

PŘÍRODOVĚDĚCKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI
KATEDRA OPTIKY



NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY VYBRANÝCH LÉČIV NA OKO

Bakalářská práce

VYPRACOVALA:

Veronika Švarcová

obor 5345R008 OPTOMETRIE

studijní rok 2021/2022

VEDOUCÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE:

Mgr. Lucie Machýčková

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením
Mgr. Lucie Machýčkové za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci dne 10. 4. 2022

.....

Švarcová Veronika

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Mgr. Lucii Machýčkové za vedení mé bakalářské práce, za odborné rady a cenné postřehy při jejím zpracování.

Tato práce byla podpořena projekty IGA PřF UP v Olomouci č. IGA_PrF_2021_012 a IGA_PrF_2022_010.

OBSAH

| | |
|---|----|
| OBSAH..... | 4 |
| ÚVOD..... | 6 |
| 1 OBEČNÁ FARMAKOLOGIE..... | 7 |
| 1.1 Definice základních pojmů ve farmakologii..... | 7 |
| 1.2 Vybrané podobory obecné farmakologie..... | 7 |
| 1.3 Systém klasifikace léčiv..... | 8 |
| 1.4 Způsoby aplikace léčiv..... | 8 |
| 1.5 Lékové formy..... | 9 |
| 1.6 Účinky léčiv..... | 9 |
| 2 CHARAKTERISTIKA A DĚLENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ..... | 10 |
| 2.1 Definice a rozdělení nežádoucích účinků..... | 10 |
| 2.2 Predisponující a rizikové faktory..... | 11 |
| 2.3 Oční nežádoucí účinky léčiv..... | 11 |
| 3 STRUČNÁ ANATOMIE VYBRANÝCH OČNÍCH STRUKTUR..... | 12 |
| 3.1 Oční koule..... | 12 |
| 3.2 Rohovka..... | 12 |
| 3.3 Bělima..... | 12 |
| 3.4 Živnatka..... | 13 |
| 3.5 Sítnice..... | 13 |
| 3.6 Sklivec..... | 14 |
| 3.7 Spojivka..... | 14 |
| 3.8 Komorový mok..... | 14 |
| 3.9 Slzný film..... | 14 |
| 3.10 Hematookulární bariéry..... | 15 |
| 4 CESTY PRŮNIKU LÉČIV DO OKA PODLE ZPŮSOBU PODÁNÍ..... | 17 |
| 4.1 Cesta průniku léčiva do oka při lokální aplikaci..... | 17 |
| 4.2 Cesta průniku léčiva do oka při parenterální aplikaci..... | 19 |
| 4.3 Cesta průniku léčiva do oka při orální aplikaci..... | 19 |
| 4.4 Cesta průniku léčiva do oka při periokulární aplikaci..... | 20 |
| 4.5 Cesta průniku léčiva do oka při intraokulární aplikaci..... | 21 |
| 5 SKUPINY VYBRANÝCH LÉČIV OVLIVŇUJÍCÍ OKO A VIDĚNÍ..... | 23 |
| 5.1 Léčiva používaná v oftalmologii..... | 23 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5.1.1 | Antiglaukomatika..... | 23 |
| 5.1.2 | Mydriatika a cykloplegika | 25 |
| 5.1.3 | Anti-VEGF preparáty | 27 |
| 5.1.4 | Léčiva používaná při terapii syndromu suchého oka..... | 28 |
| 5.2 | Antiepileptika..... | 29 |
| 5.3 | Antidepresiva | 30 |
| 5.4 | Antihypertenziva..... | 32 |
| 5.5 | Antiarytmika | 33 |
| 5.6 | Nesteroidní protizánětlivá léčiva (antiflogistika) | 34 |
| 5.7 | Kortikosteroidy | 36 |
| 5.8 | Antibiotika | 37 |
| 5.9 | Antihistaminika..... | 39 |
| 5.10 | Hormonální antikoncepce | 39 |
| 5.11 | Bisfosfonáty | 40 |
| 5.12 | Retinoidy..... | 41 |
| 5.13 | Léky na poruchu erekce | 42 |
| 5.14 | Antipsychotika | 43 |
| 5.15 | Antidiabetika..... | 44 |
| 5.16 | Antikoagulancia | 45 |
| 5.17 | Cytostatika | 46 |
| 5.18 | Vybraná bylinná léčiva a doplňky stravy | 47 |
| | ZÁVĚR | 49 |
| | SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY | 50 |
| | PŘÍLOHY | 56 |

ÚVOD

Tato bakalářská práce se věnuje vybraným skupinám léčiv a jejich vlivu na oční struktury. Jejím cílem je poskytnout přehledný seznam léčiv, která jsou často spojována s vedlejšími projevy na oku a tyto oční nežádoucí projevy jsou ve většině případů prokázané a popsané. Skupiny léčiv pro tuto práci byly vybrány podle četnosti výskytu v odborných člancích, které se věnují vztahu mezi farmakoterapií a nežádoucími projevy na oku. Také zde byla zohledněna míra využívání dané skupiny léčiv v klinické praxi. Práce se tedy soustředí na skupiny léčiv, která se v klinické praxi běžně používají, a to především z důvodu vysokého výskytu onemocnění, pro která jsou daná léčiva indikována.

Motivací pro sepsání této práce byl nedostatečný přehled o léčivech, která mají nežádoucí účinky na oko. Užívání vybraných léčiv, ať už dlouhodobé nebo krátkodobé, může ovlivnit celkový stav oka nebo jeho částí, a tak ovlivnit nebo zkreslit výsledky refrakce nebo dalších očních testů a vyšetření. Proto je pro optometristu nebo jiného očního specialistu velmi důležité znát běžně používaná léčiva a vliv, který mohou na oko mít.

Součástí práce je úvod do obecné farmakologie, kde jsou popsány podobory obecné farmakologie, důležité termíny a definice. V dalších kapitolách jsou rozebrány nežádoucí účinky léčiv obecně, jejich rozdělení a charakteristika, a dále je uvedena stručná anatomie, fyziologie a histologie očních struktur, která se přímo účastní absorpce léčiva nebo jeho následné distribuce uvnitř oka. Čtvrtá kapitola se věnuje popisu možných cest, kterými léčivo do oka proniká. Stěžejní kapitolou práce je kapitola pátá, která obsahuje vybrané skupiny léčiv a vybraná bylinná léčiva a doplňky stravy, které mají vliv na oko a vidění. V přílohách této práce se nalézají souhrnné tabulky, které sumarizují vybraná léčiva ovlivňující průběh nebo výsledky refrakce, dále pak vybraná léčiva, která mohou způsobit zvýšení nitroočního tlaku nebo oční zákaly, a nakonec vybraná léčiva, která souvisejí se syndromem suchého oka.

1 OBECNÁ FARMAKOLOGIE

Tato kapitola se zabývá obecnou farmakologií a jejími podobory, dále popisuje systém klasifikace léčiv, způsoby aplikace léčebných prostředků a lékové formy. Na konci této kapitoly jsou zmíněny možné účinky léčiv na lidský organismus.

1.1 Definice základních pojmů ve farmakologii

Farmakologie je obor, který se zabývá studiem účinků léčiv na organismus, a rozděluje se na dvě hlavní oblasti – obecnou a speciální farmakologii. Obecná farmakologie definuje obecné zákonitosti při interakci léčiva a živého organismu, a je základem pro speciální farmakologii, která se již zabývá konkrétními skupinami léčiv a jejich vlivem na lidské tělo. [1, 2]

Léčivo je „léčivá látka, směs léčivých látek nebo léčivý přípravek určený k podávání lidem nebo zvířatům za účelem příznivého ovlivnění zdravotního stavu.“ [1] Pojem léčivá látka (vlastní účinná složka léčiva) se rozumí „látka přírodního nebo syntetického původu určená k podání do organismu za účelem prevence a léčby nemocí nebo ke stanovení diagnózy.“ [1] A léčivý přípravek je „výsledkem postupu farmaceutické technologie, kdy jsou jedna nebo více léčivých látek a pomocné látky zpracovány do podoby lékové formy.“ [1]

Jak už bylo zmíněno, obecná farmakologie má několik podoborů, mezi které patří např. farmakokinetika, farmakodynamika, farmakogenetika, farmakogenomika, farmakovigilance, farmakoekonomika a další. [1, 2]

1.2 Vybrané podobory obecné farmakologie

Nejdůležitějšími oblastmi obecné farmakologie jsou farmakokinetika a farmakodynamika. Farmakokinetika se zabývá procesy, které se odehrávají v organismu mezi podáním léčiva a jeho vyloučením – tedy absorpcí, distribucí, metabolismem a exkrecí léčiva. Naopak farmakodynamika studuje samotné účinky léčiva na daný organismus. [1, 2]

V souvislosti s tématem této práce má velmi důležitou roli farmakovigilance, která má za cíl sledovat léčivé přípravky v klinické praxi a shromažďovat informace zejména o nežádoucích účincích, a tak zlepšit a zefektivnit jejich používání. Všechna podezření

na nežádoucí účinek léčiva se hlásí na Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), kde se hlášení vyhodnocují a dále zpracovávají. [1, 2, 3]

1.3 Systém klasifikace léčiv

Léčivé přípravky se podle Světové zdravotnické organizace (WHO) dělí do skupin podle hlavního terapeutického účinku nebo hlavní účinné látky. Anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém (ATC systém) je ve světě hojně využíván. Slouží převážně k výměně a srovnávání dat na mezinárodní i lokální úrovni a postupně se stal nástrojem pro výzkum a také možností, jak celosvětově porovnávat spotřeby daných léčiv. [1, 4, 5]

1.4 Způsoby aplikace léčiv

Způsob aplikace daného léčiva je závislý především na jeho lékové formě a na místě v organismu, kde má působit. Hlavní jsou dva způsoby aplikace – lokální a systémová – které se dále specifikují podle konkrétního místa podání. [1, 2]

Lokálně se aplikace provádí na kůži, sliznici nebo do tělních dutin a jejím cílem je, aby léčivo působilo pouze v té určité lokalitě. Podrobnější rozdělení systémového (celkového) podání je uvedeno v následující tabulce (viz Tab. 1) [1, 2]

Tab. 1 – Způsoby systémové aplikace léčiv [vytvořeno dle 1, 2]

| | | |
|---------------------------|------------------------------|---|
| systémová aplikace | enterální aplikace | perorální (ústy) rektální (konečníkem) |
| | parenterální aplikace | intravaskulární (do žíly nebo tepny) intramuskulární (do svalu) subkutánní (pod kůží) inhalační (vdechnutím) sublinguální (pod jazyk) bukální (mezi dásně a tvář) transdermální (přes kůži) epidurální (do míšního kanálu) intranazální (nosem) |

1.5 Lékové formy

Léková forma je označení pro „konečnou podobu léčivého přípravku určeného k podání.“ [1] Součástí lékové formy je jedna nebo více léčivých látek, pomocná látka (ta má úlohu nosiče) a poté látka ovlivňující vlastnosti léčivého přípravku jako je stabilita nebo rozpustnost. [1]

Základním rozdělením lékových forem do kategorií je dělení podle jejich skupenství, tedy na pevné, polotuhé a kapalné. [6]

- pevné – zásypy, tablety, tobolky, čípky atd.
- polotuhé – masti, gely, pasty
- kapalné – roztoky, kapky, sirupy, spreje atd. [6]

Mezi oční lékové formy řadíme oční kapky, polotuhé oční preparáty (oční masti a gely), oční inserty (pevné jednodávkové přípravky podávané do spojivkového vaku) a oční injekce a implantáty. [7, 8]

1.6 Účinky léčiv

Účinky léčiv na lidský organismus se dělí do dvou základních kategorií – na účinky žádoucí (terapeutické) a nežádoucí (vedlejší). Terapeutický účinek se projeví kladnou reakcí organismu na dané léčivo, která má zároveň léčebný charakter. Naopak nežádoucí účinek má nepříznivé projevy schopné daný organismus i nevratně poškodit. Extrémním případem nežádoucího účinku je toxický účinek, který nastává především při podání velmi vysoké dávky léčiva (předávkování). [1, 9, 10]

Projevy léčiv můžeme také rozdělit na očekávané účinky, které se dají odvodit ze složení daného léčiva, a na neočekávané, které nelze nijak předpovědět. Mezi neočekávané účinky léčiv patří především alergie a šokové stavy organismu. [9, 10]

2 CHARAKTERISTIKA A DĚLENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Tato kapitola bude pojednávat obecně o nežádoucích účincích, které vznikají během farmakoterapie. Budou zde popsány jejich typy a rozdělení, dále pak frekvence výskytu a predisponující a rizikové faktory jejich vzniku. Na konci kapitoly budou zmíněny konkrétně oční nežádoucí účinky, důvody a nejpravděpodobnější místa jejich vzniku a jejich možná závažnost.

2.1 Definice a rozdělení nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek je popsán jako „nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání přípravku, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k ovlivnění fyziologických funkcí.“ [11]

Klasifikací nežádoucích účinků je několik, např. se rozdělují podle závažnosti, tedy na závažné, nezávažné a neočekávané. Závažné nežádoucí účinky jsou takové, které mají za následek úmrtí, ohrožení života, vážné poškození zdraví, trvalé následky, hospitalizaci nebo vrozenou vadu u potomků – opakem jsou nezávažné nežádoucí účinky. Neočekávané nežádoucí účinky jsou účinky, které nejsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku nebo jsou s nimi v přímém rozporu. Velmi často používané je také dělení podle frekvence výskytu (viz Tab. 2). [3, 11]

Tab. 2 – Frekvence nežádoucích účinků [11]

| nežádoucí účinky | výskyt | výskyt v % |
|------------------|---------------------|-----------------|
| velmi časté | nad 1/10 | nad 10 % |
| časté | 1/100 až 1/10 | 1 % až 10 % |
| méně časté | 1/1 000 až 1/100 | 0,1 % až 1 % |
| vzácné | 1/10 000 až 1/1 000 | 0,01 % až 0,1 % |
| velmi vzácné | pod 1/10 000 | pod 0,01 % |

Dále rozeznáváme pět typů nežádoucích účinků:

- typ A (*Augmented*) – předvídatelný, obvykle závislý na dávce, vysoká morbidita, nízká mortalita, reaguje na snížení dávky
- typ B (*Bizarre*) – nepředvídatelný, vzácně závislý na dávce, nízká morbidita, vysoká mortalita, reaguje pouze na vysazení léku
- typ C (*Continuous*) – reakce při dlouhodobém užívání léčiva

- typ D (*Delayed*) – opožděný efekt (např. teratogeneze, karcinogeneze)
- typ E (*Ending of use*) – reakce na vysazení léku [3, 11]

2.2 Predisponující a rizikové faktory

Na vznik nežádoucích účinků obecně mohou mít vliv určité predisponující a rizikové faktory, se kterými je třeba počítat. Predisponujícími faktory se rozumí vrozené nebo získané sklony jedince, které mají se vznikem nežádoucího projevu nějakou souvislost a většinu z nich nelze nijak ovlivnit nebo jen ve velmi omezené míře. Rizikové faktory jsou převážně vnější faktory, které zvyšují riziko vzniku nežádoucího účinku, ale ovlivnit se dají. [9, 11, 12]

Mezi predisponující faktory se řadí genetický polymorfismus (ten se projevuje např. odlišnou rychlostí metabolismu léčiva), dále pak pohlaví, věk nebo celkový stav organismu (orgánová poškození, poruchy metabolismu, tělesná hmotnost, polymorbidita a další). Rizikové faktory, jako jsou např. nadměrné dávky, příliš časté užívání léčiva, kombinace léčiv (lékové interakce), polymedikace (užívání více druhů léčiv najednou) nebo dlouhodobé užívání léčiva, se spíše vztahují v samotnému léčivu. [9, 11, 13]

2.3 Oční nežádoucí účinky léčiv

Vzhledem ke stále stoupajícímu množství užívaných léčiv, narůstá také množství očních nežádoucích účinků. Tyto nežádoucí účinky jsou různého charakteru a závažnosti, a mohou se objevit prakticky ve všech očních strukturách. Většina těchto projevů na oku je mírná a méně častá, a pokud jsou odhaleny včas, jsou zpravidla plně reverzibilní nebo vymizí samovolně po vysazení léčiva. Existují však i výjimky, kdy při medikaci vznikají vážné a nevratné patologické stavy, ty se vyskytují vzácně nebo velmi vzácně. A jak už bylo zmíněno výše, existují také určité faktory, které vznik nežádoucích projevů zapříčiňují nebo urychlují (viz kapitola 2.2). [11, 13, 14, 15]

Závažnost konkrétně očních nežádoucích účinků je závislá především na délce léčby, na velikosti dávky léčiva, četnosti aplikace a na aktuálním stavu daného pacienta. A jak bude podrobněji popsáno dále (viz kapitola 5), nežádoucí projevy na oku mohou způsobit nejenom léčiva používaná výhradně v oftalmologii, ale i léčiva užívaná k celkové léčbě a systémově podávaná farmaka včetně některých bylinných léčiv a potravinových doplňků. [14, 15]

3 STRUČNÁ ANATOMIE VYBRANÝCH OČNÍCH STRUKTUR

Obsahem této kapitoly je stručná anatomie, fyziologie a histologie vybraných očních struktur, které přímo souvisí s průnikem léčiva do oka a jeho distribucí v nitroočních strukturách. Také zde bude popsána struktura a funkce slzného filmu a hematookulárních bariér.

