

Obsah

Biologická léčba v neurologii - dokončení	1
Léčba pruritu	1

BIOLOGICKÁ LÉČBA V NEUROLOGII

Dokončení z předchozího čísla FI

Nové možnosti biologické léčby v neurologii

V klinických studiích II. a III. fáze prokázaly účinnost monoklonální protilátky zaměřené proti CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptid) nebo receptoru CGR, klíčovému neuropeptidu v patofyziologii migrény. Monoklonální protilátky epinezumab, erenumab, fremanezumab a galcanezumab dokázaly příznivě ovlivnit průběh epizodické i chronické migrény. V současné době probíhají studie fáze III zaměřené na léčbu cluster headache⁴⁰.

Rituximab se používá také zejména v léčbě neuromyelitis optica. Poměrně novou skupinou onemocnění jsou autoimunitní encefalitidy (AIE), které lze charakterizovat jako pestrou skupinu většinou monofázických nebo progresivních chorob, pro něž je společné postižení mozku na autoimunitním podkladě jako například klasické paraneoplastické syndromy s postižením CNS, limbické encefalitidy, anti-NMDAR encefalitidy, Morvanův syndrom, Rasmussenova encefalitida, onemocnění z okruhu Stiff-Person syndromu včetně

progresivní encefalomyelitidy s rigiditou a myoklonem, akutní autoimunitně podmíněné extrapyramidové poruchy hybnosti a další⁴¹.

Závěr

Přestože je roztroušená skleróza v současné době nevléčitelné onemocnění, nové možnosti léčby dávají nemocným šanci na co nejdelší zachování funkční nezávislosti a udržení kvality života. Velmi nadějně se jeví i monoklonální protilátky v léčbě migrény a u řady dalších neurologických autoimunitních chorob.

Literatura

40. Khan S, Olensen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. 2017 Jan 1;333102417741297. doi:10.1177/0333102417741297.
41. Krýsl D, Elišák M. Autoimunitní encefalitidy. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(1): 7-23.

LÉČBA PRURITU

Pruritus (svědění) je nepříjemný pocit, který pocítujeme na kůži. Sliznice, s výjimkou povrchových jako oční spojivky a nosní vchody, nesvědí. Fylogeneticky se jedná o ochranný mechanismus, který při kontaktu s rostlinami či napadení parazity, hmyzem apod. nutí napadeného k odstranění noxy škrábáním. Pruritus není samostatnou nosologickou jednotkou, ale průvodním symptomem celé řady alergických a zánětlivých onemocnění, metabolických a infekčních chorob, tumorů i psychických onemocnění.

Prevalence pruritu není vzhledem k pestrosti příčin známa. Jedná se o příznak, který výrazně snižuje kvalitu života, spánku, neurotizuje pacienta, jeho dopad na kvalitu života je srovnatelný s chronickou bolestí. Prevalence akutního pruritu ve dvou týdenním intervalu je u dospělých asi 8,4 %, chronický pruritus u dospělých má prevalenci asi 17 %, u starších osob zřejmě i více¹.

Pruritus může být lokalizovaný nebo generalizovaný, akutní (do 6 týdnů) nebo chronický. Při chronickém pruritu a škrábání vznikají sekundární kožní změny, eroze, krusty, uzly, ulcerace. Projevy se mohou následně infikovat. Prurigo – rozškrábané uzlíky na kůži - se může objevovat u všech typů pruritu.

Dle etiologie pruritus rozdělujeme na 1) pruritus provázející kožní onemocnění, 2) pruritus bez primárního kožního postižení u systémových příčin, 3) pruritus s neznámou příčinou.

Z hlediska patofyziologie pruritus dělíme do čtyř kategorií: pruritoceptivní, neuropatický, neurogenní a psychogenní. Jednotlivé kategorie se mohou kombinovat.

Pocit svědění vzniká buď periferně v kůži, nebo v centrálním nervovém systému. Periferní pruritus je pruritoceptivní nebo neuropatický. Centrální pruritus může být neuropatický, neurogenní nebo psychogenní.

