

Význam eikosanoidů v managementu atopické dermatitidy u psů

S. POČTA

Veterinární ambulance, Nové Město nad Metují

SOUHRN

Počta S. Význam eikosanoidů v managementu atopické dermatitidy u psů. Veterinářství 2007;57:611-614.

Management atopické dermatitidy zahrnuje vyhnutí se antigennímu dráždění, hyposenzibilizaci pacienta nebo použití systémových antipruritických léčiv a povrchovou léčbu k potlačení klinických příznaků atopické dermatitidy. V praxi se používá zpravidla kombinace výše uvedených možností léčby. Eikosanoidy jsou určitou alternativou k tlumení pruritu s možností dlouhodobého podávání bez vedlejších nežádoucích účinků. Pomocí vzájemných pozitivních interakcí lze dosáhnout uspokojivých výsledků terapie v kombinaci s nižšími dávkami antipruritických léčiv.

SUMMARY

Počta S. The importance of eicosanoids in the management of canine atopic dermatitis. Veterinářství 2007;57:611-614.

Management of canine atopic dermatitis includes avoiding of antigenic irritation, patient hyposensibilisation or use of systemic antipruritic drugs as well as surface therapy to control clinical signs of atopic dermatitis. Combination of therapy possibilities mentioned above is generally employed in practice. Eicosanoids are certain alternative for reducing pruritus with possibility of a long-term administration without any side effects. By means of mutual positive interactions is possible to achieve satisfactory results of therapy in combination with lower dosages of antipruritic drugs.

Úvod

Hypersenzitivní reakce se objevují v praxi veterinárního lékaře poměrně často, podle některých literárních údajů¹ představují až 15 % všech dermatologických pacientů.

Obecně přijatelný způsob terapie u atopické dermatitidy je buď eliminace alergenů v přítomnosti pacienta, nebo hyposenzibilizace na základě provedení kožního alergického testu. Bohužel, v praxi exaktně pouze tyto metody nelze z různých důvodů uplatnit a terapie zahrnuje zpravidla kombinaci výše uvedených možností s aplikací preparátů na tlumení pruritu nebo látek ovlivňujících metabolické děje v etiopatologii hypersenzitivních reakcí spolu s antimikrobiálními léčivy v případě sekundárních dermatitid.² Glukokortikoidy jsou nejvíce používané protizánětlivé a imunosupresivní léky při léčbě atopické dermatitidy.³

Ve snaze nalézt jiné látky tlumící svědivost bez nežádoucích vedlejších účinků při dlouhodobém podávání se koncem osmdesátých let objevily práce,⁴⁻⁷ které použití glukokortikoidů nahradily nebo doplnily^{8,9} podáváním přípravků s obsahem nenasycených, esenciálních mastných kyselin (*essential fatty acids* – EFA) omega-6 a omega-3.

2. Mechanismus účinku EFA

Esenciální mastné kyseliny jsou mimořádně důležité v řadě fyziologických pochodů a jsou také složkou buněčných membrán. EFA mají také významné protizánětlivé a imunomodulační vlastnosti.

2. 1. Zmírnění produkce eikosanoidů

EFA omega-6 jsou odvozeny od kyseliny linolové a zahrnují imunologicky velmi významnou kyselinu arachidonovou (*arachidonic acid* – AA). EFA omega-3 vycházejí z kyseliny linolenové a zahrnují imunomodulačně vysoce aktivní kyselinu eikosapentaenovou (*eicosapentaenoic acid* – EPA).

Tyto polynenasycené mastné kyseliny (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA) jsou metabolizovány za vzniku řady eikosanoidů a ty pak sehraávají velmi důležitou úlohu v regulaci imunitní odpovědi a zánětlivého procesu.

