

Nežádoucí účinky léků na oko a jeho funkce

Lukáš Lázníčka

Lékárna Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Téměř 20 skupin běžně používaných systémových léčiv může způsobovat oční nežádoucí účinky. Léčivý může být ovlivněna každá část oka a všechny oční funkce. Nežádoucí účinky můžeme rozdělit podle ovlivnění částí oka nebo podle lékových skupin (1). Nejčastěji bývají postižena oční víčka a spojivka, uveální trakt. Dále mohou léky způsobit poruchu akomodace, mydriázu, zvýšení nitroočního tlaku (precipitace glaukomu s uzavřeným úhlem), retinopatii, kataraktu, pigmentové skvrny v rohovce a čočce, postižení vyšších center vidění (oční nerv, mozeček) a další. Mezi rizikové skupiny patří antihypertenziva (betablokátory), antiarytmika (amiodaron), glukokortikoidy, antirevmatika (chlorochin, nesteroidní antiflogistika), antipsychotika (chlorpromazin), antidepresiva (tricyklická, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), antiepileptika (phenytoin, carbamazepin), anticholinergika, antihistaminika, antibiotika (sulfonamidy), cytostatika (tamoxifen, taxany) a drogy (alkohol, kokain, amfetaminy).

Klíčová slova: nežádoucí účinky, oční funkce, oční toxicita, léčivé přípravky.

Drug-induced adverse effects on the eye and its function

Over 20 classes of systematically administered drugs are reported to cause ocular adverse effects. Every part of the eye and all ocular functions could be affected adversely. Adverse reactions can be classified according to the affected part of the eye or by the drug groups. Eyelids, conjunctiva and uveal tract are frequently involved. Furthermore, drugs may cause accommodation disorder, mydriasis, increased intraocular pressure (precipitate angle-closure glaucoma), retinopathy, cataract, pigment deposits in the cornea and lens, the higher centers of vision impairment (optic nerve, cerebellum) and more. High risk groups include antihypertensives (beta blockers), antiarrhythmics (amiodarone), glucocorticoids, antirheumatic (chloroquine, NSAIDs), antipsychotics (chlorpromazine), antidepressants (tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors), anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine), anticholinergics, antihistamines, antibiotics (sulfonamides), antineoplastic agents (tamoxifen, taxanes) and drugs (alcohol, cocaine, amphetamine).

Key words: adverse effects, eye functions, ocular toxicity, systemic drugs.

Prakt. lékař. 2014; 10(5): 177–179

Úvod

Mnoho běžně používaných systémových i topických léčivých přípravků může ovlivnit oční tkáň a jejich funkce. Pro správnou edukaci pacienta a zhodnocení rizika terapie je dobré tyto přípravky znát. Většina nežádoucích účinků je mírná (např. xeroftalmie, rozmazané vidění, zánět spojivek, alergie) a při včasné intervenci reverzibilní (pigmentová depozita v rohovce a čočce), ale mohou se vyskytnout i závažné případy (akutní glaukomový záchvat, katarakta, retinopatie, makulopatie, neuropatie), které mohou vést k trvalému poškození zraku (2). Pokud lékař zná kompletní lékovou anamnézu pacienta, může na tato riziková léčiva nebo jejich kombinace upozornit. Zvláštní pozornost je potom potřeba věnovat všem pacientům s preexistujícím očním onemocněním a seniorům.

Průnik systémově podaných léčiv do oka

Systémově podané léky se mohou dostat do oční tkáně prostřednictvím uveálního nebo sítnicového oběhu. Cévnatka, skléra a řasnaté těleso mají tenké, fenestrované stěny, které jsou propustné pro molekuly léčiv. Navíc menší molekuly lipofilních léčiv mohou volně prostupovat do komorové vody a odtud se dále šířit do avaskulárních struktur, jako jsou např. čočka a rohovka (3, 4).

