplikace 5 mg fentolaminu v izotonickém roztoku chloridu sodného pomalu i.v. nebo 100 mg per os. Vazopresorika jsou kontraindikována. V případě potřeby je třeba zahájit opatření na snížení tělesné teploty a antikonvulzivní léčbu. **Balení:** Bílá PE lahvička (10 ml) s dávkovačem/rozprašovačem z plastu a nerezové oceli. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 69/901/09-C. **Datum poslední revize textu:** 4.2.2022. Přípravky nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před užitím léků si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravcích. Úplnou informaci o přípravcích poskytneme na adrese společnosti: Procter & Gamble Czech Republic, Otava 402, Rakovník

MAT-CZ-NASIVIN-23-000007

30 let Lékového informačního centra FAF UK

Práce s informacemi je nedílnou součástí činnosti každého zdravotníka. Současná doba je rychlá a informacemi přímo nabitá, a to jak informacemi dobrými, tak i neúplnými, falešnými nebo dokonce klamavými. Je na schopnosti každého z nás, jak tyto informace správně uchopit, zpracovat a předat dál. Nutnost vyhodnotit informace správně a zajistit jejich kompletnost je o to náročnější, týkají-li se poskytování zdravotní péče. K dispozici jsou informace vznikající přímo v průběhu péče o pacienta a dále informace odborné, založené na publikovaných důkazech. Tyto dvě skupiny je třeba zvažovat v kontextu každého případu, abychom mohli poskytnout kvalitní a úspěšnou terapii s minimem rizik pro pacienta i celý zdravotní systém.

Informace o léčivech zahrnují širokou škálu aspektů týkajících se jejich účinnosti i bezpečnosti, přičemž orientace v celé šíři farmakoterapie může být složitá. Klinické praxi mohou v tomto ohledu pomoci tzv. léková informační centra, jejichž pracovníci jsou školeni na vyhledávání odborných informací, efektivní práci s validními informačními zdroji a zpracovávání informací s ohledem na individuální klinické situace. I proto můžeme s hrdostí konstatovat, že v České republice bylo právě před 30 lety založeno Lékové informační centrum Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové (FAF UK), které jakožto společné pracoviště Fakultní nemocnice Hradec Králové (FNHK) stále aktivně funguje a po celou dobu od svého založení mimo jiné poskytuje řešení farmakoterapeutických otázek přijímaných od zdravotnických profesionálů. Zároveň edukuje své členy i zájemce z řad farmaceutů a lékařů, jak obstat ve světě rozličných informací o léčivech, jak jim rozumět a jak je interpretovat.

Lékové informační centrum FAF UK a FNHK ročně zpracovává desítky lékových dotazů zaměřených na různé oblasti farmakoterapie. Spektrum dotazů se v průběhu 30 let měnilo tak, jak se měnil přístup k informačním zdrojům (dostupnost online zdrojů) a uplatnění farmaceuta v péči o pacienta (vznikající pozice klinického farmaceuta v nemocniční i ambulantní sféře, rozšiřování individuálních konzultací

v lékárnách apod.). Dalo by se shrnout, že v první dekádě fungování centra bylo hlavní náplní zjistit informace o dostupnosti, složení a kvalitě léčivých přípravků. V následujícím období již převažovaly lékové dotazy zaměřené na vlastní používání léčiv u pacientů, tj. zjišťování relevantních indikací a kontraindikací, možností off-label podání, nežádoucích účinků nebo lékových interakcí. V současnosti je tento trend stále patrný, nicméně dotazy jsou více komplexní a mnohdy je nutné řešit více farmakoterapeutických otázek najednou. V tomto ohledu platí, že kromě znalosti principů práce s informačními zdroji včetně analýzy nalezených informací je třeba i klinického úsudku a mezioborové spolupráce. Členové Lékového informačního centra jsou proto trénováni v komplexním myšlení nad kazuistikami, v objektivní interpretaci odpovědí na zasláné dotazy a recentně seznamování s využitím umělé inteligence v řešení dotazů. Tomu napomáhá rozmanitost členské základny čítající postgraduální studenty a akademické pracovníky s erudicí praktického či nemocničního lékárníka, klinického farmaceuta, klinického farmakologa, odborníka z farmaceutického průmyslu a zástupců tuzemských i mezinárodních odborných společností.

Pro dobrou orientaci v nesčetném množství různě kvalitních informací o léčivu, se kterými se v moderním světě setkáváme, jsou vzájemná spolupráce, sdílení poznatků a diskuze extrémně důležité, abychom dosahovali efektivní a racionální péče o pacienta. Variabilita rolí ve farmaceutickém terénu je reflektována i v Lékovém informačním centru FAF UK a FNHK, které je tím předurčeno zpracovávat informace kompletně a srozumitelně. Věříme, že i v dalších dekádách budeme moci nabízet služby zdravotnickým pracovníkům v řešení složitých, někdy až pikantních, aspektů farmakoterapie a děkujeme všem, kteří s námi spolupracují a sdílejí tuto atraktivní práci s informacemi o léčivech.

PharmDr. Kateřina Malá-Ládová, Ph.D.

vedoucí Lékového informačního centra FAF UK a FNHK



LÉKOVÉ INFORMAČNÍ CENTRUM
FARMACEUTICKÁ FAKULTA UK V HRADCI KRÁLOVÉ
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

1994–2024

Obsah

ÚVODNÍK / EDITORIAL

30 let Lékového informačního centra FAF UK

Kateřina Malá-Ládová - - - - - 143

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE / CURRENT PHARMACOTHERAPY

Farmaceutická péče o pacienty s akné

Pharmaceutical care for patients with acne

Tereza Toušková, Kateřina Malá-Ládová - - - - - 148

Pokožka s rosaceou a její léčba

Current pharmacotherapy of rosacea

Magdalena Ryšavá, Renata Žáková - - - - - 156

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES



Hodnotenie farmakoterapie syndrómu polycystických ovárií

Evaluation of polycystic ovary syndrome pharmacotherapy

Kolesárová Mária, Zálešová Nikola, Marcinčáková Dana, Dalibor Kolesár, Mačková Zuzana



Novel pyrazole bearing heterocyclic hybrids as promising biologically active compounds

Nové pyrazolové heterocyklické hybridy jako slibné biologicky aktivní sloučeniny

Kostiantyn Shabelnyk, Yevhen Zaika, Dmytro Skoryna, Inna Nosulenko, Anna Kinichenko, Oleksii Voskoboinik, Serhii Kovalenko

PŘEHLEDOVÉ PRÁCE / REVIEW ARTICLES

Omega-3 mastné kyseliny ve výživě a suplementaci

Omega-3 fatty acids in nutrition and supplementation

Miloslav Hronek, Miroslav Kovařík - - - - - 164



Enhancing pharmacovigilance practices: Insights from audits and ethical connotations

Zkvalitňování farmakovigilančních postupů: Reflexe z auditů a etické konotace

Anetta Jedličková

FARMACEUTICKÁ TECHNOLOGIE / PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Nové přístupy k problematice pyrogenů v parenterálních přípravcích

New approaches to the issue of pyrogens in parenteral preparations

Michal Janů - - - - - 169

PRO PRAXI KLINICKÉHO FARMACEUTA / FOR THE PRACTICE OF A CLINICAL PHARMACIST

Akútne intoxikácie liekmi u detí a úloha farmaceuta v Národnom toxikologickom informačnom centre

Acute intoxications with medications in children and the role of pharmacist in the National toxicological information center

Erik Puchoň, Blažena Cagánová, Silvia Plačková - - - - - 176

**APATYKA
SERVIS**



Pharmacy Software

a PHOENIX company

Elektronické cenovky



vždy aktuální
a kompletní informace
přímo na vašem regálu

Neztrácejte čas neustálou kontrolou
a přepisováním cen. Díky centrálnímu napojení
elektronická cenovka zajistí stále aktuální
přehled veškerých informací o produktu.

www.apatykaservis.cz



Šetří lidskou práci



Eliminuje chyby



Přehledně zobrazí
veškeré informace



Snadno se aktualizuje



Možnost centrálního
nastavení údajů

Z HISTORIE FARMACIE A ZDRAVOTNICTVÍ / HISTORY OF PHARMACY AND MEDICINE

**Farmaceutická firma Norgine v Ústí nad Labem (Aussig)**

Pharmaceutical company Norgine in Ústí nad Labem (Aussig)

Tomáš Arndt

LÉČIVÉ ROSTLINY A NUTRACEUTIKA / MEDICINAL PLANTS AND NUTRACEUTICS

Cineol (eukalyptol) v léčbě respiračních onemocnění

1,8-cineole (eucalyptol) in a therapy of respiratory diseases

Zdeňka Navrátilová - - - - - 181

SAMOLÉČBA / SELF MEDICATION

Bolest a možnosti její samoléčby – co poradit v lékárně?

Pain and possibilities of its self-treatment – what can be recommended in a pharmacy?

Markéta Pitrová, Anna Koubová - - - - - 187

ZDRAVOTNICKÉ POTŘEBY / MEDICAL SUPPLIES

Dostupné diagnostické testy v lékárně a role farmaceuta

Available diagnostic tests in the pharmacy and the role of the pharmacist

Eliška Kolmanová, Ondřej Tesař - - - - - 193

FIREMNÍ INFORMACE / COMPANY INFORMATION

Přidání extraktu EGb 761 ke kognitivům je účinnější než monoterapie

Andrea Skálová - - - - - 199

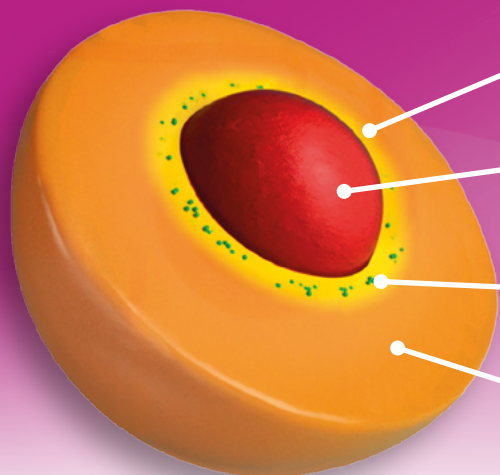
Hledáte další odborné články se zaměřením na praxi farmaceuta?

**Využijte bohatý archiv časopisu
Praktické lékárenství /
Farmacie pro praxi (2005–2023)**



Unikátní forma železa

SUCROSOMIAL®



FOSFOLIPIDOVÁ MEMBRÁNA

Podporuje vstřebávání enterocytem

PYROFOSFÁT ŽELEZA

FOSFOREČNAN VÁPENATÝ

Posiluje vazbu mezi membránou a obalem

OBAL Z ESTERŮ SACHARÓZY

Zvyšuje gastrorezistenci

SiderAL

FOLIC 30mg

PATENTOVANÁ
TECHNOLOGIE

SUCROSOMIAL®

PRO SNADNÉ
VSTŘEBÁVÁNÍ
ŽELEZA



Obsah železa 30 mg
v jednom sáčku



Vysoká absorpce
až ve střevě



Vysoká biologická
dostupnost



Šetrný k trávicímu
traktu



Doplňek stravy
Určeno pro odbornou veřejnost

ID681502/2024/08

www.sideral.cz

ZENTIVA

Farmaceutická péče o pacienty s akné

Tereza Toušková, Kateřina Malá-Ládová

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

Akné je multifaktoriální zánětlivé onemocnění kůže postihující nejčastěji adolescenty, může však přetrvávat až do dospělosti. Cílem léčby je zlepšit dermatologický stav pacienta a zvýšit celkovou kvalitu života. Farmaceuti hrají velmi důležitou roli v péči o pacienty s akné a tento přehledový článek představuje možnosti farmaceutické péče o tyto pacienty. Farmaceuti mohou identifikovat pacienty s různými formami akné, zapojit se do prevence akné včetně úprav životního stylu, a přispět k optimalizaci výběru a užívání vhodné farmakoterapie doplněné o nefarmakologická opatření dle konkrétních specifik pacientů. Pilířem v léčbě akné je lokální farmakoterapie, kdy volně prodejné přípravky obsahující benzoylperoxid nebo kyselinu azelaovou mohou být doporučeny pro mírné až středně těžké formy akné. U středně těžkých a těžkých forem akné jsou předepisovány retinoidy nebo jejich kombinace s antibiotiky. Při neúčinnosti či rezistenci k lokální léčbě přichází v úvahu systémová léčba zahrnující mimo jiné perorální antibiotika nebo isotretinoin. Farmaceuti se tak uplatňují v maximalizaci účinku a minimalizaci rizik těchto léčiv a v neposlední řadě edukují pacienty, jak správně pečovat o pleť pomocí tzv. dermokosmetiky, která je v předloženém článku vymezena.

Klíčová slova: akné, kosmetika, dermokosmetika, farmaceutická péče, lokální farmakoterapie, celková farmakoterapie, lékárna.

Pharmaceutical care for patients with acne

Acne is a multifactorial inflammatory skin disease affecting mostly adolescents, but it can persist into adulthood. The aim of treatment is to improve the patient's dermatological condition and improve the overall quality of life. Pharmacists play a very important role in the care of acne patients and this article reviews opportunities for pharmaceutical care of such patients. Pharmacists can identify patients with different forms of acne, engage in acne prevention including lifestyle modifications, and contribute to optimizing the choice and use of appropriate pharmacotherapy accompanied by non-pharmacological approaches according to the specific patient characteristics. The mainstay of acne treatment is topical pharmacotherapy, where over-the-counter products containing benzoyl peroxide or azelaic acid may be recommended for mild to moderate forms of acne. Retinoids or their combination with antibiotics are prescribed for moderate and severe forms of acne. When topical treatment is ineffective or resistant, systemic treatment including for example oral antibiotics or isotretinoin is considered. Pharmacists thus engage themselves in maximizing the effect and minimizing the risks of these drugs and, last but not least, educating patients on how to properly care for their skin using so called dermocosmetics, which is defined in this article.

Key words: acne, cosmetic products, dermocosmetics, pharmaceutical care, topical treatment, system treatment, pharmacy.

Úvod

Akné je polymorfní zánětlivé onemocnění pilosebaceózní jednotky kůže, což je struktura, která zahrnuje vlasový folikul a mazovou žlázu. Jedná se o nejběžnější kožní onemocnění, které postihuje přibližně 9 % celosvětové populace, z toho přibližně 85 % osob ve věku 12 až 24 let (1). Typický je právě výskyt v období adolescence, nicméně akné může přetrvávat, nebo se objevit nově až v dospělosti. Toto onemocnění vzni-

ká kombinací faktorů zahrnujících nadměrnou produkci kožního mazu (seborhea), folikulární retenční hyperkeratózu, změny v mikrobiální flóře (zvýšená kolonizace *Cutibacterium acnes*) a imunitní procesy spojené se zánětem. Genetická predispozice a životní styl hrají ve vzniku akné neméně důležitou roli (2).

Podle přítomnosti základních morf (komedonů, papul, pustul, nodulů a cyst) lze rozlišovat několik typů akné. Nejčastěji se lze setkat

s komedogenním typem akné charakterizovaným přítomností uzavřených a/nebo otevřených komedonů. Uzavřený komedon vzniká v důsledku hromadění mazu a keratinocytů ve folikulu a je známý jako bílý komedon. Postupným plněním a rozšiřováním ústí folikulů se uzavřené komedony stávají otevřenými, jsou viditelné jako tmavě hnědé až černé rozšířené ústí folikulárních kanálů. Tato černá barva je způsobena oxidovaným pigmentem melaninem. Proliferace bakterie *Cutibacterium acnes* v pilosebaceózní jednotce může vyvolat zánětlivou reakci, což vede k tvorbě dalších typů lézí charakteristických pro akné. Jako papulopustulózní typ je označováno akné s přítomností papul (malé, červené pupínky v kůži) a pustul (zánětlivé léze obsahující hnis). Konglobátní akné je nejzávažnější forma doprovázená vznikem bolestivých nodulů, které mohou přetrvávat, a také u ní mohou být přítomny píštěle a hnisavá sekrece. Tento typ akné může vést k tvorbě hypertrofických nebo keloidních jizev, což jsou abnormální jizvy vznikající po hojení kožních lézí (3).

Cílem léčby akné je nejen zlepšit dermatologický stav pacienta, ale i zvýšit celkovou kvalitu jeho života, protože toto onemocnění je vedle estetické stránky mimo jiné spojeno se zvýšeným rizikem stigmatizace, šikany, deprese, úzkosti, špatného sebevědomí a sebevražedných myšlenek. Zlepšení kožních projevů lze dosáhnout potlačením všech příčinných faktorů akné: regulací nadměrné produkce kožního mazu, normalizací procesu keratinizace, omezením množení bakterií a zánětu. Tím dochází k redukci stávajících lézí (komedonů, papul, pustul, nodulů a cyst) i k omezení vzniku jizev a pozánětlivých hyperpigmentací, které jsou častým důsledkem těžších forem akné, respektive nedostatečně účinné léčby. Zlepšení celkového vzhledu a textury pokožky pak zahrnuje snížení erytému, zánětu a povrchových nepravidlostí. V neposlední řadě je třeba zlepšit psychickou pohodu pacientů, snížit úzkost a výskyt depresivních symptomů spojených s akné (4).

Tento přehledový článek má za cíl představit možnosti farmaceutické péče o pacienty s akné.

Záchyt pacientů s akné

Farmaceuti mohou být nápomocní pacientům s jakýmkoli stupněm akné, od lehčích po těžké formy tohoto onemocnění. Na základě symptomů mohou být schopni zachytit pacienty již s lehkými projevy akné a zajistit správnou péči o pokožku. Odeslání k lékaři je pak nezbytné při zjištění vážnějších forem akné, pokud má pacient větší počet komedonů, papul, uzlů nebo trpí tvorbou jizev. Díky lékařskému vyšetření lze rychle a efektivně identifikovat stupeň postižení kůže, předejít jeho zhoršení a minimalizovat vznik pigmentací a jizev. Rozlišení mírné formy akné od středně těžké a těžké formy spočívá v určení počtu a typu lézí, jejich lokalizaci a dopadu na pacienta. Mírná forma akné je charakterizována přítomností několika komedonů (černé a bílé tečky) a malého počtu papul a pustul (zánětlivé pupínky), které jsou převážně na obličeji a nejsou rozsáhlé ani bolestivé, a celkově nepůsobí výrazné estetické nebo psychologické problémy. Středně těžká forma akné zahrnuje větší množství komedonů, papul a pustul, obvykle více než 20–30 lézí, které se mohou vyskytovat i na dalších částech těla, jako jsou záda a hrudník. Tyto zánětlivé léze mohou být bolestivé a způsobují větší nepohodlí, přičemž představují viditelné estetické problémy a zvýšené riziko vzniku

jizev. Těžká forma akné se vyznačuje přítomností hlubokých cyst a nodulů, které jsou bolestivé a často vedou k tvorbě jizev, vysokým počtem lézí, často více než 50, postižících velké plochy kůže včetně obličeje, hrudníku a zad. Tento typ akné má významný dopad na estetiku a psychické zdraví pacientů a je zde vysoké riziko tvorby trvalých jizev a pigmentových změn (5, 6).

Farmakoterapeutické možnosti u akné

Výběr vhodné terapie závisí především na závažnosti akné, rozsahu postižení kůže, délce trvání onemocnění a předchozí léčbě. Klíčové je zahájit léčbu akné co nejdříve. Úspěch léčby je ovlivněn nejen intenzitou klinických projevů, ale také adherencí pacienta k dobře nastavené léčbě. To vyžaduje vedle správného používání léčiv také důkladné a opakované informování pacienta o povaze onemocnění, principech léčby, pravidelné péči o postiženou kůži a dalších režimových opatřeních.

Farmaceuti by proto měli být schopni poskytnout pomoc nejen při péči o mastnou pokožku v rámci léčby mírných forem akné, ale zároveň optimalizovat používání léčiv u středně těžkých až těžkých forem akné a maximalizovat účinky a minimalizovat rizika dané farmakoterapie. Nezbytná je podrobná znalost problematiky léčebné kosmetiky a lokální a systémové léčby využívané v léčbě akné, ať už pomocí volně prodejných léčivých přípravků nebo přípravků vázaných na lékařský předpis. Při tvorbě terapeutického plánu léčby akné je také třeba zohlednit mnohá nefarmakologická opatření, jakými jsou životní styl, úprava stravovacích návyků, pravidelná pohybová aktivita, nekouření, pracovní a školní povinnosti a psychologické potřeby pacienta tak, aby nastavený terapeutický plán byl kompatibilní s režimem pacienta, protože to hraje velkou roli v adherenci k léčbě (7).

Úprava životosprávy a snížení stresové zátěže jsou klíčovými součástmi léčebného přístupu k akné pleti. Doporučení týkající se stravy zahrnují eliminaci konzumace vitamínu B (především vysoké dávky B₆ a B₁₂) a redukci hmotnosti u obézních pacientů. Souvislost akné s konzumací mléka, mléčných výrobků a cukrů nebyla dosud prokázána, ale jejich omezení je možno doporučit dle tolerance každého jednotlivého pacienta. Je také vhodné vyhnout se nadměrnému pocení a mechanickému dráždění kůže. Kouření cigaret může zhoršovat zánětlivé procesy v kůži a zvýšit produkci mazu, proto je vhodné se ho u pacientů s akné vyvarovat. Alkohol může zvyšovat hladinu zánětlivých markerů v těle, což může vést k exacerbaci zánětlivých onemocnění kůže, včetně akné, a i zde je vhodné jeho konzumaci u pacientů s akné omezit (2, 4). Výhodou může být suplementace vybranými vitamíny a minerály, například vitamínem C, zinkem a selenem. Vhodné může být přidání prebiotik a probiotik (8, 9, 10). Edukace pacienta je nezbytnou součástí léčebného procesu, aby se minimalizovalo riziko recidivy akné.

Možným trendem může být v budoucnu genetické testování za účelem personalizované léčby akné, ale tato služba není toho času v České republice běžně hrazena veřejným zdravotním pojištěním. Genetické testování prostřednictvím neinvazivních metod (např. stěr z bukalní sliznice, vzorek slin) může odhalit specifické genetické predispozice, které ovlivňují reakci pacienta na různé léčebné postupy. Tento přístup umožňuje cílenou terapii, která může zahrnovat použití

specifických léčiv, jako jsou isotretinoidy, antibiotika nebo hormonální terapie, na základě genetického profilu pacienta (11, 12, 13).

Lokální léčba

Lokální farmakoterapie je spolu s mechanickým čištěním pleti základním pilířem léčby většiny mírných až středně těžkých forem akné. V terapii má roli preventivní nebo udržovací. K nejčastěji lokálně používaným léčivům patří antibiotika, azelaová kyselina, benzoylperoxid a retinoidy. Tato léčiva jsou dostupná zpravidla ve formě krémů, gelů nebo dermálních roztoků. Pro nejléččí formy akné s minimálním počtem kožních projevů je k dispozici také široký sortiment dermokosmetiky (viz dále).

Obecně musí být jakákoli lokální léčba užívána pravidelně. Před její aplikací je potřeba kůži pečlivě omýt vodou nebo jemným čistícím prostředkem na kůži a osušit. Viditelné zlepšení po zahájení lokální léčby lze očekávat zpravidla za šest až osm týdnů. Iritační potenciál retinoidů, azelaové kyseliny a benzoylperoxidu lze omezit poučením pacienta o nutnosti postupného prodlužování doby aplikace, přičemž je vhodné začít jedním přípravkem po kratší dobu během dne a po adaptaci a dobré snášenlivosti případně dobu aplikace prodlužovat a následně přidávat přípravek další. Lokální antibiotika pak lze doporučit pouze v akutní fázi léčby, a to vždy v kombinaci s jinými léčivy (viz dále) (14).

Lokální antibiotika

Lokální antibiotika redukuje počet bakterií v sebaceózním folikulu a působí protizánětlivě. Narůstající bakteriální rezistenci lze předcházet užíváním lokálních antibiotik ve fixních kombinacích s retinoidy, kyselinou azelaovou nebo benzoylperoxidem, a naopak se nedoporučuje kombinace se systémově podávanými antibiotiky (2). V České republice jsou dostupné registrované léčivé přípravky s erythromycinem a klindamycinem (Tab. 1). Erythromycin, tetracyklin a chloramfenikol jsou navíc k dispozici jako suroviny pro magistraliter přípravu (15). Lokální antibiotika v roztocích se snadno aplikují na rozsáhlejší oblasti kůže a rychle se vstřebávají, což zajišťuje jejich rychlý nástup účinku (16). Nežádoucí účinky lokálních antibiotik jsou obvykle minimální, nejčastěji zahrnují zarudnutí, mírné olupování a štipání, zejména při použití ethanolových roztoků. Doporučeno je začít s aplikací na malou plochu kůže po krátkou dobu, a pokud je dobře snášena, postupně prodlužovat dobu expozice a rozsah aplikace. Lokální antibiotika se užívají obvykle tři měsíce, výjimečně déle. Monoterapie lokálními antibiotiky není doporučena, naopak je kladen důraz na kombinování lokálních antibiotik s dalšími léčivy, jako jsou benzoylperoxid nebo retinoidy, aby se maximalizovala účinnost léčby a minimalizovalo riziko rezistence (2).

Azelaová kyselina

Kyselina azelaová vykazuje komedolytické, antibakteriální a protizánětlivé účinky. Její výhodou je také efekt na pigmentové skvrny, které často akné doprovázejí. V České republice je v současné době registrovaný jeden volně prodejný léčivý přípravek (Tab. 1) (15). Podle aktuálních doporučení pro léčbu akné je kyselina azelaová považována za vhodnou volbu i pro samoléčbu, zejména pro mírné až středně těžké formy akné, nicméně obecně není první volbou v léčbě akné.

Je doporučována jako alternativa nebo doplňková léčba k ostatním lokálním léčivům, a to zejména pro pacienty s citlivou pokožkou nebo s obavami ohledně pigmentace (1, 2). Kyselina azelaová se nanáší dvakrát denně (ráno a večer) dlouhodobě v rámci udržovací a preventivní léčby. Délka léčby se u jednotlivých pacientů liší dle závažnosti příznaků kožního onemocnění. Většinou lze očekávat výrazné zlepšení akné po čtyřech týdnech a pro získání dobrého účinku musí být kyselina azelaová používána pravidelně po dobu několika měsíců, a to až po dobu jednoho roku (17). V klinické praxi však může být užívána i několik let. Kyselina azelaová není fototoxická, ani není kontraindikována během těhotenství a kojení. Obvykle je dobře snášena, což z ní činí vhodnou volbu pro citlivější pokožku a pro dlouhodobou terapii. Jen vzácně se u osob s velmi citlivou pletí mohou objevit nežádoucí účinky podobné těm, které se vyskytují při léčbě retinoidy (suchost kůže, šupení, zarudnutí a pálení). V rámci minimalizace rizika těchto nežádoucích účinků je doporučeno začít s aplikací jednou denně, zpočátku pouze na několik hodin, a postupně podle tolerance aplikovat dvakrát denně. Stejně jako u retinoidů je nutné pacienty instruovat, aby se vyhnuli aplikaci kyseliny azelaové v oblastech kolem očí, nosu a úst, kde může dojít k většímu podráždění. Stejně tak je důležité pacienty upozornit na možnou interakci s dalšími přípravky, které mohou způsobit podráždění kůže, a nutnost vyvarovat se intenzivnímu čištění pleti (2, 18).

Benzoylperoxid

Benzoylperoxid je jednou ze základních látek používaných v péči o aknézní pokožku. Vykazuje inhibiční vliv na proliferaci buněk mazových žláz a antimikrobiální efekt, zejména proti *Cutibacterium acnes*. Kombinace s antibiotiky vede ke zvýšení účinnosti terapie při současném snížení rizika vzniku antibiotické rezistence. Benzoylperoxid vykazuje také keratolytický účinek, který je ale velmi slabý (1, 2). Na českém trhu je v současnosti dostupný v podobě volně prodejného léčivého přípravku ve dvou různých koncentracích (Tab. 1) (15), který je indikován pro pacienty s mírnými až středně těžkými formami akné. Nanáší se jednou až dvakrát denně na kůži omytou jemným čistícím prostředkem. Léčba je zahajována 5% koncentrací, přičemž při dobré toleranci lze přejít na 10% koncentraci. U pacientů s obzvláště citlivou pokožkou se doporučuje na začátku terapie používat léčivo pouze jednou denně navečer a postupně dle tolerance zvýšit dávku na dvakrát

Tab. 1. Registrované léčivé přípravky pro lokální použití v léčbě akné (k 20. 5. 2024) (15)

Účinné látky	Registrovaný název
adapalen	BELAKNE® crm, gel; DIFFERINE® crm
adapalen + benzoylperoxid	BELAKNE COMBI® gel; EPIDUO® gel, EPIDUO FORTE® gel
azelaová kyselina	SKINOREN® crm
benzoylperoxid	AKNEROXID® 5 a 10 % gel
erythromycin	AKNEMYCIN® drm sol, ung
erythromycin + zinkum-acetát dihydrát	ZINERYT® drm plv, sol
klindamycin-fosfát + benzoylperoxid	DUAC® gel
tretinoin + erythromycin	AKNEMYCIN PLUS® derm sol
tretinoin + klindamycin-fosfát	ACNATAC® gel
trifaroten	AKLIEF® crm

denně. Průměrná doba léčby je čtyři až deset týdnů. Nežádoucí účinky se projevují v závislosti na koncentraci benzoylperoxidu. Na počátku léčby může způsobit podráždění kůže projevující se pocitem pálení, erytémem a vysušením, které většinou vymizí během několika dnů. Výjimečně dochází k přetrvávajícímu silnému podráždění kůže nebo vzácně se vyskytující kontaktní alergii, přičemž v těchto případech je aplikaci potřeba ukončit. Současně s tímto léčivem není vhodné aplikovat jiné přípravky dráždivé nebo vysušující kůži (ostatní topické přípravky proti akné, přípravky obsahující alkohol, silně vysušující mýdla apod.). Benzoylperoxid je také fototoxický, proto je potřeba pacienta edukovat o nutnosti vyhnout se v průběhu léčby pobytu na slunci a návštěvám solária nebo je nutno aplikovat důsledně vhodnou fotoprotekci. Benzoylperoxid má odbarvovací účinky, a proto by neměl být používán na obočí, vousy, vlasy nebo v jejich těsné blízkosti. Může také zanechat skvrny na oblečení. Spolu s jeho aplikací nesmí být užívány jiné extrafoliační prostředky (9, 19, 20). Vzhledem k očekávané minimální systémové absorpci lze benzoylperoxid aplikovat na malé plochy i v graviditě a při kojení (14), nicméně nesmí být používán v posledním měsíci těhotenství (19, 21). Benzoylperoxid je často součástí dermokosmetiky určené k čištění a ošetřování mastné a aknézní pleti, obvykle v koncentraci 2,5–10 %, a i zde platí všechna výše uvedená doporučení.

Retinoidy

Retinoidy mají především komedolytické, antikomedogenní a keratolytické účinky. Novější retinoidy, jako např. adapalen, mají také účinky mírně protizánětlivé a sebestatické (1, 2). Na českém trhu jsou v současné době registrované k lokální aplikaci pouze dva monokompozitní a pět kombinovaných léčivých přípravků s retinoidy (Tab. 1) (15); všechny vázané na lékařský předpis. Kombinací s antibiotiky nebo benzoylperoxidem se posiluje účinnost jednotlivých látek a zároveň se redukuje některé nežádoucí účinky; u antibiotik především riziko bakteriální rezistence. Retinoidy se aplikují jedenkrát denně večer. Účinnost léčby by měla být zhodnocena po třech měsících léčby. Běžné nežádoucí účinky retinoidů zahrnují suchost kůže, šupení, zarudnutí, pálení a zvýšenou citlivost na sluneční záření (2). Z těchto důvodů je vhodné zahájit léčbu s nižší koncentrací retinoidu a dávkování postupně zvyšovat dle tolerance kůže, dále aplikovat léčbu na kratší dobu a postupně prodlužovat dobu expozice během dne. Také je vhodné retinoidy nejdříve aplikovat jen na malou část kůže a po vyhodnocení tolerance kůže aplikovat na větší kožní plochy a na noc. U jedinců s citlivou kůží je možné zvažovat kratší aplikaci během dne (například po dobu několika hodin) nebo dokonce tzv. minutovou léčbu (například pouze 15–30 minut denně). Pacienty je třeba upozornit na mírnou iritaci pokožky, která je standardní součástí léčebného procesu a obvykle odezní do jednoho až dvou týdnů. I přes iritaci je však nutné vytrvat a neukončit předčasně užívání (16, 22). Retinoidy není vhodné aplikovat v okolí očí, nosu a úst a na sliznice, kde může dojít ke zvýšenému riziku podráždění, a současně tato léčiva není vhodné aplikovat s jinými přípravky dráždivými nebo vysušujícími kůži, respektive je třeba se vyvarovat nadměrnému a intenzivnímu čištění pleti. Z důvodu fototoxicity a vyššího rizika ztenčování kůže by měli být pacienti poučeni o vhodnosti užívání ochranných prostředků proti slunečnímu záření. Lokální retinoidy jsou kontraindikovány v období

těhotenství i kojení. Zvláště velké obezřetnosti by měly dbát ženy v reprodukčním věku pro riziko vzniku vrozených vad. Pokud žena během lokální aplikace retinoidů otěhotní, není nutné graviditu ukončit. Je ale nutno přestat retinoidy aplikovat (2, 22).

Celková léčba

Systémová léčba akné je primárně indikována u těžkých a velmi těžkých forem akné, stejně jako u středně těžkých forem, kde kombinovaná lokální terapie nepřinesla očekávané zlepšení. K dispozici jsou tři základní skupiny léčiv: antibiotika, retinoidy a u žen hormonální přípravky s antiandrogeny. V případě celkové léčby se jedná vždy o terapii dlouhodobou (2).

Celkově podávaná antibiotika

Jsou používána u středně těžkých a těžkých forem akné s velkým počtem zánětlivých lézí a postižením nejen obličeje, ale i ramenou, zad a trupu. Hlavním účinkem antibiotik je jejich antimikrobiální a protizánětlivý efekt, který se projevuje snížením počtu zánětlivých lézí a omezením jejich tvorby. Antibiotika však nemají komedolytický účinek. První výsledky jsou obvykle patrné kolem čtvrtého týdne léčby, s výraznějším až optimálním účinkem nastupujícím přibližně mezi šestým a osmým týdnem, přičemž nedostatečná účinnost může být indikátorem bakteriální rezistence nebo nízké adherence pacienta k léčbě. Léčba antibiotiky by tedy neměla trvat méně než dva měsíce, a naopak by neměla přesáhnout čtyři až šest měsíců, neboť z dlouhodobého hlediska je nevýhodou častá recidiva aknézních projevů po vysazení antibiotik. Nejčastěji používanými skupinami jsou tetracykliny a makrolidy, které vykazují bakteriostatický efekt (2, 4).

Tetracykliny

Mezi zástupce tetracyklinů používaných pro léčbu akné patří např. doxycyklin, minocyklin a tetracyklin. V České republice je v současné době registrován pouze doxycyklin v perorální lékové formě (tablety) (15). Pro léčbu akné je běžně předepisován v dávkách od 50 mg jednou denně až do 100 mg dvakrát denně, a to v závislosti na závažnosti akné a reakci pacienta na léčbu. Doba léčby akné tetracyklinovými antibiotiky by měla být minimálně tři měsíce, obvykle se sestupným dávkováním (23). Doxycyklin je indikován od věku 12 let, neboť použití v nižších věkových kategoriích je spojeno mimo jiné s rizikem poškození zubní skloviny a nežádoucího zbarvení zubů a poškození kostí. Doxycyklin je dále teratogenní, proto je třeba zvýšené opatrnosti při podání ženám ve fertilním věku, je kontraindikován při kojení. Pro fototoxicitu nebývá zpravidla nasazován v letní sezóně a je nutné vyhybat se také návštěvám solárií, pobytům na horách apod. Pacientům by mělo být doporučeno případně používat opalovací krém s ochranným faktorem (SPF) 30 nebo vyšším. Mezi nežádoucí účinky patří např. gastrointestinální obtíže, jako je nevolnost, zvracení, průjem a bolesti břicha, které lze zmírnit užíváním léčiva s jídlem. Tetracykliny mohou také způsobovat vaginální kandidózu, což vyžaduje antimykotickou léčbu. Změny krevního obrazu jsou méně časté, ale závažné, a vyžadují jeho pravidelné monitorování. Tinnitus (ušní šelest) a bolesti hlavy jsou dalšími možnými nežádoucími účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování nebo změnu léčby (2,

24). Vstřebávání z trávicího traktu se snižuje při vazbě na ionty hořčíku a vápníku, proto je vhodné užívat tetracyklinová antibiotika s odstupem dvou hodin od ostatních léčiv (např. antacida) nebo potravin obsahujících tyto ionty (25, 26).

Makrolidy a linkosamidy

Aknózní projevy potlačují méně než tetracykliny, nicméně výhodou je absence teratogenity a fototoxicity a tím možnost jejich použití v graviditě a v letních měsících. Mezi zástupce používané pro léčbu akné patří azithromycin, erythromycin a klindamycin (2). V České republice jsou v současné době registrované pro systémovou léčbu pouze azithromycin a klindamycin (15). Azithromycin je obvykle podáván perorálně ve formě tablet nebo tekuté suspenze nezávisle na jídle. Pro léčbu akné se obvykle podává v nižších dávkách po delší dobu; dle souhrnu o léčivém přípravku je doporučeno podávat 500 mg jednou týdně po dobu 8–12 týdnů nebo 250 mg denně po dobu 3 dnů s opakováním každý týden po dobu několika týdnů (27). Nicméně v klinické praxi je typicky využíváno pulzní dávkování azithromycinu – 500 mg denně po 4 dny s následnou desetidenní pauzou bez léčby. Tento cyklus je opakován čtyřikrát, celková doba léčby je tedy 8 týdnů a může být i prodloužena (28). Významnější zlepšení akné lze vidět po šesti až osmi týdnech pravidelného užívání a plný terapeutický efekt může být dosažen po 12 týdnech léčby. Při používání azithromycinu se mohou objevit běžné nežádoucí účinky (gastrointestinální obtíže, bolest hlavy apod.), které mohou postupně s délkou léčby odeznít. Byly však hlášeny i závažné kožní reakce a syndrom DRESS, při jejichž výskytu je třeba léčivo okamžitě vysadit a znovu již nepoužívat (2, 27).

Linkosamidové antibiotikum klindamycin je dostupné ve formě tobolek a perorálního roztoku. Při léčbě akné se používá zcela výjimečně. Může být indikován v závažnějších případech nebo při neúčinnosti jiných léčiv. U dospělých se používá 150–300 mg každých 6 hodin, při těžších infekcích může být dávka zvýšena na 300–450 mg každých 6 hodin. U dětí je klindamycin dávkován dle tělesné hmotnosti – obvykle 10–20 mg/kg/den rozdělených do 3 až 4 dávek. Nástup účinku klindamycinu při léčbě akné může být zaznamenán již během několika dní a terapeutický efekt nastupuje během čtyř až osmi týdnů (2, 28). Mezi nejčastější nežádoucí účinky klindamycinu patří gastrointestinální obtíže (průjem, nevolnost, zvracení, bolesti břicha apod.), které jsou běžné a lze je zmírnit užíváním léčiva s jídlem a zapíjet jej dostatečným množstvím vody. Pokud se objeví těžký nebo přetrvávající průjem, může to být známka pseudomembranózní kolitidy, což vyžaduje okamžitou lékařskou péči a případně ukončení léčby klindamycinem (2, 29, 30). Dalším rizikem jsou alergické reakce, které mohou zahrnovat vyrážku, svědění, kopřivku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, což může způsobit potíže s dýcháním. Pokud se objeví příznaky alergické reakce, je třeba okamžitě přerušit užívání klindamycinu a vyhledat lékařskou pomoc (29, 30). Hepatotoxicita patří mezi méně časté, avšak závažné nežádoucí účinky vyžadující pravidelné monitorování jaterních funkcí během léčby. Pokud jsou zjištěny abnormální hodnoty, může být nutné přerušit léčbu a přehodnotit terapeutický plán (2, 30).

Celkově lze říci, že klindamycin je jednoznačně vhodnější pro lokální léčbu akné, zatímco azithromycin je většinou vhodnější jako systémové

antibiotikum. Azithromycin je považován za bezpečnější volbu pro většinu pacientů bez srdečních komplikací (2, 29). Obě antibiotika by měla být používána v kombinaci s jinými léčivy, jako je benzoylperoxid, kyselina azelaová nebo retinoidy, aby se snížilo riziko vzniku bakteriální rezistence a zvýšila účinnost léčby (2, 31).