Kaskádovitým štěpením kyseliny arachidonové vznikají enzymatickou cestou cyklooxygenázy a lipooxygenázy vysoce potentní prozánětlivé mediátory – prostaglandiny řady 2 (např. PGE₂) a leukotrieny řady 4 (např. LTB₄). Tyto mediátory vyvolávají v organismu řadu reakcí, které vyústí v přemrštěnou reakci organismu manifestovanou pruritem a zánětlivou reakcí kůže.¹⁰

Polynenasycená mastná kyselina dihomogammalinolenová soutěží s AA o výše zmíněné enzymy. Výsledkem této soutěže je vznik protizánětlivých mediátorů prostaglandinu 1 (PGE₁) a 15 hydroxyeicosatetraenové kyseliny (*15 hydroxyeicosatetraenoic acid* – 15-HETE). PGE₁ inhibuje další uvolňování AA z buněčných membrán, zatímco 15-HETE blokuje produkci LTB₄.¹¹

Esenciální mastné kyseliny omega-3 rovněž upravují metabolismus AA. Kyselina eikosapentaenová rovněž s AA soutěží o stejné enzymy a snižuje tak produkci prozánětlivých PGE₂ a LTB₄. V této reakci vznikají prostaglandiny řady 3 a leukotrieny řady 5,¹² které jsou velmi málo potentní.

Zmírnění produkce leukotrienů bylo pozorováno u zdravých psů po zkrmování diet bohatých na omega-6 a omega-3 EFA.¹³ Zkrmováním diet obsahujících vysoký poměr omega-6 a omega-3 EFA 10 : 1 s nižším poměrem (5 : 1) bylo dosaženo snížení koncentrace LTB₄ a zvýšení koncentrace LTB₅ v kůži psů a v neutrofilech. Nebylo však prokázáno, zda změny produkce leukotrienů ovlivnila dieta s vysokým nebo nižším poměrem EFA.¹⁴ Ke snížení produkce LTB₄ ex vivo došlo také po zkrmování diet s poměrem méně než 1¹⁵ omega-6 a omega-3 mastných kyselin.

2. 2. Inhibice buněčné aktivity a sekrece cytokinů

Kromě výše uvedené produkce leukotrienů a prostaglandinů mají EFA také početné imunologické vlastnosti.

Snižují syntézu prozánětlivých cytokinů, jako jsou *tumor necrosis faktor*,¹⁶ interleukin-1 (IL-1), IL-6,¹⁷ IL-2 a rovněž snižují proliferaci a aktivaci lymfocytů.¹⁸ EPA mohou také ovlivnit vyjádření (expresi) povrchových molekul buněk.^{19,20}

Omega-3 nenasycená EFA ovlivňuje signály v buňkách imunitního systému pomocí změny typu EFA ve fosfolipidech zapojených do signální transdukce.²¹

Doplnění omega-3 nenasycené EFA také ovlivňuje u makrofágů produkci reaktivních kyslíkových iontů a oxidu dusného a reguluje jejich cytotoxickou aktivitu.²¹ Suplementace omega-3 nenasycené EFA v krmivu vedla ke snížené produkci IgE a zvýšení syntézy IgG a IgA u potkanů.²²

2. 3. Úpravy epidermálních lipidových defektů

Předpokládá se, že suchá kůže u humánních pacientů s atopickou dermatitidou (AD) je výsledkem fyzikálních a enzymatických defektů, které způsobují změny v chemickém složení epidermální lipidové membrány, a tím dochází ke zvýšené ztrátě vody.^{23,24}

U psů byly sice provedeny pokusy se snahou prokázat podobné nálezy,²⁵ ale defekt v epidermální lipidové bariéře vedoucí k suché kůži u psů s atopickou dermatitidou se prokázat nepodařilo.²⁵ Předmětem zájmu je především průkaz sfingo-lipidových ceramidů, které udržují epidermální lipidovou bariéru. Ceramid-1 je obsažen v kyselině linolenové (*linoleic acid-LA*). Podávání vysokých dávek omega-6 LA může ovlivnit klinické změny souvisící s abnormální lipidovou bariérou a významně snížit trans-epidermální ztrátu vody.²⁶

3. Esenciální mastné kyseliny (eikosanoidy) v terapii AD psů

Jako zdroj EFA jsou používány především oleje z brutnáku lékařského, pupalky dvouleté, slunečnicový olej, olivový olej, obsahující především LA a DLA a rybí olej s obsahem EPA a HETE.