3.1 Oční koule

Oční koule (*bulbus oculi*) je uložena uvnitř očnice a skládá se ze stěny a vnitřního obsahu. Stěna oční koule je členěna do 3 vrstev – zevní, prostřední a vnitřní. [16, 17]

- zevní vazivová vrstva – rohovka, bělima
- prostřední vaskulární vrstva – živnatka (cévnatka, duhovka, řasnaté tělísko)
- vnitřní nervová vrstva – sítnice [16, 17]

Obsah oční koule tvoří čiré struktury, které propouštějí a usměřňují světelné paprsky na sítnici. Mezi tyto struktury řadíme oční čočku, sklivec a obě oční komory vyplněné komorovou tekutinou. [16, 17]

3.2 Rohovka

Rohovka (*cornea*) je průhledná, avaskulární a hustě inervovaná vazivová blanka, která se nachází na přední straně oční koule a zaujímá přibližně 20 % jejího povrchu. Má dvě hlavní funkce – ochrannou a refrakční. Tloušťka rohovky se v centru pohybuje mezi 540-560 μm a směrem k periferii se zvětšuje až na 650-1000 μm . [16, 17, 18]

Histologicky rozlišujeme na rohovce 5 vrstev – vnější vícevrstevný epitel, Bowmanovu membránu, vazivové stroma, Descemetovu membránu a vnitřní jednovrstevný endotel. [17, 18]

3.3 Bělima

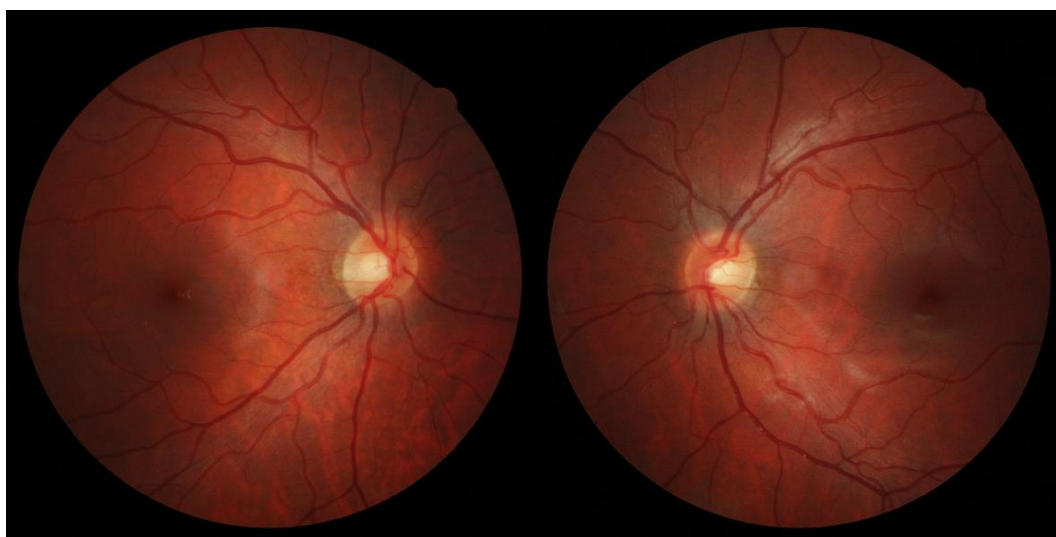
Bělima (*sclera*) je tuhý vazivový obal, který udržuje tvar oční koule, brání mechanickému poškození a slouží k úponu okoohybných svalů. Zevně je bělima kryta tenkou Tenonovou fascií a episklérou. Struktura bělimy je převážně tvořena nepravidelně uspořádanými svazky kolagenních a elastických vláken a neobsahuje téměř žádné cévní zásobenění. [16, 17, 18]

3.4 Živnatka

Živnatka (*uvea*) je bohatě cévně zásobená struktura, která se skládá z duhovky, řasnatého tělíska a cévnatky. Duhovka (*iris*) leží mezi přední a zadní oční komorou, a obsahuje dva hladké svaly – svěrač a rozvěrač zornice (*m. sphincter et dilatator pupillae*) – které regulují velikost zornice. Plocha duhovky je rozdělena okružím na část pupilární, která ohraničuje zornici, a část ciliární, která plynule přechází v řasnaté tělísko. Řasnaté tělísko (*corpus ciliare*) obsahuje hladký ciliární sval (*m. ciliaris*), který svou činností mění zakřivení oční čočky, a je tedy aktivním orgánem akomodace. Další důležitou funkcí řasnatého tělíska je produkce komorového moku. Cévnatka (*choroidea*) je vysoce prokrvená tenká blanka, která vyživuje velkou část očního bulbu, a svojí vnitřní plochou naléhá na sítnici. [16, 18]

3.5 Sítnice

Sítnice (*retina*) tvoří vnitřní vrstvu stěny oční koule, svou zevní stranou naléhá na živnatku a vnitřní plochou je přiložena na sklivec. Na sítnici se rozlišují dvě části – optická a neoptická – které se setkávají v místě tzv. zubaté linie (*ora serrata*). Neoptickou část tvoří pouze pigmentový epitel, který kryje vnitřní stranu řasnatého tělíska a duhovky. Optická část je velmi komplexní a složitá struktura složená z 10 vrstev (pigmentový epitel, fotoreceptory, vnější membrána, zevní jaderná vrstva, zevní plexiformní vrstva, vnitřní jaderná vrstva, vnitřní plexiformní vrstva, vrstva gangliových buněk, vrstva nervových vláken a vnitřní membrána). [16, 17, 18]



Obr. 1 – Oční pozadí pravého a levého oka

Na sítnici se také nachází dvě klíčové oblasti – makulární oblast a výstup zrakového nervu (viz Obr. 1). Makulární oblast (*macula lutea*) leží laterálně od zadního pólu oka a má přibližně 3 mm v průměru. Její mírně prohloubený střed (*foveola centralis*) obsahuje vysokou koncentraci čípků, a je tak označován za místo nejostřejšího vidění. Mediálně od makulární oblasti se nalézá papila zrakového nervu, což je místo, které neobsahuje žádné fotoreceptory, a ze sítnice zde vystupuje zrakový nerv (*nervus opticus*) a sítnicová žíla (*vena centralis retinae*), a vstupuje sítnicová tepna (*arteria centralis retinae*). [16]

3.6 Sklivec

Sklivec (*corpus vitreum*) je rosolovitá transparentní hmota vyplňující prostor mezi čočkou, řasnatým tělískem a sítnicí. Je složen z vody (99 %) a z dalších látek jako je např. kyselina hyaluronová a kolagen. S věkem sklivec ztrácí svoji konzistenci a postupně kapalní, což ovlivňuje pohyblivost molekul léčiva (viz kapitola 4.5). [16, 18]

3.7 Spojivka

Spojivka (*conjunctiva*) je jedním z přídatných orgánů oka, který vystýlá vnitřní plochu očních víček (tarzální spojivka) a přední část oční koule (bulbární spojivka), a na jejich přechodu tvoří spojivkový vak. Obsahuje bohatou cévní i nervovou síť a její úlohou je imunologická a mechanická ochrana oka. [16, 18]

3.8 Komorový mok

Komorový mok je čirá tekutina, která je vytvářena řasnatým tělískem z krevní plazmy mechanismem ultrafiltrace. Skládá se z vody (98 %), z iontů (např. sodík, draslík, hořčík) a dalších látek. Komorová tekutina vyplňuje obě oční komory, kdy ze zadní komory proudí přes zornici do přední, a tam odchází přes komorový úhel do Schlemmova kanálku a do episklerálních žil. S množstvím komorového moku a správností jeho odtoku souvisí hodnota nitroočního tlaku. [16, 17]

3.9 Slzný film

Slzy jsou vylučovány slznou žlázou a přídatnými slznými žlázkami jako tenká vrstva – slzný film – na povrch oka. Funkcí slzného filmu zde je ochrana před vnějšími vlivy, zvlhčování povrchu rohovky a její výživa, odplavování cizích částic a mikroorganismů a vytváření hladkého optického rozhraní mezi rohovkou a vzduchem.

Pohyby očních víček je slzný film rovnoměrně rozprostírán po povrchu oka a následně vytlačován do vnitřního koutku, kde je nasáván slznými body a tenkými kanálky odváděn do slzného vaku. Ze slzného vaku odtékají slzy slzovodem dále do nosní dutiny, kde zvlhčují vdechovaný vzduch a stávají se součástí sekretu nosní sliznice. [8, 16]

Slzný film, s tloušťkou mezi 7 a 10 μm , rozdělujeme na 3 vrstvy. Vrchní vrstvou, která se stýká se vzduchem, je vrstva lipidová. Lipidová vrstva, silná asi 0,1 μm , je produkována Meibomskými žlázkami a obsahuje především estery cholesterolu, volné mastné kyseliny a triglyceridy. Jejím úkolem je bránit odpařování vodné složky slzného filmu. Prostřední vodná vrstva má tloušťku 6-10 μm , obsahuje vodu a v ní rozpuštěné látky (sodík, draslík, kyslík, imunoglobuliny a další), a díky vysoké koncentraci enzymu lysozymu má silný antibakteriální účinek. Její produkci zajišťuje slzná žláza a Krauseho a Wolfringovy slzné žlázy. Vrstva ležící přímo na rohovce se nazývá mukózní. Její tloušťka je přibližně 0,02-0,07 μm a je tvořena mukoproteiny. Hlavní funkcí této složky je změna hydrofobního povrchu rohovky na hydrofilní, čímž umožňuje navázání ostatních vrstev slzného filmu. Mukózní vrstva je produkována pohárkovými buňkami spojivkového epitelu. [8, 16]

Množství slz se mění v závislosti na řadě faktorů jako je např. emoční stav organismu, přítomnost cizího tělíska atd., ale normální klidový objem je 7-9 μl . Rychlost výměny slzného filmu se pohybuje mezi 1 až 2,2 $\mu\text{l}/\text{min}$, což úzce souvisí s nízkou efektivitou léčiv aplikovaných lokálně přímo na povrch oka (viz kapitola 4.1). [8]

3.10 Hematookulární bariéry

Hematookulární bariéry jsou bariéry mezi vnitřními tkáněmi oka a systémovou cirkulací krve, které zpomalují nebo úplně znemožňují průnik částic do oka. Tyto ochranné oční struktury brání vstupu nejenom škodlivým látkám (patogeny, bakterie atd.), ale i těm užitečným – léčivům. Podle umístění v oku rozlišujeme dva oddíly hematookulární bariéry, a to hematokamerální a hematoretinální bariéru. [19, 20, 21]

Hematokamerální bariéra (*the blood-aqueous barrier*) brání průchodu částic mezi komorovým mokem a krví, a funguje tak jako ochrana předního segmentu oka. Skládá se ze dvou samostatných buněčných vrstev – z endotelu krevních cév v řasnatém tělísku a duhovce a z nepigmentového epitelu řasnatého tělíska. Obě tyto struktury obsahují těsné mezibuněčné spoje, které účinně regulují průnik molekul. [19, 22]

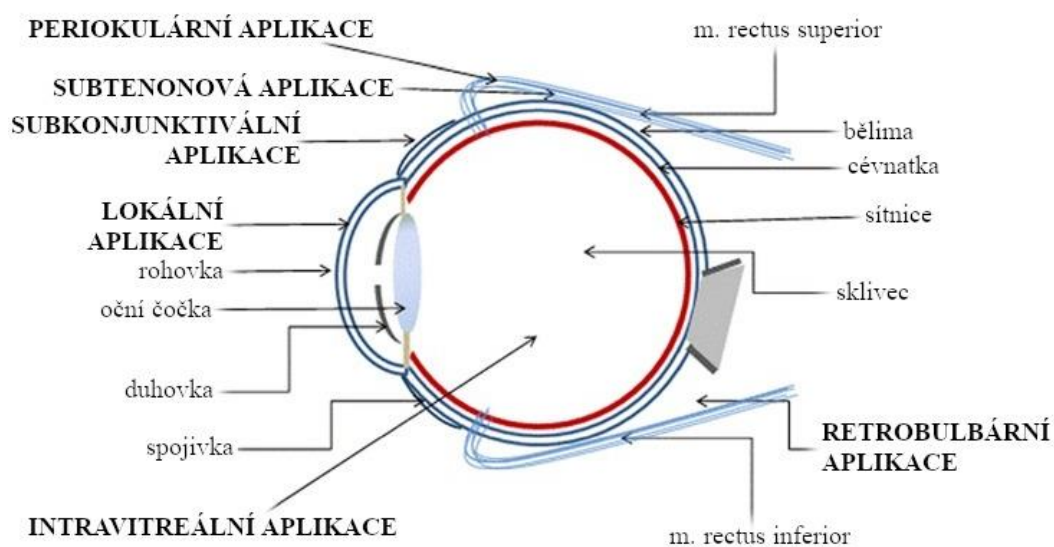
Hemoretinální bariéra (*the blood-retinal barrier*) zabraňuje průniku látek přes sítnici a chrání tak zadní segment oka. Má složitější strukturu než hematokamerální bariéra a skládá se ze dvou oddělených částí – vnitřní a vnější. Vnitřní část (vnitřní hemoretinální bariéra) je tvořena těsnými mezibuněčnými spoji mezi endoteliálními buňkami sítnicových kapilár. Vnější část (vnější hemoretinální bariéra) obsahuje těsné mezibuněčné spoje mezi buňkami pigmentového epitelu sítnice. Pigmentový epitel sítnice je extrémně důležitý především pro ochranu fotoreceptorů, jelikož se nalézá mezi optickou částí sítnice a choriokapilaris (sít' kapilár v cévnatce), kde brání penetraci škodlivých látek z krevního oběhu do sítnice. Kromě těsných mezibuněčných spojů obsahuje tato bariéra i další specifické transportní mechanismy, jako jsou transportní proteiny nebo membránové pumpy aktivního transportu. [16, 19, 23, 24]

4 CESTY PRŮNIKU LÉČIV DO OKA PODLE ZPŮSOBU PODÁNÍ

Tato kapitola se bude zabývat možnými cestami průniku léčiva do oka v závislosti na způsobu jejich aplikace. U jednotlivých podkapitol budou popsány struktury, přes které léčivo prochází, a bariéry a mechanismy, které průniku naopak brání. U každého způsobu podání budou také, v přehledné tabulce, zmíněny jeho výhody a nevýhody.

