

# Obsah

## Jaroslav Rybka

### dictus Pisciculus

## hoc anno quinque et septuagenarius

## Sborník prací k životnímu jubileu prof. MUDr. Jaroslava Rybky, DrSc.

Životnímu jubileu profesora MUDr. Jaroslava Rybky, DrSc., s radostí dedikovali své příspěvky v tomto sešitě časopisu **Vnitřní lékařství** níže uvedení autoři:

Z. Adam, Z. Boleloucký, Z. Coufal, L. Doležalová, Z. Fojtík, I. Galandáková, M. Haluzík, M. Honka, L. Kalvodová, M. Kvapil, M. Matouš, M. Obrovská, J. Olšovský, P. Pelíšková, O. Sláma, M. Souček, P. Svačina, Š. Svačina, M. Szabó, P. Ševčík, J. Škrha, A. Šmahelová, J. Vorlíček, R. Vyzula

### Personalia | Personal News

**Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc. – 75 let**

Š. Svačina

5

### Původní práce | Original Contributions

**Klinický význam využití inzulinového aplikátoru pro zlepšení kompenzace diabetes mellitus 2. typu**

*Clinical significance of insulin pen for better control of type 2 diabetes mellitus*

M. Kvapil

7

**Možnosti moderní farmakoterapie diabetu 2. typu – převod z inzulinu na perorální antidiabetika**

*Modern pharmacotherapy options in type 2 diabetes patients – transition from insulin to peroral antidiabetics*

M. Szabó, P. Pelíšková, M. Kvapil, M. Matouš

10

### Přehledné referáty | Reviews

**Pokročilé produkty glykace: nová opatření v prevenci a léčbě diabetických komplikací?**

*Advanced glycation end products – the new preventative goal of vascular complications in diabetes?*

J. Škrha

14

**Antihypertenziva a diabetes mellitus**

*Antihypertensives and diabetes mellitus*

M. Souček

21

|  |            |
|--|------------|
| <b>Premixované inzuliny (stabilizované směsi) v klinické praxi</b><br>Premix insulins (stabilised mixtures) in clinical practice<br>A. Šmahelová   | <b>27</b>  |
| <b>Současné možnosti terapie dyslipoproteinemií u diabetiků</b><br>Current options for dyslipoproteinemia therapy in diabetic patients<br>J. Olšovský  | <b>33</b>  |
| <b>Současné postavení glitazonů v léčbě diabetes mellitus 2. typu</b><br>Current status of glitazones in the treatment of type 2 diabetes mellitus<br>M. Haluzík, Š. Svačina   | <b>39</b>  |
| <b>Současná problematika PCI u diabetiků</b><br>Current issues of PCI in diabetic patients<br>Z. Coufal  | <b>45</b>  |
| <b>Kombinační terapie perorálními antidiabetiky – kombinace derivátů sulfonylurey a metforminu</b><br>Combined therapy with peroral antidiabetics – sulphonylurea derivatives – and metformin<br>M. Honka  | <b>50</b>  |
| <b>Odlíšnosti diabetické nohy</b><br>Different manifestations of diabetic foot<br>L. Doležalová, M. Kvapil, I. Galandáková   | <b>58</b>  |
| <b>Současnost a budoucnost farmakoterapie v onkologii</b><br>Current status and prospects of pharmacotherapy in oncology<br>R. Vyzula  | <b>61</b>  |
| <b>Léčba bolesti – neurofyzilogické základy vjemu bolesti a základní pravidla léčby bolesti</b><br>Treatment of pain – neurophysiological basis of pain and principles of pain therapy<br>Z. Adam, P. Ševčík, Z. Boleloucký, L. Kalvodová, J. Vorlíček | <b>65</b>  |
| <b>Farmakologické informace o opioidních analgetických pro praxi</b><br>Pharmacologic information on opioid analgesics for practice<br>Z. Adam, P. Ševčík, P. Svačina  | <b>82</b>  |
| <b>Farmakologie neopioidních analgetik: informace pro praxi</b><br>Pharmacology of non-opioid analgesics – information for practice<br>Z. Adam, Z. Fojtík, P. Svačina, M. Obrovská, P. Ševčík  | <b>98</b>  |
| <b>Doplňující medikace při nádorových bolestech: informace pro praxi</b><br>Additional medication for cancer pain: information for practice<br>Z. Adam, Z. Boleloucký, P. Svačina, O. Sláma  | <b>113</b> |

*Toto supplementum vychází za laskavé podpory níže uvedených společností*



# Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc. – 75 let

V listopadu roku 2006 oslaví neuvěřitelné již 75. narozeniny jeden z nejvýznamnějších českých internistů, prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc. Profesor Jaroslav Rybka je dobře znám mezi všemi



českými internisty již po několik generací. Ti nejmladší ho poznali zejména jako pořadatele tradičních akcí ve Zlíně, zaměřených na farmakologii. Jaroslav Rybka byl možná nejdéle sloužícím přednostou v historii českého vnitřního lékařství. Již v roce 1970 se stal přednostou interního oddělení nemocnice ve Zlíně, posléze Interní kliniky ILF (později IPVZ), etablované v roce 1983. I po předání funkce přednosta kliniky zůstává vedoucím Diabetologického centra IK IPVZ Baťovy krajské nemocnice ve Zlíně.

Jaroslav Rybka se narodil 21. listopadu 1931 v Prievidzi. Promoval 2. července 1957 na lékařské fakultě Palackého Univerzity v Olomouci, atestace z vnitřního lékařství 1. a 2. stupně složil v 60. letech 20. století. Jako externí aspirant Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze obhájil v roce 1967 kandidátskou disertační práci na téma Diabetes mellitus a plicní tuberkulóza. V roce 1979 byl po obhajobě habilitační práce Metabolická situace operovaného nemocného s diabetes mellitus jmenován vědeckou radou Masarykovy univerzity v Brně docentem vnitřního lékařství. V roce 1986 získává po obhajobě doktorské disertační práce ve vědecké radě Univerzity Karlovy v Praze titul doktor lékařských věd. Vzpomínám si, jak jsem vídával profesora Rybku z dálky na internistických a diabetologických sjezdech. Osobně

jsem ho měl možnost poznat při příležitosti jeho skvělé obhajoby doktorské disertační práce v knihovně naší kliniky. V 80. letech 20. století byl Jaroslav Rybka jmenován profesorem vnitřního lékařství. Po roce 1989 dostal podobně jako řada dalších vysokoškolských profesorů z ministerstva školství dopis s informací o odnětí tohoto titulu pro nesprávně proběhlé profesorské řízení. I když se v jeho případě jednalo o nespravedlnost, absolvoval celé jmenovací řízení na Masarykově univerzitě znovu, a to i přesto, že mezitím obdržel z ministerstva přípis, v němž bylo mylné rozhodnutí opraveno. Je tedy vlastně dvojnásobným vysokoškolským profesorem.

V roce 1988 bylo na zlínském pracovišti zřízeno WHO Collaborating Center for diabetes a profesor Rybka byl jmenován ředitelem centra. Od roku 1992 je koordinátorem WHO a IDF pro realizaci Saintvincentské deklarace v České republice a od roku 1995 je předsedou Koordináčního centra pro realizaci Saintvincentské deklarace v České republice se sídlem ve Zlíně. Kromě toho je vedoucím spolupracujícího centra Světové zdravotnické organizace pro studium diabetu. Dále je členem Americké diabetologické asociace (ADA), Evropské asociace pro studium diabetu (EASD), Mezinárodní diabetologické federace (IDF), členem redakční rady řady mezinárodních a českých odborných časopisů. Tyto hlavní vyjmenované aktivity ukazují, že profesor Rybka je především diabetologem. Řada dalších významných ocenění však ukazuje, že si jeho činnosti váží nejen diabetologie a interna, ale i další medicínské obory. Jaroslav Rybka je čestným členem České lékařské společnosti J.E. Purkyně, České diabetologické

společnosti J.E. Purkyně, České internistické společnosti J.E. Purkyně, Slovenské internistické společnosti, České kardiologické společnosti, Spolku lékařů Zlín-Kroměříž-Uherské Hradiště, držitelem Medaile J.E. Purkyně, medaile 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, medaile Slovenské geriatrické společnosti a čestným členem New York Academy of Science. Dále je čestným členem Rotary Club Praha Staré město a nositelem rytířského řádu „Pro Merito Melitensi“ Suverénního řádu maltézských rytířů.

Bohatá je i jeho přednášková a publikační činnost. Profesor Rybka přednesl více než 500 sdělení, publikoval více než 400 odborných statí v našich i zahraničních časopisech a je autorem 14 monografií. Připomeňme alespoň tu poslední, krásnou a praktickou Diabetologii pro sestry, vydanou nakladatelstvím Grada Publishing v roce 2006. Organizoval také řadu národních a mezinárodních lékařských kongresů. Připomeňme i zálibu v cestování a to, že se o své zážitky podělil nejen s kolegy v poutavých knihách Americká zastavení nebo Cesty po Japonsku a Číně.

Velký přítel psů – vzpomeňme současné pány miláčky Barnabáše, Mikuláše, Goliáše a Jeremiáše – žije se svou paní Vlastou, lékařkou neuroložkou bohatý život v krásném domě na okraji Zlína. Mezi návštěvníky této harmonické domácnosti patří i takové osobnosti, jako je například Tomáš Baťa se svou paní. Profesor Jaroslav Rybka zůstává stále mimořádně aktivní, hraje mimo jiné tenis, organizuje stále slavné zlínské turnaje, ale jako uznávaný odborník v diabetologii i dále publikuje i přednáší.

Profesor Rybka byl oponentem a recenzentem řady prací, členem habilitačních a jmenovacích řízení mnoha internistů. Milé je vždy i jeho zajímavé a vtipné vzpomínání na osobní příhody s dnes proslulými osobnostmi z dějin české interny. Připomeňme například úkol mladého doktora Jaroslava Rybky provést profesora Charváta po Luhačovicích. Prohlídka Luhačovic musela ustoupit několika šachovým partiím, ve kterých výborný šachista Rybka

k nelibosti pana profesora vítězil. Bylo pro mne velkou osobní ctí, že jsem mohl v roce 2001 udělit panu profesorovi během svého funkčního období děkana 1. lékařské fakulty UK fakultní medaili a v roce 2005 ho pozvat i na besedu Křeslo pro Fausta. Pro ty, kteří ho tenkrát nemohli osobně slyšet, je zaznamenán jeho rozhovor ve stejnojmenné publikaci.

Dovolte, abych za všechny, které pan profesor učil internu, diabetologii i další obory osobně ve Zlíně ne-

bo při svých přednáškách a publikacích, ale i na dálku oponenturami a pečlivými recenzemi prací, poděkoval a popřál do dalších let hodně zdraví a stále tak aktivní život jako dosud.

*prof. MUDr. Štěpán Svačina DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha  
www.vfn.cz  
e-mail: svacinas@lf1.cuni.cz*

*Doručeno do redakce: 18. 10. 2006*

**www.vnitrnilekarstvi.cz**

# Klinický význam využití inzulínového aplikátoru pro zlepšení kompenzace diabetes mellitus 2. typu

M. Kvapil

Interní klinika 2.lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

**Souhrn:** Předkládaná analýza retrospektivně získaných dat z běžných diabetologických ambulancí podporuje tvrzení, že zavedení inzulínových aplikátorů má význam pro zlepšení kompenzace pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených inzulínem. Data byla sebrána retrospektivně v diabetologických ambulancích z chorobopisů 1 042 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří byli léčeni jednou či dvěma dávkami NPH inzulínu a pro neuspokojivou kompenzaci převedeni v průběhu roku 2001 na premixovaný inzulín 70/30 (70 % NPH, 30 % regular). V celém souboru se podle očekávání zlepšila statisticky významně průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub>. Inzulínový aplikátor zlepšil průměrnou hodnotu HbA<sub>1c</sub> v 6. měsíci o klinicky významných 0,447 % ( $p = 0,0001$ ) proti prosté aplikaci inzulínu z lahvíček.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 2. typu – inzulínový aplikátor

## Clinical significance of insulin pen for better control of type 2 diabetes mellitus

**Summary:** The provided analysis of retrospectively gathered data from standard diabetes outpatient centres corroborates the affirmation that the introduction of insulin pens can improve compensation in type 2 diabetes patients treated with insulin. The data was gathered retrospectively in outpatient diabetes centres using clinical notes of 1,042 type 2 diabetes patients who had been treated with one or two doses of NPH insulin and who changed to premix insulin 80/30 (70% NPH, 30 % regular) in the course of 2001, due to unsatisfactory compensation. A statistically significant improvement of average HbA<sub>1c</sub> was recorded for the whole set, which was in line with the expectations. The rate of improvement of average HbA<sub>1c</sub> recorded a clinically significant value of 0.447 % in the sixth month, as compared with vial insulin application.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus – insulin pen

## Úvod

Cílem léčby diabetes mellitus je dosažení těsné kompenzace jako základního předpokladu prevence pozdních komplikací. Přestože neexistují objektivně nepřekonatelné překážky, které mohou bránit dosažení normoglykemie při terapii inzulínem u pacientů s diabetem 2. typu, nejen v České republice, ale i v ostatních zemích není průměrná kompenzace pacientů v rozmezí požadovaném standardy. Je třeba proto využít veškerých možností (účinnosti a bezpečnosti), které skýtají nejen současná

inzulínová analogá, ale také využít možnosti zlepšení, které nabízí využití pokrokové aplikační techniky.

Výsledky prospektivních klinických studií koncipovaných podle přesných pravidel, které testují nové postupy, farmakologickou i nefarmakologickou intervencí na přesně definovaných souborech, udávají směr, kudy se dále ubírá klinická medicína. Retrospektivně získané údaje z běžné praxe nejsou sice z hlediska přísně vědeckého bezchybným zdrojem informací, nicméně, a o tom jsem přesvědčen, jsou jistým sítém využi-

telnosti podnětů přicházejících z klinických studií.

V předkládané analýze retrospektivně získaných dat z běžných diabetologických ambulancí můžeme najít podporu pro tvrzení, že zavedení inzulínových aplikátorů je nejen přínosem z hlediska komfortu a kvality života, ale má také význam pro zlepšení kompenzace pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených inzulínem.

## Soubor a metodika

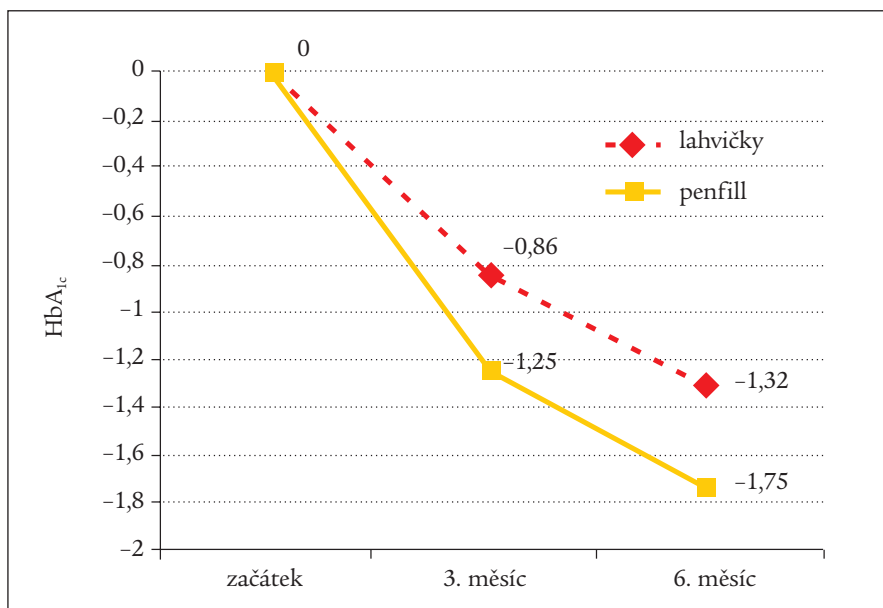
Data byla sebrána retrospektivně v diabetologických ambulancích

**Tab. 1. Průměrné hodnoty HbA<sub>1c</sub> (± SEM) v % (kalibrace DCCT) před převedením, za 3 a 6 měsíců po převedení na premixované inzuliny.**

| měsíc                    | 0     | 3.    | 6.   |
|--------------------------|-------|-------|------|
| n                        | 1 042 | 1 022 | 783  |
| průměr HbA <sub>1c</sub> | 9,79  | 8,80  | 8,32 |
| SEM                      | 0,06  | 0,05  | 0,05 |

**Tab. 2. Průměrné hodnoty HbA<sub>1c</sub> (± SEM) v % (kalibrace DCCT) za 3 a 6 měsíců po převedení na premixované inzuliny podle aplikační formy.**

| měsíc                    | 3. lahvičky | 3. aplikátor | 6. lahvičky | 6. aplikátor |
|--------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| n                        | 653         | 369          | 431         | 352          |
| průměr HbA <sub>1c</sub> | 8,95        | 8,53         | 8,48        | 8,04         |
| SEM                      | 0,07        | 0,07         | 0,08        | 0,07         |



**Graf. Změna HbA<sub>1c</sub> v čase podle aplikační formy.**

z chorobopisů 1 042 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří byli léčeni 1 či 2 dávkami NPH inzulínu a pro neuspokojivou kompenzaci (HbA<sub>1c</sub> 8 % a více, kalibrace DCCT) převedeni v průběhu roku 2001 na premixovaný inzulín 70/30 (70 % NPH, 30 % regular). Cílem léčby bylo dosažení těsné kompenzace.

Byla sledována hodnota HbA<sub>1c</sub> na začátku, po 3 a 6 měsících od počátku léčby premixovaným inzulínem. Posléze byl soubor rozdělen podle

aplikační formy a vyhodnoceny změny HbA<sub>1c</sub> v podsouborech aplikujících inzulín z lahviček popřípadě inzulínovým aplikátorem (Novopen 3, Novo Nordisk).

Ke statistickému hodnocení byly použity párový T-test, analýza variance a analýza kovariance.

**Výsledky**

Souhrnné výsledky jsou v tab. 1 a 2 a grafu. V celém souboru se podle očekávání zlepšila statisticky vý-

znamně průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub>. Za mnohem významnější výsledek však považují statisticky významný rozdíl v dosaženém HbA<sub>1c</sub> již ve 3. měsíci léčby a stejně tak v 6. měsíci mezi skupinami pacientů, kteří aplikovali inzulín z lahviček proti pacientům využívajících inzulínové aplikátory. Inzulínový aplikátor zlepšil průměrnou hodnotu HbA<sub>1c</sub> v 6. měsíci o klinicky významných 0,447 % v absolutním vyjádření (p = 0,0001, platí pro analýzu variance i analýzu kovariance, přitom byla vstupní perioda vzata jako kovariát) proti prosté aplikaci inzulínu z lahviček. Interakce mezi periodou a aplikační formou byla nevýznamná (rozdíl HbA<sub>1c</sub> mezi aplikačními formami byl podobný v 3. i 6. měsíci).

**Diskuse**

Inzulínové aplikátory zjednodušují aplikaci inzulínu, zpřesňují ji a významně zvyšují komfort obsluhy pro pacienta [3]. Vše vyúsťuje ve zlepšení kvality života [2]. Za přímý důsledek výše uvedeného pak můžeme považovat zlepšení kompenzace, které je dosaženo pouhým převedením pacienta z inzulínu podávaného z lahviček na inzulínové aplikátory [1,4].

Výsledky získané retrospektivně z dokumentace a uvedené v naší analýze jsou ve shodě se světovou literaturou [1,4]. Mohou být tedy přijata jako praktické ověření dat získaných v prospektivních studiích. O to více je podnětem k zamyšlení skutečnost, že v České republice ještě v současné době 30–25 % pacientů (data z různých zdrojů, odvozená ze spotřeby jednotlivých druhů inzulínů) nevyužívá k injekci inzulínu inzulínové aplikátory. Přitom již přede dvěma roky byla na popud výboru ČDS ČLS JEP konsenzuálně přijata léčba humánními inzulíny v aplikátorech jako základní standard léčby diabetu zástupci MZ a VZP.

Celkové zlepšení kompenzace dokladované poklesem HbA<sub>1c</sub> v našem souboru je jistě způsobeno lepším

vykrytím postprandiální glykemie použitím premixovaných inzulínů. Lze spekulovat o dalším zlepšení při využití potenciálu premixovaných analog, což však nic nemění na zjištění významného efektu, jímž se podílí na zlepšení kompenzace samotná forma aplikace.

Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> u pacientů s diabetem 2. typu byla v epidemiologické studii České diabetologické společnosti 7,79 % (kalibrace DCCT). Tato hodnota není uspokojivá. Plné zavedení inzulínových aplikátorů i pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu by mělo podle našich dat alespoň zčásti napomoci jejímu zlepšení. Další pokles průměrné hodnoty HbA<sub>1c</sub> lze očekávat od maximální-

ho využití vlastností inzulínových analog. Zejména snížení rizika hypoglykemie otevírá prostor k dosažení těsné kompenzace u většího procenta pacientů.

Práce byla podporována grantem Poradní skupiny pro regulaci postprandiální glykemie.

#### Literatura

1. Corsi A et al. Pre-filled insulin pen in newly insulin-treated diabetic patients over 60 years old. *Diab Nutr Metab* 1997; 10: 78–81.
2. Kadiri A et al. Comparison of Novo-pen 3 and syringes/vials in the acceptance of insulin therapy in NIDDM patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabet Re* 1998; 41: 15–23.

3. Krahulec B et al. Porovnanie strát inzulínu pri liečbe diabetikov klasickou striekačkou alebo inzulínovým perom (NOVOPEN II). *Vnitř Lék* 1996; 42: 640–645.

4. Lacigová S et al. Klinické zkušenosti z převodu diabetiků 1. typu ze zvířecích inzulínů na humánní inzuliny podávané aplikátory NovoPen 3. *Vnitř Lék* 1997; 43: 137–141.

5. Škrha J. Diabetes mellitus 2002 v České republice – epidemiologická studie. *DMEV* 2005; 8: 5–12.

*doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.*

*www.fnmotol.cz*

*e-mail: milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz*

*Doručeno do redakce: 31. 10. 2006*

**www.kardiologickarevue.cz**

# Možnosti moderní farmakoterapie diabetu 2. typu – převod z inzulínu na perorální antidiabetika

M. Szabó<sup>1</sup>, P. Pelíšková<sup>1</sup>, M. Kvapil<sup>1</sup>, M. Matouš<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Diabetologické centrum Interní kliniky 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

<sup>2</sup> Klinika tělovýchovného lékařství 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.

**Souhrn:** Obézní diabetik 2. typu je pacientem s vysoce rizikovým kardiovaskulárním profilem. Ten je dán nejen častou přítomností ostatních součástí metabolického syndromu u těchto pacientů (dyslipidemie, hypertenze, hyperkoagulační stav), ale také vysokou inzulínovou rezistencí. Vysoká inzulínová rezistence a kompenzatorní hyperinzulinemie vedou k rozvoji inzulínorezistentní dyslipidemie a společně s působením zvýšené aktivity sympatiku také k rozvoji hypertenze. Představují tak závažné rizikové faktory rozvoje předčasné aterosklerózy a riziko zvýšení četnosti klinických kardiovaskulárních příhod. V jejich prevenci je nutno inzulínovou rezistenci a hyperinzulinemii snižovat. Mnoho obézních diabetiků 2. typu je léčeno inzulínem, který inzulínemii zvyšuje. V naší práci se podařilo několika desítkám obézních diabetiků 2. typu se zachovalou vnitřní sekrecí inzulínu nahradit inzulínoterapii perorálními antidiabetiky, většinou v kombinaci několika preparátů.

**Klíčová slova:** obézní diabetik 2. typu – inzulínová rezistence – vysazení inzulínoterapie – perorální antidiabetika – pohybová terapie

## Modern pharmacotherapy options in type 2 diabetes patients – transition from insulin to peroral antidiabetics

**Summary:** An obese type 2 diabetes patient is a high cardiovascular risk profile patient. Not only is it due to frequent occurrence of additional elements of metabolic syndrome in such patients (dyslipidemia, hypertension, hypercoagulation state), but also to high insulin resistance. High insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia lead to insulin resistance-dyslipidemia and, jointly with the effect of increased sympathetic activity, to the development of hypertension. As a result, they are serious risk factors of precocious atherosclerosis and of increased incidence of clinical cardiovascular events. Their prevention requires reduction of insulin resistance and hyperinsulinemia. Many obese type 2 diabetes patients are treated with insulin which increases insulinemia. In our work, we managed to replace insulin therapy for peroral antidiabetics, mostly a combination of several preparations, in several tenths of obese type 2 diabetes patients with preserved insulin secretion.

**Key words:** obese type 2 diabetic patient – insulin resistance – withdrawal of insulin therapy – peroral antidiabetics – physical activity therapy

## Představení výzkumného projektu

Roku 2006 byl na Interní klinice ve spolupráci s Klinikou tělovýchovného lékařství FN Motol Praha zahájen grantový projekt č. NR/8975-3/2006 udělený Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví České republiky. V něm je obézním diabetikům (BMI:30–45) 2. typu obou pohlaví ve věku 18–70 let s dostatečnou sekrecí vlastního inzulínu (stanovenou vyšetřením lačného a stimulovaného C-peptidu) vysazován inzulín

a nahrazován perorálními antidiabetiky. Druh použitého perorálního antidiabetika je volen podle aktuální inzulínové sekrece pacienta v době zařazení do projektu. Pacienti s vysokou hodnotou lačného a stimulovaného C-peptidu jsou léčeni některým preparátem ze skupiny inzulínových senzitizerů – metforminem či thiazolidindionem, případně jejich kombinací. Pacienti se zpomalenou 1. fází sekrece inzulínu  $\beta$ -buňkou pankreatu jsou léčeni většinou kombinací

preparátu ze skupiny inzulínových senzitizerů s preparátem ze skupiny inzulínových sekretagog – derivátem sulfonylurey či glinidem.

Mimo možnosti náhrady inzulínoterapie perorálními antidiabetiky je v našem projektu sledován také dlouhodobý efekt pravidelné fyzické aktivity na kompenzaci diabetes mellitus. Fyzická aktivita je základní složkou terapie diabetes mellitus 2. typu, zejména u obézních osob. Příznivě ovlivňuje kompenzaci diabetu,



kardiovaskulární systém a pohybový aparát. Pohybová aktivita má také výrazně motivační účinek v léčbě diabetu a velmi dobrý efekt na psychiku pacienta. Diabetes mellitus je psychosomatická choroba a pozitivní ovlivnění psychického stavu pacienta vede nejen ke zlepšení kompenzace diabetu, ale také ke zlepšení kvality života těchto nemocných.

### Metodika práce

Zařazení pacienti, jimž je vysazen inzulín, jsou po zátěžové spiroergometrii randomizováni do 2 skupin. Jedna skupina je mimo diety a PAD léčena individuálně stanovenou pohybovou terapií – 3krát týdně 1 hodinu kombinace veslařského trenažéru a bicyklového ergometru pod dozorem zkušených fyzioterapeutek. Druhá skupina pokračuje v dosud běžně vykonávaném pohybovém režimu. Sledována a po roce srovnávána mezi oběma skupinami bude úroveň kompenzace diabetu, nutnost ev. znovunavrácení inzulínoterapie, hmotnost pacienta, antropometrické parametry, lipidové spektrum, inzulínová senzitivita (stanovená pomocí HOMA indexu), hodnoty krevního tlaku, tepové frekvence, posouzení autonomních funkcí; dále četnost kardiovaskulárních příhod – infarktů myokardu, nestabilní anginy pectoris, nově manifestované ischemické choroby srdeční, náhlé smrti, cévních mozkových příhod, manifestní ischemické choroby dolních končetin a počtu hospitalizací pro tyto příhody. Mezi oběma skupinami bude srovnána ekonomická náročnost zvolené léčby.

Při návrhu studie jsme vyšli z předpokladu, že nová perorální antidiabetika, která přišla v posledních letech na český trh, mohou být u některých obézních diabetiků 2. typu alternativou k inzulínoterapii. Zvláště stále častěji používané různé kombinace perorálních antidiabetik (zejména kombinace metforminu s thiazolidindionem) a také ověřenější používání léků ve vyšších dávkách

než dříve nasvědčuje pro možnost úspěchu této změny léčby. Předpokládáme rovněž, že vzhledem k pozitivním zdravotním a psychologickým efektům pohybové terapie na léčbu diabetu mellitus 2. typu lze očekávat lepší úroveň kompenzace diabetu mellitus u pacientů léčených mimo diety a perorálních antidiabetik dlouhodobou individuálně stanovenou pohybovou terapií. Lze také očekávat výraznější snížení hmotnosti a zmenšení obvodu břicha v pase, delší udržení dosaženého váhového úbytku a zmenšeného obvodu pasu, pozitivní ovlivnění spektra krevních lipidů, inzulínové senzitivity, pokles hodnot krevního tlaku, pokles tepové frekvence, zlepšení autonomních funkcí a nižší četnost kardiovaskulárních příhod ve skupině léčené mimo jiné pohybovou terapií ve srovnání se skupinou kontrolní.

Každý pacient vstupující do projektu poskytl před zařazením písemný informovaný souhlas.

### Dosavadní výsledky

Cílem je zařadit do projektu celkem 100 pacientů – 50 do každé skupiny. K dnešnímu dni jsme již převedli z inzulínu na perorální antidiabetika 30 pacientů. Sledování bylo předčasně ukončeno u 1 pacientky, u níž došlo k selhání compliance (vzhledem k závažným rodinným problémům přestala do našich kontrol po 2 měsících docházet). 26 ze 30 zařazených pacientů po vysazení inzulínu vykazuje různý stupeň váhového úbytku a snížení obvodu břicha v pase, tedy zmírnění abdominální obezity. Tento efekt je sice v průměru výraznější u pacientů praktikujících pohybovou aktivitu, nicméně je jednoznačně patrný také u pacientů necvičících. 27 pacientů shodně uvedlo, že po vysazení inzulínu pociťuje podstatně menší hlad, což jim umožňuje lépe dodržovat redukční diabetickou dietu. Plně rozvinutý antihyperglykemický efekt inzulínových senziti-

zérů ze skupiny thiazolidindionů lze očekávat za několik týdnů až měsíců, nicméně u většiny zařazených pacientů lze již po několika dnech od záměny léčby pozorovat podstatné zlepšení kompenzace diabetu. U pacientů s přítomnou mírnou elevací jaterních transamináz pozorujeme po náhradě inzulínu perorálními antidiabetiky jejich pokles či normalizaci – předpokládáme, že dochází ke zmírnění steatózy jater po redukci nitrobrášeň uloženého tuku. Tento výsledek považujeme za velmi důležitý, jelikož jsou u lékařů neustálé rozpaky při nasazování PAD pacientům s elevací jaterních testů, která se u obézních diabetiků 2. typu vzhledem k přítomné steatóze jater vyskytuje často.

### Rozprava

Většina diabetiků 2. typu umírá na následky makrovaskulárních komplikací diabetu, či je těmito kardiovaskulárními příhodami předčasně invalidizována. Pokroky v léčbě kardiovaskulárních chorob vedly k poklesu mortality, který je však výraznější v populaci jedinců bez diabetu než u diabetiků. Ovlivnění tradičních rizikových faktorů – hypertenze, obezity, dyslipidemie a kouření se u populace diabetiků v prevenci komplikací předčasně aterosklerózy nejeví dostatečné, jelikož tyto úplně nevysvětlují zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění. Stejně tak dosažení výborné kompenzace diabetu mellitus u diabetiků 2. typu se jeví důležité v prevenci vzniku specifických mikrovaskulárních komplikací diabetu mellitus (diabetická retinopatie, nefropatie, neuropatie), zatímco k významnějšímu snížení výskytu makrovaskulárních komplikací diabetu výborná kompenzace diabetu nevedla. Foncesca et al došli ve své práci ke zjištění, že v prevenci předčasně aterosklerózy diabetiků 2. typu se jeví druh použité farmakoterapie diabetu (inzulín, inzulínové senzitivizéry, inzulínová sekretagoga) význa-

mnější než dosažená kompenzace diabetes mellitus sama o sobě [1]. Tento účinek se vysvětluje zejména naprosto odlišným ovlivněním inzulínové senzitivity těmito různými preparáty. Je to právě vysoká inzulínová rezistence a její následek – kompenzatorní hyperinzulinemie, které jsou významným rizikovým faktorem předčasné aterosklerózy u diabetiků. Inzulínová rezistence také významně souvisí s poruchami fibrinolýzy, zánětem a oxidačním stresem. U inzulínových senzitivizérů ze skupiny thiazolidindionů byly mimo antihyperglykemického efektu prokázány také protizánětlivé a antioxidační účinky [1]. Význam snižování hmotnosti a inzulínové rezistence u obézních diabetiků 2. typu v prevenci kardiovaskulárních chorob ještě zvýraznila práce Wanga et al, v níž byl prokázán odlišný vliv jednotlivých složek sdružených v metabolickém syndromu na rozvoj předčasné aterosklerózy u osob s diabetem 2. typu a bez něj. Zatímco u jedinců bez diabetu se jako nejvíce významná v rozvoji kardiovaskulárních chorob jevila arteriální hypertenze a dyslipidemie, u diabetiků 2. typu to byla inzulínová rezistence a abdominální obezita [7]. Jejich práce však sledovala čínskou populaci.

### Závěr

Dosavadní sledování pacientů zařazených do našeho výzkumného projektu nasvědčuje, že v indikovaných případech lze obézním diabetikům 2. typu s dostatečnou sekrecí endogenního inzulínu vysadit inzulínoterapii a nahradit ji perorálními antidiabetiky. Většina pacientů po této změně vykazuje váhový úbytek, zlepšení kompenzace diabetes mellitus, pokles jaterních transamináz. Tyto efekty lze pozorovat nejen u pacientů praktikujících pohybovou aktivitu (u nichž je v průměru výraznější), ale také u jedinců v kontrolní skupině – předpokládáme, že jsou zejména následkem zmírnění pocitu hladu, k němuž po vysazení inzulínu u většiny pacientů dochází. Terapie obézního diabetika, u něhož inzulínová rezistence převažuje nad inzulínovou deficiencí, pomocí inzulínových senzitivizérů by mohla být fyziologičtější léčbou takové poruchy metabolismu než aplikace inzulínu a vést u těchto pacientů také k lepší kompenzaci diabetu.

Práce vznikla za podpory grantu č. NR/8975-3/2006 Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky.

### Literatura

1. Fonseca VA, Theuma P, Mudaliar S et al. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 14–20.
2. Radvanský J, Tošnarová P, Máček M et al. Má metabolický syndrom odpočívat v pokoji? Nemá – je to nejlepší cesta k pochopení benefitu tělesné zátěže pro většinu jeho nositelů. *Medicina Sportiva* 2006; 15: 130–137.
3. Rybka J. Hrozba světové pandemie obezity. *Vnitř Lék* 2005; 51: 644–646.
4. Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome Prevalence, CHD risk and treatment. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 121–132.
5. Svačinová H. Role pohybové léčby a tělesné zdatnosti v prevenci a léčbě metabolického syndromu. *Vnitř Lék* 2005; 51: 87–92.
6. Tkáč I. Možnosti prevence aterosklerózy při diabetes mellitus 2. typu. *Vnitř Lék* 2005; 51: 718–724.
7. Wang JJ, Qiao Q, Miettinen ME et al. The metabolic syndrome defined by factor analysis and incipient type 2 diabetes in Chinese population with high postprandial glucose. *Diabetes Care* 2006; 27: 2429–2437.

MUDr. Marcela Szabó

[www.fnmotol.cz](http://www.fnmotol.cz)

e-mail: [MSzabo@seznam.cz](mailto:MSzabo@seznam.cz)

Doručeno do redakce: 30. 10. 2006

**[www.kardiologickeforum.cz](http://www.kardiologickeforum.cz)**

# Pokročilé produkty glykace: nová opatření v prevenci a léčbě diabetických komplikací?

J. Škrha

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svachna, DrSc., MBA

**Souhrn:** Pokročilé glykační produkty (AGE) se významně podílejí na patogenezi cévních komplikací diabetu stimulací zánětlivé reakce cévní stěny a oxidačního stresu. Jejich plazmatická koncentrace je v přímém vztahu k angiopatii a pro prognózu pacienta je žádoucí, aby byla dlouhodobě nízká. AGE vznikají jednak endogenně, jednak se do organismu dostávají s potravou (exogenní zdroj). Cílem preventivních opatření je proto snižovat obsah AGE, k čemu mohou posloužit jednak různé látky ovlivňující mechanismus tvorby nebo působení AGE a jednak dietní opatření vedoucí ke snížení přívodu AGE do organismu. Přehledné sdělení přináší základní klinické poznatky o AGE a o terapeutických možnostech.

**Klíčová slova:** pokročilé glykační produkty (AGE) – diabetická angiopatie – dieta s nízkým obsahem AGE

## Advanced glycation end products – the new preventative goal of vascular complications in diabetes?

**Summary:** Advanced glycation end products (AGEs) play a significant role in the pathogenesis of vascular complications in diabetes by stimulating inflammatory reactions of the vessel wall and oxidative stress. Their plasma concentration is directly related to angiopathy and it is desirable for the patient's prognosis to keep it low in the long term. AGEs are formed both endogenously and exogenously because they are also consumed with the foods. The preventative goal therefore is to decrease AGE content. Different substances influencing the mechanisms of their formation or their action and proper low-AGE diet may decrease AGE content in the organism. This review brings some new clinical data on AGE and on therapeutic options.

**Key words:** advanced glycation end products (AGE) – diabetic angiopathy – low-AGE diet

## Úvod

Narůstající morbidita i mortalita diabetiků, zčásti způsobená stále rostoucí prevalencí diabetu, je alarmujícím signálem. Podněcuje proto i intenzivní studium mechanismů podílejících se na chronických komplikacích, které nakonec přispívají k orgánovému selhání. Hyperglykemie představuje u diabetu základní metabolickou změnu, s níž se organismus obtížně vyrovnává. Glukóza je přitom aktivní molekulou, která se účastní jednak glykačních a jednak autooxidačních reakcí. Oba děje vedou ke vzniku reaktivních látek zvyšujících oxidační stres a zasahujících do mechanismů zánětlivé reakce. Jejich působení není pro organismus žádou-

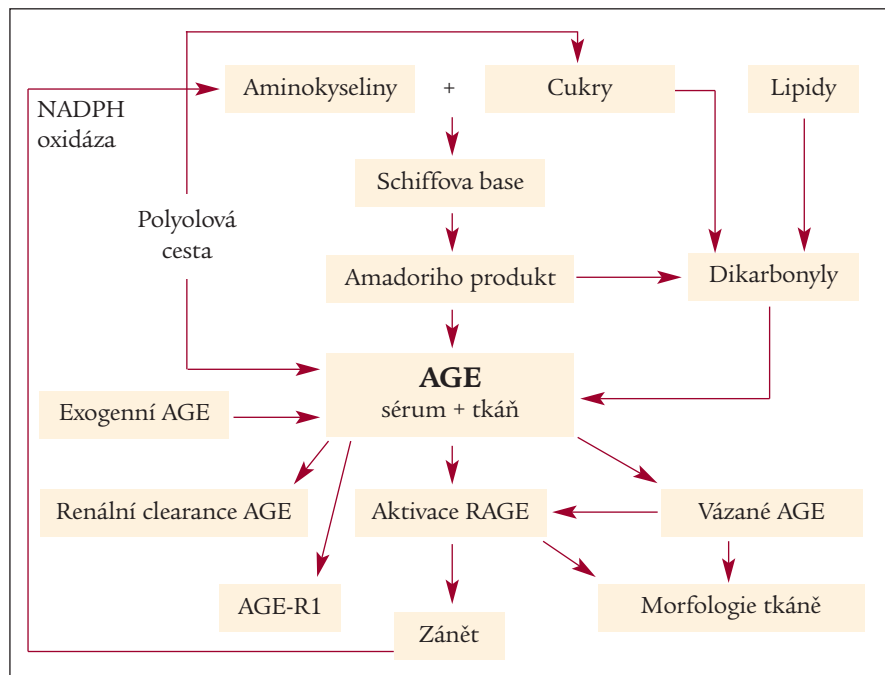
cí, neboť ovlivňují patogenezi mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací [1]. Glykační či glykoxidační reakce podmiňují tvorbu pokročilých produktů glykace (AGEs – advanced glycation endproducts), jejichž samotná existence vyvolává v organismu změny nezávislé na glukóze [2]. Zvýšená koncentrace AGE byla zjištěna v séru diabetiků, a to zejména s komplikacemi, zvýšená depozita AGE byla nalezena přímo v chronicky změněných tkáních.

AGE se nejen v těle vytvářejí endogenně především vlivem hyperglykemie, kdežto při renální insuficienci vážně jejich výdej a při stárnutí organismu jsou sníženy antioxidační schopnosti organismu, ale dostávají

se do organismu i zvenčí, zejména stravou [3] a v tabákovém kouři [4] (tab. 1).

## Endogenní AGE a jeho působení

Glukóza reaguje s proteiny bez enzymové katalýzy a přitom vzniká glykovaný protein. Nestabilní Schiffova báze (aldimin) se mění na stabilnější Amadoriho produkt a z něho postupně vznikají pokročilé glykační produkty (AGE), schéma 1. Výsledkem této reakce, která byla poprvé popsána v roce 1912 a nazvána Maillardovou reakcí, je žlutohnědě zbarvená pojivová tkáň [5]. Glukóza je tak zdrojem endogenních AGE, jejichž tvorba stoupá při zvyšující se průměrné glykemii [6].



**Schéma. Mechanismus tvorby a působení pokročilých glykačních produktů (AGE) v organismu (vysvětlivky zkratk v textu).**

Vedle této klasické cesty existuje ještě alternativní způsob vzniku AGE, a to přes tzv. karbonylový stres (schéma). Autooxidací vznikající dikarbonyly se váží s aminokyselinami a vytvářejí tak AGE [7]. Dále se mohou tvořit AGE též nezávisle na glukóze. V monocytech, neutrofilech či makrofázích se vlivem zánětu aktivuje myeloperoxidáza a NADPH-oxidáza, které oxidací aminokyselin indukují tvorbu AGE [8].

Některé molekuly AGE mohou podmiňovat vznik vazeb mezi řetězci proteinů, a tím mění jejich fyzikálně-chemické vlastnosti. Dochází k seřetězení vláken kolagenu, ale i jiných proteinů pojiva, mění se jejich odolnost vůči proteázám. Bazální membrána ztlusťuje, její permeabilita se zvyšuje, nebo je zároveň postižena architektonika i vzájemné vztahy mezi buněčnou a mimobuněčnou složkou. Současně se na změnách podílí i abnormality v rozložení elektrického náboje v důsledku snížené sulfatace proteoglykanů.

Produkty glykace (AGE) jsou rozpoznávány skupinou receptorů lokalizovaných na různých buňkách.

Vazba AGE pak vyvolá pozitivní, ale i negativní odezvu. Některé receptory zvýší vychytáním AGE jejich clearance z plazmy, a tím snižují jejich prooxidativní působení (např. AGE-R1 nebo lyzozym). Ukázalo se, že snížená exprese receptorů AGE-R1 v ledvinách nebo na monocytech vede ke zvýšené koncentraci cirkulujících molekul AGE v plazmě a k vystupňovanému nežádoucímu působení, což je typické při nefropatii nebo jiných komplikacích [9]. Naopak zvýšená exprese AGE-R1 způsobí vzestup endocytózy a následné degradace AGE uvnitř buňky, tím se sníží koncentrace cirkulujících AGE a klesne jejich vychytávání prostřednictvím receptorů RAGE. Stimulace těchto receptorů vazbou AGE se projevuje negativním efektem, totiž zvýšenou expresí cytokinů a spuštěním zánětlivé reakce aktivací proteinkinázy C a nukleárního faktoru NF-κB [10]. Je tedy patrné, že AGE-R1 snižují toxicitu AGE, a to prostřednictvím inhibice tvorby reaktivních forem kyslíku uvnitř buňky, která je zprostředkována signalizační kaskádou receptoru pro epidermální růstový faktor

(EGF) [11]. Výsledné působení AGE závisí na poměru pozitivně (AGE-R1) a negativně (RAGE) fungujících receptorů. Zvýšení RAGE v neprospěch AGE-R1 pak vede k potenciaci zánětlivé reakce a rozvoji komplikací.

