

Využití antimalarik v dermatologii

Litvik R.^{1,2}

¹Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava
přednosta prim. MUDr. Yveta Vantuchová, Ph.D.

²Centrum plastické chirurgie a chirurgie ruky Fakultní nemocnice Ostrava
přednosta prim. MUDr. Martin Paciorek

SOUHRN

Autor uvádí přehled současných poznatků o využití antimalarik v dermatovenerologii. Mezi základní představitele antimalarik patří chlorochin, hydroxychlorochin a chinakrin. Léčba antimalariky se v dermatologii využívá více než 50 let, jedná se především o použití chlorochinu a hydroxychlorochinu u pacientů s kožní formou lupus erythematoses. Mechanismus účinku antimalarik je komplexní, podle nejnovějších teorií jsou antimalarika řazena mezi lyzozomotropní látky. Léčba antimalariky je bezpečná, je nutné pamatovat především na oční toxicitu těchto látek.

Klíčová slova: antimalarika – chlorochin – hydroxychlorochin – lupus erythematoses

SUMMARY

Use of Antimalarials in Dermatology

The author gives an overview of current knowledge regarding the use of antimalarials in dermatology. Common antimalarial drugs include chloroquine, hydroxychloroquine and quinacrine. Antimalarials, mainly chloroquine and hydroxychloroquine, have been used in dermatology for more than 50 years in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. Mechanism of their action is broad, currently they are known as lysosomotropic drugs. Treatment with antimalarials is safe, ocular toxicity should be mainly considered.

Key words: antimalarial – chloroquine – hydroxychloroquine – lupus erythematosus

Čes-slov Derm, 92, 2017, No. 2, p. 55–62

HISTORICKÝ ÚVOD

Antimalarika jsou známa více než 300 let. Podle záznamů ze 17. století znali již antipyretický účinek kůry chininovníku (mohutné stromy s rozložitou korunou a růžovými květy rostoucí především v oblastech vlhkého a tropického podnebí Jižní Ameriky a na Jávě) jihoameričtí Indiáni. První přírodní antimalarickou látkou izolovanou z kůry chininovníku byl chinin (1820), který používali evropští kolonizátoři v tropických zemích jako ochranu před malárií. Chemická struktura chininu se odvozuje od základního skeletu rubanu (4-(8-chinuklidylmethyl)-cholin) a chinin tedy obsahuje heterocyklické jádro chinolinové a chinuklidinové (dvě jádra piperidinová kondenzovaná v poloze 1,4) [10, 13, 49]. Příznivé účinky chininu u pacientů s diskoidním lupus erythematoses (LE) byly publikovány Paynem v roce 1894 [53]. První syntetické antimalarikum, chinakrin, bylo syntetizováno v roce 1930. V roce 1934 následovala syntéza chlorochinu, v roce 1955 byl syntetizován hydroxychlorochin [51]. Využití antimalarik v léčbě LE se rozšířilo po roce 1951, kdy Page publikoval účinnou léčbu 18 pacientů s LE léčených chlorochinem [36].

FARMAKOKINETIKA ANTIMALARIK

Chlorochin (CQ) a hydroxychlorochin (HCQ) jsou 4-aminochinolony. CQ liší od HCQ nepřítomností hydroxylové skupiny v postranním řetězci. CQ je po perorálním podání absorbován z 90–100 % gastrointestinálním traktem, maximální koncentrace v krvi jsou za 1–2 hodiny. Stabilní (vyrovnané) plazmatické koncentrace CQ v plazmě je dosaženo po 4–6 týdnech. Měli bychom proto efekt terapie hodnotit až po uplynutí tohoto období. CQ se silně váže na plazmatické proteiny, které pak ukládají CQ do tkání: játra, slezina, ledviny, plíce a krevní buňky [12, 18, 28, 42]. Avidita CQ je vysoká zejména pro kůži a sítnici (díky přítomnosti melaninu), zde je dosaženo 100–200krát vyšší koncentrace CQ než v plazmě. CQ má dlouhý poločas eliminace, v závislosti na kumulativní dávce se pohybuje mezi 74 hodinami až 50 dny. Kolem 70 % dávky CQ se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. CQ může přetrvávat v kůži až po dobu 6–7 měsíců od ukončené léčby CQ. CQ prochází placentární bariérou a je vylučován v malém množství do mateřského mléka [8, 9, 46].

HCQ se po perorálním podání rychle vstřebává (průměrná biologická dostupnost činí 74 %), v játrech se

částečně přeměňuje na aktivní ethylované metabolity a vylučuje se hlavně močí (z 25 % v nezměněné podobě), ale také žlučí. Vylučování je pomalé, konečný eliminační poločas činí 50 dní. HCQ prochází placentou a vylučuje se také mateřským mlékem.