Klíčovým pojmem v souvislosti s průnikem léčiva do oka je biologická dostupnost (biodostupnost), což je jedna z důležitých veličin charakterizující absorpci léčiva v lidském organismu. Biologická dostupnost je definována jako procentuální množství léčiva, které se po aplikaci dostane do místa určení. [2, 8]

Možných cest, kterými léčivo proniká k intraokulárním strukturám, je hned několik (viz Obr. 2). Každá má své klady i zápory, a jsou voleny podle typu léčiva a jeho lékové formy. [19]



Obr. 2 – Stavba oční koule a cesty průniku léčiva do oka [upraveno dle 19]

4.1 Cesta průniku léčiva do oka při lokální aplikaci

Lokální aplikací je v souvislosti s okem myšlena aplikace ve formě očních kapek, mastí nebo gelů přímo na povrch očního bulbu, a to především u terapie předního očního segmentu. [8, 19]

První a zásadní překážkou při lokální aplikaci je tzv. prekorneální bariéra – tedy vrstva slzného filmu – která působí proti aplikovanému léčivu hned několika mechanismy. Mezi tyto mechanismy se počítá reflexní mrknutí při samotné aplikaci a následná zvýšená produkce slz, což ihned část léčiva odplaví. Dalším je potom kontinuální výměna slzného filmu, což omezuje čas, kdy se léčivo má možnost vstřebat. Všechny tyto okolnosti velmi snižují biologickou dostupnost lokálně aplikovaných léčiv, a tím i jejich účinnost. [8, 19]

Po překonání prekorneální bariéry se léčivo může vydat dvěma různými cestami – cestou přes rohovku (transkorneálně) nebo cestou přes spojivku a bělimu. Hlavní bariérou rohovky je epitel, a to především díky těsným mezibuněčným spojům a lipofilnímu charakteru buněk. Další překážkou je vysoce hydrofilní stroma složené z kolagenních vláken, která jsou poskládána těsně vedle sebe, což brání průniku lipofilním částicím a makromolekulám. A nakonec jsou to pro ionty nepropustné buňky endotelu. Dalším důležitým faktorem při eliminaci léčiva v rohovce je její vysoce aktivní metabolismus, který vstřebané látky přeměňuje a brání tak jejich dalšímu postupu. Transkorneální cesta je při lokální aplikaci dominantní cestou průniku léčiva. Druhá cesta (přes spojivku a bělimu) je propustnější než rohovka (z důvodu větší absorpční plochy a větší velikosti pórů), ale kvůli bohatému prokrvení spojivky zde dochází k vysoké eliminaci léčiva, které je místo do cílové struktury odváděno do systémové cirkulace. Propustnost bělimy závisí především na velikosti, tvaru a náboji molekul pronikající látky. [8, 19, 20]

Jak už bylo řečeno, lokální aplikace léčiva přímo na povrch oka je používána spíše u onemocnění předního segmentu, ale výjimečně se aplikuje i u některých problémech zadního segmentu, kam léčivo může pronikat cestou difúze přes duhovku, přes *pars plana* řasnatého tělíska nebo přes bělimu a spojivku. Mezi takovéto problémy patří např. pseudofakický cystoidní makulární edém (PCME) – jedna z nejběžnějších komplikací po operaci katarakty. Aby léčivo mohlo proniknout až k zadnímu segmentu, musí mít ovšem specifické složení a vlastnosti. Hlavní limitací totiž stále zůstává podráždění povrchu oka při aplikaci a rychlé odplavení léčiva z absorpční plochy, což rapidně snižuje biodostupnost léčiva pro zadní segment oka. Již existuje několik lokálně aplikovatelných léčiv pro onemocnění zadního segmentu oka, ale většina je stále ve stádiu klinických studií. [25, 26]

Tab. 3 – Výhody a nevýhody lokální aplikace [vytvořeno dle 19]

| lokální aplikace | |
|--|--|
| výhody | nevýhody |
| snadná aplikace pacient může aplikovat sám neinvasivní pacienty dobře přijímáno | nízká biodostupnost (<5 %) možné nežádoucí systémové účinky těžká přístupnost zadního segmentu |

4.2 Cesta průniku léčiva do oka při parenterální aplikaci

Parenterální způsob podání je takový, kterým se léčivo dostane do krevního oběhu, ale nevstřebává se přes trávicí trakt (viz kapitola 1.4). Tento způsob se používá např. při léčbě některých očních zánětů, a hlavními překážkami jsou v tomto případě hematookulární bariéry (viz kapitola 3.10). Vzhledem k minimální propustnosti těchto bariér je biologická dostupnost parenterálně aplikovaných léčiv velmi nízká (menší než 2 %), z čehož vyplývá možné riziko. Aby bylo totiž dosaženo terapeutické koncentrace léčiva v oku, je nutné podávat vysoké dávky, což může způsobit toxicitu a nežádoucí systémové projevy. Z tohoto důvodu je tato cesta využívána pro aplikaci očních léčiv pouze minimálně. [19]

Tab. 4 – Výhody a nevýhody parenterální aplikace [vytvořeno dle 19]

| parenterální aplikace | |
|--|---|
| výhody | nevýhody |
| snadná aplikace minimálně invazivní dobře přijímáno pacienty | nízká biodostupnost (<2 %) nutné překonat hematookulární bariéry možné nežádoucí systémové účinky |

4.3 Cesta průniku léčiva do oka při orální aplikaci

Orálně se podává jenom minimum oftalmologických léčiv a převážně v kombinaci s lokální aplikací. Většinou se takto aplikují např. antibiotika, antivirotika nebo analgetika. Tato cesta má však více negativ, protože pro ni platí totéž jako pro parenterální aplikaci – aby bylo dosaženo terapeutické koncentrace léčiva v oku, jsou nezbytné vysoké dávky, a to vede k nežádoucím systémovým účinkům. Zároveň musí léčivo opět překonávat hematookulární bariéry, jelikož se po požití dostává přes trávicí trakt do krevního oběhu. Z těchto skutečností vyplývá, že orální cesta není pro oftalmologii žádoucí, a proto se od ní v poslední době rychle upouští. [19]

Tab. 5 – Výhody a nevýhody orální aplikace [vytvořeno dle 19]

| orální aplikace | |
|---|--|
| výhody | nevýhody |
| snadná aplikace dobrá spolupráce s pacienty neinvasivní | nízká biodostupnost (<2 %) nutné překonání hematookulární bariéry možné nežádoucí systémové účinky |

4.4 Cesta průniku léčiva do oka při periokulární aplikaci

Periokulární aplikace označuje injekční podání léčiva pod spojivku (subkonjunktivální injekce), pod Tenonovu fascii bělimy (subtenonová injekce), do prostoru vedle oční koule (peribulbární injekce) nebo do prostoru za oční koulí (retrobulbární injekce). Tyto způsoby aplikace jsou v oftalmologii běžně využívány, jelikož jsou zde odbourány negativní vedlejší projevy parenterální a orální aplikace – možné nežádoucí systémové účinky – a léčivo je tedy absorbováno přímo do oka. Takto aplikované léčivo také snadněji a v požadované koncentraci dosáhne zadního segmentu oka, který je jinak těžko přístupný. Periokulární injekce se používají u léčby např. glaukomu, diabetického makulárního edému, věkem podmíněné makulární degenerace nebo žilní okluze sítnice. Ale vzhledem k injekčnímu způsobu aplikace je zde riziko vzniku určitých komplikací jako je např. edém spojivky, subkonjunktivální nebo retrobulbární krvácení, perforace očního bulbu nebo poruchy dýchání. [19, 20]

U subkonjunktivální aplikace je vyražena spojivka, čímž se k zadnímu segmentu oka dostane vyšší koncentrace podaného léčiva. Několik překážek je ale stále nutno překonat, a to především krevní a lymfatickou cirkulaci. U subkonjunktivální a subtenonové aplikace je dále nutné přejít přes bělimu, ale hlavně přes cévnatku, která se svým vysokým krevním průtokem způsobuje značnou eliminaci léčiva. [19, 20]

Peribulbárně, subtenonově a retrobulbárně jsou podávána hlavně lokální anestetika a největší komplikací průchodu léčiva je zde hemoretinální bariéra (viz kapitola 3.10). U těchto způsobů aplikace je značnou výhodou především dostatečně velká koncentrace léčiva, která se dostane k cílové struktuře, a zároveň minimum, které se dostane do krevního oběhu, což výrazně snižuje riziko vzniku systémových nežádoucích účinků [19, 20, 25]

Na druhé straně, jak už bylo zmíněno výše, zde ale vzniká riziko nežádoucích účinků přímo na oku, jelikož u injekčních aplikací je třeba narušit integritu některých

očních struktur. Toto riziko je však vyšší u intraokulární aplikace, kde je narušena stěna očního bulbu v celé své tloušťce, a proto budou tyto projevy více zmíněny až v následující kapitole (viz kapitola 4.5). [25, 27]

Tab. 6 – Výhody a nevýhody periokulární aplikace [vytvořeno dle 19, 20, 27]

| periokulární aplikace | |
|--|---|
| výhody | nevýhody |
| vysoká biodostupnost přístupný zadní segment oka eliminace některých očních bariér minimální nežádoucí systémové účinky delší doba působení léčiva | možné oční nežádoucí účinky invazivní nutné překonat hematoretinální bariéru nutná spolupráce pacienta |

4.5 Cesta průniku léčiva do oka při intraokulární aplikaci

Intraokulární aplikace léčiva zahrnuje tři specifické druhy – suprachoroidální injekce (mezi cévnatku a bělimu), intravitreální injekce (do sklivce) a nitrooční implantáty. Všechny tyto způsoby podání léčiva jsou invazivní (invazivnější než periokulární injekce) a vyžadují vysokou spolupráci pacienta, jelikož většina onemocnění zadního segmentu je chronická a žádají si tak opakovaná a pravidelná ošetření. [7, 19, 27]

Jak už bylo zmíněno v minulé podkapitole, injekční aplikace s sebou nese určitá rizika, která jsou u intraokulární aplikace větší než u periokulární, ale stále jsou menší než 1 % (např. riziko vzniku endoftalmitidy je menší než 0,1 %). Důvodem je nutnost narušení stěny oční koule, což může vést k nežádoucím očním projevům. Mezi tyto projevy se řadí spojivkové krvácení, bolest oka, katarakta, zvýšení nitroočního tlaku, sklivcové zákalky nebo krvácení, odchlípení sklivce nebo sítnice, endoftalmitida a další. [19, 25, 27]

V oftalmologii jsou nejvíce využívány intravitreální injekce, kterými se léčí nemoci zadního segmentu oka – věkem podmíněná makulární degenerace (především vlhká forma), žilní okluze sítnice, diabetický makulární edém nebo zadní uveitida. Velkou výhodou tohoto způsobu aplikace je vyloučení hematoretinální bariéry, jelikož léčivo je v terapeutické koncentraci aplikováno přímo do sklivce a k sítnici, a dochází tedy k doručení maximální možné dávky do cílových struktur. Distribuce ve sklivci však není rovnoměrná (lépe se šíří malé molekuly) a je závislá na jeho patofyziologickém stavu (konzistence sklivce se mění např. s věkem). [8, 19, 27]

Suprachoroidální aplikace je novější metodou, kterou lze aplikovat díky moderním zobrazovacím technologiím (jako je optická koherentní tomografie) a speciálním mikroinjekcím. Výhodou tohoto způsobu podání je vyloučení bělimy, ale bez nutnosti penetrace očního bulbu, který zůstane neporušený. Léčivo sice stále musí překonat hemoretinální bariéru, ale prostor mezi bělimou a cévnatkou může zároveň sloužit jako rezervoár (až 1 ml) a léčivo tak působí delší dobu. [25]

Tab. 7 – Výhody a nevýhody intravitreálních injekcí [vytvořeno dle 19, 27]

| intravitreální injekce | |
|---|--|
| výhody | nevýhody |
| vysoká biodostupnost eliminace hemoretinální bariéry dostupnost zadního segmentu oka vysoká koncentrace léčiva minimální nežádoucí systémové účinky | invazivní možné nežádoucí oční účinky nutnost opakované aplikace nutná plná spolupráce pacienta nerovnoměrná distribuce léčiva |

K intraokulární aplikaci se počítají také nitrooční implantáty. Jedná se o léčivo umístěné v tzv. nosiči, který je zaveden na přesně určené místo v očníci nebo přímo v oku pomocí speciálních aplikátorů. Rozlišují se dva typy – degradovatelné, které se po určité době vstřebají, a nedegradovatelné, které je nutné po vyčerpání léčiva vyjmout. Vzhledem k postupnému uvolňování léčiva je odbourána nutnost častější aplikace, ale i u těchto implantátů hrozí riziko vzniku nežádoucích očních projevů (zvýšení nitroočního tlaku, katarakta, krvácení, endoftalmitida, odchlípení sítnice a další). V České republice je zatím registrováno pouze malé množství nitroočních implantátů (např. Ozurdex[®]), většina jich je stále ve stádiu klinických studií. [7, 8, 20]

Existují i další aplikační metody a postupy – např. speciální druhy očních implantátů (subkonjunktivální a episklerální implantáty, implantáty do přední komory a další), kontaktní čočky s rezervoárem léčiva, fotodynamická terapie, oční iontoforéza, postupy založené na genové terapii nebo na nanotechnologiích a další – ale většina těchto zmíněných metod je stále ve stádiu klinických studií, což znamená, že nejsou zatím běžně využívány v klinické praxi. [28]

5 SKUPINY VYBRANÝCH LÉČIV OVLIVŇUJÍCÍ OKO A VIDĚNÍ

V této kapitole budou zmíněny vybrané skupiny léčiv (včetně bylinných léčiv a doplňků stravy) a jejich nežádoucí oční projevy. V jednotlivých podkapitolách bude popsáno, k čemu jsou léčiva v praxi indikována a jaké jsou jejich terapeutické účinky. Dále budou vyjmenovány příklady účinných látek a následně budou detailněji popsány vybrané nežádoucí účinky na oko a vidění. Na konci každé podkapitoly bude k dispozici tabulka s přehledem možných očních nežádoucích účinků dané skupiny léčiv. Souhrnná tabulka obsahující skupiny léčiv, které mohou ovlivnit proces refrakce nebo její výsledek, se nachází na konci této práce (viz Příloha 1). V přílohách se dále nachází souhrnné tabulky zahrnující léčiva, která zvyšují nitrooční tlak a mají vliv na rozvoj očních zákalů (viz Příloha 2) nebo se podílejí na vzniku syndromu suchého oka (viz Příloha 3).