Receptory RAGE patří do skupiny imunoglobulinů lokalizovaných na buněčných membránách, např. monocytů, makrofágů ale i endotelových a dalších buněk [12]. Vazba AGE i jiných ligandů (např. S100B, HMHB1 a amyloidu β) na tyto receptory vede ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku a následně k endotelové dysfunkci projevující se zvýšenou vazokonstrikcí a sníženou vazodilatací [13,14].

### Úloha AGE v mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikacích

Postižení krevních kapilár s typickými morfologickými i funkčními změnami (ztluštění bazální membrány, zvýšení její permeability či protrombotický stav) vedoucími k poruchám průtoku krve a k ischemii tkání citlivých na přísun kyslíku (retina, mesangium, nervová tkáň) je provázáno zvýšenou akumulací AGE. Přímo ve stěně retinálních cév byl prokázán zvýšený obsah karboxymetyllyzinu (CML) jako jednoho z AGE [15]. Podobně zvýšená akumulace AGE byla opakovaně prokázána v pojivu kůže, přičemž jejich obsah koreloval s výskytem dalších komplikací (neuropatií, mikroalbuminurií aj). Použití léčby aminoguanidinem v experimentu vedlo k poklesu AGE a též tkáňových změn [16].

AGE přispívají k rozvoji aterosklerotických změn, a tedy postižení stěny tepen. Aktivace proteinkinázy C a nukleárního faktoru NF-κB je provázána zvýšenou expresí endotelinu-1, adhezivních molekul (ICAM, VCAM, selektinů), zánětlivých cytokinů a PAI-1, kdežto dostupnost prostacyklinu a oxidu dusnatého klesá [17]. Snížená vazodilatační schopnost cév je tudíž jedním z projevů endotelové dysfunkce. Vedle toho se však stup-

ňuje mitogenní aktivita hladkých svalových buněk cévní stěny, kdežto blokáda AGE tuto aktivitu snižuje [18,19].

K progresi aterosklerózy přispívají také změny LDL lipoproteinu B způsobené vazbou AGE. Takto modifikované molekuly lipoproteinu B se hůře vychytávají na receptorech hepatocytů, zůstávají v cirkulaci ve zvýšené koncentraci a následně se ukládají v subendoteliální vrstvě cévní stěny. Samotná glykace zvyšuje schopnost LDL lipoproteinů se oxidovat. Tak vznikají glykoxidované lipoproteiny, které se vychytávají makrofágy, a tím vznikají transformací pěnové buňky jako základ aterosklerotických plátů [20].

### Exogenní zdroje AGE

Vedle endogenní tvorby a hromadění AGE získává organismus AGE především v potravě, která se tak stává zdrojem toxického účinku AGE [2]. V potravě byly prokázány jednak reaktivní prekurzory AGE jako deoxyglukoson, metylglyoxal a pentosidin, jednak přímo AGE jako pyraline a karboxymetyllyzin [21]. Tyto AGE molekuly v potravě mají obdobné složení a stejné prooxidační působení jako nativní AGE molekuly, takže po požití stimulují tvorbu reaktivních forem kyslíku a zesilují tak oxidační a karbonylový stres [22]. Tím se také vystavují lipidy zvýšené peroxidaci.

Potrava s vysokým obsahem AGE tak přináší do organismu mnohem více glykotoxinů s nízkým obsahem AGE a zvyšuje koncentraci AGE látek v cirkulující plazmě [23]. Asi 10 % požitých AGE se vstřebává do oběhu a z toho asi dvě třetiny v těle zůstávají. Střevem se dostávají do organismu jednak prekurzory AGE, jednak hotové produkty [24]. Množství AGE v potravě závisí na tepelném zpracování. Potrava připravovaná za vysokých teplot (grilování, smažení, pečení ap) má zvýšený obsah AGE, kdežto ve vodě vařená potrava a zpracovaná při nižší teplotě obsahuje méně AGE

### Tab. 1. Hlavní endogenní a exogenní příčiny vzniku pozdních produktů glykace (AGE).

#### A. Endogenní zdroj

- hyperglykemie
- oxidační stres (indukovaný různými mechanismy)
- selhání ledvin
- stárnutí organismu (snížené antioxidační mechanismy)

#### B. Exogenní zdroj

- potrava
- kouření

[3,21]. V experimentálních pracích na diabetických zvířatech se ukázalo, že vyšší obsah AGE v dietě vede k urychlení aterosklerózy, nefropatie a zhoršenému hojení rány [25,26]. Naopak snížený obsah AGE v potravě podstatně snižuje orgánové změny, a to u diabetických zvířat i při horší kompenzaci diabetu [27]. AGE požitá v potravě navíc zhoršují působení inzulínu a zvyšují tak inzulínovou rezistenci [28]. Snížený přívod AGE potravou doprovázelo zvýšení inzulínové senzitivity [29]. AGE v potravě se tudíž významně podílejí na cévních změnách, neboť zesilují závažnou reakci stimulací mediátorů zánětu [30]. Snížený obsah AGE v potravě má také preventivní účinek na rozvoj diabetu 1. typu u experimentálních zvířat, neboť tlumí autoimunitní reakci [31].

Dosavadní poznatky svědčí o významné úloze AGE v potravě na rozvoj komplikací diabetu. Omezená schopnost eliminace, resp. detoxikace AGE u diabetiků v porovnání s nedietetiky může proto vysvětlovat snadnější rozvoj komplikací.

### Terapeutické možnosti ovlivnění AGE

Účinky AGE v organismu jsou nežádoucí, neboť zvýšením zánětlivé reakce, oxidačního a karbonylového stresu podporují rozvoj tkáňových změn, urychlují a zesilují vývoj chronických komplikací diabetu, zhoršují

### Tab. 2. Látky snižující obsah AGE v organismu podle mechanismu účinku.

#### A. Snížení tvorby AGE

- aminoguanidin
- benfotiamin
- inhibitory aldózoreduktázy
- pyridoxamin
- ALT-946
- OPB 9195
- LR-90

#### B. Rozpojení příčných vazeb

- ALT-711 (alagebrium)

#### C. Vyzázení AGE

- solubilní RAGE
- lyzozym

#### D. Antidiabetika

- metformin
- pioglitazon

#### E. Blokátory angiotenzinového systému

- ACE inhibitory
- AT<sub>1</sub> blokátory
- F. Antioxidanty
- kyselina α-lipoová
- kyselina askorbová (?)
- tokoferoly (?)

#### G. Dietní opatření

- dieta s nízkým obsahem AGE

působení inzulínu a zvyšují i možnost rozvoje obou typů diabetu. Proto se hledají možnosti, jak zamezit jejich nežádoucím účinkům.

**Snížení příjmu AGE** v potravě má preventivní charakter a může podstatně snižovat riziko nežádoucích efektů AGE. Volba „lehké“ stravy upravované za nižších teplot vařením ve vodě a současná kombinace s ochrannými přirozenými látkami obsaženými např. v zelenině je jednoduchým a přirozeným opatřením. Dieta s nízkým obsahem AGE podávaná diabetikům 6 týdnů vedla k poklesu sérových koncentrací AGE a k poklesu C-reaktivního proteinu [30]. Také experimentální studie dokládají, že restrikce AGE v dietě může významně snížit zánětlivou reakci cévní stěny, a tudíž aterosklerózu.

Použití **blokátorů tvorby AGE**, mezi něž patří aminoguanidin a pyridoxamin, se v klinické praxi zatím nerozšířilo, především se zřetelem k toxicitě aminoguanidinu a nejistému účinku pyridoxaminu, přestože experimentální studie na zvířatech byly slibné [32] (tab. 2). Vedle toho se zkouší řada nových látek s pozitivními efekty (ALT-946). Sem patří také agonisté receptorů aktivovaných peroxisomálními proliferátory (OPB 9195), které vedly v experimentu ke snížení oxidačního stresu, krevního tlaku a rozvoje nefropatie [33].

Další skupina zahrnuje **látky štěpící příčné vazby**, jimiž se AGE váží na strukturu tkání [34]. Látka ALT-711 vedla ke snížení pulzového tlaku a zlepšení funkce levé komory srdeční. V experimentu byly popsány několikero efekty zahrnující pokles krevního tlaku, cholesterolu a rozvoje aterosklerózy [35].

Jinou možnost představují **látky vyvazující AGE**. Patří sem jednak solubilní RAGE [36], jednak lysozym [37]. Jejich využití je zatím jen experimentální, klinické studie dosud neproběhly. Vazba AGE na tyto látky vede ke snížení jejich plazmatické koncentrace, a tím se tlumí kaskáda dějů stimulujících zánětlivou reakci a vznik komplikací. Solubilní RAGE vedly k významnému zpomalení tepenné restenózy u myši a k inhibici progresu aterosklerózy [38]. V jiném experimentu podávání solubilních RAGE navrátilo vnímání bolesti u neuropatických myši [39]. Také lysozym je velmi perspektivní, neboť vazbou na AGE zvyšuje jejich vylučování ledvinami [37], a tím zabraňuje aktivaci buněk a zvýšení oxidačního stresu. Příznivý efekt lysozymu se projevil poklesem apoptózy a rozvojem nefropatie [37,40].

Dále se zkoušejí látky s kombinovaným mechanismem působení. Mezi ty patří i některé **vitamíny**, např. benfotiamin, který inhibuje tvorbu AGE, tlumí hexosaminovou cestu, snižuje aktivitu proteinkinázy C a tlumí

oxidační stres. Tímto kombinovaným mechanismem může pozitivně ovlivnit rozvoj komplikací [41]. Dosavadní výsledky svědčí o příznivém efektu benfotiaminu na diabetickou retinopatii a neuropatii [41,42]. Inhibitory aldózoreduktázy také blokují tvorbu AGE (inhibicí meziproductů) a v experimentu měly příznivé efekty zejména na projevy neuropatie [43,44], ale u člověka tak přesvědčivé účinky zatím pozorovány nebyly. LR-90 inhibuje tvorbu AGE chelatací přechodných kovů a „úklidem“ meziproductu dikarboxylu.

### Vliv užívaných léků na AGE

Léčba diabetu vedoucí k poklesu glykemie snižuje tvorbu AGE, což vyplývá ze základního mechanismu tvorby endogenních AGE. Určitý pozitivní efekt byl pozorován již v minulosti u salicylátů (kyseliny acetylsalicylové), studie „in vitro“ prokázaly též inhibiční efekt na glykaci u metforminu a pioglitazonu [45], ale jiné detailnější studie provedeny zatím nebyly. Snížení tvorby AGE bylo popsáno také po inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) i po blokátorech AT receptoru [46], ale znalost přesného mechanismu zatím chybí. První výsledky studií dokládají pozitivní efekt např. irbesartanu a perindoprilu, definitivní zhodnocení je však předčasné [47,48]. Použití antioxidantně působících látek zatím přináší rozporné výsledky, zejména v případě vitaminů C a E.

### Závěr

Pokročilé glykační produkty (AGE) se významně podílejí na rozvoji pozdních cévních komplikací zahrnujících jak diabetickou mikroangiopatii, tak makroangiopatii. Vedle jejich endogenní tvorby má mnohem větší význam, než se dříve předpokládalo, i jejich přísun v potravě. Znamená to, že diabetik se vystavuje vysokému riziku rozvoje cévních změn nejen v závislosti na kompenzaci samotného diabetu a v případě tepenného

postižení i na lipidovém profilu, ale i pouhý přísun potravy s vysokým obsahem AGE může značně urychlit průběh rozvoje aterosklerózy. Tato skutečnost jednoznačně dokládá, že i vhodně volená léčba využívající léky, které mají inhibiční vliv na AGE v organizmu a měly by působit příznivě, se může pak zcela míjet účinkem v případě, že se nerealizují správné dietní návyky. Pro klinickou praxi je tudíž třeba zdůraznit, že důležitým opatřením v prevenci aterosklerózy, a to nejen u diabetiků, je konzumace potravy s nízkým obsahem AGE. Upřednostnění pokrmů, které nejsou zpracovány za vysokých teplot (zejména grilováním a smažením), pak může dále zlepšit výsledky terapie účinnými farmaky. Nové poznatky z oblasti patogeneze cévních změn u diabetu tak podtrhují význam režimových opatření, v nichž je volba vhodných potravin včetně jejich úpravy nezbytnou podmínkou příznivých výsledků.

### Literatura

1. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
2. Vlassara H, Uribarri J. Glycoxidation and diabetic complications: modern lesson and a warning? *Rev Endocrinol Metab Disord* 2004; 5: 181–188.
3. Uribarri J, Cai W, Sandu O et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N J Acad Sci* 2005; 1043: 461–466.
4. Cerami C, Founds H, Nicholl I et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13915–13920.
5. Maillard IC. Action des acides amines sur les sucres: formation des maladiques par voie méthodique. *Compte Rendu de l'Academie des Sciences* 1912; 154: 66–68.
6. Ahmed N. Advanced glycation end-products: role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 3–21.
7. Miyata T, Ueda Y, Yamada Y et al. Accumulation of carbonyls accelerates

- the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2349–2356.
8. Anderson MM, Heinecke JW. Production of N $\epsilon$ -(carboxymethyl)lysine is impaired in mice deficient in NADPH oxidase: a role for phagocyte-derived oxidants in the formation of advanced glycation end products during inflammation. *Diabetes* 2003; 52: 2137–2143.
9. He CJ, Koschinsky T, Buenting C et al. Presence of diabetic complications in type 1 diabetic patients correlates with low expression of mononuclear cell AGE-receptor-1 and elevated serum AGE. *Mol Med* 2001; 7: 159–168.
10. Lu C, He JC, Cai W et al. Advanced glycation endproduct (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 93: 11767–11772.
11. Cai W, He JC, Zhu L et al. AGE-receptor-1 suppresses cell reactive oxygen species and inhibits activation induced by AGE via EGFR signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 95: 1125–1130.
12. Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem* 1992; 267: 14987–14997.
13. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y et al. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res* 2003; 93: 1159–1169.
14. Rojas A, Morales MA. Advanced glycation and endothelial function: a link towards vascular complications in diabetes. *Life Sci* 2004; 76: 715–730.
15. Murata T, Nagai R, Ishibashi T et al. The relationship between accumulation of advanced glycation end products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas. *Diabetologia* 1997; 40: 764–769.
16. Chen AS, Taguchi T, Sugiura M et al. Pyridoxal-aminoguanidin adduct is more effective than aminoguanidine in preventing neuropathy and cataract in diabetic rats. *Horm Metab Res* 2004; 36: 183–187.
17. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscl Rep* 2000; 2: 430–436.
18. Zhou Z, Wang K, Penn MS et al. Receptor for AGE (RAGE) mediates neo-intimal formation in response to arterial injury. *Circulation* 2003; 107: 2238–2243.
19. Ballinger ML, Thomas MC, Nigro J et al. Glycated and carboxymethylated proteins do not directly activate human vascular smooth muscle cells. *Kindy Int* 2005; 68: 2756–2765.
20. Sobenin IA, Tertov VV, Koschinsky T et al. Modified low density lipoprotein from diabetic patients causes cholesterol accumulation in human intimal aortic cells. *Atherosclerosis* 1993; 100: 41–54.
21. Goldberg T, Cai W, Peppas M et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1287–1291.
22. Cai W, Gao QD, Zhu L et al. Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction. *Mol Med* 2002; 8: 337–346.
23. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6474–6479.
24. Finot PA. Historical perspective of the Maillard reaction in food science. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043: 1–8.
25. Li RY, Choudhury RP, Cai W et al. Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2003; 168: 213–220.
26. Peppas M, Brem H, Ehrlich P et al. Adverse effects of dietary glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes* 2003; 52: 2805–2813.
27. Zheng F, He C, Cai W et al. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 224–237.
28. Sandu O, Song K, Cai W et al. Insulin resistance and Type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotoxin intake. *Diabetes* 2005; 54: 2314–2319.
29. Hofman SM, Dong HJ, Li Z et al. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes* 2002; 51: 2082–2090.
30. Vlassara H, Cai W, Crandall J et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15596–15601.
31. Peppas M, He C, Hattori M et al. Fetal or neonatal low-glycotoxin environment prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2003; 52: 1441–1448.
32. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H et al. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006; 29: 1420–1432.
33. Mizutani K, Ikeda K, Tsuda K et al. Inhibitor for advanced glycation end products formation attenuates hypertension and oxidative damage in genetic hypertensive rats. *J Hypertens* 2002; 20: 1607–1614.
34. Vasan S, Foiles P, Founds H. Therapeutic potential of breakers of advanced glycation end product-protein cross-links. *Arch Biochem Biophys* 2003; 419: 89–96.
35. Forbes JM, Yee LT, Thallas V et al. Advanced glycation end product interventions reduce diabetes-accelerated atherosclerosis. *Diabetes* 2004; 53: 1813–1823.
36. Wendt T, Harja E, Bucciarelli L et al. RAGE modulates vascular inflammation and atherosclerosis in a murine model of type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2005; 185: 70–77.
37. Zheng F, Cai W, Mitsuhashi T et al. Lysozyme enhances renal excretion of advanced glycation endproducts in vivo and suppresses adverse age-mediated cellular effects in vitro: a potential AGE sequestration therapy for diabetic nephropathy? *Mol Med* 2001; 7: 737–747.
38. Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD et al. Central role of RAGE-dependent neo-intimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest* 2003; 111: 959–972.
39. Bierhaus A, Haslbeck KM, Humpert PM et al. Loss of pain perception in diabetes is dependent on a receptor of the immunoglobulin superfamily. *J Clin Invest* 2004; 114: 1741–1751.
40. Liu H, Zheng F, Cao Q et al. Amelioration of oxidant stress by the defensin lysozyme. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E824–E832.
41. Hammes HP, Du X, Edelstein D et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9: 294–299.
42. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 71–77.

43. Brown MJ, Bird SJ, Watling S et al. Natural progression of diabetic peripheral neuropathy in the Zenarestat study population. *Diabetes Care* 2004; 27: 1153–1159.
44. Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K et al. Effect of an aldose reductase inhibitor on esophageal dysfunction in diabetic patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 471–474.
45. Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K et al. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta* 2000; 301: 65–77.
46. Miyata T, van Ypersele S, Ueda Y et al. Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors lower in vitro the formation of advanced glycation end products: biochemical mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2478–2487.
47. Cipollone F, Fazia M, Iezzi A et al. Blockade of the angiotensin II type I receptor stabilized atherosclerotic plaque in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation* 2004; 109: 1482–1488.
48. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes* 2002; 51: 3274–3282.

*prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.*

*www.vfn.cz*

*e-mail: jan.skrha@lf1.cuni.cz*

*Doručeno do redakce: 18. 10. 2006*

**www.urologickelisty.cz**



# Antihypertenziva a diabetes mellitus

M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Pacienti s vysokým krevním tlakem mají vysokou prevalenci inzulinové rezistence a vysoké riziko vývoje diabetes mellitus 2. typu. Z novějších studií vyplývá, že léčiva zasahující do osy renin-angiotenzin v porovnání s jinými skupinami antihypertenziv snižují riziko vzniku vývoje diabetu. Multicentrické studie naznačují, že diuretika i betablokátory urychlují u pacientů s hypertenzí rozvoj diabetu 2. typu. Léčba hypertenze by měla ovlivnit kardiovaskulární riziko spojené s nově vzniklým diabetem. Souvisí to s růstem počtu hypertoniků trpících inzulinovou rezistencí, jenž odráží trvalý vzestup počtu obézních a starších osob v naší populaci.

**Klíčová slova:** hypertenzní choroba – diabetes mellitus 2. typu – renin-angiotenzinová osa – antihypertenzní léčba

## Antihypertensives and diabetes mellitus

**Summary:** Patients with high blood pressure have a high prevalence of insulin resistance and a high risk of type 2 diabetes mellitus (DM). Recent studies have shown that drugs affecting the renin – angiotensin system reduce the risk of diabetes as compared with other groups of antihypertensives. Multi-centre studies indicate that diuretics and beta-blockers accelerate the development of type 2 diabetes in hypertensive patients. Hypertension treatment should influence cardiovascular risk related to newly developed diabetes. This has to do with the growing number of hypertensive patients suffering from insulin resistance which reflects a steady growth in the number of obese and elderly people in Czech population.

**Key words:** hypertension disease – type 2 diabetes mellitus – renin – angiotensin system – antihypertensive treatment

## Úvod

S arteriální hypertenzí se setkáváme jak u pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T), tak u diabetiků 2. typu (DM2T), ale také u nemocných s ostatními typy diabetu. Současný výskyt těchto zásadních rizikových faktorů je vysoký a pro prognózu svých nositelů velmi významný. Arteriální hypertenze se vyskytuje u 20–60 % diabetiků v závislosti na věku, na přítomnosti obezity, typu diabetu a délce jeho průběhu. U pacientů s DM1T je hypertenze většinou důsledkem poškození ledvin. Proti tomu arteriální hypertenze a DM2T jsou nyní považovány za různé klinické projevy metabolického syndromu v souvislosti s inzulinovou rezistencí. Až v 80 % případů předchází esenciální hypertenze manifestaci DM2T. Pacienti s hypertenzí mají 2,5krát větší pravděpodobnost

rozvoje DM2T než normotenzní populace a u nemocných s diabetem 2. typu je hypertenze více než 2krát častější než u nediabetiků. Diabetes mellitus je nezávislým rizikovým faktorem obou pohlaví [1]. Riziko je vyšší u žen, u nichž je jeho zásluhou eliminována jinak nižší náklonnost ke kardiovaskulárním chorobám [2]. V ČR se na základě průřezového vyšetření rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v letech 2000 a 2001 odhaduje počet osob postižených diabetes mellitus a hypertenzí na více než 550 000. Současný výskyt diabetu a hypertenze je vyšší u mužů než u žen (7,1 % vs 5,7 %) a výrazně stoupá s věkem [3].

Současný výskyt diabetu a hypertenze významně zvyšuje riziko makro- i mikrovaskulárních komplikací s následně zvýšeným rizikem koronárního úmrtí, ICHS, chronického srdeč-

ního selhání, cévních mozkových příhod a poškození periferních tepen [4]. Většina diabetiků umírá na makrovaskulární komplikace. Hypertenze zvyšuje současně i výskyt mikrovaskulárních komplikací diabetu, zejména nefropatie, ale i retinopatie. Předpokládá se, že 30–75 % všech komplikací diabetu je způsobeno hypertenzí. Dalším velmi významným faktorem, podle kterého se výskyt hypertenze u diabetiků 1. i 2. typu různí, je albuminurie. Mikroalbuminurie (MAU) je jednak časným markerem iniciálního stadia diabetické nefropatie, ale současně i nezávislým ukazatelem endoteliální dysfunkce, tedy kardiovaskulárního rizika [5].

Cílem léčby hypertenze u nemocných s diabetes mellitus je snížení morbidity a mortality spojené s hypertenzí (tj. mortalita a morbidita spojená se srdečním selháním, ischemickou

**Tab. 1. Primární a sekundární cílové parametry ve studii ASCOT.**

| End point   | Hazard ratio | 95% CI    | P        |
|---|--------------|-----------|----------|
| <i>amlodipin/perindopril vs. atenolol/bendroflumethiazid</i>              |              |           |          |
| celková mortalita   | 0,89         | 0,78–0,96 | 0,02     |
| primární cíle (nefatální IM a fatální ICHS)                               | 0,90         | 0,78–1,03 | 0,10     |
| výskyt ICHS (preexistující + nová angina pectoris + fatální/nefatální SS) | 0,87         | 0,78–0,96 | 0,007    |
| fatální/nefatální CMP   | 0,77         | 0,66–0,90 | 0,0003   |
| všechny KV příhody a revascularizace                                      | 0,84         | 0,77–0,90 | <0,0001  |
| kardiovaskulární mortalita  | 0,76         | 0,65–0,91 | 0,001    |
| <i>amlodipin/perindopril vs. atenolol/bendroflumethiazide</i>             |              |           |          |
| nově vzniklý diabetes mellitus  | 0,68         | 0,60–0,77 | < 0,0001 |

chorobou srdeční a s cévními mozgovými příhodami), redukce hypertrofie levé komory, dále zpomalení progresu renálních chorob včetně diabetické nefropatie a také diabetické retinopatie. Dalším cílem je zlepšení kvality života diabetiků s hypertenzí za použití medikace a léčby s co nejmenšími vedlejšími účinky. Agresivní snížení krevního tlaku má u diabetiků zásadní význam. Studie HOT (Hypertension Optimal Treatment) našla u diabetiků s cílovým diastolickým tlakem pod 80 mm Hg polooviční výskyt velkých kardiovaskulárních příhod ve srovnání se skupinou s cílovým diastolickým tlakem pod 90 mm Hg [6]. Podobný výsledek byl potvrzen studií UKPDS, která rovněž prokázala menší výskyt makro- i mikrovaskulárních komplikací u diabetiků s agresivní léčbou hypertenze [7].

Cílem léčby je dosažení krevního tlaku pod 130/80 mm Hg a u pacientů s diabetickou nefropatií pod

125/75 mm Hg. Většina diabetických pacientů vyžaduje k dostatečné kontrole krevního tlaku kombinaci anti-hypertenziv. Zahájení léčby kombinací antihypertenziv je možné, pokud je TK > o 20/10 mm Hg nad cílovou hranici.

**Nefarmakologická léčba**

Základem léčby hypertenze při diabetu jsou režimová opatření. Obecně jde o snížení tělesné hmotnosti, zejména u osob s nadváhou a obezitou. Redukce hmotnosti účinně snižuje krevní tlak, zlepšuje kompenzaci diabetu a dyslipidemii. Doporučovaná redukce je o 5–10 % z původní hmotnosti. Dále omezujeme tuky pod 30 % celkové energetické hodnoty diety. Zvyšuje se podíl komplexních sacharidů, zejména vlákniny, a omezujeme přívod sodíku pod 6 g/den. Dále omezujeme spotřebu alkoholu pod 30 g u mužů a 20 g u žen. Doporučujeme pacientům s hypertenzí a diabetem, aby nekouřili. Nezapo-

**Tab. 2. Indikace ACEI u hypertenze ČSH 2004.**

**Indikace**

- chronické srdeční selhání
- asymptomatická dysfunkce levé komory
- pacienti po infarktu myokardu
- diabetická nefropatie
- nediabetická nefropatie u diabetu 1. typu
- proteinurie

mínáme na fyzickou aktivitu 5krát týdně 45 min.

**Farmakoterapie**

Pokud se nepodaří dosáhnout cílových hodnot TK nefarmakologickou léčbou, navazuje medikamentózní léčba. V léčbě hypertenze u diabetiků používáme následující třídy antihypertenziv: inhibitory ACE, antagonisty receptorů angiotenzinu II, tzv. AT<sub>1</sub>-blokátory, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika, betablokátory, alfablokátory, centrálně působící látky a antihypertenziva s přímým vazodilatačním účinkem (tab. 3).

**Inhibitory ACE**

V poslední době bylo potvrzeno, že inhibitory ACE významně snižují riziko vzniku incipientní diabetické nefropatie u pacientů s DM2T a hypertenzí (studie BENEDICT) [8]. Je prokázán preventivní účinek terapie inhibitory ACE na vznik diabetes mellitus. V roce 2005 byly publikovány dlouho očekávané závěry studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes), která prokázala, že anti-

**Tab. 3. Metabolické účinky základních tříd antihypertenziv.**

|                          | D          | BB         | ACEI    | BKK     | AIIA    |
|--------------------------|------------|------------|---------|---------|---------|
| Průměrný arteriální tlak | ↓          | ↓          | ↓       | ↓       | ↓       |
| Lipidový profil (vliv)   | nepříznivý | nepříznivý | neutral | neutral | neutral |
| Inzulinová rezistence    | ↑ nebo ↔   | ↑          | ↓       | ↔       | ↓       |

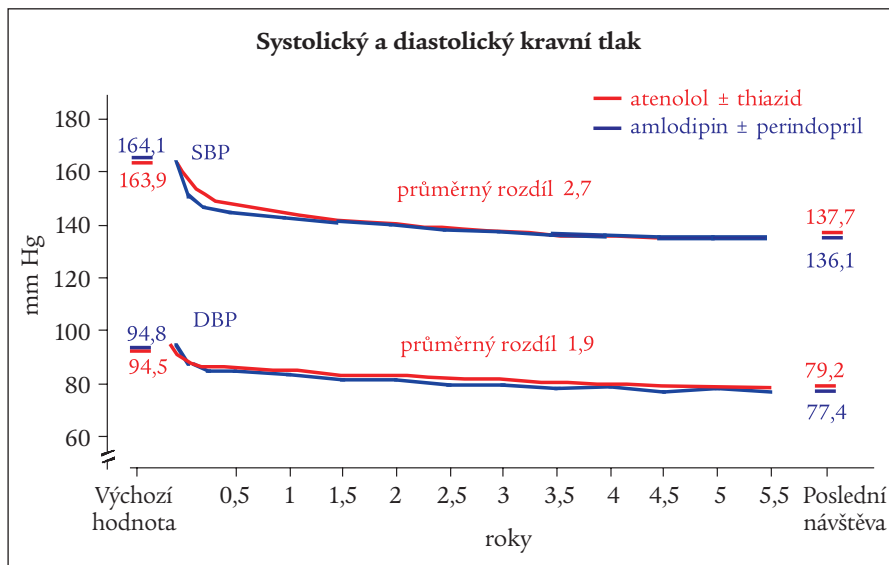
↓ snížení    ↑ zvýšení    ↔ bez efektu

D – diuretika, BB – beta-blokátory, ACEI – ACE inhibitory, BKK – blokátory kalciových kanálů, AIIA – AT II blokátory

hypertenzivní terapie kombinací inhibitoru ACE (perindopril) a blokátoru kalciových kanálů (amlodipin) vedla k nižší incidenci nefatálního srdečního infarktu a fatální ischemické choroby srdeční než terapie kombinací betablokátoru (atenolol) a thiazidového diuretika (bendroflumethiazid) při stejném ovlivnění hodnot krevního tlaku [9] (graf 1). Z hlediska terapie je důležitý pokles nového výskytu DM2T až o 30 % při kombinaci perindopril a amlodipin. Poklesla celková mortalita, došlo ke snížení relativního rizika mozkové mrtvice a snížení počtu kardiovaskulárních příhod (tab. 1). Podle našich doporučení z roku 2004 (tab. 2) jsou inhibitory ACE lékem volby u hypertoniků s chronickým srdečním selháním nebo asymptomatickou dysfunkcí levé komory srdeční, u diabetické nefropatie a dále u hypertenze při parenchymatózním onemocnění ledvin provázeným proteinurií nebo renální insuficiencí. Inhibitory ACE jsou dále vhodné u hypertrofie levé srdeční komory a dyslipidemie [10].

#### Sartany (AT<sub>1</sub>-blokátory)

Součástí léčby hypertenze u pacientů diabetem by měly být vždy inhibitory ACE, jsou-li přítomny nežádoucí účinky, lze použít sartany (AT<sub>1</sub>-blokátory). U pacientů s diabetickou nefropatií ve stadiu proteinurie se zdá být výhodná kombinace zástupců obou skupin. Příznivý vliv na mortalitu pacientů s hypertrofií levé komory srdeční byl prokázán pro losartan ve studii LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction), která zahrnovala hypertoniky s hypertrofií levé srdeční komory. U podskupiny diabetiků byla prokázána větší účinnost losartanu ve srovnání s atenolem na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality [11]. U pacientů s diabetem 1. typu v případě manifestace incipientní diabetické nefropatie (pozitivní mikroalbuminurie) jsou inhibitory ACE jednoznačně indikovány i u těch pacientů, kteří nemají



**Graf 1. Hodnoty krevního tlaku v průběhu studie ASCOTT.**

hypertenzi. Absolutní kontraindikací inhibitorů ACE a sartanů je gravidita.

#### Blokátory kalciového kanálu

Blokátory kalciového kanálu jsou výhodné díky své metabolické neutralitě, v kombinaci s inhibitory ACE dokonce zlepšují inzulinovou senzitivitu. Jsou to léky dihydropyridinového typu s protražovaným účinkem a verapamil. Použití těchto preparátů je výhodné při terapii hypertenze u diabetiků s ischemickou chorobou dolních končetin. Studie ASCOT potvrdila významnou efektivitu kombinace amlodipinu s perindoprilem [9]. Ve studii INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) snížil verapamil proti betablokátoru incidenci nově vzniklého diabetu o 15 % [12]. Studie také prokázala, že antihypertenzní léčba u nemocných s ICHS verapamilem SR a trandolaprilem je stejně účinná jako kombináční léčba doposud tradičními léky atenolem a hydrochlorothiazidem. K dosavadnímu standardu léčby hypertenze se současnou ICHS betablokátořem, tak přibyla pro určité pacienty vhodnější alternativa.

#### Diuretika

Z diuretik jsou doporučovány spíše metabolicky neutrální preparáty,

např. indapamid. Méně výhodná se zdají thiazidová diuretika, která způsobují poruchy lipidového spektra a mohou působit diabetogenně. Pokud je třeba doplnit léčbu thiazidy, pak v malé dávce (12,5–25 mg hydrochlorothiazidu). Jsou však nezbytnou součástí kombinované léčby s ohledem na tendenci k retenci tekutin a sodíku. Studie SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) prokázala, že diabetici s izolovanou systolickou hypertenzí léčení chlorthalidonem (v dávce 12,5–25 mg denně) profitovali z léčby dokonce více než hypertonici bez diabetu [13]. Furosemid podáváme u nemocných s kardiálním nebo renálním selháním.

#### Betablokátořy

Ve světle výsledků studie ASCOT je užití betablokátořů v monoterapii hypertenze zpochybňováno. Nejsou metabolicky neutrální, u neselektivních betablokátořů musíme počítat s maskováním příznaků hypoglykemie, změnami v lipidovém spektru a negativním ovlivněním inzulinorezistence. Naopak pacienti po infarktu myokardu, s nestabilní anginou pectoris a tachykardií by betablokátořy měli v léčebném schématu mít. Ze skupiny betablokátořů se za vhodné považují betablokátořy kardioselektivní.

### Agonisté imidazolinových receptorů

Z dalších metabolicky neutrálních antihypertenziv s výhodou využíváme v kombinační léčbě antihypertenziva s centrálním účinkem, zejména ze skupiny agonistů imidazolinových receptorů, moxonidin a rilmenidin. Snižují centrální sympatický tonus, zlepšují inzulinovou senzitivitu a jsou metabolicky neutrální. U obézních diabetiků ve studii CAMUS došlo nejen k poklesu tlaku, ale i hmotnosti.

### Alfablokátory

Z metabolického hlediska jsou pro léčbu hypertenze u diabetiků velmi výhodné alfablokátory, neboť jsou buď metabolicky neutrální, nebo je jejich účinek dokonce pozitivní. Na základě výsledků studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) není doporučován doxazosin v monoterapii jako antihypertenzivum první linie, neměl by být podáván nemocným s manifestním nebo latentním srdečním selháním [14]. Doxazosin je indikován při benigní hypertrofii prostaty. Zůstává velmi účinným lékem v kombinaci antihypertenziv u nemocných se závažnou a rezistentní hypertenzí.

### Vazodilatancia

Využití vazodilatancií pro kombinační léčbu je výhodné.

### Kombinace antihypertenziv

Většina diabetiků potřebuje k dosažení cílové hodnoty krevního tlaku kombinaci antihypertenziv. Základem léčby by měly být blokátory renin-angiotenzinové osy: tedy inhibitory ACE nebo AT<sub>1</sub>-blokátory. Dále do kombinací využíváme metabolicky neutrální antihypertenziva: dlouhodobě působící Ca-blokátory, centrálně působící látky a dále diuretika, alfa- a betablokátory podle rizikového profilu a postižení cílových orgánů.

V poslední době máme důkazy, že překonání inzulinové rezistence za pomoci antihypertenziv zasahujících

do systému renin-angiotenzin může u pacientů trpících esenciální hypertenzí zabránit rozvoji DM2T nebo ho alespoň oddálit. První ověřenou klinickou studií, která prokázala, že podání inhibitorů ACE u hypertoniků snižuje riziko diabetu, byl Captopril Prevention Project [15]. Tato studie porovnávala vliv inhibice ACE s konvenční léčbou hypertenze (betablokátory, diuretika či jejich kombinací) na kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost. Počet pacientů s nově zjištěným diabetem byl ve skupině léčené kaptoprilem o 14 % nižší než ve skupině užívající konvenční antihypertenziva. Tyto údaje potvrdila i studie HOPE: během sledování trvajícího 4,5 roku bylo zjištěno, že počet nemocných s nově vzniklým diabetem byl ve skupině léčené ramiprilem o 35 % nižší než v kontrolní skupině užívající placebo. Několik klinických studií prokázalo, že také blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II mají příznivý vliv na glukózový metabolismus, zřejmě nezávislý na mechanizmech zprostředkovaných bradykininem [16]. Ze studie LIFE [11] vyplynulo, že losartan v porovnání s betablokátozem atenolem snižuje relativní riziko vzniku DM2T o 25 %. Podobné výsledky v porovnání s placebem byly získány též ve studii CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) [17]. Studie VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [18] prokázala, že valsartan snižuje relativní riziko vzniku diabetu u pacientů s hypertenzí ve věku 50 a více let u vysoce ohrožených srdečními příhodami a léčených průměrně po dobu 4,2 roku o 23 % účinněji než amlodipin. Možnost, že blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II dokáží zabránit přechodu od poruchy glukózové tolerance, která je u nemocných s esenciální hypertenzí běžná, k diabetu 2. typu, je ověřována probíhající studií NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Im-

paired Glucose Tolerance Outcomes Research). Další studie zaměřené na účinky inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II hodnotí incidenci DM2T jako sekundární výsledný ukazatel. Studie ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [19] je dvojitě zaslepená studie s paralelními skupinami s 3 léčebnými větvemi, a to větví s telmisartanem, s ramiprilem a telmisartanem v kombinaci s ramiprilem, tato studie bude zahrnovat 23 000 osob. Je uspořádána tak, aby umožňovala posouzení vlivu každého či obou uvedených léčiv na sdružený výsledný kardiovaskulární ukazatel zahrnující infarkt myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizaci pro srdeční selhání během sledování trvající 5,5 roku. Od probíhajících studií se očekává, že objasní, do jaké míry inhibice systému renin-angiotenzin může snižovat incidenci diabetu u nemocných s poruchou glukózové tolerance. Vliv Ca-blokátorů na vliv nově vzniklého DM byl popsán výše.

### Závěr

Nejdůležitější je dosažení cílové hodnoty TK pod 130/80 mm Hg a při proteinurii nad 1 g pod 125/75 mm Hg. Součástí komplexní terapie je ovlivnění ostatních rizikových faktorů, především lipidů. Pokud se cílových hodnot krevního tlaku nedosáhne režimovými opatřeními, je indikována farmakoterapie. Většina pacientů potřebuje k dosažení cílových hodnot kombinaci antihypertenziv, jejichž základem by měly být inhibitory ACE nebo AT<sub>1</sub>-blokátory. Agresivní léčba hypertenze vede ke snížení nově vzniklého diabetes mellitus, což prokázala celá řada studií blokuujících renin-angiotenzinovou osu.

### Literatura

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for health care professionals

- from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–1146.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
  3. Cífková R. Hypertenze a diabetes In: Widimský J et al. Hypertenze. Praha: Triton 2004, 437–448.
  4. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 304–310.
  5. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413–1418.
  6. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756.
  7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–713.
  8. Ruggenti P, Fassi A, Parvano Iliava A et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951.
  9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the angloscandinavian cardiac outcome trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOTBPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
  10. Cífková R, Horký K, Widimský J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. *Vnitřní Léč* 2004; 50: 709–722.
  11. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
  12. Kolloch RE INVEST: results of combined strategies to control blood pressure. *Clin Cardiol* 2001; 24 (Suppl V): V12–V13.
  13. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892.
  14. Antihypertensive therapy and Lipid Lowering Heart Attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group: ALLHAT, *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
  15. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
  16. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Effects of an Angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events, in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
  17. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 771–781.
  18. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
  19. Teo K, Yusuf S, Anderson C et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomised trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52–61.

*doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.*  
*www.fnusa.cz*  
*e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz*

*Doručeno do redakce: 7. 11. 2006*

**www.praktickagyneekologie.cz**

# Premixované inzuliny (stabilizované směsi) v klinické praxi

A. Šmahelová

Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

**Souhrn:** Premixované inzuliny jsou fixní směsi krátce a středně dlouho účinkujícího inzulínu v různých poměrech: rychlého rozpustného a NPH inzulínu (neutral protamin Hagedorn) nebo krátkého inzulínového analoga s jeho retardovanou formou. Premixované inzuliny lze někdy doplňkově využít u diabetiků 1. typu, u diabetiků 2. typu je využití premixovaných inzulínových směsí dobrou alternativou inzulínové léčby. Na náhodně vybraném souboru diabetiků léčených ambulantně v diabetologickém centru FN Hradec Králové jsme zjistili, že léčba premixovanými inzuliny je využívána u 10 % diabetiků 1. typu a u více než 50 % diabetiků 2. typu léčených inzulínem. Zjednodušením inzulínového režimu užitím premixovaných inzulínů lze u diabetiků 2. typu mnohdy docílit dobré kompenzace a kvality života.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – léčba inzulínem – premixovaný humánní inzulín – premixovaná analoga

## Premix insulins (stabilised mixtures) in clinical practice

**Summary:** Premix insulins are fixed mixtures of short and intermediate-acting insulin in different proportions: fast acting soluble and NPH insulin or short-acting insulin analogue and its retarded form. Premix insulins can sometimes be used on an ancillary basis in type 1 diabetes patients, while in type 2 diabetes patients the use of premix insulin mixtures is a good alternative to insulin treatment. A survey carried out on a randomly selected set of diabetic patients treated on an outpatient basis in the Centre of Diabetology of Hradec Králové Teaching Hospital showed that premix insulin treatment was used in 10 % of type 1 diabetes patients and in more than 50 % of type 2 diabetes patients treated with insulin. Simplification of insulin regime through the use of premix insulins can often help achieve good compensation and quality of life in type 2 diabetic patients.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus – type 2 diabetes mellitus – insulin treatment – premix human insulin – premix analogues

## Úvod

Nejdůležitějším cílem kvalitní léčby diabetu je prevence vzniku a rozvoje pozdních cévních komplikací diabetu. Příznivé ovlivnění dlouhodobých komplikací jasně souvisí s vlivem na glykémii. Proto je nutné nalézt takový způsob kompenzace, aby průměrná dlouhodobá glykémie (glykovaný hemoglobin) dosahovala hodnoty maximálně 4,5 % a postprandiální glykémie 9 mmol/l. Ve studii UKPDS (United Kingdom Prospective Study) [13,14] byly srovnávány efekty hypoglykemizujících léků (sulfonylureová antidiabetika, metformin a inzulín).

Nezpochybnitelný přímý vliv některého z léků nezávislý na glykémii na dlouhodobé komplikace však nalezen nebyl [9].

Nejstarším hypoglykemizujícím lékem s nejsilnějším hypoglykemizujícím účinkem je inzulín. Jeho dávkování není omezeno maximální terapeutickou dávkou. Je esenciálním lékem u všech diabetiků 1. typu a v současnosti není pochyb o tom, že je nutný i u řady diabetiků 2. typu. Kromě obecně přijatých situací (gestační diabetes, ledvinná a jaterní insuficience, akutní hyperglykemické stavy, přechodná dekompenzace – ope-

race, závažnější infekce, jiná akutní onemocnění) je žádoucí zahájit včasnou léčbu inzulínem u těch diabetiků 2. typu, u kterých nelze léčbou perorálními antidiabetiky dosáhnout cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu pod 4,5 %. Problémem bývá vystihnout dobu, kdy je již nutné inzulínovou léčbu zahájit. V řadě případů je to obtížné a kromě orientačních ukazatelů (například C-peptid) je nutno vzít v úvahu všechny další okolnosti. Inzulínovou léčbu a její způsob je nutné indikovat individuálně s ohledem na klinický stav, sociální zázemí a věk a dobře zvážit

**Tab. Inzulinové stabilní směsi.****HM inzuliny**

- Humulin M3
- Mixtard HM Penfill 10, 20, 30, 40, 50

**Inzulinová analoga**

- Novomix (30/70)
- Humalog Mix 25 (25/75)
- Humalog Mix 50 (50/50)

poměr rizika a prospěchu inzulinové léčby v individuálních případech. U diabetiků 2. typu jsou k překonání inzulinové rezistence a dosažení cílových hodnot glykovaného hemoglobinu často nutné relativně vyšší dávky (nad 1 j/kg).