A. Pruritoceptivní pruritus

Základním mechanismem je reakce na pruritogenní působky (histamin, tryptáza, chymáza, acetylcholin, serotonin atd.) v kůži, které aktivují pomalu vedoucí senzitivní nemyelinizovaná nervová vlákna C, která jsou vedena stejnými svazky jako vlákna pro bolest. Nervová vlákna vedou do ganglií hlavových nervů a do dorsálních spinálních ganglií. Z ganglií je pak vzruch veden spinothalamicou dráhou do centrálních neuronů v mozkové kůře, která zpracuje vědomé a podvědomé vnímání pruritu, v oblasti senzomotorické (škrábání) a cingula (emoční složka).

B. Neuropatický pruritus vzniká u poškození periferního senzitivního nervu nebo při poškození CNS.

LÉČBA PRURITU

C. Neurogenní pruritus vzniká v CNS jako reakce na cirkulující pruritogenní látky nebo abnormálním zpracováním vjemu.

D. Psychogenní pruritus je podmíněn psychickou nebo psychiatrickou poruchou.

1. Pruritus provázející kožní onemocnění

Nejčastější příčiny

Napadení členovci – hmyzí bodnutí (komár, blecha), parazitózy (vši, roztoči – svrab, cheylletielóza, farmářský pruritus, trombukulóza, hlísti – roupy); kožní infekce – mykotické (Pityrosporum, Candida), virové.

Kopřivka, toxoalergické exantémy polékové, potravinové, všechny typy ekzémů (atopický ekzém, kontaktní ekzém, mikrobiální ekzém), seborrhoická dermatitis, psoriáza, lichen ruber, bulózní pemfigoid, atd.

Senilní pruritus – nejčastěji při suchosti kůže, nutno vyloučit i jiné příčiny.

Kontakt s rostlinami (kopřivky, škumpa).

2. Pruritus u systémových příčin bez primárního kožního postižení

Pruritus může být přítomen u následujících onemocnění a stavů, nebo může být vyvolán některými léky^{1/}.

- Metabolická onemocnění či poruchy – diabetes mellitus, hyperparathyreoidismus, uremie a dialýza, hepatopatie s cholestázou, polycytemia vera, anemie z nedostatku železa, hemochromatóza.
- Nádorová onemocnění – lymfomy – morbus Hodgkin, Sézaryho syndrom, pruritus jako paraneoplastický projev u solidních tumorů.
- Pruritus vyvolaný léky – popsán u řady přípravků: ACE inhibitory, antiarytmika (amiodaron), antibiotika (peniciliny), antidepressiva (citalopram), antidiabetika (metformin), antihypertenziva (minoxidil), antikonvulziva (lamotrigin), antiflogistika (acetylsalicylová kyselina), sartany, beta-blokátory, bronchodilatancia, mukolytika, antagonisté kalciového kanálu, diuretika, hormony (estrogeny), imunosupresiva (takrolimus), hypolipidemika (fibráty, statiny), neuroleptika, plazma expandéry, trankvilizéry, léčiva potlačující tvorbu kyseliny močové.
- Infekce – HIV.
- Neurologické a psychiatrické poruchy.

U těchto onemocnění rozlišujeme několik podtypů pruritu:

a) Neuropatický a neurogenní pruritus

Pruritus při poškození mozku po mozkové mrtvici, především v oblasti laterální medully a pontu. Centrální pruritus se objevuje také při roztroušené skleróze, nádorech mozku, infekcích a autoimunitních onemocněních.

- Syndromy s lokalizací na hlavě, obličeji a krku
- Pruritus po pásovém oparu a poškození nervus trigeminus, trigeminální trofický syndrom (TTS)

• Pruritus u spinálních lézí – syringomyelie, tumory benigní i maligní, roztroušená skleróza, trauma (Brown Séquardův syndrom)

• Radikulopatie při postižení nervového kořene, bývají unilaterální, typicky brachioradiální pruritus (pruritus ohraničený na dorsolaterální oblast paže a ramene) a notalgia paresthetica (ohraničený okrsek svědění na zádech při osteoartritidě obratlů). Diabetická radikulitis, lepra.