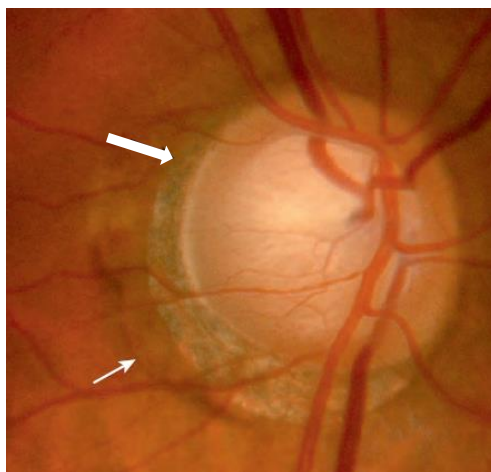
5.1 Léčiva používaná v oftalmologii

V oftalmologii se používá celá řada nejrůznějších léčiv, ať už to jsou antibiotika, antihistaminika, protizánětlivé přípravky anebo specializovaná oční léčiva, jako jsou antiglaukomatika, anti-VEGF protilátky nebo mydriatika a cykloplegika. [1, 2]

Nejčastějším způsobem podání léčiva v tomto medicínském oboru je lokální aplikace, která se v některých případech kombinuje s aplikací systémovou. Lokálně jsou nejčastěji aplikovány léčivé látky ve formě očních kapek nebo mastí, a to přímo na povrch rohovky nebo do spojivkového vaku. Jiným často používaným způsobem jsou intravitreální injekce při léčbě např. vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace nebo diabetického makulárního edému. [1, 19, 29]

5.1.1 Antiglaukomatika

Antiglaukomatika jsou v oftalmologii používaná k léčbě glaukomu, což je souhrnné označení pro skupinu onemocnění, jejichž společným znakem je poškození zrakového nervu (viz Obr. 3). Aplikují se, v naprosté většině případů, lokálně ve formě očních kapek do spojivkového vaku, a k úspěšné léčbě je potřeba plná spolupráce ze strany pacienta. Plán léčby (počet aplikací, druh a koncentrace účinné látky atd.) je volen podle věku pacienta a jeho celkového zdravotního stavu, a cílem této terapie je především zachování rozsahu zrakových funkcí. [17, 30, 31]



Obr. 3 – Nespecifické glaukomatické změny kolem papily zrakového nervu [32]

Příklady účinných látek – pilokarpin, latanoprost, brinzolamid, brimonidin, timolol, travoprost, bimatoprost, tafluprost, dorzolamid, betaxolol a další. [30]

Antiglaukomatika mají, kromě mnoha očních nežádoucích účinků (viz Tab. 8), vliv i na kardiopulmonální a gastrointestinální systém, což může ve vážných případech vést až k nutnosti přerušit léčbu glaukomu. Významným zdrojem nežádoucích účinků jsou vedle účinných látek i další složky jako jsou konzervační látky a stabilizátory. [30]

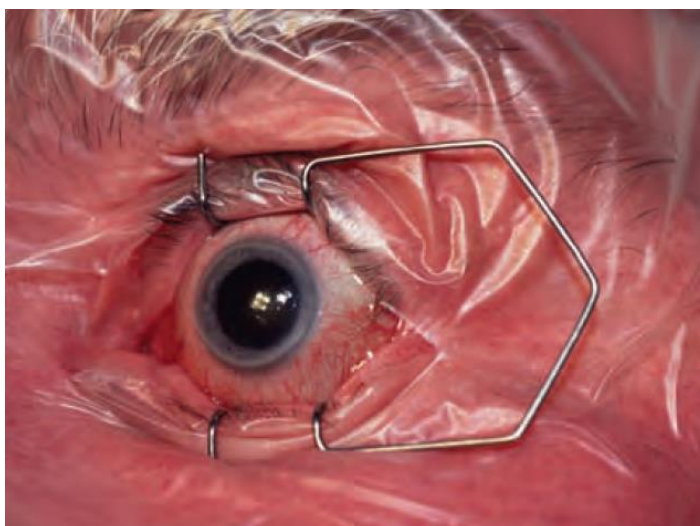
Tab. 8 – Přehled nežádoucích účinků antiglaukomatik na oko
[vytvořeno dle 30, 33]

| | | |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------|
| tvorba vředů na rohovce | nestabilita slzného filmu | myopizace |
| neprůhlednost rohovky | ztráta pohárkových buněk | bolestivost oka |
| keratoepitelopatie | zúžení zornice | fotofobie |
| poškození endotelu rohovky | zarudnutí oka | edém očních víček |
| poruchy zorného pole | podráždění oka | cysty na duhovce |
| spasmus akomodace | pocit bodání, pálení | překrvení spojivek |
| změna barvy duhovky | pocit písku v oku | eroze na rohovce |
| hyperpigmentace duhovky | ztmavnutí, zesílení řas | uveitida |
| pocit unavených očí | rozmazané vidění | iritida |
| cystoidní makulární edém | makulární edém | iridocyklitida |
| syndrom suchého oka | zánět v přední komoře | keratitida |
| vzhled vpadlého oka | konjunktivitida | blefaritida |
| zarudnutí očních víček | zvýšené slzení | meibomitida |
| periorbitální edém | snížení citlivosti oka | ektropium |
| snížení zrakové ostrosti | edém spojivky | katarakta |
| tvorba krust na víčkách | spojivkové folikuly | fotopsie |
| vnímání aureol kolem světla | herpes simplex oka | oční výtok |

5.1.2 Mydriatika a cykloplegika

Mezi léčiva s mydriatickým nebo cykloplegickým účinkem patří především anticholinergika a sympatomimetika, tedy látky ovlivňující autonomní nervový systém (sympatikus a parasympatikus), který ovládá oba hladké svaly duhovky – *m. sphincter pupillae* a *m. dilatator pupillae*. [1, 34]

Mydriatika i cykloplegika jsou v oftalmologii často používána k nejrůznějším účelům – na oční chirurgické zákroky (viz Obr. 4), vyšetření očního pozadí, stanovení refrakce u dětských pacientů nebo na terapie některých očních zánětů a vad. Obě skupiny léčiv se nejčastěji aplikují lokálně přímo na povrch oka ve formě očních kapek nebo mastí. [1, 34, 35]



Obr. 4 – Oko v mydriáze připravené na operaci [32]

Mydriatika

Mydriáza vzniká stimulací alfa receptorů v *m. dilatator pupillae*, čímž dochází ke kontrakci svalů a k následnému rozšíření zornice, která ale stále v menší míře reaguje na světlo. Většina mydriatik jsou sympatomimetika, tedy agonisté alfa receptorů, která se vážou na tyto receptory a aktivují je. Alfa receptory se nacházejí na *m. dilatator pupillae*, na *m. tarsalis superior* a na hladkých svalech spojivkových cév, proto všechny tyto struktury při aplikaci mydriatik vykazují určitou reakci – rozšíření zornice, zvětšení oční šterbiny a zblednutí spojivky. [2, 34]

Mydriatika jsou používána především při diagnostice, jelikož rozšířená zornice umožňuje lepší přístup k zadnímu segmentu oka, a to např. při oftalmoskopickém vyšetření očního pozadí. Mají ale také terapeutické účinky – jsou indikována k léčbě některých očních zánětů, především uveitid. [17, 27, 34]

Velikost a síla dilatace zornice je závislá nejenom na typu podané látky a její koncentraci, ale i na věku pacienta a na barvě duhovky (tmavší duhovka reaguje méně a pomaleji než ta světlejší). Průměrná doba trvání mydriázy při lokálním podání je něco mezi 4 až 6 hodinami. [34]

Příklady účinných látek – atropin, fenylefrin, skopolamin, homatropin, cyklopentolát, tropikamid a další. [27]

Tato skupina léčiv nepůsobí bohužel jen na oko, ale může mít i systémové vedlejší účinky, které mohou mít ve vzácných případech velmi závažný charakter. K těmto systémovým projevům mydriatik počítáme pocit sucha v ústech, poruchy chování, tachykardii, dezorientaci, nízký krevní tlak, různé psychózy, horečku, subarachnoidální krvácení a další. [27, 34]

K nežádoucím projevům na oku řadíme např. pocit diskomfortu, podráždění nebo pocit pálení, dále pak překrvení spojivky nebo edém očních víček (viz Tab. 9). [27]

Tab. 9 – Přehled nežádoucích účinků mydriatik na oko [vytvořeno dle 27, 34]

| | |
|-----------------------|--|
| zvětšení oční štěrbin | uvolnění pigmentu z epitelu duhovky |
| zblednutí spojivky | snížená kontrastní citlivost |
| zvýšené slzení | zvýšená citlivost na oslnění |
| keratitida | pocit pálení nebo bodání |
| fotofobie | podráždění oka |
| překrvení spojivky | edém očních víček |
| konjunktivitida | zvýšený nitrooční tlak |
| rozmazané vidění | pigmentová tělíska v komorové tekutině |

Cykloplegika

Na rozdíl od mydriatik, která pouze rozšiřují zornici, cykloplegika svým anticholinergním účinkem způsobují úplnou obrnu řasnatého tělíska, čímž oko přechodně ztrácí schopnost akomodace. Mechanismus účinku je následující – cykloplegika blokuji

muskarinové receptory na ciliárním svalu řasnatého tělíska a brání tak jejich vazbě s acetylcholinem, což vede k paralýze svalu. [1, 34]

Důležitou úlohou cykloplegik, kromě terapie některých očních zánětů, je jejich využití při stanovování refrakce u dětí. Dětská akomodační schopnost je velice silná, a tak je možné některé refrakční vady odhalit jen při tzv. rozkapání oka, když paralyzovaná akomodace již není schopna vadu vykorigovat. [1, 34]

Příklady účinných látek – cyklopentolát, atropin, tropikamid, homatropin, skopolamin a další. [34]

Stejně jako mydriatika, i cykloplegika mají několik systémových vedlejších účinků – neklid, dýchací obtíže, sluchové halucinace, podrážděnost, nespavost, zmatení, ztrátu paměti, delirium, paranoiu nebo bezvědomí. A stejně jako mydriatika, mají nežádoucí účinky i na oku – rozmazané vidění, slzení, zarudnutí a další (viz Tab. 10). [27, 34]

Tab. 10 – Přehled nežádoucích účinků cykloplegik na oko [vytvořeno dle 34]

| | |
|-------------------------|----------------------------------|
| rozmazané vidění | akutní glaukom s uzavřeným úhlem |
| ztráta vidění do blízka | změny v hloubce přední komory |
| fotofobie | změny v tloušťce oční čočky |
| suché oko | změny v délce sklivcové komory |
| zvýšený nitrooční tlak | refrakční změny |
| slzení | chemická (umělá) keratitida |
| zarudnutí oka | folikulární konjunktivitida |
| ucpání očních cév | zrakové halucinace |
| dermatitida | pocit pálení a bodání |
| rohovkový edém | drobné krvácení do sliznice |
| okulární edém | povrchová tečkovitá keratitida |

5.1.3 Anti-VEGF preparáty

Zkratkou VEGF se označují cévní endotelové růstové faktory (*vascular endothelial growth factors*), které hrají v lidském organismu důležitou roli v řadě fyziologických procesů (vývoj a funkce ledvin, růst kostí, ženský reprodukční cyklus atd.) a konkrétně v oku mají neuroprotektivní vliv na sítnici a jsou nezbytné pro funkci nervových vláken choriokapilaris. VEGF jsou také silnými stimulanty angiogeneze, což má význam pro rozvoj očních neovaskularizací. Zvýšená aktivita VEGF, způsobená např. hypoxií, vede ke zvýšené propustnosti krevních cév. [17, 36]

V medicínské praxi jsou využívány anti-VEGF preparáty, tedy protilátky blokující cévní endotelové růstové faktory, u několika onemocnění, která jsou spojená s angiogenezí a mohou vést až k úplné ztrátě zraku. Mezi tyto patologické stavy patří zejména vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace, makulární edém při venózní okluzi sítnice, diabetický makulární edém a choroidální neovaskulární membrány vznikající u některých makulárních chorob. [19, 29, 36]

Příklady účinných látek – aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib a další. [29, 36]

Hlavním zdrojem nežádoucích účinků těchto léčiv není samotná účinná látka, ale způsob jejího podávání. Anti-VEGF protilátky se totiž aplikují injekčně přímo do sklivce, kde při narušení celistvosti očního bulbu může dojít např. k endoftalmitidě, odchlípení sítnice nebo nitroočnímu krvácení. Z těchto důvodů je kladen velký důraz na sterilitu používaných nástrojů (injekční stříkačka, víčkový rozvěrač) a také na přesně a pečlivě provedený vpich. Injekčnímu podání anti-VEGF protilátek předchází aplikace mydriatik a lokální anestezie. [27, 36]

Vlivem aplikace látky do intraokulárního prostoru dochází také ke krátkodobému zvýšení nitroočního tlaku, který se po vstřebání vrátí zpět na původní hodnotu. Většinou se tak stane nejpozději do týdne po aplikaci. [27, 36]

Tab. 11 – Přehled nežádoucích účinků spojených s aplikací anti-VEGF preparátů
[vytvořeno dle 27, 36]

| | |
|----------------------|---------------------------|
| poškození rohovky | sklivcové zákalky |
| nitrooční krvácení | zvýšení nitroočního tlaku |
| krvácení do spojivky | odchlípení sklivce |
| bolestivost oka | odchlípení sítnice |
| katarakta | endoftalmitida |
| poškození čočky | punktátní keratitida |

5.1.4 Léčiva používaná při terapii syndromu suchého oka

Syndrom suchého oka patří mezi nejčastější oční komplikace, která se vyskytuje téměř u 1 % lidské populace. Jedná se o multifaktoriální onemocnění způsobující nestabilitu a zvýšenou osmolaritu slzného filmu, pocit diskomfortu, narušení vidění, a může vést k dalšímu poškození oka. Příčin vzniku suchého oka je mnoho. K těm

nejběžnějším se řadí poruchy funkce nebo uzavření vývodů slzné žlázy, Sjögrenův syndrom, poškození povrchu spojivky nebo rohovky, abnormální postavení víček, faktory životního prostředí, nošení kontaktních čoček, některá celková onemocnění (diabetes mellitus), hormonální změny a některé léky (viz Příloha 3). [37, 38, 39, 40]

Nejpoužívanější léčbou suchého oka je náhrada přirozených slz umělými ve formě očních kapek. Cílem této terapie je stabilizace slzného filmu a ochrana povrchu oka před vysycháním a dalším poškozením. [38, 39, 40]

Příklady účinných látek – hyaluronát sodný, polyethylenglykol, karbomer, dexpanthenol, hypromelóza, povidon, karboxymethylcelulóza a další. [39]

Hlavním zdrojem nežádoucích účinků u přípravků na léčbu syndromu suchého oka jsou konzervační látky. Mezi často používané patří benzalkonium-chlorid (BAC), kyselina citrónová, chlorbutanol a thiomersal. Tyto látky prodlužují trvanlivost očních preparátů po otevření, ale zároveň způsobují např. alergické reakce, podráždění oka nebo změny epitelu rohovky, a proto se v dnešní době doporučují a vyrábějí oční přípravky spíše bez takovýchto pomocných látek. [8, 33, 39]

Tab. 12 – Přehled nežádoucích účinků léčiv používaných při terapii syndromu suchého oka [vytvořeno dle 33, 39, 41]

| | |
|----------------------------|--------------------------------|
| podráždění oka | porucha hematookulární bariéry |
| změny rohovkového epitelu | zarudnutí oka |
| poškození endotelu rohovky | pocit svědění nebo pálení |
| alergická reakce | oční edém |
| pocit cizího tělesa | přecitlivělost na světlo |

5.2 Antiepileptika

Antiepileptika jsou předepisována k terapii epileptických záchvatů a bipolární poruchy, dále pak u různých typů bolesti hlavy a migrén, depresí a neuropatických bolestí. [13, 27, 42]

Příklady účinných látek – topiramát, vigabatrin, fenytoin, karbamazepin, gabapentin, fenobarbital, klobazam, stiripentol, sultiam a další. [2, 43]

Jedním z častěji se vyskytujících nežádoucích účinků antiepileptik na oko je sekundární akutní bilaterální glaukom s uzavřeným úhlem, který je spojován s dalšími

očními nálezy (rozmazané vidění, překrvení spojivky, edém rohovky, zúžení přední komory, katarakta, zvýšený nitrooční tlak a poruchy zorného pole). Akutní glaukom s uzavřeným úhlem může také vzniknout jako následek tzv. ciliochoroidální efuze, která způsobí edém oční čočky, posun duhovko-čočkové diafragmy směrem dopředu a rotaci řasnatého tělíska. Těmito procesy dojde ke zmenšení komorových úhlů a zvýšení nitroočního tlaku, což je příčina rozvoje glaukomu. S ciliochoroidální efuzí jsou také spojeny symptomy připomínající migrénu – bolest hlavy, nevolnost, zvracení. [13, 27]

K možným dalším nežádoucím účinkům se řadí např. okulogyrická krize (akutní, mimovolní a často bolestivý spasmus očních svalů), myokymie (koordinované vlnovité svalové záškuby) a oftalmoplegie. [43, 44, 45, 46]

Tab. 13 – Přehled nežádoucích účinků antiepileptik na oko

[vytvořeno dle 13, 27, 43, 47]

| | |
|-----------------------|----------------------------------|
| diplopie | akutní glaukom s uzavřeným úhlem |
| bolest oka | zúžení přední komory |
| edém rohovky | zvýšení nitroočního tlaku |
| katarakta | koncentrické zúžení zorného pole |
| překrvení spojivek | blefarospasmus |
| poruchy funkce zornic | okulogyrická krize |
| slepota | retinální krvácení |
| oftalmoplegie | uveitida |
| spasmus akomodace | skleritida |
| myokymie | teratogenní účinky |
| nystagmus | přechodná myopie |
| mydriáza | ciliochoroidální efuze |
| syndrom suchého oka | edém řasnatého tělíska |