Chinakrin (QC) je 9-aminokridin a jeho farmakokinetika je podobná 4-aminochinolonům. Je rychle absorbován po perorálním užití a ustálená hladina v plazmě vzniká po 4 týdnech.

MECHANISMUS ÚČINKU ANTIMALARIK

Mechanismus účinku antimalarik není plně objasněn, vychází především z empirických základů. Tyto látky vykazují komplexní imunomodulační, protizánětlivé, antiproliferační a fotoprotekční účinky. Antimalarika jsou slabé báze (podle Brønstedovy teorie kyselin a zásad z roku 1923), které snadno přecházejí buněčnými membránami a hromadí se v cytoplazmatických vezikulách s kyselým pH (lyzozomy a endozomy). Tento mechanismus účinku řadí antimalarika mezi lyzozomotropní látky [11, 26]. Akumulace antimalarik v lyzozomu zvyšuje jejich pH a následně antimalarika zasahují do vazby antigenních peptidů s proteiny II. třídy hlavního histokompatibilního komplexu (MHC II. třídy). Touto cestou dochází ke snížení antigenní prezentace CD4+ T-lymfocytům, což vede k inhibici tvorby prozánětlivých cytokinů. Výše popsaný imunomodulační účinek nezahrnuje imunosupresivní efekt, neboť mechanismus inhibice vazby s hlavním histokompatibilním komplexem se týká pouze autoantigenů a neplatí pro exogenní antigeny. Autoantigeny se nevázejí na alfa a beta řetězce molekul MHC, když se zvyšuje pH ve vezikulách. Naproti tomu exogenní peptidy mají vysokou afinitu k molekulám MHC a se zvyšujícím se pH ve vezikulách jsou prezentovány T-lymfocytům. Kromě výše popsaného mechanismu působí antimalarika imunomodulačními, protizánětlivými a antiproliferačními mechanismy [3, 25, 42, 43, 56], které jsou zmíněny v tabulce 1.

Rovněž se stále diskutuje o fotoprotektivním účinku antimalarik. Tento mechanismus účinku není plně objasněn. Některé práce zmiňují zvýšení přirozené fotoprotek-

ce epidermis indukcí transkripce genu c-jun. Rovněž se diskutuje o pohlcování části slunečního spektra vlastními molekulami antimalarik (teorie systémově zprostředkované fotoprotekce) [33].

DALŠÍ ÚČINKY ANTIMALARIK

Níže popsané účinky antimalarik jsou popsány u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) léčených HCQ. Antitrombotický účinek antimalarik je komplexní a je dán snížením počtu erytrocytů, inhibicí agregace trombocytů a ovlivněním viskozity krve [15, 55]. Antimalarika brání agregaci trombocytů, která je indukovaná antifosfolipidovými protilátkami, inhibují také produkci tromboxanu A2 prostřednictvím deaktivace fosfolipázy A2 a prostaglandinů v membránách trombocytů [16, 34]. Dále vykazují antimalarika hypolipidemický účinek, příznivě ovlivňují hladinu cholesterolu, LDL (low density lipoprotein), resp. VLDL (very low density lipoprotein), cholesterolu a triacylglycerolů. U pacientů se SLE léčených HCQ docházelo k lepší kontrole glykémie, snížení inzulínové rezistence a ke snížení frakce glykovaného hemoglobinu A1c. Studie také prokázaly příznivé účinky HCQ na kostní metabolismus [20, 32, 38, 39, 41, 44].

DÁVKOVÁNÍ ANTIMALARIK

U většiny indikací včetně LE jsou dávky CQ a HCQ 250 mg/den, respektive 200 mg/den. Tyto dávky jsou obvykle dvojnásobné v prvních 15–30 dnech léčby nebo při exacerbaci onemocnění. Maximální denní dávka by u CQ neměla překročit 3 mg/kg a u HCQ 6,5 mg/kg [47]. QC je podáván v dávce 100 mg/den. Ke snížení rizika retinopatie vyvolané antimalariky, jsou k dispozici nejrůznější vzorce výpočtu denní dávky antimalarik. Tyto vzorce využívají k výpočtu denní dávky ideální tělesnou hmotnost pacienta. Ideální tělesná hmotnost pacienta se vypočte následovně podle vzorce: dávka pro ženy = (výška v cm – 100) – 15 % a dávka pro muže = (výška v cm – 100) – 10 %. Denní dávkování CQ u dospělých odpovídá 3,5–4,0 mg/kg/den a u dětí ≤ 3,5 mg/kg/den (tedy násobeno ideál-