Retinoidy

Neúčinnějším systémovým léčivem používaným při léčbě akné je isotretinoin. Aktuálně jsou dostupné léčivé přípravky AKNENORMIN®, ASOTIORGA®, CURACNÉ®, ISOTRETINOIN BAILLEUL® a ISOTRETINOIN BELUPO®, nejčastěji ve formě perorálních tobolek (15). Účinek isotretinoinu je komplexní, tzn. ovlivňuje v podstatě všechny hlavní části patogenetického řetězce vzniku akné. Je indikován k terapii těžkých a rezistentních forem akné a podle typu akné se liší dávkování. Jeho účinek může být patrný již během několika týdnů, nicméně výrazné zlepšení se projeví zhruba po dvou až třech měsících užívání a úplný terapeutický efekt lze očekávat po dokončení léčebného cyklu (obvykle za 8–10 měsíců nebo i déle). Je doporučeno, aby délka léčby trvala do kompletního zhojení a následně jeden až tři měsíce navíc. Biologická dostupnost isotretinoinu je až dvojnásobně zvýšena, pokud je podáván s tučnou stravou nebo mlékem. Isotretinoin je většinou velmi dobře tolerován. Může mít některé nežádoucí účinky, o nichž je pacienta nutno edukovat před nasazením i v průběhu léčby, a kterým je třeba dle možností předcházet, eventuálně je pečlivě monitorovat. Nejzávažnějším rizikem je teratogenita a embryotoxicita, proto je u žen ve fertilním věku nutné důsledné užívání antikoncepce. U mužů v terapeutických dávkách neovlivňuje plodnost a neohrožuje vznik ani vývoj embrya (2, 32). Isotretinoin může paradoxně způsobit dermatologické nežádoucí účinky, mezi něž patří suchost rtů a kůže, zarudnutí a podráždění kůže. Těm lze předcházet používáním hydratačních krémů a balzámů na rty. Zvýšená citlivost kůže na sluneční záření vyžaduje aplikaci nemastných opalovacích krémů s vysokým SPF a nošení ochranného oděvu. Další časté nežádoucí účinky zahrnují krvácení z nosu, které lze zmírnit použitím zvlhčujících nosních sprejů a udržováním vlhkosti v zevním prostředí, a suchost očí a zhoršení nočního vidění, kterým lze předcházet používáním umělých slz a vyhýbáním se řízení v noci. Isotretinoin může dále způsobovat bolest hlavy, svalů a kloubů, což může vyžadovat úpravu dávkování nebo přerušování fyzické aktivity, případně užívání neopioidních analgetik. Riziko zvýšené hladiny tuků v krvi a zvýšené hladiny jaterních enzymů je třeba pravidelně monitorovat (2, 29, 32).

Kombinované hormonální léčivé přípravky

V léčbě akné u žen lze využít i antiandrogenního účinku kombinované perorální antikoncepce, a to dle typu obsaženého progestinu s antiandrogenním působením. Mezi nejčastěji používané antiandrogeny při léčbě akné se řadí cyproteron acetát (CPA), jehož antiandrogenní efekt je nejvýraznější. Dále je často používán dienogest (asi 40 % antiandrogenního účinku CPA) a chlormadinon acetát (30–40 % účinku CPA). První dva jmenované patří do skupiny se schválenou indikací k léčbě akné. Drospirenon má kromě antiandrogenní i anti-mineralokortikoidní aktivitu. Výjimečně lze užít i progestin s reziduální

androgenní aktivitou – levonorgestrel (v kontracepčních dávkách není dle literatury antiandrogenní aktivita vyjádřena) a léčivé přípravky s minimální androgenní aktivitou – norgestimát a desogestrel (4, 33, 34). Užívání kombinované hormonální antikoncepce je v léčbě akné dlouhodobé, neboť při užívání kratším než jeden rok dochází k častým recidivám. Léčebný efekt přitom nastupuje po několika měsících. Před nasazením léčby je nutné pečlivě odebrat anamnézu pacientek z důvodu mnohých rizik spojených s hormonální antikoncepcí a tato rizika v průběhu léčby monitorovat (35). Detailní popis nežádoucích účinků, kontraindikací a lékových interakcí je však nad rámec předkládaného článku.

Dermokosmetika

Vymezení pojmu

Pojmy jako dermokosmetika nebo léčebná kosmetika česká ani evropská legislativa nedefinuje, nicméně tyto pojmy jsou v klinické praxi běžně používány. Jak zdravotničtí pracovníci, tak pacienti mají mnohdy od dermokosmetiky jiná očekávání, neboť je vnímána jako speciální kategorie kosmetiky, která splňuje nej přísnější požadavky farmaceutického průmyslu. Tzv. dermokosmetika, na rozdíl od běžných kosmetických přípravků určených pro estetickou a povrchovou péči o pleť a vlasy, je založena na vědeckých poznatcích a její výroba dbá na kvalitu vstupních i výstupních produktů. Dermokosmetika může vykazovat terapeutický účinek, nicméně nesmí být prezentována tak, že ho má, tj. nesmí ho deklarovat. Dermokosmetika nesmí používat tvrzení, která jsou charakteristická pro léčivé přípravky, veterinární přípravky, zdravotnické prostředky nebo biocidní přípravky. Pokud výrobce nebo prodejce chce používat tvrzení, která jsou obvykle spojována s jinými kategoriemi výrobků, může požádat o změnu registrace a klasifikaci výrobku pro tuto kategorii. Legislativa definuje kosmetické přípravky jako látky nebo směsi určené pro styk s vnějšími částmi lidského těla nebo se zuby a sliznicemi ústní dutiny. Jejich použití je zaměřeno na čištění, parfemaci, změnu vzhledu, ochranu a udržování vnějších částí lidského těla v dobrém stavu nebo úpravu tělesných pachů (36). Základní povinnosti výrobců kosmetických přípravků jsou stanoveny v nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1223/2009, které upravuje výrobu, označování a propagaci těchto přípravků. Toto nařízení zakazuje používání textů, názvů, ochranných známek nebo obrazů, které by přípravkům přisuzovaly vlastnosti, které nemají. V České republice se kosmetické přípravky řídí především zákonem č. 84/2001 Sb., o ochraně spotřebitele. Tento zákon implementuje evropské směrnice týkající se kosmetických přípravků. Pokud se výrobce rozhodne prezentovat svůj přípravek jako dermokosmetiku, musí dodržovat stejné legislativní požadavky jako pro běžné kosmetické přípravky. Výrobci však kladou větší důraz na podporu řešení různých dermatologických stavů, jako je například účinnost v léčbě akné, ekzémů nebo jiných kožních problémů, což může vyžadovat specifické protokoly v rámci testování. Za výrobu kosmetiky zodpovídají experti z dermatologie, farmacie a dalších oborů (37, 38, 39, 40, 41). Jak je ale z výše uvedeného zřejmé, tenká linie mezi kosmetickým a dermokosmetickým výrobkem stojí pouze na důvěře ve vyjádření výrobce dermokosmetiky.

Dermokosmetika u akné

Správně zvolený typ dermokosmetiky a doporučení k péči o mastnou/aknézní pokožku mohou samy o sobě vést k významnému zlepšení stavu pokožky. Vhodně zvolená dermokosmetika může minimalizovat nežádoucí účinky léčiv užívaných k léčbě akné a může synergicky působit s léčivými a zvyšovat tak efektivitu terapie. Při výběru vhodné dermokosmetiky pro osoby s akné je důležité vzít v úvahu, že se jedná o problematický typ pokožky. Je tedy nutné vybírat přípravky bez obsahu dráždivých a komedogenních látek, které by mohly stav pokožky zhoršovat. Komedogennost látek označuje schopnost proniknout do folikulu a vyvolat „retenční hyperkeratózu“. Podle publikované literatury se však komedogenní potenciál různých látek může výrazně lišit. Mezi nejčastěji uváděné látky vedoucí ke vzniku komedonů patří kakaový olej, kokosový olej, lněný olej, acetylovaný tuk z ovčí vlny a některé isopropylestery a myristylestery (9, 42). Při hodnocení komedogenního potenciálu kosmetického přípravku nebo dermokosmetiky je proto důležité zvážit poměrné zastoupení komedogenních látek v samotných přípravcích. Pokud je komedogenní látka přítomna pouze v malém množství, nemělo by dojít k rozvinutí komedogenního účinku. Na druhou stranu, i látky s nízkým komedogenním potenciálem mohou způsobit vznik komedonů. Z tohoto důvodu je vhodné osobám se sklonem k akné doporučit, aby před použitím jakéhokoli kosmetického přípravku/dermokosmetiky, včetně těch označených jako „nekomedogenní“, provedli testování na malé části pokožky, aby minimalizovali riziko nežádoucích účinků. Použití okluzivních látek, jako jsou lipofilní přípravky obsahující vazelinu, tuk z ovčí vlny, silikonu nebo minerální oleje, může také přispět ke zhoršení projevů akné. Tyto látky vytvářejí okluzivní vrstvu na pokožce, což může vést k nerovnováze kožního mikrobiomu. Okluzivní vrstva může usnadnit kolonizaci folikulů bakterií *Cutibacterium acnes* a tím i rozvoj zánětlivých reakcí. Proto je vhodné se jim při výběru kosmetických přípravků/dermokosmetiky pro pacienty s akné vyvarovat (43).

Doporučení v rámci péče o pokožku s predispozicí k akné s využitím dermokosmetiky zdůrazňuje význam každodenního režimu. Zahrnuje neodmyslitelné kroky jako čištění, tonizaci, hydrataci a aplikaci aktivních látek určených k péči o problematickou aknézní pokožku. Důležitost je též kladena na správný výběr fotoprotekčního přípravku s odpovídajícím (SPF), který může minimalizovat negativní vliv UV záření na pokožku. Následně je zejména u mastné a aknézní pokožky kladen důraz na korekci vzhledu pleti. Běžný den tak často vyžaduje vhodné použití korekčních prostředků k odstranění nadměrného mazu, maskování nevzhledných lézí, podrážděných oblastí a případných jizev (9, 44).

Čištění a tonizace

Prvním a nezbytným krokem v péči o mastnou a aknézní pokožku je její každodenní čištění, které by ideálně mělo probíhat dvakrát denně, ráno a večer. Agresivní čištění kůže může naopak akné zhoršovat, zatímco jemné a šetrné čištění vhodnými prostředky může mírnit projevy onemocnění. Proto je důležité provádět lehké a šetrné čištění pleti pomocí nekomedogenních, neiritujících a nealergizujících čistících přípravků, které respektují rovnováhu pokožky a minimalizují riziko dalšího podráždění či vzniku nových nežádoucích reakcí. K tomuto účelu se

Tab. 2. Účinek vybraných aktivních látek obsažených v dermokosmetice nebo volně prodejných léčivých přípravcích (44)

	Sebastatický	Keratolytický	Antimikrobiálně působící	Protizánětlivý
Alfa-hydroxykyseliny		×		
Azelaová kyselina	×	×	×	×
Benzoylperoxid	×	×	×	×
Laurová kyselina			×	
Nikotinamid	×			×
Polyhydroxykyseliny		×		
Salicylová kyselina		×		×
Zinečnaté sloučeniny		×	×	×
Síra		×	×	

využívají různé čisticí přípravky, včetně klasických mýdel určených pro aknézní pleť a syndetů, micelárních vod, čisticích roztoků, gelů a pěn, které disponují vyšší koncentrací tenzidů než micelární vody a jsou tudíž účinnější při odstraňování kožního mazu a nečistot. Většina z nich je ale spojena s vysokou dráždivostí pokožky, proto je nutné vybírat přípravky s minimem tenzidů nebo přípravky s tenzidy nedráždivé povahy (sarkosináty, tauráty, laktyláty...). Tenzidy mohou narušit kožní lipidovou bariéru odstraňováním lipidů z mezibuněčných prostor, což je typické zejména pro tenzidy s malou molekulovou hmotností a malé micely. Řešením je použití kombinace různých typů tenzidů nebo polymerních tenzidů, což může minimalizovat negativní vlivy na kožní bariéru a zachovat účinnost čisticího přípravku.

Tonizací je dosaženo dokonalého dočištění a osvěžení pokožky. Využívají se pleťová tonika. Jedná se o důležitý mezikrok v péči o pleť, který by neměl být opomíjen. Díky jemnému stažení pórů dochází nejen k estetickému zlepšení vzhledu pleti, ale také k omezení rizika pronikání nečistot do kožních struktur. Pro mastnou a aknézní pokožku jsou vhodná tonika obsahující adstringentní a antibakteriální látky z extraktů rostlin, jako je aloe vera, heřmánek, echinacea, hřebíček, vilín virginský či čajovník čínský. Pouze po řádném vyčištění a tonizaci je pokožka připravena na další krok péče, a to aplikaci léčivého/kosmetického přípravku (9, 44).

Aplikace aktivních látek

Aktivní látky jsou vedle léčivých přípravků (viz lokální terapie – benzoylperoxid a kyselina azelaová) obsaženy i v dermokosmetice. Jsou klasifikovány a rozděleny podle mechanismu účinku (Tab. 2) (44). Volba konkrétní látky, případně jejich kombinace, je pak dána formou akné a stupněm postižení pleti. Využití léčivých přípravků, které jsou účinné při zlepšování stavu akné, může být prospěšné jak při mírných formách akné, tak i pro udržení stavu remise po období výrazného zlepšení pokožky pod lékařským dohledem dermatologa. Toto platí zejména v případě mastné pleti, kdy je prevence dalších projevů akné

zásadní. Dermokosmetiku je vhodné doporučovat zejména pro prevenci akné a udržování zdravé pokožky, a to díky jejímu vhodnějšímu složení a obsahu aktivních látek. Dermokosmetika může být ideální pro pacienty s mírnými formami akné nebo pro udržovací terapii po zlepšení stavu pokožky po aplikaci léčiv. Její použití je méně rizikové z hlediska podráždění pokožky a je vhodné pro každodenní péči. Na druhé straně jsou volně prodejné léčivé přípravky účinnější v rámci vlastního průběhu onemocnění mírných až středně těžkých forem akné, jelikož poskytují rychlejší a cílenější léčbu, která je vhodná pro pacienty s aktivními projevy akné. Jejich nepodání by mohlo vést k riziku z prodlení (2, 40, 45).

Závěr

Akné představuje často dlouhodobý problém doprovázený řadou estetických, psychických i sociálních komplikací. Léčba tohoto onemocnění pak nabízí širokou škálu možností od volně prodejných léčiv, léčiv na lékařský předpis, dermokosmetiky a nefarmakologických opatření. Z těchto důvodů hraje farmaceut nezastupitelnou roli v péči o pacienty s akné. Lékárny jsou jednak mnohdy prvním místem záchytu pacientů s akné s možností včasného odeslání k lékaři, jednak se farmaceut uplatňuje v prevenci akné, volbě vhodných terapeutických možností u pacientů s lehkými formami akné, a v optimalizaci farmakoterapie indikované pro konkrétní pacienty co do maximalizace účinku a minimalizace rizik podávaných léčiv. Nejčastěji se lze setkat s pacienty na lokální léčbě, která má určitá specifika stran aplikace topických forem a s tím spojenou nepříjemnou iritací pokožky. Navíc je třeba vedle aplikace aktivních látek doplnit léčbu vhodným čištěním, tonizací a korekcí pleti a režimovými opatřeními. To s sebou nese nároky na adherenci pacienta k léčbě, které mohou být ještě vyšší, jedná-li se typicky o pacienta v adolescentním věku. U systémové terapie musí farmaceut podpořit pacienta v užívání vhodných dávkových režimů po dostatečně dlouhou dobu a zároveň zmírnit potenciální obavy z nežádoucích účinků, které nemusí být časté, ale mohou být závažné.

LITERATURA

1. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of acne vulgaris: a review. *Jama*. 2021;326(20):2055-2067.
2. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024;90(5):1006-e1.
3. Obstová I. Etiopatogeneze a terapie acne vulgaris. *Dermatol Pro Praxi*. [Internet]. 2015;9(3):111-115.
4. Gollnick H, Zouboulis CC. Acne vulgaris: Overview of management. In: UpToDate. 2024. Available from <https://www.uptodate.com/contents/acne-vulgaris-overview-of-management>.
5. Shen YC, Chiu WK, Kang YN, et al. Microneedling monotherapy for acne scar: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2022;46(4):1913-1922.
6. Dalgard F, Gieler U, Holm J, et al. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: results from a population survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(5):746-751.
7. Whittlesea C, Hodson K. (Eds.). *Clinical Pharmacy and Therapeutics E-Book: Clinical Pharmacy and Therapeutics E-Book*. Elsevier Health Sciences. 2018.

8. França K. Topical probiotics in dermatological therapy and skincare: a concise review. *Dermatology and therapy*. 2021;11(1):71-77.
9. Pavelková M. Mastná pleť a akné – co doporučit v lékárně? *Dermatol Praxi*. 2022;18(3):170-174.
10. Podgórska A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, et al. Acne vulgaris and intake of selected dietary nutrients – a summary of information. In *Healthcare*. 2021;9(6):668.
11. Kent DM, Steyerberg E, Van Klaveren D. Personalized evidence based medicine: predictive approaches to heterogeneous treatment effects. *Bmj*. 2018: 363.
12. Mitchell BL, Saklatvala JR, Dand N, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies 29 new acne susceptibility loci. *Nature communications*. 2022;13(1):702.
13. Fagron Genomics. AcneTest – DNA analýza pro léčbu akné na míru pacienta. Available from <https://www.fagron-genomics.cz/ancetest-dna-analyza-pro-lecbu-akne-na-miru-pacienta>.
14. Vantuchová MY. Lokální léčba akné. *Dermatol Pro Praxi*. 2014;8(4):140-143.
15. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
16. Dallo M, Patel K, Hebert AA. Topical antibiotic treatment in dermatology. *Antibiotics*. 2023;12(2):188.
17. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Skinoren krém: Souhrn údajů o přípravku (SPC). Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0022032>.
18. Nevoralová Z. Nežádoucí účinky léčby akné a jejich řešení. *Dermatol Pro Praxi*. 2021;15(1):19-27.
19. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Akneroxid: Souhrn údajů o přípravku (SPC). Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC175003.pdf&type=spc&as=akneroxid-spc>.
20. Macháčková MK. Lokální léčba akné vulgaris. *Dermatol Pro Praxi*. 2018;12(2):78-80.
21. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs, et al. Treatment of acne in pregnancy. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2016;29(2):254-262.
22. Nevoralová MZ. Udržovací léčba akné. *Dermatol Pro Praxi*. 2016;10(1):10-15.
23. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2011;4(2): 40.
24. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(5):S1-S50.
25. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Deoxymykoin: Souhrn údajů o přípravku (SPC). Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0090986&tab=prices>.
26. Greenberger NJ. Absorption of tetracyclines: interference by iron. *Annals of Internal Medicine*. 1971;74(5):792-793.
27. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Azitrox, Sumamed: Souhrn údajů o přípravku (SPC). Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0090986&tab=prices>.
28. Hrouzková MA. Současné přístupy k léčbě papulopustulózní akné. *Dermatologie pro praxi*. 2016;10(3):112-116.
29. Mavranzouli I, Daly CH, Welton NJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2022;187(5):639-649.
30. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dalacin C: Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0090986&tab=prices>.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Management of acne vulgaris: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2021;374:n1800.
32. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Aknenormin, Curakné: Souhrn údajů o přípravku (SPC). Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0090986&tab=prices>.
33. Rulcová J, Nevoralová Z, Benáková N. Obličejové dermatózy. *Mladá fronta*. 2016.
34. Allen RH Combined estrogen-progestin oral contraceptives: patient selection, counseling, and use. UpToDate, Waltham, MA. 2022. Available from <https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-oral-contraceptives-patient-selection-counseling-and-use>.
35. DermNet. Anti-androgen therapy: Hormonal treatment for acne and hirsutism. 2023. Available from <https://dermnetnz.org/topics/anti-androgen-therapy>.
36. Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů. Available from <https://www.zakonyprolid.cz/cs/2000-258>.
37. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1223/2009 ze dne 30. listopadu 2009 o kosmetických přípravcích. Available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX%3A32009R1223>.
38. Nařízení Komise (EU) č. 655/2013 ze dne 10. července 2013, kterým se stanoví společná kritéria pro zdůvodnění tvrzení používaných ve vztahu ke kosmetickým výrobkům. Available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX%3A32013R0655>.
39. Tan J, Bhat K, Hoeger PH, et al. The role and benefits of dermocosmetics in acne management in Japan. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(7):1423-1433.
40. Araviiskaia E, Dreno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016;30(6):926-935.
41. Saint-Leger D. Cosmeceuticals. Of men, science and laws. *Int J Cosmet Sci*. 2012;34(5):396-401.
42. Schäfer N, Sobczyk M, Burczyk D, et al. Possibilities of using vegetable oils in acne skin care. *Aesth Cosmetol Med*. 2022;11(2):49-54.
43. Kovács A, Péter-Héderi D, Perei K, et al. Effects of formulation excipients on skin barrier function in creams used in pediatric care. *Pharmaceutics*. 2020;12(729):1-15.
44. Nevoralová MZ. Úloha dermocosmetiky v léčbě akné. *Dermatol Pro Praxi*. 2020;14(1):23-27.
45. Araviiskaia E, Lopez Esteban JL, Pincelli C. Dermocosmetics: Beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(1):3-10.



19.
kongres
Praktického
lékárenství

11.–12. 4. 2025
OLMOUC



SAVE
THE
DATE

Připravované tematické bloky:

- **Medicamenta nova**
- **Aktuality z práva**
- **Moderní přístupy v péči o pacienty s kardiovaskulárními onemocněními**
- **Nové léky v terapii diabetu**
- **Dermatologie v praxi: Trendy a léčebné možnosti**
- **Novinky v gastroenterologii**
- **Pokroky ve farmacii**

Místo konání:
Clarion Congress Hotel Olomouc
Jeremenkova 36, 779 00 Olomouc



Pokožka s rosaceou a její léčba

Magdalena Ryšavá¹, Renata Žáková²

¹Pracoviště klinické farmacie, Nemocnice Milosrdných bratří, Brno

²Úsek klinické farmacie, Lékárna Nemocnice Jihlava

Až jednu pětinu pacientů v ordinacích praktických lékařů tvoří pacienti s kožním onemocněním. Mezi závažnější z nich se řadí růžovka (rosacea), která pacientům dokáže významně snížit kvalitu života a zvýšit výskyt psychosociálních poruch (deprese, úzkost, sociální izolace). Onemocnění postihuje okolo 10 % populace. Úspěšná dermatologická léčba rosacey představuje komplexní proces zahrnující správnou diagnostickou rozvahu a volbu vhodného terapeutického postupu. Řídí se především závažností projevů, psychickým dopadem choroby na pacienta a jeho compliance k léčbě. Primárně je třeba omezit provokační faktory, jako podpůrnou a doplňkovou léčbu lze volit dermokosmetiku dostupnou v lékárně, výsledky farmakologické léčby nebývají mnohdy uspokojivé.

Klíčová slova: rosacea, růžovka, dermatóza, dermokosmetika.

Current pharmacotherapy of rosacea

Up to one-fifth of patients in GP surgeries have skin diseases. One of the most serious is rosacea, which can significantly reduce quality of life and increase the incidence of psychosocial disorders (depression, anxiety, social isolation) in patients with this disease. The prevalence of the disease is reported to be around 10 %. Successful dermatological treatment of rosacea is a complex process involving a correct diagnostic assessment, choosing an appropriate therapeutic approach for the patient. It is mainly guided by the severity of symptoms, the psychological impact on the patient and the compliance to treatment. Primarily, provocative factors should be reduced, and dermocosmetics available in the pharmacy can be used as a supportive and complementary treatment. The results of pharmacological treatment are often unsatisfactory.

Key words: rosacea, facial erythrosis, dermatosis, dermocosmetics.

Rosacea je chronické, zánětlivé, multifaktoriální kožní onemocnění, které postihuje drobné cévy nosu, brady a tváří. Je klasifikována do čtyř subtypů, které v sebe mohou různě přecházet (erytematoteleangiektatický, fymatózní, okulární a papulopustulózní). Podobně jako u atopie je pro toto onemocnění charakteristické střídání fáze remise a vzplanutí (flare-up). Na vzniku onemocnění se podílí jednak genetické predispozice (15 %), porucha kožní bariéry, ultrafialové záření, oxidativní stres s volnými kyslíkovými radikály či mikrobiální kolonizace patogenem *Demodex folliculorum*, důležitou roli však sehrává také dysregulace nespecifické (vrozené) imunity s abnormální imunitní odpovědí. Jejím důsledkem je zánět, který způsobuje rozšíření cév (zarudnutí), ale také dráždění nervových zakončení (pálení, brnění). Zánětlivá reakce podporuje tvorbu nových cév (angiogeneze), vzniká cévní hyperreaktivita (aktivní vazodilatace), abnormality kožní vaskulární homeostázy a zvyšuje se pohotovost k zánětu. Postupně dochází k prohloubení

poškození pojivové tkáně do hlubších vrstev kůže. Průběh onemocnění je v podstatě „bludný kruh“, neboť jednotlivé kroky se mezi sebou vzájemně prolínají a vždy se vrací k počátku – hyperangiogenezi.

Onemocnění je častější u osob fototypu I a II, nejvyšší incidence onemocnění je však po 50. roce života, kdy jsou obě pohlaví postižena stejně. V dospělosti bývá primárně zasažena střední část obličeje, méně často pak kůže krku, hlavy, proximální části hrudníku a velmi ojediněle končetiny.

Mezi primární projevy onemocnění, které bývají zpočátku přechodné, patří zarudnutí (blushing), návaly horka, teleangiektázie, v pozdějších stadiích papuly a/nebo pustuly, cysty a noduly provázené hyperplazií mazových žláz (vzhled jako u aknézní pleti, rosaceu však nedoprovází ucpané póry, pleť je spíše suchá než mastná a pupínky nezanechávají jizvy).

Do sekundárních projevů řadíme pálení, štípání, tvorbu ložisek, suchost, otoky a oční manifestace (pálení či pocit suchých očí, citli-

Obr. 1. Erytematoteleangiektatický typ**Obr. 2.** Papulopustulózní typ**Obr. 3.** Okulární typ**Obr. 4.** Fymatózní typ

vost na světlo atd.), které mohou vést k tvorbě ječných zrn a zánětu spojivek. V nejzávažnějších případech může pleť zesilovat a vytvářet nadbytečnou tkáň, nejčastěji v oblasti nosu (rhinophyma). Nos vypadá větší a může u ostatních vyvolávat dojem, že postižení jsou alkoholici. Muži bývají nejčastěji postiženi právě na nose (fymatózní forma), oční příznaky můžeme pozorovat až u 60 % nemocných.

Aktuální data ze studií

Recentní studie poukazují na zvýšené riziko rozvoje demence Alzheimerova typu, dále souvislost se vznikem neurologických potíží (pálení, bolestivost postižené oblasti), migrén a neuropsychiatrických syndromů (1).

Data existují také pro asociaci s Parkinsonovou chorobou (2) a častějšími kardiovaskulárními onemocněními (3). Ze studií vyplývá i možná souvislost onemocnění s infekcí *Helicobacter pylori*, není však zcela

Tab. 1. Vliv provokačních faktorů na rosaceu

provokační faktor	vliv na rosaceu (%)
emoční stres	81%
teplé počasí	79%
vítr	75%
fyzická námaha	57%
slunce	56%
konzumace alkoholu	52%
horká koupel	51%
chladné počasí	46%
pikantní jídlo	45%
vlhkost	44%
teplé nápoje	36%
nevhodná kosmetika	27%
některé léky	15%
mléčné produkty	8%

jasné, zda se patogen přímo podílí na vzniku onemocnění nebo pouze zhoršuje příznaky a zda jeho vyléčení souvisí s antioxidačním efektem metronidazolu nebo působení H₂ antagonistů oproti samotné eradikaci mikrobi (4, 5, 6). Nová studie z Jižní Koreje uvádí souvislost mezi užíváním inhibitorů protonové pumpy, antagonistů H₂ receptorů a zvýšeným rizikem vzniku růžovky (7).

Zajímavé výsledky přinesly studie Mills a Marks (8), které ukazují, že incidence rosacey je daleko vyšší u bývalých kuřáků a celoživotních nekuřáků, než u stávajících kuřáků. Vysvětlením může být protizánětlivý efekt cigaretového kouře a nepatrný efekt na redukci začervenání obličeje.

Co se týče léčby, doposud nebyla známa jasná patogenese onemocnění, proto se léčba zaměřovala především na řešení projevů bez jasného pochopení patofyziologie. V posledních letech se však zdá, že se v terapii přechází od empirie k cílené léčbě se snahou o pochopení patogenese nemoci, kdy může být léčba zaměřena přímo na dané spouštěče. Moderní léčba přináší nemocnému výraznou pomoc, jak udržet rosaceu pod kontrolou, je však dlouhodobá a symptomatická, neboť onemocnění je stále nevyléčitelné. Cílem je zvýšit kvalitu života pacientů na nejvyšší možnou úroveň, pacienty je však nutno upozornit na chronicitu onemocnění (dlouhodobá léčba i po zhojení viditelných projevů) a compliance k léčbě.

U každého pacienta totiž převažuje jiný z faktorů, proto je nutné terapii striktně individualizovat.

Farmakologická léčba

A. lokální

Stěžejní místo lokální terapie je primárně v počáteční fázi onemocnění a u lehkých až středně těžkých projevů, zároveň může být i doplňkem systémové léčby. Důležitou roli hraje také v udržovací fázi onemocnění a ve stadiu prevence. Během posledních pěti let byly testovány i další látky, které ale lze ve většině případů použít pouze off-label nebo nejsou v ČR dostupné – antimikrobiální peptid omiganan (dokončena fáze III. KH), asivatrep (antagonista TRPV1) nebo recentně FDA schválený enkapsulovaný benzoylperoxid pro redukci erytému a zánětlivých lézí. Dále byl testován sarecyklin, secukinumab, trametinib, iPDE4 aj. (9).

Tab. 2. Farmakologická léčba rosacey dle subtypu

Subtyp	Lokální léčba	Systémová léčba	Další možnosti terapie
erytematotele-angiektatický	BRI, AZE, dermokosmetika	KLON, KARV, PRO	fotoprotekce, laser, kryoterapie dusíkem, intradermální abobotulotoxin A
papulo-pustulózní	MET, IVE, KLIN, AZE, BP	TTC (doxycyklin), MET, ISO, MAK	fotoprotekce, lok. retinoidy, takrolimus, pimekrolimus, síra/ichtamol IPLP, laser, kryoterapie dusíkem, u žen lze antiandrogeny nebo spironolakton
fymatózní	obdobná jako papulopustulózní typ	fotoprotekce, laser, plasticko-chirurgické výkony	
okulární	CyA, umělé slzy, dexametazon	TTC (doxycyklin)	léčba ve specializované oční ambulanci

Použité zkratky: BRI – brimonidin, AZE – kyselina azelaová, KLON – klonidin, KARV – karvedilol, PRO – propranolol, TTC – tetracykliny, MET – metronidazol, IVE – ivermektin, KLIN – klindamycin, BP – benzoylperoxid, ISO – isotretinoin, MAK – makrolidy, CyA – cyklosporin A.

Tab. 3. Přípravky pro lokální farmakoterapii rosacey

Léčivo		Popis	HVLP
brimonidin		Aplikace 1× denně, navozuje přechodnou vazokonstrikci povrchových cév, má nejsilnější důkazy o účinnosti na perzistující erytém obličeje u rosacey (zhruba 30 minut po aplikaci dochází k jeho vymizení na 12 hod.). Efekt je patrný na erytém vyvolaný vazodilatací, nikoliv na teleangiektazie (na tento fakt je třeba pacienta upozornit – paradoxně se totiž mohou zvýraznit maskované teleangiektazie). V prvních 14 dnech aplikace byl asi u 15–17 % pacientů pozorován přechodný rebound fenomén, mezi nejčastěji uváděné nežádoucí účinky patří erytém, návaly horka, pocit pálení kůže a kontaktní dermatitida.	MIRVASO 3 MG/G GEL®
antibiotika u zánětlivé formy rosacey (podávat po dobu nezbytně nutnou – riziko vzniku rezistence)	metronidazol	Nejčastěji používané a celosvětově nejrozšířenější léčivo k terapii rosacey. Při aplikaci 1× denně se obě koncentrace léčiva ukázaly jako účinné u erytému i v léčbě papul a pustul. Ve studiích v přímém porovnání s kyselinou azelaovou však MET neprokázal superioritu (22). Obecně je terapie dobře snášena, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří lokální podráždění, suchost a pocity štípání. Při vysazení často dochází k relapsům, proto je obvykle nutná dlouhodobá terapie.	ROZEX 7,5 MG/G KRÉM® ROSALOX 10 MG/G KRÉM®
	erythromycin	Hrozí vysoké riziko narůstající bakteriální rezistence. Aplikuje se 2× denně.	Off-label – v ČR registrován pouze AKNEMYCIN 20 MG/ML ROZTOK® AKNEMYCIN 20 MG/G MAST® (terapie acne vulgaris).
	magistraliter ATB	Nevýhodou je jejich krátká použitelnost. ■ 2% erytromycin (ERY), 2% chloramfenikol (CMF), 2% tetracykliny, ■ 1,5% minocyklinová pěna, 1% klindamycin roztok/krém/pasta.	IPLP
protizánětlivá léčiva	ivermektin	Aplikace 1× denně je účinná ve snižování počtu zánětlivých lézí a zlepšení kvality života pacientů. Má rychlý nástup účinku, statisticky významné zlepšení onemocnění nastává již po dvou týdnech aplikace. Studie porovnávající efekt IVE a MET prokázala jeho superioritu vůči 0,75% metronidazolovému krému, a to již ve třetím týdnu léčby. Incidence nežádoucích účinků byla u obou skupin porovnatelná, lokální snášenlivost byla lepší ve skupině s ivermektinem (23).	SOOLANTRA 10 MG/G KRÉM®
	kyselina azelaová	Účinnost spočívá v protizánětlivém působení a normalizaci keratinizace, zároveň snižuje množství prozánětlivých cytokinů. Nanáší se 2× denně.	Off-label – v ČR registrován pouze SKINOREN 200 MG/G KRÉM® (terapie acne vulgaris).
	benzoylperoxid	Doplňková léčba, aplikace 1x denně v malém množství (večer). Lze využít u pacientů, kteří netolerují předchozí lokální léčbu a zároveň se u nich raději vyhýbáme perorálním přípravkům. Jeho kombinace s klindamycinem může vést k redukci papul a pustul v léčbě fymatózní a glandulární rosacey (25). Po použití BP vhodná aplikace UV filtru.	Off-label – v ČR registrován pouze AKNEROXID 50 MG/G, 100 MG/G GEL® (terapie acne vulgaris). Off-label – v ČR registrován pouze DUAC 10 MG/G+50 MG/G GEL (+ klindamycin)® (terapie acne vulgaris).
	retinoidy (adapalen, isotretinoin)	Nejsou léčiva první volby kvůli mnoha nežádoucím účinkům, včetně teratogenity. Dosavadní studie na pacientech s rosaceou měly velmi rozdílné výsledky. Nanáší se 1x denně (večer) v tenké vrstvě.	Off-label – v ČR registrován pouze EPIDUO 1 MG/G+25 MG/G®, EPIDUO FORTE 3 MG/G+25 MG/G GEL® (+adapalen) BELAKNE COMBI 1 MG/G+25 MG/G GEL® (+adapalen) (terapie acne vulgaris).
IPLP se sírou a ichthyolem		Patří mezi dlouhodobě osvědčené léky v lokální léčbě papulopustulózní rosacey, nebývají však uvedeny v doporučeních. V USA jsou doporučovány preparáty s obsahem síry (10% sulfacetamid/5% síra), přesný protizánětlivý efekt síry však zatím nebyl objasněn.	IPLP

Tab. 3. Přípravky pro lokální farmakoterapii rosacey – pokračování

Léčivo		Popis	HVLP
inhibitory kalcineurinu (CNI)	cyklosporin	Použití pro oční formu rosacey, 2% olejová emulze, v ČR není k dispozici. Jako silné imunosupresivum (inhibitoru kalcineurinu) je často používán v oftalmologii pro léčbu různých stavů jako jsou autoimunitní keratopatie, atopická keratokonjunktivitida, syndrom suchého oka, blefaritida, rejekce transplantace rohovky.	Off-label – v ČR registrován pouze IKERVIS, VERKAZIA 1 MG/ML oph.eml. pro terapii keratitidy.
	takrolimus, pimekrolimus	Úloha lokálních inhibitorů kalcineurinu je nejistá, zlepšení při topickém podávání nebylo statisticky významné (26), někteří autoři udávají dobrou účinnost u rosacea steroidea (27).	PROTOPIC 0,01% a 0,03% MAST* ELIDEL 10 MG/G KRÉM *
antiparazitika	permetrin	Používá se pro redukci papul a pustul v 5% koncentraci.	Off-label – v ČR registrován pouze PERMETHRIN AXONIA gel, INFECTOSAB 50 MG/G krém* (terapie svrabu).

Tab. 4. Systémová léčiva k terapii rosacey

Léčivo		Popis	HVLP
BETABLOKÁTOR (BB)	propranolol	Ke zmírnění erytému 30–120 mg denně, cave NÚ BB.	IPLP
	karvedilol	Dávka 6,25 mg 1–2x denně.	ATRAM, DILATREND, CORYOL, CARVESAN 6,25 MG TBL*
METRONIDAZOL		Dle studií stejně efektivní jako TTC, delší doba užívání omezena NÚ (periferní neuropatie) – není vhodný k dlouhodobé udržovací terapii. Dávka 2–3x denně 200 mg 2–4 týdny, poté 100–200 mg denně, max. tři měsíce. Nutná abstinence od alkoholu!	ENTIZOL 250 MG TBL*
TETRACYKLINY	doxycyklin	Nejúčinnější terapie, převažuje protizánětlivý efekt na rosaceu (inhibice angiogeneze) oproti antibakteriálnímu účinku léčiva. U oční formy 50–100 mg 2x denně v kombinaci s lokální terapií (umělé slzy, CyA oph. eml.), 8–16 týdnů, v USA je k dispozici 40 mg tobolka s řízeným uvolňováním. Solidních výsledků lze dosáhnout při nízkodávkovém režimu 40 mg 1x denně s postupným snižováním dávky během 5–17 měsíců (26). Zánětlivé léze 200 mg 1x denně s postupnou deeskalací na 100 mg 1x denně po dobu 2–4 týdnů (dle stavu i 6–12 týdnů).	DOXYBENE 200 MG TBL* DEOXYMYKOIN 100 MG TBL* DOXYHEXAL 100 MG, 200 MG TBL* IPLP doxycyklin cps. 40 mg
MAKROLIDY	klarithromycin	Dávka MAK 250–1 000 mg denně, azitromycin lze podávat pulzně.	KLACID, FROMILID, KLABAX 250 MG, 500 MG TBL*
	azitromycin		AZITROMICIN SANDOZ, MYLAN, AZITROX, AZITROMICINA AZEVEDOS, SUMAMED, TROZAMIL 250 MG, 500 MG TBL*
ISOTRETINOIN		U těžkých zánětlivých forem v dávce 0,15–2 mg/kg/den cca 6 měsíců, nízkodávkový režim 20–40 mg 1x týdně. Patří mezi nejúčinnější léčbu (redukce edému, úbytek teleangiektazií). Ve studiích prokázána redukce objemu rhinofymy o 9–32 %, indikace pro léčbu rosacey je stále off-label. CAVE teratogenní účinky (kombinace s HAK u žen ve fertilním věku).	AKNENORMIN 10 MG, 20 MG CPS* CURACNE 10 MG, 20 MG, 40 MG CPS *
HYDROXYCHLOROCHIN		Dávka 200 mg 2x denně.	PLAQUENIL 200 MG TBL*
SPIRONOLAKTON		Dávka 50 mg 1x denně.	VEROSPIRON 50 MG CPS*
KLONIDIN		K redukci erytému 0,05 mg 2x denně.	v ČR neregistrován
ABOBOTULINUM TOXIN A		Působí na neurovaskulární a neuroimunní úrovni, dle studie Bloom, Payongayong a kol. (26) se intradermální aplikace léčiva jeví jako bezpečná a účinná při léčbě erytému. Doporučená dávka je v rozmezí 15–45 jednotek rozděleně na tvář, špičku nosu, čelo a bradu. V současné době se zkoumá efektivita a bezpečnost léčby u erytematoteleangiektického typu (23).	v ČR neregistrován

B. systémová

Volba při těžkých až velmi těžkých formách onemocnění, u očního postižení a u méně závažnějších forem, kde kombinovaná lokální léčba neměla očekávaný efekt. Obvyklá délka léčby jsou tři měsíce. Systémové kortikosteroidy jsou kontraindikovány s výjimkou krátkodobého podání u rosacea fulminans (29) – mohou zhoršovat onemocnění, po vysazení dochází ke zhoršení klinického průběhu (rosacea steroidea).