5.3 Antidepressiva

Antidepressiva se používají k léčbě afektivních poruch, ke kterým se řadí různé typy klinických depresí, mánie, bipolární afektivní porucha a úzkost. Základní charakteristikou těchto onemocnění jsou poruchy afektivity, tedy narušení emocionálních reakcí člověka, a poruchy nálady, které mohou být spojeny s řadou dalších symptomů (spánkové poruchy, chuť k jídlu, bolesti hlavy a jiné) [2, 27, 48]

Příklady účinných látek – amitriptylin, fenelzin, klomipralin, trazodon, doxepin, atomoxetin, venlafaxin, citalopram, fluvoxamin a další. [27]

Častými nežádoucími účinky antidepresiv, způsobené zvýšením nitroočního tlaku, jsou mydriáza a v některých případech i cykloplegie. Právě cykloplegie, způsobená parézou řasnatého tělíska, může mít za následek rozmazané vidění, snížení zrakové ostrosti a zhoršení akomodační schopnosti oka. U jedinců s predispozicí mohou antidepresiva zvýšením nitroočního tlaku vyvolat akutní glaukomový záchvat, který doprovází náhle zhoršené vidění, intenzivní bolest postiženého oka a nevolnost. Tento stav, pokud zůstane neléčený, může vést k trvalému poškození zraku a v nejhorším případě k úplné slepotě. [27, 44]

Dalším nežádoucím účinkem je syndrom suchého oka, většinou spojený se sníženou tolerancí na kontaktní čočky a podrážděným okem. Jeho vznik může souviset se sníženou tvorbou slz nebo rozšířenou oční štěrbinou, která urychluje osychání povrchu rohovky. [27, 44]

Antidepresiva mohou způsobit i jevy jako jsou zrakové halucinace, fotofobie, diplopie, zvýšená citlivost na světlo nebo palinopsie, což se projevuje přetrvávajícím viděním paobrazů. [27, 43]

Tab. 14 – Přehled nežádoucích účinků antidepresiv na oko

[vytvořeno dle 27, 44]

| | |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| paréza řasnatého tělíska | strabismus |
| mydriáza, cykloplegie | blefarospasmus |
| zvětšená oční štěrbinou | okulogyrická krize |
| podráždění oka | nystagmus |
| zvýšení nitroočního tlaku | katarakta |
| glaukom s uzavřeným úhlem | zrakové halucinace |
| anizokorie | fotofobie |
| snížená schopnost akomodace | edém očních víček |
| zamlžené vidění | myopie |
| syndrom suchého oka | diplopie |
| snížený pohyb očí ve spánku | periorbitální edém |
| optická neuritida | palinopsie |
| ischemická optická neuropatie | zvýšená citlivost na světlo |
| snížená tolerance na kontaktní čočky | blefarokonjunktivitida |
| snížená tvorba slz | porucha barvocitu |

5.4 Antihypertenziva

Hlavním důvodem pro používání antihypertenziv je vysoký krevní tlak, za který se považuje arteriální tlak dlouhodobě se pohybující nad hodnotami 140/90 mm Hg. Snižováním vysokého krevního tlaku se snižuje také riziko vzniku nebo rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Kromě systémových problémů způsobuje vysoká hypertenze i řadu vážných očních komplikací, mezi které řadíme hypertenzní retinopatii, hypertenzní optickou neuropatii a hypertenzní choroidopatii. Nekontrolovaný vysoký krevní tlak může mít za následek také poškození krevních kapilár na sítnici. [2, 49]

Příklady účinných látek – verapamil, diltiazem, klonidin, enalapril, aliskiren, cilazapril, eprosartan, kaptopril, losartan a další. [2]

Široce využívaná skupina antihypertenziv jsou betablokátory, které způsobují nebo zhoršují syndrom suchého oka, a to snížením sekrece slz, hladiny slzného lysozymu a imunoglobulinu A. Lokálně aplikované betablokátory mohou mít za následek pocit pálení, bolest oka nebo alergickou reakci. Dlouhodobým používáním těchto léčiv může dojít i ke snížení rohovkové citlivosti. [14, 50]

Dalšími skupinami léčiv s antihypertenzními účinky jsou např. inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE), blokátoři kalciových kanálů nebo thiazidová diuretika. Mezi nežádoucí účinky těchto léčiv patří konjunktivitida, periorbitální edém, zhoršené vidění a poruchy barvocitu. [2, 27]

Tab. 15 – Přehled nežádoucích účinků antihypertenziv na oko

[vytvořeno dle 14, 27, 50, 51]

| | |
|--|---------------------------|
| makulární edém | depozita na rohovce |
| optická neuritida | depozita v čočce |
| snížená sekrece slz | snížená citlivost rohovky |
| snížená hladina slzného lysozymu | pocit pálení |
| snížená hladina slzného imunoglobulinu A | bolest oka |
| alergická reakce | snížení nitroočního tlaku |
| zrakové halucinace | zhoršené vidění |
| syndrom suchého oka | konjunktivitida |
| poruchy barvocitu | periorbitální edém |
| akutní glaukom s uzavřeným úhlem | keratopatie |
| kopřivka na kůži kolem očí | bilaterální retinitida |

5.5 Antiarytmika

Antiarytmika jsou léčiva indikovaná k terapii srdečních arytmií a také k prevenci jejich opakování. Definuje se několik typů srdečních arytmií. Mezi nejběžnější patří tachykardie (abnormálně rychlý rytmus) a bradykardie (abnormálně pomalý rytmus). Další dělení arytmií se odvíjí od místa jejich vzniku (např. komorová nebo supraventrikulární). [27, 52]

Příklady účinných látek – amiodaron, propranolol, digoxin, chinidin, lidokain, flekainid, sotalol, ivabradin, ibutilid a další. [2, 27]

Nežádoucím účinkem, který se projeví u téměř všech pacientů s antiarytmickou léčbou, jsou zlatá nebo okrová depozita na povrchu rohovky uspořádaná do tvaru víru (vortexová keratopatie) (viz Obr. 5). Velmi často se také vyskytují změny na očním víčku (podráždění, zánět podkožní tkáň, kopřivka, tečkovité krvácení do kůže, edém) nebo na jeho okraji (ztráta očních řas nebo chalazion). [13, 27, 53]



Obr. 5 – Vortexová keratopatie způsobená amiodaronem [53]

Nejzávažnějším prokázaným vedlejším účinkem na oko je optická neuropatie, která je spojená s nepředvídatelným počátkem, pomalou progresí, edémem optického disku a možnou oboustrannou ztrátou zraku. Vysazením antiarytmického léčiva bohužel není zaručena obnova zrakových funkcí. [27]

Vzácnějšími komplikacemi, které mohou u antiarytmik nastat, jsou zánětlivý pseudotumor očnice (spojený s poruchou hybnosti oční koule a bolestivostí očnice), pseudotumor cerebri a myasthenia gravis. Pseudotumor cerebri neboli idiopatická nitrolební hypertenze může mít za následek edém papily zrakového nervu, bolest hlavy, přechodnou ztrátu zraku trvající několik vteřin a horizontální binokulární diplopii. Myasthenia gravis je léčitelné autoimunitní onemocnění, které ovlivňuje funkci nervosvalové ploténky kosterních svalů (narušuje přenos vzruchu mezi nervem a svalovou buňkou) a mezi její oční projevy patří ptóza, diplopie a funkční abnormality zornice. [13, 43, 54, 55]

Tab. 16 – Přehled nežádoucích účinků antiarytmik na oko

[vytvořeno dle 13, 27, 43, 53]

| | |
|---|------------------------|
| blefarokonjunktivitida | pseudotumor cerebri |
| oslnění | autoimunitní reakce |
| mlhavé až rozmazané vidění | optická neuropatie |
| zvýšená citlivost na světlo | papilární edém |
| pigmentace kůže kolem oka | vortexová keratopatie |
| endokrinní orbitopatie | barevné halo efekty |
| neprůhlednost přední plochy čočky | neuritida |
| tvorba vředů na rohovce | mnohačetný chalazion |
| ztráta očních řas a obočí | syndrom suchého oka |
| nearterická forma ischemické neuropatie zrakového nervu | ztráta zraku |
| tuková depozita v epitelu rohovky nebo spojivky | zhoršené vidění |
| žlutobílá tečkovitá depozita na povrchu čočky | přechodná diplopie |
| poruchy barvocitu (dyschromatopsie) | zrakové halucinace |
| změny na očním víčku | fotofobie |
| zánětlivý pseudotumor očnice | snížený nitrooční tlak |
| přední granulomatózní uveitida | slzení |
| snížená schopnost akomodace | myasthenia gravis |

5.6 Nesteroidní protizánětlivá léčiva (antiflogistika)

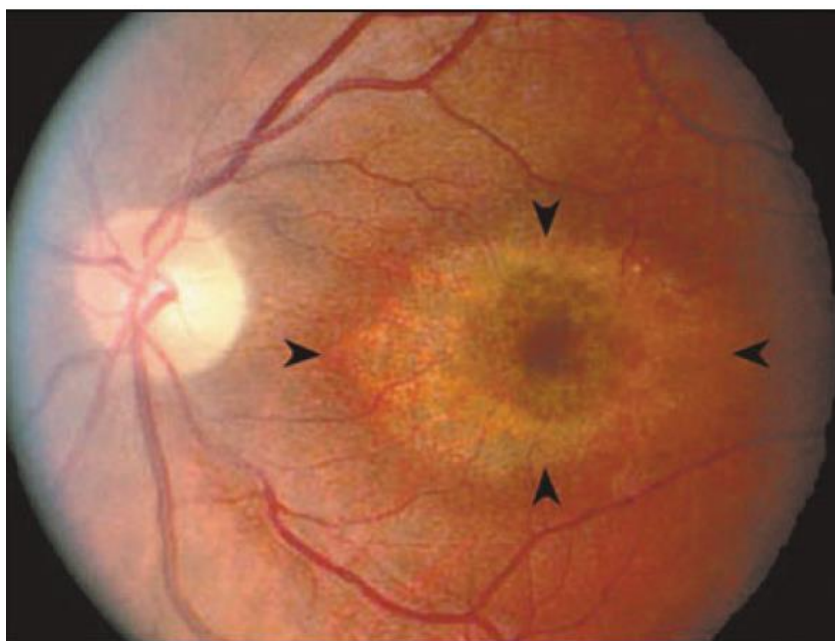
Nesteroidní protizánětlivá léčiva, jinak označovaná jako nesteroidní antiflogistika (NSA), mají hned několik mechanismů účinku. Působí totiž nejen proti zánětům, ale i proti horečce a bolesti, a jsou hojně využívána např. při bolestivé menstruaci nebo při léčbě osteoporózy a revmatoidní artritidy. Jako kapky, mastičky nebo intraokulární injekce jsou NSA používána po očních operacích, na léčbu cystoidního makulárního edému, episkleritidy a dalších zánětů. [2, 27]

Příklady účinných látek – kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak, piroxikam, indometacin, nabumeton, meloxicam, celekoxib a další. [2]

Nežádoucí účinky nesteroidních antiflogistik se často manifestují na rohovce, kde způsobují povrchová depozita, depozita v buňkách epitelu, neprůhlednosti v Bowmanově a Descemetově membráně nebo rohovkové neovaskularizace. [27, 33, 53]

Dalším nežádoucím projevem NSA je rozmazané vidění způsobené přechodnou myopizací oka, které má několik možných mechanismů vzniku, je způsobeno např. edémem čočky nebo řasnatého tělíska, posunem duhovko-čočkové diafragmy směrem dopředu nebo spasmem akomodace. [13, 14]

Dlouhodobá léčba nesteroidními antiflogistiky může mít za následek změny pigmentace na sítnici, konkrétně v makulární oblasti, kde se tyto změny projeví jako makulopatie typu „bull’s eye“ (viz Obr. 6). [27, 53]



Obr. 6 – Makulopatie typu „bull’s eye“ [15]

Lokální aplikace těchto léčiv se projevuje podrážděním oka, zpomalením regenerace rohovkového epitelu a, při současném užívání systémových NSA, zvyšuje riziko krvácení. [33]

Tab. 17 – Přehled nežádoucích účinků NSA na oko

[vytvořeno dle 13, 14, 27, 33, 53, 56]

| | |
|-------------------------------|--|
| poruchy zorného pole | centrální nebo centrocekální skotomy |
| konjunktivitida | přechodný zánět spojivek |
| neovaskularizace rohovky | zpomalení regenerace rohovkového epitelu |
| podráždění oka | zvýšené riziko krvácení |
| přechodná myopie | edém řasnatého tělíska |
| edém čočky | posun duhovko-čočkové diafragmy dopředu |
| spasmus akomodace | rozmazané nebo mlhavé vidění |
| diplopie | keratopatie |
| depozita v rohovce a čočce | neprůhlednosti v Bowmanově membráně |
| retinopatie | neprůhlednosti v Descemetově membráně |
| makulopatie typu „bull’s eye“ | barevné halo efekty |
| poruchy barvocitu | snížená zraková ostrost |
| makulární edém | pigmentace a ztenčování sítnice |
| edém očních víček | zvýšená citlivost na světlo |
| syndrom suchého oka | okulární nebo periorbitální edém |
| pseudotumor cerebri | optická nebo retrobulbární neuritida |
| katarakta | edém papily zrakového nervu |
| zvýšený nitrooční tlak | alergická kontaktní dermatitida |

5.7 Kortikosteroidy

Kortikosteroidy jsou široce využívány k léčbě zánětlivých stavů, autoimunitních onemocnění a při alergických reakcích. [27]

Příklady účinných látek – hydrokortison, prednison, dexametazon, betametazon, budesonid, fludrokortison, triamcinolon, flutikason a další. [27]

Systémové užívání kortikosteroidů má několik očních projevů např. šedý zákal, konkrétně zadní subkapsulární kataraktu. Dalším nežádoucím efektem při dlouhodobé terapii je zvýšení nitroočního tlaku z důvodu hromadění glykosaminů v trabekulární trávčíně komorového úhlu, což vede ke zpomalení odtoku komorové tekutiny a vzniká tak glaukom s otevřeným úhlem. Používání kortikosteroidů má také vliv na hladinu cukru v krvi, což vede ke změnám refrakce, ve většině případů k myopizaci oka. Tyto změny se projevují především zhoršeným viděním a snížením zrakové ostrosti. [14, 27, 50]

Důležitým účinkem kortikosteroidů je imunosuprese, které se využívá právě u autoimunitních onemocnění, ale která na druhou stranu snižuje odolnost vůči očním

infekcím a zvyšuje tak riziko jejich vzniku. Toto riziko je větší především u lokální aplikace, kde mohou vznikat různé herpetické nebo plísňové infekce. [27, 43]

Tab. 18 – Přehled nežádoucích účinků kortikosteroidů na oko

[vytvořeno dle 14, 27, 43, 50]

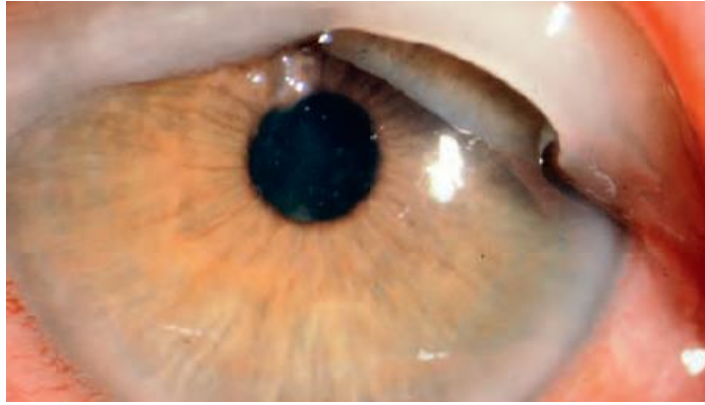
| | |
|----------------------------------|--|
| zadní subkapsulární katarakta | herpetické nebo plísňové infekce rohovky |
| větší riziko zánětů | snížení odolnost k infekcím |
| pseudotumor cerebri | změny refrakce |
| zvýšený nitrooční tlak | myopizace oka |
| snížení odtoku komorové tekutiny | atrofie kůže očních víček |
| glaukom | snížení zrakové ostrosti |
| zánět spojivek | mydriáza |
| edém sítnice | poruchy zorného pole |
| retinální krvácení | centrální serózní retinopatie |