V poslední době došlo v přístupu a možnostech inzulinové léčby k významnému posunu. To je dáno především aplikací nových etiopatogenetických poznatků do klinické praxe, které bylo umožněno zavedením selfmonitoringu glykemií, usnadněním aplikace inzulínu, změnou pojetí léčby i vývojem inzulinových analogů.

**Typy inzulínů a premixované směsi**

Inzulín je možno charakterizovat podle druhu a délky účinku. Od roku 2002 jsou u nás v souladu s celosvětovým trendem léčeni všichni diabetici humánním (HM) inzulínem a v posledních letech byla na trh uvedena také krátkodobá a dlouhodobá analoga lidského inzulínu a jsou získávány první zkušenosti s inhalačním inzulínem. Jednotlivé inzulinové přípravky se liší rychlostí nástupu účinku, vrcholem a délkou působení. Časový profil účinku inzulinových analogů i inhalačního inzulínu se významně přibližuje fyziologickému způsobu sekrece inzulínu jak její bazální (dlouhodobá analoga), tak i prandiální složky (krátká analoga, inhalační inzulín). U diabetiků 2. typu se používají i fixně připravené směsi inzulínů s diferencovanou délkou účinku, premixované inzuliny. Při sestavování optimálního inzulinového režimu je tak možné využít i premixovaných

směsí krátce a intermediárně účinkujícího humánního inzulínu i premixovaných směsí analogů humánního inzulínu.

Lidský inzulín je dobře rozpustná krystalická látka v čirém neutrálním roztoku, která neobsahuje přípravky, zpomalující její absorpci z podkoží. Účinek nastupuje rychle (do 30 minut) a je krátký (4–6 hod). Je proto používán jako bolusový a aplikuje se v návaznosti na jídlo. Depotizovaný lidský inzulín ve formě suspenze se zinkem v acetátovém pufru nebo s protaminem ve fosfátovém pufru se vstřebává pomaleji. Jeho účinek nastupuje později (za 1–5 hod), vrcholí za 4–12 hod a trvá déle (8–36 hod). Inzuliny s prodlouženým účinkem jsou používány pro zajištění bazální hladiny inzulínu. Intenzita jejich hypoglykemizujícího účinku není rovnoměrná a souvisí s postupným nástupem a odezníváním účinku. Nejčastěji se dnes u nás používají NPH inzuliny (neutral protamin Hagedorn – isophane), u nichž je koncentrace protaminu a zinku v rovnováze, mají tedy neutrální pH. Nezpomalují proto vstřebávání rychlého inzulínu, pokud je přimíchán k déle účinkujícímu inzulínu. Této vlastnosti se využívá v premixovaných inzulinech.

Premixované inzuliny jsou směsi rychlého rozpustného inzulínu s inzulínem NPH v různých poměrech. Účinek rychlého inzulínu nastupuje po subkutánním podání přibližně za půl hodiny a odeznívá 4 hodiny po podání, účinek NPH inzulínu nastupuje přibližně za 1–2 hod a trvá 8 až 14 hod. U nás je nejčastěji používána směs rychlého a NPH inzulínu 30/70 (30 % krátce účinkujícího a 70 % NPH inzulínu) a 50/50 (50 % rychle účinkujícího a 50 % NPH inzulínu). Jsou ale využívány i směsi s jinými poměry inzulínu, běžně dostupné na našem trhu, a v poslední době i směsi inzulinových analogů (tab. 1). V analogových směsích je využito příznivé farmakodynamiky účinku krátkého analogu, která se více přibližuje fy-

ziologickým poměrům. Účinek nastupuje prakticky ihned po podkožním podání, hypoglykemizující efekt je výraznější a kratší (2–3 hod).

V klinické praxi je v intenzifikovaném režimu častá kombinace krátkého analogu (aspart, lispro) s NPH inzulínem. Podobně jako jsou používány fixní směsi rychle účinkujícího lidského inzulínu a NPH, jsou používány i směsi rychlého analogu s jeho retardovanou formou. Profilem účinku se tato inzulinová směs více přibližuje fyziologickým podmínkám. Krátký analog účinkuje rychle a příznivě ovlivní vrchol postprandiální glykemie, aniž by jeho účinek přetrvával do doby, kdy by již mohl vyvolat hypoglykemii. Profil účinku protaminem depotizovaného krátkého analogu je rovnoměrnější než NPH inzulínu. Delší zkušenosti jsou již s fixní směsí NovoMix 30 s obsahem 30 % krátkého rychlého analogu aspartu a 70 % pomaleji účinkujícího retardované formy aspartu s protaminem. Účinek nastupuje za 10 až 20 minut po podkožní aplikaci, maximum účinku je za 1–4 hod a přetrvává až 24 hodin. Nyní jsou nově uvedeny na trh 2 směsi s inzulínem lispro: Humalog Mix 25 (25 % lispro se 75 % intermediárně účinkujícího, protaminem depotizovaného lispro inzulínu NPL – neutral protamin lispro) a Humalog Mix 50, u nějž je poměr lispro a NPL inzulínu 1 : 1.

**Inzulinové režimy**

Zvolený individuální inzulinový režim u diabetika 2. typu by měl reflektovat jak složku inzulinové rezistence, tak i poruchu funkce a úbytek  $\beta$ -buněk. Zhoršování funkce  $\beta$ -buněk je příčinou postupného zhoršování kompenzace hyperglykemie. Po příjmu potravy nejsou hormonální a nervové regulační mechanismy schopny udržet normoglykemii, protože je snížena nejen bazální sekrece, ale i pulzní, tedy časná fáze sekrece inzulínu. U diabetiků se v postabsorpčním stavu uplatňuje především slabší odezva

**Tab. 2. Inzulinové režimy.****Konvenční**

- 1–2 dávky/den

**Intenzifikované**

- 4 a více dávek/den – „bazál-bolus“

**Nekonvenční**

- zevní inzulinové pumpy

ve zvýšení bazální a hlavně pulzní inzulinové sekrece a nedostatečná suprese glukagonu. Řada pacientů tak potřebuje v průběhu diabetu 2. typu v důsledku inzulinopenie ke korekci bazální i postprandiální hyperglykemie inzulín. Klíčovým problémem je obnovení časné fáze (tzv. peak) sekrece inzulínu. Postprandiální hyperglykemie je významným markerem míry kompenzace diabetu a především prognostickým ukazatelem – studie DECODE [4], The Diabetes Intervention Study [5] pro určení kardiovaskulárního rizika diabetiků.

Souvislost snížení mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací a včasné inzulinové léčby u diabetiků 2. typu bez ohledu na zvýšení hmotnosti potvrdila například studie UKPDS. Rovněž potřeba monitorování a korekce postprandiální hyperglykemie je dnes všeobecně uznávána. Stále však není jasné, jak konkrétně korigovat postprandiální hyperglykémii a jak konkrétně převádět diabetiky 2. typu na inzulín. Podle recentního konsenzu pro léčbu hyperglykemie u diabetiků 2. typu by měl být inzulín přidán k metforminu, pokud je glykovaný hemoglobin nad 6,5 % nebo při manifestních příznacích hyperglykemie. Různé algoritmy inzulinových režimů slouží pouze k základní orientaci.

V současné době je v odborných kruzích považován za optimální způsob inzulinové léčby u diabetiků 1. typu režim bazálních a bolusových dávek inzulínu. Využití krátkých i dlouhodobých analog v tomto režimu je doporučováno i u diabetiků 2. typu vyžadujících inzulinovou

**Tab. 3. Doporučené zásady k léčbě hyperglykemie u diabetiků 2. typu.**

Dosáhnout a udržet normoglykémii

Zahájit léčbu úpravou životního stylu a metforminem

Rychle rozšířit léčbu nebo změnit režim, pokud není dosaženo cílové glykemie

Včasné zahájení inzulinové léčby u pacientů, kteří nedosáhnou cílové glykemie

léčbu. Zejména krátká analoga jsou u diabetiků 2. typu významná, protože je u těchto pacientů významně poškozena časná fáze sekrece inzulínu. Tuto fázi optimálně koriguje krátký analog.

Úvodní inzulinová léčba a titrování dávek inzulínu by měly vycházet z režimu konkrétního pacienta s přihlédnutím ke způsobu stravování (tab. 2).

Po využití režimových opatření a potenciálu antidiabetik je nutné obvykle zahájit inzulinoterapii (tab. 3). Při zahájení inzulinové léčby je tak možno využít intermediární humánní inzulín, nebo dlouhodobý analog před spaním a režim postupně zintenzivňovat s přídatnými dávkami krátkého HM inzulínu nebo analoga k jídlům, pokud přetrvává problém postprandiální hyperglykemie. Základní podmínkou pro intenzifikovaný inzulinový režim je dobrá spolupráce pacienta. U řady diabetiků 2. typu však není tento způsob *prakticky reálný*.

Někteří pacienti intenzifikovanou inzulinovou léčbu odmítají, jiní jsou handicapováni tak (například sociálně, pohybově, psychicky), že ji nelze u nich realizovat. Jednou z možností, jak podobné situace řešit, je využití premixovaných inzulínů.

U diabetiků 2. typu může mít léčba dvěma denními dávkami premixovaného inzulínu podobný výsledek při kompenzaci glykemií jako režim více denních dávek inzulínu [8]. Přímé srovnání premixovaných inzulínů a inzulinové směsi, která je připravena individuálně, nebylo ještě provedeno. Při individuálním míchání inzulínů se však pacient může poměrně snadno zmyšlit v dávce ne-

bo změně pořadí krátkého a déleodbového inzulínu při natahování do stříkačky. Důsledkem pak může být zpomalení absorpce rychlé složky připravené inzulinové směsi nebo kolísání kompenzace glykemií při jiné dávce inzulínu. Použití premixovaného inzulínu snižuje možné nepřesnosti v dávkování a samozřejmě zlepšuje komfort pacienta, zejména pokud aplikuje inzulín inzulinovým perem [1,3]. Někteří lékaři považují premixované inzuliny u diabetiků 2. typu za velmi výhodné, protože často pokryjí potřeby inzulínu 2 inzulinovými injekcemi. Dnes je u nás možno vybrat vhodnou směs z řady možností, v nichž je připravena směs krátkého a intermediárního inzulínu (případně analog) v různém poměru. Jiní kliničtí lékaři mají pocit, že fixní poměr krátce a déle účinkujícího inzulínu není dostatečně flexibilitní v reakci na aktuální glykémii.

**Klinické zkušenosti s premixovanými inzuliny**

Srovnávání výsledků léčby premixovanými inzuliny s jinými režimy v klinických studiích má pochopitelně svá úskalí (jsou sledovány vybrané skupiny diabetiků, pozorování jsou ve srovnání s dobou reálné léčby diabetika krátká), avšak může sloužit jako dobré vodítko pro aplikaci v klinické praxi. Je sledována dlouhodobá kompenzace (glykovaný hemoglobin), glykemie na lačno a postprandiální glykemie a výskyt hypoglykemií. Například v otevřené 6měsíční klinické studii se dlouhodobá kompenzace diabetu (vyjádřená hodnotou glykovaného hemoglobinu) u pacientů špatně kompenzovaných perorálními



**Tab. 4. Procento pacientů léčených premixovanými inzulinami v diabetologickém centru FN Hradec Králové**

| <b>Diabetes typ 1</b>                   |    |
|---|----|
| Konvenční s premixy                     | 0  |
| Konvenční bez premixů                   | 0  |
| Intenzifikovaný s premixem              | 5  |
| Intenzifikovaný bez premixu             | 30 |
| Intenzifikovaný s analogem              | 60 |
| Intenzifikovaný s premixovaným analogem | 5  |
| <b>Diabetes typ 2</b>                   |    |
| Konvenční s premixy                     | 34 |
| Konvenční s premixovanými analogy       | 20 |
| Konvenční bez premixů                   | 4  |
| Intenzifikovaný s premixem              | 12 |
| Intenzifikovaný bez premixu             | 20 |
| Intenzifikovaný s analogem              | 4  |
| Intenzifikovaný s premixovaným analogem | 6  |

antidiabetiky zlepšila po půl roce výrazněji po přidání 1 dávky dlouhodobého analogu glarginu než u skupiny léčené 2 dávkami premixovaného humánního inzulinu po vysazení perorálních antidiabetik [6]. V jiných srovnatelných klinických studiích se kompenzace zlepšila více při režimu s premixovanými inzulinami [10,11,12]. U diabetiků 2. typu nedostatečně kompenzovaných perorálními antidiabetiky bylo při kombinaci s 1 dávkou glarginu nebo 2 dávkami premixované směsi s aspartem (Novo Mix 30) dosaženo lepší kompenzace u premixovaného analogu, zejména u těch, kteří byli na začátku hůře kompenzováni. Podle Raskinovy studie [10] byl při léčbě inzulinovým analogem glargin výskyt mírných hypoglykemií nižší než při léčbě premixovanými inzulinami. Jedna příhoda závažné hypoglykemie byla zaznamenána u diabetiků léčených glarginem. Ve skupině léčených premixovanými inzulinami byly častější subjektivní příznaky hypoglykemie, které nebyly doprovázeny potvrzenou nižší glykemií. Premixovanými inzulinami bylo dosaženo signifikantně lepší kompenzace než inzulinovým analogem. U diabetiků 2. typu, zahajujících inzulinoterapii bolusovým inzulinem lispro nebo směsí inzulinu lispro 50/50

nebo bazální léčbou inzulinem glargin, se v jedné z klinických studií například ukázalo [7], že preprandiální podání lispro inzulinu snižuje glykovaný hemoglobin i postprandiální glykemie více než dlouhodobý analog glargin. Výskyt hypoglykemií je přitom srovnatelný. Postprandiální glykemie po snídání a po večeři byly v jiné studii nižší u premixované analogové směsi inzulinu lispro (25/75) než u humánního inzulinu (30/70) [11,12]. Glykemie v jinou dobu, glykovaný hemoglobin a výskyt hypoglykemií se ale nelišily. Podle jiné (3měsíční) studie [2] nebyl rozdíl v glykovaném hemoglobinu (i když průměrné glykemie po snídání, před obědem, po večeři a před spaním u premixovaného inzulinu aspart 30/70 byly nižší než u humánního inzulinu 30/70).

Většina diabetiků 2. typu má z inzulinové léčby obavy. Je proto nezbytné věnovat velkou pozornost nejen edukaci a monitorování inzulinoterapie, ale také volbě inzulinového režimu. Pacienti upřednostňují jednoduchý režim léčby se snadným dávkováním s co nejmenším počtem aplikací a minimálním, nejlépe žádným rizikem hypoglykemií. Někteří pacienti odmítají intenzifikovanou inzulinovou léčbu i přes detailní in-

struktuř, jiní jsou handicapováni tak (například sociálně, pohybově, psychicky), že ji nelze u nich realizovat. Jednou z možností, jak podobné situace řešit, je právě využití premixovaných inzulinů. Yki-Yarvinenová už v roce 1992 ukázala, že podobné cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu lze u diabetiků 2. typu, dosud léčených perorálními antidiabetiky, dosáhnout různými režimy včetně premixovaných směsí [12].

Výhodných vlastností premixovaných analogů lze v kombinaci s přídatnými dávkami inzulinu využít i u diabetiků 1. typu. U diabetiků 2. typu je využití premixovaných inzulinových směsí dobrou alternativou inzulinové léčby. Výhoda zjednodušení inzulinového režimu může převážit nad prospěchem z pružné úpravy glykemií podle aktuálních hodnot.

#### **Vlastní zkušenosti s premixovanými inzulinami**

Aktuální stav léčby premixovanými inzulinami jsme vyhodnotili na souboru 50 diabetiků 1. typu a 50 náhodně vybraných diabetiků 2. typu. Pacienti byli vybráni podle abecedy a výběr tedy nebyl ovlivněn frekvencí návštěv. Výsledky analýzy jsou v tab. 4. Zjistili jsme, že léčba premixovanými inzulinami je využívána u 10 % diabetiků 1. typu a u více než 50 % diabetiků 2. typu léčených inzulinem. Do souboru byly zahrnutí i pacienti léčení kombinací inzulinu a perorálních antidiabetik. Stav kompenzace jsme v tomto souboru zatím nevhodnotili. Jde o průřezové posouzení léčby pacientů v ambulanci. Použité schéma inzulinoterapie je ovlivněno rozhodnutím lékaře a zároveň i tím, zda pacient akceptuje vícečetné injekce inzulinu.

#### **Závěr**

Epidemický charakter diabetu je obecně známý zdůrazňovaný fakt. Jeho dlouhodobé komplikace jsou i z ekonomického hlediska nesmírně

náročné. V současné době víme, že normalizace glykemie významně snižuje morbiditu i mortalitu těchto komplikací. I když dnes existuje mnoho nových hypoglykemizujících léků, včetně nových inzulinů a jejich vzájemných kombinací, přesto se stále zcela nedaří dlouhodobě normoglykemie dosáhnout. Podstatné je nalezení a využití takové léčebné strategie, která bude u daného pacienta úspěšná. Dobrým vodítkem jsou zkušenosti z řady klinických studií, které ověřují využití nových inzulinů a režimů v klinické praxi.

Klinické zkušenosti potvrzují, že premixované inzuliny bez dalších přídatných dávek inzulinu nejsou vhodné pro léčbu diabetu 1. typu. Pokud chceme dosáhnout optimální kompenzace glykemií, je u diabetiků 1. typu nutné aplikovat inzulin frakcionovaně podle množství přijatých sacharidů a aktuální glykemie. V některých případech však i u diabetiků 1. typu může být do intenzifikovaného inzulinového režimu zařazen premixovaný inzulin doplňkově.

U diabetiků 2. typu s odmítavým přístupem k intenzifikovanému inzulinovému režimu nebo u těch, kteří k němu nemají podmínky, je využití premixovaných inzulinových směsí dobrou alternativou inzulinové léčby. Výhoda zjednodušení inzulinového režimu může převážit nad prospěchem z pružné úpravy glykemií podle aktuálních hodnot. Rychlá inzulinová analoga lépe ovlivňují postprandiální glykemií, způsobují méně hypoglykemií a jsou výhodnější pro svůj okamžitý začátek účinku. U diabetiků 2. typu s převažující poruchou časně fáze inzulinové sekrece se tak mohou dobře uplatnit.

Lékaři i pacienti musí dnes v každém případě vycházet při hledání optimální inzulinové léčby z faktu, že cílová hodnota glykovaného hemoglobinu pro dobře kompenzovaný diabetes je nižší než 4,5 %. Tomu je nutné přizpůsobit individuální způsob inzulinové léčby. A individuální přístup zohledňuje především zvyklosti a možnosti konkrétního pacienta.

#### Literatura

1. Bell DSH, Clements RS jr, Perentes G et al. Dosage accuracy of self-mixed vs premixed insulin. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2265–2269.
2. Boehm BO, Home PD, Behrend C et al. Premixed insulin aspart 30 vs premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002; 19: 393–399.
3. Coscelli C, Calabrese G, Fedele D et al. Use of premixed insulin among the elderly: reduction of errors in patient preparation of mixtures. *Diabetes Care* 1992; 15: 1628–1630.
4. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality comparison of WHO and American diabetes association. *Lancet* 1999; 354: 617–621.
5. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the diabetes intervention study. *Diabetologia* 1996; 39: 1577–1583.
6. Janka H, Plewe G, Riedle M et al. Comparison of Basal insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diab Care* 2005; 28: 254–259.
7. Kazda C, Hulstrunk H, Helsing K et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning

insulin therapy. *Journal Diabetes and Complications* 2006; 20: 145–152.

8. Lindstrom TH, Arnqvist HJ, von Schenck HH. Effect of conventional and intensified insulin therapy on free-insulin profiles and glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 27–34.
9. Nathan DM, Busse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721.
10. Raskin P, Allen E, Hollander P et al. for the INITIATE Study Group. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diab Care* 2005; 28: 260–265.
11. Roach P, Yue L, Arora V (Humalog Mix25 Study Group). Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Diabetes Care* 1999; 22: 1258–1261.
12. Roach P, Woodworth JR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinetics* 2002; 41: 1043–1057.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854–865.
15. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kuusjansuu E et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1992; 327: 1426–1433.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.  
www.lfbc.cuni.cz  
e-mail: smahelov@lfbc.cuni.cz

Doručeno do redakce: 21. 10. 2006

# Současné možnosti terapie dyslipoproteinemií u diabetiků

J. Olšovský

*Diabetologické centrum II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.*

**Souhrn:** Autor se snaží přehledně ukázat na základě medicíny založené na důkazech současné možnosti terapie dyslipoproteinemií u diabetiků. Předkládá současná doporučení, ale ukazuje i další možné cesty, výhledy, kterými se řešení této velmi významné problematiky ke snížení kardiovaskulárního rizika bude ubírat.

**Klíčová slova:** dyslipoproteinemie – cholesterol – triacylglyceroly – kardiovaskulární morbidita a mortalita

## Current options for dyslipoproteinemia therapy in diabetic patients

**Summary:** The article provides an overview of current options for dyslipoproteinemia therapy in diabetic patients using evidence-based medicine. Apart from current recommendations, additional options and future prospects addressing the highly significant issue of cardiovascular risk reduction are given.

**Key words:** dyslipoproteinemia – cholesterol – triacylglycerols – cardiovascular morbidity and mortality

Mezi dyslipoproteinemie patří spektrum poruch metabolismu lipidů, lipoproteinů a apolipoproteinů, které se manifestují patologickým zvýšením nebo snížením některých lipoproteinových tříd. Klinickým projevem těchto změn jsou, na základě akcelerace aterosklerózy, ischemická choroba srdeční (ICHS), cévní onemocnění mozku a ischemická choroba dolních končetin. U nemocných s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je četnost ICHS v jakémkoli věku 3–4krát vyšší než u osob bez diabetu a riziko ICHS je vyšší při jakékoli koncentraci cholesterolu [1,2]. Vysoká četnost mortality po infarktu myokardu u DM2T snižuje očekávanou délku života průměrně o 5 až 10 roků [3].

Podle příčiny vzniku rozdělujeme dyslipoproteinemie na **primární**, které jsou geneticky podmíněné, a na **sekundární**, které provázejí jiná onemocnění (diabetes mellitus 1. typu

(DM1T), hypotyreózu, chronickou renální insuficienci, některá jaterní onemocnění, lymfomy apod), ale také podávání estrogenů či alkoholizmus. Dyslipidemie provázející DM2T má složku sekundární (projev neuspokojivé kompenzace DM), ale pravděpodobně jde o primární dyslipoproteinemii, která je součástí metabolického syndromu. U obou typů DM se kromě uvedených typických změn pro diabetes mellitus mohou paralelně vyskytovat primární dyslipoproteinemie.

Podle fenotypu, což je pro klinické účely nejvhodnější klasifikace doporučovaná Evropskou asociací pro aterosklerózu (EAS), lze poruchy lipoproteinů rozdělit na tři následující skupiny:

- izolovaná hypercholesterolemie (zvýšený LDL-cholesterol, ev. celkový cholesterol)
- kombinovaná hyperlipoproteinemie (zvýšený LDL-cholesterol a triacylglyceroly – TG)

- hypertriacylglycerolemie (zvýšené triacylglyceroly).

Toto rozdělení je praktické i z hlediska případné hypolipidemické terapie.

Typickými projevy dyslipidemie provázející metabolický syndrom je zvýšení hladiny triacylglycerolů, snížení HDL-cholesterolu, a naopak zvýšení malých denzních LDL-částic a také zvýšení apolipoproteinu B.

Špatná kompenzace DM2T všechny tyto změny, typické pro syndrom inzulinové rezistence, ještě umocňuje.

Špatná kompenzace DM1T se projevuje významněji vzestupem triacylglycerolů a apolipoproteinu B, menší uplatnění má na vzestup LDL- a pokles HDL-cholesterolu.

Diagnostika dyslipoproteinemií vychází z klinických projevů (xantomy, xantelazmata, arcus lipoides apod), ale především z laboratorního vyšetření. V praxi se stanovuje koncentrace

**Tab. 1. Jaké jsou cílové hodnoty krevních lipidů pro rizikové pacienty?**

celkový cholesterol: TC < **4,5** mmol/l  
 LDL-C < 2,5 mmol/l (< **2,0** mmol/l\*)  
 HDL-C\*\*:  
 HDL-C > **1,0** mmol/l (muži)  
 HDL-C > **1,3** mmol/l (ženy)  
 triglyceridy\*\*:  
 TG < **1,7** mmol/l

\* cílová hodnota pro diabetiky s KV-onemocněním

\*\* jako marker zvýšeného KV-rizika

sérových TG, celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu z odběru krve po 12–14hodinovém lačnění. LDL-cholesterol se potom vypočítává podle vzorce:

LDL-cholesterol = celkový cholesterol – (TG/2,18 + HDL-cholesterol)

Tento vzorec nelze pro nepřesnost použít při TG > 5 mmol/l nebo při

**Tab. 2. Vliv hypolipidemik na krevní lipidy.**

**statiny, ezetimib**  
 ↓ LDL-C, jen malý vliv na:  
 TG a HDL-cholesterol

**fibráty**  
 ↓ triglyceridy, jen malý vliv  
 na LDL-cholesterol  
 ↑ HDL-C  
 ↓ malé denzní LDL

**torcetrapib**  
 ↑ HDL-cholesterol

**pryskyřice**  
 ↓ cholesterol (LDL), mohou ↑ TG

**kyselina nikotinová**  
 ↓ TG

přítomnosti chylomikér. Dále se běžně stanovuje apo-A1 a apo-B.

Cílem léčby, která se skládá z režimových opatření a farmakoterapie, je ovlivnění aterosklerózy, redukce rizika kardiovaskulární morbidity a mortality. Přitom za nejrizikovější

skupinu nemocných s potřebou nejprísnějších cílových hodnot sérových lipidů jsou považováni nemocní, kteří již mají klinické projevy ICHS či jiné formy aterosklerózy. Bylo prokázáno, že stejně riziková jsou diabetici bez klinické manifestace aterosklerózy. Cílové hodnoty publikované v roce 2005 [4] ukazuje tab. 1, ze které je patrné, že nejprísnější cílová hodnota LDL-cholesterolu náleží diabetikovi s přítomným kardiovaskulárním postižením.

Mezi režimová opatření patří dieta, dále pohybová aktivita, která dokáže zvýšit HDL-cholesterol. Účinná je redukce hmotnosti (> 5 %). HDL-cholesterol dokáže zvýšit malá dávka alkoholu, ale při zvýšených TG je alkohol zakázán.

Farmakoterapeutický arzenál je tradičně zastoupen statiny, fibráty, deriváty kyseliny nikotinové a pryskyřicemi. Nově jej rozšířili ezetimib, jako hypolipidemikum ze skupiny se-

**Tab. 3. Jak fungují u diabetiků 2. typu statiny: přehled hlavních studií.**

| Studie          | n (celkem) | n (diabetici) |          | Redukce rizika (%)* | % příhod, kterým se nepodařilo zabránit |
|-----------------|------------|---------------|----------|---------------------|---|
|                 |            | léčba         | kontroly |                     |   |
| AFCAPS/TexCAPS1 | 6,605      | 84            | 71       | 34                  | 56                                      |
| Post CABG2      | 1,351      | 63            | 53       | 51                  | není údaj                               |
| CARE3           | 4,159      | 282           | 304      | 25                  | 75                                      |
| LIPID4          | 9,014      | 396           | 386      | 19                  | 81                                      |
| PROSPER5        | 5,804      | 303           | 320      | zvýšení rizika      | není údaj                               |
| ALLHAT-LLT6     | 10,355     | 1,855         | 1,783    | 11                  | 89                                      |
| 4S7             | 4,444      | 105           | 97       | 43                  | 57                                      |
| HPS8            | 20,536     | 2,978         | 2,985    | 27                  | 73                                      |
| ASCOT-LLA9      | 10,305     | 1,258         | 1,274    | 16                  | 84                                      |
| CARDS10         | 2,838      | 1,428         | 1,410    | 37                  | 63                                      |
| 4D11            | 1,225      | 619           | 636      | 8                   | není údaj                               |
| Meta-analýzy12  | 90,056     | 18,686        | 23       | 77                  |   |

\* Primární endpoint studie

- Downs JR et al. JAMA 1998; 279: 1615–1622.
- Hoogwerf BJ et al. Diabetes 1999; 48: 1289–1294.
- Sacks FM et al. N Engl J Med 1996; 335: 1001–1009.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study Group. N Engl J Med 1998; 339: 1349–1357.
- Shepherd J et al. Lancet 2002; 360: 1623–1630.
- ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2998–3007.

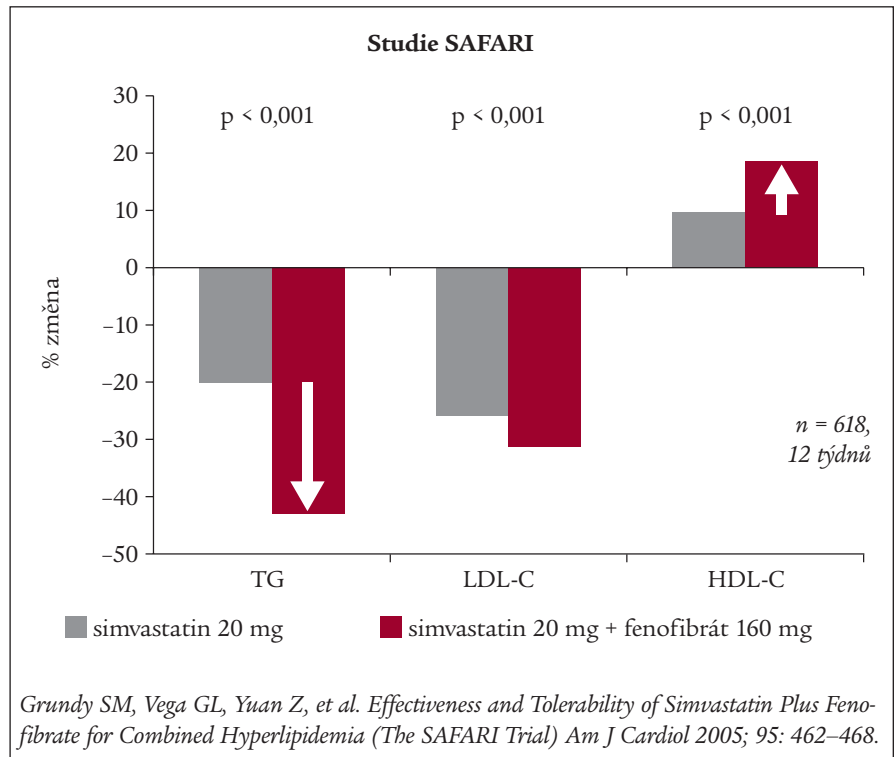
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet 1994; 344: 1383–1389.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002; 360: 7–22.
- Colhoun HM et al. Lancet 2004; 364: 685–696.
- Sever PS et al. Lancet 2003; 361: 1149–1158.
- Wanner C et al. N Engl J Med 2005; 353: 238–248.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2005; 366: 1267–1278.

lektivních inhibitorů absorpce cholesterolu, a torcetrapib, který ovlivňuje HDL-cholesterol zpomalením jeho degradace inhibitory CETP (cholesterylester transfer protein). Spektrum terapeutických možností by se ještě rozšířilo, pokud bychom vzali do úvahy účinnost glitazonů (zejména pioglitazonu) a inhibitorů endokanabinoidního systému (rimonabant) na poruchy lipidového metabolismu, tak jak jsou pro ně v poslední době přinášeny důkazy. Ale zpět k typickým hypolipidemikům. Jejich jednotlivé skupiny mají potenciál ovlivnit více či méně různé hladiny sérových lipidů (tab. 2). Nabízí se tedy možnost léčbu vybrat tak, aby bylo dosaženo cílových hodnot sérových lipidů. Z tohoto pohledu by pro nemocné s DM2T byl optimálním lékem pro typickou dyslipidemii (zvýšené TG, snížený HDL a zvýšené malé denzní LDL) fibrát. Daleko významnější pro oprávněnost volby léčby jsou ale výsledky morbiditně-mortalitních studií, které potom navíc prokazují, že ovlivnění laboratorních hodnot současně vede k poklesu kardiovaskulární morbidity a mortality anebo, že tento pokles je zaznamenán bez ohledu na laboratorní nálezy lipidogramu.

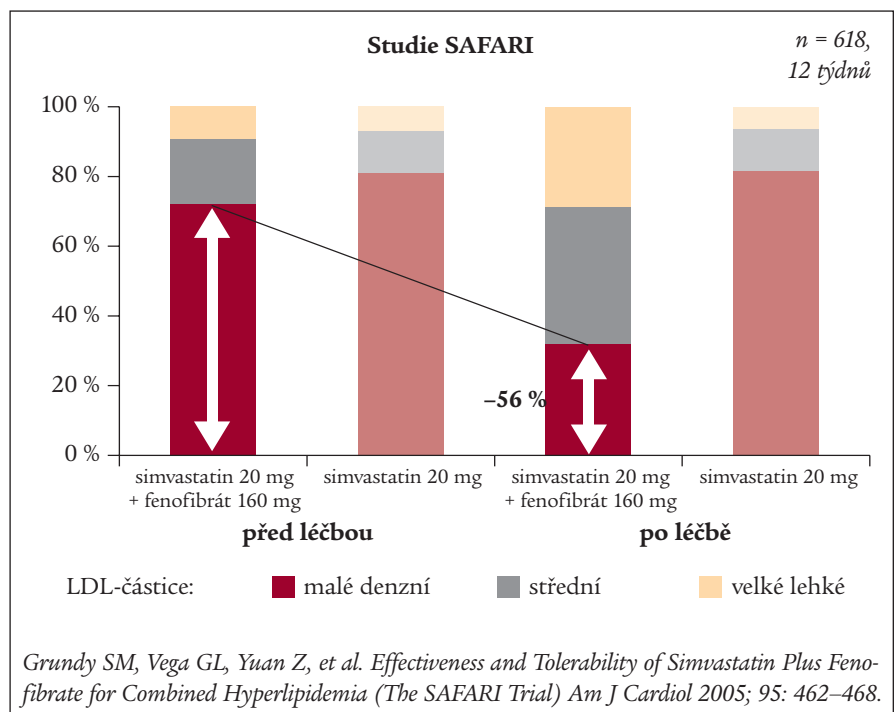
Dnes lze na základě medicíny založené na důkazech konstatovat, že základem léčby dyslipidemie u diabetika jsou statiny, které snižují riziko KV-komplikací v průměru o 30 %, tak jak ukazuje přehled statinových studií v tab. 3 (tamtéž odkazy na literární zdroje).

Už jsem zmiňoval, že za optimální hypolipidemikum byly s ohledem na ovlivnění lipidového metabolismu považovány fibráty. Napomáhaly k tomu i výsledky některých studií.

Například studie Helsinki Heart Study [5], VA-HIT [6] nebo studie DAIS [7]. V poslední z uvedených studií byla prokázána menší progresse koronarografického nálezu u nemocných užívajících fenofibrát. Mýtus, že optimálním lékem je fibrát,



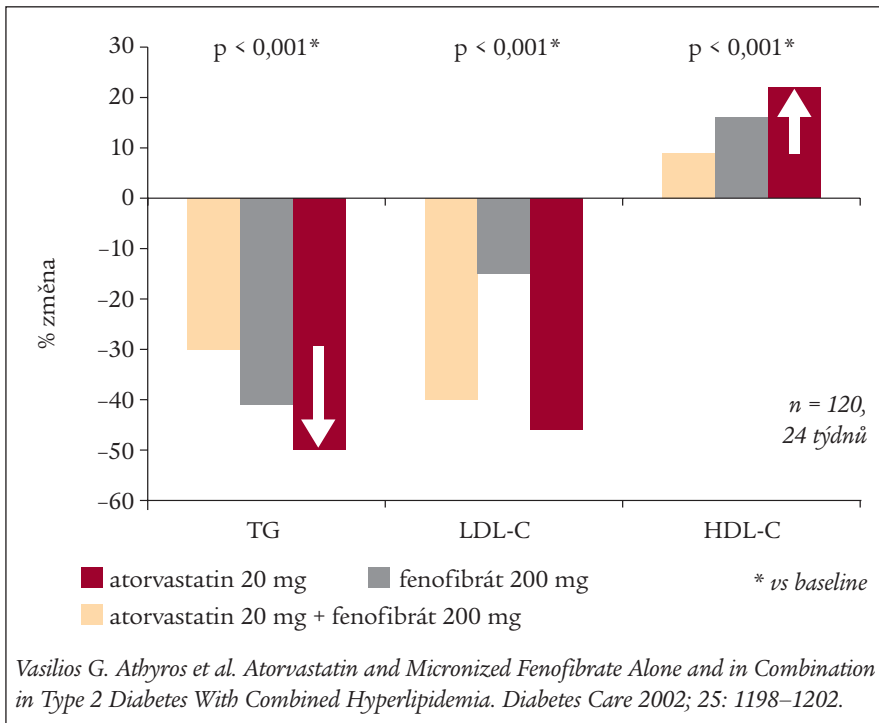
**Graf 1. Fenofibrát + simvastatin: potenciace lipidových účinků fenofibrátu a statinu.**



**Graf 2. Fenofibrát + simvastatin: významný kvalitativní posun směrem k redukcí vysoce aterogenních malých denzních LDL-částic o -56 %.**

vyvrátila studie FIELD [8]. Tato rozsáhlá a vědecky důsledná studie o účinku fenofibrátu u osob s DM2T přinesla smíšené výsledky.

Ukázala, že podávání fenofibrátu významně nesnížilo riziko primárně sledovaného ukazatele studie - závažných koronárních příhod. Snížilo

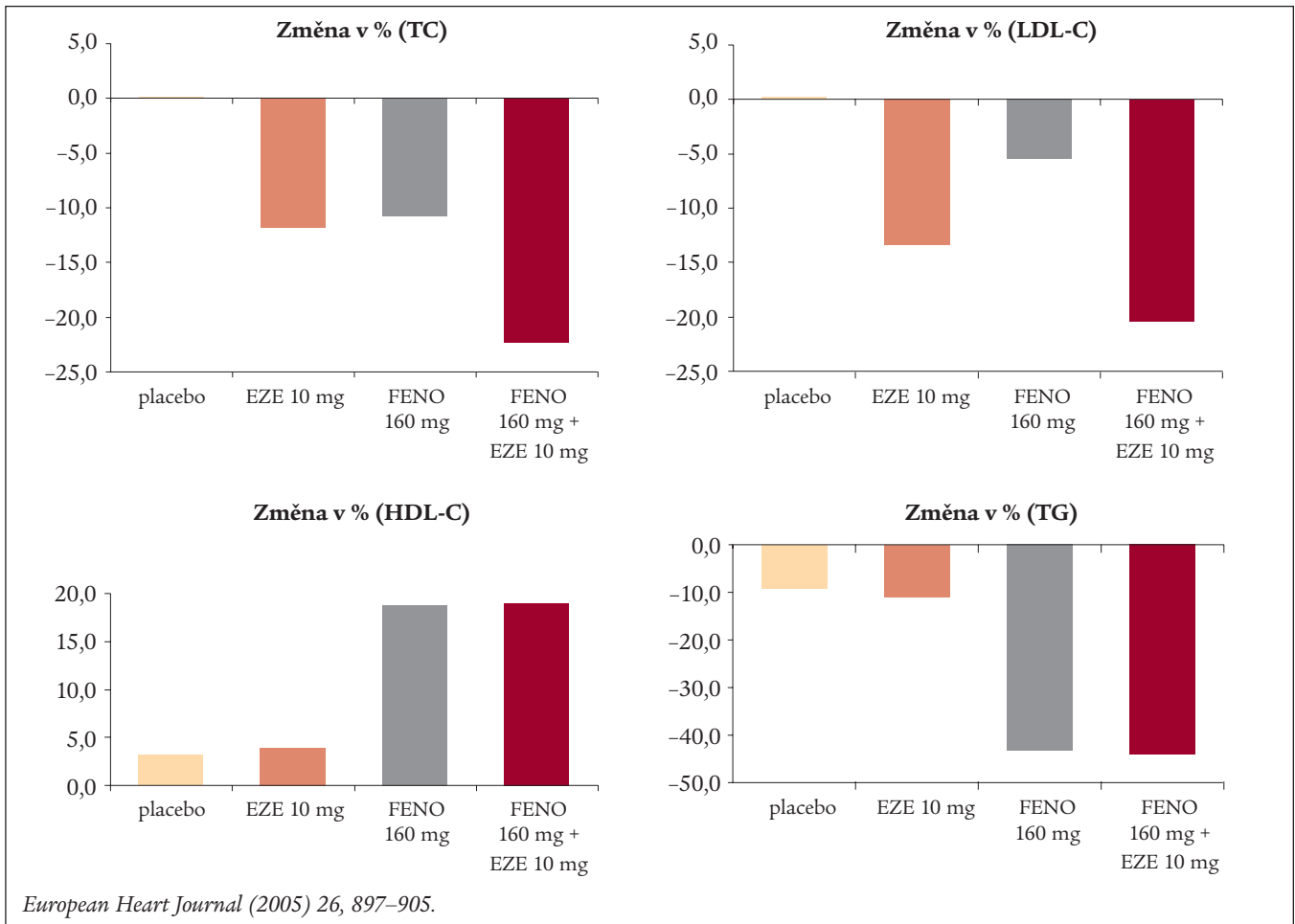


**Graf 3. Fenofibrát + atorvastatin: potenciace lipidových účinků u diabetiků 2. typu.**

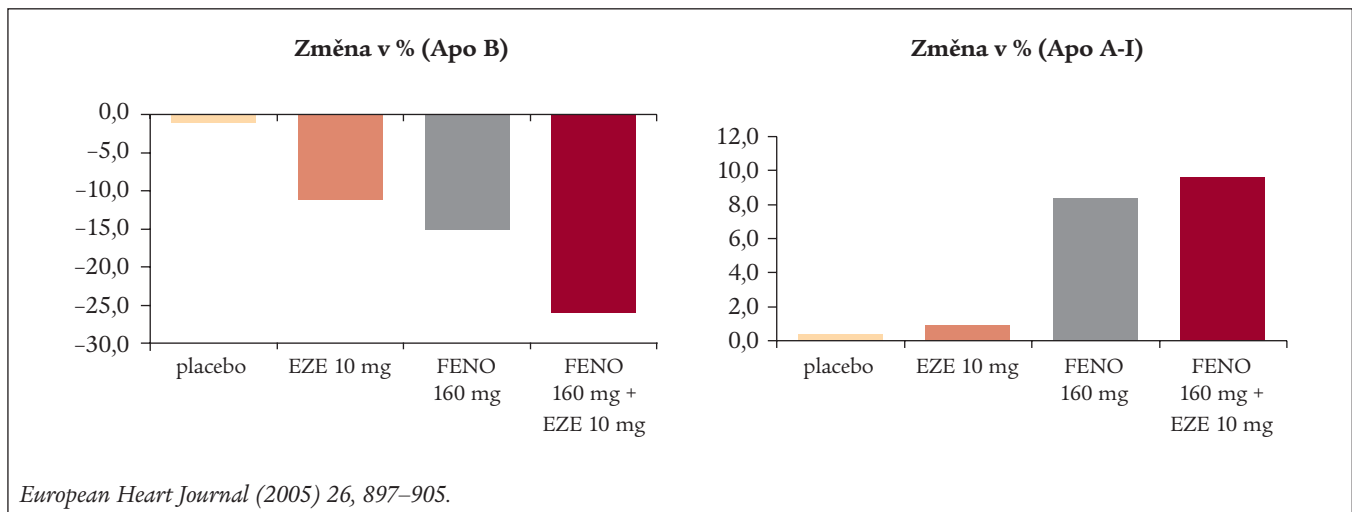
se však riziko výskytu všech kardiovaskulárních příhod, zvláště ve smyslu prevence nefatálních IM a koronárních revaskularizací. Podávání fenofibrátu dále významně snížilo výskyt mikrovaskulárních komplikací a prokázalo, že tuto léčbu nemocní s DM2T obecně dobře snášejí. Studie přinesla i důkazy o dobré toleranci a bezpečnosti kombinace statin + fibrát.