Tabulka 1. Mechanismus účinku antimalarik [42, 53, 56]

Inhibice zpracování a prezentace antigenu v antigen prezentujících buňkách
Inhibice tvorby cytokinů: interleukin (IL) 1, IL-2, IL-6, IL-18, tumor necrosis factor (TNF) α, Interferon γ
Inhibice stimulace TOLL-like receptorů (zejména TLR 9)
Snížení aktivity NK (natural killer) buněk
Inhibice aktivity cytotoxických T-lymfocytů
Regulace apoptózy
Kompetitivní inhibice s anti-DNA protilátkami
Inhibice fosfolipázy A2 a tím snížení produkce prostaglandinů a leukotrienů
Inhibice proteázové aktivity lyzozomů
Inhibice chemotaxe polymorfonukleárů a fagocytózy
Interakce se syntézou proteinů (interakce se sulfohydroxylovými skupinami)
Blokáda superoxidových radikálů

ní tělesnou hmotností v kilogramech). Pro HCQ u dospělých pak odpovídá 6,0–6,5 mg/kg/den a u dětí $\leq 5,0$ mg/kg/den. V případech, že pacient váží méně, než je jeho ideální tělesná hmotnost, denní dávky antimalarik se vypočítají podle skutečné tělesné hmotnosti pacienta. Podle výše uvedeného výpočtu požadovaná dávka pro HCQ snadno překračuje dávku 200 mg/den. V tomto případě lze k jejímu dosažení v některých dnech v týdnu podat dávku 400 mg/den. Například pro ideální hmotnost pacienta mezi 40–43 kg je HCQ podáván v dávce 400 mg/den 2krát týdně a v ostatních dnech týdne je podávána dávka 200 mg/den. Výpočty denních dávek antimalarik jsou významné především pro dlouhodobou léčbu antimalariky a pro léčbu pacientů malého vzrůstu, u kterých hrozí předávkování běžně podávanými dávkami antimalarik. Dávky antimalarik by vždy měly být upraveny individuálně s ohledem na poruchy jaterního metabolismu a funkce ledvin. K remisi příznaků dochází zpravidla až za 3–6 týdnů léčby, maximální efekt se může dostavit až po 6měsíční léčbě antimalariky. Pokud se objektivní zlepšení neprojeví do 6 měsíců, je lepší léčbu antimalariky ukončit [18, 35, 42, 53]. Některé práce udávají sníženou účinnost antimalarik u kuřáků s LE, proto by nekuřáctví mělo být jedno z opatření v léčbě těchto nemocných [21].

INDIKACE ANTIMALARIK V DERMATOLOGII

Z praktického hlediska můžeme rozdělit indikace antimalarik v dermatologii na léčbu první linie (lupus erythematoses, porfyria cutanea tarda, chronická ulcerózní stomatitida) a druhé a třetí linie (dermatomyozitida, sarkoidóza, polymorfní světelná erupce a diseminovaná forma granuloma annulare). K vzácnějším indikacím patří: erozivní lichen planus, aktinický lichen planus, lichen planopilaris, lichen sclerosus et atrophicus, frontální fibrotizující alopecie, necrobiosis lipoidica, chronické erytéma nodosum, panniculitis Weber-Christian, anulární elastolytický granulom, chronická aktinická dermatitida, solární a jiné chronické urtikárie, eozinofilní fasciitida, epidermolysis bullosa, reakce štěpu proti hostiteli [42].

Lupus erythematoses

Antimalarika jsou účinná v léčbě specifických kožních projevů akutního, subakutního, chronického LE i lupus tumidus (obrázek na obálce) [6, 19, 52]. Horší terapeutická odpověď je pozorována u diseminovaných, verukózních a hypertrofických projevů chronického LE a kožních projevů provázejících systémový LE (SLE). U pacientů se SLE zlepšují antimalarika také některé systémové projevy, jako jsou artralgie, myalgie a projevy serozitidy, mohou také příznivě ovlivnit nespecifické projevy, jako jsou ulcerace v dutině ústní, fotosenzitivitu a projevy kožní kalcinózy [27, 50].

V případě, že pacienti s LE nereagují na léčbu zvoleným antimalarikem, je možné HCQ zaměnit za CQ a naopak, případně je možné uvedené léky kombinovat s jiným antimalarikem – chinakrinem (v dávce ≤ 100 mg/den), který nevyvolává retinopatii.