5.8 Antibiotika

Jako antibiotika se označují antibakteriální látky, jejichž cílem je zastavení růstu nebo úplné zničení patogenu v lidském organismu. Jejich velkou výhodou je minimální toxicita vůči organismu a vysoká a cílená účinnost vůči patogenu. Tato skupina léčiv se používá při mnoha onemocněních a patologických stavech, např. pooperačně, při nejrůznějších zraněních nebo chirurgických zákrocích, kde hrozí vznik infekce (např. extrakce zubu), nebo při léčbě bakteriálních infekcí. Vzhledem k možnému vzniku bakteriální rezistence se hojně používají i kombinace několika antibiotik najednou pro dosažení širšího spektra účinku (tzv. širokospektrá antibiotika). [2, 27]

Příklady účinných látek – bacitracin, ampicilin, aztreonam, vankomycin, ciprofloxacin, oxacilin, cefepim, trimetoprim, azitromycin, chloramfenikol, doxycyklin, linezolid, ciprofloxacin, kolistin, mupirocin a další. [2]

Lokálně aplikovaná antibiotika mohou mít hned několik nežádoucích vedlejších účinků. Velmi častý je pocit pálení a svědění oka, podráždění kůže kolem očí nebo zpomalené hojení rohovkového epitelu. Vzácněji může docházet ke tvorbě vředů na rohovce, vzniku spojivkových pseudomembrán (sražený zánětlivý výpotek adheující k epitelu postižené spojivky – viz Obr. 7) a papilární keratokonjunktivitidě. [17, 27, 53]



Obr. 7 – Spojivková pseudomembrána [32]

Dalším projevem antibiotik, systémových i lokálních, může být vznik epiteliálních nebo subepiteliálních depozit v rohovce, která v některých případech zapříčiňují rozmazané vidění a snížení zrakové ostrosti. [53]

Velmi závažným problémem, který mohou antibiotika vyvolat, je Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS). Toto akutní zánětlivé onemocnění kůže a sliznic, pro který je charakteristický hnisavý zánět spojivek spojený s keratopatií, se dále projevuje jizevnatými změnami rohovky, tvorbou žlutobělavých membrán, neovaskularizací a syndromem suchého oka, a může skončit i úplnou slepotou. [14, 17]

Tab. 19 – Přehled nežádoucích účinků antibiotik na oko
[vytvořeno dle 14, 15, 27, 43, 53, 56]

| | |
|-------------------------------|--|
| fotofobie | bilaterální poruchy zorného pole |
| zrakové halucinace | centrální nebo cekocentrální skotomy |
| poruchy motility | edém papily zrkového nervu |
| okulogyrická krize | zblednutí papily zrkového nervu |
| edém řasnatého tělíska | myopizace oka (myopický shift) |
| optická neuropatie | Stevensův-Johnsonův syndrom |
| poruchy barvocitu | periorbitální hyperpigmentace |
| diplopie | žlutohnědé zbarvení spojivky |
| konjunktivitida | povrchové tečkovité léze na rohovce |
| keratopatie | spojivkové inkluze |
| keratitida | zpomalení regenerace rohovkového epitelu |
| tvorba vředů na rohovce | spojivkové pseudomembrány |
| rozmazané vidění | papilární keratokonjunktivitida |
| snížená zraková ostrost | rohovková subepiteliální depozita |
| makulopatie typu „bull’s eye“ | bílá až šedá depozita v epitelu rohovky |
| pigmentace spojivky | hnědá depozita v dolní části rohovky |
| podráždění kůže kolem očí | pocit pálení a svědění |

5.9 Antihistaminika

Principem působení antihistaminik je útlum funkce histaminu v organismu, a proto se využívají hlavně při alergických a zánětlivých stavech, při alergické rýmě, alergické konjunktivitidě, kopřivce nebo při anafylaktickém šoku. [2, 27]

Příklady účinných látek – cetirizin, dimetinden, bilastin, ketotifen, prometazin, bisulepin, emedastin, moxastin, hydroxyzin, loratadin a další. [2]

Mezi známé nežádoucí účinky antihistaminik se řadí rozmazané vidění, pupilární změny (anizokorie, mydriáza), snížená tolerance na kontaktní čočky, a především syndrom suchého oka. [27, 57]

Tab. 20 – Přehled nežádoucích účinků antihistaminik na oko

[vytvořeno dle 27, 35, 43, 57]

| | |
|--------------------|--------------------------------------|
| pupilární změny | snížená tolerance na kontaktní čočky |
| mydriáza | akutní glaukom s uzavřeným úhlem |
| anizokorie | bilaterální edém rohovky |
| poruchy akomodace | syndrom suchého oka |
| rozmazané vidění | zhoršený světelný odraz od sítnice |
| okulogyrická krize | snížená zraková ostrost |

5.10 Hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce je jednou z nejúčinnějších metod na kontrolu těhotenství, ale běžně se používá i při menopauze a nepravidelném nebo bolestivém menstruačním krvácení. Nejčastěji se užívají perorální kontraceptiva, která obsahují kombinace ženských pohlavních hormonů – estrogenů a gestagenů. [2]

Příklady účinných látek – estradiol, progesteron, mestranol, desogestrel, lynesterol a další. [2]

Právě kvůli abnormální, a v některých případech i proměnlivé a nestálé, hladině ženských pohlavních hormonů, kterou hormonální antikoncepce vyvolávají, dochází k nežádoucím projevům nejen na oku. Při užívání orální antikoncepce můžeme pozorovat např. zhoršení vidění vlivem změny zakřivení rohovky, při kterém dochází k myopizaci oka nebo k rozvoji nepravidelného astigmatismu. [50, 58, 59]

Ženské pohlavní hormony mají také vliv na povrch rohovky, na spojivku, na retinální pigmentový epitel a na kvalitu sekretu Meibomských žláz, čímž způsobují syndrom suchého oka a snížení tolerance na kontaktních čočky. [50, 59]

Dalším závažným nežádoucím účinkem je několikanásobně vyšší riziko vzniku žilní trombózy. Toto riziko se na oku může projevit jako venózní okluze sítnice, která postihuje centrální retinální věnu nebo její větve, a může vést k těžkým poškozením zraku. [17, 56, 58]

Tab. 21 – Přehled nežádoucích účinků hormonální antikoncepce na oko
[vytvořeno dle 43, 50, 56, 60]

| | |
|---------------------------|--------------------------------------|
| vaskulární okluze sítnice | syndrom suchého oka |
| retinální edém | změny rohovkového zakřivení |
| retrobulbární neuritida | myopizace oka |
| uveitida | vznik nepravidelného astigmatismu |
| pseudotumor cerebri | snížená tolerance na kontaktní čočky |

5.11 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou základem léčby onemocnění, při kterých dochází ke zvýšené resorpci kostní tkáně jako jsou různé typy osteoporózy (juvenilní, postmenopauzální nebo senilní), Pagetova nemoc kostí, *osteogenesis imperfecta* (tzv. nemoc křehkých kostí), hyperkalcémie a kostní metastázy. [2, 13]

Příklady účinných látek – alendronát, pamidronát, klodronát, risedronát, ibandronát, zoledronát a další. [2]

Užívání bisfosfonátů je spojeno se vznikem očních zánětů jako je skleritida, episkleritida, konjunktivitida, uveitida, iritida a retrobulbární neuritida. Tyto záněty mohou mít řadu různých symptomů – pronikavou bolest oka, fotofobii, rozmazané vidění, periorbitální změny, glaukom, narušení struktury oční koule, sklerální edém, zarudnutí spojivky, keratitidu, kataraktu, odchlípení sítnice (viz Obr. 8) nebo úplnou ztrátu vidění. Pokud dojde ke vzniku zánětu je nezbytné ho začít co nejdříve léčit, protože neléčený oční zánět může rychle progredovat a způsobit tak dlouhotrvající komplikace, které jsou v některých případech nevratné a mohou vyústit až v úplnou slepotu. [13, 17, 60]



Obr. 8 – Částečné odchlípení sítnice [32]

Tab. 22 – Přehled nežádoucích účinků bisfosfonátů na oko
[vytvořeno dle 13, 60]

| | |
|---------------------------|---|
| iritida | přední nebo zadní uveitida |
| rozmazané vidění | uveitida |
| bolest očí | skleritida |
| fotofobie | episkleritida |
| podráždění očí | periokulární edém |
| konjunktivitida | edém očních víček |
| žlutavé vidění | zrakové halucinace |
| diplopie | retrobulbární neuritida |
| glaukom | obrna hlavových nervů |
| ptóza | edém papily zrkového nervu |
| zarudnutí spojivky | prominující krevní cévy na spojivce |
| citlivost na jasné světlo | bílé krvinky plující v komorové tekutině |
| zhoršené vidění | částečná nebo úplná ztráta zraku |
| depozita na rohovce | odchlípení sítnice |
| katarakta | strukturální poškození oční koule |
| sklerální edém | pronikavá bolest oka zhoršující se v noci |
| ztenčování bělimy | makulární edém |

5.12 Retinoidy

Retinoidy jsou syntetické deriváty vitamínu A, které se používají především v dermatologii k léčbě různých druhů akné (*acne vulgaris*, nodulární akné) a psoriáz, a to ve formě tabletek nebo mastí. Další využití našly u terapie některých druhů rakoviny např. u rakoviny kůže a u leukémie, kde mohou vyvolat ústup onemocnění. [13, 61]

Příklady účinných látek – isotretinoin, adapalen, bexaroten, tretinoin a další. [61]

Užívání retinoidů ovlivňuje funkci Meibomských žlázek, což vede ke změnám ve složení slzného filmu a ke snížení jeho kvality z důvodu ztenčování lipidové vrstvy. Důsledkem tohoto stavu je oční diskomfort, snížená tolerance kontaktních čoček, možný rozvoj syndromu suchého oka, blefarokonjunktivitida nebo přechodně rozmazané vidění a změny refrakce. Prokázaným nežádoucím účinkem retinoidů je zvýšený nitrolební tlak (pseudotumor cerebri), který může souviset s poruchami vidění, diplopií nebo bolestí hlavy. [13, 14, 57]

Velmi vážné následky mohou mít retinoidy u těhotných žen, kde působí teratogenně na plod a mohou tak způsobit vznik vývojových vad nejen na oku. [13, 61]

Tab. 23 – Přehled nežádoucích účinků retinoidů na oko

[vytvořeno dle 13, 14, 33, 57]

| | |
|-------------------------|---------------------------------------|
| exoftalmus | infiltráty v oblasti limbu |
| glaukom | abnormální funkce zornice |
| keratokonus | snížená schopnost akomodace |
| narušení sklivce | ztráta periferního zorného pole |
| katarakta | subkonjunktivální krvácení |
| iritida | bílošedá depozita ve stromatu rohovky |
| skleritida | blefarokonjunktivitida |
| zhoršené vidění | neprůhlednosti v rohovce |
| bolest hlavy | snížená adaptace na tmu |
| keratitida | snížená tolerance na kontaktní čočky |
| syndrom suchého oka | přechodně rozmazané vidění |
| oční diskomfort | přechodné změny refrakce (myopizace) |
| fotofobie | zvýšená osmolarita slzného filmu |
| poruchy barvocitu | atrofie Meibomských žlázek |
| diplopie | pseudotumor cerebri |
| edém očních víček | teratogenní oční abnormality |
| spojivkové krvácení | tvorba vředů na rohovce |
| zhoršení nočního vidění | edém papily zrakového nervu |
| retinopatie | neovaskularizace rohovky |

5.13 Léky na poruchu erekce

Poruchy erekce patří k nejčastějším sexuálním dysfunkcím u mužů a na jejich vzniku se podílí mnoho faktorů, např. věk, obezita, vysoký krevní tlak nebo psychika. Tato léčiva fungují na principu inhibice fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5), která se nachází

v *corpus cavernosum* (topořivé těleso penisu). V menší míře inhibují také fosfodiesterázu typu 6 (PDE-6) nacházející se v sítnici, čímž způsobují vedlejší účinky právě na oku. Případné negativní účinky se projeví většinou během několika hodin po podání léčiva a riziko jejich vzniku je závislé především na velikosti dávky. [2, 13, 43, 62]

Příklady účinných látek – sildenafil, tadalafil, vardenafil a další. [2]

Mezi známé nežádoucí účinky se řadí poruchy barvocitu a vnímání barev (vidění s modrým nádechem), rozmazané vidění, změny v citlivosti na světlo (zvýšená citlivost především na světelné záblesky) a fotofobie. Vážnější následky mohou nastat u jedinců, u kterých je zvýšené riziko vzniku nearterické formy ischemické neuropatie zrakového nervu (NAION) nebo u jedinců, kteří toto onemocnění již prodělali. Tam platí kontraindikace na tato léčiva. [13, 62]

Tab. 24 – Přehled nežádoucích účinků léků na poruchy erekce na oko

[vytvořeno dle 13, 62]

| | |
|-------------------------|--|
| bolest hlavy | poruchy zorného pole |
| poruchy vidění | edém papily zrakového nervu |
| snížená zraková ostrost | bolest při pohybu oka |
| poruchy barvocitu | narušený pupilární reflex |
| rozmazané vidění | porušená funkce zornice |
| zarudnutí oka | snížená vnímavost na světlo |
| fotofobie | vidění s modrým nádechem |
| zvýšený nitrooční tlak | NAION |
| překrvení spojivek | zhoršená vnímavost barev |
| mydriáza | zvýšená citlivost na světelné záblesky |
| zhoršený krevní průtok | subkonjunktivální krvácení |

5.14 Antipsychotika

Antipsychotika, jinak označovaná jako neuroleptika, se používají k léčbě psychóz, mezi které se řadí především schizofrenie. Akutně se antipsychotika podávají v případech, kdy je třeba pacienta okamžitě zklidnit, a v dlouhodobé terapii jsou předepisována jako prevence relapsu schizofrenie. [2, 51]

Příklady účinných látek – chlorpromazin, melperon, klozapin, risperidon, flupentixol, ziprasidon, sertindol, sulpirid, kariprazin a další. [2]

Častými vedlejšími projevy antipsychotik jsou nejrůznější depozita v očních strukturách. Tato depozita se mohou tvořit ve všech vrstvách rohovky (v rohovkovém epitelu se hnědobílá depozita seskupují do tvaru víru), v čočce, na sítnici (krystalická depozita) nebo na očních víčkách (pigmentová depozita). [14, 53]

Užíváním antipsychotických léčiv může dojít také k rozvoji pigmentové retinopatie, která je spojená se sníženou zrakovou ostrostí a poruchou nočního vidění. Akutní forma retinopatie se projevuje edémem sítnice, překrvením optického disku a náhlou ztrátou zraku. U chronické formy se objevuje roztroušený pigment v centrální části sítnice, což může vést až k výpadkům v zorném poli – přesněji k paracentrálním nebo pericentrálním skotomům. [14, 51]

Tab. 25 – Přehled nežádoucích účinků antipsychotik na oko

[vytvořeno dle 44, 47, 51, 53, 56]

| | |
|-------------------------|---|
| dystonie očních svalů | chronické změny na čočce |
| okulogyrická krize | zvýšená citlivost fotoreceptorů na světlo |
| mydriáza, cykloplegie | pigmentace rohovky, čočky a spojivky |
| zvýšený nitrooční tlak | snížená zrakové ostrosti |
| epiteliální keratopatie | vidění s hnědým nádechem |
| pigmentová retinopatie | retinální edém |
| granulární retinopatie | překrvení papily zřakového nervu |
| zhoršené vidění za tmy | paracentrální nebo pericentrální skotomy |
| noční slepota | progresivní chorioretinopatie |
| poruchy motility | rozmazané vidění |
| syndrom suchého oka | poruchy nebo ztráta akomodace |
| výpadky zorného pole | depozita v rohovce a čočce |
| nystagmus | krystalická depozita na sítnici |
| poruchy barvocitu | pigmentová depozita na očních víčkách |
| edém rohovky | přední subkapsulární katarakta |
| fotofobie | ztráta vidění |