Proč považuji za významný průkaz bezpečnosti kombinace statin + fibrát? Jednoduše proto, že je dnes ve světle uvedených známých skutečností zapotřebí klást si otázku: Co by bylo možné udělat pro ty nemocné, kteří i přes léčbu statiny zemřeli (poslední sloupec tab. 2).

Zde se nabízí jednak důslednější dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu podle pravidla „čím níže, tím lépe“. K tomuto cíli vedou tři



**Graf 4. Fenofibrát + ezetimib: účinná a bezpečná kombinace u smíšené dyslipidemie.**



**Graf 5. Fenofibrát + ezetimib: změny v hladinách apolipoproteinů.**

cesty. Jednak podávání vyšších dávek statinů, jednak podávání kombinace statin + ezetimib (Ezetrol) a jednak vývoj nových, ještě účinnějších hypolipidemik.

Další cestou, vedle ovlivnění LDL, je léčit další závažné metabolické faktory – tedy nízký HDL-cholesterol a zvýšené triglyceridy. Na této cestě se nabízí právě využití zmínované kombinace statin + fibrát (do budoucna ještě statin + torcetrapib).

Pro potenciaci lipidových účinků v kombinaci statin + fibrát již byly přineseny důkazy. Například studie SAFARI pro simvastatin a fenofibrát [9], jak dokumentují grafy 1 a 2. Podobný efekt dokumentuje graf 3, také pro kombinaci atorvastatin a fenofibrát [10]. Jestli ale tyto účinky dokážou snížit KV morbiditu a mortalitu, na zodpovězení této otázky si budeme muset počkat na výsledek studie ACCORD, která kombinuje simvastatin + fenofibrát a jejíž ukončení se očekává v roce 2009.

Nabízí se také kombinace ezetimib + fibrát, pro tu jsou také data o potenciaci lipidových účinků u smíšené dyslipidemie, konkrétně pro ezetimib + fenofibrát [11], jak dokumentují grafy 4 a 5. Není k dispozici zatím žádná morbiditně-mortalitní studie.

Ze všech uvedených skutečností vyplývá, že v současnosti jsou u diabetiků lékem číslo jedna u dyslipidemie statiny. Na druhé straně je jisté, že strategií pro 3. tisíciletí bude právě kombináční léčba.

#### Literatura

1. Barrett-Connor E, Orchard T. Diabetes and heart disease In: National Diabetes Data Group. Diabetes data compiled 1984 Washington. US Department of Health and Human Services, XVI-XVI-41, 1985.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes and other risk factors and the 12-year cardiovascular mortality for men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
3. Zuanetti G, Lattini R, Magionni AP et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction – data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788–1794.
4. Cífková R et al. Jaké jsou cílové hodnoty krevních lipidů pro rizikové pacienty. *Cor Vasa* 2005; 47(Suppl): 4–13.
5. Frick MH, Elo O, Happa K et al. Helsinki Heart Study, primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia – safety treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med* 1987; 317: 1237–1245.
6. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin and cardio-

vascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597–2604.

7. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes, the Diabetes Atherosclerosis intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
8. Řešitelé studie FIELD: Účinky dlouhodobé léčby fenofibrátem na kardiovaskulární příhody u 9795 osob s DM 2. typu, randomizovaná kontrolovaná studie. *Lancet* 2005; 1016.
9. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and Tolerability of Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (The SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.
10. Vasilios G, Athyros H et al. Atorvastatin and Micronized Fenofibrate Alone and in Combination in Type 2 Diabetes With Combined Hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25: 1198–1202.
11. Farnier M, Freeman MW, MacDowell G et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *European Heart J* 2005; 26: 897–905.

MUDr. Jindřich Olšovský

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

e-mail: [jindrich.olsovsky@fnusa.cz](mailto:jindrich.olsovsky@fnusa.cz)

Doručeno do redakce: 30. 10. 2006

# Současné postavení glitazonů v léčbě diabetes mellitus 2. typu

M. Haluzík, Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

**Souhrn:** Rostoucí prevalence diabetes mellitus 2. typu a dalších onemocnění sdružovaných pod pojmem metabolický syndrom představuje jeden z nejzávažnějších zdravotnických problémů ve většině vyspělých zemí současného světa. Hledají se proto terapeutické přístupy, které by ovlivnily více složek tohoto syndromu současně. Jednou z velmi nadějných lékových skupin potenciálně ovlivňujících nejen diabetes mellitus 2. typu, ale také zánětlivé procesy, aterogenezu a řadu dalších patologických dějů v lidském organismu, představují thiazolidindiony neboli glitazony. Tyto látky působící prostřednictvím stimulace  $\gamma$ -podtypu metabolických receptorů PPAR jsou v klinické praxi používány jako inzulin-senzitizující léky u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Vzhledem ke komplexnímu molekulárnímu účinku glitazonů a stále relativně krátkým zkušenostem s jejich podáváním v širší klinické praxi začínáme teprve nyní odhalovat potenciál těchto léků v léčbě pacientů s metabolickým syndromem. V tomto článku jsou shrnuty mechanismy působení glitazonů a jejich účinky u pacientů s metabolickým syndromem ve světle nejnovějších klinických i experimentálních studií. Diskutovány jsou perspektivy využití glitazonů v léčbě pacientů s metabolickým syndromem s ohledem na jejich potenciální účinnost v prevenci diabetu i léčbě dalších složek metabolického syndromu.

**Klíčová slova:** glitazony – PPAR- $\gamma$  – obezita – diabetes mellitus – inzulinová rezistence

## Current status of glitazones in the treatment of type 2 diabetes mellitus

**Summary** Increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus and other pathologies commonly referred to as metabolic syndrome represents one of the major health problems worldwide. As a result, there is an intensive search for therapeutic approaches capable of simultaneous treatment of different components of metabolic syndrome. Thiazolidinediones/glitazones represent one of the most promising drug classes potentially able to affect not only type 2 diabetes mellitus but also inflammation, atherogenesis and a number of other pathological processes in human body. These substances acting through the stimulation of  $\gamma$ -subtype of metabolic PPAR receptors are used in clinical practice as insulin-sensitizing drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. Due to a complex mechanism of action of glitazones and relatively short experience in its use in broader clinical practice, the entire therapeutic potential of these drugs is still being discovered. This article summarizes the mechanism of action of glitazones and their effects in patients with metabolic syndrome in the light of recent clinical and experimental studies. Broader therapeutic prospect for glitazones are discussed with a special focus on their potential benefit in the treatment of both type 2 diabetes mellitus and other components of metabolic syndrome.

**Key words:** glitazones – PPAR- $\gamma$  – obesity – diabetes mellitus – insulin resistance

## Úvod

Rostoucí výskyt obezity, diabetes mellitus 2. typu a řady dalších onemocnění sdružovaných pod pojmem metabolický syndrom [1] vyvolává potřebu nových léků, které by byly schopny postihovat toto onemocnění komplexně, nikoliv ovlivňovat pouze jednu z jeho složek. Z řady studií víme, že jak samotná podstata metabolického syndromu, tak i jeho jednotlivé složky jsou nejlépe ovlivnitelné dietní intervencí v kombinaci se

zvýšením fyzické aktivity [2–4]. Praxe však ukazuje, že tato opatření není většina pacientů schopna dlouhodobě dodržovat, a tak i nadále probíhají intenzivní výzkumy hledající možnosti farmakologické prevence respektive léčebného ovlivnění metabolického syndromu a jeho složek.

### Příčiny a mechanismus vzniku inzulinové rezistence

V současné době se předpokládá, že primárním patologickým dějem při

vzniku metabolického syndromu je inzulinová rezistence, která v kombinaci s obezitou vede postupně k rozvoji diabetu a dalších onemocnění [5]. Mechanismus vzniku inzulinové rezistence je velmi komplexní a podílí se na něm několik zřejmě paralelně probíhajících mechanismů. Pozitivní energetická bilance vede k přetížení tukových buněk a k následnému ektopickému ukládání lipidových metabolitů do svalové a jaterní tkáně. Tyto látky pak vyvolávají inzulinovou



**Tab. Místa a mechanismy antidiabetických účinků thiazolidindionů.**

| Místo           | Mechanismus  |
|-----------------|--|
| 1. tuková tkáň  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- remodelace a diferenciacie nových adipocytů (převaha „malých“ nad „velkými“ adipocyty)</li> <li>- ovlivnění genové exprese v adipocytech</li> <li>- ovlivnění sekrece adipocytárních hormonů s následnou modulací inzulínové senzitivity v jaterní a svalové tkáni</li> <li>- snížení cirkulujících mastných kyselin v důsledku zvýšeného ukládání lipidů v tukové tkáni</li> </ul> |
| 2. svalová tkáň | <ul style="list-style-type: none"> <li>- přímý vliv na inzulínovou senzitivitu pomocí aktivace PPAR-<math>\gamma</math></li> <li>- zvýšení inzulínové senzitivity nepřímo prostřednictvím redistribuce svalových lipidů do tukové tkáně</li> </ul>   |
| 3. jaterní tkáň | <ul style="list-style-type: none"> <li>- přímý vliv inzulínovou senzitivitu pomocí aktivace PPAR-<math>\gamma</math></li> <li>- regulace ukládání lipidů (úloha při vzniku steatózy)</li> <li>- zvýšení inzulínové senzitivity nepřímo prostřednictvím redistribuce lipidů z jater do tukové tkáně</li> </ul>  |
| 4. pankreas     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- antiapoptotický a celkově protektivní vliv na <math>\beta</math>-buňky vedoucí ke zlepšení inzulínové sekrece</li> <li>- redistribuce lipidů z pankreatu do tukové tkáně</li> </ul>   |

rezistenci přímou interferencí s inzulínovou signální kaskádou [6,7]. Ektopické ukládání lipidů v pankreatu pak negativně ovlivňuje inzulínovou sekreci a vede ke zvýšené apoptóze pankreatických  $\beta$ -buněk [8]. Dysregulace tukové tkáně se projevuje také poruchou její endokrinní funkce se zvýšením produkce prozánětlivých a snížením produkce inzulín-senzitizujících faktorů a zvýšením hladiny volných mastných kyselin, které rovněž spolupůsobí při vzniku inzulínové rezistence [9–11]. K aktivaci subklinické zánětlivé reakce dochází i v dalších tkáních a prozánětlivé cytokiny produkované v nadbytku rovněž negativně ovlivňují jak citlivost tkáně na účinky inzulínu, tak i produkci inzulínu  $\beta$ -buňkami pankreatu [12]. K pochopení podstaty propojení inzulínové rezistence s dalšími složkami metabolického syndromu je nutné brát v úvahu fakt, že tato rezistence je přítomná pouze v metabolické větvi inzulínové signální kaskády, zatímco stimulační účinek inzulínu na sympatický nervový systém, prokoagulační, a proliferační děje je

v důsledku kompenzatorní hyperinulinemie naopak posílen. Inzulínová rezistence tak může řadu složek metabolického syndromu přímo vyvolávat nebo potencovat jejich vznik. Z výše uvedeného přehledu mechanismů vzniku inzulínové rezistence vyplývá, že ovlivnění inzulínové senzitivity ve všech orgánech včetně tukové tkáně je potenciálně velmi účinnou možností prevence a léčby nejen diabetes mellitus 2. typu, ale i dalších složek metabolického syndromu.

#### Metabolické receptory PPAR

Metabolické receptory PPAR (peroxisome proliferator activated receptor – receptory aktivované proliferátory peroxizomů) patří do rodiny nukleárních receptorů, do níž jsou mimo jiné řazeny i receptory pro steroidní a tyroidální hormony [13]. Název PPAR má historický původ. První práce, které vedly k identifikaci PPAR, byly totiž primárně zaměřeny na hledání cílových genů látek aktivujících proliferaci peroxizomů (organel, kde dochází k oxidaci některých volných mastných kyselin) u hlodavců. PPAR

patří mezi transkripční faktory, což znamená, že po aktivaci ovlivňují expresi řady genů nejen s metabolickými, ale také nemetabolickými účinky (regulace zánětu, nádorového bujení atp). Právě tato charakteristika PPAR vysvětluje mnohočetnost a v některých případech i protikladnost jejich účinků za různých situací. V současné době jsou známy 3 izoformy PPAR: PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  a PPAR- $\delta$  (někdy též nazývaný PPAR- $\beta$ ) [14]. Tyto receptory se liší jak místem výskytu, tak i konkrétními metabolickými účinky. Hlavními místy exprese PPAR- $\alpha$  jsou játra, ledviny, srdce, příčně pruhované svalstvo a hnědá tuková tkáň. PPAR- $\gamma$  se vyskytuje v největším množství v bílé tukové tkáni, v menším množství v srdci, příčně pruhovaném svalu, tlustém a tenkém střevě a dalších orgánech. PPAR- $\beta/\delta$ , dosud nejméně prozkoumaná izoforma PPAR, je exprimován ve většině tkání lidského organismu s nejvyšším výskytem v mozku, tukové tkáni a kůži. Endogenními aktivátory PPAR jsou různé deriváty mastných kyselin, syntetickými aktivátory PPAR- $\alpha$  jsou fibráty, klinicky používané jako hypolipidemika. Agonisté PPAR- $\gamma$  thiazolidindiony neboli glitazony jsou v klinické praxi používány v léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu jako inzulín-senzitizující léky.

#### Mechanismus účinku glitazonů

Mechanismus účinku glitazonů spočívá ve stimulaci nukleárních receptorů PPAR- $\gamma$ . Ke stimulaci je nutné vytvoření komplexu s dalším nukleárním receptorem RXR (retinoidní receptor X). Tento komplex se pak váže na jadernou DNA a ovlivňuje transkripci řady genů kódujících enzymy a další látky s významnými metabolickými účinky [15]. Jednotlivé účinky thiazolidindionů (TZD) v lidském organismu jsou shrnuty v tab. Hlavním místem působení těchto léků je nepochybně tuková tkáň, v níž je také nejvyšší koncentrace receptorů PPAR- $\gamma$ . Studie z posledních let však

ukazují, že pro celkové antidiabetické působení TZD jsou významné i jejich přímé vlivy v jaterní a svalové tkáni a protektivní vliv na  $\beta$ -buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu [14]. V tukové tkáni vede podávání glitazonů mimo jiné ke vzniku nových inzulin-senzitivních adipocytů, které mají dostatečnou kapacitu k ukládání lipidů, a umožní tak redistribuci ektopicky uložených lipidů ze svalové, jaterní a pankreatické tkáně zpět do tukové tkáně [16]. Z metabolického hlediska se jeví jako velmi výhodné, že ke zmnožení dochází převážně u metabolicky méně škodlivé podkožní tukové tkáně, zatímco množství nejrizikovější viscerální tukové tkáně zůstává nezměněno, nebo podle některých prací dokonce mírně klesá. Dalším pozitivním účinkem glitazonů v tukové tkáni je zvýšení produkce hormonu adiponektinu, u kterého byly v experimentu prokázány významné inzulin-senzitizující a antiaterogenní účinky [17]. Přímé působení glitazonů v jaterní a svalové tkáni bylo jednoznačně prokázáno v experimentálních studiích, podle kterých chybění PPAR- $\gamma$  ve svalu respektive v játrech výrazně zhoršuje celkovou citlivost organismu na inzulin [18]. Klinické studie s glitazony, ve kterých byla citlivost na inzulin měřena pomocí metody euglykemického-hyperinzulinemického clampu, prokazují jednoznačné zlepšení inzulinové senzitivity ve svalové tkáni, zatímco zvýšení inzulinové senzitivity v jaterní tkáni bylo prokázáno pouze v několika, nikoliv však všech studiích [14].

### Glitazony v prevenci a léčbě diabetes mellitus: studie DREAM a PROactive

V současné době jsou k dispozici výsledky dvou velkých a celé řady menších klinických studií s podáváním glitazonů. Zde se budeme podrobněji věnovat pouze dvěma nedávno ukončeným velkým klinickým studiím – DREAM a PROactive.

V letošním roce byly na kongresu EASD v Kodani poprvé prezentovány výsledky rozsáhlé preventivní studie DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication), která byla provedena na 5 269 pacientech s poruchou glukózové tolerance nebo porušenou glykemií nalačno [19]. Bylo zjištěno, že podávání rosiglitazonu po dobu 3 let snížilo incidenci diabetu o 60 % a zvýšilo počet pacientů s porušenou glukózovou tolerancí nebo s porušenou glykemií nalačno, u kterých se normalizovaly hladiny glykemie o 83 %. Podávání rosiglitazonu vedlo také k mírnému poklesu krevního tlaku a snížení hodnot jaterního enzymu ALT.

V roce 2005 byly publikovány výsledky studie PROactive (PROspective pioglitAzone Clininical Trial In macroVascular Events) zaměřené na vliv dlouhodobého podávání glitazonů na celkovou a kardiovaskulární mortalitu a morbiditu pacientů s diabetes mellitus 2. typu [20]. V této studii provedené na 5 238 pacientech s diabetes mellitus 2. typu s již prokázanými projevy aterosklerózy byl podáván pioglitazon v dávce 15–45 mg po dobu 34 měsíců. Po 3 letech podávání pioglitazonu došlo k poklesu celkové mortality, nefatálního infarktu myokardu a cévních mozkových příhod. Pokles celkového počtu „makrovaskulárních příhod“ (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, nutnost koronární revaskularizace, amputace končetiny atd), který byl definován jako hlavní cíl studie, nedosáhl statistické významnosti. Z hlediska metabolických parametrů vedlo podávání pioglitazonu k významnému snížení glykovaného hemoglobinu (o 0,8 %) a triglyceridů (o 11 %) a vzestupu HDL (o 11 %). Kromě výše zmíněných pozitivních účinků však bylo podávání glitazonů v obou studiích provázeno významným zvýšením výskytu srdečního selhání a také vzestupem hmotnosti o 3 až 4 kg.

### Praktické aspekty využití glitazonů v klinické praxi

V České republice jsou v současné době k dispozici dva glitazonové preparáty: **rosiglitazon (Avandia)** (tbl. 4 mg a 8 mg) a **pioglitazon (Actos)** (tbl. 15 mg a 30 mg), rosiglitazon je dále k dispozici jako součást kombinovaného přípravku **Avandamet** (tbl. rosiglitazon 2 mg/metformin 1 000 mg nebo rosiglitazon 4 mg/metformin 1 000 mg).

Podle Doporučených postupů České diabetologické společnosti (www.diab.cz) jsou glitazony určeny pro kombináční léčbu u diabetiků 2. typu s vyjádřenou inzulinovou rezistencí. Indikovány jsou jednak v kombinaci s deriváty sulfonylurey v případech, kdy nelze použít metformin pro jeho nesnášenlivost, jednak v kombinaci s metforminem v případech, v nichž monoterapie tímto preparátem nedosáhla požadované kompenzace diabetu, přičemž přetrvává neuspokojivá kompenzace (glykemie nalačno vyšší než 7,0 mmol/l, postprandiální glykemie nad 9,0 mmol/l, resp. glykovaný hemoglobin vyšší než 6,0 % dle IFCC) a současně je zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění (arteriální hypertenze, dyslipidemie a zvýšená mikroalbuminurie nad 20  $\mu$ mol/min nebo 2,5 g/mol kreatininu). U těchto pacientů musejí být současně respektovány kontraindikace léčby glitazony (srdeční selhání, edémové stavy, výskyt hepatopatie, těhotenství). V praxi obvykle začínáme dávkou 4 mg rosiglitazonu resp. 15–30 mg pioglitazonu, tuto dávku můžeme při nedostatečném účinku zvýšit až na maximální dávky 8 mg u rosiglitazonu, resp. 45 mg u pioglitazonu. Na rozdíl od některých jiných preparátů dochází k plnému nástupu účinku glitazonů až za relativně dlouhou dobu – obvykle 6–8 týdnů léčby. Tato prodleva je dána především mechanismem účinku thiazolidindionů, u kterých plný nástup účinku v tukové tkáni vyžaduje určitý mini-

mální časový interval (vznik nových adipocytů) [21]. V českých i evropských doporučeních tedy (na rozdíl od amerických) chybí kombinace thiazolidindionů s inzulinem, která se v klinických studiích ukazuje jako výhodná a z patofyziologického hlediska logická (kombinované řešení inzulinové rezistence i relativního deficitu inzulinové sekrece). Zřejmě hlavním důvodem je potenciace retence tekutin při kombinaci obou léků s následným zvýšením výskytu nežádoucích účinků.

Z hlediska ovlivnění metabolických parametrů vede léčba thiazolidindiony k poklesu jak glykemie nalačno, tak i glykemie postprandiální a inzulinemie, poklesu hladin triglyceridů a volných mastných kyselin, zvýšení hladin HDL-cholesterolu a v některých případech k mírnému zvýšení LDL-cholesterolu. Podle dosud provedených studií je možné očekávat průměrný pokles glykemie o 1,5–2,0 mmol/l, a glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) o 0,8 až 1,5 % [19–23]. Pozitivní vliv na hladiny lipidů je výraznější u pioglitazonu než u rosiglitazonu, u kterého také obvykle nedochází ke zvýšení hladin LDL [24].

Mezi kontraindikace léčby glitazony patří srdeční selhání, edémové stavy, výskyt hepatopatie, těhotenství a alergie na účinnou látku či jiné složky léků. Historicky byl vzhledem k negativním účinkům dříve používaného troglitazonu na jaterní funkce (v USA bylo popsáno 90 případů jaterního selhání po podávání troglitazonu [25], který byl nakonec z tohoto důvodu stažen z trhu) kladen mimořádný důraz na sledování jaterních enzymů a při jejich zvýšení na více než 3násobek normy je nasazení glitazonů kontraindikováno. Během léčby glitazony by jaterní testy měly být podle stávajících doporučení sledovány pravidelně kontrolovány zpočátku po 3–6 měsících a později alespoň jednou ročně. Zvýšení ALT během léčby na více než trojnásobek

normy by mělo být co nejdříve ověřeno opakovaným testem a v případě potvrzení je nutno léčbu thiazolidindionem ukončit. Obě velké studie s novějšími glitazony rosiglitazonem a pioglitazonem (DREAM a PROactive) ukázaly, že podávání těchto léků vede k mírnému zlepšení jaterní funkce a ani v jedné studii nebyl popsán výskyt jaterního selhání v důsledku léčby [19,20]. Glitazony se navíc v jiných klinických studiích zdají být velmi účinnými léky syndromu NASH (nonalcoholic steatohepatitis), kde vedou ke zmenšení stupně jaterní steatózy a fibrózy, snížení aktivity zánětu i k poklesu jaterních enzymů [26,27]. Dá se tedy očekávat, že kontraindikace podávání glitazonů ve vztahu k elevaci jaterních enzymů budou pravděpodobně zmírněny a je možné, že podávání těchto léků bude naopak indikováno u pacientů s NASH nebo i prostou steatózou jater.

Pokud jde o další nežádoucí účinky glitazonů, jak studie PROactive, tak i studie DREAM prokázala, že podávání těchto léků vede k mírnému vzestupu hmotnosti a ke zvýšení výskytu srdečního selhání u predisponovaných pacientů [19,20]. Vzestup tělesné hmotnosti po podávání glitazonů je dán kombinací zvýšené retence tekutin a vzestupu množství podkožní tukové tkáně, zatímco viscerální tuková tkáň se nemění nebo dokonce mírně klesá. V obou výše zmíněných glitazonových studiích se hmotnosti průměrně zvýšila o 3,5 kg za 3 roky. Obě studie rovněž prokázaly mírně zvýšený výskyt srdečního selhání u pacientů léčených glitazony. Z klinického pohledu je tak přítomnost srdeční insuficience vyššího stupně jasnou kontraindikací nasazení glitazonů. U pacientů s lehčím stupněm srdeční insuficience nejsou glitazony přímo kontraindikovány, ale zatím není jasné zda přínos jejich podávání vyváží potenciální riziko zhoršení srdeční insuficience.

### **Další účinky glitazonů potenciálně využitelné v léčbě metabolického syndromu**

Řada experimentálních i menších klinických studií prokázala pozitivní vliv glitazonů na rozvoj endoteliální dysfunkce a aterosklerózy. Aktivace PPAR- $\gamma$  indukuje apoptózu proaterogenních aktivovaných makrofágů, potlačuje proliferaci buněk hladké svaloviny cévní stěny a inhibuje rovněž lokální produkci proaterogenně působících prozánětlivých cytokinů [28,29]. Klinické studie ukazují že léčba glitazony vede ke zlepšení endoteliální dysfunkce [30] a snížení výskytu restenózy u pacientů po koronární angioplastice [31]. Jiné experimentální studie ukazují, že stimulační PPAR- $\gamma$  může přímo snižovat tonus hladké svaloviny cévní stěny, což v kombinaci s inhibicí produkce endotelinu může vést k pozitivnímu ovlivnění arteriální hypertenze [32]. Dalším potenciálně využitelným účinkem glitazonů je jejich protizánětlivý účinek. Aktivace subklinického zánětu u pacientů s metabolickým syndromem je považována za jeden z důležitých mechanismů podílejících se na etiopatogeneze inzulinové rezistence i aterosklerózy [33]. Protizánětlivé vlivy glitazonů jsou dány jejich přímým působením na produkci prozánětlivých cytokinů v imunokompetentních buňkách i tukové tkáni a v neposlední řadě také zvýšením hladin protizánětlivě působícího adipocytárního hormonu adiponectinu [10,11]. Toto působení může zřejmě být klinicky využito nejen v léčbě metabolického syndromu. První experimentální i pilotní klinické studie ukazují, že podávání thiazolidindionů má pozitivní léčebný efekt například také u nespecifických střevních zánětů [34]. Dalším z klinického hlediska potenciálně zajímavým efektem glitazonů je jejich vliv na regulaci buněčného cyklu a diferenciaci a apoptózu buněk se zjevnými antikancerogenními vlivy u některých typů nádorů [35].

### Perspektivy využití glitazonů v léčbě metabolického syndromu

Ukončené velké studie s glitazony ukazují, že tyto léky mají u pacientů s metabolickým syndromem podstatně širší účinky než „pouze“ zvýšení inzulínové senzitivity a zlepšení kompenzace diabetes mellitus 2. typu. Jako zásadní se jeví komplexní působení antiaterogenní s jasným pozitivním účinkem na výskyt některých aterosklerotických komplikací, dále vlivy protizánětlivé a remodelace tukové tkáně s úbytkem metabolicky negativního viscerálního tuku. Díky studiím PROactive a DREAM máme důkazy o pozitivním ovlivnění kardiovaskulárních příhod resp. preventivním působení glitazonů při vzniku diabetes mellitus 2. typu. Na druhou stranu v souvislosti s podáváním glitazonů přetrvává řada otázek, které dosud nebyly zcela objasněny. Nepochybným vedlejším účinkem stávajících glitazonů je retence tekutin se zvýšením výskytu srdečního selhání. Je zjevné, že pacientům s těžší a pravděpodobně i lehčí formou tohoto onemocnění by glitazony neměly být podávány přinejmenším do doby, než bude jasné posouzeno, zda pozitivní vliv této léčby převyšuje její negativní účinky na srdeční kompenzaci. Takovéto údaje v současné době nejsou k dispozici.

Druhou otázkou je zvýšení množství tukové tkáně při dlouhodobém podáváním glitazonů. Přestože existuje všeobecná shoda, že se jedná o nárůst relativně méně škodlivé subkutánní a pokles nebo přinejmenším žádnou změnu metabolicky nebezpečnější viscerální tukové tkáně, stále není jasné, zda tento vzestup obsahu tuku v organismu nemůže mít z dlouhodobého hlediska negativní důsledky.

Probíhá i intenzivní diskuse o interpretaci výsledků preventivní studie DREAM. Zde i přes jednoznačně pozitivní účinky ve smyslu snížení incidence diabetes mellitus 2. typu respektive úpravy porušené glukózové

tolerance do normálních mezí není jasné, zda jde o účinek dlouhodobý, který by přetrvával i po vysazení léku nebo o účinek trvající pouze po dobu podávání glitazonu. Opět není jednoznačné, zda prevence či podle názoru některých pouze pozdržení vzniku diabetes mellitus 2. typu [36] vyváží možné negativní účinky (vzestup hmotnosti, zvýšení rizika srdečního selhání).

Celkově lze konstatovat, že glitazony jsou nesmírně perspektivní a z hlediska patofyziologického ovlivnění diabetes mellitus 2. typu jednou z nejslibnějších lékových skupin, které máme k dispozici. Lze očekávat, že probíhající, případně nově plánované klinické studie přinesou odpověď na otázku dlouhodobého benefitu pacientů z podávání těchto léků ve vztahu ke změnám obsahu tukové tkáně i vlivům na kardiovaskulární morbiditu i mortalitu. Je nepochybné, že kromě stávajících preparátů bude snahou farmaceutického výzkumu vyvinout i glitazony nové s omezením negativních účinků (retence tekutin, nárůst množství tukové tkáně), což by významně rozšířilo spektrum pacientů indikovaných k podávání těchto léků. Lze také předpokládat, že kromě dosud převážně diabetologických indikací se v relativně blízké době můžeme dočkat podávání glitazonů např. pacientům s nonalkoholickou steatohepatitidou, případně s jinými zánětlivými onemocněními, pro které dosud velmi obtížně hledáme účinnou léčbu.

Poděkování: Originální studie autorů citované v tomto článku byly podpořeny VZ MZO 000064165.

### Literatura

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
2. Kriska A. Physical activity and the prevention of type 2 diabetes mellitus: how much for how long? *Sports Med* 2000; 29: 147–151.
3. Rubin RR, Fujimoto WY, Marrero DG et al. The Diabetes Prevention Program:

- recruitment methods and results. *Control Clin Trials* 2002; 23: 157–171.
4. Svačina Š. Prevence diabetu. Praha: Galén 2003.
5. Reaven G. Syndrome X. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001; 3: 323–332.
6. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–176.
7. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 363–378.
8. Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 1): S118–S121.
9. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51–59.
10. Haluzík M, Pařízková J, Haluzík M. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004; 53: 123–129.
11. Housová J, Housa D, Haluzík M. Adiponectin – nový adipocytární hormon se vztahem k obezitě a inzulínové rezistenci. *Vnitř Lék* 2005; 51: 221–225.
12. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111–1119.
13. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000; 405: 421–424.
14. Haluzík M, Svačina Š. Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR. Praha: Grada Publishing 2005.
15. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 239–263.
16. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661–1669.
17. Combs TP, Wagner JA, Berger J et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR- $\gamma$  agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002; 143: 998–1007.
18. Matsusue K, Haluzík M, Lambert G et al. Liver-specific disruption of PPAR- $\gamma$  in leptin-deficient mice improves fatty li-

- ver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest* 2003; 111: 737-747.
19. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-1105.
20. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
21. Furnsinn C, Waldhausl W. Thiazolidinediones: metabolic actions in vitro. *Diabetologia* 2002; 45: 1211-1223.
22. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P et al. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331: 1188-1193.
23. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V et al. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 861-866.
24. Derosa G, Cicero AF, D'angelo A et al. Effects of 1 year of treatment with pioglitazone or rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein(a) and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Ther* 2006; 28: 679-688.
25. Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D. Incidence of idiopathic acute liver failure and hospitalized liver injury in patients treated with troglitazone. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 175-179.
26. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-196.
27. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-1115.
28. Chen Z, Ishibashi S, Perrey S et al. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 372-377.
29. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH et al. A PPAR $\gamma$ -LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 2001; 7: 161-171.
30. Avena R, Mitchell ME, Nylen ES et al. Insulin action enhancement normalizes brachial artery vasoactivity in patients with peripheral vascular disease and occult diabetes. *J Vasc Surg* 1998; 28: 1024-1031.
31. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K et al. Impact of troglitazone on coronary stent implantation using small stents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 89: 318-322.
32. Hannan KM, Dilley RJ, De Dios ST et al. Troglitazone stimulates repair of the endothelium and inhibits neointimal formation in denuded rat aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 762-768.
33. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006; 37: 1923-1932.
34. Su CG, Wen X, Bailey ST et al. A novel therapy for colitis utilizing PPAR- ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest* 1999; 104: 383-389.
35. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR-: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem* 2001; 276: 37731-37734.
36. Tuomilehto J, Wareham N. Glucose lowering and diabetes prevention: are they the same? *Lancet* 2006; 368: 1218-1219.

*doc. MUDr. Martin Haluzík, CSc.*  
*www.vfn.cz*  
*e-mail: mhalu@lf1.cuni.cz*

*Doručeno do redakce: 25. 10. 2006*

**www.geriatrickarevue.cz**

# Současná problematika PCI u diabetiků

Z. Coufal

Interní klinika IPVZ Praha, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta doc. MUDr. Čestmír Čihálek, CSc.

**Souhrn:** Diabetici se vyznačují vyšším a časnějším výskytem koronární nemoci. Dosavadní intervenční léčba standardními stenty byla zatížena vysokým rizikem restenózy a MACE, proto byla pro diabetiky chirurgická revaskularizace zvláště při postižení více tepen jednoznačně výhodnější. Výrazná redukce výskytu restenózy ve stentu a nutnosti opakované revaskularizace (reintervence, chirurgické revaskularizace) při použití drug-eluting stentů významně rozšiřuje možnosti intervencí u diabetiků.

**Klíčová slova:** koronární nemoc – diabetes mellitus – PCI – drug eluting stenty

## Current issues of PCI in diabetic patients

**Summary:** Coronary artery disease is more frequent and has an earlier onset in diabetic patients. Standard interventional therapy using bare stents involves a high risk of restenosis and MACE. Therefore, surgical treatment (aorto-coronary by-pass grafting, CABG), especially in multivessel disease, brings a significantly higher benefit in diabetic patients. Reduction in restenosis rate and target vessel revascularisation (re-PCI, CABG) by using drug eluting stents significantly extends interventional options in diabetic patient.

**Key words:** coronary artery disease – diabetes mellitus – PCI – drug eluting stents

## Úvod

Prevalence diabetu se v ekonomicky rozvinutých zemích pohybuje v současné době okolo hodnoty 15 %, přičemž ve věku nad 60 let činí tato hodnota až přes 20 %. Počet nemocných, u nichž je diagnostikován s diabetes každým rokem narůstá. Např. v USA je v současnosti více než 16 milionů diabetiků [1]. Epidemiologické průzkumy předpokládají, že do roku 2025 se prevalence diabetu zdvojnásobí. Víme-li, že ateroskleróza zodpovídá asi za 80 % všech úmrtí, z nichž asi 3/4 tvoří koronární ateroskleróza, pak lze předpokládat dramatický nárůst kardiovaskulárních onemocnění sdružených s diabetem [2]. Přestože v posledních dvou dekáдах dochází k poklesu kardiovaskulární mortality, tento trend u diabetiků patrný není. Patologické a angiografické studie opakovaně prokazují, že diabetici mají mnohem difuznější a pokročilejší koronární postižení než nediabetici [3]. Jelikož koronární

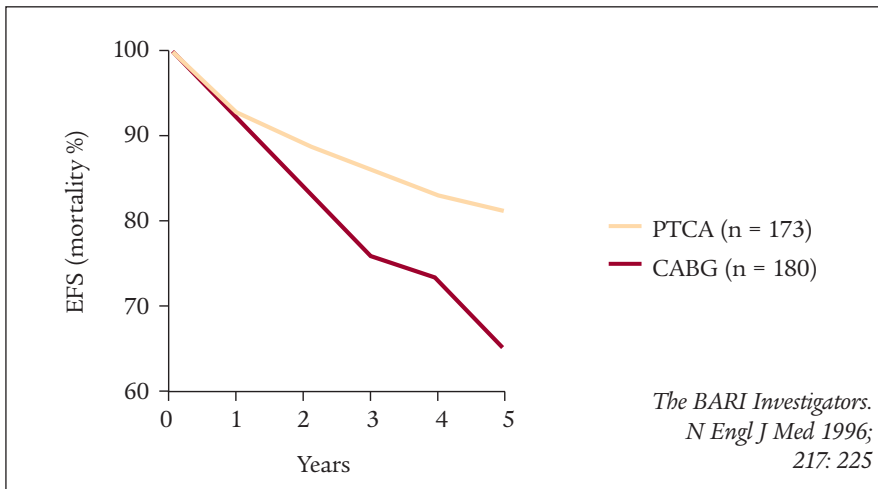
ateroskleróza je prakticky nejčastějším zdravotním problémem diabetiků, je zřejmé, že potřeba revaskularizační léčby je v této rizikové skupině vysoká. Se vzrůstající prevalencí diabetu v populaci se zvyšuje podíl diabetiků u revaskularizovaných pacientů. Diabetici mají vyšší riziko perioperačních i periprocedurálních komplikací při PCI a horší dlouhodobou prognózu po revaskularizační léčbě jakéhokoli typu [4]. Proto je kladen zvláštní důraz na výběr optimálního typu terapie právě u nemocných s diabetem.

Sklon diabetiků ke kardiovaskulárním příhodám zvyšují některé biologické a metabolické abnormality, které tak potenciálně zhoršují výsledky následných revaskularizací. U diabetiků prokazujeme vyšší sklon k zánětlivým změnám (vyšší hladiny hsCRP, IL-6, VCAM-1, ICAM-1, TNF- $\alpha$  a dalších), vyšší stupeň endoteliální dysfunkce, protrombotický stav (vyšší koncentrace GP IIb/IIIa receptorů,

destičkového faktoru 4, fibrinogenu, vWF, PAI-1 a nižší koncentrace proteinu C), difuzní typ postižení, periferní cévní onemocnění, renální dysfunkci. Hyperinzulinemie spolu s dalšími faktory je významným proliferčním a růstovým činitelem. Oxidace aminoskupin glukózou (neenzymatická glykosylace, glykace) vede k tvorbě pokročilých produktů glykace (advanced glycation endproducts – AGE). Proces indukovaný zvýšenou tvorbou AGE zahrnuje endoteliální dysfunkci, subendoteliální buněčnou proliferaci a expresi matrix, uvolnění cytokinů, aktivaci makrofágů a expresi adhezivních molekul [5].

## Volba typu revaskularizačního výkonu

Revaskularizace myokardu zlepšuje prognózu nemocných s diabetem se závažným postižením koronárních tepen ve srovnání s léčbou medikamentózní podobně jako u nemocných bez diabetu. Typ revaskularizační léčby volíme podle rozsahu postižení



**Graf 1. Srovnání mortality u diabetiků léčených PCI a CABG ve studii BARI.**

**Tab. 1. Predikovaná míra výskytu angiografické restenózy.**

| Postprocedurální<br>In-stent MLD | Délka léze |       |       |       |
|----------------------------------|------------|-------|-------|-------|
|                                  | 10 mm      | 15 mm | 20 mm | 25 mm |
| <i>Diabetici</i>                 |            |       |       |       |
| 2,5 mm                           | 35 %       | 39 %  | 43 %  | 46 %  |
| 3,0 mm                           | 23 %       | 26 %  | 30 %  | 33 %  |
| 3,5 mm                           | 15 %       | 17 %  | 19 %  | 22 %  |
| 4,0 mm                           | 9 %        | 10 %  | 12 %  | 14 %  |
| <i>Nediabetici</i>               |            |       |       |       |
| 2,5 mm                           | 27 %       | 30 %  | 33 %  | 37 %  |
| 3,0 mm                           | 17 %       | 19 %  | 22 %  | 25 %  |
| 3,5 mm                           | 10 %       | 12 %  | 14 %  | 16 %  |
| 4,0 mm                           | 6 %        | 7 %   | 8 %   | 10 %  |

věnicích tepen, lokalizace a charakteru stenóz, funkčního stavu myokardu, doprovodných chorob, jakož i podle celkového stavu nemocných. Do úvahy přichází kardiointervenční léčba perkutánní koronární intervencí (PCI) nebo aortokoronární bypass (CABG). Podobně jako u nediabetiků jsou nemocní s méně rozsáhlým postižením koronárního řečiště indikováni spíše k PCI, zatímco pacienti s komplexním a vícečetným postižením, jakož i nemocní s chronickými uzávěry, jsou indikováni spíše k CABG. Snahou je dosáhnout pokud možno kompletní revaskularizace myokardu. Avšak nemocné s vysokým operačním rizikem, starší nemocné se závažnými komorbidity indikujeme často raději pouze k parciální (paliativní) kardiointer-

venční PCI, která je méně riziková než CABG. Volba metody je však značně individuální jak u jednotlivých nemocných, tak mezi lékaři navzájem.

Vzhledem k častějšímu difuznímu mnohočetnému postižení koronárního řečiště jsou nemocní s diabetem vhodnější spíše ke kardiokirurgické revaskularizaci (CABG) než k PCI. CABG diabetikovi skýtá lepší dlouhodobé výsledky oproti PCI. Tuto skutečnost potvrdily i některé srovnávací studie (obr. 1).

**PCI a diabetes mellitus**

V první polovině 80. let 20. století se podíl diabetiků mezi pacienty podstupujícími PCI pohyboval okolo 9 %, přičemž současné registry uvádějí 25–35 % [6]. Lze předpokládat, že při důsledném screeningu diabetu u in-

tervenovaných pacientů by byl podíl diabetiků ještě vyšší. Na vzrůstajícím počtu má podíl jednak zvyšující se podíl diabetiků v populaci (částečně i na vrub zlepšeného screeningu), jakož i prudký rozvoj intervenčních technik a materiálů umožňujících intervenční léčbu významně komplexních lézí.

Diabetes mellitus je nejvýznamnějším nebo jedním z nejvýznamnějších prediktorů horší prognózy po PCI. Roční mortalita diabetiků po PCI je ve srovnání s nediabetiky 2násobná (8,96 vs 4,18 % – Americký národní registr NHLBI).

Bezprostřední úspěšnost PCI se mezi diabetiky a nediabetiky zásadně neliší. Případné ischemické komplikace PCI diabetici tolerují podstatně hůře než nediabetici. Příčin je celá řada, počínaje difuzním typem postižení diabetického koronárního řečiště, přes endoteliální dysfunkci, vyšší protrombotickou aktivitu danou vyšší koncentrací inhibitoru plazmatického aktivátoru plazminogenu (PAI-1), a konče výraznějším mikrovaskulárním postižením.

U nemocných s diabetem je přítomen vyšší výskyt trombóz v implan- tovaném stentu. Toto riziko lze redukovat použitím moderní duální antiagregační léčby.

Diabetici mají vyšší výskyt restenóz po PCI. Významnou roli v prevenci komplikací po PCI hraje důsledná kompenzace diabetu.

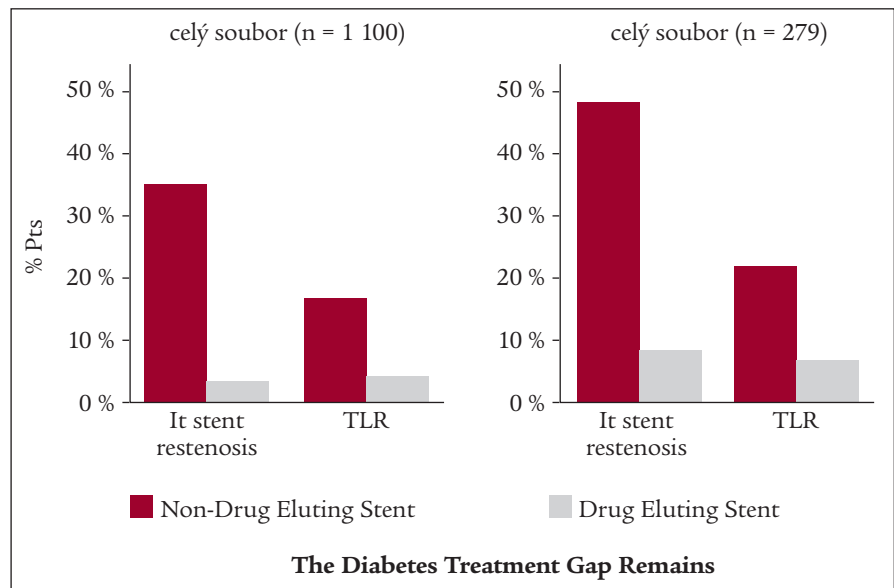
Na vzniku restenózy se podílí více patofyziologických mechanismů (hyperplazie buněk hladkého svalstva stěny cévní, nástěnná trombóza, endoteliální dysfunkce i exprese růstových faktorů), které bývají u diabetiků významně vystupňované. Hlavními rizikovými faktory vzniku restenózy jsou délka léze, malý průměr intervenované tepny, přítomnost chronického uzávěru, diabetes, předchozí restenóza a lokalizace stenózy v žilním bypassu. Zavedením koronárních stentů do rutinního použití u PCI se výskyt restenóz významně snížil oproti

prosté balónkové angioplastice. Diabetes i po zavedení stentů zůstal hlavním rizikovým faktorem pro vznik restenózy (až o 60 % vyšší riziko restenózy u diabetiků); tab. 1. Nemocní léčení inzulinem mají horší prognózu po PCI i po CABG než nemocní s jiným typem léčby. Hyperinzulinemie zvyšuje pohotovost trombocytů k aktivaci a negativně ovlivňuje koagulační kaskádu (stimuluje tvorbu PAI-1), vede ke zvýšené tvorbě inzulinu podobného růstového faktoru (IGF-I), který přímo stimuluje proliferaci a migraci buněk hladké svaloviny, přispívajících k restenóze. Na druhou stranu hyperglykemie působením přes endoteliální dysfunkci je rovněž silným faktorem ovlivňujícím restenózu [7]. Riziko restenózy v důsledku přítomnosti diabetu je vyšší o 60 %, po adjustaci na věk a pohlaví je riziko restenózy o 30 % vyšší než u nediabetiků. Vlastní příčinou restenózy u diabetiků je nadměrná neointimální proliferace v místě intervence, za kterou stojí v pozadí hyperglykemie, hyperinzulinemie, endoteliální dysfunkce a zvýšená trombogenní aktivita koagulačních faktorů.

