

Obsah:

Farmakoterapie migrény - 2. část	1	Současné možnosti imunomodulační léčby v praxi	3
--	---	--	---

FARMAKOTERAPIE MIGRÉNY

2. část

2. Profylaktická terapie

Indikace nasazení profylaktické léčby:

- vysoká frekvence záchvatů migrény, většinou se udává 3 a více za měsíc
- záchvaty jsou prolongované nebo refrakterní na akutní léčbu
- kontraindikace či selhání akutní terapie
- výrazné nežádoucí účinky akutní terapie
- prevence vzácných typů migrén, např. hemiplegické či bazilární migrény a migrény s prolongovanou aurou, kde hrozí zvýšené riziko trvalého neurologického deficitu^{6/}.

Nasazením preventivní léčby sledujeme několik cílů:

- snížení frekvence, tíže a trvání migrenózních atak
- lepší odpověď na akutní léčbu, možnost snížení dávky akutně podaného léku
- zlepšení kvality života migreniků.

Při zahajování preventivní léčby postupujeme přísně individuálně a respektujeme i přání pacienta. Mnozí nemocní jsou natolik spokojeni s podáváním triptanů při záchvatu migrény, že preferují pouze akutní léčbu^{3/}. Při nasazování profylaxe je třeba pacienta varovat před nerealistickým očekáváním úplného potlačení záchvatů, neboť kritériem úspěšnosti preventivní léčby je 50% snížení frekvence, event. i intenzity záchvatů.

Začínáme většinou nízkou dávkou léků a postupně zvyšujeme dle tolerance, snažíme se vytitrovat pokud možno co nejnižší účinnou dávku^{19/}. Tuto pak ponecháváme minimálně 8 týdnů, abychom mohli řádně zhodnotit účinek. Chybou jsou rychlé změny profylaxe již po několika málo týdnech či dokonce dnech. Profylaktickou medikaci měníme tedy až po dvou- či tříměsíční neúspěšné léčbě a při změně volíme jinou skupinu léků. Vhodná je monoterapie, kterou většinou začínáme, někdy se osvědčuje i kombinace různých lékových skupin^{18/}. Stále diskutovanou otázkou je celková doba podávání úspěšné profylaxe. Většinou se pohybuje v řádu měsíců. Podaří-li se záchvaty zkompenzovat, lze postupně dávky snižovat až nakonec lék vysadit zcela. V řadě případů efekt přetrvává určitou dobu po vysazení. V těchto případech se osvědčuje intermitentní podávání profylaktika střídavě s jeho vysazením (drug holiday)^{6/}.

Lékové skupiny užívané v profylaktické léčbě migrény: beta blokátory, blokátory kalciových kanálů, antidepresiva - tricyklická či SSRI, antagonisté serotoninu, antiepileptika, nesteroidní antiflogistika.

Betablokátory

Propranolol - neselektivní betablokátor s biologickým poločasem 4-6 hod., je ve světě lékem volby v této skupině. Jeho účinnost ve srovnání s placebem byla prokázána v řadě studií^{20,21/}. Léčbu zahajujeme dávkou 20 mg 2x denně p.o. a event. stoupáme dle snášenlivosti a účinku až do 240 mg/den^{6/}.

U nás nejčastěji podáváme **metoprolol** v terapeutické dávce

100- 200 mg/den. Vždy začínáme nízkou dávkou 2x50 mg a pomalu stoupáme dle snášenlivosti.

Betablokátory jsou výhodné zejména u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ortostatická hypotenze a bradykardie, setkáváme se i s únavou, ospalostí a depresí. Kontraindikací nasazení betablokátorů je kardiální insuficience, astma a insulin dependentní diabetes.