Nefarmakologická léčba

A. fyzikální

- vaskulární laser (erytém, teleangiektázie) nebo intenzivní pulzní světlo (IPL) – metody nejsou léčebné, u obou nutná SPF ochrana po použití; mohou se objevit jizvy, ulcerace, puchýře, často recidiva a nutnost opakování terapie

Tab. 5. Přehled dermokosmetiky

Výrobce/řada	Přípravek	Pozn.
AVÉNE Antirougeurs	Denní zklidňující emulze SPF 30, Denní zklidňující krém SPF30 Rosamed koncentrovaná péče proti chronickému zarudnutí (náhrada FORT – ukončení výroby)	redukce a prevence vzniku začervenání, lze i v kombinaci s laserovou terapií a s medikamentózní léčbou
LA ROCHE POSAY Toleriane Rosaliac	AR koncentrovaná péče, AR čistící gel (aktuálně výpadek)	eliminace začervenání, flushingu a dyskomfortu
A-DERMA Biology A-R	Krém proti začervenání (pro péči lze použít celá řada Biology)	hydratace, zklidnění, minimalizace zarudnutí a návalů horka
BIODERMA Sensibio AR+	Micelární voda, Zklidňující krém BB sjednocující tónovaný krém SPF 30 nové Sérum Defensive – není primárně určeno na rosaceu	redukce začervenání, zklidnění pálení, štípání pleti, minimalizace červených žilek, fotoprotekce
BIODERMA Photoderm AR	Krém SPF 50	fotoprotekce
EUCERIN Anti-Redness	Neutralizující denní krém se zelenými pigmenty SPF 25 Zklidňující denní + noční krém krém	zmírnění zarudnutí, komfort pleti
URIAGE Roséliane	CC Cream SPF 30, Krém pro citlivou pleť, Masky pro citlivou pleť Výživný krém pro citlivou pleť, Dermodestické emulze pro citlivou pleť	zlepšení mikrocirkulace, obnova kožní bariéry, komfort pleti
SEBAMED Anti-Redness	Regenerační intenzivní krém, Jemná čistící pěna Lehký denní krém SPF 20	chladivý efekt, zklidnění pokožky, redukce zarudnutí
RYOR Derma	Denní + noční krém proti zarudnutí a rozšířeným žilkám s probiotiky	zklidnění podráždění a zarudnutí
AUSTRALIAN BODY CARE	Čistící přípravek na obličej, Panthenolové sérum B5, Pleťový krém	zklidnění, redukce zarudnutí, hydratace
MIXA Anti-Redness	Micelární voda pro citlivou pleť, Hydratační krém proti začervenání Jemný čistící pěnový gel pro citlivou pleť 200 ml	zklidnění podráždění a začervenání, ochranná bariéra
NOVEXPERT Velvety	Hydro-biotický krém krém s magnéziem	hydratace a zklidnění suché a citlivé pleti
NOVEXPERT Magnesium	Mist hydratační mlha s magnéziem, Milky odličovací mléko s magnéziem, prebiotiky a aloe vera	osvěžení, hydratace, zklidnění odstranění make-upu
BIOTTER NC Redless	Denní krém rosacea SPF30, Noční krém rosacea, Sérum rosacea Mycí pěna rosacea	redukce začervenání pleti, citlivosti kůže a pocitu dyskomfortu
ACM Rosakalm	Krém proti začervenání pleti Čistící micelární voda	zklidňuje a chrání citlivou reaktivní pokožku
SORTED	Skin Anti-Redness 5 in 1 Day Cream	denní tónovací krém proti zarudnutí
Doplňková léčba		
COUPELIAC	Zklidňující krém, Zklidňující dermatologický gel	doplňková péče pro pleť se sklonem ke kuperóze
ESTHERDERM Intensive	Vitamin E2 Serum	ochrana citlivé a hyperreaktivní pleti před účinky volných radikálů
ESTHERDERM Sensi-system	Zklidňující biometrický krém, Zklidňující krém	regenerace kožní bariéry, pro intolerantní pleť
AcneUp Cleanser	Jemná čistící emulze	hygiena
PIERRE FABRE Dexeryl	Dexeryl krém	promazání kůže
CODEXIAL LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE Codexial	Codexial Lipolotio lipofilní emulze, Hydrolotio hydrofilní emulze (bez obsahu ury)	
A-DERMA Biology	Krém lehký/výživný, Micelární voda	promazání kůže, hygiena
A-DERMA	Cutalgan Ultra – zklidňující sprej	zklidňuje podráždění, hydratuje a navrácí komfort
BIODERMA Atoderm Intensive	Gel – krém, Balzám, Oční krém, Sprchový gel, Mycí kostka	promazání kůže, redukce svědění, hygiena pro velmi suchou pokožku
BIODERMA Atoderm	Krém ultra, PP balzám, Préventive krém, SOS sprej Sprchový gel, Sprchový krém, Sprchový olej	výživa pokožky, hygiena
LA ROCHE-POSAY Lipikar	Balzám, 10% urea tělové mléko, Balzám AP+M lehká/výživná textura Čistící gel, Čistící mýdlo, Sprchový gel, Sprchový krém, Sprchový olej Termální voda ve spreji	promazání kůže, hygiena, zklidnění
LA ROCHE POSAY Cicaplast	Balzám B5+, Balzám B5+ SPF50	zklidnění a ochrana podrážděné kůže
AVÉNE Xeracalm	A.D. Krém, Mycí gel, Sprchový olej Termální voda ve spreji, Couvrance krycí tyčinka	promazání kůže, hygiena, zklidnění, korekce
UMÉLÉ SLZY	Hyabak, Systane, Hylo-comod, Hyal-drop, Refresh, Artelac apod.	zvlhčení oka

- kryoterapie dusíkem u erytematózních až zánětlivých až infiltrativních projevů
- cirkulační masáže dle Sobyho po úplném zhojení zánětu (zrychlená lymfatická drenáž)

B. chirurgická

- plasticko–chirurgický výkon (dermabraze, dermashaving) u fy-matózního typu

C. psychoterapie

Velmi podstatná součást terapie, emocionální faktory mohou průběh onemocnění zhoršovat. Dle stavu pacienta je vhodná spolupráce s psychologem či psychiatrem.

D. eliminace provokačních faktorů (triggerů)

- Používání ochranných pomůcek – pokrývka hlavy, sluneční brýle, ochranné krémy s vysokým UV faktorem – SPF > 15. Vyvarovat se pobytu v prostředí s teplotním extrémem (sauna, mráz, horká koupel aj.), horkých nápojů, kořeněných a ostrých jídel, alkoholu.
- Zabránit mechanickému poškození či chemickému podráždění kůže (škrábání, masáže, peeling, aromatické spreje, laky na vlasy, pleťové vody s obsahem alkoholu, kosmetické přípravky vč. zubní pasty s obsahem fluoridů, mentolu, kafra apod.). Zařazení speciální dermokosmetiky bez obsahu alkoholu, acetonu nebo kyseliny sorbové do každodenní péče (Tab. 5). Nevhodné je použití abrazivních a peelingových přípravků.
- Kosmetická rutina – čištění nebo odstranění make-upu je prvním krokem, který chrání a hydratuje pleť a snižuje začervenání, skvrny a pupínky, pocity horka, mravenčení a pnutí.
- Je doporučeno vynechat potraviny s obsahem histaminu (přezrálé sýry, jogurty, pivo, slanina apod.), které mohou způsobit přetrvávající začervenání obličeje i u lidí s intolerancí histaminu, kteří rosaceou netrpí.

Průběh onemocnění mohou také často zhoršit různé gastrointestinální komplikace (hepatopatie, gastropatie nebo cholecystopatie) nebo některá léčiva:

- vazodilatancia, některá antihypertenziva, inhibitory fosfodiesterázy 5,
- pyridoxin (může být spouštěčem rosacey), niacin (může potencovat erytém),
- lokální aplikace kortikosteroidů /rebound fenomén u steroidy indukované rosacey,
- biologická léčba, imunomodulátory.

Naopak nebyl potvrzen negativní vliv kofeinu na zhoršení choroby při pití kávy nebo čaje, flushing zhoršuje pouze teplota nápoje okolo 60 °C, ne samotný kofein; současně nebyly potvrzeny ani domněnky, že rhinofyma vzniká při nadměrném pití alkoholu.

e) dermokosmetika

Je doplňkovou a podpůrnou léčbou rosacey. Ideální přípravek by měl mít minimalistické složení, neutrální nebo mírně kyselé pH,

být nekomedogenní a neobsahovat lipidy. V rámci péče by se měli pacienti zaměřit na dostatečnou hydrataci – rosacea je často spojena se suchostí kůže, která je následkem dysfunkce epidermální bariéry a zvýšenou transepidermální ztrátou vody. Základem je každodenní používání SPF bez ohledu na počasí, jelikož sluneční záření je jedním z hlavních faktorů vzplanutí.

Poučení pro pacienty v lékárně – péče o pokožku s rosaceou

1. Léčba je přísně individuální dle subtypu onemocnění, nepoužívat léčivé přípravky od někoho jiného (riziko zhoršení stavu). Veškerá nová léčiva i dermokosmetika je nejdříve nutno vyzkoušet na malém kousku kůže po dobu tří dnů. Mírné pálení není důvodem k ukončení léčby.
2. Doporučuje se vyhýbat se používání voděodolné kosmetiky z důvodu těžšího odstraňování z pleti. Pro maskování zarudnutí se doporučuje zelená barva, která v kombinaci s červenou vytváří hnědý tón pleti.
3. Ráno a večer je nutné jemně očistit obličej a krk čistícím přípravkem (odličovací mléko, gel, micelární voda). Při použití odličovacího mléka je nutné nanášet ho konečky prstů lehkými krouživými masážními pohyby nebo vatovým tamponem, poté ho opatrně odstranit vatovým tamponem. Micelární vodu nanést na obličej, oči a rty pomocí vatového tamponu.
4. Ráno a večer použít krém proti rosacee, který pleť zklidní, ošetří lokální začervenání a omezí výskyt malých cévek. Nanést malé množství krému na konečky prstů a vklepat v místech, která jsou zarudlá a horká, zejména na tvářích a nose, a v případě potřeby i na bradě. Vyvarovat se krouživých pohybů, které jsou často příliš silné a mají tendenci začervenání podpořit.
5. Lokální léčbu (krémy, gely) je nutno aplikovat v tenké vrstvě na osušenou kůži, tedy za 15–20 minut po vyčištění pleti. Interval 1–2x denně. První efekt léčby se objevuje zhruba po čtyřech týdnech od zahájení, zlepšení za 2–3 měsíce pravidelné léčby.
6. Vyhýbat se výrobkům obsahujícím mentol, kafra, případně laurylsulfát sodný (mohou být dráždivé).

Závěr

Rosacea je chronické dermatologické onemocnění, které k dosažení remise vyžaduje dlouhodobou a systematickou udržovací terapii. Klíčovým prvkem v léčebném postupu je personalizovaný přístup k pacientovi, což zdůrazňuje nutnost včasného vyhledání odborné lékařské péče s cílem prevence progresu onemocnění. Mírnější formy růžovky lze konzultovat s praktickým lékařem nebo v lékárnách, kde lze nalézt široké spektrum přípravků určených pro péči o pleť s rosaceou. Právě farmaceut či farmaceutický asistent hraje důležitou roli při doporučení vhodné dermokosmetiky a doplňkových produktů. S ohledem na závažnost tohoto onemocnění by léčba pokročilejších stadií měla být vždy vedena dermatologem, který nastaví individualizovanou léčbu pro daného pacienta.

LITERATURA

1. Harper J. Rosacea Linked To A Higher Risk Of Parkinson's And Alzheimer's Diseases. In: mayoclinic.org (Internet). 2016. (cited 2024-04-05). Available from: <https://www.rosacea.org/rosacea-review/2016/summer/rosacea-linked-to-a-higher-risk-of-parkinsons-and-alzheimers-diseases>.
2. Egeberg A, Hansen RP, Gislason HG et al. Patients with rosacea have increased risk of dementia. *Ann Neurol*. 2016;79(6): 921-928.
3. Choi D, Choi S, Park SM et al. Association of Rosacea With Cardiovascular Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(19):1-10.
4. Lazaridou E, Korfitis CH, Kemanetzi CH et al. Rosacea and *Helicobacter pylori*: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:305-310.
5. Jørgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R et al. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):2010-2015.
6. Yang X. Relationship between *Helicobacter pylori* and Rosacea: review and discussion. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1).
7. Kim JH, Min JH; Jo YW et al. Association Between Acid-Suppressive Drugs and Risk of Rosacea: Retrospective Study Using the Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort. *J Korean Med Sci*. 2023;38(47).
8. Mills CM, Marks R. Environmental factors influencing rosacea. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21(2):172-3.
9. Geng RSQ, Bourkas AN, Mufti A et al. Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlations. *J surg med*. 2024;28(2):178-189.
10. Nevoralová Z. Léčba akné a růžovky v těhotenství. *Remedia*. 2018;28(6):590-595.
11. Krajsová I. Úspěšná terapie kožních onemocnění vyžaduje komplexní přístup. *Remedia*. 2017; 27(3):216
12. Rosacea (Internet). Mayo Clinic Health Library; c2024 (cited 2024-04-05). Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rosacea/diagnosis-treatment/drc-20353820>.
13. Pánková R. Rosacea. *Dermatol praxi*. 2017;11(1):6-11.
14. Ludmann P. Rosacea: Overview. In: aad.org (Internet). 2024. (cited 2024-04-05). Available from: <https://www.aad.org/public/diseases/rosacea/what-is/overview>.
15. Benáková N. Rosacea. *Čes-slov Derm*. 2018;93(2):79.
16. Kafka V. Ekzémy, Rosacea. In: Akademie Pierre Fabre Dermo-Cosmétique: 55. cyklus. Feb 2024. Brno.
17. Rosacea (růžovka) a kuperóza – Poznejte příznaky onemocnění včas a najděte řešení. (Internet). 2024. (cited 2024-05-07). Available from: <https://www.eucerin.cz/o-kuzi/indikace/rosacea>.
18. Galluccio G, D'Ongnia M, Malvaso D et al. A Phenotype-Based Therapeutic Approach. *Cosmetics*. 2024;11(1).
19. Semenescu I, Similie D, Diaconeasa Z et al. Recent Advances in the Management of Rosacea through Natural Compounds. *Pharmaceutics*. 2024;17(2):212.
20. Jiawen Z, Peiyu J, Lei Sheng et al. A Novel Mechanism of Carvedilol Efficacy for Rosacea Treatment: Toll-Like Receptor 2 Inhibition in Macrophages. *Front. Immunol*. 2021;12.
21. Assiri A, Hobani AH, AlKaabi HA et al. Efficacy of Low-Dose Isotretinoin in the Treatment of Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(3).
22. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1999;46(6):961-965.
23. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K et al. Rosacea – S1 Guideline. *JDDG*. 2013;11(8):768-780.
24. Ihrisky SA. Rozacea – současný pohled. *Čes-slov Derm*. 2018;93(5):163-173.
25. Pelle MT, Crawford GH, RAWFORD, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):499-512.
26. Majer LE, Helfrich YR. Rosacea: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. In: UpToDate. 2022, 03-2024. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/rosacea-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?sectionName=CLINICAL+FEATURES&search=rosacea&topicRef=16632&anchor=H432867&source=see_link#H432867. (cit. 2024-04-05).
27. Maier L. E. Management of rosacea. Online. UpToDate. 2022, 03-2024. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/management-of-rosacea?search=rosacea&source=search_result&selectedTitle=2%7E124&usage_type=default&display_rank=1. (cit. 2024-04-05).
28. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):107-8.
29. Nevoralová Z. Léčba Rosacey. *Remedia*. 2017; 27(3):219-225.
30. Sobolewska B, Doycheva D, Deuter C et al. Treatment of ocular rosacea with once-daily low-dose doxycycline. *Cornea*. 2014;33(3):257-60.
31. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*. 2015;41(1):9-16.
32. Dwaybová R. Local therapy of inflammatory (papulopustular) lesions of rosacea in adult patients. *Dermatol praxi*. 2018;12(4):164-166.
33. Slonková V. Rosacea a dermatitis perioralis. *Čes-slov Derm*. 2008;84(4):183-193.

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**

Při on-line vzdělávání jsme zaregistrovali
31 960 lékařů

Počet **zobrazení** webových stránek
našich časopisů je **959 120** za měsíc

Nevňujeme se jen práci.
V Solenu se narodilo **45 dětí**

V našich časopisech
jsme vydali **16 523
odborných článků**

www.solen.cz

25 let s vámi
SOLENE MEDICAL EDUCATION

Hodnotenie farmakoterapie syndrómu polycystických ovárií

Kolesárová Mária¹, Zálešová Nikola¹, Marcinčáková Dana¹, Dalibor Kolesár², Mačková Zuzana³

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice, Slovenská republika

²Ústav anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Košice, Slovenská republika

³Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice, Slovenská republika

Syndróm polycystických ovárií (PCOS) je komplexné ochorenie endokrinného systému, ktoré postihuje približne 5 – 10 % žien v reprodukčnom veku. PCOS môže mať výrazný vplyv na kvalitu života postihnutých žien, môže prispieť k poruchám plodnosti a zvyšovať riziko vzniku metabolických a kardiovaskulárnych ochorení.

Cieľom práce bolo porovnať a vyhodnotiť efektivitu indikovanej 6- mesačnej farmakoterapie u pacientok s PCOS. Údaje boli zhromažďované zo zdravotnej dokumentácie pacientok v gynekologickej ambulancii v Starej Ľubovni. Do štúdie bolo celkovo zaradených 980 pacientok, z ktorých bol PCOS diagnostikovaný u 40 z nich (4 %). V úvode štúdie boli pacientky

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/csf.2024.031>

POUZE PRO PŘEDPLATITELE ČASOPISU ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE



Novel pyrazole bearing heterocyclic hybrids as promising biologically active compounds

Kostiantyn Shabelnyk¹, Yevhen Zaika², Dmytro Skoryna¹, Inna Nosulenko³, Anna Kinichenko³, Oleksii Voskoboinik⁴, Serhii Kovalenko⁵

¹Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Mariia Pryimachenko av. 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

²Enamine Ltd, Kyiv, Ukraine, Winston Churchill st. 78, Kyiv, 02094 Ukraine.

³Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine, Mayakovski av. 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

⁴Department of Composite Materials, Chemistry and Technologies, National University „Zaporizhzhia Polytechnic“, Universytetska st. 64, Zaporizhzhia, 69063, Ukraine.

⁵Research Institute of Chemistry and Geology, Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine, 72, Nauky av., Dnipro, 49010, Ukraine.

The paper presents the results of a study devoted to the synthesis, evaluation of physicochemical properties, antitumoral

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/csf.2024.032>

POUZE PRO PŘEDPLATITELE ČASOPISU ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE



Omega-3 mastné kyseliny ve výživě a suplementaci

Miloslav Hronek, Miroslav Kovařík

Katedra lékařských a biologických věd, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Omega-3 mastné kyseliny (n-3 PUFA) získaly významnou pozornost v oblasti výživy a zdraví díky svým mnoha pozitivním účinkům. Tento článek poskytuje přehled n-3 PUFA, včetně jejich definice, klasifikace, strukturálních a funkčních charakteristik, stejně jako jejich důležitosti ve výživě a suplementaci. Kromě toho popisuje nutriční zdroje, zamýšlí se nad maximálními dávkami, popisuje doporučené denní dávky.

Klíčová slova: omega-3 mastné kyseliny, ALA, EPA, DHA.

Omega-3 fatty acids in nutrition and supplementation

Omega-3 fatty acids (n-3 PUFAs) have gained significant attention in the field of nutrition and health due to their many positive effects. This article provides a review of n-3 PUFAs, including their definition, classification, structural and functional characteristics, as well as their importance in nutrition and supplementation. In addition, it describes nutritional sources, discusses maximum doses, and describes recommended daily doses.

Key words: omega-3 fatty acids, ALA, EPA, DHA.

Úvod

Omega-3 mastné kyseliny (n-3 PUFA) jsou esenciální látky, které hrají klíčovou roli v lidské výživě a zdraví. Jejich význam byl objeven až v nedávné historii, ačkoli byly konzumovány v rámci tradičních stravovacích režimů po celá staletí. Historické záznamy naznačují, že lidé v různých částech světa, jako jsou Inuité v Arktidě nebo obyvatelé středomořských regionů, konzumovali potraviny bohaté na n-3 PUFA jako součást svého každodenního jídelníčku.

Inuité, kteří se tradičně živí rybami a mořskými plody, mají výrazně vyšší příjem n-3 PUFA ve srovnání s ostatními populacemi. Studie provedené v 70. a 80. letech 20. století ukázaly, že Inuité měli nižší výskyt srdečních chorob a měli lepší zdraví kardiovaskulárního systému, což vedlo k zájmu o potenciální výhody omega-3 mastných kyselin (1). Novější studie a metaanalýzy však přinesly smíšené výsledky. Například studie REDUCE-IT prokázala významný přínos n-3 PUFA (konkrétně kyseliny eikosapentaenové, EPA) ve snižování kardiovaskulárních symptomů u rizikových pacientů (2). Na druhou stranu studie STRENGTH, která zkoumala kombinaci EPA a DHA (dokosahexaenové kyseliny), neukázala žádný rozdíl mezi skupinou užívající doplňky a skupinou

užívající placebo (3). V tomto článku jsou popsány účinky n-3 PUFA u studií, které je prokázaly.

Charakteristika n-3 PUFA

Tyto kyseliny představují skupinu polynenasycených mastných kyselin. Chemické struktury těchto jednotlivých mastných kyselin jsou odlišné, což ovlivňuje jejich biologické účinky a využitelnost v těle. Tato skupina zahrnuje několik hlavních typů, mezi něž patří kyselina alfa-linolenová (ALA, 18:3n-3), kyselina eikosapentaenová (EPA, 20:5n-3), kyselina dokosapentaenová (DPA, 22:5n-3) a kyselina dokosahexaenová (DHA, 22:6n-3).

Kyselina alfa-linolenová

ALA je esenciální n-3 PUFA, kterou lidské tělo nemůže produkovat a je nutné ji získávat z potravy. Tato kyselina se nachází zejména v rostlinných zdrojích, jako jsou lněná semena, řepkový olej a ořechy. Po konzumaci se ALA může přeměňovat na EPA, DPA a DHA, ale tento proces není plně efektivní. Podle izotopových studií dochází pouze k 1 % přeměny, problematická přeměna je zejména u lidí s některými metabolickými problémy (4).

Kyselina eikosapentaenová a kyselina dokosahexaenová

EPA a DHA jsou n-3 PUFA s delším řetězcem, které jsou přítomny v mořských rybách a některých mořských rostlinách, jako jsou řasy. Tyto kyseliny jsou nezbytné pro správnou funkci mozku, očí a nervového systému, stejně jako pro zdraví srdce a cév, v době intrauterinního života ovlivňují i fetální vývoj (5).

Účinky n-3 PUFA v organismu

Popsané mechanismy se různou měrou uplatňují jak v prevenci, tak léčbě vybraných níže uvedených onemocnění.

Udržování integrity buněčných membrán

n-3 PUFA mají schopnost integrovat se do buněčných membrán a ovlivňovat jejich fluiditu a pružnost. DHA, jedna z jejich hlavních forem, je bohatě přítomná v membránách nervových buněk a sítnice, což je důležité pro správnou funkci mozku a zraku, v době prenatální ovlivňují i vývoj samotného mozku, což se podílí i na vývoji inteligence jedince. Je to jeden z důvodů, proč je DHA doporučována k suplementaci gravidním ženám (5).

Regulace zánětu

n-3 PUFA mají schopnost ovlivňovat imunitní odpověď těla a snižovat zánětlivé procesy. Mezi tyto mechanismy patří chemotaxe leukocytů (tj. proces pohybu buněk směrem k místu zánětlivé aktivity v reakci na chemické látky uvolněné v tomto místě). Druhým je exprese adhezivních molekul, které umožňují leukocytům interagovat s endotelem, a tak se přesunout z krevního řečiště do tkáně postižené zánětem. Posledním je snižování produkce klasických zánětlivých cytokinů, jako je tumor nekrotizující faktor- α (TNF- α), interleukin-1 β a interleukin-6, a klasických zánětlivých lipidových mediátorů, jako jsou prostaglandin (PG) E₂ a leukotrieny (LTs) řady 4. Kromě toho jsou popsány další mediátory odvozené od těchto mastných kyselin, jako jsou resolviny a maresiny, které se účastní ukončení akutního zánětu a pomáhají předcházet přechodu do chronicity. EPA a DHA konkurují s omega-6 mastnými kyselinami (n-6 PUFA), které jsou spojeny s prozánětlivými reakcemi. Fyziologická rovnováha poměru n-3 PUFA/n-6 PUFA pomáhá udržovat zdravou rovnováhu zánětu v těle (6). To může mít důležité důsledky pro prevenci a léčbu zánětlivých onemocnění, jako jsou astma, revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, neurodegenerativní nemoci aj. (7).

Modulace exprese genů

n-3 PUFA mohou ovlivňovat aktivitu genů, což má vliv na mnoho biologických procesů v těle, včetně imunitní odpovědi, metabolismu, buněčného růstu a diferenciací. Tato modulace genové exprese může mít důsledky pro celkové zdraví a působit jako ochranný mechanismus před různými nemocemi. Mezi mechanismy, které jsou základem protizánětlivých účinků n-3 PUFA, patří změněné složení fosfolipidových mastných kyselin buněčné membrány, narušení lipidových raftů. Dále inhibice aktivace NF κ B (prozánětlivého transkripčního faktoru nukleárního faktoru kappa B), čímž se snižuje exprese prozánětlivých

genů, aktivace protizánětlivého transkripčního faktoru PPAR γ (receptor aktivovaný proliferátorem peroxisomu γ) a vazba na receptor GPR120 spážený s G proteinem (8).

Modulace signálních drah buněk

n-3 PUFA mohou ovlivňovat aktivitu různých signálních drah buněk, což může mít vliv na mnoho biologických procesů v těle, včetně růstu, diferenciací a apoptózy buněk. Tyto účinky mohou být spojeny se snížením rizika vzniku nádorů a zlepšením účinnosti léčby rakoviny (9).

Funkce a význam n-3 PUFA ve výživě

Tyto kyseliny jsou nezbytné pro mnoho fyziologických funkcí v lidském těle a jejich nedostatek může vést k různým zdravotním problémům. Jejich význam v lidské výživě je široce dokumentován v různých oblastech medicíny.

Kardiovaskulární onemocnění

n-3 PUFA, zejména EPA a DHA, mají pozitivní vliv na zdraví srdce a cév. Studie ukazují, že pravidelná konzumace n-3 PUFA je spojena se sníženým rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění, zejména:

- snížení rizika vzniku aterosklerotických onemocnění,
- snížení hladiny triacylglyceridů,
- antiinflatorní a antitrombotické účinky, zejména u EPA,
- možnost snížení hladiny oxidovaného LDL cholesterolu, lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 (Lp-PLA2) a C-reaktivního proteinu (hsCRP),
- potenciál pleiotropních účinků n-3 PUFA, které zahrnují snížení zánětu a oxidativního stresu a zlepšení endotelové dysfunkce (10),
- suplementace n-3 PUFA je účinnou strategií k prevenci kardiovaskulárních chorob u pacientů s diabetem (11).

Psychiatrická, neurodegenerativní a neurologická onemocnění

Preklinické studie ukázaly potenciálně slibný přístup k cílené terapii s metabolity n-3 PUFA při léčbě psychiatrických, neurodegenerativních a neurologických stavů. Při jejich použití zvyšovaly hladinu serotoninu využitelné k léčbě deprese, svými protizánětlivými účinky snižovaly v mozku destrukci neuronů, a tak projevovaly neuroprotektivní účinky (12).

n-3 PUFA mohou být také účinným neuroprotektivním činidlem pro profylaxi neuropatie vyvolané paklitaxelem (13).

Dermatologie

Existuje stále více slibných studií ve prospěch příjmu n-3 PUFA, které ukazují nejvyšší potenciál při snižování chronických zánětlivých kožních onemocnění, jako je atopická dermatitida, psoriáza, akné a do určité míry hidradenitis suppurativa (14).

Gynekologie a porodnictví

Metaanalýza z roku 2015 zjistila u těhotných užívajících n-3 PUFA snížení počtu předčasných porodů před 34. týdnem o 58 %, snížení

perinatální úmrtnosti o 49 %, prodloužení doby těhotenství o +1,95 týdně a zvýšení porodní hmotnosti o 122,1 g (5).

Pediatric

n-3 PUFA jsou u dětí používány ke zlepšení paměti, pozornosti, učení, impulzivity a hyperaktivity u ADHD (15), snižují projevy astmatu (16) a podporují lepší spánek (17).

Symptomy deficitu

Na základě uvedených účinků n-3 PUFA při nízkém příjmu a jejich nedostatku v organismu se jako nejčastější deficity mohou projevit:

- podráždění a suchost pokožky,
- projevy deprese,
- snížená vlhkost očí,
- bolest a ztuhlost kloubů,
- změny ve struktuře, celistvosti a hustotě vlasů (18).

Zdroje n-3 PUFA

n-3 PUFA jsou látky, které lidský organismus dokáže syntetizovat v omezeném množství, především z kyseliny linolenové. Je důležité začlenit tyto zdroje do vyvážené stravy pro zajištění dostatečného příjmu těchto důležitých živin.

Tab. 1. Obsah n-3 PUFA v živočišných a rostlinných zdrojích (24)

Živočišné zdroje (EPA a DHA)	n-3 PUFA (mg/100 g)
Tresčí játra	17 900
Kaviár	6 540
Makrela	4 580
Losos	2 150
Tuňák	2 150
Sleď	2 150
Ančovičky	2 053
Sardinky	982
Ústřice	391
Rostlinné zdroje (ALA)	
Lněné semínko	53 400
Chia semena	17 800
Vlašské ořechy	9 080
Sójové boby	1 440

Nutriční zdroje s vysokým obsahem n-3 PUFA viz tabulka 1, můžeme rozdělit na dva druhy, živočišné a rostlinné. V živočišných zdrojích nejvíce n-3 PUFA nalezneme v kaviáru, tučných rybách, jako jsou losos, makrela, sleď, sardinky, ančovičky a tuňák, jsou vynikajícím zdrojem zejména EPA a DHA. Konzumace dvou porcí tučné ryby týdně je doporučována jako součást zdravé stravy pro podporu kardiovaskulárního zdraví a poskytnutí dostatečného příjmu n-3 PUFA.

V rostlinných zdrojích n-3 PUFA obsahují lněná a chia semena, která jsou bohatým zdrojem ALA, která je následně přeměňována na EPA a DHA v těle. Tato semena lze snadno přidat do kaší, smoothies, jogurtů nebo pečiva pro zvýšení příjmu n-3 PUFA.

Dalším významným zdrojem ALA jsou vlašské ořechy, které přinášejí další prospěšné nutrienty jako jsou vitaminy, minerální látky a antioxidanty. Studie naznačují, že jejich konzumace může přispět k zvýšení hladiny n-3 PUFA v krvi a mít příznivý vliv na zdraví srdce.

Mořské řasy jsou jedním z mála rostlinných zdrojů obsahujících EPA a DHA, a často jsou konzumovány jako ideální alternativa pro vegetariány a vegany (19).

Doporučené denní dávky

Dietetická doporučení pro EPA a DHA založená na úvahách snižující kardiovaskulární rizika pro evropské dospělé se pohybují mezi 250 a 500 mg/den (20).

Národní institut zdraví v USA, pokud jde o rostlinné formy n-3 PUFA (ALA), stanovil adekvátní příjem 1 600 mg/den pro muže a 1 100 mg/den pro ženy (21).

Panel pro dietetické výrobky, výživu a alergie EFSA vypracoval vědecké stanovisko k tolerovatelné horní hranici příjmu (UL) EPA, DHA a DPA. Dostupná data jsou nedostatečná k určení UL pro n-3 PUFA (individuálně nebo kombinovaně) pro jakoukoli skupinu populace. Při pozorovaných úrovních příjmu nebyla konzumace n-3 PUFA spojena s nežádoucími účinky u zdravých dětí ani dospělých. Dlouhodobé příjmy EPA a DHA dohromady až do cca 5 g/den nezvyšovaly riziko spontánních krvácivých epizod nebo krvácivých komplikací, ani neovlivňovaly homeostázu glukózy, imunitní funkce nebo lipidovou peroxidaci, pokud je zaručena oxidační stabilita n-3 PUFA (20).

Příjem EPA+DHA nebo pouze EPA v dávce 4 g/den (> 3 g/d celkového EPA+DHA) se ukazuje jako relativně účinná a bezpečná možnost

Tab. 2. Nejčastější suplementy n-3-PUFA inzerované v ČR (dle vlastního internetového průzkumu)

Přípravek	EPA (mg)/tobolek	DHA (mg)/tobolek	Počet tobolek v balení	Dávkování tobolek/den (dospělý)
Algae Omega 3	104	208	120	2
Equazen	93	29	360	2 nebo 6
GymBeam Omega 3	330	220	90	1
Maxicor	165	110	120	1–2
Möller's Double	265		112	2
NOW Ultra omega-3	500	250	180	1–2
Pangamin Bifi & Omega 3	27	42	200	12
Reflex Nutrition Omega 32	330	220	90	3
Vegetology Opti3	300	500	60	2
VitaHarmony rybí olej	180	120	150	2–4
Walmark Omega 3 Forte	180	120	180	2
Zinzino BalanceOil	1 283/12 ml	683/12 ml	300 ml	12 ml

pro snížení hladiny triglyceridů v monoterapii nebo jako doplněk k jiným látkám snižujícím hladinu lipidů (22).

Příjmy EPA a DHA dohromady v dávkách od 2 do 6 g/den a DHA v dávkách od 2 do 4 g/den způsobují zvýšení koncentrace LDL-cholesterolu o cca 3 %, což by nemělo mít nepříznivý vliv na riziko kardiovaskulárních onemocnění, zatímco EPA v dávkách až do 4 g/den nemá významný vliv na LDL cholesterol. Příjmy EPA a DHA dohromady do 5 g/den a příjmy EPA samotné do 1,8 g/den nejsou tedy rizikové pro dospělou populaci.

Nejčastější suplementy n-3-PUFA v ČR jsou uvedeny v tabulce 2.

Rizika zvýšeného příjmu n-3 PUFA

Přestože n-3 PUFA přinášejí řadu zdravotních výhod a jsou nezbytné pro optimální fungování těla, existují i určitá rizika spojená s jejich nadměrným příjmem. Určitým rizikem je konzumace dravých ryb pro zvýšenou kontaminaci sloučeninami rtuť, polychlorovaných bifenylů (PCB), dioxinů a dalších látek znečišťujících životní prostředí.

Studie dále upozorňují, že dlouhodobý příjem vyšších dávek EPA a DHA, mnohonásobně překračujících doporučené denní dávky může způsobit i zvýšenou krvácivost a zvýšený sklon k hemoragickým epizodám (23).

LITERATURA

1. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(12):2657-2661.
2. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):11-22.
3. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Dec 8;324(22):2268-2280.
4. Brenna JT, Salem Jr N, Sinclair AJ, et al. Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;80(2-3):85-91.
5. Kar S, Wong M, Rogozinska E, et al. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;198:40-46.
6. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(4):469-484.
7. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1505S-1519S.
8. Yaqoob P, Calder PC. Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages. *Cell Immunol.* 1995;163(1):120-128.
9. Serhan CN, Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(4):632-640.
10. Kaur G, Mason RP, Steg PG et al. Omega-3 fatty acids for cardiovascular event lowering. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2024;31(8):1005-1014.
11. Huang L, Zhang F, Xu P, et al. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Outcomes in Patients with Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2023 Jul;14(4):629-636.
12. Giacobbe J, Benoiton B, Zunsain P, et al. The Anti-Inflammatory Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Metabolites in Pre-Clinical Models of Psychiatric, Neurodegenerative, and Neurological Disorders. *Front Psychiatry.* 2020 Feb 28;11:122.
13. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer.* 2012;12:355.

Závěr

Esenciální n-3 PUFA jako ALA, EPA a DHA, mají různé biologické účinky v lidském těle. Jsou důležité pro udržení integrity buněčných membrán, regulaci zánětu, modulaci genové exprese a ovlivňování signálních drah, což se projevuje zejména v prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění, psychiatrických a neurodegenerativních stavů, některých dermatologických onemocnění a při podpoře těhotenství a vývoje plodu. Ukázaly se se jako bezpečné suplementy pro lidský organismus. Jejich optimální příjem se pohybuje v rozmezí 250–500 mg/den EPA a DHA pro dospělé.

Farmaceut se setkává s přípravky obsahujícími n-3 PUFA ve své praxi zcela běžně. Znalost nejen fyziologických účinků a doporučených dávek n-3 PUFA, ale také projevů deficitu nebo zdrojů v potravě tedy může využít např. při podpoře účinku Rx terapie nebo při individuálních konzultacích s pacienty. Jejím cílem mohou být jednak osoby s projevy deficitu n-3 PUFA. Dále pak osoby, u kterých má dostatečný příjem n-3 PUFA potenciálně největší benefit z hlediska prevence rozvoje zdravotních komplikací, tedy např. pacienti s kardiovaskulárními onemocněními nebo těhotné ženy.

14. Balić A, Vlašić D, Žužul K, et al. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 1;21(3):741.
15. Derbyshire, E. Do Omega-3/6 Fatty Acids Have a Therapeutic Role in Children and Young People with ADHD? *J Lipids.* 2017;2017:6285218.
16. Horak F, Döberer D, Eber E, et al. Diagnosis and management of asthma – Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(15):541–554.
17. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, et al. Fatty acids and sleep in UK children: subjective and pilot objective sleep results from the DOLAB study – a randomized controlled trial. *J Sleep Res.* 2014 Aug;23(4):364-88.
18. Panoff L. 5 Signs and Symptoms of Omega-3 Deficiency. In: Healthline.com [Internet]. 2021 Jan 6. [cited 2024 Mai 9]. Available from: https://www.healthline.com/nutrition/omega-3-deficiency?slot_pos=1&utm_term=intro&utm_source=Sail-thru%20Email&utm_medium=Email&utm_campaign=authoritynutrition&utm_content=2024-04-30&apid=24829051&rvid=65b4d20badf914dbb610966891e5974997b-41f2a7faf245e9e4870fb7a78be48#5.-Hair-changes.
19. Rocha CP, Pacheco D, Cotas J, et al. Seaweeds as Valuable Sources of Essential Fatty Acids for Human Nutrition. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):1-17.
20. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal.* 2012;10(7):2815.
21. The American Heart Association. Fish and Omega-3 Fatty Acids. In: Heart.org [Internet]. c2024. [cited 2024 March 18]. Available from: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/fats/fish-and-omega-3-fatty-acids#Vof4IBWLSUK>.
22. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 Sep 17;140(12):e673-e691.
23. Javadi M, Kadhim K, Bawamia B, et al. Bleeding Risk in Patients Receiving Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Heart Assoc.* 2024 May 21;13(10):e032390.
24. U.S. Department of Agriculture. Nutrients. In: FoodData Central [Internet]. 2019 Jan 4. [cited 2024 March 18]. Available from: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/170187/nutrients>.

Enhancing pharmacovigilance practices: Insights from audits and ethical connotations

Anetta Jedličková

Department of Philosophy, Doctoral Study Program of Applied Ethics, Faculty of Humanities, Charles University, Prague

Pharmacovigilance, pivotal in ensuring drug safety and regulatory compliance, requires meticulous surveillance and adherence to ethical standards. This article explores the multifaceted realm of pharmacovigilance, emphasizing the essential role of pharmacovigilance audits and compliance monitoring. By delving into key areas such as drug safety surveillance, signal detection, literature monitoring, and ethical considerations, this research sheds light on critical aspects of pharmacovigilance activities. The paper examines the outcomes of pharmacovigilance audits, highlighting common findings and areas for improvement to enhance regulatory compliance and the safety of pharmaceutical products. Insights gleaned from real-world experiences and regulatory guidelines underscore the importance of fostering a culture of good practice and ethical conduct in pharmacovigilance activities. By addressing challenges and trends, and elucidating the critical interaction between regulatory compliance, signal detection, and ethical considerations, this article provides valuable insights for stakeholders in the pharmaceutical industry, aiding them in optimizing pharmacovigilance systems and safeguarding patient safety.