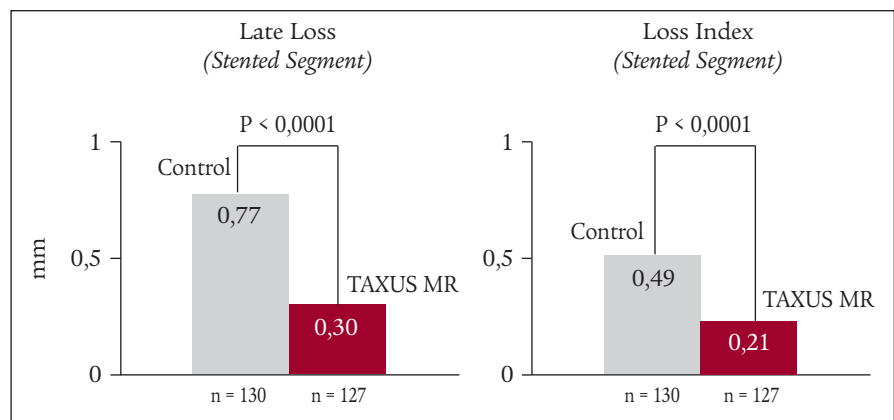
Významnou roli v rozvoji restenózy hraje hyperinzulinemie a hyperglykemie. Hyperinzulinemie svým stimulačním proliferačním vlivem a tvorbou IGF-1 (insulin-like growth factor 1), jakož i PDGF (platelet derived growth factor), hyperglykemie především prostřednictvím endoteliální dysfunkce, zvýšenou tvorbou volných kyslíkových radikálů a tvorbou AG (advanced glycosylation endproducts). Hyperglykemie také zvyšuje agregabilitu trombocytů.

### Snížení výskytu a léčba restenózy

Snaha ovlivnit výskyt restenózy celkově podávanými léky (vazodilancia, prostaglandiny, cytostatika, anti-koagulancia, antiagregancia či steroidy) nevedla k úspěchu. Prvním významným krokem ke snížení rizika restenózy bylo zavedení stentů do



**Graf 2. Sirolimus eluting stenty redukují výskyt restenózy a TLR u diabetiků.**



**Graf 3. Pozdní ztráta lumen tepny ve studii TAXUS [9].**

širokého použití. Dalším pokusem o redukcí výskytu restenóz bylo použití záření – brachyterapie, jež však pouze posunulo výskyt restenózy do pozdějšího období. Navíc brachyterapie nedoznala velkého rozšíření z důvodu radiační ochrany při použití otevřených zářičů.

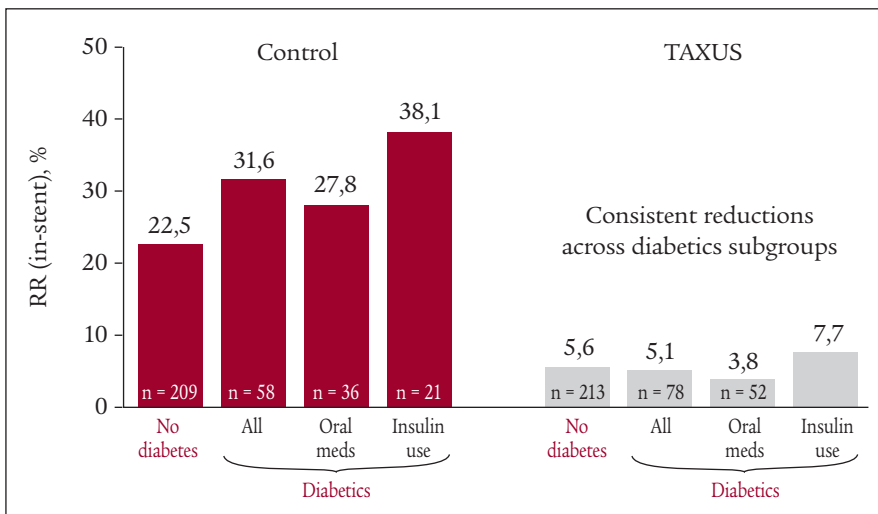
Hlavním a zatím posledním milníkem v boji proti restenóze bylo zavedení stentů uvolňujících léky (drug eluting stentů – DES). Tyto stenty mají na svém povrchu navázán polymer, ze kterého se řízeně během asi 1 měsíce uvolňuje lék – cytostatikum, inhibující neointimální hyperproliferaci. V současné době jsou pro běžné klinické použití registrovány 2 cytostatické substance, sirolimus a je-

ho deriváty (takrolimus, everolimus) a paklitaxel.

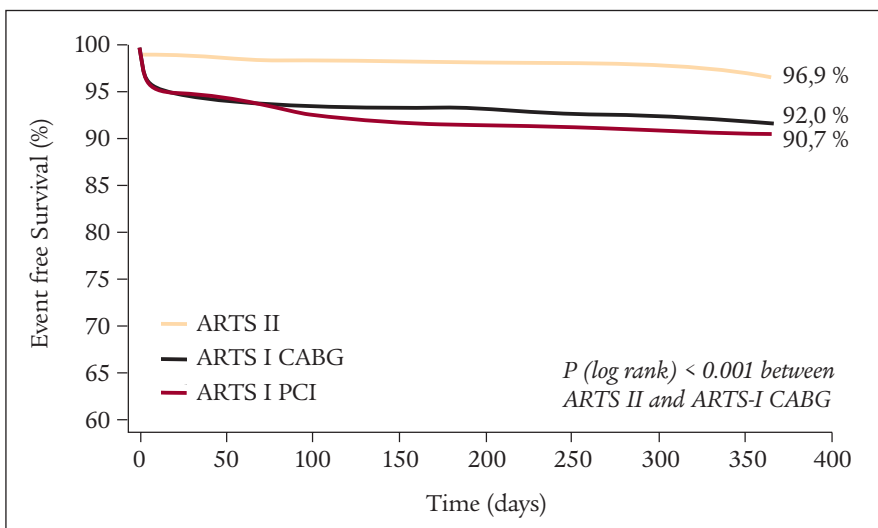
### Sirolimus

Je uvolňován z polymerické matrix stentu Cypher™ (Cordis, Johnson & Johnson), zastavuje buněčné dělení v G0 fázi. Má protizánětlivé účinky, brání proliferaci a migraci buněk hladké svaloviny cév. První výsledky se sirolimem byly až překvapující. Ve studii RAVEL byl výskyt binární restenózy v sirolimové větvi 0 % a došlo k 88% redukcí výskytu MACE [8]. Ve studii SIRIUS byl sice přítomen 3,2% výskyt restenózy v sirolimové větvi, ale ve srovnání s kontrolním souborem se standardním stentem (BX Velocity bez sirolimového krytí)





Graf 4. TAXUS IV – výskyt restenózy [9].



Graf 5. Studie ARTS II – kombinovaný jednorodný endpoint.

byla redukce výskytu restenózy 92%. V podskupině diabetiků léčených PCI s použitím Cypher™ stentu byla prokázána 83% redukce rozvoje restenózy ve stentu (obr. 2).

**Paklitaxel (stent Taxus™, Boston Scientific)**

Stabilizuje mikrotubuly a inhibuje mitózu buněk. Studie s paklitaxel uvolňujícími stenty (TAXUS I-VI) potvrzují rovněž významnou redukci výskytu restenózy ve stentu (51% redukce, TAXUS I trial), hodnocení pozdní ztráty lumen tepny ve stentovaném segmentu ukázalo 60% zlepšení v paklitaxelové větvi (obr. 3). Studie TAXUS IV se zabývala přino-

sem stentů uvolňujících paklitaxel především pro diabetiky a prokázala 84% redukci restenózy ve stentu u diabetiků oproti 77% redukci restenózy u všech pacientů ve studii ve srovnání se standardními stenty [9] (obr. 4).

Obdobné výsledky přináší studie s dalšími cytostatiky – takrolimem, everolimem, ABT-578 (stent Endeavor®, Medtronic).

Drug-eluting stenty mají však také některé nevýhody. Jednou z nich je cena, která se pohybuje mezi 2- až 3násobkem ceny standardního stentu. Další, relativní nevýhodou je nutnost dlouhodobé duální antitrombotické léčby (dle současných poznatků

by měla být vedena nejméně 6měsíční) jako prevence pozdní trombózy ve stentu. Studie BASKET a zejména její pokračování – registr BASKET LATE – ukázala, že ukončení podávání klopidoogrelu i po 6 měsících má za následek zvýšené riziko pozdní trombózy v drug-eluting stentu. Již dnes však existují ekonomicky podložené údaje, že i přes tyto nákladnější postupy je intervenční léčba koronární nemoci drug-eluting stenty právě nejrizikovějších pacientů (mezi ně patří i diabetici) ekonomicky výhodnější ve srovnání s použitím standardních materiálů, především díky výraznému snížení nutnosti chirurgické revaskularizace [10]. Ve studii ARTS II byla prokázána srovnatelná nebo mírně lepší prognóza nemocných léčených DES ve srovnání s chirurgickou revaskularací (obr. 5).

**Závěr**

Diabetici mají horší krátkodobé i dlouhodobé výsledky revaskularizačních výkonů. Díky existenci drug-eluting stentů však dochází k výraznějšímu zlepšení situace. DES významně snižuje výskyt restenózy i nutnosti opakované intervence u diabetiků. Nezbytnou součástí léčby je snaha postihnout všechny faktory, kterými diabetes ovlivňuje kardiovaskulární aparát.

**Literatura**

- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998; 21: 518-524.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2005: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.
- Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 946-953.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term

prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–1019.

5. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R et al. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 586–600.

6. Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, Boersma E et al (eds). *Cardiovascular Diseases in Europe*. Euro Heart Survey 2006. Sophia Antipolis; European Society of Cardiology 2006.

7. Elezi S, Kastrati A, Pache J et al. Diabetes mellitus and the clinical and angio-

graphic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866–1873.

8. Morice MC, Serruys PW, Sousa EJ. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–1780.

9. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patient with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 19: 1172–1179.

10. Lacey MJ et al. Cost-Effectiveness of the TAXUS<sup>TM</sup> Paclitaxel-Eluting Co-

ronary Stent System vs Bare Metal Stent Implantation, TCT 2003, Washington, D.C. Sep 2003, oral presentation. [www.tctmd.com](http://www.tctmd.com)

11. Danzig V, Šimek S, Šimková R et al. *Ischemická choroba srdeční u diabetiků*. Praha: Maxdorf 192–222.

12. The BARI Investigators. *N Engl J Med* 1996; 217: 225

*MUDr. Zdeněk Coufal*

[www.bnzlin.cz](http://www.bnzlin.cz)

*e-mail: coufal@bnzlin.cz*

*Doručeno do redakce: 26. 10. 2006*

**[www.currentjournals.cz](http://www.currentjournals.cz)**

# Kombinační terapie perorálními antidiabetiky – kombinace derivátů sulfonylurey a metforminu

M. Honka

Diabetologické centrum Interní kliniky FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

**Souhrn:** Patogeneze diabetes mellitus 2. typu má komplexní charakter se svými základními složkami: inzulinovou rezistencí a poruchou sekrece inzulinu. Přirozený progresivní charakter onemocnění daný poklesem sekreční schopnosti  $\beta$ -buňky je příčinou dočasné efektivity léčebných schémat založených pouze na monoterapii perorálními antidiabetiky. Metformin působí prostřednictvím snížení jaterní produkce glukózy a zvýšením citlivosti inzulinu ve svalové tkáni. V léčbě diabetu 2. typu je efektivní nejen v redukci HBA<sub>1c</sub> a mikrovaskulárních komplikací, ale navíc jeho užití snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod, proto je metformin při nepřítomnosti kontraindikací lékem první volby pro všechny nemocné s diabetem 2. typu. Deriváty sulfonylurey ovlivňují příznivě další klíčovou poruchu v patogenezi diabetu 2. typu: porušenou sekreci inzulinu. Jediným významným nežádoucím účinkem při jejich podávání jsou hypoglykemie. Vzájemná kombinace derivátů sulfonylurey a metforminu přináší kompletně aditivní účinek ve smyslu snížení hladiny plazmatické glukózy. Není proto překvapením, že je vůbec nejčastěji užívanou kombinační terapií perorálními antidiabetiky v celém světě.

**Klíčová slova:** perorální antidiabetika – sulfonylurea – metformin – diabetes mellitus 2. typu

## Combined therapy with peroral antidiabetics – sulphonylurea derivatives – and metformin

**Summary:** Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus is of a complex nature, involving the following basic factors: insulin resistance and insulin secretion disorders. Temporary efficiency of treatment strategies based on monotherapy with peroral antidiabetics is due to the progressive nature of the disease resulting from decreased  $\beta$  cell secretion capacity. The effect of metformin is based on a decrease in liver glucose production and an increase in insulin sensitivity of muscle tissue. Not only is it effective in the reduction of HBA<sub>1c</sub> and microvascular complications in the treatment of type 2 diabetes and, but also reduces the occurrence of cardiovascular events, the reason why it is the first choice drug for all type 2 diabetes patients in the absence of counter-indications. Derivates of sulphonylurea have a positive influence on another key disorder in the pathogenesis of type 2 diabetes, i.e. disturbed insulin secretion. Hypoglycaemia is the only significant adverse effect of its application. Combination of sulphonylurea and metformin derivatives has a fully additive effect in terms of reducing the level of plasmatic glucose. Therefore, it is no surprise that it is the most widely used peroral antidiabetic combination therapy on the world scale.

**Key words:** peroral antidiabetics – sulphonylurea – metformin – type 2 diabetes mellitus

## Úvod

Adekvátní léčba každého onemocnění je založena na pochopení jeho patofyziologie, proto je úvod věnován krátkému shrnutí mechanismů odpovědných za porušenou homeostázu glukózy u diabetu 2. typu.

Po požití glukózy je udržení normální glukózové tolerance závislé na souhrě 3 procesů:

1. stimulaci inzulinové sekrece
2. supresi endogenní produkce glukózy
3. stimulaci vychytávání glukózy periferními tkáněmi, zejména svaly [1–3]

Hyperglykemie sama o sobě působí supresi endogenní produkce glukózy a stimulaci vychytávání glukózy

periferními tkáněmi, ale intenzita tohoto působení je velmi malá ve srovnání s vlivem inzulinu [4].

U diabetiků 2. typu se zvýšenou glykemií nalačno je přítomna nadměrná jaterní produkce glukózy i přes elevované hladiny inzulinu, což svědčí pro jaterní inzulinovou rezistenci [5]. Glykemie nalačno je jednou ze základních determinant celodenní

**Tab. Srovnání účinků jednotlivých skupin perorálních antidiabetik při použití v monoterapii.**

|                                | Metformin                                | Thiazolidindiony                         | Deriváty sulfonylurey | Glinidy              | Akarbóza              |
|--------------------------------|--|--|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Mechanismus účinku             | ↓ HGP; ↑ senzitivity k inzulinu ve svalu | ↓ HGP; ↑ senzitivity k inzulinu ve svalu | ↑ inzulinové sekrece  | ↑ inzulinové sekrece | ↓ absorpci glukózy    |
| Pokles lačné glykemie (mmol/l) | 3,3–3,9                                  | 2,5–3                                    | 3,3–3,9               | 1,1–1,6              | 1,1–1,6               |
| Pokles HbA <sub>1c</sub>       | 1,5–2,0                                  | 1,3–1,5                                  | 1,5–2,0               | 0,8–1,0              | 0,6–1,0               |
| Triglyceridy                   | ↓↓                                       | rosiglitazon 0<br>pioglitazon ↓          | 0                     | 0                    | 0                     |
| HDL-cholesterol                | mírný ↑                                  | ↑  | 0                     | 0                    | 0                     |
| LDL-cholesterol                | mírný Ž                                  | pioglitazon 0<br>rosiglitazon ↑          | 0                     | 0                    | 0                     |
| Hmotnost                       | ↓  | ↑  | ↑                     | mírný ↑              | 0                     |
| Hladiny inzulinu v plazmě      | ↓  | ↓  | ↑                     | ↑                    | 0                     |
| Nežádoucí účinky               | GI diskomfort, průjem, laktátová acidóza | anémie, retence tekutin                  | hypoglykemie          | hypoglykemie         | GI diskomfort, průjem |

kompenzace diabetu, proto jsou léky působící snížení jaterní produkce glukózy pro zlepšení kompenzace diabetu velmi efektivní.

Perorální antidiabetika, která jsou schopna zvýšit inzulinovou senzitivitu, jsou účinná i ve snížení elevovaných hladin glukózy po konzumaci sacharidů.

Porušená sekrece inzulinu hraje významnou roli v patogenezi intolerance glukózy a je přítomna u všech pacientů s diabetem 2. typu [7–12]. Z fyziologických studií vyplývá, že u pacientů s hladinou glykemie nalačno nad 7,8 mmol/l dochází k progresivnímu poklesu sekrece inzulinu β-buňkou a nemocní s hodnotou glykemie nalačno nad 9 mmol/l jsou i v absolutních hodnotách hladin inzulinu deficitní [2,13]. Za této situace léky zvyšující inzulinovou sekreci budou účinné v léčbě diabetu 2. typu.

Při stanovení léčebné strategie pro pacienty s diabetem 2. typu je třeba respektovat, že porucha glukózové tolerance není izolovaná, ale součástí komplexního metabolicko-kardiovaskulárního syndromu, jehož součástí jsou dyslipidemie, hypertenze, obezita, poruchy koagulace, endote-

lová dysfunkce, mikroalbuminurie a akcelerace aterosklerózy [14,18–20]. Ačkoli ne všechny tyto poruchy se manifestují u každého pacienta, je přesto nezbytné, aby farmakologická terapie nezhoršovala kardiovaskulární rizikové faktory, ale naopak vedla k jejich úpravě.

### Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey jsou již po několik desetiletí významnou součástí léčby diabetu 2. typu. Vazba molekuly sulfonylurey na specifický receptor (SUR) na membráně pankreatické β-buňky [25] způsobí uzavření kaliových ATP kanálů a depolarizaci membrány. Tento jev vede k otevření kalciového kanálu a následně ke zvýšení koncentrace intracelulárního kalcia, stimulaci cytoskeletálního systému, který zajišťuje translokaci sekrečních granúl a uvolnění inzulinu prostřednictvím exocytózy [26]. Uvolněný inzulin se dostává do portální vény a vzniklá hyperinzulinemie snižuje produkci glukózy játry [27]. Navíc i zvýšené arteriální hladiny inzulinu zvyšují vychytávání inzulinu svalem a redukují postprandiální glykemie [28].

Hypoglykemický efekt derivátů sulfonylurey je závislý na vstupní hladině glukózy nalačno: čím je tato hladina vyšší, tím je i výraznější pokles ve vztahu ke vstupní hladině. Efektivita derivátů sulfonylurey ve vztahu k poklesu glykemie nalačno a HbA<sub>1c</sub> je uvedena v tab.

Dobrý terapeutický efekt derivátů sulfonylurey lze očekávat u časně zjištěného diabetu, mírné až střední hyperglykemie (nižší než 13 mmol/l), u dobré funkce β-buňky charakterizované vysokou hladinou C-peptidu a nepřítomností protilátek proti ostrůvkům či dekarboxyláze kyseliny glutamové [31].

U 10–20 % pacientů léčených sulfonylureou se můžeme setkat s velmi nízkou iniciální odpovědí na léčbu (pokles glykemie nalačno nižší než 1,1 mmol/l) a v tomto případě hovoříme o primárním selhání derivátů sulfonylurey. Po dobré úvodní odezvě na léčbu deriváty sulfonylurey musíme ovšem počítat s tím, že jejich léčebný efekt sekundárně selhává s četností 5–7 % za rok [15,16,21,32] a po 10 letech léčby deriváty sulfonylurey většina nemocných potřebuje léčbu dalším perorálním antidiabetikem

[15,16,21,33]. Výsledky UKPDS nasvědčují, že tento jev je podmíněn progresivním poklesem sekreční schopnosti  $\beta$ -buněk, nikoli narušením farmakologické odpovědi při dlouhodobém použití derivátů sulfonylurey [15,16,21].

Léčbu deriváty sulfonylurey zahajujeme nejnižší efektivní dávkou a následně titrujeme v intervalech asi 2 týdnů až k dosažení požadované kompenzace diabetu. Někteří odborníci doporučují titrační intervaly 3–4týdenní, avšak intervaly delší než 4 týdny nepřinášejí žádnou výhodu. Pokud se ovšem nedostaví žádaný účinek při podávání poloviční maximální dávky derivátu sulfonylurey, je nepravděpodobné, že další zvýšení dávky přinese klinicky významný efekt ve smyslu snížení hladin glykemie.

Frekvence nežádoucích účinků při léčbě deriváty sulfonylurey je hodnocena jako nízká (2–5 %) a vedlejší účinky jsou reverzibilní po přerušení léčby [35]. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hypoglykemie, která se častěji vyskytuje u nemocných léčených déle působícími deriváty, glibenklamidem a chlorpropamidem [15,16,21,34,35]. Výraznější potlačení jaterní produkce glukózy glibenklamidem [34] je považováno za fakt vysvětlující vyšší incidenci hypoglykemických epizod při léčbě tímto derivátem.

Lze tedy souhrnně konstatovat, že deriváty sulfonylurey jsou účinnými perorálními antidiabetiky, která působí prostřednictvím zvýšení inzulinové sekrece. Nemají přímý vliv na hladiny lipidů v plazmě a jejich užívání je spojeno s mírným váhovým přírůstkem. Jediným významným nežádoucím účinkem při jejich podávání je hypoglykemie. Z farmakoeconomického pohledu se jedná o preparáty velmi levné.

### Metformin

Metformin zvyšuje citlivost jaterní i svalové tkáně k účinkům inzulinu [17,37–39]. Metformin v játrech in-

hibuje glukoneogenezi [38] a glykogenolýzu [39]. Pokles jaterní produkce glukózy je úzce spjat s poklesem glykemie nalačno [37–39]. Metformin nemá žádný přímý vliv na  $\beta$ -buňku pankreatu a pokles hladin inzulinu nalačno i postprandiálně u nemocných léčených metforminem odráží normální odpověď pankreatu na zvýšenou citlivost tkáně k inzulinu.

Výsledky klinických studií [23,36,41–43] prokazují, že léčba metforminem snižuje hladiny glykemie nalačno o 3,3–3,9 mmol/l a hladiny  $HbA_{1c}$  o 1,5–2,0 % u nemocných špatně kompenzovaných pouze dietou. Tyto výsledky byly potvrzeny i v metaanalýze [44], a lze tedy konstatovat, že metformin je stejně účinný jako deriváty sulfonylurey ve snížení glykemie nalačno i  $HbA_{1c}$  u nemocných s diabetem 2. typu (tab). Podobně jako u derivátů sulfonylurey je pokles glykemie nalačno při podávání metforminu závislý na vstupní hladině glukózy nalačno. Čím je vstupní hladina vyšší, tím je i výraznější pokles ve vztahu ke vstupní hladině. Velikost jaterní produkce glukózy je hlavní determinantou hodnoty glykemie nalačno a právě potlačení jaterní produkce glukózy metforminem vede ke stabilizaci glykemie nalačno. Metformin užitý v monoterapii nebo v kombinaci s deriváty sulfonylurey snižuje hladiny triglyceridů a LDL-cholesterolu v plazmě o 10–15 % [6,23,36,37,40,45]. Snižuje i hladiny volných mastných kyselin [45]. Zvýšené hladiny inhibitoru plazminogenního aktivátoru-1 jsou při léčbě metforminem sníženy nejen u nemocných s diabetem 2. typu, ale i u osob bez diabetu [46–48]. Při léčbě nemocných s diabetem 2. typu metforminem v monoterapii nebo kombinaci se sulfonylureou nebyl pozorován váhový vzestup [15,16,21,23,41–43]. Zahajovací dávka při léčbě metforminem je obvykle 2krát 500 mg ke dvěma hlavními jídlům, aby byly minimalizovány nežádoucí gastroin-

testinální vedlejší účinky. Nástup maximálního účinku zavedené dávky lze očekávat v odstupu 1–2 týdnů. Titrace dávky je po 500 mg ve dvou-týdenním intervalu do doby dosažení léčebného cíle nebo dosažení maximální léčebné dávky 2 000 mg/den. V současné době je na našem trhu i preparát s prodlouženým účinkem, Glucophage XR, který lze podávat pouze 1krát denně a při jeho užití je nižší výskyt gastrointestinálních vedlejších účinků.

Gastrointestinální nežádoucí účinky zahrnující břišní diskomfort a průjem jsou nejčastějšími vedlejšími účinky s výskytem u 20–30 % nemocných užívajících metformin [23,43]. Tyto vedlejší účinky jsou zpravidla mírné intenzity, mají přechodný charakter a jejich vznik lze redukovat pozvolnou titrací. Pokud se symptomy objeví během titrace metforminu, je vhodné se vrátit k předchozí dávce metforminu, při níž nebyly patrné tyto příznaky a vyčkat asi 2 týdny před dalším zvýšením dávky. Malé procento nemocných netoleruje léčbu metforminem vůbec, dle literárních údajů je to méně než 5–10 % [23]. Léková forma metforminu s protražovaným účinkem (Glucophage XR) má nižší výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků než krátce působící metformin [49]. Skutečnost, že metformin nezvyšuje sekreci inzulinu, je příčinou zcela vzácných laboratorně potvrzených hypoglykemií u pacientů léčených metforminem. Vznik laktátové acidózy u pacientů léčených metforminem je ve statistikách zaznamenán s frekvencí 3 případů na 100 000 pacient-roků [36,50,51]. Pokud není přítomno závažné onemocnění vedoucí ke vzniku tkáňové hypoperfuze nebo hypoxemie (šokové stavy, kardiální či respirační nedostatečnost) nebo závažná porucha funkce ledvin nebo jater, je vznik laktátové acidózy zcela raritní. Léčba metforminem je proto u výše uvedených stavů a taktéž u abúzu alkoholu kon-

traindikována. Porucha exkreční schopnosti ledvin je velmi významnou kontraindikací použití metforminu, vzhledem k jeho výlučné exkreci ledvinami. Pokud je u nemocného hladina sérového kreatininu vyšší než 125  $\mu\text{mol/l}$  u žen nebo 133  $\mu\text{mol/l}$  u mužů, není použití metforminu indikováno. Přesnějším ukazatelem ledvinných funkcí zvláště u starších osob je glomerulární filtrace, proto clearance kreatininu s hodnotou nižší než 1,2 ml/s nedovoluje zařazení metforminu do léčebného schématu pacienta. Nemocní s diabetem a přítomností proteinurie či snížením glomerulární filtrace mají vyšší riziko vzniku akutního ledvinného selhání po podání kontrastní látky, proto je u těchto pacientů doporučeno přerušit podávání do normalizace ledvinných funkcí, kterou je možné potvrdit hladinou sérového kreatininu v odstupu 24–48 hodin po podání kontrastní látky.

V UKPDS vedla léčba metforminem v monoterapii ke statisticky signifikantnímu snížení rizika makrovaskulárních komplikací infarktu myokardu, cévní mozkové příhody či úmrtí.

Určité pochybnosti o pozitivním vlivu metforminu na makrovaskulární komplikace přinesla ovšem substudie UKPDS, ve které bylo 537 nemocných léčených monoterapií sulfonylureou s neuspokojivou kompenzací diabetu rozděleno do 2 skupin. V 1. skupině začali nemocní užívat metformin spolu s pokračující léčbou sulfonylureou ( $n = 268$ ), ve 2. skupině pokračovala monoterapie sulfonylureou ( $n = 269$ ). Po zhruba 4letém sledování byl zjištěn 96% nárůst úmrtí spojeného s diabetem ( $p = 0,04$ ) ve skupině užívající sulfonylureu s metforminem ve srovnání se skupinou užívající sulfonylureu v monoterapii. Tyto výsledky byly podrobeny další analýze [52], která prokázala, že relativní nárůst mortality zjištěn u pacientů s kombinovanou léčbou sulfonylureou v kombinaci

s metforminem ve srovnání s pacienty s léčbou sulfonylureou v monoterapii byl dán signifikantním poklesem v předpokládané četnosti úmrtí ve skupině se sulfonylureou v monoterapii. I ve skupině léčené sulfonylureou v kombinaci s metforminem byly v absolutních číslech počty fatálních infarktů myokardu sníženy ve vztahu k předpokládaným počtům úmrtí. Badatelé zúčastnění ve studii UKPDS provedli metaanalýzu u všech nemocných léčených sulfonylureou v kombinaci s metforminem v této studii a zjistili signifikantní redukci ve všech s diabetem spojených konečných výsledcích (endpoints) a signifikantní redukci výskytu infarktu myokardu.

Metformin je velmi účinný ve snížení plazmatických hladin glukózy (pokles  $\text{HbA}_{1c}$  o 1,5–2,0 %). Jeho užití vede ke snížení plazmatických hladin triglyceridů a LDL-cholesterolu, snižuje hladinu PAI-1 a působí příznivě na endoteliální dysfunkci.

Farmakologickými účinky metforminu jsou snížení jaterní produkce glukózy a zvýšení senzitivity inzulínu ve svalu. Většina pacientů léčených metforminem mírně redukuje tělesnou hmotnost nebo je váhově stabilní.

V léčbě diabetu 2. typu je metformin stejně efektivní jako jiná perorální antidiabetika v redukci  $\text{HbA}_{1c}$  a mikrovaskulárních komplikací, ale navíc jeho užití snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod, proto je metformin při nepřítomnosti kontraindikací lékem první volby pro všechny nemocné s diabetem 2. typu.

### Kombinační terapie perorálními antidiabetiky

Kombinační terapie je indikována u 2 skupin nemocných s diabetem 2. typu:

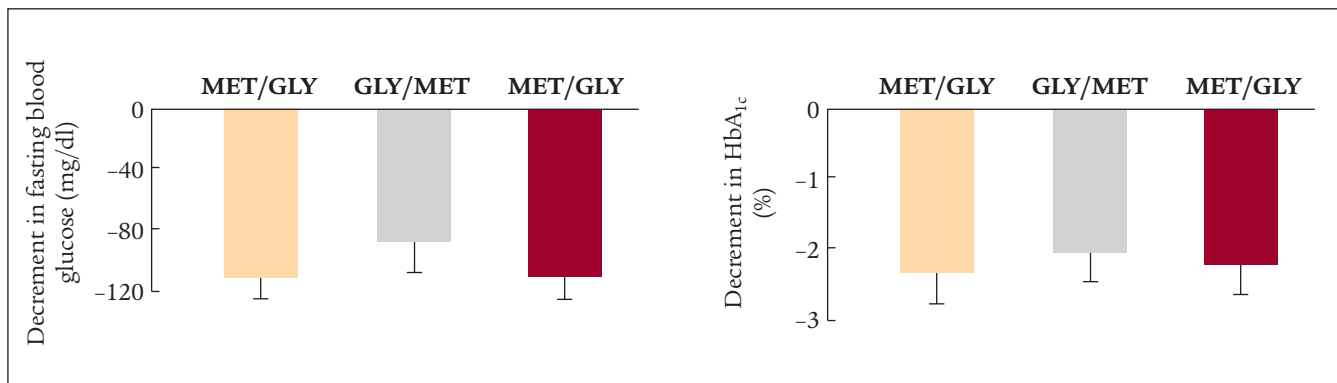
1. u nemocných, u nichž monoterapie není schopna docílit doporučeného cíle kompenzace diabetu

2. u nemocných s diabetem 2. typu doposud neléčených PAD, u nichž je úvodní  $\text{HbA}_{1c}$  vyšší než 7,5 % dle IFCC

Pokud je maximální dávka metforminu [23] nebo sulfonylurey [29,30] použita v monoterapii, jen asi 20 až 25 % nemocných s diabetes mellitus 2. typu s úvodním  $\text{HbA}_{1c}$  vyšším než 7,5 % dle IFCC dosáhne kompenzace s  $\text{HbA}_{1c}$  pod 5,0 %, proto tyto nemocní vyžadují k dosažení cíle kompenzace diabetu kombinační léčbu perorálními antidiabetiky. Přirozený průběh diabetu 2. typu spojený s progresivním poklesem funkce  $\beta$ -buněk pankreatu vede k situaci, že i nemocný s dobrou úvodní odpovědí na perorální antidiabetikum po čase vyžaduje přidání dalšího léku do kombinace.

Kombinace podávání metforminu a sulfonylurey je vůbec nejčastěji užívanou kombinační terapií perorálními antidiabetiky v celém světě [22, 42,53,54]. Přidání sulfonylurey k léčbě metforminem přináší kompletně aditivní účinek v smyslu snížení hladiny plazmatické glukózy [41,42,55]. Podobně i přidání metforminu k zavedené léčbě sulfonylureou vede k plně aditivní odpovědi, jak ve vztahu k účinku na plazmatickou glukózu [42,56,57,58], tak ve vztahu k účinku na hladiny lipidů [23,42].

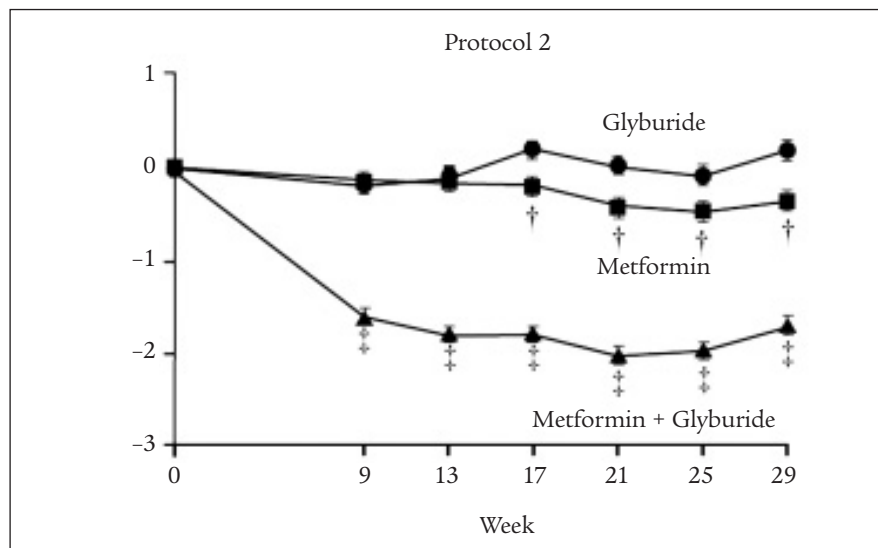
Hermann et al [42] provedli posouzení efektu kombinační terapie sulfonylureou a metforminem u 144 nemocných s diabetem 2. typu se selháním diety (glykemie nalačno 13,3 mmol/l), kteří byli rozděleni do 3 léčebných skupin: 1. léčení metforminem, 2. léčení glibenklamidem nebo 3. léčení kombinací metforminu a glibenklamidu. Dávky léčiv byly titrovány směrem vzhůru ve snaze dosáhnout hladiny glykemie nalačno nižší než 6,7 mmol/l. Všichni nemocní léčení na počátku monoterapií vyžadovali v průběhu studie přidání dalšího antidiabetika do kombinace, aby bylo dosaženo sta-



**Graf 1.** Srovnání zahájení léčby kombinací metforminu a glibenklamidu (hnědé sloupce) vs monoterapie glibenklamidem s následným přidáním metforminu (šedé sloupce) vs monoterapie metforminem s následným přidáním glibenklamidu (žluté sloupce) u nemocných s neuspokojivě kompenzovaným diabetem. Preparát do kombinace byl přidáván za situace, kdy pacient nedosáhl léčebného cíle, glykemie nalačno pod 6,1 mmol/l. Po 6 měsících léčby všechny 3 skupiny dosáhly podobnou úroveň kompenzace diabetu [42].

nového cíle. Po 6měsíční léčbě byl pokles HbA<sub>1c</sub> i glykemie nalačno ve všech 3 skupinách podobný. V 1. skupině, léčené metforminem s následným přidáním glibenklamidu, byl zjištěn pokles HbA<sub>1c</sub> o 2,3 % a průměrná hodnota glykemie nalačno na konci studie činila 6,1 mmol/l, ve 2. skupině, léčené glibenklamidem s následným přidáním metforminu, byl zjištěn pokles HbA<sub>1c</sub> o 2,0 % a průměrná hodnota glykemie nalačno na konci studie činila 4,8 mmol/l a nemocní ze 3. skupiny užívající kombinaci metforminu a glibenklamidu od samého počátku vykázali pokles HbA<sub>1c</sub> o 2,2 % a průměrnou hodnotu glykemie nalačno na konci studie 6,1 mmol/l (graf 1). Všichni sledovaní pacienti dosáhli uspokojivé kompenzace diabetu HbA<sub>1c</sub> nižší než 7 % dle DCCT. Ani v jedné skupině nemocných nebyl zaznamenán váhový vzestup.

V největší publikované studii hodnotící efekt metforminu se sulfonylureou v kombinaci bylo zařazeno 422 pacientů s diabetem 2. typu s neuspokojivou kompenzací HbA<sub>1c</sub> 8,7 % dle DCCT a průměrnou glykemií nalačno 13,8 mmol/l při léčbě dietou a glibenklamidem. V úvodu studie byl nemocným náhodně přidán k jejich dosavadní léčbě metformin nebo placebo. Ve skupině s přidáním



**Graf 2.** Změna v HbA<sub>1c</sub> u nemocných léčených glibenklamidem, kteří 1. pokračovali v léčbě nadále (plná kola), 2. byli převedeni na monoterapii metforminem (plné čtverce) a 3. k jejich léčbě glibenklamidem byl přidán metformin (plné trojúhelníky) [23].

placeba po 6 měsících došlo ke vzestupu glykemie o 0,8 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> o 0,2 %. Ve skupině s přidáním metforminu po 6 měsících došlo k poklesu glykemie o 3,5 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> o 1,7 % (graf 2). Podobné zlepšení kompenzace diabetu bylo pozorováno ve studiích, v nichž byl metformin přidán jako monoterapie k léčbě dietou. Tyto výsledky tedy naznačují, že účinek metforminu je zcela aditivní k účinku preparátů sulfonylurey. U nemocných, u nichž dietou a monoterapií sulfonylurey

(SU) nedosahujeme potřebné kompenzace diabetu nebo u sekundárního selhání léčby SU, je vhodné léčbu sulfonylureou ponechat a přidat metformin. U těchto nemocných totiž sulfonylurea dále působí, ale její efekt je příliš nízký k dosažení požadovaných hladin glykemie. Přerušení léčby SU a její náhrada za metformin nevede k dalšímu snížení hladin glukózy dosažených při monoterapii SU [23,43].

V průběhu minulého desetiletí byly vyvinuty kombinované preparáty

obsahující metformin a některého zástupce ze skupiny sulfonylurey, především glibenklamid (Glucovance, Glibomet). Ve studii, kde byla zahájena léčba Glucovance u nemocných s diabetem 2. typu doposud léčených pouze dietou a vstupním HbA<sub>1c</sub> 8,2 % dle DCCT, došlo při jeho podávání k redukci HbA<sub>1c</sub> o 1,5 % [59]. Bylo překvapivé, že Glucovance snížil hladinu HbA<sub>1c</sub> o 0,5 % více než glibenklamid a metformin, pokud byly podávány jako separátní tablety [60]. Výraznější pokles HbA<sub>1c</sub> u nemocných léčených Glucovance je podmíněn zvýšenou sekrecí inzulínu, která vyplývá ze zvýšené biologické dostupnosti glibenklamidu při podávání tohoto preparátu [61]. V další studii nemocní s diabetem 2. typu chronicky léčení metforminem a glibenklamidem v separátních tabletách byly převedeni na léčbu Glucovance. V souladu s výsledky předchozí studie i u těchto pacientů taktéž došlo k aditivní redukci HbA<sub>1c</sub> o 0,6 % [62]. Ve Spojených státech je dostupný i kombinační preparát obsahující metformin s glipizidem. Tento kombinační preparát je ovšem méně účinný v redukci HbA<sub>1c</sub> než Glucovance [24], a to pravděpodobně proto, že při podávání tohoto preparátu nedochází ke zvýšení biologické dostupnosti glipizidu.

## Závěr

Přirozený progresivní charakter diabetu 2. typu daný poklesem sekreční schopnosti β-buňky je příčinou dočasné efektivity léčebných schémata založených pouze na monoterapii perorálními antidiabetiky. Metformin je v léčbě diabetu 2. typu účinný nejen v redukci HbA<sub>1c</sub> a mikrovaskulárních komplikací, ale navíc jeho užití snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod, proto je metformin při nepřítomnosti kontraindikací lékem 1. volby pro všechny nemocné s diabetem 2. typu. Deriváty sulfonylurey ovlivňují příznivě další klíčovou poruchu v patogenezi diabetu

2. typu: porušenou sekreci inzulínu. Jediným významným nežádoucím účinkem při jejich podávání jsou hypoglykemie, jejichž riziko lze při použití moderních preparátů částečně redukovat. Vzájemná kombinace derivátů sulfonylurey a metforminu přináší kompletně aditivní účinek ve smyslu snížení hladiny plazmatické glukózy. Efektivita, bezpečnost i příznivá farmakoekonomická stránka této kombinační léčby vedla k jejímu širokému rozšíření – v současné době je nejčastěji užívanou kombinací perorálních antidiabetik v celém světě.