Blokátory kalciových kanálů

Mají schopnost blokovat uvolňování serotoninu, zasahují do mechanismu sterilního neurovaskulárního zánětu a brání vzniku a šíření kortikální deprese^{22/}. Nejvyšší účinnost z této skupiny vykazuje **flunarizin**. Podáváme jej v dávce 5-10 mg denně, začínáme vždy večerní dávkou 5 mg 1 x denně. Zvyšování na plnou terapeutickou dávku provádíme postupně, především pro riziko únavy. Těžká únava bývá nejčastějším nežádoucím účinkem, časté je i zvýšení chuti k jídlu a z toho plynoucí zvyšování hmotnosti. Flunarizin v terapeutických dávkách mj. blokuje dopaminergní D2 receptory. Při jeho chronickém užívání lze tak někdy pozorovat vznik extrapyramidových příznaků či deprese^{23/}. Z dalších přípravků této skupiny lze použít **verapamil**. Zde začínáme dávkou 2x denně 40 mg p.o. a stoupáme dle účinku i tolerance. Maximální denní dávka je 240 mg/den. Mezi nežádoucí účinky patří hypotenze, zácpa a retence tekutin. Verapamil je kontraindikován při závažnějších síňokomorových převodních poruchách, sick sinus syndromu, sinusové bradykardii, kardiální insuficienci, hypotenzi a výrazné aortální stenóze.

V prevenci migrény se setkáváme i s podáváním **cinarizinu**, v dávce 75 mg denně, i zde začínáme raději nízkou dávkou 2-3x denně 25 mg.

Účinek **nimodipinu** a **nifedipinu** v profylaxi migrény nebyl ve studiích jednoznačně a spolehlivě prokázán^{24,25,26/}.

Zvláště vhodnými pacienty pro terapii blokátory kalciových kanálů jsou nemocní s hypertenzí, anginou pectoris či astmatem, speciálně ti, u kterých jsou relativně kontraindikovány betablokátory. Lze je užít u pacientů s migrenózním infarktem v anamnéze, u migrény s prolongovanou aurou či u bazilární migrény.

Antiepileptika

Antikonvulziva mají dnes v profylaxi migrény své nezastupitelné místo. Jsou lékem volby u migreniků trpících současně epilepsií, bipolární chorobou, (maniodepresivitou), anxiétou, depresí, Reynaudovou nemocí či diabetem^{28/}.

Lékem volby v této skupině je v současnosti **kyselina valproová** či **valproát sodný**. Terapeutické rozmezí dávek valproátu v léčbě migrény je 250-1 500 mg/den. Začínáme s iniciální dávkou 2x250 mg a event. zvyšujeme dle potřeby i dle tolerability^{6/}. Většinou vystačíme s podstatně nižší dávkou, než jaká je nutná v případě epilepsie. Některé české práce doporučují jako dostatečnou pouze jednorázovou denní dávku 300-500 mg den-

ne^{27/}. Kromě výše uvedených komorbidit migrény nasazujeme valproát s výhodou i u pacientů, u nichž jsou kontraindikovány či neefektivní betablokátory. Nejčastější nežádoucí účinky valproátu či valproové kyseliny jsou nauzea, vomitus, vertigo, pocity slabosti, ospalost, třes, křeče v břiše, padání vlasů, zvýšení tělesné hmotnosti. Během dlouhodobé léčby je nutno kontrolovat pravidelně jaterní testy a krevní obraz.

Gabapentin prokázal v kontrolovaných studiích velmi dobrou účinnost a nízký výskyt nežádoucích účinků. Doporučovány jsou dávky 600-1800 mg/den, při dávkách vyšších - 2 400 mg/den je účinnost v profylaxi ještě podstatně lepší^{28/}. Tyto vysoké dávky používáme pak i v případech tzv. farmakorezistentní migrény a u denních bolestí hlavy, vzniklých špatně léčenou migrénou. Nespornou výhodou gabapentinu je nízký výskyt vedlejších účinků. I přesto však začínáme raději nízkou dávkou a postupně zvyšujeme dle tolerability a účinnosti.