5.15 Antidiabetika

Diabetes mellitus (cukrovka) má dva typy – 1. a 2. typ. Diabetes mellitus 1. typu vzniká náhle, většinou v dětském věku a je charakterizován naprostou absencí inzulínu v těle. Naproti tomu diabetes mellitus 2. typu vzniká později v životě (obvykle po 40. roce), inzulín je ve většině případů produkován normálně, ale lidský organismus ho není schopen správně a v plné míře zpracovat, a právě u 2. typu jsou využívána antidiabetika,

většinou podávána orálně. Principem léčby je stimulace slinivky břišní, která hormon inzulin produkuje. [2, 27, 63]

Příklady účinných látek – tolbutamid, glyburid, metformin, a další. [27]

Hlavním mechanismem antidiabetik je snižování krevní glykémie, což přímo souvisí s očními vedlejšími účinky. Změny hladiny cukru v krvi totiž ovlivňují refrakci. Mohou nastat menší změny refrakce při drobném kolísání krevního cukru, ale při větších výkyvech (např. při neléčené nebo ještě nezjištěné cukrovce) se hodnota refrakce může během několika týdnů změnit až o 2 dioptrie. Při poklesu hladiny cukru dochází k hypermetropizaci oka a při zvýšení hladiny nastává myopizace. [27, 50]

Dalšími nežádoucími projevy jsou poruchy barvocitu (především ve žlutomodré oblasti), snížená schopnost akomodace a osmotické změny v čočce, dále pak makulární edém nebo dokonce optická nebo retrobulbární neuritida. [27, 50]

Tab. 26 – Přehled nežádoucích účinků antidiabetik na oko [vytvořeno dle 27, 50]

| | |
|----------------------|--------------------------------------|
| změny refrakce | optická nebo retrobulbární neuritida |
| myopizace oka | poruchy barvocitu |
| hypermetropizace oka | snížená schopnost akomodace |
| makulární edém | změny osmotických poměrů v čočce |

5.16 Antikoagulancia

Antikoagulancia jsou indikována při léčbě hlubokých žilních trombóz, plicních embolií, cévních mozkových příhod nebo infarktu myokardu. Jejich cílem je prevence vzniku krevní sraženiny nebo zastavení růstu již vytvořeného trombu. [2, 27]

Příklady účinných látek – heparin, lepirudin, apixaban, warfarin, dalteparin, sulodexid, bivalirudin, kaplacizumab, defibrotid a další. [2, 27]

Nejběžnějším vedlejším účinkem antikoagulační léčby je spontánní krvácení. Na oku může tato systémová léčba způsobit krvácení v jakékoli oblasti – např. na sítnici, do cévnatky nebo sklivcové dutiny. Dále může nastat krvácení do přední komory oka (hyféma) nebo do orbity a retrobulbárního prostoru. [14, 27]

Tab. 27 – Přehled nežádoucích účinků antikoagulancií na oko

[vytvořeno dle 14, 27, 56]

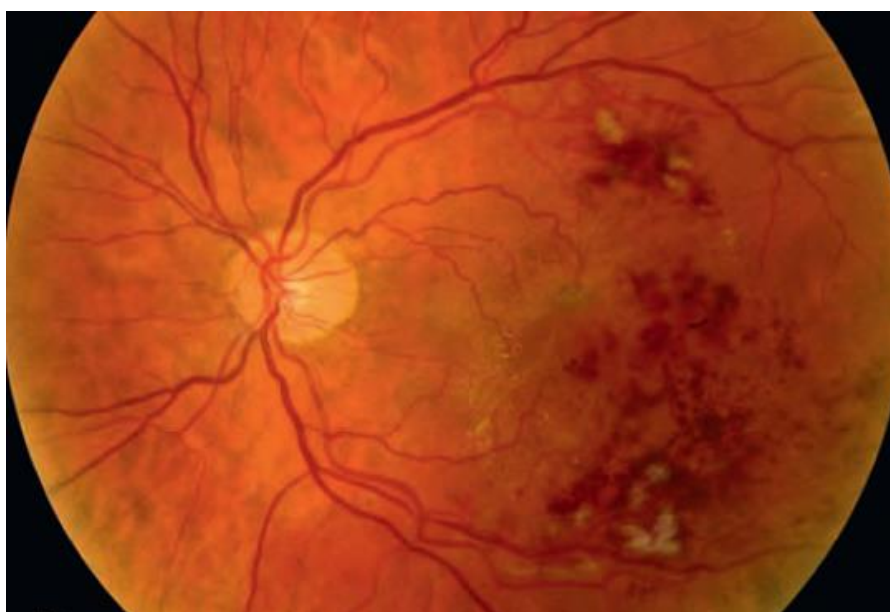
| | |
|---|--|
| zvýšené riziko krvácení do očníce spontánní hyféma | zvýšené riziko krvácení do nitroočních struktur riziko krvácení do retrobulbárního prostoru |
|---|--|

5.17 Cytostatika

Cytostatika jsou látky, které se používají u terapie nádorových onemocnění. Nádor je charakterizován jako zvětšující se shluk buněk, které nekontrolovatelně rostou, ztratily schopnost specializovat se, prorůstají do zdravé tkáně a mohou migrovat (tvoří metastázy). Cytostatických léčiv se v praxi používá mnoho druhů s odlišným chemickým složením, většinou jsou doplňována radioterapií a chirurgickým vyjmutím nádoru. [2, 64]

Příklady účinných látek – cyklofosamid, metotrexát, merkaptopurin, gemcitabin, vinblastin, docetaxel, etoposid, mitomycin, rituximab, anagrelid a další. [2]

Vzhledem ke své variabilitě a odlišnostech v chemické struktuře mohou cytostatika způsobovat celou škálu nežádoucích účinků. Od těch méně vážných (rozmazané vidění, snížení zrakové ostrosti, nadměrné slzení a další) až po ty nejzávažnější (nekróza a infarkt sítnice, kortikální slepota, obrna očních svalů nebo okluze sítnicových cév – viz Obr. 9). [43, 53]



Obr. 9 – Akutní arteriální okluze sítnice [32]

Tab. 28 – Přehled nežádoucích účinků cytostatik na oko

[vytvořeno dle 43, 53, 56]

| | |
|--------------------------|--|
| nekróza sítnice | edém papily zrakového nervu |
| infarkt sítnice | poškození zrakového nervu |
| eroze na rohovce | stenóza slzných bodů |
| jizevnaté ektropium | stenóza slzných kanálků |
| nadměrné slzení | periorbitální edém |
| ptóza | obrna očních svalů |
| díplonie | porušení funkce zornice |
| bolest očí | snížení citlivosti rohovky |
| konjunktivitida | kortikální slepota |
| keratitida | fotopsie |
| lagoftalmus | cystoidní makulární edém |
| noční slepota | okluze sítnicových cév |
| retinopatie | edém sítnice |
| keratopatie | výpotek na sítnici |
| oslnění | bilaterální ischemická optická neuropatie |
| rozmazané vidění | zadní subkapsulární katarakta |
| fotofobie | subepiteliální depozita v rohovce |
| pocit cizího tělíska | snížení zrakové ostrosti |
| zánět spojivek | krystalická depozita kolem makuly |
| syndrom suchého oka | granulární změny v pigmentovém epitelu sítnice |
| bolestivý blefarospasmus | snížená kontrastní citlivost |

5.18 Vybraná bylinná léčiva a doplňky stravy

Nejrůznější bylinná léčiva nebo doplňky stravy používají více než 2/3 světové populace, ať už ve formě čajů, tabletek, masťů nebo odvarů. Velká část především bylinných přípravků má nežádoucí účinky na oko (viz Tab. 29), a to hlavně při lokální aplikaci ve formě např. výplachů nebo obkladů. Nežádoucí účinky mohou být také způsobeny interakcemi mezi bylinnými a běžně předepisovanými léčivy, jelikož téměř polovina pacientů jejich užívání nehlásí svému lékaři, a tak nelze těmto interakcím zabránit. V případě doplňků stravy (např. vitamínů) se nežádoucí účinky objevují především při jejich nadměrném užívání. [13, 33, 65]

Častým problémem léčivých bylin nebo obecně rostlin, které se běžně sbírají a konzumují, je také možnost jejich nevědomého požití. Mohou být obsaženy v bylinné čajové směsi nebo součástí jídla jako koření. [13, 33, 65]

Tab. 29 – Přehled vybraných bylinných léčiv a doplňků stravy a jejich nežádoucí účinky na oko [vytvořeno dle 13, 33, 47, 65]

| | |
|--|--|
| kantaxantin | depozita v sítnici, hlavně kolem makuly (orální podání) krystalická retinopatie změny vidění změny v adaptaci na tmu snížená zraková ostrost |
| heřmánek pravý (<i>Matricaria camomilla</i>) | alergická konjunktivitida (lokální podání) podkožní edém |
| durman obecný (<i>Datura stramonium</i>) | mydriáza (lokální podání) syndrom suchého oka |
| třapatka nachová (<i>Echinacea purpurea</i>) | alergická konjunktivitida podráždění oka syndrom suchého oka |
| jinan dvoulaločný (<i>Ginkgo biloba</i>) | spontánní krvácení do přední komory retinální nebo retrobulbární krvácení |
| lékořice lysá (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) | vazospasmus krevních cév oka poruchy zraku, přechodná ztráta zraku vliv na zrakový nerv |
| vitamín A (retinol) | poruchy vidění (při vysokých dávkách) nitrolební hypertenze (při vysokých dávkách) |
| brukev černá (<i>Brassica nigra</i>) | podráždění rohovky a spojivky (její výpary) alergická reakce |
| pryšec chvojka (<i>Euphorbia cypurissias</i>) | bolestivý edém očních víček a spojivky (přímý kontakt) alergická konjunktivitida neprůhlednosti nebo defekty rohovky poškození rohovkového epitelu |
| andira brazilská (<i>Andira araroba</i>) | bolestivé podráždění kůže kolem očí konjunktivitida podráždění spojivky |
| jitrocel vejčitý (<i>Plantago ovata</i>) | alergická konjunktivitida kopřivka |
| pepřovník opojný (<i>Piper methysticum</i>) | narušená schopnost akomodace syndrom suchého oka |
| niacin (vitamín B ₃) (kyselina nikotinová) | cystoidní makulární edém syndrom suchého oka rozmazané vidění, poruchy vidění edém, změna barvy očních víček ztráta očních řas a obočí povrchová tečkovitá keratitida exoftalmus |
| jasmínovec vřdyzelený (<i>Gelsemium sempervirens</i>) | diplopie „těžká“ oční víčka abnormální oční pohyby |
| chlorella | fotosenzitivita |

ZÁVĚR

Součástí této bakalářské práce je představení oboru obecné farmakologie a charakteristika nežádoucích účinků, dále se zde nachází stručná anatomie, fyziologie a histologie oka a detailně popsané možné cesty průchodu léčiva do nitroočních struktur. Hlavní část této práce se zabývá vybranými skupinami léčiv, včetně bylinných léčiv a doplňků stravy, a jejich vlivem na oko a vidění.

Tato práce shrnuje více než dvacet pět odborných článků, které se věnují tématu vlivu léčiv na jednotlivé oční struktury a na proces vidění. Tyto články potvrzují, že mnoho v praxi běžně používaných léčiv oko a vidění skutečně ovlivňují, a proto je třeba, aby měl optometrista o této problematice přehled. K tomuto přehledu slouží tabulky, které byly pro tuto práci vytvořeny za použití vybraných odborných textů.

Po přečtení a zpracování vybraných odborných článků mohu konstatovat, že mezi skupiny léčiv s největším počtem možných nežádoucích očních účinků patří např. antiglaukomatika, psychotropní léčiva (antipsychotika a antidepresiva), antiarytmika a cytostatika. Naopak menší počet negativních projevů na oku se vyskytuje u antidiabetik nebo antikoagulancií. Velkým překvapením pro mě bylo zjištění, že na oční struktury a proces vidění mají vliv i taková léčiva jako hormonální antikoncepce, léčiva na poruchy erekce nebo retinoidy.

Závěrem bych chtěla dodat, že nežádoucích účinků na oko a vidění je mnoho, ale jsou většinou tak vzácné nebo mírné, že riziko jejich vzniku nebo jejich přítomnost nepřeváží pozitivní účinky daného léčiva na lidský organismus.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, Chládek J, Příborský J, Slíva J, Votava M. Farmakologie. Praha, Česká republika: Grada; 2018.
- [2] Votava M, Slíva J. Farmakologie v kostce. Praha, Česká republika: Stanislav Juhaňák – Triton; 2021.
- [3] Mladá J. Nežádoucí účinky léčivých přípravků – proč se jimi zabývat? Urol. praxi. 2010;2,108-109.
- [4] International language for drug utilization research. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <https://www.whocc.no/>. [online 9.11.2021]
- [5] ATC Structure and principles. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/. [online 9.11.2021]
- [6] Co je to léková forma a jaké druhy jsou? Olécích.cz. <http://www.olecich.cz/encyklopedie/co-je-to-lekova-forma-a-jake-druhy-jsou>. [online 13.1.2022]
- [7] Láznička L, Šklubalová Z. Přehled očních lékových forem. Klin Farmakol Farm. 2019;1,e25-27. doi: 10.36290/far.2019.003
- [8] Šklubalová Z, Vraníková B. Oční přípravky (ocularia, ophthalmica). Praha, Česká republika: Maxdorf; 2018.
- [9] Martínková J. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Praha, Česká republika: Grada; 2007.
- [10] Vlček J, Fialová D a kol. Klinická farmacie I. Praha, Česká republika: Grada; 2010.
- [11] Alušík Š. Klinické projevy nežádoucích účinků léků. Praha, Česká republika: Triton; 2001.
- [12] Pojem predispozice. Slovník cizích slov. <https://slovník-cizich-slov.abz.cz/web.php/slovo/predispozice-predisposice> [online 15.2.2022]

- [13] Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs*. 2007;1:e75-93. doi:10.2165/00003495-200767010-00006
- [14] Láznička L. Nežádoucí účinky léků na oko a jeho funkce. *Prakt lékáren*. 2014;5:177-179.
- [15] Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008;2:e127-141. doi:10.2165/00002018-200831020-00003
- [16] Synek S, Skorkovská Š. *Fyziologie oka a vidění*. Praha, Česká republika: Grada; 2014.
- [17] Kuchynka P. *Oční lékařství. 2., přepracované a doplněné vydání*. Praha, Česká republika: Grada; 2016.
- [18] Heissigerová J a kol. *Oftalmologie: Pro pregraduální i postgraduální přípravu*. Praha, Česká republika: Maxdorf; 2018.
- [19] Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. *AAPS J*. 2010;3:e348-360. doi:10.1208/s12248-010-9183-3
- [20] Awwad S, Ahmed AHAM, Sharma G et al. Principles of pharmacology in the eye. *Br J Pharmacol*. 2017;23:e4205-4223. doi:10.1111/bph.14024
- [21] Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol*. 1979;5:e279-296. doi:10.1016/0039-6257(79)90158-9
- [22] Coca-Prados M. The blood-aqueous barrier in health and disease. *J Glaucoma*. 2014;23:e36-38. doi:10.1097/IJG.000000000000107
- [23] Chen M, Luo C, Zhao J, Devarajan G, Xu H. Immune regulation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res*. 2019;69:e159-172. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.10.003
- [24] Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers. *Doc Ophthalmol*. 1976;2:e287-327. doi:10.1007/BF00146764
- [25] Moisseiev E, Loewenstein A. Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:e87-101. doi:10.1159/000455276

- [26] Grzybowski A, Sikorski BL, Ascaso FJ, Huerva V. Pseudophakic cystoid macular edema: update 2016. *Clin Interv Aging*. 2016;11:e1221-1229. doi: 10.2147/CIA.S111761
- [27] Syed MF, Rehmani A, Yang M. Ocular Side Effects of Common Systemic Medications and Systemic Side Effects of Ocular Medications. *Med Clin North Am*. 2021;3:e425-444. doi:10.1016/j.mcna.2021.02.003
- [28] Gote V, Sikder S, Sicotte J, Pal D. Ocular Drug Delivery: Present Innovations and Future Challenges. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;3:e602-624. doi:10.1124/jpet.119.256933
- [29] Stepanov A, Studnička J. Použití anti-VEGF léků v oftalmologii. *Klin Farmakol Farm*. 2019;1:e19-24. doi: 10.36290/far.2019.032
- [30] Výborný P. Nežádoucí účinky antiglaukomatik na oko. *Klin Farmakol Farm*. 2019;1:e28-31. doi: 10.36290/far.2019.004
- [31] Kraus H, Karel I, Růžičková E. Oční zákaly. Praha, Česká republika: Grada; 2000.
- [32] Bowling B, Kanski JJ. Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach 8th ed. Edinburgh, United Kingdom: Elsevier Health Sciences; 2016.
- [33] Fraunfelder FW. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea*. 2006;10:e1133-1138. doi:10.1097/01.ico.0000240084.27663.fd
- [34] Benjamin WJ, Borish IM. Borish's clinical refraction 2nd ed. St. Louis, Missouri: Butterworth Heinemann; 2006.
- [35] Brůnová B. Léky a refrakce: Ciliární tělísko a sítnice, 2. část. *Česká oční optika*. 2013;1:38-42.
- [36] Chrapek O, Jirková B. Zásady a rizika intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů. *Remedia*. 2008;18:389–394.
- [37] Štrofová H. Novinky v léčbě suchého oka. *Klin Farmakol Farm*. 2015;1:35-38.