## Literatura

1. Bajaj M, DeFronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 311–323.
2. DeFronzo RA. Lilly Lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667–687.
3. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 177–269.
4. Del Prato S, Matsuda M, Simonson DC et al. Studies on the mass action effect of glucose in NIDDM and IDDM: evidence for glucose resistance. *Diabetologia* 1997; 40: 687–697.
5. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38: 387–395.
6. Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD et al. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1093–1099.
7. Polonsky KS (Lilly Lecture 1994). The beta-cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995; 44: 705–717.
8. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y et al. Predominant role of reduced beta-cell sensitivity to glucose over insulin resistance in impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2003; 46: 1211–1219.
9. Jensen C, Cnop M, Hull R et al. for the American Diabetes Association GEN- NID Study Group. Beta-Cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes* 2002; 51: 2170–2178.
10. Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Suppl 3): 35–45.
11. Weyer C, Bogardus C, Mott DM et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787–794.
12. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 2000; 49: 975–980.
13. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ et al. Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989; 1: 1356–1359.
14. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416–422.
15. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
16. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
17. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998; 6: 89–131.
18. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.
19. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994; 37: 984–952.
20. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T et al. for European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance



- syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364–376.
21. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 1998; 128: 165–175.
22. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 87–92.
23. DeFronzo RA, Goodman AM for the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541–549.
24. Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. *Clin Ther* 2003; 19: 673–680.
25. Proks P, Reimann F, Green N et al. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51 (suppl. 3): S368–S376.
26. Rorsman T. The pancreatic beta-cell as fuel sensor: an electrophysiologist's viewpoint. *Diabetologia* 1997; 40: 487–495.
27. Simonson DC, Ferrannini E, Bevilacqua S et al. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes* 1984; 33: 838–845.
28. Best JD, Judzewitsch RG, Pfeifer MA et al. The effect of chronic sulfonylurea therapy on hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982; 31: 333–338.
29. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M et al. for the Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. Efficacy, safety, and doseresponse characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Result of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Diabetes Care* 1997; 20: 597–606.
30. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB et al (for the Glimepiride Study Group). Glimepiride, a new oncedaily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194–1199.
31. Blaum CS, Velez L, Hiss RG et al. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care* 1997; 20: 7–11.
32. Haupt E, Laube F, Loy H et al. Secondary failures in modern therapy of diabetes mellitus with blood glucose lowering sulfonamides. *Med Klin* 1977; 72: 1529–1536.
33. Balodimos MC, Cameri-Davalos R, Marble A. Nine years' experience with tolbutamide in the treatment of diabetes. *Metabolism* 1966; 11: 957–970.
34. Groop L, Luzi L, Melander A et al. Different effects of glibenclamide and glipizide on insulin secretion and hepatic glucose production in normal and NIDDM subjects. *Diabetes* 1987; 36: 1320–1328.
35. Lebovitz HE, Melander A. Sulfonylureas: basic aspects and clinical uses. In Alberti KG, Zimmet P, DeFronzo RA (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 2nd ed. New York: Wiley 1997; 817–840.
36. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574–579.
37. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1294–1301.
38. Stumvoll N, Nurjhan N, Periello G et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550–554.
39. Johnson AB, Webster JM, Sum CF et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism* 1993; 42: 1217–1222.
40. Zhou G, Myers R, Li Y et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167–1174.
41. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: metaanalysis. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11(Suppl 1): S57–S62.
42. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1100–1109.
43. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 103: 491–497.
44. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22: 33–37.
45. Reaven GM, Johnston P, Hollenbeck CB et al. Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1020–1026.
46. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I et al (for the BIGPRO Study Group). The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 1996; 19: 920–926.
47. Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC et al. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost* 1987; 57: 326–328.
48. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16: 621–629.
49. Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended release formulation. *Clin Ther* 2003; 25: 515–529.
50. Campbell IW. Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15: 105–111.
51. Wiholm BE, Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977–1991. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 589–591.
52. Turner RC, Holman R, Stratton I. Correspondence. The UK Prospective Diabetes Study. *Lancet* 1999; 352: 1934.
53. Lebovitz HE. Stepwise and combination drug therapy for the treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1542–1544.
54. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755–772.
55. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological pro-

perties and therapeutic use in NIDDM. *Drugs* 1995; 49: 721–749.

56. Trischitta V, Italia S, Mazzarino S et al. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 1992; 15: 539–542.

57. Cefalu WT, Schneider DJ, Carlson HE et al. Effect of combination glipizide GITS/metformin on fibrinolytic and metabolic parameters in poorly controlled type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2002; 25: 2123–2128.

58. Haupt E, Knick B, Koschinsky T et al. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. *Diabetes Metab* 1991; 17: 224–231.

59. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH et al. for the Glyburide/Metformin Initial

Therapy Study Group. Simultaneous glyburide/metformin Therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 201–208.

60. Blonde L, Wogen J, Kreilick C et al. Greater reductions in HbA1c in type 2 diabetes patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 424–431.

61. Donahue SR, Turner KC, Patel S. Pharmacokinetics a pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type

2 diabetes. *Clin Pharmacokinetics* 2002; 41: 1301–1309.

62. Duckworth W, Marcelli M, Padden M et al. Improvement in glycaemic control in type 2 diabetes patients switch from sulphonylurea coadministered with metformin to glyburide/metformin tablets. *J Manage Care Pharm* 2002; 9: 256–262.

*MUDr. Marek Honka*

*www.fnsपो.cz*

*e-mail: martek.honka@fnsपो.cz*

*Doručeno do redakce: 8. 11. 2006*

**www.csnn.eu**

# Odlišnosti diabetické nohy

L. Doležalová, M. Kvapil, I. Galandáková

*Diabetologické centrum Interní kliniky 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.*

**Souhrn:** Syndrom diabetické nohy je komplikace diabetes mellitus, u které je zvláštní důraz kladen na prevenci. Při pochopení vyvolávajících příčin, patofyziologických mechanismů a odlišností v biomechanice můžeme důsledně aplikovat řadu preventivních opatření. Zavedení programu péče o nohu, včetně upravené, speciální profylaktické obuvi dokáže významně redukovat počet ulcerací diabetické nohy.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus – syndrom diabetické nohy – prevence

## Different manifestations of diabetic foot

**Summary:** The diabetic foot syndrome is a complication of diabetes mellitus requiring special emphasis on prevention. A number of preventative measures can be systematically applied once the provoking factors, pathophysiological mechanisms and biomechanics differences have been understood. The introduction of the foot care program including correct, special prophylactic footwear can significantly reduce the incidence of diabetic foot ulceration.

**Key words:** diabetes mellitus – diabetic foot syndrome – prevention

## Úvod

Dnešní incidence diabetu v populaci je asi 7,2 %. Trend posledních 50 let ukazuje, že toto procento se každých 15 let zdvojnásobí. Podle některých pramenů má až 90 % diabetiků více či méně vyjádřenu distální senzomotorickou neuropatii dolních končetin. Ve věkové skupině nad 60 let je výskyt amputací 4%, ulcerací 7%. Přední zahraniční pracoviště považují až ve 40 % za bezprostřední příčinu ulcerace a následné amputace nevhodnou obuv. Naopak zavedení programu péče o nohu, jehož součástí je používání upravené, speciální profylaktické obuvi, dokáže redukovat počet ulcerací diabetické nohy o 44–85 %. Tato skutečnost zařadila význam profylaktické obuvi na úroveň medikamentózní léčby [3].

## Syndrom diabetické nohy

Definice syndromu diabetické nohy dle WHO zní: infekce, ulcerace a/nebo destrukce hlubokých tkání spoje-

ná s neurologickými abnormalitami a s různým stupněm ischemické choroby dolních končetin na nohou [3].

Dle Wagnerovy-Meggittovy klasifikace diabetické nohy pod stupeň 0 zahrnujeme nohu s vysokým rizikem ulcerací, po stupeň 5 gangrénu celé nohy.

Změny, které charakterizují syndrom diabetické nohy, se rozvíjí zejména v důsledku nedostatečné kompenzace diabetu. Dlouhodobá hyperglykemie nastartuje řadu chorobných procesů, v jejichž důsledku se mění fyzikální vlastnosti měkkých tkání, je snížena citlivost nohy na senzorní podněty (diabetici často necítí bolest – nevědí o svých defektech), mění se její postavení vůči podložce, tzn. došlap, je zhoršené prokrvení, a proto i hojení.

Postižení dolních končetin u diabetiků, diabetická noha, zahrnuje širokou škálu patologií – neuropatický vřed, ischemickou gangrénu, infekční gangrénu, osteoartritidu, osteomyelitidu a jejich kombinace. Hlavními

faktory, které vedou ke vzniku diabetické nohy, jsou neuropatie (senzomotorická a viscerální), ischemie končetiny, snížená kloubovitost (limited joint mobility, cheiroartropatie) a působení tlaku na plantu nohy. Na vzniku a obtížném hojení ulcerací se často podílí infekce, vřed je často branou vstupu mikrobů.

Podle některých autorů se na vzniku diabetické nohy podílí neuropatie přibližně v 60 %, jiní nacházejí viscerální a distální neuropatii prakticky u všech pacientů [2,6].

## Příčiny odlišnosti biomechaniky diabetické nohy

U diabetiků je oproti nediabetické populaci větší pravděpodobnost vzniku **deformit**, zejména jde o kladívkové prsty vznikající na základě atrofie drobných svalů nohy, dále kuří oka, plochou nohu, vbočenou či vybočenou nohu. Samostatnou kapitolu tvoří riziková pacienta, u kterých je nefyziologické zatížení planty při

došlapu podmíněno amputovanými prsty.

Dalším podceňovaným faktorem je **edém končetiny**. Zvyšuje lokální tlaky v obuvi, což je nebezpečné zejména u pacientů s neuropatickou nohou. Stoupá riziko ulcerací, zhoršuje se hojení. Etiologicky se jedná v prvé řadě o lymfedém a flebedém se spoluúčastí vegetativní neuropatie, zodpovědné za poruchu regulace mikrocirkulace. Nemůžeme pominout ani edém kardiální či renální [5].

Biomechanika zdravé lidské nohy je dokonale přizpůsobena nárokům na stoj i chůzi rozložením statické a dynamické zátěže na přední a zadní část nohy. Maximálně namáhané oblasti jsou chráněny před lokálním tlakem tukovým polštářem, podkožním vazivem a zesílenou epidermis. U diabetiků dochází k **řadě změn v měkkých tkáních**, jako jsou redukce podkožního vaziva planty, alterace ve složení šlach i tukových polštářků, redukce tkáně tukových polštářků. Ty jsou vyvinuty zejména na patě a pod hlavičkami metatarzálních kůstek. Tukové polštářky chrání metatarzální hlavičky atrofují, mění svoji polohu, což je způsobeno dalšími destruktivními procesy ve šlachách a atrofií drobných svalů nohy. Výsledkem jsou obnažené hlavičky metatarzu, které jsou velmi náchylné ke vzniku ulcerace, neboť nejsou již chráněny proti vysokému tlaku na ně působícímu a vznikem kladívkových prstů, na kterých opět mohou vznikat otlaky. Šlachy plosky i Achillova šlacha tuhnou, hybnost je zhoršená, porušeno je i odvalování nohy. Při omezené schopnosti dorziflexe I. metatarzálního kloubu během „toe off fáze cyklu chůze“ je výrazně zvýšen tlak pod I. prstem.

**Limitován je pohyb kloubů**, u kloubů metatarzu se jedná zejména o oblasti I. prstu, což negativně ovlivňuje schopnost odrazu přední části nohy při kroku a zvyšuje se tlak zejména na I. metatarzální kloub a I. prst.

Dále je nepoměrně větší tlak na laterální stranu přednoží (za IV. a V. prstem), kde u zdravé nohy nebývá, proto tato část nohy není vyšším tlakům uzpůsobena. Za zvýšený přenos tlaků do této oblasti je zodpovědná neuropatie a porušená kloubní pohyblivost.

Vedle toho je nutné zdůraznit i výrazné snížení hybnosti v kotníku, zejména dorziflexe, a omezení rozsahu pohybu v subtalární oblasti. Uvádí se, že na zvýšení tlaku nemá vliv věk ani tělesná váha – při zvýšení hmotnosti roste i plocha plosky nohy.

Sklon k tvorbě **hyperkeratóz** (kalusů, náslapků) je opět dán větší tuhostí kolagenu a keratinu. Vznikají při sníženém vnímání tlaku a tření, kdy se zvyšuje i místní teplota, která se podílí na jejich vzniku. Hyperkeratózy zvyšují lokální tlak přibližně o 1/4, působí podobně jako cizí těleso, vlivem mikrotraumat v nich vznikají drobná krvácení a zánětlivé změny, při ruptuře kožního krytu vznikne vřed.

Častější poranění nohou je způsobeno **sníženým citím** bolesti a tlaku, snadno dochází k popáleninám, otlakům, úrazům. Vzhledem k absenci bolesti jim pacient často nevěnuje dostatečnou pozornost a neošetří je včas.

Hlavním projevem diabetické autonomní neuropatie na dolních končetinách je **snížené pocení nohou**. Suchá kůže je náchylnější k porušení kontinuity. Naopak výraznější zvýšení vlhkosti a teploty by mohlo podpořit vznik mykóz a mikrobiálních kožních infekcí. Proto je považováno za optimální používání antimykotických stélek.

Pro **svalovou slabost** nohou vznikající při zátěži dojde v průběhu dne ke změně postavení nohy. Boty by měly udržovat prsty a kotník v ortopedicky správném postavení, aby se zabránilo vzniku otlaků způsobených nefyziologickým došlapem [1,2,6].

### Vyvolávající příčiny, profylaxe vzniku ulcerací

V 80 % je příčinou vzniku diabetické ulcerace zevní trauma, nejčastěji otlak z nesprávně zvolené obuvi. Trvalý kontakt plosky nohy s tvrdou obuví má za následek zmenšení dotykové plochy plosky nohy, tlakové přetěžování kontaktních částí a omezení funkce žilní plantární pumpy. Jako další negativní faktor lze označit použití některých levnějších umělých materiálů, nahrazujících přírodní useň. Tyto se nedokáží přizpůsobit změně objemu a tvaru nohy, jako to dokáže kůže nebo některé moderní materiály. Podle pletyzmografických studií dochází během dne k nárůstu objemu i zdravé nohy až o 15 %.

Provedená antropometrická měření několika stovek diabetiků zjišťují, že právě v rizikové skupině diabetiků nad 50 let jsou výrazné odchylky antropometrických parametrů, především pokud se týká obvodu prstních kloubů, a s tím související výrazně větší šířkou nohy ve srovnání s nediabetickou populací. U více než 25 % diabetiků byly zjištěny drápkovité prsty a vbočený palec. Běžná konfekční obuv se vyrábí v širkových skupinách G, či pouze F, což je pro tyto pacienty nedostačující a dochází k útlaku končetiny. Vzhledem ke zvýšeným výrobním nákladům je produkce obuvi ve více širkových skupinách u nás ojedinělá. 76 % diabetiků je při použití běžné obuvi vystaveno nebezpečí poškození nohou, též v souvislosti se sníženým vnímáním bolesti.

Další příčinou vzniku ulcerace může být úraz při chůzi naboso, při pádu, zakopnutí, z těchto důvodů by diabetická obuv měla mít uzavřenou špici, aby lépe chránila nohu. Toto platí i o pracovní obuvi v povoláních, kde běžně bývá bota otevřená, jako jsou zdravotníci či jiné profese pracující v interiérech. Tyto boty dobře větrají, což by bylo jinak možné považovat za pozitivum, ovšem u diabetické nohy s porušenou termoregulací

a s ní spojenou sníženou potivostí nohy se toto pozitivum anuluje.

Lidská noha se při svém vývoji, trvajícím miliony let, přizpůsobila chůzi po měkkých nerovných površích s vysokými tlumícími účinky – travnaté povrchy, písek, bláto. Jednou ze základních funkcí nohy je schopnost absorpce nárazů patou a adaptace na nerovný povrch, což zajišťuje subtalární kloub. U diabetika ale tukový polštář pod patou atrofuje a mění se jeho fyzikální vlastnosti, a tím se zhoršuje jeho tlumící schopnost, kloubní pouzdro subtalárního kloubu tuhne a rozsah pohybu je limitován.

Pouze posledních 100 let člověk chodí po zpevněném, tvrdém povrchu, noha se potom přizpůsobuje novým podmínkám vznikem abnormalit. Dochází tak např. k vychylování patní kosti až o 6 stupňů zevně, úhel vychýlení je často na obou končetinách rozdílný, s tendencí k subtalární hyperpronaci nohy, zborcení podélné nebo příčné klenby, nebo k únavovým zlomeninám. Noha ztrácí část svých fyziologických funkcí a adaptačních mechanismů. Části

plosky fyziologicky určené k došlapu, a tudíž i ke snášení nejvyšších tlaků – tj. pata, I. prst, I. metatarz jsou i nejvíce odolné proti poškození.

U diabetika je především omezena tlumící schopnost nohy, proto je důležitá dostatečná redukce lokálních tlaků nejvíce zatěžovaných oblastí při dlouhodobé zátěži plosky. Dále dochází k dysfunkci plantární žilní pumpy, zhoršení žilní drenáže a usnadnění vzniku otoků [4].

### Závěr

85 % všech amputací u diabetiků předchází ulcerace na nohou. Nejdůležitějšími faktory, které jsou příčinou rozvoje ulcerací, jsou periferní neuropatie, malá traumata a deformity nohou. Poranění, která vedou k ulceracím, jsou nejčastěji způsobena nevhodnou obuví nebo chůzí naboso. Mnoha ulceracím na nohou lze předejít pravidelným prohlížením nohou, dostupností kvalitní péče o nohy a vhodnou obuví [3]. Profylaktická obuv by měla být určena k celodennímu nošení, tj. kromě standardů zdravotních vyhovovat i standardům pracovní obuvi.

Práce je podporována grantem Ministerstva průmyslu a obchodu TANDEM FT-TA3/096

### Literatura

1. Boulton AJM, Hardisty CA, Betts RP et al. Dynamic foot pressure and other studies as diagnostic and management aids in diabetic neuropathy *Diabetes Care* 1983; 6: 26–33.
2. Canagh PR, Ulbrecht JS. Biomechanics of the foot in diabetes mellitus. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 1998; 88:285–289.
3. Jirkovská A (ed). Syndrom diabetické nohy – Mezinárodní konsenzus vypracovaný Mezinárodní pracovní skupinou pro syndrom diabetické nohy. Praha: Galén 2000; 16–20.
4. Tošenovský P, Edmonds ME. Moderní léčba syndromu diabetické nohy. Praha: Galén 2004; 167–179.
5. Schie CHM. A Review of the Biomechanics of the Diabetic Foot *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2005; 4: 160–170.
6. Rušavý Z. Diabetická noha. Praha: Galén 1998; 40–48.

MUDr. Lucie Doležalová  
www.fymotol.cz  
e-mail: lucdol@seznam.cz

Doručeno do redakce: 25. 10. 2006

**www.mhwa.cz**

# Současnost a budoucnost farmakoterapie v onkologii

R. Vyzula

Masarykův onkologický ústav Brno, ředitel prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

**Souhrn:** Maligní nádorová onemocnění jsou trvale na předním místě pozornosti odborníků pro svůj trvalý nárůst incidence. Moderní metody léčby jsou stále dokonalejší, čemuž vděčíme za pozvolný pokles mortality u některých druhů rakoviny. Zásadou moderní léčby je komplexní přístup od samého začátku v diagnostice, onkochirurgii, radioterapii a rovněž ve farmakoterapii, která nabývá dalšího rozvoje v posledních 10–15 letech. Možnosti nespecifické léčby se v 90. letech XX. století zlepšily díky zavedení taxanů a jejich indikacemi především v léčbě karcinomu prsu. Četné klinické studie zahrnující různé modalities léčby s taxany vedly k významnému prodloužení života pacientek s metastatickým karcinomem prsu, stejně jako ke zvýšení procenta vyléčených pacientek, dostávajících taxany v adjuvantním a neoadjuvantním podání. Začátkem nového tisíciletí se v klinické praxi objevuje specifická léčba – monoklonální protilátky, jako je trastuzumab, cetuximab, bevacizumab a jiné. Poslední dva jmenované si získaly své místo v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu a přispěly k dalšímu prodloužení celkového přežití tohoto jinak nevyléčitelného onemocnění. Další studie jsou potřeba, aby se specifická léčba mohla používat především v raných stádiích onemocnění, kdy je naděje na kompletní vyléčení větší než v případě pokročilého, diseminovaného onemocnění.

**Klíčová slova:** cytostatika – taxany – inhibitory angiogeneze – růstové receptory

## Current status and prospects of pharmacotherapy in oncology

**Summary:** Malignant tumorous diseases have been at the forefront of attention of experts for the steady growth in their incidence. Modern methods of treatment are increasingly sophisticated and can be credited for a gradual decrease in mortality for some types of cancer. Modern treatment obeys the principle of comprehensive approach, from the very beginning, to diagnosis, oncosurgery, radiotherapy, and to pharmacotherapy which has been progressing over the last 10 to 15 years. Non specific treatment options improved in the 1990's thanks to the introduction of taxans and their indication primarily in the treatment of breast cancer. A number of clinical studies including different modalities of treatment with taxans have lead to significant extension of survival of patients with metastatic breast cancer, and to a growing percentage of cured patients receiving adjuvant and nonadjuvant taxan therapy. A specific treatment – using monoclonal antibodies such as trastuzumab, cetuximab, bevacizumab and others – was introduced in clinical practice at the beginning of the new millennium. The latter two have proved their efficiency in the treatment of metastatic colorectal carcinoma and contributed to further extension of overall survival of patients suffering from this otherwise incurable disease. Further studies are necessary so that specific treatment may primarily be used in the early stages of the disease when chance for complete cure is greater than in the case of advanced, disseminated disease.

**Key words:** cytostatics – taxans – angiogenesis inhibitors – growth factors

## Úvod

Maligní nádorová onemocnění jsou stále středem pozornosti pro dlouhodobé neutěšené výsledky léčby, trvale narůstající incidenci a přední místo ve výskytu onemocnění a jeho mortality. Zajímavé však je, že v dlouhodobém sledování je celková mortalita, dle dostupných informací, přibližně stejná. V současné době fakt neutěšených výsledků není přehlížen nebo opomíjen na úrovni fatalismu, nýbrž

můžeme sledovat nejintenzivnější výzkum na molekulární úrovni, jaký kdy byl na celém světě zaznamenán. S tím souvisí i jistý posun v léčbě některých nádorových onemocnění, vedoucí k prodloužení života i k vyléčení. Navzdory tomuto tempu stále platí, že většina onkologických onemocnění může být vyléčena, pokud se zjistí včas ať náhodně nebo cíleně.

Cytostatická léčba je jednou z modalit možných k úspěšnému boji

s rakovinou. Její rozmach byl zaznamenán až po II. světové válce a pak v 90. letech minulého století. Pro účely tohoto přehledu je dobré se zabývat přínosem taxanů do léčby karcinomu prsu a v dalším pak novinek v léčbě kolorektálního karcinomu.

## Docetaxel versus paklitaxel v léčbě karcinomu prsu

Docetaxel a paklitaxel se objevily v 90. letech 20. století a výrazně

ovlivnily osud pacientek s karcinomem prsu. Jejich rychlé zavádění do medicínské praxe bylo na základě výsledků četných klinických hodnocení u řady nádorových onemocnění. U karcinomu prsu patří jejich využití nejen do oblasti metastatického onemocnění, ale zvláště povzbudivé pak jsou v adjuvantní a neoadjuvantní léčbě. Klinicky a i laboratorně se oba přípravky liší natolik, že přímé jejich porovnání se těší zájmu onkologů na celém světě. Oba léky mají podobnou chemickou strukturu, vážou se na tubulin, podporují stabilizaci mikrotubulů, způsobují zástavu buněčného cyklu ve fázích G2M, přesto nejsou identické. Je známo, že docetaxel má silnější afinitu k tubulinu, delší intracelulární retenční čas a vyšší intracelulární koncentraci, vedoucí k vyššímu protinádorovému účinku v in vitro a in vivo modelech a je účinnější induktor bcl-2 fosforylace a apoptózy. Mezi limitující faktory patří u obou neutropenie. Nehematologické vedlejší účinky jsou poněkud odlišné. Pro paklitaxel je spíše typická hypersenzitivní reakce a neurotoxicita, pro docetaxel spíše retence tekutin a únava.

Účinnost obou taxanů byla extenzivně studována. Již první studie s monoterapií každého z nich byly u karcinomu prsu povzbudivé, proto byly zahájeny studie u metastatického karcinomu prsu s kombinací každého z nich s dalším cytostatikem. Takto se sledovala účinnost kombinace docetaxel/antracyklin u metastatického karcinomu prsu ve čtyřech studiích v porovnání se starším typem antracyklinového režimu (Bonnetterre, Mackey, Nabholz, Bontenbal). Ve 3 z těchto studií byla prokázána lepší doba do progresu a ve 2 i celkové přežívání. Kombinace docetaxel/kapecitabin, ve studii O'Shaughnesseho v roce 2002, se ukázala výhodnější u předléčených pacientek antracykliny oproti monoterapii samotného docetaxelu.

Údaje pro kombinaci paklitaxel/antracyklin jsou méně konzistentní. Výhoda uvedené kombinace se oproti staršímu antracyklinovému režimu ukázala jen v 1 studii ze 4 (Biganzoli, Jassem, Lück, Sledge). Navíc se daná kombinace s paklitaxelem ukázala potencionálně kardiotoxická, čemuž se snažily další studie vyhnout.

S příchodem trastuzumabu na trh se studoval nejdříve paklitaxel s trastuzumabem vs monoterapie paklitaxelem, kde kombinace se prokázala účinnější než monoterapie. Dokončena byla studie fáze II, která studovala účinnost kombinace docetaxel/platinový derivát/trastuzumab. Celkové odpovědi v rozsahu 64 % a 79 %, doba do progresu 12,7 a 9,9 měsíců pro kombinaci s karboplatinou nebo cisplatinou vedly k formování dalších dvou studií BCIRG 006 a 007. První srovnává TCH (docetaxel, karboplatina, trastuzumab) s kombinací doxorubicin/cyklofosamid následovanou docetaxelem (AC-T) a třetím ramenem je AC následováno TH (docetaxel/trastuzumab) v adjuvantním podání u pacientek s HER-2/neu pozitivním karcinomem prsu. Druhá srovnává TCH a TH (docetaxel, trastuzumab) v první linii metastatického karcinomu prsu. Robert et al v roce 2002 publikovali výsledky kombinace paklitaxel/karboplatina/trastuzumab, které ukazovaly na vyšší účinnost (celková odpověď a doba do progresu) oproti kombinaci paklitaxel/trastuzumab.

Hledání optimálního schématu podání taxanů vedlo tvůrce studií ke sledování týdenních režimů, oproti 3týdenním. Ve studiích fáze II byly týdenní cykly taxanů spojeny s nižší incidencí febrilních neutropenií, zatímco účinnost zůstala stejná. Neutropenie stupně 3/4 po docetaxelu byly evidovány ve 4–14 % a po paklitaxelu v rozsahu 15–24 %.

Publikace Jones et al v Journal of Clinical Oncology ze srpna roku 2005 se poprvé zabývá výsledky

multicentrické, randomizované studie fáze III, porovnávající docetaxel vs paklitaxel v 3týdenním režimu u pacientek s pokročilým karcinomem prsu, které zprogredovaly po režimu obsahující antracyklin. Poprvé se přímo ukázal výkonnější docetaxel nad paklitaxelem jak v celkovém přežití, tak v době do progresu tak v celkové odpovědi na léčbu. Hematologická a nehematologická toxicita byla vyšší u docetaxelu a kvalita života byla v obou skupinách hodnocena rovnocenně.

### Inhibitory angiogeneze v léčbě kolorektálního karcinomu

Angiogeneze, tvorba nových cév, může být způsobena genetickými alteracemi nebo hypoxií. Je zásadní pro rozvoj nádoru většího než 1–2 mm, nádorovou invazi a metastatický rozsev. První zkoušenou látkou ovlivňující angiogenezi byla rekombinantní, humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF (vascular endothelial growth factor) – **bevacizumab (rhuMab-VEGF)**. Nedávné výsledky randomizované studie III. fáze, zahrnující 815 pacientů, prokazují, že se jedná o první látku tohoto typu, která prodlužuje celkové přežití pacientů s metastatickým CRC. Přidání bevacizumabu k bolusovému IFL (irinotekan/5-fluorouracil/leukovorin) vedlo k signifikantnímu zlepšení léčebných odpovědí (45 % vs 35 %) a celkového přežití (20,3 vs 15,6 měsíců), stejně jako ke zlepšení přežití bez progresu onemocnění (10,6 vs 6,2 měsíců) [1]. ECOG započala klinickou studii III. fáze, kde jsou pacienti s metastatickým CRC, progredující po kombinaci 5-fluorouracil/irinotekan, randomizováni do skupiny dostávající FOLFOX4 nebo FOLFOX4 plus bevacizumab nebo samotný bevacizumab. Předběžné výsledky ukazují prodloužení mediánu přežití z 10,7 na 12,5 měsíce. Zkoušena je i kombinace bevacizumabu s cetuximabem s anebo bez irinotekanu v klinické studii II. fáze.

Klinický vývoj molekuly tyrozinkinázového inhibitoru (TKI) receptoru pro VEGF (**SU5416**) byl ukončen z důvodů nedostatečného klinického benefitu ve studii III. fáze, která přidávala SU5416 k 5-FU/LV [2].

Na druhé straně je slibný další tyrozinkinázový inhibitor – víceúčelový, **SU 11248**, který působí na receptor pro růstový faktor trombocytů (platelet-derived growth factor), VEGFR, KIT, a FLT-3 [3].

Dalším nadějným zkoumaným TKI je **PTK787/ZK222584 (vatanalib)**, který působí na úroveň receptorů pro VEGF-1, VEGF-2 a VEGF-3. Látka je testována v kombinaci s 5-FU/LV a irinotekanem nebo oxaliplatinou – studie CONFIRM-1 a CONFIRM-2 [4]. Dalšími TKI VEGFR jsou **ZD 6474** a **CEP-7055**, které dokončují klinické studie I. fáze.

**Endostatin** a **angiostatin** jsou dva endogenní inhibitory angiogenezy, které byly testovány na zvířecích modelech, a rekombinantní přípravky v klinické fázi I u lidí. Zjištěny byly jen mírné vedlejší účinky v podobě kožního exantému.

**Thalidomid** se vrací do zájmu výzkumu i jako inhibitor angiogeneze u různých nádorových onemocnění včetně kolorektálního karcinomu. Začíná se randomizovaná studie III. fáze, srovnávající irinotekan/5-FU/LV vs irinotekan/5-FU/LV plus thalidomid. Do středu zájmu se dostává i analog thalidomidu **Revimid**, který se jeví účinnějším a bezpečnějším.

### Látky ovlivňující EGFR

Je dobře znám význam receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) jako signál na různé úrovni karcinogeneze kolorektálního karcinomu [5]. Bylo zjištěno, že více než 50 % kolorektálních karcinomů (CRC) exprimuje EGFR. EGFR je intenzivně zapojen do buněčného dělení přes aktivaci buněčného cyklu (fosfoinositol-3 kináza – PI3K – proteinkináza), proliferaci (Ras-Raf-MEK-MAPK), transformaci (src-STAT3) a inhibici

apoptózy (PI3K-Akt). Ligandy tohoto receptoru mohou indukovat produkci VEGF. Vzhledem k tomu se hledaly různé cesty, jak EGFR ovlivnit. Mezi ně patří vývoj monoklonálních protilátek, inhibitorů tyrozinkinázy, a vakcín. V současnosti známe 3 monoklonální protilátky působící na EGFR. Jsou to **cetuximab**, **panitumumab (ABX-EGF)** a **EMD 72000**. Kombinace monoklonální protilátky cetuximabu s irinotekanem vedla k celkové odpovědi 23 % a mediánu 6 měsíců trvání odpovědi v klinické studii fáze II u 121 silně refrakterních pacientů s metastatickým CRC (6). Kombinace 5-FU/LV/irinotekan s cetuximabem se nyní zkouší u nepředléčených pacientů se stejným rozsahem postižení CRC. Další randomizovaná klinická studie fáze III EXPLORE porovnává kombinaci FOLFOX4 s nebo bez cetuximabu u pacientů s imunochemicky pozitivní expresí EGFR. EPIC studie III. fáze EPIC pak porovnává účinnost irinotekanu a kombinace irinotekanu s cetuximabem. Výsledky jsou zatím jen velmi předběžné.

Další monoklonální humanizovaná protilátka proti EGFR EMD 72000 a lidská monoklonální protilátka ABX-EGF jsou rovněž středem pozornosti klinických studií [7,8]. Probíhají klinické studie I/II fáze. ABX-EGF má větší afinitu k EGFR než cetuximab.

Inhibitory tyrozinkinázy, jako je **gefitinib** a **erlotinib**, se rovněž u pacientů s CRC zkoušejí [9,10]. Mezi další zajímavé zkoušené látky z této skupiny patří i **EKB-569** – ireverzibilní inhibitor EGFR a HER-2 a **CI-1033** – blokující EGFR, erbB2, erbB3, erbB4. Dosavadní výsledky na malých souborech však neukazují na signifikantní účinnost. Výsledky klinického zkoušení fáze I/II ukazují však na dobrou snášenlivost. Zkoušejí se i kombinace duálního ovlivnění EGF receptoru, a to i již v první linii. Výsledky dosud nejsou k dispozici.

### Závěr

Uvedený souhrn nových poznatků vede v klinické praxi ke zlepšení kvality života, prodloužení doby do progresu a konečně i prodloužení celkového přežití např. u metastatického CRC. Navzdory tomu, že je evidentní nutnost dalšího specifického výzkumu nových biologických látek, je rovněž jasné, že populace, která je nejvíce postižena kolorektálním karcinomem, tj. lidé starší 65 let, bude vyžadovat i intenzivnější preventivní programy, které budou moci odhalit onemocnění dříve, než bude náročná cytostatiká léčba potřeba. Jakékoli léčebné zásahy v tomto věku působí na fyziologické funkce jedince, proto jejich minimalizace může jen prospět. Nepochybně je, že v průběhu poslední dekády se léčebné možnosti kolorektálního karcinomu výrazně zlepšily. Téměř se zdvojnásobilo přežití z 12 na přibližně 20 měsíců u metastatického onemocnění. Je ale třeba mít i nadále na paměti, že metastatické onemocnění je nevléčitelné a dosavadní výsledky terapeutických snah vedou jen k prodloužení kvalitního života.

### Literatura

1. Hurwitz H, Fehrenbacher T, Cartwright T et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): results of a Phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 906.
2. Miller LL, Elfring GL, Hannah AL et al. Efficacy results of a Phase I/II study of SU5416 (S) 5-fluorouracil (F)/leucovorin (L) relative to results in random subsets of similar patients (Pts) from a Phase III study of irinotecan (C) F/L or F/L alone in the therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 144a.
3. Rosen L, Mulay M, Long J et al. Phase I trial of SU011248, a novel tyrosine ki-



nase inhibitor in advanced solid tumors (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 191.

4. Trarbach T, Schleucher N, Riedel U et al. Phase I study of the oral vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor inhibitor PTK87/ZK 222584 (PTK/ZK) in combination with irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 285.

5. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. J Clin Oncol 2001; 19(18 Suppl): 32S-40S.

6. Saltz L, Rubin M, Hochster H et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan

(CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 3.

7. Tewes M, Schleucher N, Dirsch O et al. Results of a Phase 1 trial of the humanized anti epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody EMD 72000 in patients with EGFR expressing solid tumors (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 95a.

8. Figlin RA, Belldegrun AS, Crawford J et al. ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (mAb) in patients with advanced cancer: Phase 1 clinical results (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 35A.

9. Townsley C, Major P, Siu LL et al. Phase II study of OSI-774 in patients with metastatic colorectal cancer (abstract). Eur J Cancer 2002; 38(Suppl 7): S57.

10. Grunwald V, Hidalgo M. Development of the epidermal growth factor receptor inhibitor Tarceva (OSI-774). Adv Exp Med Biol 2003; 532: 235-246.

*prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.*

*www.mou.cz*

*e-mail: vyzula@mou.cz*

*Doručeno do redakce: 23. 10. 2006*

# Léčba bolesti – neurofyziologické základy vjemu bolesti a základní pravidla léčby bolesti

Z. Adam<sup>1</sup>, P. Ševčík<sup>2</sup>, Z. Boleloucký<sup>3</sup>, L. Kalvodová<sup>1</sup>, J. Vorlíček<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologicko-onkologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jirí Vorlíček, CSc.

<sup>2</sup> Klinika anestezie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

<sup>3</sup> Psychiatrické oddělení nemocnice Svitavy, přednosta doc. MUDr. Zdeněk Boleloucký, CSc.

**Souhrn:** Bolest u onkologických pacientů má pravidelně charakter bolesti chronické. Ta představuje samostatné onemocnění organismu s důsledky v oblasti somatické i psychické. Bolesti u onkologických pacientů mají velmi často charakter kombinované bolesti somatické a neuropatické. Pro mírnění této bolesti je třeba komplexní přístup, pro který jsou nutné základní znalosti o patofyziologii bolesti a farmakologie analgetik. Základy patofyziologie bolesti v hloubce vhodné lékaře poskytující tuto léčbu a základní principy léčby bolesti jsou uvedeny v tomto textu.

**Klíčová slova:** chronická bolest – patofyziologie bolesti – nádorová bolest

## Treatment of pain – neurophysiological basis of pain and principles of pain therapy

**Summary:** Pain in oncological patients is invariably of a chronic nature. Pain in itself is a specific disease with somatic as well as psychic repercussions. Pain in oncological patients is often a combination of somatic and neuropathic pain. Pain relief requires comprehensive approach which cannot do without basic knowledge of pathophysiology of pain and pharmacology of analgesics. The article covers the basics of pathophysiology of pain to the extent necessary for doctors providing pain relief therapy, and the principles of such therapy.

**Key words:** chronic pain – pathophysiology of pain – cancer pain

## Úvod

Vnímání bolesti má velmi komplikovaný neuropatofyziologický mechanismus. Podrobná a hluboká znalost těchto pochodů není pro lékaře v praxi nezbytná. Z druhé strany však určitá obrysová představa pomáhá lékařům pochopit některé zásady farmakologické léčby bolesti. Proto považujeme za vhodné předložit čtenáři na úvod zjednodušené schéma neuropatofyziologie bolesti s vyznačením struktur, v nichž zasahují analgetika dostupná v roce 2006. Seznámení se s předloženým schématem je užitečné pro volbu vhodných kombinací dostupných léků. Zájemce o podrobnější poznání neurofyziologických

pochodů signalizace bolesti odkazujeme na publikace předního českého odborníka na toto téma, prof. Rokyty, citované v závěru části o léčbě bolesti.

## 1. Patofyziologie vzniku a vnímání bolesti

### 1.1 Látky vyvolávající bolest (alogenní látky)

Při zničení či poškození buňky a tkáně zánětem, nádorem či jiným mechanismem se uvolňují alogenní substance (ionty K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, serotonin, histamin, volné radikály, NO, puriny ve formě fosfátů, serotonin, tachykininy – substance P a neurokinin A, B, histamin, kininy – bradykinin, kallidin a T-kinin), které stimulují

nociceptory. Vjem bolesti také způsobují mediátory aferentních (substance P) anebo eferentních neuronů (acetylcholin), či látky dostávající se do tkáně z krve (bradykinin). Prokázaných či suspektních alogenních látek je ještě více, než uvádíme.

Klíčovou roli ve vnímání bolesti mají prostaglandiny. Vjem bolesti sice přímo nezpůsobují, zato jej výrazně zesilují a vůbec umožňují, aby vjem bolesti vznikl vlivem působení výše uvedených alogenních podnětů. Prostaglandiny (hlavně PGE<sub>2</sub>) zvyšují senzitivitu nociceptorů a zatahují do procesu hlášení bolesti další receptory, které by za normální koncentrace prostaglandinů bolest

vůbec nehlásily. Citlivost nociceptorů může být natolik zvýšená, že podnět, který v případě zdravé tkáně nevyvolává žádnou bolest, v případě poškozené tkáně s následným zánětem vyvolá bolest velmi intenzivní. Tento proces zcitlivění se označuje jako periferní senzitivace.

*Zde používáme terminologie doporučené prof. MUDr. Richardem Rokytou, DrSc. Senzitivace je termín pro neurofyziologické procesy, zatímco senzibilizace je termín pro imunologické pochody.*

Jako příklad zesílené bolestivé signalizace připomeneme všem známou zkušenost, že po spálení kůže na jižním slunci vnímáme běžně, dříve nebolestivé či dokonce příjemné doteky, náhle jako podněty velmi bolestivé.

Ze stejného důvodu se může stát, že chroničtí pacienti reagují s postupem času bolestivěji, než tomu bylo na počátku nemoci. Příčinou může být právě uvedené zcitlivění nociceptivního vnímání chronickým zánětem, a to nejenom na úrovni periferních tkání, jak bude dále vysvětleno.

Tak například na nociceptorech se nacházejí receptory pro bradykinin typu B1 a B2. Typ B1 se za fyziologického stavu na nociceptorech nevykazuje a k jeho expresi dochází až vlivem dalších cytokinů uvolněných při zánětu. B2 receptor je lokalizován jak na klidových nociceptorech, tak i v CNS. Zvyšující se exprese bradykininového receptoru B1 se podílí na intenzifikaci a chronifikaci bolesti v periferní tkáni vlivem chronického zánětu.

Inhibice COX-2 v místě zánětu tedy výrazně snižuje senzitivitu nociceptorů na algické podněty.

## 1.2 Primární nociceptivní neurony spinálních ganglií

Těla prvních nociceptivních (bolest hlásících) neuronů mají sídlo ve spinálních gangliích. Neurity těchto primárních senzitivních aferentů převádějí impulzy z receptorů pro bolest (nociceptorů) do míchy, kde se na úrovni zadních rohů přepojují

na sekundární senzitivní neurony. Některé nociceptory reagují na mechanické, termické i chemické stimuly (a jsou tedy nazývány polymodální), jiné reagují jen na stimuly jedné modality. Nervová vlákna převádějící bolest jsou málo myelinizovaná či nemyelinizovaná typu A $\delta$  a C. Bolest přenášená A $\delta$  vlákny má charakter jasné bolesti, zatímco bolest přenášená C vlákny je tupá a špatně lokalizovatelná.

## 1.3 Přenos bolestivého vzruchu na úrovni zadních rohů míšních

Zadní rohy míšní představují bránu, kterou musí nociceptivní signály projít, aby se dostaly do vyšších nervových center. V této bráně však dochází k významné modulaci signalizace bolesti, a to je ve smyslu jejího zvýšení, tak i snížení. Je možné zesílení signalizace (snížení prahu bolesti) či zeslabení signalizace (zvýšení prahu bolesti) do vyšších nervových center.

Dlouhodobě zvýšený přívod nociceptivních signálů způsobuje změny v této oblasti, v jejichž důsledku může nakonec docházet k signalizaci intenzivní bolesti do vyšších nervových center při málo bolestivém či nebolestivém vjemu, či dokonce i bez jakéhokoliv signálu z periferie.

Podkladem tohoto zesílení bolestivé signalizace na míšní úrovni jsou mechanismy tzv. **centrální senzitivace** nebo dochází dokonce k trvalejší **synaptické reorganizaci**. Na úrovni míšních rohů může jeden typ stimulů (taktilní kožní stimuly převáděné rychle vedoucími silně myelinizovanými vlákny) potlačit bolestivou aferentaci přicházející pomalu vedoucími bolestivými aferenty. Tento mechanismus je teoreticky popsán v tzv. vrátkové teorii (gate theory) a využívají jej některé stimulační metody léčby bolesti.

Dnes je již známo poměrně hodně z tohoto komplikovaného mechanismu, zájemcům o podrobnosti doporučíme knihu Freye et al, 2004,

zde jen uvedeme zjednodušený model.

Centripetální A $\delta$  a C vlákna primárních nociceptivních neuronů končí ve strukturách zadních míšních rohů. Nejznámější transmitery této etáže jsou substance P, glutamát a ATP. Zde jsou bolestivé impulzy přepojovány na centrálně vedoucí neurony, ale nejen to.

Nociceptivní aferentace je rovněž přes interneurony převáděna na neurony autonomního systému (zejména sympatiku) a na motoneurony, lokalizované v míše. Tyto spoje tvoří základ polysynaptických míšních reflexů. Tyto somatické obranné reflexy jsou zodpovědné za únikové reakce, jejichž úkolem je oddálit poškozenou část z dosahu noxy, třeba prst od horké plotny kamen. Při chronickém dráždění se však vlivem těchto reflexů trvale zvyšuje svalový tonus. Proto myorelaxancia mohou být také součástí léčby bolesti, jak je uvedeno v části o koanalgetících.

Souběžně se somatickými obrannými reflexy však vznikají na této úrovni i vegetativní reflexy (vazokonstrikce v kůži), což při akutním poranění zmenší krvácení, při chronickém dráždění způsobuje trofické problémy.

Těla sekundárních nociceptivních aferentů vedoucích informaci do vyšších etáží CNS jsou v zadních míšních rozích v laminae I a V. Jejich axony vedou cestou *tractus spinothalamicus* nebo *tractus spinoreticulothalamicus* do talamu, odkud jsou převáděny na další struktury.

Na úrovni zadních rohů míšních se však také zakončují descendentní modulační dráhy (*tractus corticospinalis a reticulospinalis*) z vyšších etáží centrálního nervového systému (kůry, talamu, kmenových jader), které inhibují bolestivou aferentaci. Uvedené přepojovací místo v zadních míšních rozích tedy představuje důležité centrum regulace, modulace a rozhodování.

Axony primárních nociceptivních neuronů jsou dále napojeny na buňčnou populaci neuronů zadních rohů míšních, v níž se po bolestivém signálu (přivedeném primárním nociceptivním neuronem) zvyšuje exprese a tvorba COX-2, a tím i prostaglandinů. Vzestup mRNA pro COX-2 v buňkách zadních rohů míšních po bolestivém podnětu na periférii byl experimentálně prokázán.