Key words: drug safety surveillance, ethical considerations, good practice, literature monitoring, pharmacovigilance, pharmacovigilance audits, regulatory compliance, signal detection.

Zkvalitňování farmakovigilančních postupů: Reflexe z auditů a etické konotace

Farmakovigilanční aktivity jsou pro zajištění bezpečnosti léčiv a dodržování předpisů klíčové, a vyžadují proto pečlivý dohled a dodržování etických standardů. Tento článek se zabývá multifaktoriálními oblastmi farmakovigilance a zdůrazňuje zásadní roli farmakovigilančních auditů a kontinuálního monitorování souladu s předpisy. Tento článek přináší poznatky o klíčových aspektech farmakovigilančních aktivit prostřednictvím zkoumání kritických oblastí, jako jsou procesy sledování bezpečnosti léčiv, detekce signálů, monitorování literatury a souladu s etickými požadavky. Na základě rozboru výsledků farmakovigilančních auditů a obvyklých nálezů při auditech nabízí článek osvědčená doporučení pro zlepšení souladu s regulačními požadavky a optimalizaci farmakovigilančních systémů. Poznatky získané z reálných zkušeností potvrzují význam neustálého kultivování dobré praxe a etického jednání ve farmakovigilančních aktivitách. Zkoumáním výzev, trendů a nových postupů při posuzování farmakovigilančních aktivit článek akcentuje důležitost vzájemné interakce mezi dodržováním předpisů, detekcí signálů a etickými požadavky, poskytuje zúčastněným stranám cenné poznatky a umožňuje jim optimalizovat farmakovigilanční systémy a chránit bezpečnost pacientů.

Klíčová slova: detekce signálů, dobrá praxe, dohled nad bezpečností léčiv, etická reflexe, farmakovigilance, farmakovigilanční audit, monitorování literatury, soulad s předpisy.

Anetta Jedličková, MD, PhD
Department of Philosophy, Faculty of Humanities Charles University
Anetta.Jedlickova@fhs.cuni.cz

Cit. zkr: Čes. slov. Farm. 2024;73(3):E13-E22
Článek přijat redakcí: 17. 4. 2024
Článek přijat po recenzích: 15. 8. 2024

www.csfarmacie.cz

/ Čes. slov. Farm. 2024;73(3):E13-E22 / ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/csf.2024.033>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE ČASOPISU ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE



Nové přístupy k problematice pyrogenů v parenterálních přípravcích

Michal Janů

Nemocniční lékárna, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Článek poskytuje základní náhled na patofyziologii působení exogenních a endogenních pyrogenů, v souvislosti s parenterálním podáváním léčiv a použitím zdravotnických prostředků. Vysvětluje, že pyrogeny způsobují zvýšení tělesné teploty aktivací termoregulačního centra v hypothalamu, přičemž nejčastějším zdrojem pyrogenní zátěže jsou bakteriální lipopolysacharidy. Kontaminace pyrogenními látkami v léčivých přípravcích může způsobit nežádoucí účinky, včetně život ohrožujících stavů. Text se zaměřuje na moderní metody identifikace pyrogenů, respektive endotoxinů a výběr vhodných analytických postupů jejich stanovení. Ty zahrnují in vivo testy na králících a test bakteriálních endotoxinů a in vitro testy, jako je test aktivace monocytů a test za pomoci rekombinantního faktoru C. Součástí práce je detailní popis provádění těchto testů, jejich výhody a nevýhody a vývoj metod detekce pyrogenů v léčivých přípravcích. Autor vysvětluje základní důvody falešně pozitivních a negativních výsledků testování, a ilustruje výpočty limitů pro endotoxiny. Podává informace o nové strategii Evropského a Českého lékopisu k této problematice, zdůrazňuje snahy o snižování pyrogenní zátěže a potřebu kontroly mikrobiologické a endotoxinové úrovně kontaminace.

Klíčová slova: pyrogeny, endotoxiny, testování, limity.

New approaches to the issue of pyrogens in parenteral preparations

The article provides a basic understanding of the pathophysiology of exogenous and endogenous pyrogens, particularly in the context of parenteral administration of drugs and the use of medical devices. It explains that pyrogens cause an increase in body temperature by activating the thermoregulatory center in the hypothalamus, with bacterial lipopolysaccharides being the most common source of pyrogenic burden. Contamination of pharmaceuticals with pyrogenic substances can lead to adverse effects, including life-threatening conditions. The text focuses on modern methods for identifying pyrogens, specifically endotoxins, and selecting suitable analytical procedures for their determination. These include in vivo tests on rabbits and the bacterial endotoxin tests, as well as in vitro tests such as the monocyte activation test and the recombinant Factor C test. The work includes a detailed description how to perform these tests, their advantages and disadvantages, and the development of methods for detecting pyrogens in pharmaceuticals. The author explains the reasons of false positive and negative test results, and illustrates the calculations of threshold endotoxin limits. Information is provided on the new strategy of the European and Czech Pharmacopoeias on this issue, emphasizing efforts to reduce pyrogenic burden and the need to control both microbiological and endotoxin contamination levels.

Key words: pyrogens, endotoxins, testing, limits.

Pyrogeny představují skupinu látek schopných vyvolat zvýšení tělesné teploty prostřednictvím aktivace termoregulačního centra v hypothalamu. V lidském organismu je horečka charakteristickým projevem bakteriální infekce, přičemž zvýšení tělesné teploty v těchto případech úzce souvisí s pyrogenním účinkem lipopolysacharidů, které

tvoří nedílnou součást buněčných stěn gramnegativních bakterií (1). Bakteriální lipopolysacharidy (LPS) jsou považovány za silné aktivátory vrozeného imunitního systému. Hrají klíčovou roli v patogenezi bakteriálních infekcí a sepse. Obecně lze tedy konstatovat, že mikroorganismy a jejich toxiny působí jako exogenní pyrogeny a stimulují uvolňování

endogenních pyrogenů. Mezi endogenní pyrogeny řadíme: interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) a interferony uvolňované monocyty a makrofágy. V některých případech jsou za pyrogenní reakci zodpovědné i další entity.

Léčivé přípravky podávané parenterálně mohou způsobit nežádoucí účinky v důsledku možné kontaminace pyrogenními látkami (2). Tato kontaminace se může projevovat horečkou, třesavkou, pocením, pyrexii, myalgii, tachykardií, hypotenzí a vazodilatací, případně až život ohrožujícími příznaky podobnými šoku. Vyšetření pyrogenity v léčivých přípravcích slouží k minimalizaci rizika horečnaté reakce u pacienta, která může vzniknout v důsledku podání daného přípravku, a to na úroveň, která je považována za přijatelnou. To se týká především přípravků aplikovaných ve velkém objemu, jako jsou infuze. Pyrogenní kontaminanty vyvolávají pyrogenní reakce, ke kterým dochází během první hodiny aplikace infuze. Stanovení hraniční akceptovatelné hodnoty pro obsah pyrogenů závisí přímo na celkovém aplikovaném objemu (dávce) přípravku a aplikační cestě (3).

Pyrogenní látky jsou nejčastěji mikrobiálního původu, takzvané bakteriální endotoxiny, pocházející z gramnegativních mikroorganismů. Nejčastěji jejich chemickou povahu vystihuje označení lipopolysacharid, viz výše. Ten se skládá ze tří složek, z nichž za horečku a ostatní biologické účinky je odpovědný Lipid A (Obr. 1). Během terminální sterilizace, kdy bakterie hynou, dochází k jejich autolýze. Tento děj vede k uvolnění většiny endotoxinů z buněk do roztoku. Gramnegativní bakterie se mohou vyskytovat ve špatně technologicky připravených produktech, zejména těch získaných biologickými metodami. Jejich přítomnost je také často důsledkem chyby ve výrobním procesu (4).

Do parenterálních přípravků, ale rovněž do zdravotnických prostředků, se mohou pyrogeny dostat z několika zdrojů. Obvykle to jsou: voda

použitá jako rozpouštědlo nebo jako pomocná látka v průběhu výroby; obalové komponenty; chemické látky a suroviny nebo zařízení použité při přípravě produktu. Pokud je léčivá látka produkována biologicky, neúplné odstranění mikroorganismu během čištění může mít za následek, že léčivá látka má vysoké hladiny endotoxinů. Příkladem mohou být antibiotika vyráběná fermentací, nebo případně vedlejší produkty gramnegativních bakterií používané k výrobě geneticky upravených léčivých přípravků. Standardní výrobní postup má zahrnovat i kontrolu mikrobiologické a endotoxinové úrovně kontaminace ve výše uvedených potenciálních zdrojích.

„Mikrobiální pyrogen“ na rozdíl od „gramnegativního bakteriálního endotoxinu“ se stal obecným popisným termínem pro mnoho různých látek. Pyrogenní látky jsou nejčastěji produkovány gramnegativními bakteriemi, avšak mohou být také produkovány některými grampozitivními bakteriemi, mykobakteriemi, plísněmi a také viry (5). Ve farmaceutické technologii je za hlavní pyrogenní látky možné považovat:

- bakteriální endotoxiny (např. lipopolysacharidy (LPS), peptidoglykany (PGN) nebo lipoteichoové kyseliny)
- pseudopyrogeny (vyvolávají zvýšení tělesné teploty jinými mechanismy než pravé pyrogeny – např. cizorodé částice v infuzních roztocích mohou být mylně identifikovány organismem jako pyrogeny, což vede k reakci, která napodobuje účinek skutečných pyrogenů, aniž by byla aktivována obvyklá imunitní odpověď spojená s infekcí nebo zánětem)
- virové pyrogeny
- některé nízkomolekulární léky
- nízkomolekulární proteiny
- nebakteriální polypeptidy, polysacharidy (2)

Řada pyrogenů jsou látky s velkou molekulou, které bývají v roztocích jako agregáty, lze je tedy zachytit ultrafiltrací na přepážkách z alifatických polymerů (4).

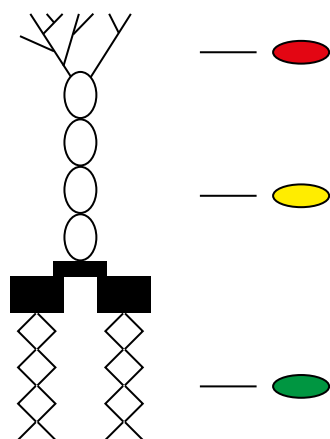
Pokud není možné se stanovenou hladinou jistoty potvrdit skutečnost, že možné pyrogenní kontaminanty jsou pouze bakteriální endotoxiny, je třeba provést analýzu rizik (ne)přítomnosti non-endotoxin pyrogenů. V případě neprůkaznosti nepřítomnosti non-endotoxin pyrogenů je třeba použít některou z metod detekce širokého spektra pyrogenů (Tab. 1).

Metody pro stanovení pyrogenních látek

1. Detekce širokého spektra pyrogenů

- a. Pyrogenní test na králících (Rabitt pyrogen test – RPT) (lékopisný článek 2. 6. 8)

Obr. 1. Schéma struktury endotoxinu



Červeně o-antigen, žlutě jádro LPS, zeleně lipid A (File:LPS3.svg - Wikimedia Commons)

Tab. 1. Metody pro stanovení pyrogenních látek

	Detekce širokého spektra pyrogenů	Detekce zaměřená na endotoxiny
Animal based method Metoda založená na využití zvířat	Rabitt pyrogen test (RPT) Pyrogenní test na králících	Bacterial endotoxin test (BET) Zkouška na bakteriální endotoxiny
In vitro method Metoda prováděná mimo živý organismus	Monocyty activation test (MAT) Test aktivace monocytů	Recombinant factor C (rFC) Zkouška na bakteriální endotoxiny za použití rekombinantního faktoru C

Pyrogenní látky obsažené ve sterilním injekčním roztoku vyvolávají u králíka po nitrožilním podání vzestup jeho rektální teploty.

Výběr zvířat: Ke zkoušce se použijí zdraví dospělí králíci o hmotnosti nejméně 1,5 kg. Zvířata jsou chována v klidném prostředí v individuálních klecích, krmena standardní vyváženou dietou bez obsahu antibiotik a jejich hmotnost nevykazuje během týdne před zkouškou žádný úbytek. Teplota chovné místnosti je stálá a neliší se o více než 3 °C od teploty zkušební místnosti. Po zkoušce s nepyrogenním výsledkem se může králík vzít do nové zkoušky nejdříve za 3 dny, po zkoušce s pyrogenním přípravkem se tento interval prodlužuje na 3 týdny.

Přístrojové vybavení: Pohyblivost králíka při zkoušce se omezuje vhodným zařízením, které fixuje netraumatizujícím způsobem pouze šiji zvířete a dovolí mu zaujmout normální uvolněnou pozici v sedě. K měření tělesné teploty se použijí rektální teploměry nebo elektrické termometry, které udávají teplotu s přesností 0,1 °C. Všechny prostředky použité v kontaktu s králíkem musí být apyrogenní. Nejprve se provádí předběžné testování králíků. Následuje vlastní provedení zkoušky.

Zkouška se provádí v oddělené nerušené místnosti se stálou teplotou kolem 20 °C. Ke zkoušce se použijí tři králíci, kterým je večer předtím odebrána potrava. Po upoutání do fixačního zařízení a zavedení rektálních termometrů se u každého zvířete 90 min sleduje tělesná teplota v 30min intervalech. Zkoušený roztok, zahřátý na teplotu asi 38,5 °C, se pomalu vstříkne do marginální ušní žíly králíka s dobou podání nejvýše 4 min, není-li v příslušném článku uvedeno jinak. Množství látky se pro provedení zkoušky liší podle zkoušeného přípravku a je předepsáno v příslušném článku. Objem vstříkovaného roztoku má být nejméně 0,5 ml/kg a nejvýše 10 ml/kg tělesné hmotnosti. Reakce králíka je vyjádřena rozdílem mezi jeho výchozí a maximální naměřenou teplotou. Jestliže je tento rozdíl negativní, je výsledek počítán jako nulová odpověď. Výsledek zkoušky se posoudí na základě naměřených vzestupů rektální teploty u použité skupiny králíků (6).

Výhody: tradiční metoda (poprvé uvedena v ČSL 2 v roce 1954) (7) založená na podobné reakci zvířecího organismu na přítomnost pyrogenu/ů v organismu jako u člověka.

Tato metoda měla svůj zásadní význam zejména u následujících typů přípravků:

- Intravenózní roztoky: Roztoky určené pro intravenózní podání, jako jsou elektrolytové roztoky, roztoky pro parenterální výživu, a injekční roztoky.
- Dialyzační roztoky: Roztoky používané při hemodialýze, kde je kritická absence pyrogenů vzhledem k přímému kontaktu s krevním oběhem.
- Implantáty a lékařské přístroje: Implantabilní materiály, jako jsou katetry nebo stenty, které přicházejí do kontaktu s tkáněmi nebo krevním řečištěm.
- Biologické přípravky: Například vakcíny a další biologické produkty, kde je testování na pyrogeny nezbytné pro zajištění bezpečnosti pacienta.
- Roztoky pro oplachování dutin těla: Např. roztoky pro oplachování peritoneální dutiny během chirurgických zákroků.

Nevýhody: biologický a kvalitativní test využívající laboratorní zvíře (3R – Replacement, Reduction, Refinement), časově i ekonomicky náročné, nutnost zaškolení personálu, nutnost trénování používání laboratorních zvířat. Test nelze použít v případě toxicity aktivní látky, případně pokud aktivní látka sama teplotu ovlivňuje.

Úplné odstranění RPT z evropského lékopisu (Ph. Eur.) se dle doporučení jednotlivých lékopisných komisí jeví jako nezbytné z důvodu vyloučení použití laboratorních zvířat. Pro kontrolu pyrogenity (endotoxiny a nonendotoxiny) je cílem přejít k výhradnímu použití testů in vitro (tj. BET nebo MAT) (8).

b. Test aktivace monocytů (Monocyte activation test – MAT) (lékopisný článek 2. 6. 30)

Obecná monografie 2. 6. 30. Test aktivace monocytů (MAT) byla zavedena do Ph. Eur. v roce 2009 a poskytuje in vitro alternativu k RPT. Test aktivace monocytů napodobuje lidskou imunitní reakci inkubací monocytů s testovaným vzorkem. Tento test je schopný detekovat jak endotoxinové, tak neendotoxinové pyrogeny. V přítomnosti pyrogenů dochází k aktivaci monocytů, které následně produkují zánětlivé molekuly, cytokiny, jež jsou odpovědné za horečnatou reakci. Tyto cytokiny jsou poté detekovány pomocí imunologického testu (ELISA), který využívá specifické protilátky a enzymatickou barevnou reakci.

PyroCell Monocyte Activation Test Systems je příkladem detekční soupravy pro stanovení pyrogenů metodou MAT. Tyto soupravy jsou optimalizované a validované pro citlivou detekci pyrogenů ve farmaceutických přípravcích. Systém PyroCell MAT, IL-6® zahrnuje mononukleární buňky získané z kryokonzervované periferní krve (PBMC), které jsou sdružené od čtyř lidských dárců (pMAT buňky), spolu s optimalizovaným kultivačním médiem.

Test se provádí v několika krocích. Prvním krokem je rozmrazení kryokonzervovaných pMAT buněk, které se poté inkubují se zkoušenou látkou jako buněčné kultury po dobu 18–24 hodin. Následující den se sbírají supernatanty buněčných kultur, a cytokin IL-6, uvolňovaný aktivovanými lidskými monocyty, se detekuje pomocí lidského ELISA testu IL-6. Měření absorbance se provádí na čtečce absorbance. Naměřené hodnoty jsou následně přepočítány na ekvivalentní jednotky endotoxinu (EEU/ml) pomocí referenčních ředění endotoxinů. Test je ověřen s použitím soupravy Pelikine compact human IL-6 ELISA, která zajišťuje robustní a spolehlivé výsledky (9).

Výhody MAT:

- Široké spektrum detekce pyrogenů: MAT dokáže detekovat nejen endotoxiny (pyrogeny pocházející z gramnegativních bakterií), ale také neendotoxinové pyrogeny, jako jsou pyrogeny z gram-pozitivních bakterií, hub nebo virů.
- Humánní přístup: MAT je in vitro test, což znamená, že nevyžaduje použití živých zvířat. To snižuje etické a právní problémy spojené s testováním na zvířatech a je v souladu s principy 3R.
- Lepší reprodukovatelnost: Test poskytuje vyšší konzistenci a spolehlivost výsledků než některé in vivo testy, díky standardizovaným podmínkám a použití specifických lidských monocytů.
- Lepší predikce lidské odpovědi: Protože MAT používá lidské buňky, může lépe napodobovat imunitní odpověď člověka na pyrogeny

než testy na zvířatech, což vede k relevantnějším výsledkům pro humánní použití.

Nevýhody MAT:

- Složitost a náklady: MAT je technicky náročnější a vyžaduje více kroků v laboratorním prostředí než některé jednodušší testy, jako je BET. To může zvýšit náklady na testování a vyžadovat speciálně vyškolený personál.
- Citlivost na laboratorní podmínky: Výsledky MAT mohou být ovlivněny variabilitou v přípravě a kvalitě buněk, jakož i podmínkami inkubace a manipulace. To může vést k vyššímu riziku falešně pozitivních nebo falešně negativních výsledků, pokud nejsou podmínky přísně kontrolovány.
- Omezená dostupnost komerčních souprav: Na trhu je méně komerčně dostupných souprav pro MAT ve srovnání s jinými testovacími metodami, což může omezit jeho dostupnost pro některé laboratoře.
- Regulační uznání: Ačkoli MAT je uznán v některých lékopisech (např. Ph. Eur.), stále může být méně rozšířený nebo preferovaný ve srovnání s tradičními metodami v některých jurisdikcích nebo pro specifické aplikace (9).

2. Detekce zaměřená na endotoxiny

a. Bakteriální endotoxinový test (Bacterial endotoxin test – BET) (lékopisný článek 2. 6. 14)

Jako první byl pro detekci endotoxinů vyvinut test gelové sraženiny Lyzátu amebocytů kraba rodu *Limulus* (LAL), následně se objevily další, pokročilejší varianty testu LAL. Lyzát amebocytů je vodný extrakt z pohyblivých krvinek (amebocytů) z ostrorepa atlantského *Limulus polyphemus*, případně *Tachypleus tridentatus*. LAL reaguje s bakteriálními endotoxiny, jako jsou lipopolysacharidy (LPS). Tato reakce je základem testu LAL, který je široce používán pro detekci a kvantifikaci bakteriálních endotoxinů. Tyto testy mohou nejen určit přítomnost/nepřítomnost endotoxinu ve vzorku, ale také odhalit, kolik endotoxinu je přítomno. To je zajištěno porovnáním zjištěné hodnoty s referenční hodnotou standardu. Tato kvantitativní data usnadňují shodu s testováním kontroly kvality (QC) a poskytují standardy integrity dat pro širokou škálu aplikací.

a. Kvalitativní stanovení endotoxinu – Test gelové sraženiny LAL

Je tou nejjednodušší formou testu LAL a nejvíce se podobá původně vyvinuté metodě BET. Jedná se o nečastější test uváděný v lékopisných monografiích. Poskytuje snadno čitelný kvalitativní i kvantitativní výsledek indikující přítomnost nebo nepřítomnost endotoxinu ve zkušebním vzorku. Test gelové sraženiny LAL zahrnuje smíchání činidla LAL s testovaným vzorkem ve zkumavce, která se poté inkubuje. Pokud je ve vzorku přítomen endotoxin, spustí se srážecí reakce. Po uplynutí inkubační doby se zkumavka prohlédne, aby se zjistilo, zda se na dně zkumavky vytvořila sraženina (nebo gel). Pozitivní výsledek je tedy potvrzen přítomností sraženiny, která zůstává na dně zkumavky při jemném převrácení, zatímco negativní výsledek je charakterizován přítomností tekutiny stékající po vnitřní straně zkumavky. Jedná se

tedy o limitní zkoušku, jejíž výhodou je jednoduchost a nižší cena. Nevýhodou je neznámé množství endotoxinu, a to jak v případě pozitivního, tak i v negativního výsledku (s výjimkou skutečnosti, že se výsledné množství endotoxinu nachází nad nebo pod stanoveným limitem).

β. Kvantitativní stanovení endotoxinu

Umožňuje přesné stanovení množství endotoxinu v přípravku a následné další nastavení risk managementu v rámci výroby, zejména s ohledem na možnost nastavení limitů, kontrolních opatření (je možné okamžitě identifikovat a řešit zdroje kontaminace) a efektivního řízení rizik.

Chromogenní test

Jedná se o metodu optické spektroskopické analýzy, která umožňuje měření přítomnosti analytu (kvalitativní analýza) a jeho koncentrace v různých prostředích (kvantitativní analýza) prostřednictvím změn barev.

Turbidimetrická metoda

Metoda je založena na spektrofotometrickém měření. Jde tedy o jev, kdy se pevné částice objeví v homogenním roztoku. Přenášené světlo je měřeno v určité vlnové délce, následně se získá hodnota, která je úměrná koncentraci látky (10, 11).

Aby byla detekce endotoxinů při využití LAL testu platná, musí být prokázáno, že zkušební ředění nepřekračuje maximální možné ředění a že zkušební ředění neprokazuje inhibici nebo zesílení expozice při použití známé koncentrace endotoxinu. Maximální platné ředění (MVD) je maximální přípustné ředění vzorku, při kterém lze stanovit limit endotoxinu. LAL test může být poměrně náchylný k interferenci. Obvykle je však test LAL citlivější, než je potřebné k detekci limitu endotoxinů pro daný produkt. Validace postupu vyžaduje, aby byly tři řady testovány na interferující faktory. Test interferujících faktorů pomocí gelové sraženiny vyžaduje, aby byl produkt validován podle požadavku výrobce pro použitou citlivost testu. Za tímto účelem se vyrábí standardní řada v LAL reagenční vodě (LRW), která obsahuje 2λ , λ , $1/2 \lambda$ a $1/4 \lambda$, kde λ představuje citlivost lyzátu. Paralelně se provádí druhá standardní řada stejných koncentrací s použitím přípravku (při neinterferenčním ředění nebo účinném ošetření produktu). Tato standardní řada musí také obsahovat 2λ , λ , $1/2 \lambda$ a $1/4 \lambda$ v minimálně čtyřnásobném provedení.

Kaskáda LAL se skládá z řady enzymatických reakcí. Rychlost reakce ovlivňuje řada faktorů, jako je pH a teplota. Je tedy důležité, aby pH reakční směsi produktu a činidla LAL bylo v požadovaném rozmezí. Dvojmocné kationty, jako je vápník (Ca^{2+}) a hořčík (Mg^{2+}), neutralizují záporný náboj endotoxinu, to následně zvyšuje agregaci a tím snižuje aktivitu/účinnost endotoxinu, což vede k inhibici reakce. To má za následek falešně negativní výsledky. Obvyklým řešením tohoto problému je vhodné naředění, případně lze endotoxin od interferujících látek oddělit ultrafiltrací pomocí asymetrického membránového filtru z celulóso-triacetátu (12). Látky, které vážou (chelátotvorné) dvojmocné kationty, jako je EDTA (kyselina ethylendiamintetraoctová) a heparin, mohou snížit stav agregace endotoxinu. To má za následek zvýšenou reaktivitu v průběhu testu

Tab. 2. Výpočty limitu endotoxinů pro jednotlivé léčivé přípravky (15)

Způsob podání	Hodnoty pro K a M	
	K	M
Intravenózní, u parenterálních přípravků injekce jiné než intravenózní (intramuskulární, subdermální)	5 EU/kg tělesné hmotnosti	Maximální dávka léčivého přípravku/kg podaná za jednu hodinu
Intravenózní dávka pro radiofarmaka	175 EU	Objem maximální doporučené dávky v době použití
Intratekální parenterální podání	0.2 EU/kg tělesné hmotnosti	Maximální dávka léčivého přípravku/kg podaná za jednu hodinu
Intratekální podání u radiofarmak	14 EU	Objem maximální doporučené dávky v době použití

Poznámka: U některých přípravků, například u vody na injekce, mnoha velkoobjemových parenterálních přípravků a nitroočních tekutin, kde není stanovena konkrétní dávka, jsou limity endotoxinů přiřazeny, nikoli vypočteny. Obvyklá dospělá osoba má hmotnost 70 kg.

a falešně pozitivní výsledky. I zde je ředění nejlepší volbou odstínění problému. Proteinové produkty nebo proteiny v krvi a krevních frakcích mohou vázat endotoxin a znemožnit jeho detekci v testu LAL. Alternativně některé proteázy degradují proteiny enzymové kaskády, zatímco jiné (např. trypsin) ji aktivují. Běžně se k denaturaci proteinu používá tepelné zpracování vzorku, čímž se umožní detekce endotoxinu odolného vůči teplu (13).

b. Test rekombinantním faktorem C (Recombinant factor C test – rFC) (lékopisný článek 2. 6. 32)

Jedná se o nejnovější lékopisnou monografii pro hodnocení přítomnosti endotoxinu. Rekombinantní faktor C je geneticky upravený protein, který se normálně nachází v kaskádě lyzátu amebocytů Limulus. Faktor C reaguje s endotoxinem a spojuje se s markerem za vzniku kvantifikovatelného konečného produktu. Rekombinantní test faktoru C používá stejný princip jako test LAL, ale bez potřeby materiálu pocházejícího ze zvířat. V tomto testu lze použít dvě detekční techniky: techniku koncové fluorescence, založenou na detekci koncového bodu, která je založena na vývoji fluorescence po aktivaci syntetického komplexu peptid-fluorofor; nebo chromogenní technika, založená na vývoji barvy po rozštěpení syntetického komplexu peptid-chromofor. K přesné detekci endotoxinů se test provádí za použití materiálů bez endotoxinů s laboratorními kontrolami, které zabraňují neúmyslnému náhodnému uvolnění endotoxinů (14).

Výpočty limitu endotoxinů pro jednotlivé léčivé přípravky

Účinky endotoxinu souvisejí s množstvím endotoxinu v dávce přípravku podané pacientovi. Vzhledem k tomu, že se dávka liší u jednotlivých produktů, je limit endotoxinů vyjádřen jako K/M (Tab. 2, vzorec (1)).

K je 5,0 EU/kg (kg), což představuje přibližnou prahovou dávku endotoxinu pro člověka a králíka po intravenózní aplikaci. Pokud je přípravek označen pro intratekální injekci, pak K je 0,2 EU/kg.

M představuje zkušební dávku endotoxinu pro králíka nebo maximální dávku pro člověka na kilogram, která by byla podána za jednu hodinu, podle toho, která hodnota je větší.

Vzorec 1

$$EL = \frac{K}{M}$$

(USP <85>, EP 2.6.14)

EL – limit endotoxinu; K – přibližná prahová dávka endotoxinu pro člověka a králíka; M – zkušební dávka endotoxinu u králíka nebo maximální dávka pro člověka na kilogram, která by byla podána za jednu hodinu, podle toho, která hodnota je větší

Příklady k řešení:

Příklady ukazují možnosti výpočtu limitu endotoxinů pro jednotlivé léčivé přípravky jako maximální dávku léčivého přípravku/kg podanou za jednu hodinu v případě intravenózního, respektive intratekálního parenterálního podání (výpočet 1., respektive 3.) a tytéž výpočty pro dospělou osobu, vážící 70 kg (výpočet 2., respektive 4.).

1. Produkt A, Maximální dávka M = 50 mg/kg, Dospělá osoba, Typ podání – intramuskulární, Délka podání – jednorázová, Koncentrace 25 mg/ml

$$EL = \frac{5 \frac{\text{EU}}{\text{kg}}}{50 \frac{\text{mg}}{\text{kg}}} = 0,1 \text{ EU/mg}$$

$$EL = 0,1 \text{ EU/mg} \times 25 \text{ mg/ml} = 2,5 \text{ EU/ml}$$

2. Produkt A, Maximální dávka M = 50 mg/dospělá osoba, Typ podání – intramuskulární, Délka podání – jednorázová, Koncentrace 25 mg/ml

$$EL = \frac{300 \frac{\text{EU}}{\text{osoba}}}{50 \frac{\text{mg}}{\text{osoba}}} = 7 \text{ EU/mg}$$

$$EL = 7 \text{ EU/mg} \times 25 \text{ mg/ml} = 175 \text{ EU/ml}$$

3. Produkt B, Maximální dávka M = 50 mg/kg, Dospělá osoba, Typ podání – intratekální, Délka podání – jednorázová, Koncentrace 25 mg/ml

$$EL = \frac{0,2 \frac{\text{EU}}{\text{kg}}}{50 \frac{\text{mg}}{\text{kg}}} = 0,004 \text{ EU/mg}$$

$$EL = 0,004 \text{ EU/mg} \times 25 \text{ mg/ml} = 0,1 \text{ EU/ml}$$

4. Produkt B, Maximální dávka $M = 50 \text{ mg/dospělá osoba}$, Typ podání – intratekální, Délka podání – jednorázová, Koncentrace 25 mg/ml

$$EL = \frac{14 \frac{\text{EU}}{\text{osoba}}}{50 \frac{\text{mg}}{\text{osoba}}} = 0,28 \text{ EU/mg}$$

$$EL = 0,28 \text{ EU/mg} \times 25 \text{ mg/ml} = 7 \text{ EU/ml (15)}$$

Nová strategie hodnocení pyrogenity v Evropském lékopise (PhEur)

V Evropském lékopise se připravuje zavedení nové obecné kapitoly 5. 1. 13 Pyrogenicita. Tato kapitola bude sloužit jako návod pro uživatele při výběru a provádění vhodného testu ke kontrole pyrogenity farmaceutických produktů, a to buď prostřednictvím testu na bakteriální endotoxiny (BET), nebo testu aktivace monocytů (MAT). Součástí kapitoly bude také odůvodnění volby konkrétního testu.

Pokyny budou zahrnovat úvahy týkající se posouzení rizik, které jsou nezbytné pro podporu použití BET jako jediného testu pyrogenity. Tyto úvahy budou vycházet z detailních znalostí produktu, například surovin, výrobního procesu a dalších relevantních faktorů, které by mohly vést k přítomnosti pyrogenů, jež BET nemusí detekovat.

Monografie Pyrogenicita bude odkazovat na současné obecné kapitoly, které popisují metody pro kontrolu pyrogenity, jako jsou kapitoly 2. 6. 14 Bakteriální endotoxiny, 2. 6. 30 Test aktivace monocytů a 2. 6. 32 Test na bakteriální endotoxiny využívající rekombinantní faktor C. Dále budou zahrnuty odkazy na stávající texty Ph. Eur., které lze využít k nastavení vhodných limitů, například kapitola 5. 1. 10 pro bakteriální endotoxiny (16, 17).

Kontrola depyrogenizačního procesu

Depyrogenizace je proces, kde je působením vysoké teploty (optimálně $250\text{--}300^\circ\text{C}$) po stanovenou dobu redukován počet bakteriálních endotoxinů (pyrogenů). Lékopisné postupy depyrogenizace (snížení obsahu lipopolysacharidů) suchým teplem jsou definovány jako vystavení materiálu po dobu 30 min při teplotě 250°C , mohou být použity i jiné validované kombinace teploty a času, pokud zajistí eliminaci pyrogenů. Minimální požadovaná kombinace je čas 3 hodiny a teplota 180°C . Validací kritérium je snížení minimálně o 3 log zachyceného endotoxinu v mezinárodních jednotkách (IU), přičemž se musí zkoušet počáteční hladina a zbytková hladina endotoxinu. K výpočtu

akumulované destrukce endotoxinu FH lze použít následující vzorec (vzorec (2)) (17, 18):

Vzorec 2

$$F_H = \int_{t_1}^{t_2} 10^{\left(\frac{T-250}{50}\right)} = \sum_{t_1}^{t_2} 10^{\left(\frac{T-250}{50}\right)} \Delta t$$

t_1 – doba, kdy naměřená teplota poprvé vystoupí nad 250°C ; t_2 – doba, kdy naměřená teplota je naposledy nad 250°C ; T – teplota naměřená v každém časovém inkrementu; Δt – časový interval, ve kterém se provádí teplotní měření; k výpočtu lze použít pouze $T > 250^\circ\text{C}$

Závěr

V rámci připravovaného zavedení nové obecné kapitoly 5. 1. 13 Pyrogenicita v Evropském lékopise dojde také k revizi článku týkajícího se parenterálních přípravků. Tato revize zahrnuje změny v označování těchto přípravků v kontextu jejich pyrogenity a přítomnosti endotoxinů. Důležité změny budou zahrnovat aktualizaci terminologie a metodologie pro hodnocení přítomnosti endotoxinů v parenterálních produktech:

■ Označení jako „prosté bakteriálních endotoxinů“ (free from bacterial endotoxins):

V případě, že parenterální přípravky jsou označeny jako „prosté bakteriálních endotoxinů“, bude jejich kvalita hodnocena prostřednictvím testů popsanych v kapitole 2. 6. 14 Bakteriální endotoxiny nebo kapitole 2. 6. 32 Test na bakteriální endotoxiny využívající rekombinantní faktor C. Tyto testy poskytují specifické údaje o přítomnosti endotoxinů v přípravku, které jsou zásadní pro zajištění jejich bezpečnosti.

■ Označení jako „nepyrogenní“ (apyrogenic):

Pokud je parenterální přípravek označen jako „nepyrogenní“, bude jeho pyrogenita hodnocena testem podle kapitoly 2. 6. 30 Test aktivace monocytů. Tento test je navržen k detekci širokého spektra pyrogenů, včetně těch, které nejsou detekovatelné standardními testy na endotoxiny, a poskytuje tak komplexní pohled na pyrogenní zatížení produktu.

Tato změna v označování a hodnocení je klíčová pro zajištění přísné kontroly kvality a bezpečnosti parenterálních přípravků. Revize článku Parenterálnía zabezpečí, že správné testovací metody jsou aplikovány na základě specifických požadavků na přítomnost endotoxinů a pyrogenů, což umožní přesnější hodnocení a zvýšení bezpečnosti léčiv. Tím se zajistí, že farmaceutické produkty budou odpovídat nejnovějším standardům kvality a budou bezpečné pro použití v klinické praxi.

LITERATURA

1. Zámečník J. Patologie. Praha: LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1
2. Combes RD. Comprehensive Medicinal Chemistry II, 1.12 – Alternatives to Animal Testing, 2007;1:463-487.
3. Silva CC, et al. Applicability of the Monocyte Activation Test (MAT) for hyperimmune sera in the routine of the quality control laboratory: Comparison with the Rabbit Pyrogen Test (RPT). Toxicology in Vitro 32 (2016):70-75.
4. Komárek P, Rabišková M, et al. Technologie léků. Praha: Galén; 2006:252-253.
5. Bacterial Endotoxins/Pyrogens [online]. FDA, [cit. 11/04/2024]. Available from <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-technical-guides/bacterial-endotoxinspyrogens>.
6. Český lékopis 2017. Článek 2. 6. Biologické zkoušky 2. 6. 8. Pyrogenní látky. Praha: Grada; 2017: 254.
7. Československý lékopis, vydání druhé. Čsl. 2. Praha Státní zdravotnické nakladatelství: Praha; 1954: 137-138.

8. Vítková E. Metody detekce pyrogenních látek. Vnitřní sdělení SUKL. Praha; 28. 1. 2020.
9. Pyrogen testing with the Monocyte Activation Test | Lonza [online]. [cit. 11/04/2024]. Available from https://bioscience.lonza.com/lonza_bs/CH/en/sustainable-pyrogen-testing-with-the-pyroccl-monocyte-activation-test.
10. The History of Limulus and Endotoxin [Internet]. Marine Biological Laboratory. Archived from the original on 28 October 2008. [cit. 11/04/2024]. Available from http://www.mbl.edu/marine_org/images/animals/Limulus/blood/bang.html.
11. Guidance for Industry: Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers [online]. U.S. Food and Drug Administration. Retrieved 5 March 2019 [cit. 11/04/2024]. Available from Guidance for Industry: Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers | FDA

Další literatura u autora
nebo na webu www.csfarmacie.cz



2. kongres Farmacie pro praxi

**1. 11. 2024
PRAHA**

MÍSTO KONÁNÍ

■ O₂ universum

Českomoravská 2345/17, Praha 9

AKREDITACE

- Účast na akci byla ohodnocena **18 body** do celoživotního vzdělávání ČLnK

ODBORNÝ GARANT KONGRESU

- doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

POŘADATEL

- Společnost SOLEN, s. r. o., a časopis Česká a slovenská farmacie

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- Registrace od 1. 9. 2024 – **900 Kč**
- Registrace od 28. 10. 2024 – **1 000 Kč**

KONTAKT

- Mgr. Marta Boučková
bouckova@solen.cz, 420 770 194 701

INTERAKTIVNÍ SEMINÁŘ: V labyrintu deprese

MUDr. Eliška Bartečková, Ph.D.,
MUDr. Jana Hořínková, Ph.D.



**Odborné setkání
farmaceutů s lékaři**

ODBORNÝ PROGRAM

GERIATRICKÝ PACIENT – PROSTOR PRO MEZIOBOROVOU SPOLUPRÁCI

Odborná garantka: prim. MUDr. Martina Nováková

- Compliance pacientů s kognitivní poruchou – Šnajdrová Z.
- Geriatrický pacient napříč obory – Bretšnajdrová M.
- Důležité poselství geriatricke pro ostatní medicínské obory – Nováková M.

INSPIRACE PRO VAŠI PRAXI

- Racionalizace antisekreční léčby z pohledu novelizace doporučených postupů pro praktické lékaře – Chmelová K.
- Kožní projevy chronické venózní insuficience – Myjavcová V.

KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Odborná garantka: MUDr. Zuzana Navrátilová, Ph.D.

- Jak pomoci kůži pacienta s CVD? – Navrátilová Z.
- Zvýšený krevní tlak – nová skupina pacientů, které je potřeba léčit – Kociánová E.
- Jsou betablokátoři obsoletní léčbou v léčbě hypertenze? – Gelžinský J.

STŘEVNÍ MIKROBIOTA, IMUNITNÍ REGULACE A MOŽNOSTI JEJICH OVLIVNĚNÍ

- Střevní mikrobiota, imunitní regulace a možnosti jejich ovlivnění – Thon V.
 - Vliv střevní mikrobioty, resp. jejích metabolitů (butyrát) na integritu střevní sliznice. Výhody biofilmových probiotik – Vagnerová H.
- Přednáška podpořená společností Favea Plus, s. r. o.*

MAGISTRALITER PŘÍPRAVA V SOUVISLOSTECH – SPOLUPRÁCE PRAKTICKÉHO LÉKAŘE A FARMACEUTA

Odborný garant: PharmDr. Aleš Mareček

- Magistraliter příprava v současné medicíně – Šolínová J.
- Magistraliter preskripce akutně a chronicky – Hašek J.