Porfyria cutanea tarda

Účinek antimalarik u pozdní kožní porfyrie je komplexní a zahrnuje jak inhibici syntézy porfyrinů, tak také jejich zvýšené vylučování z jater a jejich exkreci močí. Dávky antimalarik by měly být nízké: 2 mg/kg 2krát týdně pro CQ a 3,5 mg/kg 2krát týdně pro HCQ [25, 56].

Chronická ulcerózní stomatitida

Toto onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1990, postihuje především starší ženy, u kterých se tvoří bolestivé ulcerace na sliznicích dutiny ústní. Klinické rysy onemocnění jsou podobné erozivní formě lichen planus. Jedná se ale o autoimunitní onemocnění s tvorbou protilátek proti delta Np64 alfa-proteinu, který je exprimován bazálními buňkami mukózy. Charakteristickým znakem onemocnění je neúčinnost léčby lokálními i systémovými kortikosteroidy a příznivá odpověď na antimalarika [22].

Dermatomyozitida

Účinnost antimalarik je prokázána v léčbě dermatomyozitidy, u které jsou podávána buď v monoterapii v případech dermatomyozitidy s převažujícími symptomy kožními, nebo jsou podávána spolu s kortikosteroidy, kdy zlepšují jak kožní potíže, tak také symptomatologii svalového postižení. Je potřeba zdůraznit, že pacienti s dermatomyozitidou léčení antimalariky vykazují vyšší riziko kožních nežádoucích účinků antimalarické léčby [40, 57].

Sarkoidóza

Celkové a lokální podání kortikosteroidů je první linií léčby sarkoidózy, nicméně antimalarika mohou zlepšit kožní i plicní projevy sarkoidózy [23, 43].

Polymorfní světelná erupce

Antimalarika jsou indikována u pacientů s polymorfní světelnou erupcí (PLE) tehdy, když nereagují na standardní léčbu (fotoprotekce, fototerapie, lokální kortikosteroidy). Je doporučováno začít dávkou HCQ 400 mg na den po dobu několika dnů před sluneční expozicí a po dosažení stability PLE dávku HCQ snížit na 200 mg/den [5, 29].

Diseminovaná forma granuloma annulare

Antimalarika jsou rovněž podávána pacientům s diseminovanou formou granuloma annulare při selhání lokálních kortikosteroidů nebo kdy lokální kortikosteroidy nelze použít vzhledem k velké ploše postižené kůže [7].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIMALARIK

Hlavním nežádoucím účinkem při léčbě antimalariky je retinopatie. K ostatním, méně závažným patří dyspepsie, myopatie, poruchy ostrosti vidění, periferní neuropatie a kožní pigmentace.

Oční nežádoucí účinky

Antimalarika mohou vyvolat množství reverzibilních nežádoucích účinků očního aparátu, antimalarická retinopatie je nejobávanějším nežádoucím účinkem, který může vést k nevratnému poškození zraku.

Reverzibilní oční projevy zahrnují depozita antimalarik v rohovce, která mohou být asymptomatická nebo působit rozmazané (rozostřené) vidění nebo barevná „haló“ okolo zdroje světla. Korneální depozita jsou pozorována až u 90 % pacientů léčených CQ a u 5 % pacientů léčených HCQ [14]. Mezi korneálními depozity antimalarik a antimalarickou retinopatií neexistuje přímý vztah, nicméně přítomnost korneálních depozit by měla být varovným signálem k pečlivému sledování funkcí oka oftalmologem. Poruchy akomodace (postižení ciliárního aparátu) a diplopie (parézy okohybných svalů) jsou dalšími reverzibilními nežádoucími účinky antimalarik. Diplopie se vyskytuje častěji u pacientů léčených CQ a obvykle mizí v průběhu léčby nebo snížením dávky antimalarik.

