

Obsah

1. Producenti, biosyntéza a biotechnologie cyklosporinu A	
<i>(Vladimír Mařha a Josef Satke)</i>	12
1.1 Producenti cyklosporinu A	12
1.2 Biosyntéza cyklosporinu A	13
1.3 Fyziologie produkčních kmenů	15
1.4 Biotechnologie	19
1.4.1 Stacionární (povrchová) fermentace	19
1.4.2 Submerzní (hloubková) fermentace	19
1.5 Literatura	20
2. Fyzikální a chemické vlastnosti cyklosporinů	
<i>(Alexandr Jegerov, Josef Stuchlík, Vladimír Havlíček a Petr Sedmera)</i>	22
2.1 Fyzikální vlastnosti	22
2.2 Chemická stabilita	24
2.3 Určení struktury cyklosporinů, jejich metabolitů a derivátů	28
2.4 Rentgenová difrakční analýza	28
2.5 Jaderná magnetická rezonance	28
2.6 Hmotnostní spektrometrie	31
2.7 Literatura	33
3. Mechanismus účinku cyklosporinu A <i>(Vladimír Mařha)</i>	35
3.1 Interakce cyklosporinu A s buněčným povrchem	35
3.2 Cyklofiliny	36
3.3 Kalcineurin	38
3.4 Vliv cyklosporinu A na ostatní buněčné složky imunitního systému	39
3.5 Literatura	41
4. Metabolismus cyklosporinu A <i>(Milan Stuchlík)</i>	42
4.1 Absorpce cyklosporinu A	42
4.2 Metabolismus cyklosporinu A	43
4.3 Metabolity cyklosporinu A	45
4.4 Literatura	50

5. Farmakokinetika a metody měření hladiny cyklosporinu A	
<i>(Richard Petrásek a Josef Klíma)</i>	51
5.1 Metodiky stanovení	51
5.1.1 Imunochemické metody - Radioimunoesej (RIA)	51
5.1.2 Imunoanalýzy bez užití značených látek	52
5.1.3 Vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC)	53
5.1.4 Stanovení vazby cyklofilinu	54
5.1.5 Volba biologické tekutiny pro stanovení koncentrace cyklosporinu A	54
5.1.6 Závěry o metodikách stanovení hladiny cyklosporinu A	56
5.2 Absorpce a biologická dostupnost	57
5.2.1 Absorpce	57
5.2.2 Biologická dostupnost	58
5.2.3 Vlivy měnící hladinu cyklosporinu A	60
5.3 Literatura	61
6. Nežádoucí účinky cyklosporinu A a jeho interakce s ostatními farmaky	
<i>(Tomáš Sechser)</i>	63
6.1 Nefrotoxicita	63
6.2 Poruchy funkce gastrointestinálního traktu	63
6.3 Hepatotoxicita	63
6.4 Kožní a slizniční nežádoucí účinky	63
6.5 Neurotoxicita	64
6.6 Ostatní nežádoucí účinky	64
6.6.1 Nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém	64
6.6.2 Nežádoucí účinky na krevní elementy	64
6.7 Interakce cyklosporinu A	64
6.8 Literatura	65
7. Použití cyklosporinu A při transplantaci a chorobách ledvin	
<i>(Ivo Matl)</i>	67
7.1 Účinnost cyklosporinu A u transplantací ledvin	67
7.2 Dávkování cyklosporinu A	69
7.3 Léčebné režimy	70
7.3.1 Hlavní typy režimů v iniciální fázi (obr. 7.1)	70
7.3.2 Modifikace režimů v pozdější fázi	73
7.4 Nefrotoxicita	74
7.4.1 Funkční nefrotoxicita	75
7.4.2 Morfologické formy nefrotoxicity	75
7.5 Choroby ledvin	77
7.6 Literatura	78

8. Použití cyklosporinu A při transplantaci srdce (<i>Ivan Málek</i>)	81
8.1 Taktika léčby cyklosporinem A	81
8.2 Vedlejší účinky cyklosporinu A	83
8.2.1 Nefrotoxicita	83
8.2.2 Hypertenze po transplantaci srdce	83
8.2.3 Ostatní vedlejší účinky cyklosporinu A	85
8.3 Interakce cyklosporinu A	85
8.4 Závěr	88
8.5 Literatura	89
9. Použití cyklosporinu A při transplantaci jater (<i>Jan Hökl a Pavel Studentík</i>)	90
9.1 Současný stav trasplantace jater	90
9.2 Imunologické zvláštnosti transplantace jater	91
9.3 Imunosupresivní protokoly	92
9.4 Jaterní dysfunkce po transplantaci jater	94
9.5 Budoucnost imunosuprese po transplantaci jater	99
9.6 Literatura	99
10. Použití cyklosporinu A při transplantaci pankreatu a izolovaných Langerhansových ostrůvků (<i>František Saudek</i>)	101
10.1 Cíl transplantace inzulín produkující tkáň	101
10.2 Technika transplantace pankreatu	102
10.3 Současný stav transplantace pankreatu	103
10.4 Současný stav transplantace Langerhansových ostrůvků	104
10.5 Imunosupresivní schémata	105
10.6 Vliv cyklosporinu A na glycidovou toleranci	106
10.7 Perspektivy	111
10.8 Literatura	111
11. Použití cyklosporinu A u transplantace kostní dřeně a v hematologii (<i>Jan Stary</i>)	113
11.1 Reakce štěpu proti hostiteli	113
11.2 Cyklosporin A v prevenci akutní a chronické GVH nemoci	115
11.3 Cyklosporin A v léčbě akutní a chronické GVH nemoci	117
11.4 Toxicita cyklosporinu A po transplantaci kostní dřeně	117
11.5 Cyklosporin A v léčbě onemocnění krvevotvorby a histiocytóz	118
11.6 Literatura	120

12. Použitie cyklosporínu A v liečbe autoimunitných chorôb

(Jozef Rovenský, Jozef Lukáč, František Mateička, Lubica Rauová, Mária Stančíková a Dagmar Mičková) 121

12.1 Reumatoidná artritída	121
12.2 Kontrolované štúdie s cyklosporínom A pri RA	124
12.3 Systémový lupus erythematosus	127
12.4 Dermatomyozitída/Polymyozitída	128
12.5 Psoriáza/Psoriatická artritída	129
12.6 Sjögrenov syndróm	131
12.7 Použitie cyklosporínu A pri ďalších nozologických jednotkách zo skupiny zápalových reumatických chorôb	131
12.7.1 Juvenilná chronická artritída	131
12.8 Wegenerová granulomatóza	132
12.9 Behcetová choroba	132
12.10 Autoimunitná uveitída	133
12.11 Insulín dependentný diabetes mellitus	133
12.12 Nefrotoxicita cyklosporínu A pri autoimunitných chorobách	134
12.13 Zásady liečby autoimunitných chorôb cyklosporínom A	135
12.14 Literatúra	136

13. Nové indikace cyklosporínu A (Vladimír Matĥa a Jana Havlíčková) 139

13.1 Antiparazitárny účinok cyklosporínu A	139
13.2 Anti HIV účinky	139
13.3 Význam cyklosporínu A a jeho derivátů jako chemomodulátorů MDR	140
13.4 Možnosti ovlivnění toxicity cyklosporínu A	143
13.5 Literatura	144

14. Transplantace v ěře cyklosporínu A (Vladimír Kočandrle) 146

14.1 Ěra klasických imunosupresorů	146
14.2 Objev cyklosporínu A	147
14.3 Literatura	149