- [38] Palos M. Syndrom suchého oka. *Med. praxi* 2011;6:276-279.
- [39] Odehnal M, Malec J. Problematika suchého oka. *Klin Farmakol Farm* 2013;2:61–67.
- [40] Bartlett JD, Jaanus SD. *Clinical ocular pharmacology* 5th ed. St. Louis, Missouri: Butterworth Heinemann; 2008.
- [41] Feuermannová A. Oční symptomy alergika a jejich léčba. *Interni Med.* 2012;4:165–168.
- [42] Rutar P. Současné možnosti v léčbě neuropatické bolesti. *Med praxi.* 2018;4:150-152.
- [43] Blomquist PH. Ocular complications of systemic medications. *Am J Med Sci.* 2011;1:e62-69. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181f06b21
- [44] Malone DA Jr, Camara EG, Krug JH Jr. Ophthalmologic effects of psychotropic medications. *Psychosomatics.* 1992;3:e271-277. doi:10.1016/S0033-3182(92)71965-3
- [45] Seidl Z. *Neurologie pro studium i praxi.* 2. vyd. Praha, Česká republika: Grada, 2015:33.
- [46] Barow E, Schneider SA, Bhatia KP et al. Oculogyric crises: Etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;36:e3-9. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.11.012
- [47] Askeroglu U, Alleyne B, Guyuron B. Pharmaceutical and herbal products that may contribute to dry eyes. *Plast Reconstr Surg.* 2013;1:e159-167. doi:10.1097/PRS.0b013e318272a00e
- [48] Afektivita. Velký lékařský slovník. <http://lekarske.slovniky.cz/lexikon-pojem/afektivita>. [online 10.11.2021]
- [49] Chatterjee S, Chattopadhyay S, Hope-Ross M, Lip PL. Hypertension and the eye: changing perspectives. 2002;10:e667-675. doi:10.1038/sj.jhh.1001472

- [50] Brůnová B. Léky a refrakce: Rohovka a čočka, 1. část. Česká oční optika. 2012;4:38-42.
- [51] Constable S, Pirmohamed M. Drugs and the retina. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:e249-259. doi:10.1517/eods.3.3.249.31070
- [52] Poruchy srdečního rytmu – arytmie. IKEM. <https://www.ikem.cz/cs/poruchy-srdecniho-rytmu-arytmie/a-398/>. [online 15.11.2021]
- [53] Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ et al. Drug-induced corneal epithelial changes. *Survey of Ophthalmology.* 2017;62:e286-304. doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.11.008
- [54] Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J Ophthalmol.* 2014;10:e985-991. doi:10.4103/0301-4738.145987
- [55] Meleková A, Ehler E, Adámková H, Ungermann L. Zánětlivý pseudotumor očnice. *Prakt. Lék.* 2014;6:279-281.
- [56] Rennie IG. Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Saf.* 1993;3:e196-211. doi:10.2165/00002018-199309030-00005
- [57] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology.* 2004;7:e1275-1279. doi:10.1016/j.opthta.2003.12.052
- [58] Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;4:e9-S13. doi:10.1016/j.ajog.2011.06.057
- [59] Clayton JA. Dry Eye. *N Engl J Med.* 2018;23:e2212-2223. doi:10.1056/NEJMra1407936
- [60] Moorthy RS, Moorthy MS, Cunningham ET Jr. Drug-induced uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;6:e588-603. doi:10.1097/ICU.0000000000000530

[61] Retinoidy – zahájení přehodnocení. SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv. <https://www.sukl.cz/retinoidy-zahajeni-prehodnoceni>. [online 29.11.2021]

[62] Ausó E, Gómez-Vicente V, Esquiva G. Visual Side Effects Linked to Sildenafil Consumption: An Update. *Biomedicines*. 2021;3:e291. doi:10.3390/biomedicines9030291

[63] Diabetes mellitus – cukrovka. IKEM. <https://www.ikem.cz/cs/diabetes-mellitus-cukrovka/a-2654/>. [online 1.12.2021]

[64] Mačák J, Mačáková J, Dvořáčková J. *Patologie*. 2., dopl. vyd. Praha, Česká republika: Grada, 2012.

[65] Fraunfelder FW. Ocular side effects from herbal medicines and nutritional supplements. *Am J Ophthalmol*. 2004;4:e639-647. doi:10.1016/j.ajo.2004.04.072

PŘÍLOHY

Příloha 1 - Vybraná léčiva ovlivňující refrakci oka a aplikaci kontaktních čoček
 [vytvořeno dle 13, 14, 15, 27, 30, 33, 34, 35, 43, 44, 50, 51, 53, 56, 57, 60, 62]

| nežádoucí účinek | léčivo/skupina léčiv |
|---|---|
| rozmazané vidění mlhavé vidění | antiarytmika; antibiotika; antidepresiva; antiepileptika; antiglaukomatika; antihistaminika; antihypertenziva; anticholinergika; antikonvulziva; antimalarika; antineoplastika; antiparazitika; antipsychotika; antivirotika; betablokátory; bisfosfonáty; botulotoxin; cykloplegika; cytostatika; léčiva na poruchu erekce; lokální chemoterapeutika; nesteroidní antiflogistika; retinoidy |
| změny refrakce | antibiotika (myopizace); antidepresiva (myopizace); antidiabetika (hypermetropizace);antiepileptika (myopizace); antiglaukomatika (myopizace); anticholinergika (myopizace); antikonvulziva (myopizace); antiparazitika (hypermetropizace); cykloplegika (myopizace); diuretika (myopizace); hormonální antikoncepce (myopizace, nepravidelný astigmatismus); kortikosteroidy (myopizace); miotika (myopizace); nesteroidní antiflogistika (myopizace); opioidní analgetika (myopizace); parasympatomimetika (myopizace); retinoidy (myopizace); sulfonamidy (myopizace) |
| snížení zrakové ostrosti | antiarytmika; antibiotika; antiestrogeny; antiglaukomatika; antimalarika; antineoplastika; antiparazitika; antipsychotika; antituberkulotika; antivirotika; kortikosteroidy; léčiva na poruchu erekce; nesteroidní antiflogistika |
| zhoršené vidění za tmy noční slepota | antimalarika; antipsychotika; cytostatika; chemoterapeutika; kantaxantin; retinoidy |
| keratokonus | retinoidy |
| poruchy vidění zhoršené vidění | antiarytmika; antibiotika; antidepresiva; antiepileptika; antiestrogeny; antiglaukomatika; antihistaminika; antihypertenziva; antikonvulziva; antimalarika; antituberkulotika; antivirotika; bisfosfonáty; cytostatika; diuretika; kantaxantin; kortikosteroidy; niacin (vitamín B ₃); nitráty (nitroglycerin); opioidní analgetika; retinoidy |
| zrakové halucinace | antiarytmika; antibiotika; antidepresiva; antiglaukomatika; antihistaminika; antihypertenziva; bisfosfonáty; cykloplegika; cytostatika; chemoterapeutika; opioidní analgetika |
| halo efekty | antiarytmika; antiglaukomatika; antimalarika; antivirotika; nesteroidní antiflogistika; nitráty (nitroglycerin) |

| | |
|--------------------------------------|--|
| poruchy barvocitu | antiarytmika (xantopsie); antibiotika; antidepresiva; antidiabetika; antiestrogeny; antihypertenziiva; antimalarika; antipsychotika; antituberkulotika (dyschromatopsie); léčiva na poruchu erekce; nesteroidní antiflogistika (dyschromatopsie); opioidní analgetika; retinoidy |
| zbarvené vidění | antiarytmika (žluté nebo modré zbarvení); antihistaminika (žluté zbarvení); antimalarika (žluté, zelené nebo modré zbarvení); antipsychotika (hnědé zbarvení); bisfosfonáty (žluté zbarvení); léčiva na poruchu erekce (modré zbarvení) |
| poruchy zorného pole | antibiotika (centrální/cekocentrální skotom); antiepileptika (koncentrické zúžení); antiglaukomatika (zúžení); antikonvulziva (koncentrické zúžení); antimalarika (paracentrální skotom); antipsychotika (paracentrální/pericentrální skotom); antituberkulotika (centrální skotom); antivirotika (poruchy periferie); kortikosteroidy (skotomy); nesteroidní antiflogistika (skotomy); retinoidy (ztráta periferie) |
| poruchy motility | antibiotika; antidepresiva (nystagmus); antiepileptika (nystagmus, oftalmoplegie); antihistaminika (obrna hlavových nervů); antikonvulziva (nystagmus, oftalmoplegie); antipsychotika (oftalmoplegie, nystagmus); benzodiazepiny; bisfosfonáty (obrna hlavových nervů); chemoterapeutika; opioidní analgetika (nystagmus); statiny (oftalmoplegie) |
| diplopie | antiarytmika; antibiotika; antidepresiva; antiepileptika; antiglaukomatika; antihistaminika; antikonvulziva; bisfosfonáty; botulotoxin; cytostatika; nesteroidní antiflogistika; opioidní analgetika; retinoidy; statiny |
| poruchy akomodace | antiarytmika (snížená funkce); antidepresiva (snížená funkce); antidiabetika (snížená funkce); antiglaukomatika (spasmus); antihistaminika; anticholinergika; antimalarika; antipsychotika (snížená funkce); benzodiazepiny; botulotoxin; opioidní analgetika (spasmus/snížená funkce); parasympatomimetika (spasmus); retinoidy (snížená funkce) |
| poruchy funkce zornic | antidepresiva; antiepileptika; antiglaukomatika; antihistaminika; anticholinergika; antimalarika; antipsychotika; léčiva na poruchu erekce; retinoidy |
| snížená kontrastní citlivost | antineoplastika; cytostatika; mydriatika |
| snížená tolerance na kontaktní čočky | antidepresiva; antihistaminika; antimalarika; hormonální antikoncepce; retinoidy |

Příloha 2 - Vybraná léčiva ovlivňující vznik očních zákalů a zvyšující nitrooční tlak [vytvořeno dle 13, 14, 15, 27, 30, 33, 34, 44, 53, 56, 57]

| nežádoucí účinek | léčivo/skupina léčiv |
|-------------------------------------|---|
| zákalčky ve sklivci | antiglaukomatika |
| neprůhlednosti na rohovce | antiarytmika; antiestrogeny; antiglaukomatika; antimalarika; antineoplastika; nesteroidní antiflogistika; pryšec chvojka (<i>Euphorbia cypurissias</i>); retinoidy |
| katarakta neprůhlednosti v čočce | antiarytmika; antidepressiva; antiepileptika; antiestrogeny; antiglaukomatika; antikonvulziva; antimalarika; antiparazitika; antipsychotika; cytostatika; kortikosteroidy; lokální steroidy; nesteroidní antiflogistika; retinoidy; statiny |
| zvýšený nitrooční tlak | antidepressiva; antiepileptika; anticholinergika; antikonvulziva; antipsychotika; cykloplegika; kortikosteroidy; nesteroidní antiflogistika |
| glaukom | adrenergní agonisté (adrenalin); antidepressiva; antiepileptika; antihistaminika; antihypertenziva; anticholinergika; antikonvulziva; antineoplastika; bisfosfonáty; cykloplegika; diuretika; kortikosteroidy; lokální steroidy; retinoidy |

Příloha 3 - Vybraná léčiva ovlivňující vznik nebo rozvoj syndromu suchého oka
 [vytvořeno dle 13, 14, 15, 27, 30, 33, 34, 44, 47, 56, 57, 60]

| léčivo/skupina léčiv | možné mechanismy vzniku syndromu suchého oka |
|-----------------------------|--|
| antiarytmika | narušení epitelu a povrchu rohovky blefarokonjunktivitida |
| antibiotika | následek Stevensonova-Johnsonova syndromu alergická reakce oční zánět (uveitida) narušení povrchu rohovky |
| antidepresiva | narušená funkce hladkých svalů a žláz v oku snížené slzení zvětšená oční štěrбина |
| antiemetika | suché sliznice |
| antiglaukomatika | meibomitida narušení povrchu rohovky porucha stability slzného filmu ztráta pohárkových buněk oční zánět |
| antihistaminika | snížená produkce vodné a mucinové složky slzného filmu ptóza |
| antihypertenziva | snížená produkce slz |
| anticholinergika | snížená funkce slzných žláz |
| antikonvulziva | narušená funkce acetylcholinu |
| antimalarika | snížená produkce slz |
| antiparkinsonika | narušená funkce hladkých svalů a žláz v oku |
| antipsychotika | narušená funkce hladkých svalů a žláz v oku narušení povrchu a epitelu rohovky |
| betablokátory | snížená sekrece slz snížená hladina slzného lysozymu a imunoglobulinu A |
| bisfosfonáty | oční zánět (iritida, konjunktivitida, uveitida) ptóza |
| botulotoxin | ptóza snížená frekvence mrkání narušení a vysychání povrchu rohovky |
| cykloplegika | narušení povrchu rohovky |

| | |
|----------------------------------|---|
| cytostatika | změny ve složení slzného filmu snížení produkce slz narušení povrchu rohovky ptóza konjunktivitida |
| diuretika | snížená produkce slz změna složení slzného filmu |
| gastroprotektiva | snížují produkci vodné a mucinové složky slzného filmu |
| hormonální antikoncepce | narušená sekrece slz porušená funkce Meibomských žláz oční zánět (uveitida) |
| kortikosteroidy | oční zánět (uveitida) |
| lokální chemoterapeutika | narušení povrchu rohovky konjunktivitida |
| nesteroidní antiflogistika | následek Stevensonova-Johnsonova syndromu narušená sekrece slz neovaskularizace rohovky |
| niacin (vitamín B ₃) | exoftalmus |
| opioidní analgetika | snížená tvorba slz keratokonjunktivitida ptóza |
| retinoidy | abnormální sekrece Meibomských žláz atrofie Meibomských žláz snížená osmolarita slz nestabilita slzného filmu blefarokonjunktivitida narušení povrchu rohovky exoftalmus rohovková vaskularizace |
| spasmolytika | snížená produkce slz snížená hladina slzného lysozymu a imunoglobulinu A |
| statiny | ptóza |
| sulfonamidy | oční zánět (uveitida, iritida) |
| tyreostatika | - |