Retinopatie je nejzávažnějším projevem léčby antimalariky, její náález je důvodem k okamžitému ukončení léčby. Antimalarika mají významnou aviditu k melaninu pigmentovaného epitelu sítnice, nicméně přesný mechanismus vzniku retinopatie není znám. V časných stadiích jsou projevy retinopatie reverzibilní, pokud je léčba antimalariky ukončena, dochází k úplné úpravě funkční ztráty v paracentrální oblasti sítnice. Pokud léčba antimalariky pokračuje, vznikají nevratná poškození sítnice (okrsky depigmentace sítnice a difuzní atrofie sítnice) s projevy ztráty zrakové ostrosti, poruchami periferního a nočního vidění, tunelové vidění a skotomy centrální i pericentrální [30, 31, 42]. Prevalence antimalariky navozené retinopatie je nízká, zejména v prvních pěti letech léčby. S dobou léčby delší než pět let se prevalence zvyšuje až na 1 %. Riziko retinopatie se zvyšuje s kumulativní dávkou: pro HCQ je to dávka větší než 1 000 g, pro CQ se jedná o dávku větší než 460 g. Riziko poškození sítnice je rovněž vyšší u těch pacientů, u kterých překračujeme denní dávku antimalarik: 3,5–4,0 mg/kg ideální tělesné hmotnosti/den pro CQ a 6,0–6,5 mg/kg ideální tělesné hmotnosti/den pro HCQ. Měli bychom pamatovat na případy antimalarické retinopatie, které byly popsány po užití i nižších dávek antimalarik. Obecně je riziko retinopatie vyšší u pacientů léčených CQ než u pacientů léčených HCQ. Americká akademie oftalmologů (AAO) doporučuje od roku 2011 u pacientů léčených antimalariky provést tato vyšetření: základní oční vyšetření s biomikroskopií oka (šterbinová lampa), počítačová perimetrie, vyšetření fundu (fundoskopie) a jeden z následujících testů: spektrální optická koherentní tomografie, autofluorescenční vyšetření fundu a/nebo multifokální elektroretinogram [24, 30, 31, 42]. Tato vyšetření by podle AAO měla být prováděna jednou ročně, a to po pěti letech od začátku léčby antimalariky u pacientů bez přítomnosti rizikových faktorů pro vznik antimalarické retinopatie. U rizikových pacientů (tab. 2) by se měla oční vyšetření provádět před začátkem terapie antimalariky a dále pak minimálně lkrát ročně. Na našem pracovišti ve spolupráci s oftalmology provádíme komplexní oční vyšetření (biomikroskopie oka,

Tabulka 2. Rizikové faktory antimalarické retinopatie [42]

Denní dávka
a) HCQ > 400 mg/den b) CQ > 250 mg/den
Kumulativní dávka
a) HCQ > 1000 g b) CQ > 460 g
Věk > 60 let
Retinopatie či makulopatie v anamnéze
Poruchy funkce ledvin a jater

fundoskopie a Amslerův test) u každého pacienta před nastavením antimalarické léčby a oční vyšetření opakujeme jednou až dvakrát ročně. Někteří autoři doporučují provádět pravidelné oční kontroly u pacientů léčených antimalariky co půl roku [48]. Důležité je upozornit pacienta, aby aktivně a včas hlásil jakékoliv poruchy vidění ošetřujícímu lékaři. Při takovýchto potížích je třeba léčbu přerušit a pacienta odeslat na aktuální oční vyšetření. Léčbu přesahující pět let je vhodné konzultovat s oftalmologem [47].

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Tyto účinky jsou nejčastějšími nežádoucími účinky antimalarické terapie, jsou obvykle mírného charakteru a mohou být příznivě ovlivněny snížením dávky antimalarik. Častěji se tyto nežádoucí účinky vyskytují u pacientů léčených QC (30 %), CQ (20 %) a HCQ (10 %). Jedná se o nauzeu, zvracení, pocit plynatosti a průjem [51]. Mírné dyspepsie obvykle během léčby ustoupí, u závažných je třeba léčbu přerušit [47].

Kožní nežádoucí účinky

U některých pacientů (30–35 %) léčených dlouhodobě antimalariky vznikají šedomodré pigmentace kůže a sliznic. Více jsou tyto pigmentace patrné na kůži obličej, předloktí a bérců, v subunguálních prostorech a na sliznici tvrdého patra. QC působí tmavší pigmentace než CQ a HCQ. CQ zbarvuje kůži do intenzivního žluto-oranžového odstínu. Dále mohou v průběhu antimalarické léčby zbledet vlasy a objevit se příčné pruhy nehtových plotének. Mezi další kožní nežádoucí účinky patří svědění kůže, toxoalergické exantémy, erythrodermie, urtikárie, fotosenzitivita, alopecie a erythema annulare centrifugum [1].

Psycho-neuro-muskulární nežádoucí účinky

Léčbu antimalariky mohou doprovázet psychické obtíže typu psychózy, podrážděnosti, deprese, insomnie a nočních můr. Tyto projevy se vyskytují u pacientů léčených antimalariky v dávkách, které jsou vyšší než dávky používané v dermatologii. Je také popsána antimalarická myotoxicita, která je dána hromaděním antimalarik ve vakuolách příčných pruhovaných svalů. Tato myopatie, postihující především proximální svaly, bývá asociovaná s neuropatií a většinou mizí po vysazení antimalarik [17, 54].