NOVÉ VÝZVY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ

- Lehká kognitivní porucha a demence, cesty k léčbě, neuroinflamatorní procesy, možné cesty do budoucna – Rössner P.
- Hidradenitis suppurativa: Klíč k diagnóze skrytého onemocnění – Arenbergerová M.

KAZUISTIKY Z PRAXE LÉKAŘE A FARMACEUTA

Odborní garanti: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D., PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

- Lékové problémy analgetik v kazuistikách – Doseděl M.
- E-recept z pohledu praktického lékaře – Kočí P.
- Elektronický recept jako zdroj (lékových) problémů – Mareček A.

Aktuální program, registrace a další informace na
www.kongresfarmacie.cz



Akútne intoxikácie liekmi u detí a úloha farmaceuta v Národnom toxikologickom informačnom centre

Erik Puchoň, Blažena Cagánová, Silvia Plačková

Národné toxikologické informačné centrum, Klinika pracovného lekárstva a toxikológie, Univerzitná nemocnica Bratislava, Slovensko

Národné toxikologické informačné centrum (NTIC) poskytuje 24-hodinovú telefonickú konzultačnú službu pri akútnych intoxikáciách pre lekárov, zdravotníckych pracovníkov a verejnosť. Viac ako polovicu zo všetkých konzultácií, ktoré NTIC poskytuje, zahŕňa deti vo veku do 18 rokov. Deti do 3 rokov tvoria väčšinu zo všetkých intoxikácií konzultovaných u detí. Intoxikácie u detí do veku 5 rokov sú zväčša náhodné intoxikácie so žiadnymi alebo len miernymi symptómami. U starších detí a adolescentov sa častejšie stretávame s úmyselnými intoxikáciami so závažnejšími symptómami. Chemikálie, lieky a rastliny boli najviac konzultované u detí vo veku do 18 rokov počas rokov 2018 – 2022. Farmaceut má komplexné vedomosti z rôznych vedných disciplín. Je plnohodnotný poskytovateľ zdravotnej starostlivosti v NTIC ako aj v rôznych odvetviach starostlivosti o zdravie v spoločnosti.

Kľúčové slová: intoxikácia, dieťa, liek, farmaceut.

Acute intoxications with medications in children and the role of pharmacist in the National toxicological information center

National Toxicological Information Center (NTIC) provides 24 hours telephone consultation service in acute intoxications for physicians, health care providers and general public. More than half of all consulted intoxications provided by NTIC belong to the group of children younger than 18 years old. Children 3 years old and younger were the main group of consulted intoxications in all children. Intoxications in children with the age up to 5 years old are often accidental intoxications without any or only mild symptoms. Older children and adolescents are more often consulted due to the suicidal attempt with moderate or severe symptoms. Chemicals, medications and plants were the most often consulted in children aged up to 18-years old during period 2018-2022. Pharmacist has complex knowledge of various scientific disciplines. Pharmacist is valuable health care provider in NTIC as well as in various sectors of health care in society.

Key words: intoxication, child, medication, pharmacist.

Úvod

Národné toxikologické informačné centrum poskytuje telefonické konzultácie ohľadne akútnych intoxikácií liekmi, chemikáliami, priemyselnými prípravkami, hubami, rastlinami, drogami a živočíšnymi toxínmi. Intoxikácia vzniká po preniknutí cudzorodej škodlivej látky (noxy) do organizmu. Sprevádzajú ich príznaky, ktoré závisia od množstva, účinkov a dĺžky pôsobenia noxy (1). Závažnosť intoxikácie môže byť rôzna – od

ľahkej po život ohrozujúcu až smrteľnú. Najčastejšie sa vyskytujú intoxikácie liekmi, chemikáliami a rastlinami. Najohrozenejšou a zároveň najviac konzultovanou skupinou sú deti.

Intoxikácie a deti

Viac ako polovica zo všetkých konzultovaných intoxikácií sa týka detí. Najviac konzultovanou skupinou sú deti vo veku do 3 rokov.

PharmDr. Erik Puchoň, PhD.

Národné toxikologické informačné centrum, Univerzitná nemocnica Bratislava
erik.puchon@ntic.sk

Cit. zkr: Čes. slov. Farm. 2024;73(3):176-179

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2024

Článek přijat po recenzích: 6. 9. 2024

Nebezpečenstvo predstavujú najmä voľne položené lieky, chemikálie v neuzavretom obale alebo preliate do neoriginálnej fľaše, rastliny ako aj jedovaté huby. Predovšetkým lieky sú lákavé svojou farbou a často aj chuťou (sladká) alebo vôňou. Väčšina otráv vzniká v domácnosti. Intoxikácia sa však môže stať prakticky kdekoľvek – v záhrade, kúpeľni, parku alebo garáži. U mladších detí ide väčšinou o intoxikácie náhodné so žiadnymi alebo len miernymi symptómami. U adolescentov ide častejšie o zneužívanie liekov, alkoholu, drog alebo o samovražedný úmysel. Symptómy bývajú často závažnejšie až život ohrozujúce. Príčinou intoxikácie u detí býva najčastejšie zvedavosť, nevhodné skladovanie chemikálií a liekov, aplikácia nesprávneho lieku alebo pochybenie v podanej dávke.

Štatistika intoxikácií u detí

Najviac konzultácií u detí do 18 rokov počas 5-ročného obdobia 2018 – 2022 sa týkalo chemikálií (40,1 %), liekov (39,6 %) a rastlín (11,2 %). Nasledovali pesticídy, rôzne iné látky, huby, alkohol, drogy a živočíchy (Obr. 1). Väčšina (82,5 %) konzultovaných intoxikácií bolo náhodných, nasledovali úmyselné intoxikácie (10 %) a terapeutické pochybenia laikov (5,9 %). Perorálna expozícia (93 %) konzultovaných intoxikácií u detí bola najčastejšia. Nasledovali dermálna (3,8 %), očná (1,5 %) a inhalačná expozícia (1,4 %). Z hľadiska pohlavia len veľmi mierne prevažovalo mužské pohlavie (50,4 %).

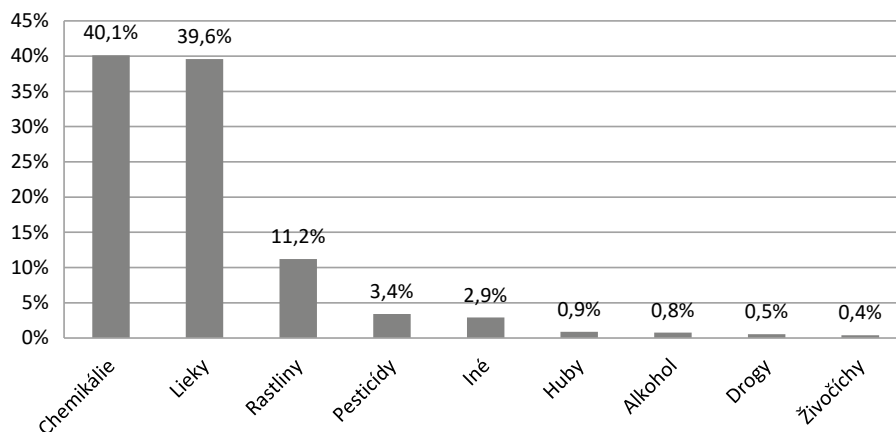
Liekové intoxikácie

Liekové intoxikácie u detí sú časté. Väčšina liekových intoxikácií u detí je náhodných so žiadnymi alebo len miernymi symptómami. U starších detí a adolescentov sa častejšie stretávame s úmyselnými liekovými intoxikáciami, často so závažnejšími symptómami. Je potrebné myslieť na to, že dieťa je citlivejšie na účinky niektorých liekov ako dospelý a teda že aj malé množstvo môže predstavovať vážne riziko či dokonca smrť. Ako príklad možno uviesť početnú skupinu liekov s účinkom na kardiovaskulárny systém, ako blokátory vápnikových kanálov alebo beta-blokátory užívané staršími rodičmi. Pri návšteve sa môže dieťa náhodne dostať k požitiu týchto liečiv. Najčastejšie konzultované lieky počas 5-ročného obdobia 2018 – 2022 u detí boli dimetindén (507), ibuprofén (492), paracetamol (485) a alprazolam (276) (Obr. 2).

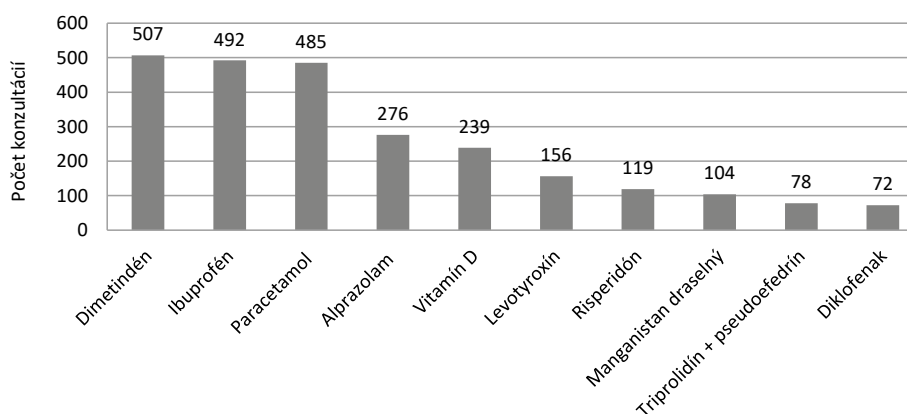
Dimetindén

V analyzovanom súbore bol dimetindén najčastejšie konzultované liečivo. Konzultované sú hlavne náhodné požitia a tiež pochybenia v dávkovaní vo forme kvapiek. Dimetindén je sedatívne antihistaminikum 1. generácie, široko používané v pediatrii. Symptómy objavujúce sa pri požití nadmerného množstva dimetindénu zahŕňali somnolenciu, tachykardiu, mydriázu, excitáciu, tachypnoe, nauzeu a vracanie. Symptómy sa objavili od 15 minút do 3 hodín od požitia. Dimetindén je podľa kazuistik NTIC relatívne nízko toxický (2).

Obr. 1. Konzultácie intoxikácií podľa druhu noxy



Obr. 2. Desať najčastejšie konzultovaných liečiv



Ibuprofén

Nesteroidné antiflogistikum dostupné vo veľkom počte rôznych liekových foriem ako sú suspenzie, čapíky, žuvacie kapsuly, sirupy. Ibuprofén má široký terapeutický index. Nezaznamenali sme žiadnu závažnú intoxikáciu po požití samotného ibuprofenu u detí. Jediný prípad počas 5-ročného sledovaného obdobia, kde pacientka opakovane vracala a bola nevyhnutná hospitalizácia nastal po úmyselnom požití 36 tabliet 400 mg ibuprofenu (po prepočte požitie 295 mg/kg). Pacientka bola prepustená 3. deň hospitalizácie do ambulantnej starostlivosti.

Paracetamol

Analgetikum, antipyretikum dostupné v rôznych liekových formách podobne ako ibuprofén. Paracetamol býva aj súčasťou liekov v kombinácii s inými liečivami ako napríklad kofeín, fenylefrín, kodeín. Lieky s paracetamolom majú množstvo rôznych názvov, čo môže spôsobiť opakované podanie bez vedomosti, že dva lieky s rôznym názvom obsahujú to isté liečivo. Intoxikácie paracetamolom u detí sú najčastejšie spôsobené úmyselným konaním alebo samoliečbou. Intoxikácia paracetamolom môže nastať po akútnom jednorazovom podaní ako aj pri chronickom užívaní. Medzi najčastejšie zaznamenané príznaky intoxikácie patrili gastrointestinálne ťažkosti (GIT) ako bolesti brucha, nauzea, vracanie. Intoxikáciu paracetamolom netreba podceňovať. Pri neliečenej intoxikácii paracetamolom hrozí riziko zlyhania pečene. Pri intoxikácii paracetamolom je možné laboratórne stanovenie koncentrácie paracetamolu. Toto laboratórne stanovenie je najlepšie zrealizovať 4 hodiny od požitia paracetamolu. Acetylcysteín ako antidotum pri intoxikáciách paracetamolom predstavuje dostupnú, účinnú a bezpečnú liečbu s minimálnymi možnými nežiaducimi reakciami, ktorá je účinná aj pri podaní 24 hodín a viac od požitia paracetamolu v toxickej dávke.

Alprazolam

Liečivo zo skupiny benzodiazepínov, ktoré bolo konzultované najčastejšie pre úmyselné požitie u detí. Symptómy spôsobené požitím alprazolamu zahŕňali útlm centrálnej nervovej sústavy (CNS), somnolenciu, ataxiu, dysartriú. Pri závažných intoxikáciách sú opisované kóma, hypotenzia, bradykardia a respiračná depresia, ktoré však nastanú zriedka, ak je požitý iba samotný alprazolam. Časté je požitie spolu s alkoholom, ktorý môže potencovať tlmivé účinky na CNS. Pri závažných intoxikáciách, kde je výrazná porucha CNS alebo prítomná závažná respiračná depresia, je dostupné antidotum flumazenil (3). Treba poznamenať, že flumazenil sa nemá podávať paušálne pri každej intoxikácii benzodiazepínmi, pokiaľ nejde o vážny stav.

Vitamín D

Bol z vitamínov najčastejšie konzultovaný pri náhodnom požití väčšieho množstva jednorazovo. Je súčasťou liekov, ako aj veľkého množstva výživových doplnkov. Je nutné poznamenať, že intoxikácie vitamínom D po jednorazovom akútnom predávkovaní sa netreba obávať (4). Napriek pomerne závažným príznakom pri predávkovaní vitamínom D uvádzanými v súhrne charakteristických vlastností liekov s vitamínom D sa predávkovanie vyskytuje prakticky len pri chronickom predávkovaní. Chronické predávkovanie vitamínom D môže sekundárne

viest k hyperkalcémii, ktorá môže pretrvávať niekoľko týždňov. Medzi možné príznaky patria GIT ťažkosti, bolesti hlavy, polyúria, elektrolytová dysbalancia, poškodenie obličiek (5).

Levotyroxín

Široko používaný hormón v terapii štítnej žľazy. Toxicita je pomerne nízka. Zaujímavosťou je, že symptómy intoxikácie sa môžu objaviť s oneskorením 2 – 5 dní po požití. Symptómy v podobe horúčky, tachykardia a GIT ťažkostí (5) sú zväčša len mierne a boli zaznamenané aj v sledovanom súbore. U detí býva prvým príznakom intoxikácie práve horúčka.

Risperidón

Intoxikácie risperidónom sa v prevažnej miere vyskytovali u starších detí. Zo symptómov, ktoré boli zaznamenané počas 5-ročného obdobia sa objavili najčastejšie porucha vedomia, tachykardia, hypotenzia a extrapyramídové príznaky.

Manganistan draselný

Často je pomenovaný aj ako hypermangán. Používa sa ako odstraňovač škvrín, na čistenie vody, ako lokálne antiseptikum, ako adstringens a dezodorant. Tiež ako fungicíd, insekticíd, akaricíd, algicíd, pôsobí baktericídne a germicídne. Kryštály a koncentrované roztoky majú leptavé účinky. Ako antiseptikum sa používa vo forme svetloružového roztoku. Pri kontakte hypermangánu so sliznicou vzniká hydroxid draselný, ktorý je pravdepodobne zodpovedný za jeho leptavé účinky (6). Pri požití sa nevyvoláva vracanie, nepodáva sa aktívne uhlie. Možno je podať malé množstvo vody. Nutné je ihneď odoslať dieťa do zdravotníckeho zariadenia.

Tripolidín + pseudoefedrín

Je veľmi často používaná kombinácia liečiv H1 antihistaminika tripolidínu a sympatomimetika pseudoefedrínu, hlavne v pediatrii. Používa sa na uľahčenie od symptómov spôsobených nádchou, chrípkou alebo alergiou. Liečivo pseudoefedrín ako zložka lieku má pomerne nízky terapeutický index. Už 4 – 5násobné prekročenie terapeutickú dávku je považované za toxickú dávku. Najčastejšie zaznamenané symptómy boli somnolencia a bolesti brucha. V literatúre sa uvádza aj tachykardia, hypertenzia, paradoxná excitácia u detí až halucinácie (7).

Terapeutické pochybenia

Tretou najčastejšou príčinou intoxikácií po náhodných a úmyselných intoxikáciách boli terapeutické pochybenia zo strany laikov. Rodičia si často pomýlia dávkovanie lieku (zamenia napríklad objem v ml za počet kvapiek), dochádza k zámene lieku za druhý liek s podobným názvom, prípadne je podané liečivo viackrát za sebou s iným názvom lieku, ale s rovnakým liečivom. Medzi najčastejšie liečivá, ktoré boli konzultované v dôsledku terapeutických pochybení, patrili už spomenutý ibuprofén, dimetindén, vitamín D, paracetamol a tripolidín + pseudoefedrín. Zaujímavosťou bol salbutamol, ktorý bol konzultovaný 19x, z toho až 74 % sa týkalo detí do 4 rokov. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce symptómy patrili tachykardia,

agitovanosť a gastrointestinálne ťažkosti. Symptómy zodpovedali predpokladanému účinku beta-2 mimetika.

Úloha farmaceuta

Farmaceut má široké znalosti z oblasti chémie, biochémie, patobiochémie, farmakognózie, farmakológie, toxikológie a má detailné znalosti o liekoch. Farmaceut môže a mal by byť schopný interpretovať, ako sa bude látka správať v ľudskom tele a aké potenciálne riziká môže pre telo predstavovať. Vzdelaný a skúsený farmaceut

predstavuje hodnotného zdravotníckeho pracovníka. Okrem iného sa farmaceuti môžu uplatniť ako prvá línia v poskytovaní zdravotnej starostlivosti vo verejnej lekární, v nemocničnej lekární alebo ako súčasť tímov toxikologických centier. V NTIC sú farmaceuti plnohodnotne zapojení do konzultácií intoxikácií, či už s odbornou alebo laickou verejnosťou. Konzultácie prebiehajú 365 dní v roku, 24 hodín denne. Nezanedbateľnú úlohu majú farmaceuti v NTIC aj v oblasti vzdelávania ostatných zdravotníckych pracovníkov, ako aj v prevencii zdravia celého obyvateľstva.

LITERATÚRA

1. Plačková S, Cagáňová B. Neotrávejte sa! (Prvá pomoc pri otravách v domácnosti). Bratislava: Ikar; 2015.
2. Plackova S, Caganova B, Faltanova P, et al. Pediatric dimetinden exposures. Clin Toxicol. 2014;52:418.
3. Plačková S, Cagáňová B. Antidotarium. (Antidotá a základné postupy pri akútnych intoxikáciách). Bratislava: Herba; 2014.
4. Toxbase database, Ireland, <https://www.toxbase.org/poisons-index-a-z/v-products/vitamin-d/> 26. 8. 2024.
5. Toxinz database, New Zealand, <https://www.toxinz.com/specifications/thyroid-hormone-master/thyroxine-sodium/?&name=Levothyroxine> 26. 8. 2024.
6. Olson K.R., Anderson B.I., Benowitz L.N, et al. Poisoning & drug overdose. Seventh edition, USA: McGraw-Hill Education; 2018.
7. Olson K.R., Smollin C., Anderson B.I., et al. Poisoning and Drug Overdose. Eighth edition, USA: McGraw-Hill Education; 2022.

Z HISTORIE FARMACIE A LÉKÁRENSTVÍ | E23

Farmaceutická firma Norgine v Ústí nad Labem (Aussig)
<https://doi.org/10.36290/csf.2024.034>

Farmaceutická firma Norgine v Ústí nad Labem (Aussig)

Tomáš Arndt

Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Firma Norgine byla založena v roce 1909 a zahájila provoz v Ústí nad Labem. Jejím zakladatelem byl doktor chemie Victor Stein. Původně firma vyráběla z dovezené mořské řasy (podle ní dostala název) alginát sodný a chemické přípravky. K jejím prvním lékům patřilo laxativum Normacol a tinktura k léčbě vředů v dutině ústní Pyralvex (oba se vyrábějí dodnes). Po první světové válce se firma již zcela zaměřila na výrobu léků. Významnou částí jejího portfolia byly inzuliny. Firma také spolupracovala s význačnými německými farmakology z německé univerzity v Praze, nejprve s profesorem Wilhelmem Wiechowským (1873–1928) a profesorem Emilem Starkensteinem (1884–1942). Jednalo se například o spasmolytikum Apasmon či antianemikum Ferrostabil. V roce 1934 Victor Stein zemřel a vedení podniku převzal jeho syn Walter. V kritickém září 1938 byly akcie firmy (vlastněné bankovním domem Petschků) převedeny do Londýna. Po zabrání Sudet nacisty v říjnu 1938 si továrnu Norgine „přivlastnil“ německý koncern Schering AG. Po ukončení války v roce

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/csf.2024.034>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE ČASOPISU ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE



ON-LINE kongres Praktického lékárenství 2024



Program

Medicamenta nova – doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

- Finerenon u pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin – Orság J.
- Nové léky v terapii nespavosti – Vaněk J.
- Modulační S1P receptoru ozanimodem v terapii zánětlivých onemocnění – Urbánek K.

Aktuality z práva pro farmaceuty – Mgr. MUDr. Jaroslav Maršík

Tradiční přednáška shrnující novinky v právních normách a jejich důsledky pro práci farmaceutů pohledem právního zástupce ČLnK

Léčba obezity – kde jsme v roce 2024 – MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.

- Kde je bariatrie v roce 2024? Má ještě význam v léčbě obezity? – Pichlerová D.
- Novinky ve farmakoterapii obezity – nové obzory – Šrámková P.
- Novinky v konzervativní léčbě obezity – Hlavatá K.

Aktuality do vaší lékárny

- Lékárna – první i poslední linie nejen v terapii periferní neuropatie – Šimandl O.
(Přednáška podpořená společností Procter & Gamble Czech Republic, s. r. o.)
- Infekce dolních močových cest v praxi – Emmer J.
(Přednáška podpořená společností Onapharm, s. r. o.)
- Využití synergie imunomodulace a synbiotik v praxi – Pinček M.
(Přednáška podpořená společností Imunoglukan CZ, s. r. o.)
- Léčba a úleva od projevů gynekologických zánětů z pohledu gynekologa – Turčan P.
(Přednáška podpořená společností Angelini Pharma Česká republika, s. r. o.)

Léky se závislostním potenciálem z pohledu farmaceuta – PharmDr. Ivana Tašková

- Závislost, co o ní víme – Šantrůčková V.
- Léčiva se závislostním potenciálem – Tašková I.
- Závislost v praxi farmaceuta – Oktábec Z.

Fytoterapie – doc. PharmDr. Lenka Tůmová, Ph.D.

- Neočekávané projevy toxicity: látky kontaminující u léčivých rostlin, sinic, řas a hub a v doplňcích stravy – Chlebek J.
- Fytoterapie při léčbě drobných poranění a kožních infekcí – Karlíčková J.
- Alergeny přírodního původu – Tůmová L.

První pomoc pro farmaceuty – MUDr. Eva Jiráčková

- Spolupráce se záchrannou službou: převzetí pacienta posádkou záchranné služby – Jiráčková E.
- „Odborná“ laická resuscitace – Mezulianik R.
- Kritické dítě z pohledu ZZS, lze se zbavit obav při péči o dítě v PNP? – Oborská K.

Pokroky ve farmacii – PharmDr. Pavel Grodza

- Z Hané do celého světa – Rádl S.
- Přecitlivělost na léky – Rathouská J.
- Návrh a vývoj nových antituberkulotik s využitím počítačových simulací – Zítko J.

3. června až
31. října 2024



ODBORNÝ GARANT

- PharmDr. Pavel Grodza

REGISTRACE A PŘÍSTUP

na www.vysilame.tv/lekarenstvi

- Registrační poplatek 700 Kč
- Video není nutné zhlédnout najednou, je možné se kdykoli ke sledování vrátit.
- Certifikáty jsou generovány automaticky po zhlédnutí požadovaného času.
- Vzdělávací akce bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání ohodnocena ČLnK body pro farmaceuty.

POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o., a časopis Česká a slovenská farmacie ve spolupráci s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP, z. s., Sekcí lékárenství
- Bc. Dominika Reková
+420 770 158 643, rekova@solen.cz

SOLEEN MEDICAL EDUCATION

PARTNEŘI:



Registrujte se na
www.vysilame.tv/lekarenstvi

Cineol (eukalyptol) v léčbě respiračních onemocnění

Zdeňka Navrátilová

Katedra botaniky PřF UK, Praha

1,8-cineol (eukalyptol) je přírodní terpenická látka získávaná z eukalyptové silice, obsažena je i v dalších druzích rostlin, především z čeledí *Lamiaceae*, *Myrtaceae* a *Zingiberaceae*. Rostliny s obsahem 1,8-cineolu se odedávna používají k léčbě nachlazení a dalších respiračních onemocnění, zažívacích potíží, horečky, infekcí, astmatu, revmatismu a kožních onemocnění. 1,8-cineol se používá v potravinářství, v kosmetice, v parfumerii a ve farmaceutickém průmyslu. Má antimikrobiální, antivirový, mukolytický, protizánětlivý a bronchodilatační účinek a je vhodný pro léčbu respiračních infekcí a dalších onemocnění. Léčivé účinky byly potvrzeny nejen in vitro a v experimentech na zvířatech, ale i v klinických studiích. K dispozici jsou léčivé přípravky i doplňky stravy s obsahem 1,8-cineolu.

Klíčová slova: 1,8-cineol, eukalyptol, respirační onemocnění.

1,8-cineole (eucalyptol) in a therapy of respiratory diseases

1,8-cineole (eucalyptol) is a natural terpenic compound isolated from eucalyptus essential oil, it is present also in other plant species, especially from *Lamiaceae*, *Myrtaceae*, and *Zingiberaceae* family. Plants containing 1,8-cineole have long been used to treat common cold and other respiratory diseases, gastrointestinal complaints, fever, infections, asthma, rheumatism, and skin conditions. 1,8-cineole is used in foods, cosmetics, perfumery, and also in pharmaceutical industry. 1,8-cineole exerts an antimicrobial, antiviral, mucolytic, anti-inflammatory and bronchodilatory effect and is suitable for the treatment of respiratory infections and other diseases. Medicinal effects were confirmed not only in vitro and in animal studies, but also in clinical trials. Medicinal products and dietary supplements containing 1,8-cineole are available.

Key words: 1,8-cineole, eucalyptol, respiratory diseases.

Úvod

Akutní infekce horních cest dýchacích patří mezi nejběžnější onemocnění, a to u dětí i dospělých. Jejich výskyt je sezónní, objevují se zejména v podzimním a zimním období. V 80–90 % jde o infekce virového původu. Průběh většiny těchto infekcí je nekomplikovaný a onemocnění samovolně odezní během 7–10 dní. Léčba je převážně symptomatická a vzhledem k virovému původu není nutná ani vhodná léčba antibiotiky (1).

Antibiotika se podávají při zjištění bakteriálního původce onemocnění či při nasedající bakteriální superinfekci. Po objevu penicilinu a následně dalších antibiotik se zdálo, že problém bakteriálních infekcí je vyřešen. Později se však objevila bakteriální rezistence a s ní nutnost vyvíjet nová léčiva schopná tuto rezistenci překonat. To představuje jednu z největších výzev současné medicíny. Mezi kandidáty na nová léčiva patří i řada látek rostlinného původu, mimo jiné 1,8-cineol,

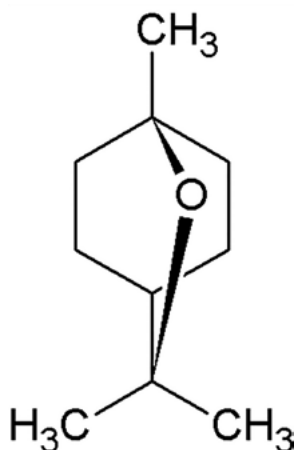
který je předmětem tohoto článku. Ten má kromě antimikrobiálního a antivirového účinku i účinek mukolytický, protizánětlivý, bronchodilatační, sekretomotorický a expektorační a představuje tak vhodnou látku pro léčbu respiračních infekcí. Uplatnit se může i u některých chronických onemocnění, jako je astma či chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) (1, 2, 3).

1,8-cineol a jeho zdroje

1,8-cineol neboli eukalyptol (Obr. 1) je monoterpenický oxid přírodního původu. Chemicky jde o 1,3,3-trimethyl-2-oxabicyklo[2.2.2]oktan, CAS 470-82-6. 1,8-cineol je bezbarvá kapalina kafrové vůně a pálivé, chladivé, kořenité chuti (4). Izolován byl v roce 1870 a jeho struktura byla určena v roce 1896 (5).

1,8-cineol se získává z přírodních zdrojů, protože jeho syntéza je neekonomická. Původně se získával z kajeputové silice (*Melaleuca*

Obr. 1. Chemická struktura 1,8-cineolu



alternifolia, kajeput střídavolistý). V současné době k jeho izolaci slouží silice eukalyptová (*Eucalyptus globulus*, blahovičník kulatoplodý), která obsahuje až 95 % 1,8-cineolu; ještě vyšší obsah 1,8-cineolu má silice z *Eucalyptus kochii* subsp. *borealis*, a to až 97,32 %. 1,8-cineol je přítomen i v silici dalších druhů rostlin, především z čeledi myrtovitých (*Myrtaceae* – *Eucalyptus*, *Callistemon*, *Melaleuca*), hluchavkovitých (*Lamiaceae* – *Thymus*, *Hyptis*, *Salvia*) a zázvorovitých (*Zingiberaceae* – *Alpinia*, *Amomum*, *Hedychium*, *Zingiber*). Silice se z rostlinného materiálu (listy a koncové větvičky blahovičníku *E. globulus*, *E. polybractea* a *E. smithii*) extrahuje destilací s vodní parou a následným čištěním, 1,8-cineol se z ní následně získává vymrazením (2, 4, 6).

1,8-cineol se používá k dochucování potravin a nápojů, k výrobě kosmetiky a parfémů a ve farmaceutickém průmyslu. Eukalyptová silice, ze které se 1,8-cineol získává, je produkována zejména v Austrálii, Číně, Indii, Španělsku a v Portugalsku (4, 7). Eukalyptová silice (*Eucalypti etheroleum*) musí dle lékopisu obsahovat minimálně 70 % 1,8-cineolu. 1,8-cineol je lékopisná látka. Lékopisný název je Cineolum (Cineol), svoji monografii má v Českém lékopisu 2023 i v 11. vydání Evropského lékopisu (Ph. Eur. 11.0) (8, 9, 10).

Tradiční medicína

Léčivé rostliny s vysokým obsahem 1,8-cineolu se odedávna používají v tradiční medicíně napříč různými kulturami, a to především k léčbě respiračních onemocnění, infekcí, zažívacích potíží, horečky, revmatismu a bolesti. Kromě různých druhů blahovičníku (*Eucalyptus* spp.; Obr. 2) jde např. o rozmarýn lékařský (*Salvia rosmarinus*), kafrovník lékařský (*Cinnamomum camphora*), vavříin vznešený (*Laurus nobilis*) či galgán (*Alpinia zerumbet*). Eukalyptové listy a silice se v Austrálii tradičně používají k léčbě nachlazení a dalších infekcí, horečky, kožních problémů, bolestí kloubů a zažívacích potíží (11).

Antimikrobiální a antivirový účinek

1,8-cineol působí proti patogenním bakteriím, a to grampozitivním i gramnegativním (např. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), virům (HSV-1, HSV-2, Influenza A virus) a houbám (*Candida albicans*, rostlinné patogeny *Fusarium oxysporum*, *Fusarium sporotrichioides* a *Aspergillus tubingensis*). Mechanismem antibakteriálního působení je ovlivnění

Obr. 2. Blahovičník kulatoplodý (*Eucalyptus globulus*)



růstu a motility bakterií, inhibice tvorby biofilmů, působí také synergicky s antibiotiky, jako je amoxicilin, gentamicin či penicilin G. Inhibuje rovněž růst různých druhů hub, ovlivňuje tvorbu jejich buněčné stěny, mitochondriální aktivitu a adhezivitu buněk. U chřipkového viru působí synergicky s oseltamivirem a zvyšuje aktivitu IRF3 (Interferon Regulatory Factor 3) (2).

Významné je především synergické působení s antibiotiky, kdy je 1,8-cineol schopen překonat bakteriální rezistenci. U methicilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA) např. poškozuje integritu membrán a zvyšuje jejich permeabilitu, průnik proteinů a nukleových kyselin z buňky a tvorbu ROS a snižuje u nich aktivitu antioxidantních enzymů, čímž je poškozuje (12). U bakterie *Klebsiella pneumoniae* produkující karbapenemázu (KPC-KP) zvyšuje 1,8-cineol permeabilitu membrán a průnik proteinů a nukleových kyselin z buňky a zvyšuje oxidační stres. Elektronová mikroskopie potvrdila poškození buněčné stěny (13). 1,8-cineol snižuje rezistenci vůči antibiotikům také u bakterií produkujících β-laktamázu (14).

Také výsledky testování eukalyptové silice proti různým kmenům rezistentních bakterií přinesly pozitivní výsledky (9).

Bronchodilatační, mukolytický, sekretomotorický a expektorační účinek

In vitro působí 1,8-cineol na izolovaných morčecích a potkaních bronších myorelaxačně. Myorelaxačně působí také na tkáň morčecího žaludku. Předpokládá se, že 1,8-cineol působí jako reverzibilní kompetitivní antagonist na histaminových receptorech (2).

U plic vystavených tabákovému kouři 1,8-cineol snižoval expresi proteinu MUC5AC (BALF, Bronchoalveolar Lavage Fluid). 1,8-cineol

také snižuje expresi genů MUC2 a MUC19 a aktivitu NF- κ B. Na ex vivo kultuře lidských nosních buněk inkubovaných s lipopolysacharidy (LPS) 1,8-cineol signifikantně snižoval množství pohárkových buněk a sekreci hlenu, což podporuje myšlenku, že cineol snižuje bronchiální hypersekreci díky inhibici cytokinů. Podobné výsledky byly získány v experimentu na morčatech vystavených ovalbuminu, kde inhalovaný 1,8-cineol snižoval konstrikci průdušek, redukoval hladinu IL-1 β , TNF- α a inhiboval agregaci eosinofilů a neutrofilů v BALF. 1,8-cineol také podporuje vykašlávání (2).

Antioxidační, protizánětlivý a imunomodulační účinek

1,8-cineol působí jako scavenger volných kyslíkových radikálů a chrání buňky před poškozením oxidačním stresem. Zvyšuje i aktivitu antioxidačních enzymů, jako je superoxid dismutáza, glutathion peroxidáza a kataláza. U RAW264.7 buněk (myší buněčná linie makrofágů) redukoval 1,8-cineol hladinu ROS. 1,8-cineol také snižuje hladinu malondialdehydu a inducibilní NO syntázy (iNOS) a snižuje peroxidaci lipidů (2).

Na protizánětlivém účinku 1,8-cineolu se podílí více mechanismů. 1,8-cineol snižuje hladinu prozánětlivých cytokinů, jako je IL-6, IL-1 β , TNF- α či IL-17 A. Snižuje rovněž expresi cyklooxygenázy 2 (COX-2) a inducibilní NO syntázy (iNOS) na úrovni mRNA i proteinů a zvyšuje hladinu protizánětlivého cytokinu IL-10 (2).

U astmatiků 1,8-cineol snižuje uvolňování prostaglandinu E2 a leukotrienu B4 z buněk (3). 1,8-cineol rovněž snižuje roztočem *Dermatophagoides pteronyssinus* vyvolanou produkci cytokinů a expresi intracelulárního TLR-4 v lidských buňkách bronchiálního epitelu. U myšího modelu 1,8-cineol snižoval hyperreaktivitu dýchacích cest a počet eosinofilů v BALF a snižoval produkci prozánětlivých cytokinů IL-4, IL-13 a IL-17 A. 1,8-cineol tak představuje slibnou látku s protialergickým účinkem (2).

1,8-cineol ovlivňuje i aktivitu imunitních buněk, jako jsou makrofágy M2 a neutrofilů, a inhibuje IgE aktivovanou aktivaci bazofilů. Ve studii na myších 1,8-cineol potlačoval degranulaci žírných buněk (2).

Další léčivé účinky

Kromě výše uvedených účinků 1,8-cineolu byl zaznamenán také účinek analgetický, anestetický, protinádorový, sedativní, anxiolytický, antidepresivní, neuroprotektivní, hypotenzivní, hypolipidemický, anti-diabetický, spasmolytický a gastroprotektivní. Tyto účinky však zatím nebyly ověřeny v klinických studiích. Další výzkum probíhá (2, 6).

Klinické studie

Účinky na respirační systém byly hodnoceny i v několika klinických studiích.

V randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii na 152 pacientech (18–70 let) trpících rinosinuitidou dostávala jedna polovina pacientů placebo, druhá polovina 1,8-cineol 200 mg 3x denně po dobu 7 dní; k léčbě nazální obstrukce pacienti používali sprej s xylo-metazolinem. Celkové skóre příznaků bylo hodnoceno před započatím léčby a poté po 4 a 7 dnech. Na začátku studie bylo průměrné skóre

příznaků 15,6 u obou skupin. Po 4 dnech léčby bylo skóre u skupiny užívající cineol $6,9 \pm 2,9$, u placebo skupiny $12,2 \pm 2,5$. Po 7 dnech bylo skóre $3,0 \pm 2,8$, resp. $9,2 \pm 3,0$. Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní ($p < 0,0001$). U 5 pacientů léčených cineolem se vyskytly nežádoucí účinky, které však s léčbou pravděpodobně nesouvisely (bolest hlavy, bolest uší, epistaxe) (15).

V další dvojité slepé, placebem kontrolované studii byl sledován účinek 1,8-cineolu u dospělých pacientů (18–70 let) trpících akutní bronchitidou. Pacienti dostávali dávku 3x denně 200 mg 1,8-cineolu, resp. placebo po dobu 10 dní. Po 4 dnech léčby vykazovala skupina pacientů užívající 1,8-cineol oproti placebo skupině signifikantní zlepšení symptomů (Bronchitis-Sum-Score) ($p = 0,0383$). U frekvence kašle byla hladina významnosti $p = 0,0001$. Z nežádoucích účinků byla zaznamenána bolest žaludku; další nežádoucí reakce pravděpodobně s léčbou nesouvisely (pálení očí, bolest hlavy) (16).

V otevřené randomizované studii na 132 pacientech s akutní bronchitidou nebo tracheobronchitidou dostávali pacienti ingavirin 90 mg/den po dobu 4–9 dní; cineolová skupina (66 pacientů) dostávala navíc 3x denně 200 mg 1,8-cineolu (Soledum). Hodnocena byla frekvence kašle (Cough Frequency Assessment Scale) a celkové skóre Bronchitis Severity Scale (BSS). Po ukončení léčby byla absence kašle zaznamenána u 14 pacientů z cineolové skupiny (21,5 %) a u 4 pacientů z kontrolní skupiny (6,2 %); rozdíl byl signifikantní ($p = 0,0203$). Signifikantní rozdíl byl i u dalších parametrů, jako je dyspnea, bolest na hrudi, produkce sputa a celkové skóre BSS. Objevily se pouze mírné vedlejší účinky, jako je nevolnost (17).

V otevřené nerandomizované explorační studii byl hodnocen účinek 1,8-cineolu (Soledum, 200 mg 3x denně) u 329 dospělých pacientů (18–70 let) trpících běžným nachlazením. Hodnocení účinnosti bylo prováděno pomocí dotazníku Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-11), průměrná délka léčby byla $9,6 (\pm 3,4)$ dne. Při časném nasazení léčby (do 12 hod. od prvních příznaků) došlo k redukci symptomů o 38 %, zkrácení délky onemocnění a k rychlejšímu návratu původní kvality života. Snášitelnost byla velmi dobrá, nežádoucí účinky se projevíly pouze u 4,3 % pacientů (18).

Na základě výše uvedených studií se 1,8-cineol jeví jako účinná a bezpečná léčba akutních respiračních onemocnění, jako je rinosinuitida či bronchitida.

V dvojité slepé, placebem kontrolované studii na 32 pacientech (32–75 let) trpících těžkým astmatem byl hodnocen protizánětlivý účinek 1,8-cineolu. Všichni pacienti užívali kortikosteroidy p. o. (prednisolon 5–24 mg) a další léčiva (inhalační kortikosteroidy ve vysoké dávce, inhalační β -agonisté, theofylin). Pacienti dostávali ke stávající medikaci 1,8-cineol v dávce 3x denně 200 mg nebo placebo. Vyšetření probíhalo na počátku studie a poté ve 3., 6., 9. a 12. týdnu léčby. U pacientů byla každé 3 týdny redukována dávka prednisolonu o 2,5 mg. Po redukci dávky došlo u placebo skupiny k výraznějšímu zhoršení symptomů astmatu oproti cineolové skupině, rozdíl byl signifikantní ($p = 0,0063$). Léčba byla dobře snášena, z nežádoucích účinků se vyskytlo pálení žáhy a gastritida (19). Ve starší studii těchto autorů se potvrdilo protizánětlivé působení 1,8-cineolu, a to ex vivo u monocytů, u kterých došlo k inhibici syntézy zánětlivých mediátorů, metabolitů kys. arachidonové (LTB4 a PGE2) (20).