Pro objektivní posuzování účinku EFA v terapii AD u psů by měly diety obohacené EFA obsahovat některé následující údaje.²⁷ Jedná se o:

- zdroj všech EFA,
- analýzu celkových omega-3 a omega-6 mastných kyselin, uváděných jako procento sušiny nebo energie,
- analýzu specifických EFA uváděných jako procento sušiny nebo energie, zahrnující alfa-LA (18:3n3), EPA (20:5n3), dokosaheksaenoiovou kyselinu (22:6n3), LA (18:2n6), GLA (18:3n6) a kyselinu dihomogamalinolenovou (20:3n6),
- metodu stanovení množství EFA v dietě (váhové nebo energetické) a skutečný obsah u sledovaných případů.

Obecně doporučená denní dávka omega-6 mastných kyselin se pohybuje v rozpětí 235 – 940 mg/kg ž. hm. omega-3 mastných kyselin je 50 – 283 mg / kg ž. hm.¹⁴

Ke změně hladiny EFA v plazmě a vnitřních orgánech dochází po různě dlouhé době podávání diety s přídatkem EFA. Tato doba je velmi variabilní jak mezi jedinci, tak

i v jednotlivých orgánech, je ovlivněna stavem onemocnění, typem přídatku EFA v dietě a rozdílné jsou i bazální hladiny EFA.¹⁴

Přestože významné rozdíly EFA v plazmě mohou být pozorovány u psů již krátce po podávání přídatku EFA,²⁸ trvalé změny EFA v plazmě se mohou objevit až 12 týdnů po zvýšeném přísunu EFA.^{29,30}

S ohledem k působení EFA na zánětlivé kožní změny a epidermální lipidovou bariéru je doporučeno sledovat jak příznaky zánětu (erytém a pruritus), tak změny v kvalitě osrstění (šupinatění, lesk apod.). Při hodnocení efektu EFA je také třeba vzít v úvahu, že souběžné podávání dalších protizánětlivých léčiv může ovlivnit dynamiku biosyntézy EFA ovlivněním enzymů zapojených v metabolismu EFA.^{31,32}

Je vhodné zmínit také některé vedlejší účinky EFA, které se mohou objevit při podávání vyšších dávek v gastrointestinálním traktu. U pacientů bývá trus měkké konzistence, v některých případech může přejít v průjem, pozorována je flatulence a tzv. rybí dech v důsledku podávání rybího oleje.¹⁴

Diskuse

Existuje mnoho studií, které popisují podávání EFA v terapii AD u psů^{4-7,33-35} s různými výsledky snížení pruritu o více než 50 % nebo zlepšení klinických projevů AD u pacientů v rozmezí od 0 %³³ do 40 %.⁴ Tyto studie byly prováděny jako experimenty bez slepých pokusů nebo trvaly krátkou dobu, např. 14 dnů a jejich vypovídací hodnota je nižší.¹⁴

Jiné studie zabývající se doplněním diety EFA byly prováděny současně jako slepé a kontrolní u pacientů se solidním stanovením diagnózy AD.^{8,9,36-40} Některé z nich byly provedeny jako křížové experimenty,³⁷⁻³⁹ což zvyšuje jejich vypovídací hodnotu.¹⁴ V jedné studii⁴¹ bylo prokázáno, že rozhodujícím faktorem pro příznivý efekt EFA v terapii AD není důležitý poměr omega-6 : 3 ani celková výše příjmu EFA. Snížení produkce IgE vlivem omega-3 EFA při opakovaném kontaktu s alergenem může významně ovlivnit průběh hypersenzitivní reakce I. typu, a tím i vývoj dalších klinických příznaků atopické dermatitidy.