Kardiální nežádoucí účinky

Vzácně mohou antimalarika působit poruchy vedení vzruchu (bloádou sunkcinátdehydrogenázy) a vzácně mohou vyvolat hypertrofickou formu kardiomyopatie, která může vést k srdečnímu selhání. Na druhou stranu nebylo ve dvou studiích, které sledovaly kardiotoxicitu antimalarik, popsáno žádné riziko kardiotoxicity antimalarik [2, 25].

Hematologické nežádoucí účinky

Hematologická toxicita antimalarik je méně častá a častěji souvisí s podáváním vyšších dávek QC. Popsány jsou hemolytické anémie u pacientů s deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy, aplastické anémie a leukopenie. Potřeba sledování hodnot krevního obrazu se obecně nepovažuje za nezbytnou a vyšetřování krevního obrazu před léčbou a během léčby antimalariky je stále předmětem diskusí [25].

LÉKOVÉ INTERAKCE ANTIMALARIK

Antimalarika mohou interagovat s některými léky, tyto interakce jsou uvedeny v tabulce 3.

KONTRAINDIKACE ANTIMALARIK

Absolutní a relativní kontraindikace antimalarik jsou shrnuty v tabulce 4.

ANTIMALARIKA V TĚHOTENSTVÍ A LAKTACI

Antimalarika procházejí placentární bariérou. Několik studií hodnotilo bezpečnost antimalarik v těhotenství (na souboru gravidních pacientek se SLE léčených HCQ)

a nebylo zjištěno zvýšené riziko výskytu vrozených vývojových vad nebo projevy oční, ušní a neurotoxicity antimalarik u narozených dětí matek léčených antimalariky. V České republice se HCQ v graviditě nemá podávat a podání během laktace má být pečlivě zváženo – podle Souhrnu údajů o přípravku (SPC) HCQ, prosinec 2015 [4, 8, 9, 37, 42, 58]. Přesto podávání antimalarik těhotným se SLE je všeobecně přijatelné (v souladu s doporučeními České revmatologické společnosti) [47], protože riziko komplikací SLE je v těhotenství větší než riziko poškození plodu antimalariky. V laktaci se jejich podávání nedoporučuje.

VYŠETŘENÍ

Před zahájením léčby je kromě obligatorního očního vyšetření vhodné zvážit základní biochemický a hematologický screening ke zmapování výchozího celkového zdravotního stavu a případných rizik. Vakcinace během léčby je bez omezení [47].

ZÁVĚR

Antimalarika jsou v dermatologii užívána již více než 50 let. V České republice (ČR) je dostupný preparát s obsahem HCQ, který je schválen k léčbě systémového a diskoidního LE, revmatoidní artritidy, fotodermatóz (podle SPC není blíže specifikováno) a k profylaxi a léčbě malárie. Použití v jiných situacích je léčbou HCQ mimo schválené indikace – „off-label“. I když se HCQ, podle SPC v ČR nedoporučuje podávat gravidním, jeho podávání u těhotných se SLE je považováno za relativně bezpečné a rizika spojená s onemocněním jsou větší než případné vedlejší účinky léku.

Ostatní antimalarika (CQ a QC) jsou v Evropě používána a k léčbě v ČR tedy dostupná pouze na mimořádný

Tabulka 3. Lékové interakce s antimalariky [25, 35, 42, 58]

Zvýšení hladiny v séru	digoxin, metotrexát, D-penicilamin, cyklosporin A, β -blokátory, inzulin, antidiabetika
Synergistický arytmogenní účinek (CQ, HCQ)	amiodaron, halofantrin, moxifloxacin
Snížení biodostupnosti	ampicilin, antiepileptika, prazikvantel
Zvýšená biodostupnost antimalarik	cimetidin, ritonavir
Snížená biodostupnost antimalarik	cholestyramin, antacida
Zvýšené riziko myopatie	aminoglykosidy, kortikosteroidy
Zvýšené riziko retinopatie	snížení účinku neostygmínu, fyzostygmínu, vakcíny proti vzteklině a tyfu
Zvýšené riziko retinopatie	solí zlata, indometacin, probenecid

Tabulka 4. Kontraindikace antimalarik [42, 58]

Absolutní kontraindikace	retinopatie v anamnéze, známá přecitlivělost na molekulu antimalarika, konkomitantní léčba farmaky suprimující kostní dřeň
Relativní kontraindikace	jaterní choroby, renální selhání, hematologická onemocnění, deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy, neuromuskulární onemocnění, psychické nemoci, psoriáza (?), porfýrie

dovoz. V tomto případě je nutné dodržovat právní předpisy platné pro léčbu neregistrovanými léčivými přípravky. Léčba antimalariky v dermatologii je účinná a bezpečná. Je nezbytné pamatovat především na oční toxicitu těchto látek.