Topiramát prokázal ve dvou dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích velmi slibné výsledky. Doporučená denní dávka se zde pohybuje v rozmezí 75-150 mg/den. Mezi nežádoucí účinky léku patří parestézie, poruchy chuti, anorexie s následnou ztrátou tělesné hmotnosti a poruchy paměti^{28/}. U nás je zatím používán spíše sporadicky a především u refrakterní chronické migrény.

Antidepresiva

V prevenci migrény jsou ze všech skupin antidepresiv prokazatelně účinná pouze *tricyklická antidepresiva*. Mechanismus účinku těchto léků v léčbě migrény je dán mj. tím, že do jisté míry inhibují 5-HT₂ receptory. Nejrozšířenější je *amitriptylin* v nejčastěji doporučované denní dávce 25-100 mg/den. Vždy začínáme večerní dávkou 25 mg a postupně zvyšujeme. Mnohdy však vystačíme i s touto minimální dávkou. *Nortriptylin* má méně sedativních účinků, podává se v dávce 10- 150 mg/den. Oba léky také inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Z terapie těmito léky profitují zvláště nemocní s komorbiditou deprese, anxiety, poruchami spánku či s dalšími bolestivými syndromy. Z nežádoucích účinků nejčastěji pozorujeme únavu a ospalost (nutno začínat nízkou dávkou!!!), suchost v ústech, zvýšení chuti k jídlu s nárůstem hmotnosti. Adrenergická aktivita je pak zodpovědná za ortostatickou hypotenzi, poruchy srdečního rytmu a palpitace^{22, 28/}. Dlužno říci, že tricyklická antidepresiva jsou v naší zemi oprávněně velmi oblíbenou profylaxi migrény pro svoji účinnost a v neposlední řadě i nízkou cenu.

Velké naděje byly vkládány do moderních *antidepresiv typu SSRI*. Bohužel, studie prováděné s těmito léky, vyzněly nejednoznačně. Využívají se proto hlavně při léčbě komorbidně se vyskytující deprese.

Antagonisté serotoninu (5-HT₂ receptorů)

Jde o skupinu v minulosti velmi oblíbených profylaktik, která jsou v současnosti užívána spíše jen okrajově. Antagonisté 5-HT₂ receptorů mají kromě přímého působení na serotoninové receptory i antihistaminové vlastnosti, anticholinergní a antibradykininový účinek. Některé ovlivňují i dopaminové receptory^{3/}. Asi nejznámější látkou této skupiny je *pizotifen*. Jde o lék, který patřil v 60. a 70. letech 20. stol. k nejužívanějším profylaktikům^{27/}. Své místo má ale i v dnešní době, v případech, že pacient nereaguje na výše uvedené skupiny profylaktik nebo je nemůžeme použít vzhledem ke kontraindikacím. Pizotifen snižuje agregabilitu trombocytů, inhibuje permeabilizující účinek serotoninu, má rovněž účinky antihistaminové a slabě anticholinergní. Plná terapeutická dávka je 1 500 mg denně, podaná ve 3 dávkách po 500 mg. I zde platí, že začínáme večerní dávkou 500 mg a zvyšujeme dle tolerability. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří

ospalost, snížení pozornosti a výrazné zvýšení chuti k jídlu s následným zvýšením tělesné hmotnosti.

Cyproheptadin se pro dobrou snášenlivost užívá zejména u dětí. Jedná se o sedativní antihistaminikum H₁ a anticholinergikum. U dospělých jej nasazujeme, zvláště u hormonálně podmíněné migrény, v denní profylaktické dávce 4-8 mg.