V další dvojité slepé, placebem kontrolované studii na 240 pacientech (18–65 let) s astmatem byl také podáván 1,8-cineol v kombinaci se standardní léčbou (inhalační kortikosteroidy, inhalační β -agonisté, inhalační anticholinergika, theofylin). Pacienti dostávali 3x denně 200 mg 1,8-cineolu nebo placebo. Vyšetření plicních funkcí proběhlo v 3. a 6. měsíci po zahájení léčby. Po 6 měsících podávání 1,8-cineolu došlo ke zvýšení FEV1 (Forced Expiratory Volume in one second, usilovný expirační objem za jednu sekundu) o 0,3 l, u placebo skupiny o 0,2 l ($p = 0,0398$). Došlo i ke zlepšení dalších symptomů, jako je noční astma a kvalita života. Při statistické analýze zahrnující všechna data byl rozdíl mezi skupinami statisticky významný ($p = 0,0027$). Z nežádoucích účinků se objevil průjem, pálení žáhy a kopřivka. Výsledky naznačují, že cineol by mohl sloužit jako vhodný doplněk při léčbě astmatu (21).

Jedna dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie hodnotila účinek 1,8-cineolu také u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Pacientů bylo 242 (40–80 let) a dostávali 3x denně 200 mg 1,8-cineolu nebo placebo po dobu 6 měsíců, a to jako doplněk ke stávající medikaci (inhalační β -agonisté, inhalační anticholinergika, inhalační kortikosteroidy, theofylin). Během 6 měsíců se exacerbace onemocnění objevila u 31 pacientů užívajících cineol (28,2 %) a u 50 pacientů užívajících placebo (45,5 %). Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní, a to v počtu ($p = 0,0016$) a tíži exacerbací ($p = 0,0025$). Během exacerbace bylo podávání kortikosteroidů nutné u 17 pacientů z cineolové skupiny a u 25 pacientů z placebo skupiny, rozdíl však nebyl statisticky významný. Z nežádoucích účinků se objevilo pálení žáhy, nauzea a průjem (22).

Toxicita, nežádoucí účinky, interakce

1,8-cineol patří mezi slabě toxické látky. LD50 1,8-cineolu je u potkanů 2 480 mg/kg p. o. a u myši 3 849 mg/kg p. o. (5, 23). V jiných studiích byla LD50 u potkanů 1 560 mg/kg p. o. a u myši 1 750 mg/kg p. o. Při podávání vysokých dávek dochází k poškození jater a ledvin, cyanóze, sedaci, průjmu, křečím, stuporu, poruchám životních funkcí až smrti. V testech subakutní toxicity byl 1,8-cineol podáván potkanům po dobu 50 dní (až 1 000 mg/kg), nedošlo k žádným závažným nežádoucím reakcím; zaznamenány však byly drobné histopatologické změny na orgánech. V testech reprodukční toxicity došlo po podávání 1,8-cineolu ke snížení hmotnosti březích samic i počtu a hmotnosti plodů. Je třeba další výzkum (24). Nejsou k dispozici žádné odborné studie týkající

se bezpečnosti podávání 1,8-cineolu během těhotenství a laktace u lidí. U těhotných a kojících žen lze přípravky s obsahem cineolu užít teprve na základě pečlivého zvážení poměru očekávaného přínosu a možných rizik (25).

U člověka byly pozorovány příležitostné intoxikace eukalyptovou silicí. Jako nejnížší letální dávka se uvádí 4–5 ml, u 10letého dítěte způsobilo smrt požití 1,9 g silice (26).

1,8-cineol ovlivňuje aktivitu některých isoenzymů CYP450, nelze tedy vyloučit interakce s léčivými metabolizovanými těmito enzymy. U zdravých dobrovolníků např. zvyšoval clearance aminopyrinu (9).

V USA má 1,8-cineol status GRAS (generally recognized as safe). Pro využití v potravinářství je povolen i v Evropské unii, a to v maximální koncentraci v jídle 5 mg/kg, s výjimkou cukrovinek (15 mg/kg) a alkoholických nápojů (50 mg/kg) (26).

Přípravky

V České republice je na trhu volně prodejný léčivý přípravek Soledum, který obsahuje 200 mg 1,8-cineolu v jedné želatinové tobolce a je určen k léčbě příznaků akutní bronchitidy i sinusitidy a také běžného nachlazení u dospělých a dospívajících starších 12 let. Užívá se 3x denně 1 tobolka. Děti od 6 let mohou užívat přípravek Soledum 100 mg (3x denně 1 tobolka). K dispozici je i doplněk stravy s obsahem 1,8-cineolu. 1,8-cineol je také součástí vícesložkového přípravku Rowachol, který je určen k léčbě onemocnění jater, žlučníku a žlučových cest, a Rowatinex, určeného k léčbě onemocnění ledvin a močových cest.

1,8-cineol je rovněž jednou ze složek nosních sprejů Sinex Vicks Aloe a Eukalyptus, Muconasal Plus, Otrivin Menthol a Afrin.

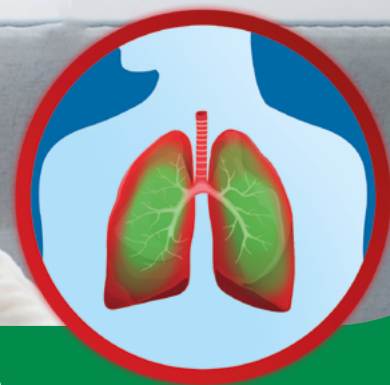
Závěr

1,8-cineol je přírodní terpenická látka získávaná z eukalyptové silice. Vykazuje řadu příznivých účinků na zdraví, uplatnění našel zejména v terapii akutních respiračních onemocnění. 1,8-cineol působí mukolyticky, bronchodilatačně, protizánětlivě, antimikrobiálně a imunomodulačně. Významné je rovněž jeho synergické působení s antibiotiky, kde je u rezistentních kmenů dokonce schopen překonat bakteriální rezistenci. Pozitivní působení potvrdily klinické studie také u pacientů trpících astmatem či CHOPN.

LITERATURA

1. Fojtů H. Současná doporučení v prevenci a léčbě sezonních respiračních onemocnění. *Med praxi*. 2021;18(5):322-6.
2. Hoch CC, Petry J, Griesbaum L, et al. 1,8-cineole (eucalyptol): A versatile phytochemical with therapeutic applications across multiple diseases. *Biomed Pharmacother*. 2023 Nov;167:115467.
3. Juergens LJ, Worth H, Juergens UR. New Perspectives for Mucolytic, Anti-inflammatory and Adjunctive Therapy with 1,8-Cineole in COPD and Asthma: Review on the New Therapeutic Approach. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1737-1753.
4. Lewis RA, Larrañaga MD, Lewis RA Sr. *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* 16th Ed. Wiley 2016; 1568 p.
5. O'Neil MA, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ (eds.). *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 15th ed. Royal Society of Chemistry 2013; 2708 p.
6. Cai ZM, Peng JQ, Chen Y, et al. 1,8-Cineole: a review of source, biological activities, and application. *J Asian Nat Prod Res*. 2021 Oct;23(10):938-54.
7. Tisserand R, Young R. *Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals* 2nd ed. Churchill Livingstone 2013; 800 p.
8. Martin J, Dušek J. Variabilita a využití silic z Eucalyptus spp. *Prakt lékáren*. 2007;3(5):238-239.
9. Mączka W, Duda-Madej A, Górny A, et al. Can Eucalyptol Replace Antibiotics? *Molecules*. 2021 Aug 14;26(16):4933.
10. Kolektiv autorů. *Český lékopis* 2023. Grada, Praha 2023;4464 p.
11. van Wyk B-E, Wink M. *Medicinal Plants of the World*. Timber Press, Portland, Oregon, USA 2005;480 p.
12. Merghni A, Belmamoun AR, Urcan AC, et al. 1,8-Cineol (Eucalyptol) Disrupts Membrane Integrity and Induces Oxidative Stress in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antioxidants* (Basel). 2023 Jul 6;12(7):1388.
13. Moo CL, Osman MA, Yang SK, et al. Antimicrobial activity and mode of action of 1,8-cineol against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep*. 2021 Oct 21;11(1):20824.
14. Akhmouch AA, Hriouech S, Mzabi A, et al. Synergistic Action of AMX Associated with 1,8-Cineole and Its Effect on the ESBL Enzymatic Resistance Mechanism. *Antibiotics* (Basel). 2022 Jul 26;11(8):1002.
15. Kehr W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinuitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope*. 2004 Apr;114(4):738-42.

Soledum®



Symptomatická léčba běžného nachlazení, akutní sinusitis a bronchitis

Prokázané účinky:

- **Protizánětlivý¹**
 - reverzibilně inhibuje 5-LOX a COX cestu metabolismu kyseliny arachidonové
- **Expektorační¹**
 - zvyšuje mukociliární transport (sekretomotorikum)
 - upravuje produkci hlenu (mukoregulans)²
- **Bronchodilatační¹**
 - inhibuje produkci bronchokonstrikčních mediátorů



Reference: 1. SPC léčivého přípravku Soledum® 100mg/ 200 mg enterosolventní měkké tobolky. 2. Sudhoff H, Klenke C, Greiner JF, Müller J, Brotzmann V, Ebmeyer J, Kaltschmidt B, Kaltschmidt C. 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. PLoS One. 2015 Jul 24;10(7):e0133040. doi: 10.1371/journal.pone.0133040. PMID: 26207629; PMCID: PMC4514714.

Soledum® 200 mg enterosolventní měkké tobolky, Soledum® 100 mg enterosolventní měkké tobolky: **S:** cineolum 100mg/200 mg v jedné měkké enterosolventní tobolce. **IS:** Expectorans. Cineol působí protizánětlivě, mírně spasmolyticky a má sekretomotorické účinky. **I:** Soledum® 200 mg enterosolventní měkké tobolky – symptomatická léčba běžného nachlazení, akutní sinusitidy a bronchitidy, přídatná léčba CHOPN u dospělých a dětí starších 12 let. Soledum® 100 mg enterosolventní měkké tobolky – symptomatická léčba běžného nachlazení, akutní sinusitidy a bronchitidy u dětí od 6 let. **D:** Soledum® 200 mg enterosolventní měkké tobolky: dospělí a děti od 12 let užívají 1 tobolku 3× denně, u dlouhodobé léčby je obvykle dostatečná dávka 2× 1 tobolka denně. Soledum® 100 mg enterosolventní měkké tobolky: děti od 6 let užívají 1 tobolku 3× denně. **KI:** Přecitlivělost na složky přípravku, dávivý kašel či subglotická laryngitida. **IT:** V pokusech na zvířatech cineol indukoval metabolizující enzymy v játrech, u lidí nebylo při správném používání cineolu zaznamenáno. **NU:** Gastrointestinální – méně časté: nauzea, průjem, vzácné: dysfágie. Imunitní systém – vzácné: hypersenzitivní reakce – otok obličeje, svědění, respirační tíseň. **ZU:** v případě přecitlivělosti dýchacích cest a u pacientů s bronchiálním astmatem užívat pod dohledem lékaře. Nevhodné pro pacienty s intolerancí fruktózy. **TL:** užívání u těhotných pouze po pečlivém vyhodnocení poměru rizika a přínosu. Kojící: silice mohou ovlivnit chuť mateřského mléka a vyvolat problémy při kojení. **B:** 20 měkkých enterosolventních tobolek. Cassella-med GmbH & Co. KG Gereonsmühlengasse 1 50670 Kolín nad Rýnem, Německo. **Datum poslední revize textu SPC:** 2. 11. 2020. **Přípravky nejsou vázány na lékařský předpis a nejsou hrazeny zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SPC).**

16. Fischer J, Dethlefsen U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough*. 2013;9:25.
17. Kardos P, Khaletskaia O, Kropova O. Efficacy and safety of Cineole (Soledum®) in the treatment of patients with acute bronchitis: results of an open-label randomized clinical phase III study. *Clin Phytosci*. 2021;7:83.
18. Michalsen A, Goldenstein K, Kardos P, et al. The impact of cineole treatment timing on common cold duration and symptoms: Non-randomized exploratory clinical trial. *PLoS One*. 2024 Jan 18;19(1):e0296482.
19. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, et al. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med*. 2003 Mar;97(3):250-6.
20. Juergens UR, Stöber M, Schmidt-Schilling L, et al. Antiinflammatory effects of eucalyptol (1,8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo. *Eur J Med Res*. 1998 Sep 17;3(9):407-12.
21. Worth H, Dethlefsen U. Patients with Asthma Benefit from Concomitant Therapy with Cineole: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *J Asthma*. 2012 Oct;49(8):849-53.
22. Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respir Res*. 2009 Jul 22;10(1):69.
23. Xu J, Hu ZQ, Wang C, et al. Acute and subacute toxicity study of 1,8-cineole in mice. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Mar 15;7(4):1495-501.
24. Caldas GF, Limeira MM, Araújo AV, et al. Repeated-doses and reproductive toxicity studies of the monoterpene 1,8-cineole (eucalyptol) in Wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 2016 Nov;97:297-306.
25. Sliva J. Cineol a jeho uplatnění v léčbě respiračních onemocnění. *Remedia*. 2023;33:62-64.
26. EC (European Commission), Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on eucalyptol. SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/20 ADD2 Final 2002. Available from: https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/fs_food-improvement-agents_flavourings-out126.pdf [cited 2024 Mar 14].

**FACEBOOK**

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation

**LINKEDIN**

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

- » ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
- » **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
- » UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
- » **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
- » INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
- » NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

Nenechte si ujít aktuální informace
o možnostech medicínského vzdělávání



Bolest a možnosti její samoléčby – co poradit v lékárně?

Markéta Pitrová, Anna Koubová

Ústavní lékárna Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Bolest je jedna z nejčastějších zdravotních obtíží, se kterou se pacienti vydávají vyhledat pomoc do lékáren. Lékárníci i farmaceutičtí asistenti jakožto nejdostupnější zdravotničtí pracovníci s rozsáhlými farmakoterapeutickými znalostmi mohou v lékárně doporučit na základě pečlivého zhodnocení potíží pacienta a dalších faktorů správný léčebný postup pro daný typ bolesti v rámci samoléčby, včetně nefarmakologických možností. Tento článek shrnuje zejména aktuálně dostupné možnosti farmakologického ovlivnění bolesti prostřednictvím volně prodejných léčivých přípravků, v některých případech doplněné o vhodná nefarmakologická opatření s důrazem na racionální přístup k terapii i v kontextu bezpečnosti léčby (nežádoucí účinky, dávkování). Cílem článku je poskytnout čtenářům přehled léčebných modalit a návod na přístup k mírnění všech typů bolesti dle medicíny založené na důkazech, se kterými se v rámci samoléčení v lékárně mohou setkat.

Klíčová slova: samoléčba, bolest, neopioidní analgetika.

Pain and possibilities of its self-treatment – what can be recommended in a pharmacy?

Pain is one of the most common health problems for which patients seek help in the pharmacy. Pharmacists and pharmaceutical assistants are the most easily approachable healthcare professionals with deep pharmacotherapeutic knowledge and therefore are able to recommend appropriate pain self-medication including non-pharmacological therapy based on evaluation of patient's problems and other factors. This article summarizes mainly pharmacological pain treatment options with currently available over-the-counter medicines, also some non-pharmacological recommendations and tries to emphasize rational approach in terms of safety of pharmacotherapy (adverse reactions, dosing). The aim of this article is to provide an evidence-based medicine overview of therapeutic options and a guideline for approach to treatment of all types of pain appropriate for self-medication in the pharmacy.

Key words: self-treatment, pain, non-opioid analgesics.

Úvod

Bolest je nepříjemný senzitivní vjem, který je vždy subjektivní a jeho skutečnou intenzitu dokáže zhodnotit pouze pacient sám. Přestože má mnohdy důležitou varovnou funkci, jedná se vždy o symptom snižující kvalitu života a z toho důvodu je důležité a žádoucí jej adekvátně tlumit, často s nutností využití farmakologických prostředků. Pro samoléčbu je vhodná zejména bolest akutní, dosud nevyšetřeného pacienta s bolestí trvající déle než 2 týdny bychom vždy měli odkázat na návštěvu lékaře. Medikamentózní léčbu lze mnohdy podpořit vhodnými nefarmakologickými postupy a některé typy bolesti jimi můžeme mírnit zcela bez použití farmakoterapie.

Farmakologické možnosti samoléčby bolesti

Jak již bylo zmíněno, s ohledem na obtěžující charakter bolesti je v drtivé většině případů na prvním místě pro její zmírnění žádoucí zásah farmakoterapeutický. V současné době je v České republice registrováno velké množství volně prodejných (OTC) analgetik jednosložkových či kombinovaných, pro systémovou i lokální aplikaci, která můžeme doporučit po zhodnocení obtíží pacienta, jeho případných dalších onemocnění a potenciálních lékových interakcí s chronickou medikací. Výhodou kombinovaných léčivých přípravků (LP) je podání více léčivých látek (LL) zároveň v jedné tabletě. Kombinace různých mechanismů působení LL může vést k společnému posílení účinku. Bylo např. dokázáno, že

kofein v kombinacích potencuje účinek analgetik a umožňuje snížení jejich dávky při zachování účinnosti (1, 2). Při podávání kombinovaných LP je nutné brát v potaz vyšší riziko interakcí (ve vztahu k další medikaci a komorbiditám) a v mnoha případech jejich specifické dávkování, které nám mnohdy neumožňuje využít maximální dávky některých složek (např. paracetamolu).

Analgetika-antipyretika

Volně prodejným zástupcem této skupiny léčiv je paracetamol, v některých zemích včetně USA a Kanady známý spíše pod názvem acetaminofen. Mechanismus jeho analgetického a antipyretického účinku není do dnešní doby zcela objasněn, předpokládá se účast na inhibici enzymu cyklooxygenázy (COX) v centrálním nervovém systému mechanismem odlišným od léčiv ze skupiny nesteroidních antiflogistik (NSAID), která mají navíc periferní účinek protizánětlivý, zvažován je i možný vliv paracetamolu či jeho metabolitů na serotoninergní a kanabinoidní systém (3). Při racionálním používání a dodržování stanoveného dávkování paracetamolu se jedná o velmi bezpečné léčivo, je možné ho podávat dětem, těhotným, pacientům s renální insuficiencí, do určité míry i s hepatální insuficiencí a pacientům užívajícím antikoagulanty. Maximální jednotlivá dávka je 15 mg/kg, maximální denní dávka při krátkodobé léčbě dospělých se zachovalými jaterními funkcemi činí 4000 mg paracetamolu denně. V případě užívání déle než 7–10 dní je maximální denní dávka zastropována již na 2500, případně 3000 mg a u pacientů s jaterním onemocněním (až cirhózou stupně Child-Pugh

A-B) na 2000 mg denně. Rovněž u dětí nemá celková denní dávka překročit 60 mg/kg (ale max. 4000 mg/den). Lze podat až 4 dávky za den, rozestup mezi nimi musí být minimálně 4 hodiny (4, 5).

Pro léčbu bolesti je dostupná široká paleta OTC LP s paracetamolem včetně kombinací s jinými LL v několika lékových formách (LF), jejichž přehled je uveden v tabulkách 1 a 2. S ohledem na množství OTC LP i LP vázaných na lékařský předpis obsahujících paracetamol je nutné pacienty při dispenzaci vždy poučit o nevhodnosti jejich vzájemné kombinace a nutnosti nepřekročení maximální denní dávky. Dále je nutné pacienty vždy upozornit na zákaz konzumace alkoholu při léčbě paracetamolem z důvodu zvýšeného rizika hepatotoxicity.

Nesteroidní antiflogistika

Mechanismem účinku se jedná o dobře známé inhibitory izoformy COX 1 a 2, které mimo jiné zabraňují tvorbě prostaglandinů z kyseliny arachidonové. Prostaglandiny se podílejí na zánětlivých procesech, snižují práh bolesti senzibilizací nociceptorů a působením v termoregulačním centru v hypothalamu zvyšují tělesnou teplotu. Inhibicí syntézy prostaglandinů pomocí NSAID je vyvolán terapeutický účinek antiflogistický, analgetický a antipyretický, nicméně jsou s ní spojeny i četné nežádoucí účinky (NÚ), jako např. snížená syntéza hlenu chránícího sliznici žaludku, vazokonstrikce a retence sodíku způsobená ovlivněním funkce glomerulů v ledvinách a s tím částečně související negativní ovlivnění kardiovaskulárního (KV) systému včetně zvýšení hodnot krevního tlaku (6). Dalším významným NÚ je zvýšené riziko krvácení. Z těchto důvodů je systémové použití NSAID spojeno s řadou omezení. Profil NÚ jednotlivých NSAID se liší poměrem inhibice COX-1 či COX-2, s inhibicí COX-2 je spojeno vyšší riziko KV toxicity. Většina OTC perorálních (p. o.) NSAID je řazena mezi neselektivní inhibitory COX-1 a COX-2 (pomineme-li nízké dávky kyseliny acetylsalicylové užívané jako antiagregans), diklofenak bývá považován za tzv. COX-2 preferenční inhibitor, z čehož vyplývá nevhodnost jeho p. o. podávání u pacientů s KV chorobami. Za nejbezpečnější NSAID u této skupiny pacientů je považován naproxen (7). Obezřetnost je nutná rovněž u pacientů užívajících antikoagulanty, systémové kortikosteroidy či u pacientů s anamnézou vředové choroby gastroduodena a u seniorů. Pacienty je třeba upozornit na NÚ plynoucí zejména z dlouhodobého užívání NSAID ve vysokých dávkách.

Systémovým NÚ NSAID, které jsou největší limitací p. o. podání, se lze v případech, kdy je to možné, vyhnout použitím lokálních LF,

Tab. 1. Přehled jednosložkových OTC LP s obsahem paracetamolu

způsob podání	LP	síla	věk/min. hmotnost
per os	Paracetamol Stada por. plv. s. scc.	600 mg	od 12 let/40 kg
	Panadol Novum tbl. flm., Paramax Rapid, Paramegal, Paralen tbl. nob.	500 mg	od 6 let (½ tablety)
	Paralen tbl. nob.	125 mg	od 9 kg
	Panadol, Paralen por. sus.	24 mg/ml	od 3 měsíců/5–6 kg
per rectum	Paralen sup.	100 mg	od 7 kg
		500 mg	od 9 let/33 kg
	Panadol Baby sup.	125 mg	od 9 kg
	Panadol Junior sup.	250 mg	od 15 kg

Zdroje: SPC uvedených přípravků (dostupné na www.sukl.cz ke dni 19. 5. 2024)
por. plv. s. scc. – prášek pro perorální roztok v sáčku; tbl. flm., tbl. obd. – potahovaná tableta; tbl. nob. – nepotahovaná tableta; por. sus. – perorální suspenze; sup. – čípek

Tab. 2. Přehled kombinovaných OTC LP s obsahem paracetamolu pro léčbu bolesti

Další obsažená léčiva	Léčivý přípravek a síla	Věk/min. Hmotnost	Dávka
Kofein	Panadol Extra Novum/Rapide tbl.flm./tbl. eff. 500/65 mg	od 15 let	1–2 tbl., max. 4x denně po 4 h
Kys. acetylsalicylová, kofein	Acifein tbl. nob. 200/250/50 mg	od 16 let	1–2 tbl. po 4–6 h, max. 6 tbl./den
Guaifenesin, kofein	Atargalin tbl. nob. 325/130/70 mg	od 15 let	1–2 tbl. (3 při 60 a více kg) po 4–6 h, max. 6 tbl./den
Propyfenazon, kofein	Valetol tbl. nob. 150/300/50 mg	od 15 let	1–2 tbl. a dále 1 tbl. po 4 h, max. 5 tbl./den
	Saridon tbl. nob. 250/150/50 mg	od 12 let	1–2 tbl. dle věku po 4–6 h, max. 3x denně
Ibuprofen	Brufen Combi, Cetalgen tbl. flm. 500/200 mg	od 18 let	1 tbl. 3x denně po 6 hod, max. 3 dny

Zdroj: SPC uvedených přípravků (dostupné na www.sukl.cz ke dni 19.5.2024)
tbl. flm., tbl. obd. – potahovaná tableta; tbl. eff. – efervescentní/šumivá tableta; tbl. nob. – nepotahovaná tableta

kteří vede k dosažení násobně nižší plazmatické koncentrace oproti p. o. podání (8). Topicky aplikovaná NSAID jsou vhodnou první volbou zejména u starších pacientů s četnými komorbiditami. Dostupné jsou gely, masti, krémy či léčivé náplasti. Nejčastější NÚ pozorované při lokální terapii jsou kontaktní dermatitidy, suchost kůže a kontaktní alergie až fototoxicita, ta je ovšem nejčastěji spojována s lokálně aplikovaným ketoprofenem, jehož výdej je z toho důvodu od roku 2011 vázán na lékařský předpis (9, 10). V rámci prevence lokálních NÚ je vhodné pacienty poučit o správné aplikaci mimo podrážděná ložiska či výsevy na kůži a mimo sliznice. Přehled léčiv ze skupiny NSAID dostupných ve formě OTC LP v ČR uvádí tabulka 3.

Bolest hlavy

Bolest hlavy je jedna z nejčastějších zdravotních potíží, dle Světové zdravotnické organizace postihuje okolo 40 % světové populace (11). Samoléčba je vhodná pro primární bolesti hlavy mírné až střední intenzity, a to sice tenzní bolesti hlavy a do určité míry i pro migrény (mírné ataky). Pacienta popisujícího bolest hlavy tak silně intenzivní, jakou dosud nezažil, je vždy nutné odkázat na okamžité vyšetření lékařem. Stejně je třeba postupovat u bolesti vzniklé následkem úrazu, při fyzické či sexuální aktivitě či u bolesti doprovázené horečkou a tuhnutím šíje. Dále je nutné být na pozoru u pacientů ve věku nad 50 let s nově vzniklou bolestí hlavy, případně u chronické bolesti nereagující na léčbu. Tyto případy nikdy nejsou vhodné pro samoléčbu (12).

Tenzní bolest hlavy

Je popisována jako oboustranně lokalizovaná bolest, která je spíše mírná, tlaková a tupá, často bývá doprovázena bolestmi krční páteře a svalů, únavou či stresem. Narozdíl od migrény není doprovázena zvracením či nevolností a může mít delší trvání, někdy až v řádu několika dní (12). V akutní léčbě se uplatňují zejména NSAID a paracetamol, a to jak v jednosložkových, tak kombinovaných LP.

Migréna

Svým charakterem se jedná o spíše pulzující, unilaterálně lokalizovanou bolest hlavy střední až silné intenzity. Často bývá doprovázena nauzeou, zvracením a někdy i tzv. auroou mající mnoho podob – nejčastěji zrakovou, dále se mohou vyskytnout poruchy řeči nebo parestzie (12). Projevy aury mohou provázet i některá velmi závažná akutní neurologická onemocnění, např. cévní mozkovou příhodu, proto je při jejich výskytu pacienta nutné odkázat na lékaře a samoléčba je vhodná pouze u migreniků, kteří už své onemocnění dobře znají, dokáží rozpoznat změnu intenzity či charakteru ataky a mají dobrou zkušenost s účinkem OTC analgetik. Jako léky první volby jsou doporučována NSAID v jednosložkových p. o. LP, zejména ibuprofen v jednotlivé dávce 400 mg, diklofenak 50 mg, naproxen 275–550 mg či kyselina acetylsalicylová 500–1 000 mg. Při souběžném výskytu nauzey a zvracení lze s výhodou využít aplikaci per rectum (p. r.), např. čípky s diklofenakem v dávce 100 mg. Z analgetik je vhodný i paracetamol v dávce 500–1 000 mg, a to i v kombinaci s kofeinem či již zmíněnými NSAID.

Pro prevenci migrény lze doporučit užívání hořčičku. Mechanismus jeho působení v prevenci migrenózních atak není zcela jasný, předpokládá se možná regulační role na excitačních neuronech skrze blokádu kalciových kanálů na NMDA receptoru. Hypomagnesemie skrze tento mechanismus může vést ke zvýšení glutamatergní transmise, která je spojována právě s některými neurologickými onemocněními včetně migrény. Přínos může mít substituce hořčičku zejména při prevenci menstruační migrény a dle některých studií zvyšuje i efekt užívaných analgetik. Doporučená dávka hořčičku pro substituci při migréně je okolo 300–400 mg denně, jeho vstřebatelnost lze zlepšit kombinací s vitamínem B6 nebo podáváním jeho organické soli (13). Z OTC LP máme k dispozici magnesium laktát a magnesium orotát, mimo to existuje velké množství doplňků stravy. Při výběru můžeme brát ohled na zkušenosti a preference pacienta, případně cenu (13, 14). Užívání vyšších dávek hořčičku může být provázeno výskytem průjmů.

Tab. 3. Přehled jednosložkových OTC LP s obsahem NSAID

léčivo	LP pro systémové podání	min. věk/hmotnost	LP pro lokální podání	min. věk
dexibuprofen	Iborex tbl. flm.	18 let	—	—
dexketoprofen	Dexoket tbl. flm., por. gra. sol.	18 let	—	—
diklofenak	Diclofenac AL, Veral tbl. ent., Dicuno, Voltaren Actigo Extra tbl. flm., Flector Rapidcaps, Voltaren Rapid cps. mol.	14 (15) let	Almiral, Dicloziaga, Flector, Olfen, Veral, Voltaren gel, Diky drm.spr.sol.	14 let
	Diclofenac Dr. Müller Pharma sup.	18 let	Flalgo, Olfen, Voltaren emp. med.	16 let
kyselina acetylsalicylová	Acylpyrin tbl. nob., Acylpyrin tbl. eff., Anopyrin tbl. nob., Aspirin tbl. obd.,	od 12 let	—	—
ibuprofen	Brufen, Ibalgin cps. mol., tbl., Nurofen tbl. flm., cps. mol., cps. mdm., por. tbl. dis.	od 6–7 let/20 kg	Dolgit, Ibalgin crm, gel	12 let
	Ibalgin, Inflanor, Nurofen por. sus.	3 měs./5 kg		
	Nurofen sup.	3 měs./6 kg	Nurofen emp. med.	16 let
indometacin	—	—	Elmetacin drm. spr. sol	18 let
naproxen	Nalgesin S tbl. flm.	12 let	Emoxen gel	12 let
nimesulid	—	—	Aulin gel	12 let

Zdroje: SPC uvedených přípravků (dostupné na www.sukl.cz ke dni 19. 5. 2024)

cps. mdm. – žvýkací měkká tobolka; cps. mol. – měkká tobolka; crm. – krém; drm. spr. sol. – kožní sprej/roztok; emp.med. – léčivá náplast; por.gra.sol. – granule pro perorální roztok; por. plv. s. scc. – prášek pro perorální roztok v sáčku; por. sus. – perorální suspenze; por. tbl. dis. – tableta dispergovatelná v ústech; sup. – čípek; tbl. eff. – efervescentní/šumivá tableta; tbl. flm.; tbl. obd. – potahovaná tableta; tbl. nob. – nepotahovaná tableta.

V praxi je vhodné myslet také na bolest hlavy z nadužívání analgetik, která může postihovat pacienty s migrénou i tenzní bolestí hlavy. Nadužívání OTC analgetik u bolestí hlavy je definováno jako užívání jednosložkových analgetik 15 a více dní v měsíci nebo kombinovaných analgetik 10 a více dní v měsíci, obojí po dobu 3 měsíců (12). Z OTC LP je největší riziko u kombinovaných LP s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou a kofeinem (například LP Acifein) (16). V případě podezření na tento typ bolesti, řazené již mezi sekundární bolesti hlavy, je vždy nutné pacienta odkázat na vyšetření lékařem, řešením je vysazení analgetik, případně nasazení profylaktické léčby (12).

Bolesti zad

Akutní bolesti zad jsou většinou samoúzdavné a zvládnutelné pouze režimovými opatřeními. S výhodou lze doporučit lokální aplikaci teplých obkladů. Pokud to není z důvodu silné intenzity bolesti nutné, není doporučeno omezení běžných aktivit, včetně pohybu. Případný klidový režim by neměl trvat déle než 4 dny. Při současné přítomnosti sfinkterových potíží či snížení hybnosti a citlivosti končetin a u bolesti vzniklé následkem traumatu je nutné pacienta ihned odeslat k lékaři, samoléčba je v těchto případech nevhodná (17, 12).

Pro tlumení akutní bolesti krční páteře jsou lékem volby NSAID či paracetamol, jejich účinnost je rovnocenná, můžeme se tedy rozhodovat zejména na základě bezpečnostního profilu léčiv a rizik u konkrétního pacienta (lékové interakce, chronická onemocnění). Jako nejvhodnější zástupce NSAID pro samoléčbu můžeme doporučit například p. o. ibuprofen v dávce 400 mg 3× denně nebo naproxen 275 mg, maximálně 3 tablety za den (18, 19). Dobrý efekt má i diklofenak, který je ale doporučeno podávat v dávce 50 mg 2–3× denně, na akutní bolesti zad ho tedy v rámci samoléčení nelze zcela spolehlivě použít při dodržení maximální doporučené dávky pro samoléčbu, která je 75 mg denně (17).

Narozdí od bolesti krční páteře nebyl efekt paracetamolu u akutní bolesti bederní páteře prokázán a neměl by tedy být lékem první volby, nicméně stále ho lze použít jako alternativu NSAID u pacientů, u kterých jsou kontraindikována (20).

V případě nedostatečného efektu monoterapie NSAID či paracetamolem lze zkusit přidat do kombinace aktuálně jediné u nás volně prodejné myorelaxancium – guaifenesin. Pro jeho terapeutický efekt existují pouze omezená data, nicméně dostupné informace naznačují možný benefit u bolesti krční páteře při podávání maximálních možných terapeutických dávek, tedy 1 200 mg nebo lépe až 2 400 mg za den (21). Účinnost u akutní bolesti bederní páteře nebyla přímo zkoumána, nicméně při nedostatečném efektu NSAID je možné vyzkoušet aditivní efekt podávání kombinace s guaifenesinem. Pacienty je vždy nutné poučit o možném sedativním působení tohoto léčiva. Doporučit lze i kombinovaný LP Atargin s obsahem guaifenesinu, paracetamolu a kofeinu.

Dalším možným přístupem je lokální aplikace NSAID ve formě polotuhých LP či léčivých náplastí, vyzkoušet lze i hřejivé náplasti včetně těch s obsahem kapsaicinu, pro jejich léčebný efekt ovšem neexistuje mnoho důkazů (22). Pacienty je nutné poučit o zásadách bezpečné aplikace hřejivých náplastí, které by se měly aplikovat spíše přes den, aby se omezilo riziko zvýšeného kontaktu s kůží při případném zalehnutí místa aplikace v noci a tím zvýšené lokální dráždivosti. Náplast se

ponechává nalepená nejdéle po dobu 8 hodin a místa aplikace by se měla měnit, na stejné místo je možné náplast znovu nalepit v případě kapsaicinu nejdříve až za 7 dní (23).

Bolest kloubů

Bolest kloubů může svědčit pro velké množství různých kloubních i mimokloubních patologií a může postihovat jeden nebo více kloubů současně. K samoléčbě jsou vhodné zejména mírné akutní bolesti vzniklé na podkladě traumatu. Se závažnou akutní bolestí nesouvisějící s traumatem a s chronickou bolestí kloubů je nutné pacienta odkázat na lékaře.

Poranění kloubů – distorze, subluxace, luxace, kontuze – se mohou projevit výraznou bolestivostí, otokem, hematomem nebo omezením hybnosti v kloubu. V rámci terapie se můžeme zaměřit na symptomatickou léčbu – zmírnění otoků a bolesti a urychlení hojení hematomu. Z nefarmakologických postupů lze pacientovi doporučit lokální aplikaci chladu na postižené místo. Ta je vhodná u stavů spojených se zánětem tkáně (bolestivost, otok, zčervenání), který často doprovází akutní poranění kloubů. Chlad zpomalí krevní zásobení místa zánětu a pomůže tím snížit otok tkáně. Terapie chladem může být aplikována ve formě gelového polštářku, spreje, případně i přiložením ledu či sáčku s mraženou zeleninou. Led by ovšem nikdy neměl být aplikován na pokožku přímo, ale přes krytí – ideálně látkové. Postižené místo by se mělo chladit nejvýše 10–15 minut v kuse (24, 25). Z dalších nefarmakologických postupů lze zmínit teplování pro stabilizaci postiženého kloubu, případně rehabilitace. Pro tyto postupy je však vhodné doporučit návštěvu fyzioterapeuta nebo rehabilitačního lékaře.

Z farmakoterapie preferujeme NSAID, která mohou být aplikována lokálně ve formě různých krémů, gelů, sprejů nebo náplastí (26). Byla studována jejich účinnost v porovnání s placebem i v porovnání s p. o. aplikací NSAID, rovněž byly porovnávány různé LF s obsahem stejné LL (8). Obecně lze shrnout, že účinnost topických NSAID byla potvrzena v použití na bolesti kloubů různé etiologie včetně akutních poranění i chronických degenerativních kloubních onemocnění a mohou tedy být v těchto indikacích použity jako alternativa p. o. NSAID s významným omezením systémových NÚ (27, 28).

V ČR dostupné LP s obsahem NSAID pro topickou aplikaci shrnuje tabulka 3. Nejlepší účinnost bývá udávána u gelů s obsahem diklofenaku či ibuprofenu, případně náplastí s diklofenakem (29, 30). Při výběru konkrétního přípravku se můžeme řídit preferencemi či předchozí zkušeností pacienta (např. kontaktní alergie po aplikaci jednoho LP) nebo cenou. Vzhledem k frekvenci aplikace mohou někteří pacienti preferovat léčivé náplasti s možností aplikace pouze 1× za 12 hodin oproti gelům a krémům, které je někdy nutné aplikovat alespoň 3–4× denně. Kromě lokálně aplikovaných NSAID můžeme pacientovi doporučit p. o. případně p. r. NSAID či paracetamol v obvyklém dávkování.

Bolest svalů

Mezi nejčastější příčiny bolesti svalů (myalgie) patří nadměrná námaha, trauma a virová infekční onemocnění. Rozlišujeme myalgie difuzní a lokalizovanou. Difuzní myalgie se může vyskytovat při infekčním nebo revmatickém onemocnění, ale i při nezánětlivých onemocněních (např.

fibromyalgii). Dále může být poléková (např. po statinech, kortikoidech) a může doprovázet onemocnění jater, metabolické nebo endokrinní poruchy. Lokalizovanou bolest naproti tomu zaznamenáváme po námaze, traumatu nebo při infekcích měkkých tkání (31). V lékárenské praxi se setkáme hlavně s pacienty s bolestí svalů známé etiologie – zranění, přehnaná námaha, případně probíhající infekční onemocnění. Při přetrvávající myalgii bez jasné vyvolávající příčiny je vhodné pacienta odkázat k lékaři.

Neexistují žádné odborné doporučené postupy, jak k terapii myalgie přistupovat. Z nefarmakologických postupů lze využít aplikaci tepla, suchého nebo mokrého. V lékárně můžeme doporučit nahřívací gelové polštářky, prohřívací náplasti nebo krémy. Aplikované teplo zlepší lokální cirkulaci krve a tím může urychlit hojení tkáně, případně uvolnění namoženého svalu. Terapie teplem není vhodná u otevřených ran a při poraněních doprovázených otokem, protože zvýšená cirkulace krve je v těchto případech nežádoucí (25). Další z nefarmakologických možností terapie myalgie je masáž nebo tejpování – pro obě tyto možnosti je vhodné kontaktovat fyzioterapeuta. Farmakologicky můžeme řešit bolest svalů lokálně aplikovanými NSAID (viz bolest kloubů) a nebo p. o. případně p. r. NSAID či paracetamolem.

Pro doplnění terapie můžeme i zde doporučit suplementaci přípravky s obsahem hořčiku. Hořčík hraje důležitou roli ve svalových, enzymatických, nervových a buněčných procesech. Ve svalových procesech se podílí na regulaci svalové kontrakce a je klíčovým prvkem v regulaci produkce energie, která je její důležitou součástí (32). Ve studii s profesionálními cyklisty byl prokázán benefit hořčiku při svalovém poškození, v jiné studii byla významně snížena bolestivost svalů a prokázána zrychlená regenerace ve skupině se suplementací hořčiku oproti skupině s placebem (33, 34).