Vybrané skupiny léčiv

Antiepileptika

Oční nežádoucí účinky jsou dobře dokumentovány u skupiny antiepileptik. V průběhu 70. a 80. let byl popsán nystagmus (rytmický konjugovaný pohyb očních bulvů – porucha oční motility), diplopie (dvojité vidění), rozmazané vidění a zúžení zorného pole při užívání phenytoinu a carbamazepinu. Přesný mechanismus tohoto nežádoucího účinku není znám, předpokládá se cerebelovestibulární porucha. Vysoké dávky phenytoinu mohou vést k trvalému poškození mozečku. Proto by při tomto nežádoucím účinku, který může predikovat časné neurotoxické komplikace, měly být pravidelně monitorovány plazmatické hladiny phenytoinu. Nystagmus však může způsobovat i novější antiepileptikum lamotrigin. Topiramát je spojován s rizikem vznik glaukomu s uzavřeným úhlem a myopií (krátkozrakostí) (3).

Antidepresiva

Tricyklická antidepresiva (TCA) jsou známa pro své anticholinergní nežádoucí účinky projevující se mimo jiné přechodně rozmazaným viděním, cykloplegií a syndromem suchého oka u více jak třetiny pacientů. Dalším rizikem je jejich

podání pacientům s glaukomem s uzavřeným úhlem, kdy mohou díky dilataci zornice působit akutní glaukomový záchvat. Novější antidepresiva, jakou jsou například inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), mají riziko očních nežádoucích účinků menší než TCA, přesto ale u predisponovaných jedinců mohou představovat riziko.

Antipsychotika

Fenothiaziny, chlorpromazin a thioridazin, mohou způsobit několikeré oční potíže. Jsou to jednak jejich anticholinergní vlastnosti, které způsobují rozmazané vidění, zhoršenou akomodaci a mydriázu. Při dlouhodobém podávání dochází ke kumulaci pigmentových depozit v čočce, sítnici, spojivce, rohovce a v očních víčkách. Vznik retinopatie (patologické změny sítnice a jejích cév), vážné poškození zraku, souvisí také s dlouhodobým užíváním vyšších dávek a může vést k trvalé ztrátě zrakové ostrosti a výpadkům zrakového pole. Lithium může způsobovat nystagmus, který nemusí být plně reverzibilní po vysazení (4).

Typicky působí retinopatii také tamoxifen používaný při léčbě karcinomu prsu. Při dlouhodobém podávání vytváří krystalická depozita v sítnici, jejichž projevem jsou poruchy vize a vní-

mání barev. Další cytostatika, docetaxel a paklitaxel, jsou spojovány s rizikem vzniku glaukomu s otevřeným úhlem (3).

Metylfenidát, benzodiazepiny a drogy jako kokain a amfetaminy způsobují také rozšíření zornice, poruchy akomodace a rozmazané vidění (4).

Kardiovaskulární léčiva

Betablokátory, široce používané v terapii hypertenze, srdečního selhání a antiarytmií, mohou způsobovat nebo zhoršovat syndrom suchého oka snížením sekrece slz, hladiny slzného lysozymu a imunoglobulinu A. Řešením je použití umělých slz nebo výměna (pokud lze) za jinou skupinu antihypertenziv (ACEI nebo alfa adrenerní antagonisté tyto nežádoucí účinky nemají). Lokálně aplikované betablokátory způsobují pálení, bolest, alergické reakce a také syndrom suchého oka.

Amiodaron, nejvíce předepisované antiarytmikum s řadou dalších nežádoucích účinků, způsobuje hned několik očních komplikací. Amiodaron díky své lipofilitě dobře proniká do oka a tvoří depozita v rohovce a čočce, které nacházíme prakticky u všech pacientů. Po ukončení léčby jsou reverzibilní. Symptomy jsou relativně vzácné, nejčastěji se projevují rozmazaným viděním, halo efektem (světelné odlesky okolo světla). Vzácným vážným nežádoucím účinkem je bilaterální neuritis n. optici, která může přetrvávat díky dlouhému poločas amiodaronu ještě několik měsíců po vysazení. Vyšší riziko rozvoje nežádoucích účinků je při podání dávek více jak 400 mg za den.

Digoxin, pravděpodobně přímým toxickým vlivem na fotoreceptory, způsobuje u 11–25 % pacientů různé oční symptomy, např. změny v barvoci, halo efekty, záblesky. Digoxin by neměli užívat pacienti léčení pro glaukom.