Literatura:

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia, Volume 24, Supplement 1, 2004: 24-25, 31-32.
2. Lipton RB, JAMA 2000, 284 (20): 2599-2605.
3. Medová E. Léčiva používaná v terapii migrény. REMEDIA 3/2003: 223-228.
4. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans in acute migraine treatment: a meta analysis of 53 trials. Lancet 2001, 358: 1668-1675.
5. Doležil D, Doležal T. Naratriptanum. REMEDIA 13, 2003: 308- 311.
6. Kotas R a kol. Migréna, patofyziologie a léčba. Praha. Maxdorf, 2001, str. 109, 121-122, 125-126, 128-129.
7. Seymour D (a komentář Waberžinek). Soudobé názory na léčbu migrény. Medicína po promoci, roč.2, 4/2001, str. 59-65.
8. Longmore J. Pharmacology and Preclinical Mechanisms of Action of Rizatriptan. In: Bousser MG. Rizatriptan: A new Milestone in Migraine Treatment. MSD Satellite Symposium Nice 1998, France. Whitehouse Station, USA: Merk, 1998, 6.
9. Teall J, Tuchman M, Cutler N, eds. Rizatriptan (MAXALT) for the Acute Treatment of Migraine and Migraine Recurrence. A Placebo-Controlled, Outpatient Study. Headache 1998, 38: 173- 183.
10. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, eds. Crossover Comparison of Rizatriptan 5 mg and 10 mg versus Sumatriptan 25 mg and 50 mg in Migraine. Headache 1998, 38: 737-747.
11. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, Willoughby E, Jiang K, Block GA, Visser WH, and the Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. Cephalalgia 1999, 19: 525-530.
12. Anonymus. Zomig (Zolmitriptan), International Monograph. Cheshire: Zeneca Pharmaceutical, 1997: 97.
13. The International 311 C90 Long-term Study Group. The Long- term Tolerability and Efficacy of Oral Zolmitriptan (Zomig, 311 C90) in the Acute Treatment of Migraine. An International Study. Headache 1998, 38: 173-183.
14. Gallagher RM. Emergency treatment of intractable migraine. Headache 1986, 26: 74-75.
15. Silberstein D, Saper JR, Freitag G. Migraine: Diagnosis and treatment. In Wolffs Headache and other head pain. Seventh edition. USA: Oxford University Press 2001, str. 174.
16. Klapper JA, Stanton JS. The emergency treatment of acute migraine headache: A comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone, and placebo. Cephalalgia 1991, 11: 159-160.
17. Kozubski W. Metamizole and hydrocortisone for the interruption of a migraine attacks-preliminary study. Headache 1992, 3: 326-328.
18. Waberžinek G. Bolesti hlavy. Nakladatelství Triton, 2000.
19. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. Cephalalgia 1996, 17: 67-72.
20. Ramadan NM, Schulte LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost.

Cephalalgia 1997, 17: 73-80.

21. Diamond S, Kudrow L, Stevens J, Sharpiro DB. Long-term study of propranolol in the treatment of migraine. Headache 1982, 22: 268-271.
22. Donáth V. Preventivna liečba migrény. Neurologie pro praxi 2003, 2: 63-66.
23. Lugesesi A, Montagna P, Gallari R, Lugesesi E. Extrapiramidal syndrome and depression induced by flunarizine. Eur neurol 1988, 28: 208-211.
24. Nuti A, Lucetti C, Pavese N, Dell'Agnello G, Rossi G, Bonuccelli U. Long term follow-up after flunarizine or nimodipine discontinuation in migraine patients. Cephalalgia 1996, 16: 337-340.

25. Migraine - Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). Headache 1989, 29: 633-638.
26. Migraine - Nimodipine European Study (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of classic migraine (migraine with aura). Headache 1989, 29: 639-642.
27. Mastík J. Migréna - nová mezinárodní klasifikace a moderní léčebné postupy. Neurologie pro praxi 2004, 2: 79-83.
28. Peatfield R, Dodick DW. Fast Facts - Headaches. August 2003, str. 63-72.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI IMUNOMODULAČNÍ LÉČBY V PRAXI

Před 6ti lety vyšel v tomto bulletinu (FI, 11-12/1998) článek Imunomodulace v klinické praxi. Za uplynulé období došlo v imunomodulaci opět k významnému pokroku. Do klinické praxe se dostala některá léčiva, o kterých se výše uvedený článek zmiňuje jen jako o perspektivní či připravované léčbě. V oborech alergologie, klinické imunologie, revmatologie, transplantologie, ale i dalších tak došlo k rozšíření našich léčebných možností.