• Polyneuropatie – Nejčastější příčinou chronického pruritu prstů nohou a dolních končetin, případně rukou, je tzv. neuropatie malých vláken, která je nejčastěji způsobena diabetickou polyneuropatií, vyskytuje se i u hematologických malignit. Zároveň bývají parestezie, dysestezie, bolest a porucha vnímání teploty^{2/}.

b) Psychogenní pruritus

Parazitární halucinóza (Ekblom syndrom) – pacienti pocítují svědění a mravenčení, které přičítají parazitům, považuje se za hypochondrickou poruchu. Někteří případy mohou být analogické sluchovým halucinacím u schizofrenie. Může být i u obsesivně kompulzivních poruch. Podtyp Morgellon syndrom – škrábání až k ulceracím. Pacienti často nacházejí „parazity“ – textilní vlákna, částecy kůže apod.

3. Pruritus s neznámou příčinou

Tento typ pruritu tvoří asi 8 % případů. Označujeme tak pruritus, u kterého nebyla nalezena příčina.

4. Těhotenský pruritus

Těhotenský pruritus je zvláštní kategorií navázanou na tzv. těhotenské dermatózy – v těhotenství kůže svědí při atopickém ekzému, dále při tzv. PUPPP (pruritické a urtikariální plaky a papuly v těhotenství), pemfigoid gestationis, nebo při cholestatickém pruritu.

Vyšetření u pruritu

Anamnéza

Anamnesticky pátráme po alergických onemocněních, atopii, užívaných lécích, vyvolávajících faktorech. U postižení více členů rodiny uvažujeme o parazitóze, noční svědění s teplotou a únavou může předznamenávat lymfom, akvagenní pruritus bývá u polycytemia vera apod. Psychogenní pruritus zpravidla neruší spánek.

Vyšetření u pruritu

Pátrání po příčině pruritu zahrnuje širokou škálu vyšetření od mikrobiologického vyšetření, histopatologie, biochemického vyšetření, včetně hladin železa, krevního obrazu s diferenciálním počtem leukocytů, alergologického, až po zobrazovací metody u podezření na paraneoplastické či neurologické příčiny, a vyšetření neurologické a psychiatrické. Nutná je tedy často i mezioborová spolupráce.

Terapie pruritu

1. Režimová opatření – volné oblečení, omezení sprchování a používání sprchových gelů, tepelná pohoda, chladivé obklady apod.

LÉČBA PRURITU

2. Kauzální terapie příčin pruritu (léčba parazitózy, eliminace známého alergenu, suplementace železa u anemie, korekce diabetu, uvolnění útlaku nervu apod.)
3. Terapie pruritu, modifikovaná příčinou. Používají se lokální i systémové přípravky.

Je nutné zohlednit věk nemocného, jeho celkový stav a ostatní onemocnění. Zvláštní pozornost vyžaduje terapie dětí, těhotných a seniorů.

Lokální terapie

Emolienca – promašťující a hydratující přípravky (atopický ekzém, suchá kůže, senilní pruritus), obsahující např. ureu s hydratačním účinkem, nenasycené mastné kyseliny (gama linolenová kyselina, linolová kyselina), dále tzv. bariérové krémy, které obnovují nebo nahrazují přirozenou bariérovou schopnost kůže.

Kortikosteroidy – tlumí zánět, používají se u zánětlivých dermatóz (atopická dermatitida, pemfigoid, lichen apod.). Jsou doporučeny pro krátkodobé podávání. Nejčastěji volíme kortikosteroidy střední a silné třídy účinnosti – triamcinolon-acetonid, hydrokortison-butyrát, mometason-furoát, betamethason, methylprednisolon-aceponát, apod. Aplikace se obecně nedoporučuje u pruritu bez kožních projevů.