Antikoagulancia, analgetika

U warfarinu a heparinu je zvýšené riziko nitroočního krvácení zejména u pacientů s diabetickou retinopatií a věkem podmíněnou makulární degenerací. Antikoagulancia musí být také vysazena před plánovanými chirurgickými operacemi oka u diabetiků a pacientů s hypertenzí. Nesteroidní antiflogistika (NSAID) by měla být s opatrností podávána pacientům s hyfémou (krvácení do přední oční komory) kvůli vyššímu riziku dalšího krvácení. Na rozdíl od antikoagulancií však nezvyšují riziko krvácení u diabetické retinopatie. NSAID navíc mohou způsobit rozmazané vidění, diplopii (dvojité vidění), změny barvoci a syndrom suchého oka. Indometacin navíc vytváří depozita v rohovce a čočce u 11–16 % pacientů, která jsou většinou

Tabulka 1. Základní oční nežádoucí účinky a léčiva, která je mohou způsobit

Nežádoucí účinek	Příklady léčiv
Syndrom suchého oka	anticholinergika (TCA, spasmolytika), betablokátory, retinoidy
Depozita v rohovce a čočce	amiodaron, chlorochin, hydroxychlorochin, chlorpromazin, indometacin, tamoxifen
Katarakta	glukokortikoidy, retinoidy, pnehytoidin
Poruchy akomodace	TCA, fenothiaziny, parasymptolytika, drogy
Zvýšený nitrooční tlak a glaukom	anticholinergika, kortikosteroidy
Poškození sítnice a očního nervu	etambutol, isoniazid, amiodaron, tamoxifen

reverzibilní. Pseudotumor cerebri (zvýšený nitrooční tlak bez zjevné příčiny), projevující se mimo jiné mlhavým viděním, je popisován po všech typech NSAID. Pseudotumor cerebri se dále popisuje u hormonální léčby, kortikosteroidů, vitaminu A, amiodaronu, tetracyklinů, tamoxifenu (2, 5).

Glukokortikoidy

Katarakta (šedý zákal) vzniká při dlouhodobém užívání všech druhů kortikoidů při systémovém, ale i lokálním a nazálním podání, méně rizikové je inhalační podání. Dalším nežádoucím účinkem při dlouhodobém podání je zvýšení nitroočního tlaku, které je způsobeno kumulací glykosaminů v trabekulární trávčičce. To vede ke snížení odtokové schopnosti komorové vody přes trabekulární systém oka (glaukom s otevřeným úhlem). Zvýšení nitroočního tlaku pozorujeme častěji u topického podání než u systémové terapie. Glaukom může mít dlouho asymptomatický průběh a projevit se až ireverzibilními výpadky zorného pole. Proto je důležitá jeho pravidelná kontrola, aby mohly být kortikoidy včas vysazeny nebo mohla být snížena jejich dávka. Dalšími nežádoucími účinky jsou exacerbace herpetické keratitidy, zánětů spojivek, retinopatie a atrofie kůže víček (6, 7).

Antibiotika

Z antibiotik jmenujme například sulfonamidy, které způsobují konjunktivitidu a častěji myopický shift (podobně jako anticholinergika – edém řasnatého tělíska), dále mohou vyvolat Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS). SJS je akutní zánětlivé onemocnění kůže a sliznic zejména u dětí a mladistvých, kdy jsou poškozeny hlavně mukokutánní přechody, oči ve více jak 50 % případů. Charakteristický je hněsávý zánět spojivek s keratopatií. U více jak 30 % případů dochází k jizevnatým změnám rohovky provázené syndromem suchého oka, často končí slepotou. Dalšími léky, které mohou způsobit SJS, jsou peniciliny, tetracykliny, NSAID, karbamazepin a lamotrigin (8). Tetracykliny mohou dále způ-

sobit periorbitální hyperpigmentaci, žlutohnědé zbarvení spojivky a kontaktních čoček.

Antituberkulotika

Etambutol a isoniazid mohou komplikovat léčbu tuberkulózy vznikem optické neuropatie, snížení ostrosti vidění, výpadky zorného pole a změnami v barvoci (5).