Menstruační bolest

Bolest doprovázející menstruaci se projevuje zejména křečemi v podbřišku a bolestí v kříži, v některých případech může být jedním ze symptomů nevolnost a zvracení. Dysmenorea je definována jako středně až silně bolestivá menstruace a příčinami jsou nejčastěji: porušení rovnováhy hormonů (estrogenů a progesteronů), nedokrvění dělohy způsobené děložními stahy a nadměrná hladina prostaglandinů (35, 36).

Symptomy spojené s menstruací lze řešit nefarmakologicky – aplikací tepla na břicho, teplou koupelí, případně lehkou masáží břicha a zad. Tyto nefarmakologické intervence vedou ke zvýšení cirkulace krve v daném místě a následné relaxaci svalů (35).

Farmakologicky lze dysmenoreu zmírnit krátkodobým podáváním analgetik, zejména NSAID, která blokují produkci prostaglandinů a tím i bolestivé děložní stahy, nebo paracetamolem. Nejvhodnější strategií je zvolit co nejúčinnější analgetikum s rychlým nástupem účinku. Dle Oxfordské ligy analgetik z roku 2004 vychází z OTC dostupných léčivých látek nejlépe ibuprofen 400 mg s number needed to treat (NNT) 2,4. Dalšími v pořadí jsou ibuprofen 200 mg s NNT 2,7, diklofenak 25 mg s NNT 2,8, naproxen 275 mg s NNT 3,1 a paracetamol 500 mg s NNT 3,5 (37, 38). Kombinace 200 mg ibuprofenu s 500 mg paracetamolu, dostupná v kombinovaných OTC LP, má NNT dokonce 1,6 (39). Z hlediska nejrychlejšího dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) po podání vychází dle souhrnu údajů o přípravku (SPC) mezi volně prodej-

nými LP nejlépe Dexoket granule pro perorální roztok – 15–50 minut. U LP s obsahem ibuprofenu ve formě potahovaných tablet je průměrný t_{max} 1–2 hodiny, ve formě měkkých tobolek je uváděn t_{max} 30–40 minut při podání nalačno. Mezi LP s obsahem diklofenaku se uvádí nejnižší t_{max} u Voltarenu Rapid – 25 minut, Flectoru Rapidcaps – 30 minut a Voltarenu Actigo Extra – 35 minut. LP s obsahem paracetamolu mají dle SPC t_{max} 30–60 minut. SPC některých NSAID nezřídka uvádí, že podání spolu s jídlem může vést k prodloužení t_{max} a snížení maximální dosažené plazmatické koncentrace (c_{max}) při zachování celkové biologické dostupnosti. Vzhledem k obecnému doporučení užívat NSAID po jídle pro prevenci gastropatie je třeba mít na paměti možné prodloužení t_{max} a tedy i možné opoždění nástupu účinku.

Z dalších OTC LP na ovlivnění symptomů spojených s menstruací lze doporučit fytofarmakum Mastodynon kapky. Jedná se o kombinaci několika rostlinných ethanolových tinktur. Dle SPC je indikován k ovlivnění symptomů doprovázející premenstruační syndrom, dále se používá u mastodynii a stavů spojených s poruchami menstruačního cyklu. Užívá se standardně 30 kapek zředěných vodou ráno a večer (35). Jako doplňkovou terapii lze také doporučit preparáty s obsahem mateřídoušky obecné, heřmánku pravého, měsíčku lékařského, maliníku obecného, máty peprné, hluchavky bílé, kontryhele obecného, řebříčku obecného nebo drmků obecného, např. ve formě čajů, LP (Agnucaston) nebo doplňků stravy (40).

Bolest zubů

Bolest zubů může nastat např. v důsledku zánětu dásní (gingivitida), zubního kazu, zlomeného zubu, růstu nových zubů nebo infekcí v dutině ústní. Bolest může být vyvolána i požitím příliš horkých či příliš studených pokrmů. Závažnou příčinou může být neuralgie trojklaného nervu, která se může manifestovat bolestí vystřelující do horní i dolní čelisti. Tato bolest je popisována jako velmi krutá a její zvládnutí patří do rukou neurologů (41).

Při samoléčbě se můžeme zaměřit na tlumení bolesti analgetiky, na znecitlivnění místa výskytu bolesti pomocí aplikace lokálních anestetik nebo zmírnění otoku aplikací chladu. Aplikace chladu je vhodný nefarmakologický postup zejména u pacientů po stomatologických zákrocích a u jiných stavů spojených s otoky tkáně v dutině ústní (např. růst zubů). Z analgetik můžeme u bolesti zubů použít NSAID, paracetamol, případně kombinované LP, např. Valetol, Cetalgen, Acifein či Ataralgin (složení viz tabulka 2).

K místnímu tlumení bolesti lze použít gely s obsahem lokálních anestetik, např. Calgel (lidokain) pro mírnění bolesti spojené s prořezáváním zubů nebo Kamistad Senzitiv (lidokain, tekutý standardizovaný heřmánkový extrakt), který je indikován k léčbě méně závažných infekcí dásní a sliznice dutiny ústní. Bez obsahu lokálního anestetika je k dispozici zdravotnický prostředek Dologel s obsahem rostlinných extraktů z *Valeriana officinalis*, *Chamomilla recutita* a *Propolis cera* se zklidňujícím a protizánětlivým účinkem nebo Alocclair s obsahem *Aloe barbadensis*. Při probíhající zánětu dásní, prevenci zánětu nebo při infekci dutiny ústní lze jako podpůrnou terapii doporučit ústní vodu Corsodyl obsahující chlorhexidin nebo Herbadent roztok k výplachům s několika rostlinnými složkami, kyselinou salicylovou a benzokainem. Při zvýšené citlivosti zubů a dásní lze doporučit LP Elmex gelée, indikovaný

k prevenci zubního kazu, léčbě počínajícího zubního kazu a profylaxi a ošetření citlivých zubů.

Závěr

Samoléčba bolesti je jeden z nejčastěji konzultovaných zdravotních problémů v rámci samoléčby v lékárně. Volbě léčebné strategie musí vždy předcházet pečlivé zhodnocení rizikových faktorů a vhodnosti

samoléčby, až poté můžeme rozhodnout o samotné strategii mírnění bolesti – farmakologické či nefarmakologické. Vhodně zvoleným terapeutickým přístupem můžeme pacientovi ušetřit čas místo čekání na lékařské vyšetření a poskytnout mu časnější úlevu od potíží. Vždy bychom měli dbát na srozumitelnou komunikaci při dispenzaci s důrazem na poučení pacienta o minimalizaci rizik a maximalizaci efektu farmakoterapie.

LITERATURA

1. ProLékař.cz. Výhody kombinovaných analgetik. In: ProLékař.cz [Internet]. 2015. [cited 2024 May 19]. Available from: https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/vyhody-kombinovanych-analgetik-43/vyhody_kombinovanych_analgetik-40.
2. Niedermayerová I. Volně prodejné přípravky proti bolestem hlavy – správný výběr a možná rizika. Praktické lékárenství [Internet]. 2015;11(4):141-143. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.medicinaprox.cz/pdfs/med/2016/01/03.pdf>.
3. Gerriets V, Anderson J, Patel P, et al. Acetaminophen. [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. 2024 Jan 11. [cited 2024 May 19] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482369/>.
4. UpToDate. Acetaminophen: Drug information [Internet]. n.d. [cited 2024 May 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-drug-information?search=paracetamol&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv. SPC Paralen 24x500 mg tablety. In: SUKL.cz [Internet]. 2023, Nov 9. [cited 2024 Jul 31]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0254045.
6. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Břevný atlas farmakologie. Praha: Grada Publishing; 2020.
7. Stiller C-O, Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. J Intern Med [Internet]. 2022; 292: 557–574. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/joim.13505>.
8. Olejárová M. Lokální nesteroidní antirevmatika v revmatologii. Praktické lékárenství [Internet]. 2008; 4(2), 74-78. [cited 2024 May 19]. Available from: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2008/02/06.pdf>.
9. Novák M. Nežádoucí účinky nesteroidních antiflogistik. Praktický lékař [Internet]. 2010; 90(6), 367-370. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2010-6/nezadouci-ucinky-nesteroidnich-antiflogistik-32174>.
10. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informační dopis – Fastum Gel, Keplat, Ketonal 5% krém, Prontoflex 10%. In: SUKL.cz [Internet]. 2013 Apr 2. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-fastum-gel-keplat-ketonal-5-krem-prontoflex-2>
11. WHO. Migraine and other headache disorders. In: WHO.int [Internet]. 2024 Mar 6. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.
12. Hakl M. Léčba bolesti. Praha: Maxdorf; 2022
13. Domitrz I, Cegielska J. Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine-From Theory to Practice. Nutrients [Internet]. 2022 Mar 5;14(5):1089. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8912646/pdf/nutrients-14-01089.pdf>
14. Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, et al. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. Nutrition [Internet]. 2021 Sep;89:11294. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111673/>
15. Van De Walle G. 10 Types of Magnesium (and What to Use Each For). In: Healthline [Internet]. 2023 May 11. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/magnesium-types>
16. UpToDate. Medication overuse headache: Etiology, clinical features, and diagnosis [Internet]. n.d. [cited 2024 May 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/medication-overuse-headache-etiology-clinical-features-and-diagnosis?search=medication%20overuse%20headache&source=search_result&selectedTitle=1%7E91&usage_type=default&display_rank=1
17. UpToDate. Treatment of acute low back pain [Internet]. n.d. [cited 2024 May 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-low-back-pain?search=low%20back%20pain&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
18. Corp N, Mansell G, Stynes S, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. Eur J Pain [Internet]. 2021 Feb;25(2):275-295. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7839780/>
19. UpToDate. Evaluation of the adult patient with neck pain [Internet]. n.d. [cited 2024 May 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluati-on-of-the-adult-patient-with-neck-pain?search=neck%20pain%20adult&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
20. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Jun 7;2016(6):CD012230. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353046/>
21. Collaku A, Yue Y, Reed K. Efficacy and safety of guaifenesin for upper back, neck, and shoulder pain: a Phase II proof-of-concept, multicenter, placebo-controlled, repeat-dose, parallel-group study. J Pain Res [Internet]. 2017 Mar 21;10:669-678. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367561/>
22. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, et al. Interventions Available Over the Counter and Advice for Acute Low Back Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Pain [Internet]. 2014; 15(1):2-15. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.jpain.org/action/showPdf?pii=S1526-5900%2813%2901296-0>.
23. Aktuální informace uvedené na obalech náplastí Capsicollé, Cosmos a Voltatherm
24. Higuea V. Treating pain with heat and cold. In: Healthline [Internet]. 2023 May 26. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.healthline.com/health/chronic-pain/treating-pain-with-heat-and-cold>.
25. Orthopedic Institute of Pennsylvania. Ice vs. Heat for Injuries: How do I know which is best? In: OIP.com [Internet]. n.d. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.oip.com/heat-vs-ice/>
26. Příkrýl P, Kocourek T. Vyšetřovací postupy a léčba bolesti kloubů. Medicína pro praxi [Internet]. 2010; 7(11), 443-445. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.solen.cz/pdfs/med/2010/11/11.pdf>
27. Barkin RL. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. Am J Ther [Internet]. 2015 Sep-Oct;22(5):388-407. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367354/>
28. Cordero JA, Alarcon L, Escibano E, et al. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Pharm Sci [Internet]. 1997 Apr;86(4):503-8. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9109056/>
29. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 Jun;2015(6):CD007402. [cited 2024 July 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26068955/>
30. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Br J Sports Med [Internet]. 2018 May;52(10):642-650. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://bjsm.bmj.com/content/52/10/642.long>.
31. UpToDate. Approach to the patient with myalgia [Internet]. [cited 2024 May 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-myalgia?search=myalgia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
32. Derryl P, Cronin J. Magnesium and Implications on Muscle Function. Strength and Conditioning Journal [Internet]. 2010 Feb;32(1):48-54. [cited 2024 May 19]. Available from: https://journals.lww.com/nsca-scj/fulltext/2010/02000/magnesium_and_implications_on_muscle_function.7.aspx.
33. Córdova A, Mielgo-Ayuso J, Roche E, et al. Impact of Magnesium Supplementation in Muscle Damage of Professional Cyclists Competing in a Stage Race. Nutrients [Internet]. 2019 Aug 16;11(8):1927. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723322/>
34. Reno AM, Green M, Killen LG, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Muscle Soreness and Performance. J Strength Cond Res [Internet]. 2022 Aug 1;36(8):2198-2203. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009349/>
35. Koliba P. Menstruační bolesti. Praktické lékárenství [Internet]. 2010;6(5), 232-234. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://farmaciepropraxi.cz/pdfs/lek/2010/05/04.pdf>.
36. Yale Medicine. Dysmenorrhea. In: YaleMedicine.org [Internet]. n.d. [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.yalemedicine.org/conditions/dysmenorrhea>.

**Další literatura u autorky
nebo na webu www.csfarmacie.cz**

Dostupné diagnostické testy v lékárně a role farmaceuta

Eliška Kolmanová^{1,2}, Ondřej Tesař¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

²Lékárny HERBA, s. r. o.

Problematika diagnostických testů in vitro je poměrně robustní oblastí zdravotnických prostředků. Zahrnuje testy používané při poskytování zdravotní péče, určené tedy zdravotníkům, a skupinu testů určenou přímo spotřebitelům (Direct-To-Consumer tests). Předmětem následujícího sdělení jsou diagnostické testy určené pro domácí in vitro samotestování pacientů v České republice. Cílem je představit základní přehled dostupných testů, přiblížit princip diagnostických testů a u vybraných skupin testů sumarizovat nejdůležitější aspekty správného provedení testů, které jsou součástí farmaceutické péče.

Klíčová slova: diagnostický prostředek, farmaceutická péče, samotestování.

Available diagnostic tests in the pharmacy and the role of the pharmacist

The topic of in vitro diagnostic tests is a relatively robust area of medical devices. It includes tests used in the providing of healthcare, i.e., intended for healthcare professionals, and a group of tests intended directly for consumers (Direct-To-Consumer tests). The subject of the following article is diagnostic tests intended for home in vitro self-testing of patients in the Czech Republic. The aim is to present a basic overview of the available tests, to present the principle of diagnostic tests and in selected groups of tests to summarise the most important information for the correct performance of tests that should be part of pharmaceutical care.

Key words: diagnostic device, pharmaceutical care, self-testing.

Úvod

V současné době sledujeme trend proaktivního přístupu populace ke svému zdraví. Poptávka ze strany pacientů, zatížené zdravotní systémy nebo nedostupnost zdravotní péče jsou impulzem pro rozvoj nových diagnostických testů určených přímo pro pacienty. Domácí diagnostické testy slouží buď pro self-sampling, tedy pro odběr vzorku v domácím prostředí a k následné analýze v biochemických laboratořích (např. genetické testy, testy mikrobiomu, onkologický screening) nebo pro testování, které provádí a vyhodnocuje sám pacient (tzv. self-testing). Jsou určené k rychlé depistáži (screeningu) onemocnění či monitoraci zdravotního stavu pacienta. Cílem této práce bylo vypracovat přehled diagnostických testů určených pro samotestování, dostupných v českých lékárnách, a seznámit čtenáře s jejich základními principy a úskalími, které jsou pro optimalizaci farmaceutické péče nezbytné. Text dále blíže specifikuje vybrané skupiny diagnostických

testů, o které bývá tradičně stran pacientů největší zájem. Jednoduché měřicí přístroje zajišťující kvantitativní analýzu (glukometry, alkoholtestery) nejsou předmětem tohoto sdělení.

Farmaceutická péče u diagnostických testů

Role farmaceuta v oblasti diagnostických prostředků in vitro (IVD) se napříč zeměmi liší. Kromě výdejní činnosti IVD je v některých zemích úlohou farmaceuta v lékárně přímo testování, např. v rámci depistáže akutních bakteriálních infekcí, managementu antikoagulační terapie, screeningu osteoporózy, hypercholesterolemie nebo diabetu mellitu (1). Rychlé testování v místě péče o pacienta, mimo klinickou laboratoř, prováděné kvalifikovaným zdravotníkem je více známo jako point-of-care testování (POCT). Vzhledem k dostatečné analytické kvalitě POCT může být zapojení lékáren přínosné vzhledem k snadné dostupnosti zdravotnického zařízení pro pacienty a vysoké úrovni vzdělání farma-

PharmDr. Eliška Kolmanová, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
kolmanoe@faf.cuni.cz

Cit. zkr: Čes. slov. Farm. 2024;73(3):193-198

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2024

Článek přijat po recenzích: 30. 7. 2024

ceutů. Nicméně v současné době není evidence klinického nebo ekonomického přínosu zapojení lékáren v rámci POCT dostatečná především pro absenci studií s kvalitní metodikou charakteru randomizovaných kontrolovaných studií (2).

Příkladem využití farmaceuta v rámci POCT je triáž pacientů s akutním onemocněním za použití testu na C-reaktivní protein pro odlišení bakteriální a virové infekce dýchacích cest. Studie ze Severního Irsku a Austrálie, které byly založeny na užší spolupráci ambulance praktického lékaře a veřejných lékáren, měly za cíl přispět k racionalizaci preskripce antibiotik, což je jednou ze základních strategií prevence rozvoje antibiotické rezistence.

Výstupy těchto studií ukázaly potenciál farmaceutů v oblasti testování a komplexního hodnocení zdravotního stavu pacientů a zároveň potvrdily a akcentovaly roli farmaceuta v edukaci pacientů stran antibiotické terapie a vnímání její nutnosti (3, 4).

Výdejní činnost farmaceuta směřuje na diagnostické testy určené k samotestování (domácí testy). Navzdory často popisovaným přínosům domácích IVD pro zdravotnické systémy i zdraví pacientů je nutné vnímat i jejich limity. Součástí farmaceutické péče IVD je důležité pacienta poučit a upozornit i na možná rizika s IVD spojená. Součástí edukace je nejen technika správného provedení, ale i informace týkající se dodržování správného skladování (teplota – zpravidla 4–30 °C, vlhkost – neotevřený primární obal s vysoušedlem) a v rámci provedení zejména dodržení časového okna pro správné odečtení výsledku. Problematická může být samotná interpretace výsledků, zejména z důvodu různé senzitivity a specifity testů na trhu, patofyziologie onemocnění a jeho dynamiky v čase a možnosti interference reagentů

s jinými látkami ve vzorku vedoucí ke zkreslení výsledků. Farmaceut je často prvním zdravotníkem, na kterého se pacient s obavou z pozitivního výsledku provedeného testu obrací. Důležité je adekvátně reagovat a pacientovi doporučit další řešení situace, kterým je většinou návštěva lékaře. Přehled benefitů a limitů diagnostických testů určených pro samotestování shrnuje tabulka 1.

Legislativní rámec

Zacházení se zdravotnickými prostředky a diagnostickými prostředky in vitro upravuje Zákon 375/2022 Sb., který doplňuje evropské Nařízení 2017/745 o zdravotnických prostředcích a 2017/746 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro (dále jen Nařízení). Stejně jako u ZP je u IVD před uvedením na trh nutné provést posouzení shody s následným označením CE (Conformité Européenne). Od nabytí účinnosti evropského práva týkající se IVD v roce 2022 dochází k postupnému zavádění přísnějších pravidel a opatření Nařízení do klinické praxe z důvodu vyšších požadavků na bezpečnost IVD a ochranu zdraví pacientů. Důkladněji je posuzována vědecká, analytická a klinická validita IVD.

Diagnostické testy určené k samotestování, zamýšlené pro použití širokou laickou veřejností, musí na rozdíl od testů určených pro zdravotníky obsahovat všechny pomůcky nezbytné pro provedení testu (srozumitelný návod pro provedení a správnou interpretaci výsledku testu bez odborné terminologie, informace o skladování testu a likvidaci použitého materiálu) (8, 9).

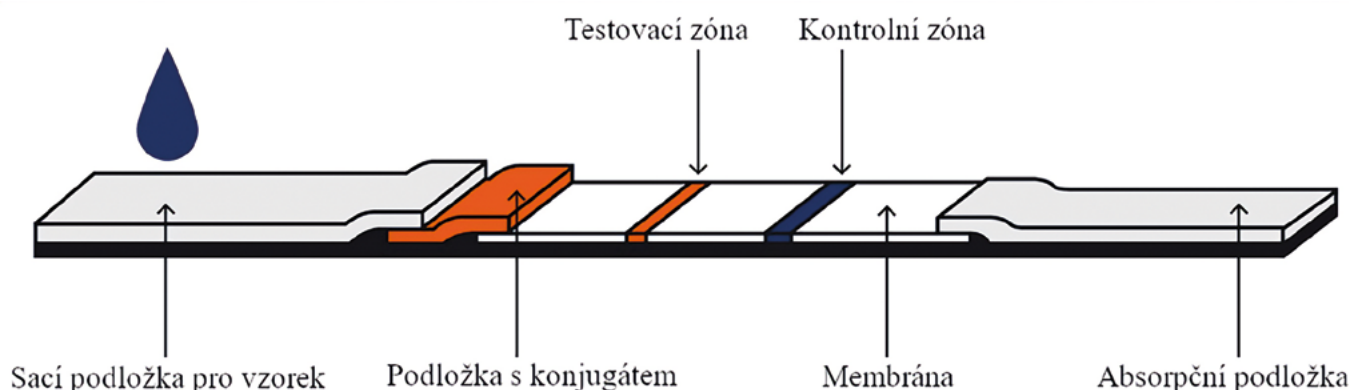
Princip diagnostických testů

Bioanalytické metody určené pro analýzu vzorku mimo klinické laboratoře využívají v současné době vedle minoritně používané kolorimetrie především princip imunochromatografie (10). Biologickým materiálem pro testování je periferní krev, moč, sliny, slizniční stěry či vzorky stolice. Většina testů určených pro samotestování je kvalitativní (stanovuje přítomnost či nepřítomnost analytu). Odečítání výsledků je majoritně vizuální (detekce barevné linie), případně digitální. V sortimentu lékáren lze nalézt i semikvantitativní diagnostické testy (např. domácí testy na C-reaktivní protein, feritin, 25-hydroxycholecalciferol), které určují přibližné rozmezí koncentrace analytu ve vzorku.

Tab. 1. Benefity a limity diagnostických testů určených pro samotestování (5, 6, 7)

BENEFITY	LIMITY
Včasný záchyt onemocnění (včasná léčba)	Nestejná kvalita a citlivost dostupných testů
Vyšší míra záchytu onemocnění	Většinou jen kvalitativní vyhodnocení
Úspora času a finančních nákladů zdravotnického systému	Nutnost následné zdravotní péče (další vyšetření)
Zapojení a posílení postavení pacienta v péči o vlastní zdraví	Existence falešně pozitivních / negativních výsledků
Pohodlí pacienta	Klinická interpretace výsledků

Obr. 1. Struktura diagnostického testu založená na imunochromatografické reakci (lateral flow test). Převzato a upraveno se souhlasem společnosti Cytiva© (13)



Princip imunochromatografických diagnostických testů určených k samotestování je imunodetekce analytu (antigenu, protilátky či hap-
tenu) v laterálním toku na membráně, tzv. lateral flow testy (LFT) (11, 12).
Schéma testu je uvedeno na obrázku 1.

K provedení testu se používá pouze vzorek v kapalném stavu. V pří-
padě pevného skupenství, např. vzorku stolice, je nutná preanalytická
úprava, tedy převod do kapalné fáze. Pro tento účel a dále k homogeni-
zaci či naředění biologického materiálu je součástí diagnostických sad
ampulka a extrakční pufr. Vzorek je nanášen na jeden konec proužku
(sací podložku či otvor v kazetě) kápnutím či namočením. Kapilární
vzlínavostí vzorek difunduje do dalších částí (zón). Nejprve je na stano-
vovaný analyt navázán konjugát označený detekční látkou, který se při
přechodu kapalného vzorku z podložky uvolní. Analyt s konjugátem
se naváže na primární protilátku pevně ukotvenou v testovací zóně za
vzniku imunokomplexu. Volný konjugát, resp. jeho přebytek, je pak
zachytáván sekundární protilátkou imobilizovanou v kontrolní zóně.
Detekční látka, kterou je označen konjugát, slouží k vizualizaci imu-
nokomplexů v testovací zóně, ale i ke vzniku barevné linie v kontrolní
zóně. Má charakter nanočástic (např. zlata, barevného latexu, uhlíku).
Membrána je nejčastěji z nitrocelulózy a obvykle je nalepena na plas-
tový podklad či je umístěna do plastové kazety s otvorem. Absorpční
podložka slouží k urychlení toku membránou testu a k zamezení zpět-
ného toku. Výsledek testu se interpretuje na základě vizuálních změn
v testovací a kontrolní zóně. V případě nejčastějšího uspořádání LFT je
za pozitivní výsledek testu považována barevná linie v obou zónách,
v případě negativního výsledku je barevná linie pouze v kontrolní
zóně proužku. Barevná linie v kontrolní zóně je nezbytná pro platné
provedení všech imunochromatografických testů. Potvrzuje, že vzorek
difundoval celým testovacím proužkem. Pokud barevná linie v kontrolní
zóně nevznikne, test je neplatný a výsledek nelze odečítat (11, 14–17).

Mezi analytické parametry imunochromatografických testů patří
reliabilita (přesnost) testu – tedy zda při opakovaném použití u stejného
subjektu za stejných podmínek dává shodné výsledky a dále validita
(správnost) testu – zda test měří to, co chceme měřit. Charakteristikami
validity je senzitivita (citlivost), specifita a mez detekce testu. Senzitivita
udává vztah mezi pozitivním výsledkem testu a reálnou pozitivitou
testovaných osob (nemocných pacientů). Vysoká senzitivita testu je
spojena s nízkým počtem falešně negativních výsledků. Specifita
testů je schopnost testu označit negativním výsledkem negativního
(zdravého) pacienta. Mez detekce vyjadřuje koncentraci analytu, která
dává spolehlivě pozitivní výsledek testu (12).

Druhy diagnostických testů určené pro samotestování

Na základě biologického materiálu dělíme testy na:

- Samotesty z periferní krve (např. stanovení C-reaktivního proteinu, hormonů, protilátek, alergenů a toxinů)
 - Tyto testy většinou vyžadují delší časový úsek pro vyhodno-
cení výsledku daný filtrací krevních elementů v sací podložce.
Biologický materiál je odebírán pomocí autolancet. Nejčastější
chybou bývá špatné použití lancety a odběr nedostatečného
množství kapilární krve.

- Samotesty z moči (např. stanovení drog, těhotenské testy, ovulační
testy)
 - K odběru moči a následné aplikaci biologického vzorku na test
může docházet dvěma způsoby. První způsob je sběr vzorku
moči do nádobky. Na testovou kazetu se nanese určitý objem
moči kápnutím nebo se test do nádobky na krátkou dobu po
vyznačenou mez ponoří. Pro správný průběh testu kapilárním
tokem nesmí být matrice u laterálních průtokových testů na-
močená celá, pouze její část. Druhým způsobem provedení je
ponoření testu přímo do proudu moči.
 - K zamezení zkreslení výsledku se doporučuje použít střední
proud moči (první moč, tedy moč po zahájení mikce, může být
kontaminována buňkami a bakteriemi z okolí zevního ústí uretry)
a u žen k testování vynechat období menstruace.
- Domácí testy ze sčěrů (nasálních, krčních nebo vaginálních) sliznič-
ných povrchů (např. diagnostika chlamydií, infekčních onemocnění)
Biologický materiál je odebírán tyčinkami či tampóny určenými
pro sčery.
- Domácí testy ze slin (např. stanovení drog)
 - Před odebíráním vzorku je vhodné se vyhnout jídlu, pití,
kouření či použití žvýkačky po dobu stanovenou výrobcem
testu (10–30 minut). Odběry probíhají prostřednictvím tam-
pónu či kartáčku. Princip odběru vzorku se v závislosti na
detekovaném analytu liší. Často se využívá sběrných nádob
a vzorek se dále upravuje, např. testy na covid-19. Některé
testy na stanovení drog (např. metamfetaminu) mají i tzv.
rychlé provedení, u kterých se absorpční polštářek s detekční
zónou vkládá přímo do úst a odpadá následná manipulace
se vzorkem.
 - Často se u testů na drogy setkáváme s multiplexním provede-
ním, u kterého se stanovuje více analytů současně (vyšší počet
testovacích zón).
- Domácí testy ze stolice (např. testy na okultní krvácení)
 - Nezbytné je preanalytické zpracování vzorku do kapalné fáze.

Přehled nejběžnějších diagnostických testů dostupných v českých
lékárnách je uveden v tabulce 2. Všechny typy testů pro domácí použití
jsou výhradně jednorázové.

Bližší specifikace vybraných skupin diagnostických testů

Diagnostické proužky pro semikvantitativní analýzu moči

Princip těchto testů využívající kolorimetrii se od LFT liší. K opto-
metrickému vyhodnocení barevných změn dochází po reakci stano-
vovaného analytu přímo s chromagenem (barvivem) nebo enzymem
specifickým pro analyt, což až následně vede ke vzniku barevných
produktů. Výsledek se odečítá porovnáním s příloženým barevným
etalonem. Výrobci jednotlivých proužků se mohou v použití chromo-
genů lišit, proto výsledné barvy nelze uniformě přisuzovat výsledným
hodnotám analytů napříč různými testy.

Tab. 2. Přehled nejběžnějších diagnostických testů dostupných v českých lékárnách

Skupina DT	Typ DT	Princip DT	Značka DT	Potřebný biologický materiál
Infekční onemocnění	C-reaktivní protein	Semikvantitativní stanovení hladiny C reaktivního proteinu	Veroval, Prima home	Periferní krev
	Zánět močových cest	Kvalitativní detekce leukocytů, nitrátů a bílkovin, příp. krve	Veroval, Prima home	Moč
	Vaginálních infekce	Přiznání pH pochvy k pravděpodobnému původci onemocnění	Canestest	Vaginální stěr
	Covid-19	Detekce virového nukleokapsidového proteinu SARS-CoV-2	*	Sliny, nazální stěr
	Lymfická borelióza	Detekce specifických protilátek IgM	Vitamin Station	Periferní krev
	Chlamydie	Detekce specifického lipopolysacharidu chlamydia trachomatis	Veroval	Vaginální stěr
	Syfilis	Detekce specifických protilátek IgM	Vitamin Station	Periferní krev
	Streptokok A	Detekce specifického antigenu <i>Streptococcus pyogenes</i>	Vitamin Station, Prima home	Výtěr z krku
	<i>Helicobacter pylori</i>	Detekce specifických protilátek IgG	Veroval, Vitamin Station	Periferní krev
	HIV	Detekce specifických protilátek IgM	Insti, Prima home	Periferní krev
Hormony	Ovulace	Detekce prudkého nárůstu luteinizačního hormonu	*	Moč
	Těhotenství	Detekce lidského choriového gonadotropinu	*	Moč, periferní krev
	Menopauza	Detekce zvýšené hladiny folikuly stimulujícího hormonu	Vitamin Station, KlimaSei	Moč
	Hypothyreóza	Detekce zvýšené hladiny tyreostimulačního hormonu	Vitamin Station	Periferní krev
Ostatní	Alergie	Detekce zvýšené hladiny IgE (celková hladina či detekce IgE specifických pro konkrétní alergen)	Vitamin Station, Imutest	Periferní krev
	Železo	Semikvantitativní detekce hladin ferritinu	Veroval, Prima home, Vitamin Station	Periferní krev
	Vitamin D	Semikvantitativní detekce 25-hydroxycholecalciferolu	Vitamin Station, Prima Home	Periferní krev
	Lepek	Detekce protilátek typu IgA proti tkáňové transglutamináze či gliadinu (IgA a IgG)	Veroval, Vitamin Station, Prima home	Periferní krev
	Onemocnění ledvin	Detekce albuminu v moči	Vitamin Station	Moč
	Onemocnění jater	Detekce zvýšené hladiny ALT a AST	Vitamin Station	Periferní krev
	Onemocnění prostaty	Detekce zvýšené hladiny PSA	Vitamin station	Periferní krev
	Onemocnění trávicí soustavy	Detekce lidského hemoglobinu ve stolici (FOB test)	Vitamin station, Prima Home	Stolice
	Monitoring diabetika	Detekce ketolátek a glukózy v moči	PHAN	Moč
	Návykové látky	Detekce THC, derivátů amfetaminu, opiátů, benzodiazepinů, kokainu, fencyklidinu, nikotinu	B.M.S., Alfa, Instant view, Rapiclear	Moč, sliny

Poznámka: uváděné diagnostické testy nejsou absolutním výčtem testů nabízených v lékárnách, pro vypracování byly použity edukační materiály výrobců

* – značky DT neuváděné z důvodu výskytu vyššího počtu výrobců na trhu; DT – diagnostický test; CRP – C-reaktivní protein; HIV – human immunodeficiency virus; IgM – imunoglobulin M; IgE – imunoglobulin E; IgA – imunoglobulin A; IgG – imunoglobulin G; ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza; PSA – prostatický specifický antigen; FOB test – test na okultní krvácení do stolice; THC – tetrahydrokanabinol.

Většina na trhu dostupných proužků je určena pro profesionální použití v ordinacích lékařů nebo biochemických laboratořích. Lze jimi stanovit až 11 klinicky významných analytů a pro odečet výsledku využít i automatických analyzátorů (18).

Pro selfmonitoring pacientů s diabetem mellitem jsou na trhu dostupné proužky DiaPHAN (stanovení obsahu glukózy a ketonů v moči). Glykosurie společně s ketonurií je odrazem metabolické dekompenzace diabetiků signalizující nedostatek inzulínu a před-

nostní utilizaci tuků (diabetická ketoacidóza). Principem jsou enzymové reakce s glukózaoxidázou a peroxidázou pro detekci glukózy a Legalova reakce (reakce s nitroprusidem sodným) pro zjištění ketolátek (acetoacetátu) v moči. Detekční čtverce s činidly jsou nalepeny na nenásákavém proužku plastu. Proužek se ponoří do čisté a suché nádoby s močí po dobu 2–3 sekund tak, aby byly všechny testovací (indikační) zóny ponořené. Poté se proužek vyjme a přebytečná moč se odstraní otřením konce proužku o okraj nádoby či hrany proužku o buničitou vatu (papírový ubrousek) bez dotyku indikačních zón. Po uplynutí reakční doby (u DiaPHAN proužků je to 60 sekund) dochází k vizuálnímu odečtu. Glykosurie částečně koreluje s hodnotou glykemie, nicméně je třeba brát v potaz časovou prodlevu (retrospektivní údaj), renální práh pro glukózu (přibližně 10 mmol/l) a možnost interference enzymů testu s dalšími redukujícími látkami ve vzorku moči (např. vitamin C) či s látkami ve sběrné nádobě (např. použitými dezinfekčními prostředky). Mezi další limitace v použití proužků patří omezená citlivost ke ketolátkám typu acetonu a především β -hydroxybutyrátu. Pro správný průběh testu je dále nutné použít čerstvou moč (přibližně do hodiny od sběru) a proužky správně skladovat (při pokojové teplotě v originálním obalu s vysoušedlem chráněné před přímým slunečním světlem) (12, 18).

Těhotenské testy z moči

Současné testy umožňují snadnou a rychlou detekci raných fází těhotenství. Stanovovaným analytem je lidský choriogonadotropin (hCG) produkovaný trofoblastem zárodku. Jeho produkce začíná přibližně 8. den po oplodnění a následně nídaci vajíčka. Mezi hladinou hCG v krvi a v moči je úzká korelace s malou časovou prodlevou. V moči je koncentrace hCG detekovatelná už 9. den od početí (10 mIU/ml) a jeho hladina s vývojem těhotenství (v krvi i v moči) prudce stoupá, přibližně s padesátiprocentním nárůstem denně. V 10. týdnu těhotenství dosahuje svého maxima (100 000 mIU/ml), poté se hladina snižuje a zůstává stabilní na hladině 20 000 mIU/ml (19). Těhotenský test nemá smysl provádět dříve než den po vynechání pravidelné menstruace, kdy se hladina hCG pohybuje mezi 10–100 mIU/ml (vysoká interindividuální variabilita). Mez detekce nejvíce citlivých testů se pohybuje mezi 10 mIU/ml až 25 mIU/ml. Některé těhotenské testy slibují brzkou detekci, již 4 dny před očekávanou menstruací, nicméně vzhledem k silné variabilitě hodnot hCG mezi ženami, a ne vždy dostatečné senzitivitě komerčně dodávaných kitů navzdory deklaracím výrobce, se doporučuje vyčkat a v případě negativního výsledku prvního měření opakovat test následující dny pro popsanou dynamiku hCG.

Těhotenské testy z moči rozdělujeme do 4 typů: proužkové, tyčinkové, kazetové a digitální. Proužky vyžadují sběr moči do odběrné nádoby a ponor proužku po rysku (maximální linii). Do reakční zóny se vzorek dostává vztlakovostí (princip LFT). Pro kazetové provedení je nutný přesun biologického vzorku pipetou. Obě výše zmíněné podoby jsou relativně nehygienické, původně byly vyvinuty pro zdravotníky v rámci POCT a nesou s sebou malé riziko nesprávného provedení. Tyčinkové testy se také někdy označují za těhotenské testy do proudu

moči, kdy se odhalená tyčinka (savý konec testu) vloží do středního proudu moči. Tyto testy jsou nejsnadnější pro provedení. Digitální testy používají k odečítání výsledku v testovací a kontrolní zóně optoelektronický systém (senzor) a automaticky měří čas od aplikace testu do jeho vyhodnocení. Vysoká korelace mezi gestačním stářím a hladinou hCG logicky vyústila ve vývoj digitálních, semikvantitativních těhotenských testů, u kterých je pozitivní výsledek testu doplněn údajem o přibližném stáří zárodku v týdnech na základě vyhodnocené intenzity zabarvení testovací zóny.

U neinvazivních těhotenských testů (z moči) se doporučuje pro sběr či přímé testování použití ranní koncentrované moči, protože stanovujeme přítomnost hCG v množství specifickém pro těhotnou ženu. Těhotenské testy dostupné v lékárnách jsou balené jednotlivě nebo po více kusech (vhodné pro opakování testu). Nejčastěji uváděnou chybou při používání testů je příliš brzké provedení testu a tím falešně negativní výsledek. Naopak falešně pozitivní výsledky se mohou vyskytnout u žen v období kolem menopauzy, při užívání léčiv na podporu plodnosti obsahujících hCG či u některých nádorových onemocnění. Je nutné zmínit, že pozitivní výsledek testu musí být potvrzen lékařem, např. pro vyloučení mimoděložního těhotenství (19, 20).

Ovulační testy

Ovulační test je založen na detekci prudkého nárůstu luteinizačního hormonu (LH) v moči, který je spojen se závěrečnou fází zrání vajíčka. Rápidní zvýšení koncentrace LH v určité fázi cyklu ženy slouží ke zjištění plodných dní. Dochází k němu přibližně 10.–11. den cyklu (1. den cyklu je i 1. dnem menstruace). Během následujícího dne po dosažení maximálních plazmatických hodnot LH následuje ovulace. Uvolněné vajíčko je schopné být oplozeno maximálně 24 hodin od ovulace. Tím, že nestanovujeme pouhou přítomnost hormonu v krvi, resp. v moči, ale jeho dynamiku, způsob odběru moči a provedení testu se od toho těhotenského liší. Balení ovulačních testů obsahuje tedy většinou více kusů (5–10) pro opakované testování.

Předpokladem pro použití ovulačních testů je pravidelný cyklus ženy a znalost jeho délky. První den testování určíme tak, že od délky cyklu odečteme 16–18 dní a testování provádíme každý den do pozitivního výsledku. Na rozdíl od těhotenského testu nepoužíváme ranní moč, která je koncentrovaná (riziko falešně pozitivního výsledku). Za ideální považujeme testování mezi 10.–20. hodinou s restrikcí příjmu tekutin dvě hodiny před provedením testu. Při odečítání výsledku je nutné hodnotit intenzitu zabarvení v testovací zóně, která by měla být minimálně srovnatelná s kontrolní zónou či větší. V opačném případě je třeba výsledek považovat za negativní či nejasný a testování opakovat další den.

Časové okno plodnosti ženy není vymezeno pozitivitou ovulačního testu, trvá v rámci cyklu delší úsek (přibližně 3–5 dní), který je součtem životnosti spermií před ovulací a životnosti oocyty po ovulaci. Ovulační testy tedy nelze považovat za antikoncepční metodu. Falešná pozitivita testu může být způsobena léčivými obsahujícími exogenní LH pro podporu ovulace nebo se může vyskytnout u gravidních žen či u žen v menopauze (20, 21).