LITERATURA

- ASCH, P. H., CAUSSADE, P., MARQUART-ELBAZ, C. et al. Chloroquine-induced achromotrichia. *Ann Dermatol Venereol*, 1997, 124, p. 552–556.
- BAGUET, J. P., TREMEL, F., FABRE, M. Cloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart*, 1999, 81, p. 221–223.
- BONDESON, J., SUNDLER, R. Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1beta and tumor necrosis factor alpha in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis. *Gen Pharmacol*, 1998, 30, p. 356–366.
- BUCHANAN, N., TOUBI, E., KHAMASHTA, M. et al. Hydrochloroquine and lupus pregnancy: review of series of 36 cases. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55, p. 486–488.
- CAHN, M., LEVY, E., SHAFFER, B. Polymorphous light eruption, the effect of chloroquine phosphate in modifying reactions to ultra-violet light. *J Invest Dermatol*, 1956, 26, p. 201–207.
- CALLEN, J. P. Chronic cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 1982, 118, p. 412–416.
- CANNISTRACI, C., LESNONI LA PAROLA, I., FALCHI, M. et al. Treatment of generalized granuloma annulare with hydroxychloroquine. *Dermatology*, 2005, 211, p. 167–168.
- COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., AMOURA, Z., AYMARD, G. et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum*, 2002, 46, p. 1123–1124.
- COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., AMOURA, Z. et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum*, 2003, 48, p. 3207–3211.
- ČELADNÍK, M. et al. *Organická chemie*. 1. vydání, Avicenum: Praha 1990, s. 539–540.
- DE DUVE, C., DE BARSY, T., POOLE, B. et al. Lysosomotropic agents. *Biochem Pharmacol*, 1974, 23, p. 495–531.
- DUCHARME, J., FARINOTTI, R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine.
- DUCHON, J. et al. *Lékařská chemie a biochemie*. 1. vydání, Avicenum: Praha 1985, s. 345–346.
- EASTERBROOK, M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol*, 1999, 26, p. 1866–1868.
- ERNEST, E., ROSE, M., LEE, R. Modification of transoperative changes in blood fluidity by hydroxychloroquine: a possible explanation for the drug's antithrombotic effect. *Pharmatherapeutica*, 1984, 4, p. 48–52.
- ESPINOLA, R. G., PIERANGELI, S. S., GHARAVI, A. E. et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*, 2002, 87, p. 518–522.
- EVANS, R. L., KHALID, S., KINNEY, J. L. Antimalarial psychosis revisited. *Arch Dermatol*, 1984, 120, p. 765–767.
- FADRHONCOVÁ, A. *Farmakoterapie kožních nemocí*. 1. vydání, Grada: Praha 1999, s. 208–209.
- FURNER, B. B. Treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Int J Dermatol*, 1990, 29, p. 542–547.
- HODIS, H., QUISMORIO, F. J., WICKHAM, E. et al. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1993, 20, p. 661–665.
- Chasset, F., Frances, C., Barete, S. et al. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: A meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 72, 2015, p. 634–639.
- JAREMKO, W. M., BEUTNER, E. H., KUMAR, V. et al. Chronic ulcerative stomatitis associated with a specific immunologic marker. *J Am Acad Dermatol*, 1990, 22, p. 215–220.
- JONES, E., CALLEN, J. P. Hydrochloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol*, 1990, 23, p. 487–489.
- JOVER, J. A., LEON, L., PATO, E. et al. Long-term use of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, 30, p. 380–387.
- KALIA, S., DUTZ, J. P. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*, 2007, 20, p. 160–174.
- KAUFMANN, A. M., KRISE, J. P. Lysosomal sequestration of amine-containing drugs: analysis and therapeutic implications. *J Pharm Sci*, 2007, 96, p. 729–746.
- KREUTER, A., GAIFULLINA, R., TIGGES, C. et al. Lupus erythematosus tumidus. *Arch Dermatol*, 2009, 145, p. 244–248.
- KRISHNA, S., WHITE, N. J. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 30, p. 263–299.
- LESTER, R. S., BURNHAM, T. K., FINE, G. et al. Immunologic concepts of light reactions in lupus erythematosus and polymorphous light eruptions. *Arch Dermatol*, 1967, 96, p. 1–10.
- MARMOR, M. F., KELLNER, U., LAI, T. Y. et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2011, 118, p. 415–422.
- MARMOR, M. F., CARR, R. E., EASTERBROOK, M. et al. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2002, 109, p. 1377–1382.