Lokální anestetika – lidokain, prilokain, trimekain jsou určena pro zmírnění bolesti, dysestézií a pruritu. V terapii pruritu se používají u neuralgie parasthetica. Účinek je krátkodobý. Polidokanol (lauromakrogol) je látka, která má mírné anestetické a antipruriginózní účinky, používá se v koupelích a emulzích na zklidnění svědění větších ploch (2-10 %, Balneum Hermal Plus).

Kapsaicin – látka přítomná v chilli papričkách. V lokální aplikaci aktivuje uvolnění neurotransmiterů a indukuje pálivý pocit s útlumem svědění. Při opakovaném podávání vlivem tachyfylyxe svědění ustupuje, účinek přetrvává až několik týdnů. Používá se k lokální aplikaci v silách od 0,025 % do 0,1 % v indikacích neuralgie parasthetica, brachioradiální pruritus, pruritus u dialyzovaných pacientů. Počáteční pálení je možno redukovat chlazením. V ČR je kapsaicin dostupný v různých kategoriích výrobků (např. zdravotnické prostředky, kosmetické přípravky) ve formě náplastí a masážních gelů^{3/}.

Kanabinoidy – v několika studiích s experimentálním pruritem vykazovaly účinek, jsou zatím doporučovány u lokalizovaného pruritu^{3/}.

Menthol je alkohol získávaný z máty, jeho derivát methoxypropandiol aktivuje chladové receptory, používá se pro svůj chladivý účinek.

Zinek se používá v krémech, lotiích, pudrech, pastách u svědivých dermatóz. Má protizánětlivý, antipruriginózní a antiseptický účinek.

Kafr, monoterpen z kafrovníku, rozmarýny aj., působí lokální překrvení, aktivuje chladové receptory, používá se jako mírné lokální anestetikum, antiflogistikum a antipruriginózní v náplastech a lotiích.

Inhibitory kalcineurinu – takrolimus a pimekrolimus v lokální aplikaci tlumí pruritus u atopické dermatitidy, mohou být použity i u lokalizovaného pruritu, např. anogenitálního. V počátku terapie mohou působit svědění, jsou ale efektivní v déletrvajícím léčbě. Registrované léčivé přípravky Protopic mast a Elidel krém jsou indikovány k léčbě atopické dermatitidy.

Antihistaminika – dimetinden-maleinát - vhodný např. u štípnutí hmyzem.

V terapii se zkouší další přípravky jako doxepin (tricyklické antidepresivum), acetylsalicylová kyselina, stabilizátory mastocytů (např. chromoglykát), které nejsou v České republice k dispozici pro lokální aplikaci^{3/}.

Objevují se topické přípravky v nových formách, například na utišení akutního pruritu u atopiků ve spreji (Atoderm SOS spray, obsahující enoxolon – kyselina glycyrrhetinová, niacin a skvalén), v tyčince (Lipikar AP tyčinka s termální vodou, madekasosidem z pupečníku asijského a bambuckým máslem). Nejedná se však o registrované léčivé přípravky.

Systémová terapie

1. Antihistaminika – antagonisté H1 receptoru

Antihistaminika jsou nejčastěji podávané léky v terapii akutního i chronického pruritu. Antihistaminika blokují účinek histaminu uvolněného z mastocytů a bazofilů kompetitivní blokádou histaminových receptorů, především H1. Jsou známy čtyři typy histaminových receptorů: H1, H2, H3, H4. H1 receptory hrají nejdůležitější roli u alergických onemocnění, jejich prostřednictvím dochází k vazokonstrikci, změně permeability kapilár, pruritu, sekreci slzných žláz. H4 receptory v leukocytech jsou důležité v imunomodulaci a chemotaxi eozinofilů. H3 receptory jsou na nervových buňkách v CNS i periférii, regulují uvolňování acetylcholinu, serotoninu; H2 receptory modulují především činnost trávicího traktu, mohou potencovat anafylaktickou reakci, mají imunoregulační účinek.

Antihistaminika I. generace mají významný sedativní účinek a anticholinergní účinek, případně i antiserotoninový účinek. Sedativní účinek je výhodný u tlumění svědění, ovlivňuje ale i pozornost při řízení motorových vozidel. Anticholinergní účinek vede k suchosti sliznic.