V obecné rovině chápání imunomodulace nejsou žádné změny, zůstává obecné rozdělení imunomodulačních látek, jak je uvedeno v původním článku, přibýlo však imunomodulačních látek s větší specifičností jejich zásahu (monoklonální protilátky, antileukotrieny) a zdokonalených molekul s výraznějším klinickým efektem a menšími nežádoucími účinky (nové molekuly kortikosteroidů, antihistaminik, makrolidových imunosupresiv). Toto sdělení poukazuje právě na novinky, které je již možné v klinice využívat.

Kortikosteroidy

Patří stále k nejučinnějším a nejčastěji používaným imunomodulačním látkám. Vzhledem k jejich výrazným nežádoucím účinkům při dlouhodobém systémovém podávání (zpomalení růstu u dětí, rozvoj osteoporózy, steroidního diabetu, katarakty a četných dalších) se zvyšuje význam především kortikosteroidních přípravků, které je možno aplikovat především lokálně. Takové přípravky mají výrazně nižší průnik do systémového oběhu a tím i méně závažné nežádoucí účinky.

Pro potlačení chronického zánětu v dýchacích cestách (průduškové astma, CHOPN) se využívá především inhalačních kortikosteroidů ve formě dávkovaných aerosolů, prášků pro inhalaci či roztoků k nebulizaci. Byly vyvinuty nové molekuly kortikosteroidů, které setrvávají hlavně v cílovém orgánu a mají minimální průnik do systémového oběhu. Na základě rozsáhlých klinických studií je za nejbezpečnější molekulu považován **budesonid** (PULMICORT turbuhaler, MIFLONID aerolizer, GIONA easyhaler, INFLAMMIDE dávkovaný aerosol), který se stal referenčním kortikosteroidním inhalačním lékem pro dětský věk. Na základě znalostí o perzistujícím alergickém zánětu se doporučuje co nejrychleji zklidnit tento zánět útočnou dávkou 800–1600 mg/den (výjimečně vyšší) a pak jako udržovací zvolit co nejnižší dávku dostatečnou ke kontrole klinických projevů alergického zánětu (400-800 µg).

Aby bylo možno ještě snížit dávku inhalačního kortikosteroidu a přitom zvýšit klinický efekt léčby, byly vyvinuty **fixní kombinace inhalačního kortikosteroidu s dlouhodobě působícím beta-2-sympatomimetikem**. Synergické působení těchto dvou komponent umožňuje lepší klinický efekt při poloviční dávce

kortikosteroidu. Tyto přípravky – SERETIDE discus (fluticason+formoterol) a SYMBICORT turbuhaler (budesonid+salmeterol) – velmi významně ovlivnily kvalitu života pacientů s průduškovým astmatem za posledních 6 let.

Změna nosného plynu v aerosolových přípravcích (odstranění freonů a použití hydrofluoroalkanů - HFA) zlepšuje distribuci inhalovaného léku v dýchacích cestách a tím umožňuje použití nižší dávky základního kortikosteroidu (ECOBEC aerosol, ECOBEC easi-breathe). Široká nabídka různých inhalačních systémů (dávkovaný aerosol, turbuhaler, aerolizer, easyhaler, diskhaler, diskus, easi-breathe) pro aplikaci kortikosteroidů, ale i bronchodilatačních léků (beta-2-sympatomimetik, parasimpatolytik) umožňují pro pacienta zvolit ten nejvhodnější systém a lék.