Antimalarika

Antimalarika chlorochin a hydroxychlorochin používaná v terapii a prevenci malárie, ale i léčbě revmatoidní artritidy a lupusu jsou léčiva s nejvyšším rizikem oční toxicity, přičemž chlorochin se zdá být toxičtější než hydroxychlorochin. Díky své lipofilitě se kumulují (vytvářejí depozita) v lysozomech v rohovce. S vysokou afinitou se váží na melanin v pigmentovém epitelu sítnice a způsobují fototoxickou degeneraci sítnice, která vede k makulopatii (poškození sítnice v místě nejostřejšího vidění – žluté skvrně, makule). To může znamenat zhoršené vidění až slepotu. Riziko ireverzibilního poškození sítnice je závislé na dávce, vyšší riziko je při dávce 250 mg za den a při celkové kumulativní dávce vyšší jak 300 g. Pacienti užívající vyšší dávky antimalarik by měli pravidelně absolvovat kontrolní oční vyšetření (9, 10).

Retinoidy jsou předepisovány dermatology pro systémovou i lokální léčbu akné. Tato syntetická analoga vitaminu A mohou často způsobit blefarokonjunktivitidu (zánět víčka a spojivky). Snížení funkce meibomových žláz (mazové žlázy vyúsťující na okraji víček) vede ke snížení lipidové vrstvy v slzném filmu a syndromu suchého oka. Další popisované nežádoucí účinky jsou zhoršení nočního vidění, retinopatie a neovaskularizace rohovky (11).

Informace pro pacienta

Pro správný management očních lékových problémů je důležité znát detailně lékovou historii pacienta a všechny jeho současně užívané léky. Mnoha očním nežádoucím účinkům se dá předejít nebo je zmírnit edukací pacienta. Pacient by o potenciálních rizicích terapie měl

vědět a dodržovat termíny pravidelných kontrol a měl by ihned informovat svého lékaře o případných očních změnách. Většina nežádoucích účinků je při časně intervenci (snížení dávky, vysazení nebo výměně za jiné léčivo, monitorace hladin léčiva) reverzibilní. Symptomatickou léčbu umělými slzami (bez konzervačních látek) můžeme doporučit na syndrom suchého oka. Při nežádoucích účincích lokální antiglaukomové terapie lze použít jednodávkové preparáty rovněž bez konzervantů.

Oční nežádoucí účinky většinou nemají život ohrožující charakter, ale mohou způsobit výrazné snížení kvality života. U starších, špatně mobilních pacientů může relativně nevýznamné rozmazané vidění zvýšit riziko pádů a zlomenin se všemi negativními konsekvencemi. Rizikové může být řízení motorových vozidel. Eventuální dezorientace při zhoršeném vidění může také precipitovat deliriantní stav. Proto je důležité zvážit risk-benefit u rizikových léčiv (např. chlorochinu) při dlouhodobém používání na oční

funkce. Platí staré známé: předepisovat léčiva, pouze pokud je to nutné a odpovídající (3, 6).

Literatura

1. Li J, Tripathy RC, Tripathy BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf.* 2008; 31(2): 127–141.
2. Rennie IG. Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Saf.* 1993; 9(3): 196–211.
3. Yaman K, Stevem RA. Visual disturbances. In *Drug-induced diseases*. James ET, Douglas AM. ASHP, 2010: 250–273.
4. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents. *CNS* HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20443647" "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20443647". 2010; 24(6): 501–526.
5. Valerie Q, Wren OD. Ocular & visual side effects of systemic drugs. *J Behav Optom* 2000; 11(6): 149–157.
6. Tripathi HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tripathi%20RC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12908846" RC, Tripathi HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tripathi%20BJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12908846" BJ, Haggerty HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Haggerty%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12908846" C. Drug-induced glaucomas: mechanism and management. *Drug* HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908846" HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908846" Saf HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908846" Saf HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908846"

"http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908846". 2003; 26(11): 749–467.

7. Cox A. Prevention and management of drug-induced ocular disorders. *Prescriber*. 2006: 39–42.

8. Kuchynka P, et al. Oční lékařství. Praha: Grada Publishing. 1. vydání, 2007: 282–283.

9. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109: 1377–1382.

10. Marmor MF, Kellner U, Lai TTY, Lyons JS, Mieler W. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415–422.

11. Jaanus SD. Ocular side effects of selected systemic drugs. *Optom Clin.* 1992; 2(4): 73–96.

Článek přijat redakcí: 16. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2014

Mgr. Lukáš Láznicka

Lékárna Fakultní nemocnice
Královské Vinohrady, Praha
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
laz@volny.cz