Závěr

Diagnostické testy určené k samotestování nejsou náhradou zdravotní péče, ale mohou být vhodným doplněním. Farmaceut může v rámci far-

maceutické péče přispět ke správnému pochopení významu testů, použití a interpretaci výsledků a minimalizovat některá rizika s těmito testy spojená.

Mgr. Ondřej Tesař byl podpořen grantem Univerzity Karlovy SVV 260 665.

LITERATURA

1. Buss VH, Deeks LS, Shield A, et al. Analytical quality and effectiveness of point-of-care testing in community pharmacies: A systematic literature review. *Res Social Adm Pharm.* 2019;15(5):483-95.
2. Albasri A, Van den Bruel A, Hayward G, et al. Impact of point-of-care tests in community pharmacies: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(5):e034298.
3. O'Neill K, Fleming G, Scott M, et al. C-reactive protein point of care testing in community pharmacy: Observational study of a Northern Ireland pilot. *Pharm Pract (Granada).* 2022; 20(4):2711.
4. Sim TF, Chalmers L, Czarniak P, et al. Point-of-care C-reactive protein testing to support the management of respiratory tract infections in community pharmacy: A feasibility study. *Res Social Adm Pharm.* 2021; 17(10):1719-1726.
5. Tidy EJ, Shine B, Oke J, et al. Home self-testing kits: helpful or harmful? *Br J Gen Pract.* 2018;68(673):360-1.
6. Hinzmann R. Direct-to-consumer testing – benefits for consumers, people with disease and public health. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(4):703-8.
7. Stanczyk FZ, Mandelbaum RS, Lobo RA. Potential pitfalls of reproductive direct-to-consumer testing. *F S Rep.* 2022;3(1):3-7.
8. Zákon č. 375/2022 Sb. Zákon o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro – znění od 22. 12. 2022. In: *Zákony pro lidi.cz* [Internet]. © AION CS 2010–2024 [cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz>
9. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 ze dne 5. dubna 2017 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro a o zrušení směrnice 98/79/ES a rozhodnutí Komise 2010/227/EU In: Document 32017R0746 [cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu>
10. Pohanka M. Point-of-Care Diagnoses and Assays Based on Lateral Flow Test. *Int J Anal Chem* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 14]. Available from: doi: 10.1155/2021/6685619
11. Göselová J, Blažková M, Holubová B et al. Imunodetekce v laterálním toku na membráně. *Chem Listy.* 2014;108:114-9.
12. Pohanka M. Diagnostické metody v klinické biochemii pro point-of-care použití. In: *Klinická biochemie a biochemické diagnostické metody: učební text pro vysokoškolskou výuku.* Brno: Univerzita obrany v Brně; 2022. p.46-60.
13. Cytiva. Pads for lateral flow assays. [Internet]. [Downloaded 2024 Apr 17] Available from: <https://www.cytivalifesciences.com/en/us/solutions/diagnostics/immunodiagnostics/immunoassay-rapid-test-components>
14. Jenkins L. Lateral flow assays and precision diagnostics. [Internet]. 2018; [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.cytivalifesciences.com/en/us/news-center/lateral-flow-and-precision-diagnostics-10001>
15. Yasukawa T, Mizutani F, Suzuki M. Point of care testing apparatus for immunosensing. In: Mitsubayashi K, Niwa O, editors. *Chemical, Gas, and Biosensors for the Internet of Things and Related Applications.* Amsterdam: Elsevier; 2019. p.193-205.
16. Amerongen A, Veen J, Arends HA et al. Lateral Flow Immunoassays. In: Vashist SK, Luong JHT. *Handbook of Immunoassay Technologies. Approaches, Performances and Applications.* Amsterdam: Elsevier; 2018. p.157-182.
17. Mak WCH, Beni V, Turner APF. Lateral-flow technology: From visual to instrumental. *TrAC Trend in Analytical Chemistry.* 2016;79:297-305.
18. Erba Mannheim. Diagnostické proužky PHAN. [Internet]. [Cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://www.eralachema.com/produkty-a-reseni/mocova-analyza/diagnosticke-prouzky-phan/>
19. Gnath C, Johnson S. Strips of Hope: Accuracy of Home Pregnancy Tests and New Developments. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(7):661-9.
20. Trávník P. Detekce plodnosti a těhotenství – v čem, může pomoci lékárník? *Prakt. lékař.* 2017;13(3):125-8.
21. Su HW, Yi YC, Wei TY et al. Detection of ovulation, a review of currently available methods. *Bioeng Transl Med.* 2017;2(3):238-46.

Připravujeme do České a slovenské farmacie

2024
4

- Farmakoterapie chronického srdečního selhání – minimum pro farmaceuty
- Přídavná léčba u poruch chování pacientů s kognitivním deficitem
- Rizika vyplývající z léčby antitrombotiky
- Management gastrointestinálních nežádoucích účinků onkologické farmakoterapie
- Použití terapeutického monitorování hladin léčiv při individualizaci farmakoterapie schizofrenie
- Nová legislativa vztahující se ke zdravotnickému materiálu



VYCHÁZÍ
V
PROSINCI

Přidání extraktu EGb 761 ke kognitivům je účinnější než monoterapie

Výskyt demencí, zejména Alzheimerovy nemoci, v souvislosti se stárnutím populace narůstá. Včasné rozpoznání prodromálních stadií demence označovaných také jako mírná kognitivní porucha a zahájení účinných intervencí může zpomalit progresi onemocnění a zachovat déle funkční kvalitu života nemocných. Kauzální léčba demence zatím není dostupná, ve farmakoterapii se využívá efektu některých kognitiv, jako je donepezil hydrochlorid či memantin. Recentní studie naznačují, že přidání extraktu z Ginkgo biloba k těmto lékům může přinášet další benefity jak u prodromálního stadia, tak v pokročilejších fázích demence.

Alzheimerova nemoc (AD) je progredující neurodegenerativní onemocnění, jehož výskyt ve starší populaci narůstá. Jedná se o získanou poruchu kognitivních funkcí, která narušuje běžné denní aktivity a způsobuje omezení soběstačnosti nemocného. Vedle plně rozvinuté demence se rozeznává mírná kognitivní porucha (MCI), definovaná jako objektivně dokumentované (např. neuropsychologie) postižení kognice, které ale ještě nenarušuje soběstačnost pacienta.

Možnost ovlivnit prodromální demenci, tedy zasáhnout již ve fázi mírné kognitivní poruchy, má zásadní význam. U osob s MCI je zvýšené riziko rozvoje demence (10–15 % ročně). Včasná intervence může zpomalit progresi kognitivního úpadku a oddálit nástup demence.

Pro léčbu MCI jsou k dispozici různé terapeutické režimy, avšak s omezenými léčebnými účinky. Proto je zapotřebí hledat nové možnosti intervence. Vzhledem k tomu, že smíšené patologie jsou u MCI časté, je racionální strategií terapie zaměřená na více cílů. Pro různé třídy farmak jsou k dispozici omezené důkazy. V současnosti není zavedena účinná farmakologická intervence pro prodromální stadium demence.

Extrakt z Ginkgo biloba v léčbě MCI a demence

Ginkgo biloba (jinan dvoulaločný) obsahuje mnoho účinných látek, jako jsou ginkgolidy, bilobalidy či flavonoidy, které stojí za jeho antioxidačními účinky. Předpokládá se, že hlavní příčinou kognitivní dysfunkce u pacientů s AD je akumulace tau proteinu, který způsobuje ztrátu neuronů. Roli v tomto procesu má dále beta-amyloid, jenž patologickou kaskádu spouští a udržuje. Několik studií potvrdilo, že EGb 761 chrání mozek před neurotoxitou způsobenou beta-amyloidem tím, že brání jeho oligomerizaci a působí proti volným radikálům. Tímto patrně dochází ke zlepšení kognitivních funkcí u pacientů s Alzheimerovou nemocí.

V klinických studiích (1, 2) zlepšil extrakt z ginkgo EGb 761 také symptomy MCI a představuje momentálně jedinou farmakologickou léčbu doporučenou v pokynech pro symptomatickou léčbu mírné kognitivní poruchy.

Ginkgo s donepezilem je účinnější než samotný donepezil

Mezi oblasti současného vědeckého zájmu patří využití účinků Ginkgo biloba v terapii demence nejen samostatně, ale rovněž

v kombinaci s ostatními užívanými léčivy, mezi něž patří inhibitor acetylcholinesterázy donepezil hydrochlorid.

Ačkoli jak přípravek z Ginkgo biloba, tak donepezil mohou pomoci v léčbě demence, žádné metaanalýzy zatím nezkoumaly účinnost a bezpečnost kombinace těchto látek.

I když některá data naznačují, že pacienti s AD léčení donepezilem mohou profitovat z dodatečné aplikace EGb 761, mnoho lékařů doporučuje ukončit léčbu extraktem z ginkgo, jakmile pacient začne užívat inhibitor acetylcholinesterázy.

Metaanalýza studií

Kolektiv čínských odborníků se rozhodl provést metaanalýzu (3), která porovná účinnost a bezpečnost extraktu z Ginkgo biloba v kombinaci s donepezilem v léčbě Alzheimerovy nemoci oproti monoterapii donepezilem. Autoři vycházeli ze skutečnosti, že jak účinnost extraktu z Ginkgo biloba EGb 761, tak účinnost inhibitorů cholinesterázy, jako je donepezil, byla v dané indikaci prokázána v kontrolovaných, randomizovaných klinických studiích (RCT).

Ze tří anglických a čtyř čínských databází bylo vybráno 18 RCT, které hodnotily účinek samotného donepezilu oproti donepezilu v kombinaci s extraktem z Ginkgo biloba. Studie zařadily celkem 1 642 pacientů, přičemž jejich léčba probíhala 12 týdnů až 9 měsíců.

Metaanalýza zahrnovala studie, v nichž byl efekt léčby hodnocen pomocí jednoduchých nástrojů využívaných pro screening nebo sledování závažnosti demence (MMSE, HDS, MoCA a ADL). Z celkového souboru pacientů s Alzheimerovou nemocí bylo 842 v experimentální skupině (přípravky z Ginkgo biloba v kombinaci s donepezilem) a 800 v kontrolní skupině (pouze donepezil). Pacienti léčení kombinovanou terapií oproti monoterapii donepezilem vykazovali ve zkoumaném období lepší výsledky ve skóre MMSE (3,02, $p < 0,00001$), ADL (-4,56, $p < 0,00001$), HDS (2,04, $p < 0,00001$), MoCA (2,38, $p = 0,005$). Mezi experimentální a kontrolní skupinou nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v nežádoucích účincích.

Autoři výsledky metaanalýzy uzavřeli konstatováním, že pacienti s Alzheimerovou demencí mohou profitovat z přípravků na bázi Ginkgo biloba v kombinaci s donepezilem, které jsou pro zlepšení aktivit denního života a kognitivních funkcí účinnější než monoterapie do-

nepezilem. Zároveň přiznali, že k ověření těchto výsledků je zapotřebí více relevantních, vysoce kvalitních randomizovaných studií. Slabinou publikace je i to, že účinek EGb 761 nebyl posuzován samostatně oproti ostatním extraktům z Ginkgo biloba.

Časná intervence a přidání EGb 761 zpomaluje progresi demence

Přínos léčby extraktem z Ginkgo biloba EGb 761, přidaného k AChEI a/nebo memantinu u mírné kognitivní poruchy, Alzheimerovy demence a nealzheimerovské demence, dokládá i nedávno publikovaná rozsáhlá kohortová studie (4). Autoři v této práci potvrdili závěry, že uvedené kombinace mohou vést ke zpomalení progresu těchto onemocnění, a to zejména v případě Alzheimerovy nemoci.

Autoři studie retrospektivně analyzovali 547 pacientů, kteří byli vedeni v období 2020–2022 v ambulanci pro léčbu demence neurologického oddělení Mersin University v Turecku. Ve studii bylo 63 % pacientů s MCI, 66 % pacientů s Alzheimerovou demencí a 56 % pacientů s nealzheimerovskou demencí léčeno extraktem EGb 761 přidaným k AChEI nebo memantinu.

Výsledky ukázaly, že u pacientů s Alzheimerovou demencí a MCI, kterým byl nasazen AChEI nebo memantin a současně EGb 761, došlo k pomalejší progresi onemocnění než u nemocných léčených bez přidání EGb 761. Zahájení léčby touto kombinací v dřívější fázi nemoci pak znamenalo další zpomalení progresu.

Na podkladě uvedených zjištění lze konstatovat, že farmakologické intervence, zejména používání AChEI a memantinu, mohou mít u jedinců s AD nebo MCI příznivý vliv na kognitivní funkce a celkové fungování. Kombinace AChEI s EGb 761 může přinést ještě další benefity. Autoři se zmiňují také o tom, že zásadní význam pro prognózu i výběr terapie má včasné rozpoznání a přesná klasifikace podtypů MCI. Budoucí personalizované předpovědi rizika založené na biomarkerech by měly dále zlepšit přístup k léčbě MCI a různých typů demence.

LITERATURA

1. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:1087–1095.
2. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, et al. Effects of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in very mild cognitive impairment (vMCI). *Neurosci Med* 2011;2:48–56.
3. Li D, Ma J, Wei B, et al. Effectiveness and safety of Ginkgo biloba preparations in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2023;15:1124710.

EGb 761 v doporučených postupech

Využití extraktu EGb 761 je recentně zakotveno i v novelizaci Doporučeného diagnostického a terapeutického postupu pro všeobecné praktické lékaře 2024 s příznačným názvem „Dementia“ (5). Nové doporučené postupy si kladou za cíl zefektivnit péči o pacienty s demencí, především s Alzheimerovou nemocí. Na jejich tvorbě se podíleli zástupci čtyř specializací, kteří problematiku řeší nejčastěji: neurologové, geriatři, psychiatři a praktičtí lékaři. Doporučené postupy zdůrazňují mimo jiné potřebu komplexní multioborové péče v diagnostice a léčbě demencí, definují role jednotlivých specialistů včetně nezbytného posílení úlohy praktického lékaře, upozorňují na úskalí polymorbiditu či varují před neuváženým podáváním antipsychotik u geriatrických pacientů s demencí. Zdůrazňují také skutečnost, že nemoc se zprvu projevuje jako mírná kognitivní porucha, později progreduje do obrazu lehké, středně těžké a později těžké demence. Souhrnně se to označuje termínem „alzheimerovské kontinuum“, přičemž podchycení nemoci v časném stadiu je dnes nejen možné, ale i žádoucí. Doporučené postupy přehledně referují také o možnostech terapie, která vedle nefarmakologických (psychosociálních, behaviorálních a dalších) intervencí zahrnuje symptomatickou farmakologickou léčbu kognitivity. Do spektra využívaných léčebných možností se vedle AChEI a memantinu nově dostává také zmíněný extrakt z Ginkgo biloba EGb 761, který lze v dávce 120–240 mg/den využít jak ve stadiu mírné kognitivní poruchy, tak u lehké a středně těžké demence.

Závěr

Dosavadní důkazy naznačují, že EGb 761 může být efektivní u pacientů s MCI a může přinášet další benefit jako add-on u pacientů s lehkou či středně těžkou demencí užívajících AChEI nebo memantin. Uvedené poznatky reflektují i nová česká konsenzuální klinická guidelines pro praktické lékaře, která doporučují dávky 120–240 mg extraktu EGb 761 denně.

MUDr. Andrea Skálová
odborná redaktorka ve společnosti MeDitorial

V doporučených
postupech pro
léčbu demencí^{1, 2, 3}

Tebokan®

- **Demence**
ve stadiích mírné kognitivní poruchy,
lehké a středně těžké demence²
- **Vertigo a tinnitus**
cévního a involučního původu



1x denně

Tebokan 120 mg, potahované tablety: zkrácená informace o přípravku.

Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje: 120 mg Ginkgois extractum siccum raffinatum et quantificatum (EGb 761) 35 - 67:1. **Indikace:** Syndrom demence (primární degenerativní demence Alzheimerova typu, vaskulární demence, smíšené formy demence), jejímž hlavními symptomy jsou: poruchy paměti, poruchy koncentrace, depresivní nálada, vertigo, tinitus, bolesti hlavy. Okluzivní choroba periferních tepen ve stadiu II dle Fontaineho škály. Vertigo a tinitus cévního nebo involučního charakteru. **Dávkování a způsob podání:** Syndromy demence: 1 – 2 potahované tablety denně, minimální doba léčby by měla být nejméně 8 týdnů, po tříměsíční terapii je třeba posoudit prospěšnost pokračování v léčbě. Okluzivní choroba periferních tepen: 1 potahovanou tabletu denně, minimálně po dobu 6 týdnů. Vertigo a tinitus: 1 potahovanou tabletu denně, léčba delší než 6 – 8 týdnů nepřináší další terapeutický prospěch. Užívání tablet je nezávislé na jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podávání přípravku Tebokan 120 mg se nedoporučuje dětem a dospívajícím do 18 let. Protože extrakt z Ginkgo biloba nejsou dostatečně prověřené v případech depresivní nálady a bolesti hlavy, které se nevyskytují v souvislosti se syndromem demence, může být Tebokan 120 mg užíván při těchto symptomech pouze pokud vezmeme v úvahu všechna potřebná bezpečnostní opatření. Jednotlivá hlášení naznačují možnost, že přípravky s obsahem Ginkgo biloba by mohly zvýšit sklon ke krvácení. Klinické studie neposkytují žádné důkazy o interferenci s krevní srážlivostí. Nicméně u pacientů s hemoragickou diatézou nebo pacientů užívajících antikoagulační léčbu je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Nelze vyloučit, že použití přípravků s Ginkgo biloba podporuje výskyt záchvatů u pacientů s epilepsií. Příčinná souvislost mezi těmito výsledky a užíváním přípravku nebyla prokázána. Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Žádné klinicky relevantní interakce nejsou dosud známy. V placebem kontrolované dvojité slepé studii, která byla provedena s 50 osobami s denní dávkou 240 mg speciálního extraktu EGb 761 v kombinaci s 500 mg kyseliny acetylsalicylové nebyl prokázán žádný účinek na koagulační parametry (včetně PTT, Quick testu a doby krvácení). **Nežádoucí účinky:** Z jednotlivých hlášení: bolesti hlavy, krvácení z jednotlivých orgánů, mírné gastrointestinální potíže, kožní alergické reakce (zčervenání, otok, svědění). **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, D-76227 Karlsruhe, Německo. **Datum registrace:** 30.4.2014. **Datum revize textu:** 30.4.2014. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Lék je též k dispozici v lékárnách bez receptu.

1) <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/demence-100017>

2) <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/speciální-psychiatrie/demence>

3) Ralf Ihl, Lutz Frölich, Bengt Winblad, Lon Schneider, Alistair Burns, Hans-Jürgen Möller & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias (2011) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias, The World Journal of Biological Psychiatry, 12:1, 2-32, DOI: 10.3109/15622975.2010.538083



**VE TŘETÍM ČÍSLE
NAJDETE TYTO ČLÁNKY:**

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM

Čtenáři časopisu Farmacie pro praxi byli léta zvyklí na články navíc publikované v e-verzi. Obsah z větší části tvořily texty, které aktuálně vycházely v ostatních časopisech společnosti Solen – a u této tradice v inovovaném časopisu zůstáváme. Předplatitelé České a slovenské farmacie tedy po registraci a přihlášení na webu www.csfarmacie.cz s každým číslem získávají možnost přečíst si on-line ve formátu PDF několik dalších článků, které jinak zatím nejsou volně dostupné.

Léčebné možnosti dětské hypertenze

MUC. Jiří Kodeš, MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

**Pediatric
pro praxi**

Arteriální hypertenze je chronické onemocnění se stále narůstající prevalencí jak u dospělých, tak i u dětských pacientů. Cílem léčby je dosažení normalizace hodnot krevního tlaku a prevence či regrese orgánového poškození. V léčbě primární hypertenze jsou první volbou režimová opatření. Zahrnujeme mezi ně zvýšení fyzické aktivity, úpravu jídelníčku a snížení nadváhy. Při nedostatečné účinnosti se po 6–12 měsících přidává farmakoterapie, úvodně v monoterapii, případně později v kombinacích. U dětí používáme pět skupin antihypertenzních léčiv – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisty AT1 receptorů pro angiotenzin II, blokátory kalciových kanálů, thiazidová diuretika a betablokátory. U dětí se sekundární hypertenzí je hlavní léčba základního onemocnění, kterou podporujeme nefarmakologickými i farmakologickými terapeutickými možnostmi.

Akutní a chronické selhání ledvin

**doc. MUDr. Nadežda Petejová, Ph.D., MSc., prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.,
doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.**

**Urologie
pro praxi**

Poškození a selhání ledvin je obecně závažný stav v klinické medicíně, objevující se téměř ve všech jejích oborech, urologii nevyjímaje. Poměrně zásadním krokem v adekvátním preventivním a terapeutickém postupu je včasné rozlišení mezi akutním a chronickým renálním selháním, z nichž každé vyžaduje jiný přístup, ale mají také mnoho společných znaků. Předložený článek přináší stručný přehled diferenciálně diagnostického rozlišení obou stavů a základní principy léčby.

Asciminib v léčbě chronické myeloidní leukemie

MUDr. Petra Bělohlávková, Ph.D.

Onkologie

Pro první linii léčby chronické myeloidní leukemie chronické fáze (CML-CP) jsou schváleny čtyři tyrozinkinázové inhibitory (TKIs), imatinib, dasatinib, bosutinib a nilotinib. Klinické studie s druhou generací TKIs prokázaly významně hlubší a rychlejší dosažení léčebných odpovědí, ale neměly žádný dopad na prodloužení přežití, pravděpodobně kvůli dostupnosti účinných terapií pro rezistentní pacienty. Ve druhé, třetí linii léčby CML-CP je volba TKIs závislá na příčině selhání léčby (rezistence, intolerance preparátu), komorbiditách pacienta a individuálních léčebných cílech. Asciminib je alosterický inhibitor, který se váže na myristoylové místo proteinu BCR::ABL1 a jeho mechanismus účinku je tedy odlišný od ostatních TKIs. Asciminib je schválen pro léčbu dospělých pacientů s CML-CP, kteří byli již léčeni minimálně dvěma TKIs. Jeho výhodou kromě dobré účinnosti je i relativně nízká toxicita.

Toxická psychóza a její klinický význam

Mgr. Ing. Irena Semančíková, MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D., prof. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

**Psychiatrie
pro praxi**

Přehledový článek se zaměřuje na diagnostiku, klinický obraz a terapii toxických psychóz, jejichž prevalence zaznamenala v posledních dekádách významný nárůst vázaný na značné zvýšení výroby a spotřeby psychoaktivních látek. Jedná se o druh poruch duševních i poruch chování způsobených užíváním psychoaktivních látek, jejichž následkem vzniká sekundární psychóza. Diferenciální diagnostika se zaměřuje zejména na rozlišení příznaků toxické psychózy od schizofrenie, kde se zejména pozitivní symptomatologie může překrývat. Vzhledem k heterogenosti skupiny toxických psychóz se článek zaměřuje dále na rozlišení jednotlivých forem dle vyvolávající psychoaktivní substance včetně jejich terapie.

Dvojitá sleva, dvojitá výhoda! **20+20 %**

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na **kongresy***
pořádané společností SOLEN

20% slevu na **předplatné**
časopisu Česká a slovenská farmacie
při úhradě **do 15. 12. 2024**

4 body ČLnK s každým číslem
(po vyplnění autodidaktického testu)

Přístup do archivu
časopisu on-line

Uhrad'te
předplatné
(4 čísla/rok)
do 15. 12. 2024
za cenu:

~~1 050 Kč~~
840 Kč

Objednávejte

www.csfarmacie.cz
předplatne@solen.cz



* platí pro kongresy uvedené v seznamu →





**ZÍSKEJTE BODY
V RÁMCI CELOŽIVOTNÍHO
VZDĚLÁVÁNÍ LÉKÁRNÍKŮ**

Autodidaktický test

V každém čísle najdete autodidaktický test, který ověří, jak pečlivě jste pročetli publikované články. Test se skládá z 20 otázek, na každou existuje alespoň jedna správná odpověď.

Při 70% správnosti vašich odpovědí můžete získat **4 body** do kontinuálního vzdělávání ČLnK.

K autodidaktickému testu mají přístup pouze aktuální předplatitelé časopisu.

Pro úspěšné zapsání bodů do databáze ČLnK je nutné, abyste měli ve svém předplatitelském profilu **správně vyplněné členské číslo ČLnK**. Test najdete po přihlášení a ověření předplatného na webu **www.csfarmacie.cz**.

Odpovědi vyplňte do **2. 12. 2024**. Řešení najdete v příštím čísle.

1 Pro systémovou léčbu pacientů s akné platí:

- a) Je určena zejména pro mírné formy akné.
- b) Je určena pro těžké formy akné.
- c) Kvůli nežádoucím účinkům je nutné, aby byla pouze krátkodobá.
- d) Mezi tři základní skupiny léčiv pro systémovou léčbu akné patří antibiotika, antiandrogeny a retinoidy.

2 Pro benzoylperoxid platí:

- a) Léčba je zahajována 10% koncentrací, v případě dostatečné účinnosti lze přejít na 5% koncentraci.
- b) Benzoylperoxid je fototoxický, proto je nutné se během léčby vyhýbat slunci a soláriu.
- c) Benzoylperoxid lze používat bez omezení po celou dobu těhotenství.
- d) Benzoylperoxid má odbarvovací účinky, a proto by neměl být používán na obočí, vousy a vlasy.

3 Minimalizace rizik perorálního isotretinoinu zahrnuje:

- a) Důsledné používání antikoncepce u žen během léčby, resp. dodržování opatření pro zabránění těhotenství.
- b) Důsledné používání antikoncepce u mužů během léčby vzhledem k toxickému působení isotretinoinu na sperma.
- c) Ochrana kůže před slunečním zářením, používání opalovacích krémů s vysokým faktorem SPF.
- d) Užívání isotretinoinu s odstupem dvou hodin od ostatních léčiv, vzhledem k jeho sníženému vstřebávání při vazbě na ionty hořčíku a vápníku.

4 Mezi tzv. triggeru rosacey nepatří:

- a) sluneční záření
- b) pití kávy
- c) krémy s UV faktorem
- d) fluoridové zubní pasty

5 Za jak dlouho lze obvykle pozorovat efekt lokální léčby rosacey při pravidelné aplikaci LP?

- a) 2 týdny
- b) 2–3 měsíce
- c) 5–7 dní
- d) 4 týdny

6 V rámci systémové léčby rosacey se nepoužívá?

- a) chloramfenikol
- b) tetracykliny
- c) brimonidin
- d) metronidazol

7 Která z následujících metod je v současnosti nejpoužívanější pro detekci endotoxinů (za definovaných podmínek i pyrogenů) v parenterálních přípravcích?

- a) Limulus Amebocyte Lysate (LAL) test
- b) mikrobiologické kultivace
- c) spektroskopie hmotnostní
- d) elektronová mikroskopie

8 Jaký nový přístup bude v budoucnu upřednostňován pro detekci pyrogenů v parenterálních přípravcích?

- a) využití chemických senzibilizátorů
- b) použití in vitro metod
- c) nanotechnologie pro analýzu vzorků
- d) kombinace LAL testu s hmotnostní spektrometrií

9 Vypočítejte EL (limit endotoxinu). Maximální dávka M = 100 mg/kg, Dospělá osoba, Typ podání – intramuskulární, Délka podání – jednorázová, koncentrace 10 mg/ml:

- a) 0,5 EU/ml na kilogram tělesné hmotnosti dospělého člověka
- b) 35 EU/ml pro dospělého člověka
- c) 0,02 EU/ml na kilogram tělesné hmotnosti dospělého člověka
- d) 1,4 EU/ml pro dospělého člověka

10 Nejčastěji konzultovanou skupinou v rámci intoxikací dětí jsou dle zkušeností Národního toxikologického informačního centra děti ve věku:

- a) do 3 let
- b) do 4 let
- c) do 5 let
- d) do 6 let

11 Nejčastěji konzultovaným léčivem u dětí byl za období 2018-2022 dle statistiky Národního toxikologického informačního centra :

- a) ibuprofen
- b) paracetamol
- c) alprazolam
- d) dimetinden

12 Vyberte správnou odpověď – po požití koncentrovaného manganistanu draselného u dětí je:

- a) vyvolat zvracení
- b) podat aktivní uhlí
- c) možné podat malé množství vody a postižené dítě je nutné ihned odeslat do zdravotnického zařízení
- d) podat velké množství vody

13 Koncentraci analytu, která dává spolehlivě pozitivní výsledek diagnostického testu určeného pro samotestování, udává:

- a) senzitivita testu
- b) hodnota validity testu
- c) specifická testu
- d) mez detekce testu

14 Princip kolorimetrie (reakci analytu s chromogenem) využívá:

- a) těhotenský test
- b) test na okultní krvácení (FOB test)
- c) ovulační test
- d) diagnostické proužky pro semikvantitativní analýzu moči (např. DiaPHAN)

15 Sekundární protilátka při imunochromatografické reakci u diagnostického testu:

- a) slouží k zachycení přebytku volného konjugátu
- b) se uvolňuje z testovací zóny testu
- c) je imobilizovaná v kontrolní zóně testu
- d) slouží k zachycení přebytku primární protilátky

16 Jaká je maximální denní dávka guaifenesinu ve formě tablet v jednosložkovém léčivém přípravku registrovaném v ČR:

- a) 1-1-1
- b) 600 mg
- c) 2400 mg
- d) 1000 mg

17 Nejvíce rizikové stran rozvoje bolesti hlavy z nadužívání analgetik jsou léčivé přípravky s obsahem:

- a) kombinace ibuprofenu s paracetamolem
- b) kyseliny acetylsalicylové
- c) paracetamolu, kyseliny acetylsalicylové, kofeinu
- d) diklofenaku

18 Která systémově podávaná léčiva mohou způsobit myalgii?

- a) statiny
- b) fibráty
- c) kortikosteroidy
- d) ezetimib

19 V klinických studiích byl ověřen účinek 1,8-cineolu u pacientů trpících:

- a) běžným nachlazením
- b) CHOPN
- c) depresí
- d) astmatem

20 Jaké je obvyklé dávkování 1,8-cineolu dostupného v České republice ve formě volně prodejných léčivých přípravků?

- a) 200 mg 3× denně u dospělých
- b) 600 mg 3× denně u dospělých
- c) 300 mg 3× denně u dětí
- d) 100 mg 3× denně u dětí

Správné odpovědi z testu číslo 2/2024: 1. b, d; 2. b, d; 3. a, c; 4. b, c; 5. b, d; 6. a, c; 7. a; 8. b; 9. a, b; 10. a; 11. d; 12. c; 13. d; 14. d; 15. a, c; 16. c; 17. c; 18. a, b, c, d; 19. a, b, d; 20. a, d.

Předseda redakční rady:

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Užší redakční rada:

PharmDr. Tünde Ambrus, Ph.D.

PharmDr. Pavel Grodza

PharmDr. Petr Horák

doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

doc. PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

PharmDr. Anna Oleárová, Ph.D., MPH, MBA (SR)

Širší redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.

PharmDr. Tereza Hendrychová, Ph.D.

PharmDr. Petr Kastner, Ph.D.

PharmDr. Sylva Klovřzová, Ph.D.

doc. PharmDr. Andrej Kováčik, Ph.D.

doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.

PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA

Mgr. Jana Martinásková

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

PharmDr. Marie Zajícová

prof. PharmDr. Pavel Mučaji, Ph.D. (SR)

doc. PharmDr. Tomáš Tesař, Ph.D., MPH, MBA, (SR)

prof. Jindřich Henry Kopecek, Ph.D., D. Sc. (U.S.A.)

prof. Dr.Pharm.Sci. Dariusz Matosiuk (Poland)

Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.

Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Martina Osecká

Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6

tel: +420 724 984 450

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (4 čísla) včetně poštovného na rok 2024 je 1 050 Kč.

Časopis můžete objednat na www.solen.cz,

e-mailem: predplatne@solen.cz,

telefonem: +420 734 254 064

Registrace MK ČR pod číslem E 36 14

ISSN 1210-7816 (print), ISSN 1805-4439 (on-line)

Citační zkratka: Čes. slov. Farm.

Časopis je indexován v:

Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR, a je excerpován v databázích SCOPUS, EMBASE / excerpta Medica, MEDLINE / Index Medicus, EBSCO publishing – MEDLINE Complete, Chemical Abstracts, Chemical Titles, Analytical Abstracts, INIS Atomindex, International Pharmaceutical Abstracts.

Nasivin®

Přestože 84 %¹ vašich pacientů očekává rychlou úlevu, ne vždy si uvědomují, že ucpaný nos je důsledkem **ZÁNĚTU!**



Volná
nosní dutina

Ucpaná
nosní dutina

Rychle uvolňuje nos a zmírňuje zánět



Oxymetazolin

**Ostatní imidazolin,
včetně xylometazolinu**

Dekongesční účinek

**Potvrzený
nejrychlejší
nástup účinku***



**Účinkuje v průměru
do 25 sekund²**

**Účinkuje
do několika minut**

Antiflogistický účinek

**Jediné lokální
sympatomimetikum
s protizánětlivým účinkem***



**Zkracuje
léčbu rýmy**

**Žádný srovnatelný soubor
údajů nebyl zveřejněn**

1. Procter & Gamble, Online Consumers Survey – Germany, March 2023.

2. Reinecke S. and Tschalkin M. Investigation of the Effect of Oxymetazoline on the Duration of Rhinitis. Results of a placebo-controlled double-blind study in patients with acute rhinitis. MMW FortschrMed 2005; 147 Suppl3: 113-118.

* Na základě revize SmPC přípravků na léčbu rýmy a ucpaného nosu (dekongestiva; ATC: R01AA, R01AB) v České republice (Srpen 2024)

MAT-CZ-NASIVIN-23-000008

Nasivin Sensitive 0,5 mg/ml nosní sprej, roztok. Léčivá látka: oxymetazolin hydrochlorid 0,5 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Akutní rýma (rinitida), alergická a neinfekční vasomotorická rinitida, podpora odtoku sekretů z paranasálních dutin, při tubotympanálním kataru a otitis media v důsledku rinitidy, pro diagnostickou dekonstaci sliznic. Oxymetazolin má vazokonstrikční vlastnosti, které působí dekonstaci sliznic. Pro dospělé, dospívající a děti od 6 let věku. Kromě toho byly u léčivé látky prokázány antivirové, imunomodulační, antiflogistické a antioxidační účinky. **Dávkování:** 1 vstřík do každé nosní dírky 2-3krát denně. Ne více než 3krát denně. Nesmí se podávat déle než 7 dní. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na oxymetazolin nebo kteroukoliv pomocnou látku, rhinitis sicca, po transektoidální hypofyektomii nebo jiných chirurgických výkonech, při kterých dochází k odkrytí dura mater. **Upozornění:** Je třeba zabránit dlouhodobému používání přípravku. Použití možné po pečlivém vyhodnocení rizika a prospěšnosti léčby u následujících onemocnění a stavů: současná léčba inhibitory monoaminooxidázy a dalšími léky, které mohou zvyšovat krevní tlak (TK); zvýšený nitrooční tlak, zejm. glaukom s uzavřeným úhlem; závažné onemocnění srdce a cév (např. ischemická choroba srdeční) a hypertenze; při nádoru dřeně nadledvin; u metabolických poruch, např. hypertyreóza a diabetes mellitus; při hypertrofii prostaty; u porfyrie. Dlouhodobé používání a předávkování dekonstiv může snižovat jejich účinnost a vyvolat reaktivní hyperemii nosní sliznice (rebound fenomén), chronický otok nosní sliznice (rhinitis medicamentosa) či atrofií sliznic. **Interakce:** Současné používání oxymetazolinu a léků zvyšujících TK, např. tricyklických antidepresiv, inhibitorů MAO, může vést k dalšímu zvýšení TK. Tyto léky by neměly být pokud možno kombinovány. **Těhotenství a kojení:** V těhotenství používání po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika léčby a po konzultaci s lékařem. Nesmí být překročeno doporučené dávkování. Může být používán v období kojení. **Nežádoucí účinky:** Časté: pálení a suchost nosní sliznice, kýchání. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Předávkování:** Symptomy: Např. mydriáza, nauzea, zvracení, cyanóza, horečka, křeče, tachykardie, srdeční arytmie, oběhové selhání, srdeční zástava, hypertenze, plicní edém, dýchací obtíže a psychické poruchy. Může dojít i k inhibici CNS se somnolencí, poklesem tělesné teploty, bradykardií, hypotenzí jako při šoku, apnoe, může se vyvinout až kóma. Léčba při předávkování: Podání aktivního uhlí (adsorbens), vyplach žaludku, podání kyslíku. Ke snížení TK aplikace 5 mg fentolaminu v izotonickém roztoku chloridu sodného pomalu i.v. nebo 100 mg per os. Vazopresorika jsou kontraindikována. V případě potřeby je třeba zahájit opatření na snížení tělesné teploty a antikonvulzivní léčbu. **Balení:** Bílá PE lahvička (10 ml) s dávkovačem/rozprašovačem z plastu a nerezové oceli, 143 vstříků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 69/375/12-C. **Datum poslední revize textu:** 4.2.2022

Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před užitím léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku. Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti: Procter & Gamble Czech Republic, Otava 402, Rakovník

Wobenzym®

enterosolventní tablety

OPĚT
DOSTUPNÝ
PRO ČESKÉ
PACIENTY



Jediný
lék pro
systémovou
enzymoterapii*



* dostupný v České republice

Léčivá síla enzymů

Podpurná léčba při zánětech*

* Opakovaných a chronických, podrobnosti viz SPC.

Literatura: SPC Wobenzym enterosolventní tablety. Datum revize textu: 26. 4. 2022.

Wobenzym enterosolventní tablety – zkrácená informace o přípravku: Složení: pancreatinum 300 Protease Ph. Eur.-j., trypsinum 360 F.I.P.-j., chymotrypsinum 300 F.I.P.-j., bromelaina 225 F.I.P.-j., papainum 90 F.I.P.-j., amylasum 50 F.I.P.-j., lipasum 34 F.I.P.-j., rutosidum trihydricum 50 mg. **Celková proteolytická aktivita:** 570 F.I.P.-j., celková amylolytická aktivita: 4030 F.I.P.-j., celková lipolytická aktivita: 4525 F.I.P.-j. v 1 enterosolventní tabletě. **Farmakoterapeutická skupina:** Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, enzymy. **Indikace:** Jako podpurná léčba: poúrazové otoky; lymfedémy různé etiologie; fibrocystická mastopatie; některé pooperační stavy v chirurgii; záněty povrchových žil; posttrombotický syndrom dolních končetin; revmatoidní artritida; revmatismus měkkých tkání; artróza (pokročilá stadia); chronické a opakované záněty v oblasti dutiny ústní, nosu, krku či uší, horních a dolních dýchacích cest, jako podpurná léčba během podávání antibiotik; chronické a opakované záněty v urogenitální oblasti, jako podpurná léčba během podávání antibiotik; chronická a opakovaná kožní zánětlivá onemocnění jako podpurná léčba během podávání antibiotik. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku; vrozené nebo získané poruchy srážení krve jako hemofilie nebo trombocytopenie. **Zvláštní upozornění:** Příležitostně může při chronických onemocněních po začátku léčby Wobenzymem nastat zhoršení příznaků. V tomto případě by neměl být lék vysazen, ale mělo by se zvážit eventuální přechodné snížení dosavadního dávkování. **Nežádoucí účinky:** ztráta chuti k jídlu, nauzea, průjem, změny konzistence, zápachu a barvy stolice, nadýmání. Vzácně anafylaktické reakce. **Dávkování:** zahajovací dávka 3×5 až 3×10 tablet denně, maximální dávka 3×10 tablet denně je doporučena pouze při léčbě úrazů a u pooperačních stavů v chirurgii jako počáteční léčba po dobu nejvýše 7 dní. V souvislosti s ústupem příznaků se dávkování postupně snižuje až na udržovací dávku 3×2 až 3×5 tablet denně. **Děti:** Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. **Balení:** po 40, 200, 300 a 800 enterosolventních tabletách. **Uchovávání:** při teplotě do 25 °C. **Způsob výdeje a úhrady:** Volně prodejný lék. Bez úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mucos Pharma GmbH & Co. KG, Německo, reg.č.: 87/322/91-C. **Datum poslední revize textu:** 26. 4. 2022.

www.wobenzym.cz



Určeno pro odbornou veřejnost. 09/2023

Nestlé
HealthScience®



Nestlé Česko s.r.o.
MUCOS Pharma CZ, s.r.o.

Mezi Vodami 2035/31, 143 20 Praha 4
Uhřetěveská 448, 252 43 Průhonice

www.nestlehealthscience.cz
www.mucos.cz