V případě použití antihistaminik v kombinaci s nenasycenými mastnými kyselinami může dojít ke zlepšení klinických projevů onemocnění až v 60 % případů.^{33,34,42} Podobný synergický efekt byl popsán také při současném podávání EFA a prednisolonu.⁸

Přestože teoreticky je mechanismus účinku EFA znám, efekt působení EFA při léčbě atopické dermatitidy zůstává neobjasněn.¹⁴ Stupeň poznání efektu eikosanoidů bude třeba doplnit ještě řadou studií zaměřených na význam poměru omega-6 a omega-3 EFA, úlohu samotné omega-3 EFA, vliv plemene nebo individualitu na podávání EFA, význam synergického efektu s ostatními protizánětlivými léky a stanovení optimální výše a délky podávání.

Pro praktického veterinárního lékaře však eikosanoidy nabízí bezpečnou alternativu dlouhodobého podávání bez hrozby nežádoucích vedlejších účinků s dobrým efektem

při tlumení klinických příznaků atopické dermatitidy psů, zejména pruritu. I přes možné potíže v gastrointestinálním traktu je použití EFA pro pacienta vhodné a bezpečné. Pozitivní odezvu na podávání eikosanoidů lze pozorovat zpravidla po dvou a více měsících a v tomto směru je vhodné informovat i majitele. Odměnou za trpělivost je nejen ústup pruritu, příp. dalších klinických změn, ale i lesklá a kvalitní srst pacienta. Bakteriální pyodermii, bleší alergickou dermatitidu nebo malaseziovou dermatitidu je třeba řešit souběžně.

V současné době jsou EFA dostupné ve většině komerčně vyráběných diet určených k podávání při alergických onemocněních kůže a k dispozici jsou i samostatné doplňky stravy s vysokým obsahem EFA.

Závěr

Efekt působení EFA v terapii atopické dermatitidy je znám již od 90. let minulého století. V našich podmínkách jsou často lékem první volby k tlumení pruritu kortikoidy, které však při dlouhodobém podávání mají řadu nežádoucích účinků. EFA nabízí pro pacienta z dlouhodobého hlediska bezpečnější alternativu s poměrně dobrým efektem a snad i cenovou dostupností pro majitele.

Literatura:

1. Scott D. W., Miller J. R., Griffin C. E. Canine Atopy. In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 5th ed. Philadelphia; W. B. Saunders Comp., 1995:500-518.
2. Olivry T., Sousa C. A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. Vet Immunol Immunopathol 2001;81(3-4):317-322.
3. Olivry T., Sousa C. A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. Vet Immunol Immunopathol 2001;81(3-4):311-316.
4. Pukay B. A clinical evaluation of the efficacy of omega 3 fatty acids in the treatment of pruritus in canine atopy. CAVD Bull 1987;4:2-4.
5. Scott D. W., Buerger R. G. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of canine pruritus. J Am Anim Hosp Assoc 1988;24:425.
6. Lloyd D. H., Thomsett R. L. Essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopy. Vet Dermatol 1989;1:41-44.
7. Miller W. H., Griffin C. E., Scott D. W., Angarano D. K., Norton A. L. Clinical trial of DVM Derm Caps in the treatment of allergic disease in dogs: a nonblinded study. J Am Anim Hosp Ass 1989;25:163-168.
8. Bond R., Lloyd D. H. Combined treatment with concentrated essential fatty acids and prednisolone in the management of canine atopy. Vet Rec 1994;134:30-32.
9. Bond R., Lloyd D. H. Randomized single – blind parallel comparison of an evening primrose oil and fish oil in the management of canine atopy. Vet Dermatol 1992;3:215-219.
10. Wright S. Essential fatty acids and the skin. Br J Dermatol 1991;125:503-515.
11. Miller C. C., McCreedy C. A., Jones A. D., Ziboh V. A. Oxidative metabolism of dihomogammalinolenic acid by guinea pig epidermis: evidence of generation of anti-inflammatory products. Prostaglandins. 1988;35:917-938.
12. Ziboh V. A., Miller C. C., Cho Y. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. Am J Clin Nutr 2000;71:361-366.
13. Vaughn D. M., Reinhart G. A., Swaim S. F., Lauten S. D., Garner C. A., Boudreaux M. K., Spano J. S., Hoffman C. E., Conner B. Evaluation of dietary omega-6 and omega-3 fatty acid rations on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils. Vet Dermatol 1994;5:163-173.