32. MOK, C., MAK, A., MA, K. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2005, 14, p. 106–112.
33. NGUYEN, T. Q., CAPRA, J. D., SINTHEIMER, R. D. 4-aminoquinoline antimalarials enhance UV-B induced c-jun transcriptional activation. *Lupus*, 1998, 7, p. 148–153.
34. NOSÁL, R., JANCINOVA, V., PETRIKOVA, M. Chloroquine inhibits stimulated platelets at the arachidonic acid pathway. *Thromb Res*, 1995, 77, p. 531–542.
35. OCHSENDORF, F. R. Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010, 8, p. 829–844.
36. PAGE, F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet*, 1951, 2, p. 755–758.
37. PARKE, A., WEST, B. Hydrochloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1996, 23, p. 1715–1718.
38. PENN, S. K., KAO, A. H., SCHOTT, L. L. et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2010, 37, p. 1136–1142.
39. PETRI, M. Hydrochloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipid, glucose and thrombosis. *Lupus*, 1996, 5, p. 516–522.
40. QUAIN, R. D., WERTH, V. P. Management of cutaneous dermatomyositis. *Am J Clin Dermatol*, 2006, 7, p. 341–351.
41. REKEDAL, L. R., MASSAROTTI, E., GARG, R. et al. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydrochloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 2010, 62, p. 3569–3573.
42. RODRIGUEZ-CARUNCHO, C., BIELSA MARSOL, I. Antimalarials in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr*, 2014, 105, p. 243–252.
43. RYNES, R. I. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol*, 1997, 36, p. 799–805.
44. SACHET, J., BORBA, E., BONFA, E. et al. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus*, 2007, 16, p. 273–278.
45. SHAFFER, B., CAHN, M., LEVY, E. Sarcoidosis apparently cured by quinacrine hydrochloride. *Arch Dermatol*, 1953, 67, p. 640–641.
46. SJÖLIN-FORSBERG, G., BERNE, B., BLIXT, C. et al. Chloroquine phosphate: a long-term follow-up of drug concentration in skin suction blister fluid and plasma. *Acta Derm Venereol*, 1993, 73, p. 426–429.
47. ŠEDOVÁ, L., ŠTOLFA J., HORÁK, P. et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy. *Čes. Revmatol.*, 17, 2009, p. 4–15.
48. ŠTORK, J. et al. *Dermatovenerologie*. 1. vydání, Galén/Karolinum Praha 2008, 502 s.
49. TOMKO, J. et al. *Farmakognózia*. Osveta: Martin 1999, s. 354–355.
50. TSAKONAS, E., JOSEPH, L., ESDAILE, J. M. et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study group. *Lupus*, 1998, 7, p. 80–85.
51. VAN BEEK, M. J., PIETTE, W. W. Antimalarials. *Dermatol Clin*. 2001, 19, p. 147–160.
52. WAHIE, S., DALY, A. K., CORDELL, H. J. et al. Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*, 2011, 131, p. 1981–1986.
53. WALLACE, D. J. The history of antimalarials. *Lupus*, 1996, 5, p. S2–3.
54. WARD, W. Q., WALTER-RYAN, W. G., SHEHI, G. M. Toxic psychosis: a complication of antimalarial therapy. *J Am Acad Dermatol*, 1985, 12, p. 863–865.
55. WINOCOUR, P. D., KINLOUGH-RATHBONE, R. L., MUSTARD, J. F. The effect of phospholipase inhibitor mepacrine on platelet aggregation, the platelet release reaction and fibrinogen binding to the platelet surface. *Thromb Haemost*, 1981, 45, p. 257–262.
56. WOLF, R., WOLF, D., RUOCCO, V. Antimalarials: unapproved uses or indications. *Clin dermatol*, 2000, 18, p. 17–35.
57. WOO, T. Y., CALLEN, J. P., VOORHEES, J. J. et al. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol*, 1984, 10, p. 592–600.
58. WOZNIACKA, A., McCAULIFFE, D. P. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol*, 2005, 6, p. 1–11.

Do redakce došlo dne 16. 2. 2017.

Adresa pro korespondenci:
 as. MUDr. Radek Litvik
 Kožní oddělení
 Fakultní nemocnice Ostrava
 17. listopadu 1790
 708 52 Ostrava-Poruba
 e-mail: radek.litvik@fno.cz