Nové molekuly kortikosteroidů, s nižším průnikem do systémového oběhu, jsou používány i v přípravcích pro intranazální aplikaci – **budesonid** (RHINOCORT, TAFEN), **fluticason** (FLIXONASE), **mometason** (NASONEX), ale i ve formě krémů a mastí k nanášení na ložiska kožního ekzému/dermatitidy – mometason (ELOCOM), metylprednisolon (ADVANTAN). Tyto nové molekuly působí v kůži minimální degenerativní změny, takže je možno je používat i u dětí a na kůži obličeje. I zde však platí zásada co nejrychlejšího zklidnění alergického zánětu pomocí těchto kortikosteroidních přípravků a následný přechod na udržovací léčbu bez kortikosteroidů.

Antileukotrieny

V posledních letech se již do běžné praxe specialistů - alergologů a pneumologů - dostala tato nová skupina léků - specifických inhibitorů leukotrienových receptorů, jejichž aktivace leukotrieny uvolněnými buňkami alergického zánětu hraje významnou roli v etiopatogenezi průduškového astmatu. V ČR jsou registrovány inhibitory cysteinylových leukotrienových receptorů - **montelukast** a **zafirlukast**.

Antileukotrieny patří k velmi bezpečným přípravkům, které nemají nežádoucí účinky kortikosteroidů a je možno je používat u dětí již od 3 let (montelukast 4 mg - SINGULAIR 4 Mini), od 6ti let (montelukast 5 mg - SINGULAIR 5 Junior žvýkací tablety) a u dospělých (montelukast 10 mg - SINGULAIR 10 mg tbl) jen v jedné denní dávce večer před spaním. Podobného účinku dosahuje i další antileukotrien na našem trhu (zafirlukast - ACCOLATE tbl), který je možno podávat u dospělých a u dětí od 12 let perorálně 2x denně. Antileukotrieny jsou velmi účinnými léky hlavně u pacientů s průduškovým astmatem, které je vyvoláno aspirinem nebo nesteroidními antiflogistiky a rovněž u námahou vyvolaného astmatu.

Antihistaminika

Do široké praxe se dostala antihistaminika II. generace (u nás je registrován cetirizin, loratadin a terfenadin), která mimo velmi dobrého selektivního inhibičního působení na H1- histaminové receptory a s minimálním nebo žádným sedativním působením, se projevují i prokazatelnými protizánětlivými účinky - blokuji expresi adhezivních molekul na epiteliích a endoteliích, potlačují chemoatrakci zánětlivých buněk - a dalšími aktivitami při tlumení alergického zánětu. Poslední 2 roky byla v České republice registrována dvě nová antihistaminika z této skupiny - **levocetirizin** (XYZAL) a **desloratadin** (AERIUS), která jsou obecně označována jako antihistaminika s imunomodulačním účinkem a tento imunomodulační účinek je u nich ještě výraznější než u původních molekul cetirizinu a loratadinu. Jejich použití je v současné době doporučováno u alergické rinosinkonjunktivitidy a kopřivky, kde antihistaminika II. generace nemají dostatečný efekt a u dětských pacientů, u kterých je alergická rýma komplikovaná průduškovým astmatem.

Makrolidová imunosupresiva

Do klinické praxe se dostalo již několik preparátů biologického původu, které se uplatňují působením na nitrobuněčné molekuly některých imunokompetentních buněk - imunofyliny. Jejich prostřednictvím je možno poměrně selektivně ovlivnit funkci hlavně lymfocytů T, v menší míře i některých dalších buněk - lymfocytů B, monocytů, granulocytů. Jako první se do praxe dostal cyklosporin A - přípravek izolovaný z houby *Tolypocladium inflatum*, který je popsán již v původním článku o imunomodulátorech. Nově se dostávají do praxe takrolimus (FK 506) - izolovaný z houby *Streptomyces tsukubaensis* a pimekrolimus (ASM 981) - ze *Streptomyces ascomyceticus*. V experimentech se používá k imunosupresi v transplantologii i sirolimus (rapamycin).