Produkty COX-2 zde – jako v případě periferních nociceptorů – aktivují a intenzivně posilují signalizaci bolesti do vyšších nervových center a aktivují synapse, které doposud se procesu hlášení bolesti nezúčastnily. To způsobuje, že původně nebolestivé podněty z okolí jsou signalizovány jako bolest.

Zvýšená produkce COX-2 v této oblasti je zodpovědná za rozšiřování zóny zvýšené nociceptivní senzitivity. Z praxe víme, že při bolestivém poranění na prstu (zlomenina) vnímáme bolestivě i normálně nebolestivé podněty ve větším okolí zlomeniny, kam již nedosahuje zánět, způsobený poraněním.

Rozšiřování areálu zvýšené citlivosti daleko za oblast poškozené tkáně již nelze vysvětlovat zvýšenou senzitivitou periferních nociceptorů. Lze ji vysvětlit zvýšenou senzitivitou neuronů lokalizovaných v míše, sousedících s neurony, do nichž přichází bolestivá signalizace přímo ze zlomeného prstu. Tyto neurony hlásí bolest nejen do vyšších center, ale také hlásí vjem bolesti do dalších buněk míchy, zapojených do míšních reflexů.

Opakované signály bolesti z této zóny hyperalgie mohou vést k pozitivnímu zpětnovazebnímu okruhu (circulus vitiosus), což je asi jeden z podstatných mechanismů regionálního bolestivého syndromu.

Blokáda COX-2 v etáži zadních rohů míšních snižuje tedy převod bolestivých signálů do vyšších center, a brání rozšiřování okrsku hyperalgie kolem místa poranění.

### 1.3.1 Neurofyziologické podklady chronické bolesti na úrovni zadních rohů míšních

Při velkém zjednodušení lze říci, že intenzivní dlouhodobější bolestivá signalizace z periferie do zadních rohů míšních způsobuje zásadní změny na úrovni mediátorové a později i synaptické (centrální senzitivace a synaptická reorganizace) v těchto buňkách, což vede k tomu, že nebolestivé signály z původního místa bolesti, jako je vjem chladu či doteku, jsou převáděny do vyšších etází jako bolestivé. S tímto je spojené také rozšiřování zóny hyperalgie z původního místa poranění na neporaněné sousední tkáně. Na chronifikaci bolesti se podílí snížení aktivity descendních tlumících drah. Proto je chronická bolest tak obtížně ovlivnitelná.

Podrobné poznání neuromolekulárních mechanismů, které krásně na schématech popisuje Freye, je základem doporučení blokovat bolest ještě před příchodem bolestivých signálů do zadních rohů míšních s cílem zamezit rozvoji těchto změn pod vlivem náporu algogenních signálů, které mohou vést k hyperalgezii. Je vhodné například provést již před operačním zákrokem dostatečnou nociceptivní blokádu pomocí analgetik, případně při přetrvávání bolesti po operaci či traumatu časné zahájit jejich včasné podávání. Při včasné zahájení léčby stačí menší dávka, než jaká je nutná po delší expozici bolesti, kdy již vznikly neuroplastické změny, směřující ke chronifikaci bolesti. Nedostatečně tlumená bolest po operaci zvyšuje pooperační morbiditu a mortalitu.

Když intenzita signalizace bolesti přestoupí práh bolesti, je signál převeden z prvního na druhý neuron (spinothalamický), který cestou *tractus spinothalamicus* vede signál výše. *Substantia gelatinosa* zadních rohů míšních je nejen místem, jsou signály bolesti nejen přepojovány na *tractus spinothalamicus*, ale také jsou převáděny přes přepojovací interneurony k laterálním

strukturám míchy a k motorickým jádrům předních rohů. Impulzy jsou přepojovány nejen na neurony stejného, ale i sousedních segmentů a jejich vegetativních a motorických neuronů.

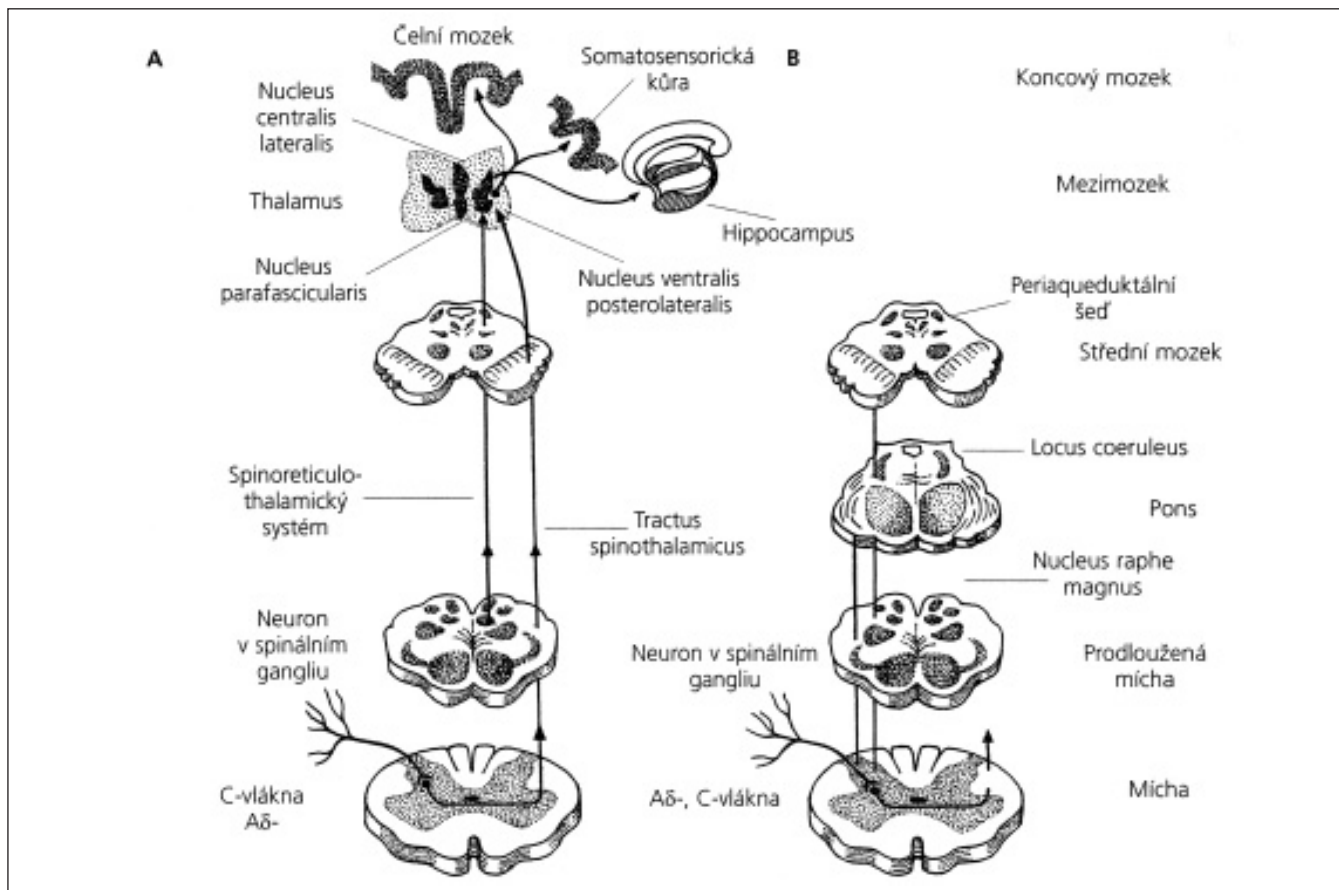
To vysvětluje zvýšené svalové napětí, například napětí břišních svalů při bolesti břicha. Těmito spoji jsou vysvětlovány také vegetativní projevy (poruchy cirkulace a pocení) a projekce bolesti do určitých areálů (Haddovy zóny), které jsou inervovány ze stejného segmentu.

Signalizace z nociceptorů a přepojení na visceromotorické neurony, které způsobí spasmus hladké svaloviny, mohou způsobit circulus vitiosus, neboť nociceptory hladké svaloviny jsou citlivé na kontrakce, což dále zintenzivňuje signalizaci bolesti z postižené oblasti.

Bombardování zadních rohů míšních bolestivými signály však způsobuje senzibilizaci a hyperreaktivitu také v sousedících nociceptivních synapsích a aktivaci dříve nefunkčních synapsí. To způsobuje rozšiřování zóny hypersenzitivity za oblast postiženou zánětem do oblasti zdravé tkáně, čímž vzniká také allodynie, pocit bolesti v podstatně širším okolí, než byl dotyk, které dlouho přetrvává i po ukončení vyvolávacího podnětu. V konečném stadiu může zde vzniknout jako důsledek chronického dráždění paměťová stopa, která i po vymizení bolestivého podnětu stále převádí do vyšších etází bolestivé signály při působení podnětů, které by za normálního stavu byly vnímány jako teplo či neškodný tlak (fáze chronicky zvýšení dráždivosti) a případně i bez nich.

### 1.4 Vzestupné vedení bolestivých impulzů z míšních rohů

Vzestupný spinothalamický systém (také neospinothalamický) končí v *nucleus ventralis posterolateralis* talamu. Odtud se bolest projikuje do somatosenzorické mozkové kůry. Spolu s talamem je tato část mozkové kůry



Obr. 1. Schematická znázornění nociceptivního systému.

#### A) vzestupné dráhy

Poškození tkáně dráždí nociceptory ve tkáni. Impulzy jsou vedeny nociceptivními aferentními vlákny (A $\delta$  a C vlákna) do spinálních ganglií, kde je tělo neuronu, a eferentním vláknem do zadních rohů míšních. Zde dochází k synaptickému přepojení na sekundární projekční neurony, jejich axony jdou cestou *tractus spinothalamicus* a *tractus spinoreticulothalamicus* do mozku. Přímý spinothalamický systém končí v *nucleus ventralis posterior lateralis* thalamu. Toto jádro projikuje informace dále do somatosenzorického kortexu.

Spinoretikulotalamický systém přes interneurony ve *formatio reticularis* směřuje do *nucleus centralis lateralis* a *parafascicularis* thalamu. Z této části vedou spoje do hipokampu a frontálního laloku.

#### B) sestupné, bolest tlumící dráhy

Synaptické přenosy mezi primárními aferentními nociceptivními vlákny a spinothalamickými neurony jsou inhibovatelné vlivem descendentních drah z *locus coeruleus* a z *nucleus raphe magnus*, částečně přímo, částečně přes interneurony *substantia gelatinosa*.

zodpovědná za vědomou percepci bolesti, jejich lokalizaci a intenzitu.

Dráhy vedoucí cestou *tractus spino-reticulothalamicus* (také paleospinothalamický systém) přepojují bolestivé informace do *formatio reticularis*, impulzy jsou převáděny do *nucleus centralis lateralis* a *parafascicularis* thalamu. Spinoretikulotalamický systém odpovídá za zvýšení bdělosti vlivem bolesti.

Stimulace drah ve *formatio reticularis* vede také ke stimulaci center, kte-

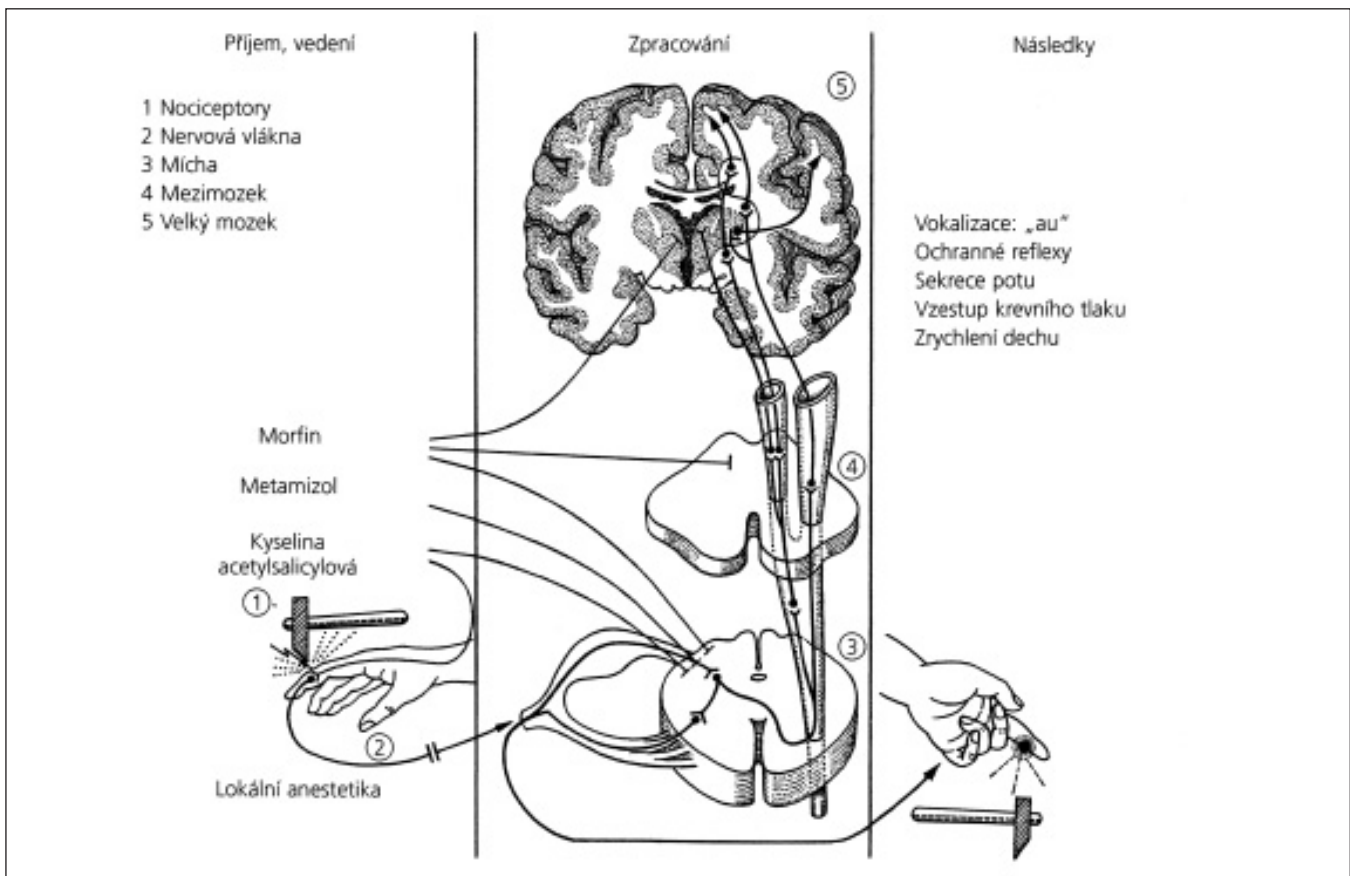
rá způsobují následující vegetativní reakce: vzestup tlaku a tepové frekvence vlivem zvýšeného sympatikonu a zvýšené pocení. Spojení s limbickým systémem (hipocampus) a frontální částí mozkové kůry umožňují afektivní hodnocení bolesti jako negativní prožitek.

#### 1.5 Descendentní systém tlumení bolesti

Přenos bolestivých impulzů z primárního neuronu na sekundární je mimo jiné ovlivňován centrálně pomocí des-

cententních vláken ze serotoninergního *nucleus raphe magnus*, které je aktivováno neurony z periaqueduktální šedé hmoty (*tractus corticospinalis*, *tractus reticulospinalis*). Drážděním této hmoty vzniká naloxonem antagonistická analgezie. Transmitterem těchto tlumících descendentních drah je serotonin a noradrenalin.

Uvedené tlumící dráhy aktivují v zadních míšních rožích v oblasti *lamina II* (*substantia gelatinosa*) opioidní (enkefalinergní dynorfinergní) inter-



Obr. 2.

1. nociceptor, 2. nervové vlákno, 3. mícha, 4. mezimozek, 5. mozek.

neurony. Ty po stimulaci produkují endorfíny a enkefaliny, které inhibují aktivitu spinotalamických interneuronů (brzdí hlášení bolesti do vyšších center). Enkefaliny výrazně brzdí uvolňování substance P a dalších excitačních neurotransmiterů a tím přenos signálu bolesti do vyšších nervových center z primárních na sekundární neurony.

Spinální či epidurální aplikace opioidů může snižovat vnímání bolesti inhibicí přepojování bolestivých signálů z primárních na sekundární neurony právě v zadních rozích míšních.

Stimulaci descendentních inhibičních drah se považuje za jeden z mechanismů analgetického působení antidepressiv.

Paralelně se systémem inhibičních serotoninových a noradrenalinových neuronů existuje ještě inhibiční systém GABA-ergních neuronů, který

má také velký vliv na vnímání bolesti a jeho ovlivnění se považuje za rozhodující pro léčbu chronické bolesti.

Apoptóza GABA-ergních (GABA =  $\gamma$ -aminobutyrum acid –  $\gamma$ -aminomáselná kyselina) neuronů v míšních rozích může způsobit těžké formy hyperalgie a alodynie a také spontánních bolestí. Podání antikonvulziv (GABA-ergní stimulace) způsobuje ve spinálních, ale i supraspinálních areálech vyhasnutí bolestivé stopy (paměti). To vysvětluje, proč má baklofen (ligand GABA-receptorů) tlumivý vliv na kaskádu nociceptivních impulzů z viscerální či somatické oblasti. Stimulační GABA-ergních receptorů tlumí bolest antikonvulziva (gabapentin, lamotrigin a další). Stejným mechanismem se vysvětluje také antinociceptivní působení midazolamu (preparát Dormicum), který také tlumí bolesti vazbou na GABA-receptor.

### 1.6 Genetické vlivy na vnímání bolesti

Z klinické praxe víme, že jednotlivé osoby velmi odlišně reagují na bolesti. Chceme připomenout, že to není pouze jejich psychickou povahou a hrdinstvím snášet či nesnášet bolesti, neboť tachykardii vlivem bolesti nelze vůlí nijak ovlivnit.

Experimentální práce prokazují individuální rozdílnou tvorbu působků, podílejících se na definitivním vjemu bolesti. Individuálně rozdílné vnímání bolesti musíme brát jako fakt a nedívat se tomu.

Schematicky je přenos bolesti znázorněn na obr. 1 a 2.

### 2. Dělení bolesti dle mechanismu jejího vzniku a délky trvání

Bolest lze rozdělit z hlediska patofyziologického mechanismu na nociceptivní a neuropatickou. Toto základní dělení má i léčebné dopady. Další, podrobnější členění, je možné

a bude dále také uvedeno, nemá však již tak zřetelně vyjádřenou souvislost se způsobem léčby.

## 2.1 Nociceptivní bolest

Nociceptivní bolest vzniká podrážděním normálně fungujících receptorů pro bolest (nociceptorů) umístěných v jednotlivých orgánech a tkáních. Nociceptivní bolesti lze dále dělit na viscerální a somatickou.

### 2.1.1 Viscerální bolest

Viscerální bolest vzniká v hrudníku, břiše anebo v pánvi při nadměrném roztažení dutých orgánů (koliky), dále při nedostatečném prokrvení srdce nebo hladké svaloviny (ischemická bolest) a také při zánětech.

Viscerální bolesti mají charakter difuzní, tupé, tlakové, při zánětlivých změnách i pálivé, špatně lokalizovatelné bolesti hluboko v organizmu. U některých nemocných se objevuje kolikovitě zesílené bolesti. Viscerální bolesti bývají velmi intenzivní a trvalé. Záchvaty kolikovitých bolestí naopak trvají jen několik minut a bývají při nich doprovodné vegetativní příznaky (pocení, nevolnost, zvracení).

Útrobní bolest se může projekovat i do povrchových oblastí (Headovy zóny) či do odpovídajícího myotomu a může být provázena hyperalgezií v hlubokých i kožních strukturách. Příkladem těchto bolestí jsou tupé, relativně lokalizovatelné bolesti u jaterních metastáz spojené s bolestivou hepatomegalií nebo kolikovitě bolesti při střevní obstrukci. Tyto bolesti jsou velmi obtížně zvladatelné, a proto je vhodné zvážit neurolytický postup.

### 2.1.2 Somatické bolesti

Jsou to bolesti kůže, svalů, kostí, periostu, šlach a fascií. V onkologii vznikají působením kostních nádorů, kostních metastáz, prorůstáním do kostí s následnými patologickými frakturami, infiltrací měkkých tkání, kompresí a infiltrací cév s jejich okluzí a poruchou prokrvení, vlivem

lymfedému, vlivem nekrotizujících nádorů sliznic a kůže s ulceracemi a perforacemi.

Somatické bolesti kostí a periostu jsou obvykle velmi dobře lokalizovatelné, somatické bolesti měkkých tkání jsou lokalizované méně přesně a mají tendenci k vyzařování.

Do oblasti somatických bolestí patří pseudoradikulární bolesti, což jsou bolesti napodobující svým vyzařováním pravé radikulární bolesti; na rozdíl od bolestí vznikajících postižením kořenů vznikají iritací nociceptorů mimo kořeny a liší se rovněž nedodržováním hranic typických pro bolesti radikulární. Příkladem může být bolest, vyzařující do stehna až ke koleni, při osteonekróze v oblasti kyčelního kloubu.

## 2.2 Neuropatická bolest

Vzniká přímým drážděním nervového vlákna nebo centrálních nervových drah neboli je generována nervovým systémem, poškození tkáně není podmínkou jejího vzniku. Dle místa poškození nervového systému se dále dělí na periferní a centrální.

### 2.2.1 Subjektivní údaje pacienta s neuropatickou bolestí

Neuropatická bolest má charakter vystřelující, lancinující, palčivé, žhavé bolesti. Její intenzita stoupá při únavě a při emocích. Neuropatické bolesti se obvykle také zhoršují v noci a v klidu. Neuropatická bolest obvykle sleduje distribuci nervů. Neuropatické bolesti mohou mít dvojitý charakter:

- náhlá záchvatovitá bolest, která bleskově vystřeluje či má charakter bodavé bolesti neuralgiformní,
- trvalá neuropatická bolest, která má charakter dysestezií, parestezií končetin, pálivé bolesti, hyperalgie a allodynie.

### 2.2.2 Klinický náález při neuropatické bolesti

Neuropatická bolest je provázena charakteristickými změnami cití (na-

příklad hypstezie). Při lehké nebolestivé stimulaci kůže můžeme vyvolat silné dysestezie a alodynie, které trvají déle než vyvolávající podnět. Bývají přítomny poruchy hybnosti různého rozsahu, jsou změněny reflexy.

V méně častých případech zjišťujeme současné poškození inervace sympatickými nervovými vlákny, což způsobuje pálení, poškozuje trofiku kůže, způsobuje otoky a změny teploty na příslušných končetinách. Ke zhoršení bolestí, zprostředkovaných sympatikem, dochází při pohybech a místním tlaku. Jsou přítomny doprovodné edémy, které se podílejí na rozvoji bolesti.

V onkologii je obvyklé, že u jednoho pacienta se obvykle kombinují obyčejné základní patogenetické typy bolestí: nociceptivní bolest vznikající změnami ve tkáni postižené nádorovým procesem a neuropatickou bolestí (která je často přítomna zejména v pozdějších stádiích nádorového onemocnění) při postižení nervového systému při kompresi nervových struktur, jejich postižením chemoterapií, radioterapií, sekundárními karcinomy, metabolickými a endokrinními změnami či změnami charakteru senzitivace a synaptické reorganizace na úrovni např. zadních rohů míšních při chronické a nedostatečně blokované nociceptivní bolesti.

### 2.2.3 Periferní neuropatická bolest – její příčiny

Periferní neuropatická bolest vzniká poškozením nervových vláken patologickým procesem, např. mechanickým útlakem (ompresivní neuropatie), exogenní noxou (radiací, chemicky apod) nebo endogenními změnami (metabolicky, endokrinně, karcinomy apod).

Poškození nervů lze objektivizovat některými neurofyziologickými, psychofyziologickými, histologickými a histochemickými metodami. Standardní EMG prokáže postižení silně myelinizovaných, rychle vedoucích

senzitivních vláken, které obvykle doprovází poškození tenkých vláken typu A $\delta$  a C, které hrají v percepci bolesti hlavní roli. Při izolovaném poškození tenkých vláken je však nutné použít speciální vyšetřovací techniky (testování termického prahu, stanovení hustoty intraepidermálních nervových vláken metodou kožní biopsie).

Nejčastějšími příčinami periferní neuropatické bolesti je pásový opar, operace, amputace, nádorová infiltrace, radioterapie, neuralgie trigeminu, diabetes mellitus a alkoholismus. V onkologii jsou nejčastější následující případy neuropatické bolesti:

- brachiální plexopatie u nádoru prsní žlázy
- lumbosakrální plexopatie u nádoru konečníku nebo děložního čípku
- poškození hlavových nervů při nádorech v oblasti hlavy a krku
- bolesti u postmastektomického syndromu jsou převážně neuropatického původu. Začínají za týdny až měsíce po radikální mastektomii s exenterací axily. Jedná se o silné až nesnesitelné trvalé bolesti pálivého, vrtavého nebo stahujícího charakteru. Bývají lokalizovány na přední straně hrudníku s vyzářováním do axily a na mediální stranu paže. V postiženém úseku jsou přítomny dysestezie.
- poradiační neuropatické bolesti se objevují za 6 až 12 měsíců po ozáření nervové pleteně a bývají spojeny s otokem příslušné končetiny. Bolesti vyzárají distálně do lokte či kolena.
- deafferentační bolest (fantomová)
- bolest s výrazným podílem sympatoadrenergního systému (komplexní regionální bolestivý syndrom)

V rámci neuropatické bolesti se používají specifické termíny. Pojmy končící slovem *-estezie* se vztahují na vjemy, které vznikají spontánně či na základně nebolestivých vjemů (například dotyk kůže). Pojmy končící

na *-algezie* se vztahují ke vjemu bolestivého podnětu:

- hyperestezie – zvýšená citlivost na jakýkoliv podnět
- hypostezie – snížení citlivost na jakýkoliv podnět
- anestezie – nepřítomnost vnímání jakýchkoliv podnětů
- disestezie – spontánní, nebo ne vlivem vnějších podnětů vzniklé abnormální nepříjemné pocity
- parestezie – abnormální vnímání bez nepříjemného charakteru
- hyperalgezie – zvýšené vnímání bolesti po bolestivém podnětu
- hypoalgezie – snížení vnímání bolesti po bolestivém podnětu
- analgezie – chybějící vnímání bolestivého podnětu
- allodynie – bolest vychází z podnětu, který jinak bolesti nevyvolává, například dotyk, pohazení a přetrvává delší dobu než vyvolávající podnět.

#### 2.2.3.1 Anaesthesia dolorosa

Trvalá pálivá a píchavá bolest v oblasti hypo- až anestezie, jejíž nervové zásobení bylo přerušeno vlivem nemoci, poranění či ošetření. Příkladem může být neurolytická blokáda somatického nervu, například stav po léčbě neuralgie trigeminu s pocitem bolesti v oblasti, z níž byla přerušena bolestivá signalizace vlivem zákroku na nervu, nebo fantomová bolest, které se objevuje až v 70 % případů.

#### 2.2.3.2 Deafferentační bolesti

Bolest, podobná anestesia dolorosa, patří k centrálnímu typu bolesti, neboť je vyvolána přerušením aktivity periferního nociceptivního neuronu. Příčinou je spontánní zvýšená aktivita míšních neuronů. Bolesti, vznikající drážděním pahýlů periferních nervů, se to této kategorie neřadí, ty patří do skupiny anestesia dolorosa.

#### 2.2.3.3 Neuralgie

V angloamerické jazykové oblasti se termín používá k popisu bolesti v průběhu nervu nezávisle na typu

bolesti. V německé jazykové oblasti se pod pojmem neuralgie rozumí navíc paroxyzmální charakter bolesti. Příkladem může být vyzářující bolesti při kompresi nervového kořene nádorem. K tomuto typu může patřit posttorakotomická bolest, ale také neurogenní bolest v ozářené oblasti, vzniklá fibrotickými změnami v těsném okolí nervu.

#### 2.2.3.4 Radikulární bolest

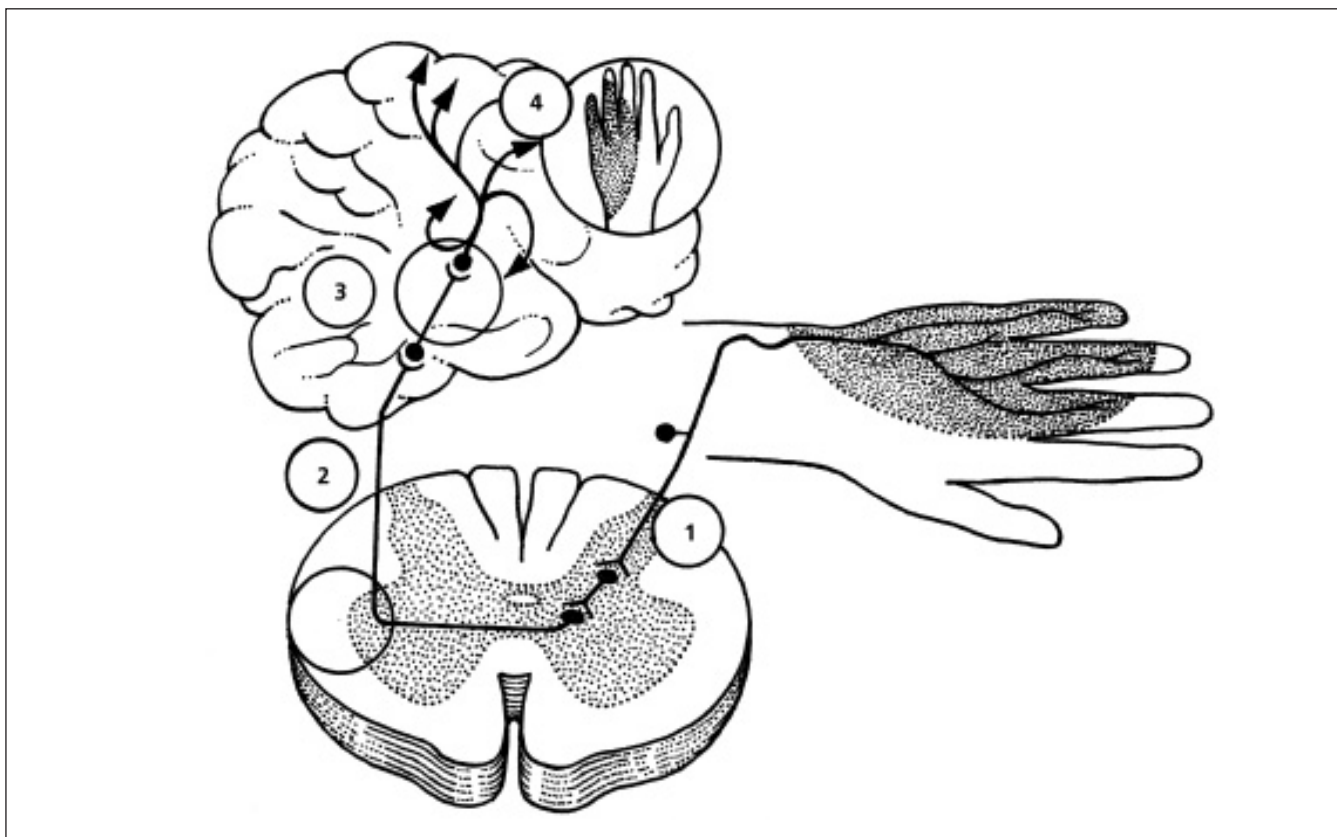
Jde o projikovanou bolest spojenou s drážděním či poškozením nervového kořene. Je obvykle spojena s hypo- nebo anestezii v určitém dermatomu a při současném poškození ventrálního motorického kořene i parézou či plegií inervovaných svalů. Zakašláni, břišní lis, kýčání způsobuje zhoršení bolesti. Příkladem je bolest při herniaci intervertebrálního disku či při kompresi kořene obratlem destruovaným nádorem.

#### 2.2.3.5 Komplexní regionální bolestivý syndrom (CRBS)

Synonymem je označení reflexní sympatická dystrofie, algodystrofický syndrom apod. Jde o trvalou bolest v inervační oblasti periferních nervů, která je spojena často s allodynii. V pokročilém stadiu jsou tyto bolesti provázeny funkční poruchou vegetativního systému se změnou prokrvení, potivosti i trofiky. Může vzniknout bez předchozího poranění (CRBS I. typu) – např. při infiltraci plexus brachialis tumorem, nebo po poranění periferního nervu, často nevýznamném (CRBS II. typu). V částech stadií CRBS je v postižené oblasti otok a hyperemie, spolu s pálivými bolestmi typu alodynie a hyperestezie. Dále pacienti uvádějí pocit tepla nebo chladu, poruchu prokrvení, změny potivosti. Vyšetření prokáže trofické poruchy hlubších struktur (svalů, šlach kostí, kloubů).

Podrobná patogeneze této poruchy není zcela jasná. Předpokládá se jak chronifikace bolesti v zadních rozcích míšních, tak podíl overexpresy





**Obr. 3. U chronické bolesti s alodynií dochází při dotyku jednoho místa na kůži ke vnímání bolesti v sensorickém kortexu v širší oblasti a tato bolest může přetrvávat i po vymizení původní příčiny (1 bolest vedoucí nervová vlákna, 2 tractus spinothalamicus, 3 intratalamická centra pro zpracovávání bolestivé signalizace, 4 sensorický kortex).**

bradykininových B1 receptorů v periferních nociceptorech a také podíl neuropatického mechanismu bolesti.

Na vjemu bolesti se v některých případech dále podílí sympatický nervový systém, takže sympatektomie, nebo  $\alpha$ -adrenergní blokáda, zmenšuje intenzitu bolesti. V jiných případech se na trvání bolesti podílí  $\alpha$ - a  $\gamma$ -motoneurony, které zvyšují svalový tonus. Schemicky je mechanismus chronické bolesti s alodynií na obr. 3.

#### 2.2.3.5 Centrální neuropatická bolest

Téměř vždy je průkazné poškození CNS a spinothalamického systému, například ischemická cévní mozková příhoda či jiné poškození CNS (syringomyelie, míšní poškození, roztroušená mozková skleróza). Do skupiny centrálních bolestí patří i deafferentační bolest uvedená výše.

#### 2.3 Psychogenní bolest

Největším problémem pro lékaře jsou neúspěchy při léčbě bolesti u nemocných, u nichž je bolest psychosomatického původu. Pro tyto stavy se používá termínu somatoformní bolestivá porucha dle mezinárodní klasifikace psychických poruch.

Tito pacienti obvykle udávají trvalé mučivé bolesti, které nelze vysvětlit patofyziologickým procesem nebo tělesnou poruchou.

Tato bolest se objevuje ve spojení s psychosociálními problémy a emočními konflikty. Osoby postižené somatoformní bolestivou poruchou popisují tyto bolesti v oblasti hlavy, srdce, žaludku a břicha, v oblasti genitálií, ale velmi často také v oblasti páteře.

Vlastní psychické či psychosociální příčiny bolesti nejsou pacientem přiznány či jsou vědomě potlačovány. Tyto osoby se velmi zdráhají při-

jmout pravou diagnózu a pořád se dožadují dalších a dalších vyšetření s cílem objektivizovat zdroj bolesti.

Je samozřejmé, že je velmi nebezpečné předčasně označit subjektivní potíže pacienta za psychosomatické, neboť toto označení znejistí pacienta i lékaře a může vést k nedokončení diagnózy. Nicméně pokud po delší době vyšetřování se nenalezne ani příčina těchto potíží a ani se nedostaví účinek analgetické léčby, je vhodné na tuto možno pomýšlet.

Na možnost psychosomatické bolesti poukazují známky larvované deprese, u níž jsou příznaky deprese v pozadí, zatímco bolesti jsou v popředí. Intenzita bolesti obvykle souvisí s intenzitou psychické zátěže.

#### 2.4 Akutní a chronická bolest u onkologických nemocných

Z hlediska trvání lze bolest rozdělit na akutní a chronickou. Akutní bo-

lest vede ke znehybnění postižené části těla a přispívá tak k diagnostice a k hojení. Chronická bolest ztrácí význam varovného signálu. Chronická bolest vede k další senzibilizaci nociceptorů, případně k dysregulaci v oblasti sympatických či motorických vláken, což zesiluje intenzitu bolesti.

#### 2.4.1 Bolest bazální a bolest průlomová

Přibližně u 2/3 onkologických nemocných se objevují vedle stabilních klidových bolestí tzv. průlomové, synonymem epizodní bolesti (break-through pain, incident pain). Bazální bolest se léčí trvalým podáváním dlouhodobě působících analgetik, průlomová bolest vyžaduje dodání dalších, krátkodobě působících analgetik.

Dělení bolestivého vjemu na bolest bazální a bolest průlomovou (např. při odeslání na RTG při mnohačetných patologických frakturách) má zásadní dopad pro léčbu. Bolest bazální se snažíme tlumit stabilní plazmatickou hladinou analgetik, pro případ průlomové bolesti pacienta vybavujeme krátkodobě působícími analgetiky, která by si měl vzít před podnětem, který zesiluje bolesti (např. před bolestivou manipulací).

### 3. Psychické základy vnímání bolesti, vyjádření bolesti a léčba bolesti

Vjem bolesti je subjektivní, psychologický fenomén, který souvisí sice s neurofyzilogickou signalizací nocicepce, jak je výše uvedena. Na druhé straně však víme, že silné bolesti mohou existovat i bez poškození tkáně a také víme, že poškození tkáně může být v určitých situacích bez subjektivního vnímání bolesti a také víme, že vjem bolesti může přetrvávat i po vymizení příčiny.

Bolest je individuálním prožitkem každého člověka, který není objektivně měřitelný. Okolnosti vzniku bolesti, vědomé zhodnocení významu bolesti a situace jejího vzniku

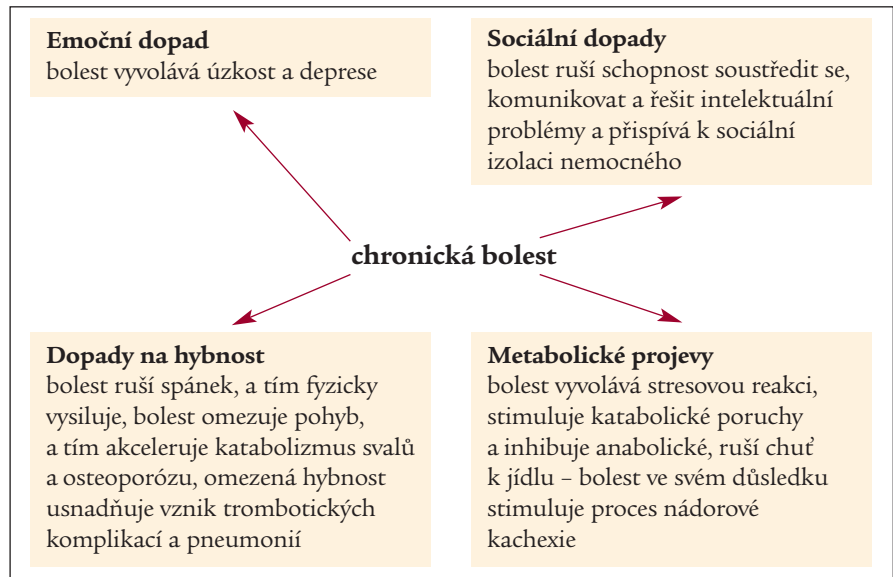


Schéma 1. Rozměry bolesti.

mohou intenzitu vnímání bolesti jak zesílit, tak utlumit. Dokonce v některých životních situacích – podávání maximálního výkonu, neboli situace s akutním stresem, mohou pocit bolesti zcela utlumit (stresová analgezie). Odvedení pozornosti od bolesti může vnímání bolesti zmenšit, stejně tak placebo může bolest zmenšit.

Naproti tomu vnímání bolesti zesilují negativní emoce: konflikty v rodině, nespokojenost s dosavadním průběhem života, nespokojenost v zaměstnání, finanční i emoční ztráty, strach a pocit opuštěnosti rodinnou a přáteli. Vnímání bolesti samozřejmě zesiluje reaktivní deprese.

#### 3.1 Patofyzilogické a psychické důsledky chronické bolesti u onkologických pacientů

Bolest u onkologických onemocnění má charakter chronické bolesti, která má obvykle tendenci k postupné progresi. Bolest je hluboký negativní emoční prožitek, který nepříznivě ovlivňuje pacienta s maligním onemocněním. Negativním dopadem není jen to, že to moc bolí, ale další důsledky:

- bolest ruší spánek, a tím vysiluje pacienta
- bolest snižuje jeho schopnost se soustředit, řešit intelektuální problémy, ale i komunikovat s okolím,

a tím přispívá k sociální izolaci pacienta

- bolest neustále připomíná přítomnost choroby, zvyšuje jeho úzkost, deprese, izolaci, beznaděj a tyto emoce opět zvyšují vnímání bolesti
- bolest má však i své patofyzilogické projevy. Aktivuje stresovou reakci cestou kůry mozkové – hypotalamu – hypofýzy a nadledvin. Výsledkem je vyplavení katecholaminů, adrenokortikotropinu, glukokortikoidů a mineralokortikoidů. Současně je stimulována tvorba dalších stresových hormonů, vazopresinu, somatotropního hormonu a glukagonu.
- bolest způsobuje zvýšení srdeční frekvence a minutového objemu, dále vazokonstrikci na periférii a ve splachnické oblasti, to může mimo jiné zvyšovat krevní tlak a zatěžovat oběh.
- bolestí vyvolaná stresová reakce vede samozřejmě k metabolickým změnám, zvyšuje se plazmatická koncentrace glukózy a mastných kyselin, ale i viskozita krve.
- vlivem aldosteronu je zvýšeno vylučování draslíku a sníženo vylučování sodíku,
- chronická bolest je spojena se ztrátou chuti k jídlu. To spolu s imo-

bilizací může přispět k atrofii svalů a k odvápnění kostí, zvýšit pravděpodobnost žilních trombóz a embolií.

- bolest v oblasti hrudníku zmenší dýchací pohyby, a tím přispěje ke vzniku pneumonie.

Všechny zde uvedené rozměry bolesti jsme se snažili zachytit do schématu 1.

Výčtem těchto několika souvislostí mezi bolestí a zhoršováním celkového stavu nemocného chceme jenom připomenout, jak důležité je udělat vše možné k odstranění nebo alespoň zmenšení intenzity bolesti.

Bolest může být prvním příznakem maligního onemocnění (např. bolest páteře u mnohočetného myelomu), ale není to pravidlem. Dle publikovaných epidemiologických odhadů se vyskytuje bolest v časném stadiu maligního onemocnění jen u 1/3 všech pacientů s maligní chorobou. Lékaři, kteří se setkávají s pacienty v počátku nemoci (např. operatěři), mohou nabýt mylného dojmu, že bolest u těchto nemocných není častá. V pokročilém stadiu však trpí bolestí asi 70 % pacientů a v konečné (terminální) fázi nemoci asi 90 % onkologicky nemocných.

### 3.2 Psychické následky chronické nádorové bolesti

Psychická komponenta prožitku bolesti je obzvláště významná u pacienta s nádorovou bolestí, neboť pacient ví, že tato nemoc ohrožuje jeho tělesnou, psychickou a sociální integritu.

Je důležité si uvědomit, že intenzita uvědomování si maligní nemoci přímo souvisí s intenzitou bolesti. Bolest neustále připomíná přítomnost onkologického onemocnění a jeho progresi. Vjem bolesti způsobené nádorem často zcela pohltí pozornost pacienta a zúží jeho myšlení a prožívání pouze na tuto nemoc, která jej ohrožuje. Fyzická a psychická bolest pak dominují v myšlenkách nemocného.

Při nedostatečně léčbě bolesti se zesiluje pocit bezmocnosti proti bolesti a strach z dalších atak bolesti, a tím pacient ztrácí jakékoliv naděje na zlepšení. Deprese, rezignace a bezradná apatie jsou důsledkem těchto bolestí a dále zesilují vnímání bolesti, tvoří tak takzvaný *circulus vitiosus*, uzavřený kruh nebo spíše spirálu nádorové bolesti. Bolest vyvolává strach, zoufalství, beznaděj, emoční uzavřenost, osamělost, depresi, nespavost, vyčerpání a to dále zesiluje vnímání bolesti. K tomu se připojuje vegetativní komponenta zmíněná výše.