1/2

14. Olivry T., Marsella R., Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2001;81:3-4,347-362.
15. Byrne K. P., Campbell K. L., Davis C. A., Schaeffer D. J., Trout H. F. The effects of dietary n-3 vs. n-6 fatty acids on ex-vivo LTB4 generation by canine neutrophils. *Vet Dermatol* 2000;11:123-131.
16. Carrick J. B., Schnellmann R. G., Moore J. N. Dietary source of omega-3 fatty acids affects endotoxin – induced peritoneal macrophage tumor necrosis factor and eicosanoid synthesis. *Shock* 1994;2:421-426.
17. Endres S., Ghorbani R., Kelley V. E., Georgilis K., Lonnemann G., van der Meer J. W., Cannon J. G., Rogers, T. S., Klempner M. S., Weber P. C., Schaefer E. J., Wolff S. M., Dinarello C. A. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265-271.
18. Rossetti R. G., Seiler C. M., Laposata M., Zurier, R. B. Differential regulation of human T lymphocyte protein kinase C activity by unsaturated fatty acids. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;76:220-224.
19. Lu L., Okada N., Natakani S., Yoshikawa K. Eicosapentaenoic acid – induced changes in membrane fluidity and cell adhesion molecules in cultured human keratinocytes. *Br J Dermatol* 1995;133:217-222.
20. De Caterina, R., Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. *J Nutr* 1996;125:1683-1686.
21. Calder P. C. Can n-3 polyunsaturated fatty acids be used as immunomodulatory agents? *Biochem Soc Trans* 1996;24:211-220.
22. Gu J. Y., Wakizono Y., Tsujita A., Lim B. O., Nonaka M., Yamada K., Sugano M. Effects of sesamin and alpha-tocopherol, individually or in combination on the polyunsaturated fatty acid metabolism, chemical mediator production, and immunoglobulin levels in Sprague-Dawley rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59:2198-2202.
23. Fartasch M., Diepgen T. L. The barrier function in atopic dry skin – disturbance of membrane-coating granule exocytosis and formation of epidermal lipids. *Acta Derm Venereol Suppl* 1992;176:26-31.
24. Fartasch M. Atopic dermatitis and other skin diseases. In: Elsner P., Berardesca E., Maibach H. I. (eds.) *Bioengineering of the Skin: Water and the Stratum Corneum*. Boca Raton CRS Press; FL, 1994;87-94.
25. Chesney C. J. Measurement of skin hydration in normal dogs and in dogs with atopy or a scaling dermatosis. *J Small Anim Pract* 1995;36:305-309.
26. Marsh K. A., Ruedisueli F. L., Coe S. L., Watson T. D. G. Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. *Vet Dermatol* 2000;11:277-284.
27. Remillard R. L. Omega-3 fatty acids in canine and feline diets: a clinical success or failure? *Vet Clin Nutr* 1998;5:6-11.
28. Hansen R. A., Ogilvie G. K., Davenport D. J., Gross K. L., Walton J. A., Richardson K. L., Mallinckrodt C. H., Hand M. S., Fettman M. J. Duration of effects of dietary fish oil supplementation on serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid concentrations in dogs. *Am J Vet Res* 1998;59:864-868.
29. Campbell K. L., Dorn G. P. Effects of oral sunflower oil and olive oil on serum and cutaneous fatty acid concentrations in dogs. *Res Vet Sci*, 1992;53:172-178.
30. Campbell K. L., Czarnecki-Maulden G. L., Schaeffer D. J. Effects of animal and soy fats and proteins in the diet on fatty acid concentrations in the serum and skin of dogs. *Am J Vet Res* 1995;56:1465-1469.