Takrolimus je vysoce účinné imunosupresivum. Uplatňuje se imunosupresivně podobně jako cyklosporin A jako inhibitor kalcineurinu - fosfatázy, která katalyzuje defosforylaci serinu a threoninu, čímž následně dochází k potlačení produkce interleukinu IL-2 a blokování rozvoje zánětlivé imunitní reakce. Takrolimus na rozdíl od cyklosporinu A snižuje expresi m-RNA pro IL-10 (kterou cyklosporin A zvyšuje) a zvyšuje apoptózu T lymfocytů aktivovaných aloantigenem. Protože má takrolimus mnohem menší molekulu, má mnohem větší potenciál pro lokální průnik.

Takrolimus (PROGRAF) se používá jako tablety nebo koncentrát pro infuzní léčbu jako preventivní imunosupresivum

po transplantaci jater a ledvin nebo u případů odlučování transplantacních štěpů po transplantaci jater, ledvin a srdce.

Takrolimus ve formě masti (PROTOPIC 0,03% nebo 0,1%) se používá k léčbě středně závažných a těžkých atopických ekzémů/dermatitid u dospělých a dětí od 2 let, kteří dostatečně neodpovídají na konvenční léčbu nebo kteří konvenční léčbu netolerují. Receptory, které váží takrolimus (imunofylin označovaný rovněž jako makrofilin-12) byly nalezeny, mimo již výše uvedených imunokompetentních buněk, rovněž na čerstvě izolovaných Langerhansových buňkách kůže. Při dalším dozrávání těchto buněk na dendritické buňky z jejich povrchu mizí. Při potlačování stimulační funkce Langerhansových buněk je takrolimus přibližně 100x účinnější než kortikosteroidy. Při lokální aplikaci takrolimus snižuje počet vysoceafinních receptorů pro IgE (FcεR1) a snižuje počet zánětlivých dendritických epidermálních buněk na neměřitelné množství.

Lokálně aplikovaný takrolimus může vyvolávat nežádoucí místní projevy, které jsou však jen mírné a krátce trvající - pálení a svědění v místě aplikace. Vzhledem k tomu, že makrolidová imunosupresiva neinterferují se syntézou kolagenu, nepůsobí atrofii kůže, jak to můžeme pozorovat u dlouhodobější lokální aplikace kortikosteroidů. Poněkud vážnějšího charakteru může být skutečnost, že lokální imunosupresivní působení může vést k následnému místnímu rozvoji virových (např. herpetických) infekcí nebo nádorů. Zatím však žádná dlouhodobější studie nepotvrdila statisticky významný větší výskyt malignit či infekcí v místě aplikace takrolimu. Při masivnějším použití takrolimu můžeme rovněž počítat s nevelkou systémovou absorpcí, která však nikdy nedosahuje hladin jaké pozorujeme při systémovém podání a pokud se léčbou obnoví normální fyziologické poměry v kůži, je kožní i systémová absorpce minimální.

Pimekrolimus (ELIDEL 1% krém) se používá ke krátkodobé i dlouhodobé léčbě atopického ekzému/dermatitidy již u kojenců od 3 měsíců, ale i u mladistvých a dospělých hlavně na dermatitidy v oblasti obličeje, kde dlouhodobější aplikace kortikosteroidních externů může způsobovat nežádoucí atrofii kůže. **Pimekrolimus** se minimálně absorbuje do cirkulace, dokonce i u dětí s rozsáhlou formou onemocnění, a je slabým celkovým imunosupresivem. Bezpečnost a účinnost lokálního pimekrolimu byla prokázána v četných dobře kontrolovaných klinických studiích u dospělých a dětí. Včasná léčba atopické dermatitidy u dětí pomocí pimekrolimu signifikantně snižuje počet zhoršení atopické dermatitidy a zlepšuje celkový úspěch léčby tohoto onemocnění.

Dokončení v příštím čísle FI

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty 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 s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč). 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. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušik, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; Doc. MUDr. J. Haber, CSc., VFN; Doc. MUDr. M. Lukáš, CSc., VFN; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

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

Náklad 52.000 výtisků

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

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



ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101