Antihistaminika II. generace mají tyto účinky minimalizovány, mají vysokou afinitu k H1 receptoru, dlouhotrvající účinek umožňuje podání jen jednou denně. Za normálních okolností nemohou prostupovat skrz hematoencefalickou bariéru, a proto mají nižší sedativní potenciál a anticholinergní působení. Některá vykazují i mírný protizánětlivý účinek.

Sedativní antihistaminika I. generace

Azelastin – je dostupný jako oční kapky i nosní sprej. Je vhodný při alergických konjunktivitidách a rinitidách.

Bisulepin má rychlý nástup účinku, sedativní účinky. Užívá se u akutních alergických reakcí, při pruritu je vhodné podání večer k lepšímu usnutí. Je dostupný v lékových formách pro p.o., i.m. a i.v. podání.

Cyproheptadin-hydrochlorid – sedativní antihistaminikum, je indikován k léčbě alergických stavů, zvláště stavů charakterizovaných svědění, a k léčbě dalších onemocnění.

Dimetinden-maleinát má rychlý nástup účinku a krátké trvání, způsobuje výraznou sedaci. V současnosti se používá v kapkách (již od 1 měsíce věku), nebo v gelu u pruritu různé etiologie (např. štípnutí hmyzem, kopřivka).

Hydroxyzin je antihistaminikum s anxiolytickým a sedativním účinkem, užívá se k symptomatické léčbě pruritu ve stoupajícím dávkování 25 až 100 mg denně. Způsobuje ospalost, suchost v ústech. Jeho hlavním metabolitem je cetirizin.

Promethazin je antihistaminikum s výrazným sedativním účinkem; je dostupný pouze v perorální lékové formě.

LÉČBA PRURITU

Difenhydramin je obsažen v gelu a je indikován k léčbě alergických a svědivých projevů na kůži z různých příčin (štipnutí hmyzem, nadměrné slunění, aj.).

Další antihistaminika jako klemastin, medosulepin v současnosti nejsou k dispozici.

Literatura

1. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, Ajithkumar T, Andrews MJ, Rushbook SM, Coelho RR, Catten SJ, Lee KYC, Skellett AM, Affleck AG, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Levell NJ.

British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. Br J Dermatol. 2018;178(1):34-60.

2. Oaklander AL. Common neuropathic itch syndromes. Review Acta Derm Venereol. 2012; 92(2):118-25.
3. http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/EDF-Guideline-on-Chronic-Pruritus_Update2014.pdf

Dokončení v příštím čísle FI

Tabulka 1. Sedativní antihistaminika I. generace (registrované léčivé přípravky)

Název léčivé látky	Název léčivého přípravku	Síla, léková forma
Azelastin	Allergodil nosní sprej, Allergodil oční kapky, Azelastrin Comod oční kapky, Azelastrin Xantis nosní sprej, Azelastrin-Pos nosní sprej, Dymistalan nosní sprej, Dymistin nosní sprej	0,5 mg/ml oční kapky, 1 mg/ml nosní sprej Dimystalan, Dimystin: 137 µg/50 µg nosní sprej (s flutikasonem)
Bisulepin	Dithiaden tablety, Dithiaden inj.sol.	2 mg tbl., 0,5 mg/ml inj. sol.
Cyproheptadin	Peritol tablety	4 mg tbl.
Dimetinden-maleinát	Dimestyl gel, Fenistil gel, Fenistil kapky, Fenistil Roll-On emulze, Vibrocil nosní kapky, Vibrocil nosní sprej, Vibrocil nosní gel	1 mg/g gel, 1 mg/ml kapky Vibrocil: 2,5 mg/ml + 0,25 mg/ml (s fenylefrinem)
Difenhydramin	Psilo-Balsam gel	10 mg/g gel
Hydroxyzin	Atarax tablety	25 mg tbl.
Promethazin	Prothazin tablety	25 mg tbl.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním opoentů a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušiková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušik, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2.LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