31. Marx J. How the glucocorticoids suppress immunity. *Science* 1995;270:232-233.
32. Boothe D. M. Anti – inflammatory drugs. In: Boothe, D. M. (eds.): *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia; Saunders, PA. 2001:281-313.
33. Scott D. W., Miller W. H. Nonsteroidal management of canine pruritus: chlorpheniramine and a fatty acid supplement (DVM Derm Caps) in combination, and the fatty acid supplement at twice the manufacturer's recommended dosage. *Cornell Vet* 1990;80:381-387.
34. Paradis M., Lemay S., Scott D. W. The efficacy of clemastine (Tavist), a fatty acid – containing product (Derm Caps), and the combination of both products in the management of canine pruritus. *Vet Dermatol* 1991;2:17-20.
35. Miller W. H., Scott D. W., Wellington J. R. Investigation on the antipruritic effects of ascorbic acid given alone and in combination with a fatty acid supplement to dogs with allergic skin disease. *Canine Pract* 1992;17:11-13.
36. Scott D. W., Miller W. H., Decker G. A., Wellington J. R. Comparison of the clinical efficacy of two commercial fatty acid supplements (Efavet and DVM Derm Caps), evening primrose oil, and cold water marine fish oil in the management of allergic pruritus in dogs: a double – blinded study. *Cornell Vet* 1992;82:319-329.
37. Scarff D. H., Lloyd D. H. Double blind, placebo – controlled, crossover study of evening primrose oil in the treatment of canine atopy. *Vet Rec* 1992;13:97-99.
38. Logas D., Kunkle G. A. Double-blinded crossover study with marine oil supplementation containing high-dose eicosapentaenoic acid for the treatment of canine pruritic skin disease. *Vet Dermatol* 1994;5:99-104.
39. Sture G. H., Lloyd D. H. Canine atopy disease – therapeutic use of an evening primrose oil and fish – oil combination. *Vet Rec* 1995;137:169-170.
40. Harvey, R. G. A blinded, placebo-controlled study of efficacy of borage seed oil and fish oil in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1999;144:405-407.
41. Mueller R. S., Fieseler K. V., Fettman M. J. et al. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Small Anim Pract* 2004;45:293-297.
42. Paterson S. Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *J Small Anim Pract* 1995;36:389-394.

Adresa autora:**MVDr. Stanislav Počta, Ph.D.****Veterinární ambulance****Nové Město nad Metují****e-mail: stanislav.pocta@gmail.com****INZERCE**

Veterinární ošetrovna ve Znojme hledá lékaře/lékařku (i absolventa) se zaměřením na interní medicínu malých zvířat. Alespoň částečná znalost německého jazyka nutná. ŘP skupiny B výhodou, e-mail: d.bohac@quick.cz, tel.: 515 224 667.

Veterinární klinika pro malá zvířata v Praze 4 přijme veterinárního lékaře/lékařku, tel.: 241 401 963, e-mail: ikkyu@seznam.cz

Prodám ultrazvukový přístroj ALOKA 620 + konvexní sondu 3,5 MHz, součástí malé EKG, cena 85 000 Kč možná další dokompletace – servisováno HOSPIMED, ALOKA CZ + Videoprinter pro sonografii – Mitsubishi 15 000 Kč, kontaktní tel.: 602 745 743.

Veterinární klinika Animal Clinic Bílá Hora přijme veterinárního lékaře internistu. Nástup možný ihned. Další info na adrese: www.animalclinic.cz. Kontakt: MVDr. Jan Hnízdo, tel.: 606 590 018.