Tak jak nemocný člověk pozoruje úpadek tělesné kondice, snižuje se jeho pocit sebevědomí, začíná převažovat pocit méněcennosti oproti zdravým lidem, mučí jej myšlenky na to, že se stává přítěží svým blízkým. To způsobuje vysilující nespavost a snižuje jeho odolnost. Nemocný člověk se stále více a více uzavírá a přestává sdělovat svému okolí prožívané bolesti.

Zoufalství z neztišitelné bolesti také často žene pacienty od jednoho lékaře k druhému a nezřídka i k šarlatánům. Zhoršování bolestí může učinit život tak dalece nesnesitelným a vést ke vzniku myšlenek na předčasnou smrt.

### 3.3 Individuální zpracování nemoci a psychické obranné mechanismy

To, jak člověk prožívá maligní onemocnění, závisí na individuálním psychickém stavu a na vrozených osobních vlastnostech člověka. Individuální charakter nemocného, jeho schopnost více či méně organizovat a řídit vůli běh svého života, volně ovlivňovat svoje pocity, mohou zesílit či přitlumit vnímání bolesti. Někteří lidé často vlastní vůli překonávají zdánlivě nepřekonatelné tělesné problémy a snaží se udržet aktivní způsob života, jsou schopni s obdivuhodnou silou bojovat s nemocí. Jiné osoby se při stejném postižení stáhnou do pasivity.

Pocit strachu je přirozený a postihuje všechny osoby s maligními chorobami. Strach má však potenciál zesílovat vnímání bolesti.

Zesílení strachu je v mnoha případech výrazem narušené komunikace nemocné osoby s okolím.

Pacienti s větší mírou strachu jsou často na klinikách vnímáni jako osoby obtěžující personál svými četnými dotazy. Tito pacienti jsou však velmi vnímaví a případná neznalost, nejistota či nevhodná odpověď a hlavně neochota a hulvátství personálu je dále znejistí a zvýší míru strachu.

Strach je někdy způsoben nedostačným objasněním a vysvětlením nemoci a její léčby. Vhodná komunikace může jeho intenzitu snížit.

Strach může být tak intenzivní, že zákonitě vyvolá příslušné obranné mechanismy, neboť „nemůžeme se dlouze dívat do slunce a stejně se nemůžeme dlouze dívat smrti do očí“, jak uvádí Geisler. Nejběžnější lidskou je obranou je nalhávání si či potlačení negativní informace či vytváření iluzí (nikdy jsem se necítil lépe než nyní).

Určitou pomocí ve zpracování strachu může být racionalizace problému (mám 75% naděje, že se neobjeví metastázy).

Musíme zdůraznit, že strach nelze odstranit zatajením informace a stejně nelze strach odstranit necitelným informováním. Míra informování nemocného by se měla vždy řídit individuální potřebou „vědět“ každého nemocného. Otázky, které nejsou vyřknuty, nemají být zodpovídaný. Dále platí obecná poučka psychologů, že člověk si má rozmyslet, jaké otázky položí, aby snesl jen pozitivní, ale i negativní odpověď na tuto otázku.

Pacienti potvrzují, že ohleduplné sdělení diagnózy a vysvětlení všeho potřebného zmenšuje strach. Přitom je povinností lékaře pomáhat pacientovi ve zpracování této informace, tím v získání jistoty. Nemocná osoba by měla poznat, jak uvažuje je-

ho lékař, lékař by měl poznat emoce a reakce nemocného. Tak by se mohl zmenšit strach nemocného a často i intenzita vnímání bolesti.

V této souvislosti je třeba připomenout, že pokud se dá fyzická bolest velmi významně potlačit či zmírnit, pak psychické utrpení spojené se smrtelnou chorobou je v myslí, v paměťové stopě pacientova myšlení přítomno trvale. Toto utrpení se dá zmírnit také, psychofarmaky, ale hlavně odborně vedenou psychoterapií, která užívá kupř. hlubokou relaxaci, autogenní relaxaci, hypnózu.

### 3.4 Placebo účinek jako případ kognitivně řízeného vnímání bolesti

Nejen sám medikament, ale hlavně lékař, který jej podá, působí jako placebo. Vztah mezi pacientem a ošetřujícím lékařem má účinek podobný placebo. Verbální i neverbální komunikace ošetřujícího personálu může posílit jak pozitivní, tak negativní placebo efekt. To je nutné si uvědomit a s tím vědomím přistupovat k nemocnému. Stejně jako ve vyspělém světě, tak i u nás by měli zdravotníci na všech stupních absolvovat několikrát za svou profesní kariéru kvalitní výcvik v komunikačních technikách.

Co se týká podání vlastního placebo, je to sice také možné, ale je třeba počítat s tím, že náhodné zjištění pravdy poškodí důvěru nemocného člověka v ošetřujícího lékaře.

### 3.5 Základy psychoonkologické léčby nádorové bolesti

Základem přiměřené léčby bolesti je komplexní diagnostika jejich příčin. Je nutno neposuzovat jenom mechanickou příčinu bolesti, lokalizaci, intenzitu, ale také to, jak nemoc mění další osud nemocného. Ošetřují lékař musí také zhodnotit, jak pacient kognitivně zpracoval přítomnost nemoci, míru deprese, úzkosti a strachu spojeného s dalším průběhem nemoci, rodinnou situaci, sociální zázemí pacienta i jeho nejbližších.

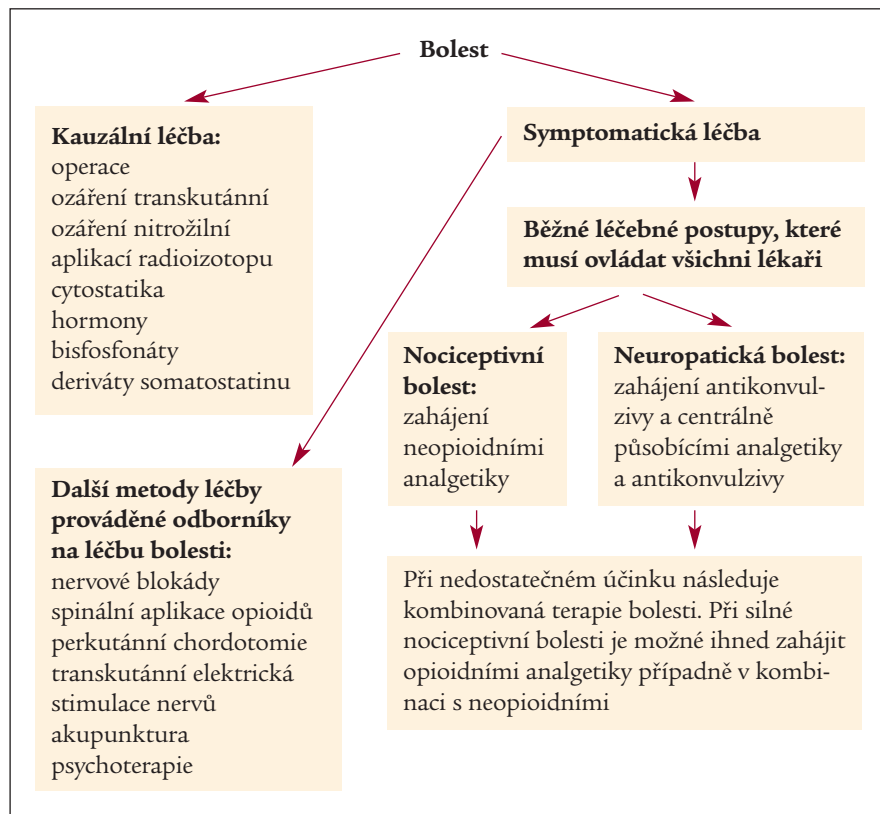


Schéma 2. Možnosti léčby bolesti.

Každá léčba bolesti musí v sobě obsahovat především tlumení symptomů, ale měla by jít až k hlavnímu lidskému problému nemoci. Představu, že jedním lékem vše upravíme, se podaří uskutečnit málokdy. Míra kognitivního zpracování základní nemoci může mít důležitý vliv na intenzitu vnímání bolesti, a to musí odrážet i komplexní léčebné úsilí. Bolest onkologického pacienta je komplexní, má svojí psychogenní i somatogenní složku, a tedy jedině komplexní léčba může být úspěšná.

Soustředili jsme se dosud na diádu pacient – lékař a zvládání onkologické bolesti v jejich součinnosti. Je však třeba důrazně připomenout, že při eliminaci bolesti se účastní nejen lékař, ale především celý ošetřovatelský tým zdravotních sester, dietních sester, fyzioterapeutů, klinického psychologa, sociální pracovnice. Všichni ti svou odborností, předpoklady obětavosti, vstřícnosti, předvídativosti dokážou velmi účinně zamezit pacientově bolesti.

Primárním cílem je vytvoření solidního vztahu mezi nemocným člověkem a lékařem.

Léčebné úsilí se musí soustředit na doprovázení nemocného v průběhu nemoci, na snižování intenzity vnímání izolovanosti, osamělosti, strachu, úzkosti, pocitů bezmoci a beznaděje. Je důležité dávat nemocnému naději a odvalu překonávat nepřízeň osudu a také pomáhat nemocnému akceptovat negativní skutečnosti a pocity. **Léčit se má nemocný člověk s bolestí, a nikoliv bolest sama.**

## 4. Obecná pravidla diagnostiky příčin bolesti a její léčby

### 4.1 Hledání příčiny bolesti a možnosti kauzální léčby (podávání analgetik je přiznání, že není možnost kauzální léčby)

I bolest vyžaduje určitý diagnostický proces. Cílem této diagnostické rozvahy je zjistit, co bolí a proč to bolí, aby bylo možné stanovit nejvhodnější léčbu. Nejlepší pro pacienta je, pokud se podaří nalézt příčinu bolesti,

kteřou by bylo možno odstranit chirurgickým či jiným výkonem (např. stomatologická léčba bolestivého zubu). V případě, že odstranění příčiny bolesti není možné, je jediným možným řešením tlumit bolest i při ponechání vlastní příčiny bolesti.

Onkologičtí nemocní mívají často více než jeden bolestivý problém. Proto u každé nové bolesti je třeba znovu provést analýzu, zda tuto bolest nelze řešit jinak než přidáním analgetik.

Podáváním analgetik přiznáváme, že jsem nenalezli žádné lepší řešení.

Rozsah prováděných vyšetření je individuální, principem je, aby informace plynoucí z vyšetření mohla mít léčebný dopad, tedy aby celkový stav určitou léčbu umožnil.

Schéma 2 připomíná všechny alternativy při léčbě bolesti.

V rámci diferenciální diagnostiky vždy musíme postavit otázku příčiny bolesti, a to i u pacienta s nádorem. Důležité je odpovědět na otázku, zda bolest je přímým důsledkem růstu nádoru, nebo nežádoucím důsledkem léčby nádoru, či zda je jenom volně asociovaná s nádorem (herpes zoster, dekubit) nebo důsledkem jiného onemocnění nezávislého na nádorovém onemocnění.

#### 4.1.1 Příklad diferenciálně diagnostických úvah při bolesti hlavy

To, že diferenciální diagnostika bolesti není vůbec jednoduchá, ilustrujeme na případě 50letého kuřáka, kterému jeho závislost na nikotinu způsobila bronchogenní karcinom. Prodělal kurativní operaci a metastazektomii a přichází k lékaři pro nově bolest hlavy trvající několik dní. Uvedeme potenciální příčiny.

##### 4.1.1.1 Bolesti způsobené růstem nádoru:

- osteolýza v oblasti lební báze nebo horní části krční páteře
- nitrolební zvýšení tlaku způsobené mozkovou metastázou

- počínající syndrom horní duté žíly se ztíženým žilním návratem.

##### 4.1.1.2 Bolest důsledkem léčby:

- podráždění okcipitálních nervů po předchozí operační metastazektomii a stabilizaci krční páteře
- bolest volně asociovaná s nádorem
- časná fáze infekce herpes zoster v oblasti horní části krku a hlavy
- myofasciální bolesti při dlouhodobém ležení.

##### 4.1.1.3 Bolest nezávislá na nádoru:

- zánět frontálního sinu
- tenzní bolesti hlavy.

Touto diferenciálně diagnostickou rozvahou chceme zdůraznit, že ani u pacienta s maligní nemocí by se nemělo na zvýšené bolesti reagovat prostým zvýšením dávek analgetik bez diferenciálně diagnostické rozvahy a z toho plynoucí možnosti cílené léčby.

## 4.2 Domluva s pacientem na optimální míře analgezie

Cílem léčby je úplná bezbolestnost. V první řadě se vždy snažíme o odstranění příčiny. Pouze když to není možné, přiznáme to sobě i pacientovi a uchýlíme se alespoň k tlumení bolesti analgetiky.

Volba preparátu a dávky musí být vždy po domluvě s pacientem (pokud je takové domluvy schopen).

Nejvyšším cílem je vždy bezbolestnost. Dosažení tohoto cíle je však limitováno nežádoucími účinky analgetik, takže mnohdy je optimem výrazné snížení bolesti, byť není odstraněna zcela. Plné analgezie bývá často dosaženo za cenu zvýšené únavy, spavosti, omezené schopnosti komunikovat, aktivně se účastnit okolního dění. To je třeba vysvětlit pacientovi a zeptat se ho na jeho volbu a přání a potom sestavit písemný časový plán užívání léků s informací o důvodu jejich nasazení.

Míra akceptovatelnosti celkového utlumení závisí také na prognóze

nemocného. Uvedeme dva krajní případy. Pokud má člověk bolesti způsobené zcela neřešitelným problémem, třeba nádorovou peritonitidou s ileózním stavem chirurgicky neřešitelným a prognózou života ve dnech a týdnech, může být přáním nemocného maximální utlumení bolesti za cenu spánku či polospánku v posledních zbývajících dnech na tomto světě. Uvedené přání pacienta lze splnit pomocí kombinované dlouhodobé analgesedace.

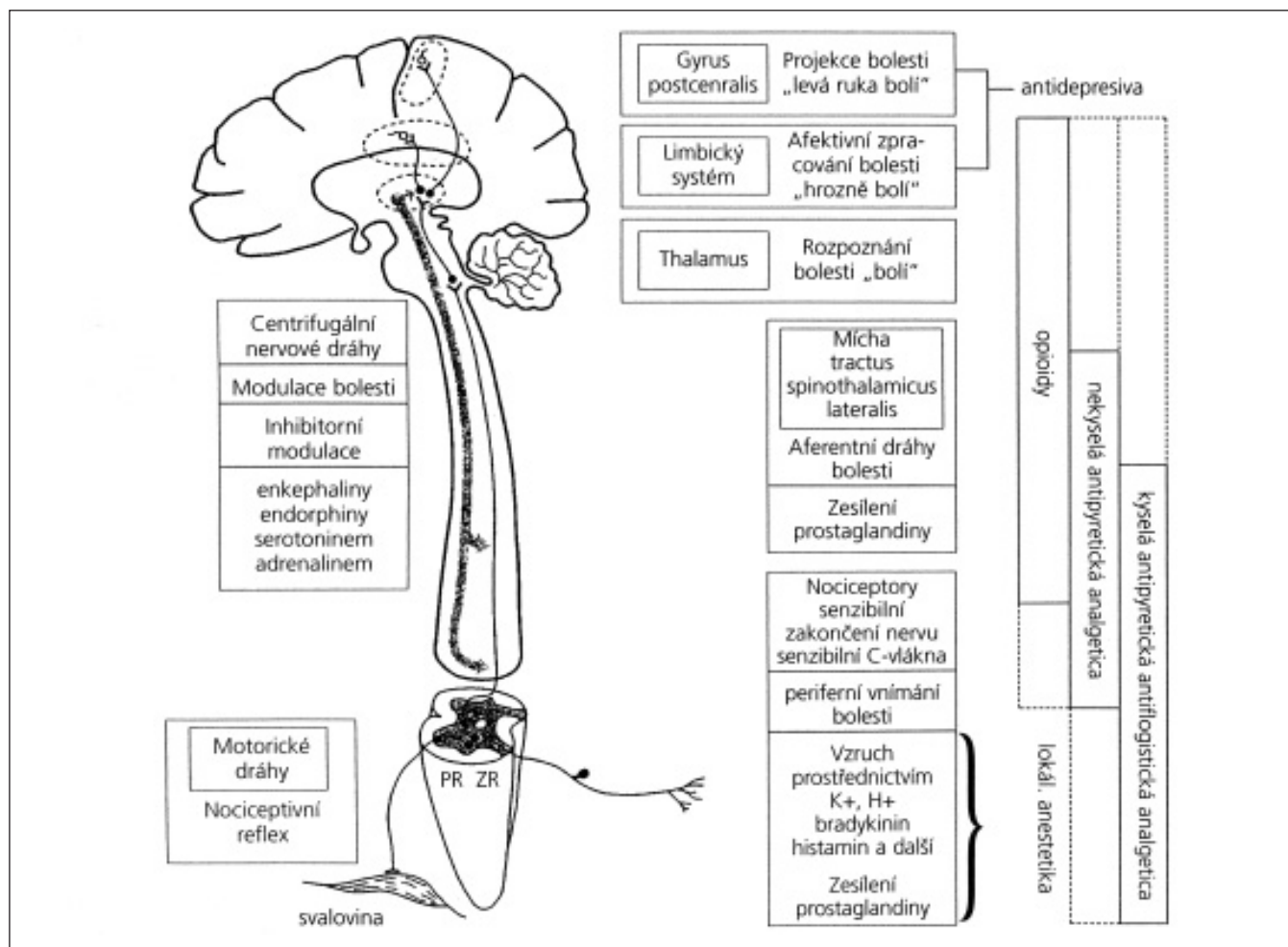
Pokud jej bolí patologické fraktury obratlů a charakter jeho nemoci mu dává prognózu řádově v měsících a letech, může být přáním pacienta taková analgezie, která mu dovolí komunikovat, dokončit rozpracované dílo (třeba stavební projekty) a řízení motorového vozidla i za určitého vnímání bolesti. O těchto otázkách života a smrti a míře utlumení jak bolesti, tak psychických schopností, se musí lékař domluvit s nemocným, pokud možno v přítomnosti jeho nejbližších. Nejbližší příbuzní by měli být vždy informováni o možnostech nežádoucích účinků léčby, aby je uměli rozpoznat a zorganizovat vhodné kroky, když toho pacient není sám schopen.

Užitečnost kombinace analgetik: jednotlivá dostupná analgetika zasahují v různých místech dráhy tlumení bolesti, takže jejich efekty se sčítají a potencují, zatímco v nežádoucích účincích se liší. Proto je velmi vhodné používat kombinovanou analgetickou léčbu. Místa, kde jednotlivá preparáty zasahují, ukazuje obr. 4.

## 4.3 Seznámení pacienta a jeho příbuzných s žádoucími i nežádoucími účinky zvolené léčby a písemné sestavení léčebného plánu

Pacientovi je nutno vysvětlit působení podaných léků, jejich možné nežádoucí účinky a důvody, které vedou k jejich volbě. Pacient nebo jeho blízcí by měli obdržet písemný plán léčby obsahující:

- rozvržení léčebných postupů



Obr. 4. Ovlivnění symptomů je možné na vyznačených místech. Pro oblast  je analgetické působení jisté,  znamená, že působení není podloženo. PR – předním rohem míšni, ZR – zadní roh míšni

- názvy léků a přínos každého léku i jeho možné vedlejší účinky
- dávky a čas podání léků pro pravidelné užívání
- dávky analgetika pro průlomovou bolest a nejkratší možné intervaly jeho použití
- opatření a léky pro omezení vedlejších účinků analgetické léčby
- jména a telefonní kontakty, zejména pro mimopracovní dobu
- datum a čas příští kontroly
- informaci o vlivu léčby na řízení motorového vozidla
- informace o vlivu léku na právoplatnost podepsání právnických dokumentů.

Na příkladě zdůvodníme, proč kládeme důraz nejen na domluvu na míře analgezie, ale také na vysvětlení významu jednotlivých léků podaných

s cílem tlumit bolest a na vysvětlení jejich nežádoucích účinků. Pokud pacientovi nevysvětlíte, že současně podávané psychofarmakum snižuje vnímání bolesti, pacient si přečte příbalový leták a řekne si, že není psychiatrický případ a hodí lék do koše.

Pokud dáte pacientovi morfin a neupozorníte ho, že první den může mít nevolnost i zvracení a že se bude cítit jako opilý, ale že tyto nežádoucí účinky v dalších dnech ustoupí a zůstane jen tlumivý účinek na bolest, tak pacient zanevře na morfin a také na vás.

#### 4.3.1 Příklad léčebného plánu pro nemocného s bolestivými kostními metastázami

U silných kostních bolestí způsobených metastázami velmi dobře za-

bírá nesteroidní antirevmatikum diklofenak, který je možné dát jak v immediate release – IR formě, tak slow release – SR formě. Dlouhodobě působící diklofenak je vhodné kombinovat s retardovaným preparátem morfinu ve 12hodinovém rytmu. V 8 hodin po probuzení si pacient vezme první dávku.

Komedikace bude sestávat z antiemetika, projímadla a antidepresiva. Antidepresivum, způsobující sedaci, bude pacient pro pomalý nástup účinku brát 3–4 hodiny před uložením k nočnímu spánku. Pro profylaxi vředové nemoci gastroduodena se před spaním doplní blokátor protonové pumpy.

Pro průlomovou bolest se může použít neretardovaná forma nesteroidního antiflogistika. Pokud by to

**Tab. 1. Praktický příklad rozpisu analgetické léčby při kostních bolestech (upraveno dle Hankenmeier, 2004).**

| Čas                                 | Název léku a dávkování   | Důvod podání  |
|-------------------------------------|--|---|
| probuzení<br>(8 hodin)              | diklofenak duo 75 (nebo retardovaná forma 100 mg) 1 tbl ráno<br>MST continus 30 mg<br>haloperidol 3 kapky (0,3 mg)<br>laktulóza 10 ml                                  | tišení bolesti<br>tišení bolesti<br>proti nevolnosti<br>projmadlo                     |
| 14 hodin<br>20 hodin<br>před spaním | haloperidol 3 kapky<br><br>diklofenak (Voltaren) Duo (75 mg) nebo retard 100 mg<br>omeprazol (Helicid) 20 mg<br><br>MST continus 30 mg<br>haloperidol 5 kapek (0,5 mg) | proti nevolnosti<br><br>ochrana žaludku proti žaludečnímu<br>vředu vlivem diklofenaku |
| na usnutí                           | hypnogen tableta   |   |
| na náhlou<br>průlomovou<br>bolest   | Diklofenak tableta s rychlým uvolňováním, 50 mg, nebo<br>Paralen 500 mg nebo ...<br>Sevredol 10 nebo 20 mg, maximálně denně ...  |   |

*Pozn. Pacient by si měl značit, kolik Sevredolů denně spotřebuje a o to případně zvýšit celkovou dávku MST continus*

nestačilo, je možné pro průlomovou bolest použít 1 tabletu diklofenaku a 1 tabletu rychle účinkujícího morfinu. Pacientovi předáme tedy následující písemný plán, (tab. 1 a 2).

### 5. Organizace léčby onkologické bolesti

Z formálního hlediska považujeme za užitečné uvést, že od roku 1999 v ČR existuje Odborná společnost pro studium a léčbu bolesti. Tato společnost vydává vlastní časopis s příznačným názvem Bolest. Informace o této odborné společnosti a také o medicínských zařízeních specializovaných na léčbu bolesti lze nalézt na internetové adrese [www.pain.cz](http://www.pain.cz). V roce 2004 byl ministerstvem zdravotnictví zřízen nový specializační obor: paliativní medicína a léčba bolesti.

Odborná společnost pro studium a léčbu bolesti iniciovala vznik specializovaných ambulancí bolesti při většině nemocnic a dále větších oddělení se stacionární lůžky zaměřenými na léčbu bolesti. Tyto organizačně větší celkem jsou ve všech fakultních nemocnicích.

Lékaři, kterým se nedaří u svých pacientů úspěšně léčit bolest, mohou svoje neúspěšně léčené nemocné poslat do těchto center. Lékaři těchto center nejen že jsou specializováni na medikamentózní léčbu, kterou by měl umět nakonec každý lékař, ale jsou trénováni v provádění invazivních léčebných zákroků směřujících k odstranění bolesti.

Terapie bolesti bývá zahajována u onkologických pacientů na oddělení, na němž je nádorové onemocnění léčeno, často za konziliárního přispění pracoviště pro léčbu bolesti. Je-li medikamentózní léčba dobře nastavena, pokračuje v ní praktický lékař.

Každý klinický lékař by měl být schopen podávat základní analgetickou léčbu, včetně nekomplikované léčby silnými opioidy. Je nezbytné, aby každý praktický lékař a ambulantní specialista pracující s onkologickými nemocnými vlastnil opiátové recepty a předepisoval opioidy nemocným se středně silnými a zejména se silnými nádorovými bolestmi a tedy dobře znal i jejich farmakologii. Neposkytnutí přiměřené

analgetické léčby je postupem non lege artis, a může být proto důvodem ke stížnosti na lékaře.

Stejně tak je nezbytné, aby byli nemocní ve složitějších případech, tedy v případě nedostatečného účinku ošetřujícím lékařem zavedené analgetické léčby, odesíláni na ambulanci (centrum) pro léčbu bolesti, kde je možné řešit nejružnější typy bolesti i za použití invazivních metod.

Nemocní jsou pracovištěm pro léčbu bolesti pravidelně sledováni buď při kontrolách na ambulanci nebo prostřednictvím návštěv oddělení domácí péče.

Pro nemocné v preterminálních stavech onkologických chorob jsou postupně zřizována specializovaná pracoviště – hospice a oddělení paliativní péče, v nichž je kladen důraz na kvalitu života.

Léčba bolesti u nádorových onemocnění je jednak kauzální, jednak symptomatická. Na pomezí kauzální a symptomatické léčby stojí nekurativní radioterapie, chemoterapie, hormonoterapie, nekurativní léčba chirurgická. Při plánování léčby bolesti je proto potřebné přihlídnout k cel-

**Tab. 2. Příklad přechodu z II. na III. WHO analgetický stupeň u pacientky s bolestmi při progresi karcinomu prsu s infiltrací plexus brachialis, která způsobuje silnou bolest celé levé poloviny hrudníku, a navíc ještě bleskové neuropatické bolesti vystřelující do levé ruky. Předchozí léčba (tramadol, metamidol) nebyla vůbec účinná (upraveno dle Hankenmeier, 2004). Dnes místo karbamazepinu spíše doporučujeme pro tlumení neuralgické bolesti gabapentin nebo pregabalín.**

| Generický název         | Firemní název        | 1. den                   | 3. den                   | 5. den                   | 7. den                   | 10. den                  | 14. den                  |
|-------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| morfin neretardovaný    | Sevredol             | 10 mg<br>6krát<br>denně  | 20 mg<br>6krát<br>denně  | 30 mg<br>6krát<br>denně  | 0                        | 0                        | 0                        |
| morfin retardovaný      | MST continus         |                          |                          |                          | 90 mg<br>2krát<br>denně  | 90 mg<br>2krát<br>denně  | 100 mg<br>2krát<br>denně |
| ibuprofen               | Ibuprofen            | 3 × 400<br>nebo<br>2krát | 3 × 400<br>nebo<br>2krát | 3 × 400<br>nebo<br>2krát | 3 × 400<br>nebo<br>2krát | 3 × 400<br>nebo<br>2krát | 3 × 400<br>nebo<br>2krát |
|                         | Ibalgin SR           | 800 ret                  | 800 mg ret               | 800 mg ret               | 800 mg ret               | 800 mg ret               | 800 mg ret               |
| dexametazon             | Fortecortin          | 6-4-0                    | 6-4-0                    | 6-4-0                    | 6-0-0                    | 4-0-0                    | 2-0-0                    |
| karbamazepim retard     | Tegretol CR ret      | 2 × 100 mg               | 2 × 100 mg               | 2 × 200 mg               | 2 × 200 mg               | 2 × 200 mg               | 3 × 200 mg               |
| haloperidol             | Haloperidol          | 3 × 0,5 mg               | 3 × 0,5 mg               | 3 × 0,5 mg               | 3 × 0,5 mg               | Zkusit<br>vysadit        |                          |
| natriumm picosulphat    |                      | 15 kapek                 | 15 kapek                 | 20 kapek                 | 20 kapek                 | 20 kapek                 | 20 kapek                 |
| parafin nebo lactulosum | Lafinol<br>Lactulosa | x                        | x                        | x                        | x                        | x                        | x                        |
| omeprazol               | Helicid              | 20 mg večer              | 20 mg večer              | 20 mg večer              | 20 mg večer              | 20 mg večer              | 20 mg večer              |

*Již v prvních dnech měla pacientka možnost dalšího Sevredolu při prudkých bolestech. Vzhledem k tomu, že intenzita bolesti vyžadovala v první 2 dnech dávku více než 60 mg denně, byla od 3. dne dávka Sevredolu zvýšena a stejně tak od 5. dne, kdy se zdálo, že použitá dávka navodila dostačující analgezií. Proto teprve od 7. dne byla podána stejná dávka morfinu ve formě slow release tablet. Antiemetikum Haloperidol se podařilo vysadit 10. den od zahájení aplikace morfinu. Neuropatická bolest v oblasti plexus brachialis je vždy tíživým problémem. Jsou zde sice použity antikonvulziva (karbamazepin a kortikoid), ale ani tak nemusí být vždy efekt dostatečný, takže je nutno zvážit provedení lokálně analgetického výkonu odborníkem algeziologem případně konzultovat neurochirurga.*

kovým možností a plánu onkologické léčby. U onkologických pacientů v posledních několika týdnech života bývá často nutné kombinovat několik cest podávání analgetik a koanalgetik – např. transdermální podávání fentanylů se subarachnoidální infuzí malých dávek morfinu a místního anestetika a s perorálním přírusem kortikosteroidů a psychofarmak.

## 6. Obecné principy léčby analgetiky

Je-li neinvazivní terapie medikamenty vedena přesně a správně, je možné udržet bolest pod kontrolou u 80 až 90 % onkologických pacientů.

Základem léčby bolesti podmíněné nádorem jsou analgetika. Spolu s nimi je velmi často potřebné podávat doplňující léky – hovoříme o komedikaci.

### 6.1 Podávání analgetik v pevných časových intervalech – aplikace podle hodin

Vycházíme ze známé doby účinku příslušného analgetika. Další dávka se musí podat dříve, než odezní účinek předchozí dávky.

Např. při perorálním podání preparátu morfinu s rychlým uvolňováním a vstřebáváním (nebo magistraliter připraveného vodného roztoku či prášku s rychlým vstřebáváním) by měly jednotlivé dávky následovat přibližně ve 4hodinových intervalech. Jsou-li následující dávky analgetika aplikovány až v době, kdy bolest znovu nastupuje, je její tlumení problematictější, souvisí to mimo jiné s pochody v zadních rožích míšních, kde signály bolesti postupně aktivují bolestivou signalizaci i v sousedních neuronech, nejen přímo v těch,

na které je připojen primární nociptivní neuron (viz úvodní část). To vede k postupnému nekontrolovanému zvyšování dávek (pseudotolerance) a ke stupňování vedlejších účinků.

Proto považujeme za důležité předložit v části věnované farmakologii informace o biologickém poločasu léčiva, ale i o průměrném trvání analgetického účinku preparátu, neboť tyto dvě časové informace se nemusí krýt, a dále také informace o cestách eliminace léčiva a možného zpomalení při poruše funkce jater či ledvin.

### 6.2 Definování vhodného analgetika pro průlomovou bolest

Pojem průlomové bolesti je třeba vysvětlit pacientovi a vyjmenovat a opatřit mu vhodné preparáty



s rychlým nástupem účinku, které může pro tento účel použít.

### 6.3 Dávkování dle křivky intenzity bolesti v průběhu dne

Mimo fixní časový rozpis podávání analgetik je možný takzvaný chronofarmakologický přístup, kdy je dávka pružně přizpůsobována denní křivce intenzity potíží nemocného a farmakokinetice daného preparátu. Sem lze zařadit dávky pro průlomové bolesti.

### 6.4 Analgetika jsou nasazována postupně podle síly jejich účinku

Světová zdravotnická organizace (WHO) vypracovala pro tyto účely třístupňový medikamentózní žebříček (analgesic ladder):

- **léky pro I. stupeň** (bolest mírná) – neopioidní analgetika (paracetamol nebo nesteroidní antiflogistika v monoterapii, případně v kombinaci s kodeinem v rámci kombinovaných preparátů či případně doplněná o pomocný lék). Pokud bolest trvá nebo sílí, aplikujeme:
- **léky pro II. stupeň** (bolest mírné až střední intenzity) – slabý opioid, který lze vhodně doplnit neopioidním analgetikem a/nebo pomocný lék. Příkladem účinné kombinace může být dihydrokodein či tramadol kombinovaný s paracetamolem, nebo s nesteroidním antiflogistikem. Slabé opioidy v kombinaci s blokátory COX tlumí bolest intenzivněji než při monoterapii. Výsledky anglického průzkumu (ligy analgetik) jsou překvapivé v tom, že ukazují, že slabá opioidová analgetika v monoterapii utlumí dostatečně bolesti pouze některým nemocným. Z výsledku tohoto výzkumu se pak odvozuje doporučení preferovat kombinace slabých opioidních analgetik s neopioidními analgetiky před monoterapií slabými opioidními analgetiky. Výsledky hodnocení této ligy analgetik však závisí hodně na tom, zda průzkum byl proveden v rámci léčby

akutní či chronické bolesti. Pokud bolest trvá nebo sílí, aplikujeme:

- **léky pro III. stupeň** (bolest střední až silné intenzity) – silný opioid případně doplněný o neopioidní analgetikum a/nebo pomocný lék. Dříve než přejdeme na následující léčebný stupeň, mělo by dávkování a frekvence podávání dosáhnout nejvyšší možné míry.

### 6.5 Maximální dávky analgetik

U antipyretických analgetik, synonymem nesteroidních antiflogistik, doporučujeme respektovat horní limit dávky, neboť vyšší dávky jsou spojené s možným poškozením funkce ledvin a sliznice gastrointestinálního traktu. Tlumení bolesti léky ze skupiny antipyretických analgetik má takzvaný „stropový efekt“. Jinými slovy řečeno, na křivce závislosti analgetického účinku na dávce dochází po počáteční vzestupné fázi k vytvoření fáze plató. Další zvyšování dávek již nevede ke zvyšování analgetického účinku, prohlubuje se maximálně účinek antiflogistický. Proto se liší doporučení dávky analgetické od antiflogistických.

Silná opioidní analgetika (agonisté opioidních receptorů) nevedou k závažnému poškození funkce orgánů, způsobují však útlum vyšší nervové činnosti a obštipaci. Uvedené maximální dávky těchto léků v příbalovém letáku platí pro akutní podání v první den léčby. Maximální dávky používané pro dlouhodobou léčbu nejsou definovány numericky, ale stanovují se individuálně dle intenzity nežádoucích účinků, obštipace a útlumu vyšší nervové činnosti.

Není-li například pacientova bolest při léčbě morfinem v průběhu 24 hodin dostatečně tlumena, je nutné dávku zvýšit. Zásadní otázkou je o kolik. Obvykle se doporučuje zvýšit dávku o jednu třetinu, tedy asi o 30 %. V praxi je však možné někdy dávku zvýšit o 30–50 %, záleží na celkovém stavu pacienta a intenzitě nežádoucích účinků předchozí dávky.

### 6.6 Způsoby podávání analgetik

- Dáváme přednost perorálnímu podávání. Je pro pacienta pohodlnější, zejména v domácím ošetřování, a je méně náročné na pomůcky.
- Vhodná je rovněž nově zaváděná transdermální aplikace opioidů – transdermálně aplikovaný fentanyl v preparátu Durogesic, u nás registrovaný transdermální buprenorfin v preparátu Buprenorphine tds a Transtec s novou matrixovou formou transdermálního systému.
- V případě nemožnosti perorálního příjmu lze podávat analgetika rovněž rektálně.
- Jen malý počet nemocných potřebuje k tlumení bolesti injekční podávání. V tom případě lze s výhodou použít v nemocnici i doma kontinuálního podkožního podávání opioidních analgetik pomocí malých pump (lineárních dávkovačů). Méně často se pro injekční podávání volí dlouhodobý intravenózní přístup. V této souvislosti je nutné si uvědomit, že u více než 50 % pacientů v posledních 4 týdnech života je nutný více než jeden způsob podávání analgetik.
- Nikdy by nemělo být současně podáváno několik léků ze skupiny opioidů, neboť dochází ke kompetici na opioidním receptoru. Slabší opioidní analgetikum (opioidní agonista-antagonista) může z receptoru vytlačit silnější (čistého agonistu). Například pentazocin, (Fortral) zeslabí účinek morfinu. Rovněž by nemělo kombinovat několik preparátů ze skupiny antipyretických analgetik.

### Závěr

Mnohé nemoci neumíme vyléčit. Ba ani bolesti neumíme vždy zcela odstranit. Cílem lékaře však vždy a za každých okolností musí být bolest zmenšit. Uvedený text přináší základní informace o léčbě bolesti, ne však o farmakologii analgetik. Té bylo věnováno hodně místa v české literatuře, na níž zájemce odkazujeme.

## Literatura

1. Adam Z, Fojtík Z. Neopioidní analgetika – farmakologie a léčebné využití. *Postgrad Med* 2006; 8: 277–286.
2. Adam Z, Pour L, Vorlíček J et al. Bisfosfonáty – je v této lékové skupině něco nového? *Postgrad Med* 2006; 8: 365–373.
3. Adam Z, Ševčík P. Opioidní analgetika. *Postgrad Med* 2006; 8: 395–408.
4. Adam Z, Vorlíček J, Čermák A et al. Prevence zhoubných nádorů. *Postgrad Med* 2004; 6: 588–606.
5. Beubler E. *Kompandium der medikamentöser Schmerztherapie*. München: Springer Verlag 2003.
6. Bruhne K, Gührin H. Analgetika Antiflogistika Antirevmatika. In: Estler CJ et al. *Pharmakologie und Toxikologie*. 5. ed. Stuttgart: Schattauer Verlag 2000.
7. Budd K. Buprenorphina and the transdermal system. *Int J Clin* 2003; 133 (Suppl): 9–14.
8. Conscious sedation working group. Medical Association of South Afrika: Conscious sedation clinical guidelines. *SAMJ* 1997; 87: 84–492.
9. Doležal T, Hakl M, Kozák J et al. Farmakologie nádorové bolesti. *Remedia* 2004; 14: 69–72.
10. Doležal T, Hakl M, Kozák J. Metodické pokyny pro farmakologii akutní a chronické nenádorové bolesti. *Remedia* 2004; 14: 1–10.
11. Doležal T. Farmakologická podstata kardiiovaskulárních účinků koxibů. Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2004; 50: 24.
12. Doležal T. Nimesulidum. *Remedia* 2004; 14: 2–9.
13. Doležal T. Nové perspektivy farmakologie bolesti. Příloha zdravotnických novin 2002; 4: 11–13.
14. Drábková J, Hess L. Anestezie pro ambulantní výkony. *Janssen Pharmaceutica*, Praha 1994.
15. Evans HC, Easthope ES. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999–2010.
16. Fresenius M. *Repetitorium Schmerztherapie*. Springer Verlag 2004.
17. Freye E. *Opioide in der Medizin*. 6. ed. Springer Verlag 2004.
18. Hankemeier U, Krizanits FH, Schüle-Hein K et al. Tumorschmerztherapie. 3. ed. München: Springer Verlag 2004.
19. Hankenmaier UB, Frizanits FH, Schüle-Hein K et al. Tumorschmerztherapie. München: Springer Verlag 2004.
20. Hess L. *Nové trendy v opioidní anestezii*. Praha: Mediforum 1998.
21. Hess L. *Sedace při vědomí midazolamem*. Praha: IKEM 1991.
22. Hrazdilová O, Ševčík P, Šerý P. Vztah polymorfizmu genu pro TNF alfa, IL-6 a ACE ke vnímání akutní bolesti. VI. Československé dialogy o bolesti. 21–23. 10. 04 Plzeň. Abstrakt. *Bolest* 2004; 7(Suppl 3): 17.
23. Illes P, Allgaier C. Analgetika, Behandlung von Schmerzen. In: Aktories K et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. ed. München: Elsevier, Urban und Fischer 2005.
24. Illes P, Allgaier C. Analgetika und Schmerztherapie. In: Forth W, Henschler D, Rummel D et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 8. ed. Jena: Urban Fischer 2002: 241–262.
25. Jeal W, Benfield P et al. Transdermal fentanyl. *Drugs* 1997; 53: 109–138.
26. Jürgen J. *Medikamenten gegen Schmerz*. Stuttgart: Thieme 2003.
27. Kaever V, Resch K et al. Antiflogistika and Immunotherapeutika. In: Aktories K et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. ed. München: Elsevier, Urban und Fischer 2005.
28. Kojda G. *Pharmakologie systematisch*. 2. ed. Bremen: Uni Med Verlag Bremen 2002.
29. Kolektiv autorů. *Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti*. *Bolest* 2004; 7(Suppl): 1–18.
30. Kozák J. Aktuální trendy v chronické bolesti. Příloha zdravotnických novin 2002; 4: 4–7.
31. Krška M, Rybár I, Rovenský J. Interakce nesteroidních antiflogistik a analgetik. *Klinická farmakologie* 2004; 18: 108–110.
32. Křiška M. Několik poznámek k farmakologii bolesti Příloha zdravotnických novin 2002; 4: 14–19.
33. Lejčko J. Některé aspekty farmakologie opioidů. Příloha zdravotnických novin 2002; 4: 20–22.
34. Pavelka K. Coxiby – poslední vývoj. Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2004; 50: 22–23.
35. Perníková I, Paděrová K, Smíšek P et al. Gabapentin v léčbě neuropatické bolesti u dětských pacientů. *Čes Slov Pediatr* 2004; 5: 10–18.
36. Prokeš M. Analgetika z pohledu pojišťovny. Příloha zdravotnických novin 2002; 4: 30–31.
37. Rokyta R. Fyziologie a patofyziologie bolesti a její možné praktické výstupy. *Prak Lék* 2000; 80: 372–377.
38. Rokyta R. Stimulace mozkové kůry – nový pohled na chirurgii bolesti. *Zdravotnické noviny* 2002; 25: 21–22.
39. Rokyta R. Bolest, morfologické a fyziologické základy. *Remedia* 1995; 1–2: 64–70.
40. Rokyta R. Bolest a její patofyziologie. *Psychiatrie* 1998; 2: 103–106.
41. Rokyta R. Genová terapie bolesti. *Čas Lék Čes* 2003; 142: 538–540.
42. Rokyta R. Nové poznatky a směry ve výzkumu bolesti. *Forum Medicinæ* 2000; 2: 91–92.
43. Rokyta R. Novinky v patofyziologii bolestivých stavů. *Zdravotnické noviny, Trendy* 4, 2002; 7–10.
44. Rokyta R. Patofyziologie bolesti ve vyšším věku a ve stáří. *Česká geriatrická revue* 2004; 1: 22–26.
45. Rokyta R. Patofyziologie bolesti. *Postgraduální medicína* 2003; 5: 51–54.
46. Rokyta R. Patofyziologie bolesti. *Zdravotnické noviny, Lékařské listy* 2002; 25: 8–10.
47. Rokyta R. Percepce bolesti na míšni úrovni. *Bolest* 2000; 3: 10–13.
48. Rokyta R. Psychogenní bolest. *Psychiatrie* 2004; 8: 19–23.
49. Sabate SR. Opioid use in the management of chronic Pain. *Med Clin North Amer* 1999; 83: 761–786.
50. Sabatovski R, Berghaus G, Strump M et al. Opioidy und Fahrsicherheit. Ein unlösbares Problem? *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 337–341.
51. Slíva J, Doležal T. Parexocoxib. *Remedia* 2004; 14: 85–88.
52. Ševčík P. Buprenorphinum. *Remedia* 2003; 13: 360–371.
53. Taeger K za Deutsche Gesellschaft für Anestesiologie und Intensivmedizin: Guidelines for sedation and analgesia of patients by non anaesthesiologists. Leitlinien zur Sedierung und Analgesie (Analgesedierung) von Patienten durch Nitch-Anesthesisten. *Anesthesiol Intensivmed* 2002; 43: 639–641.
54. Vondráčková D. Farmakologie nádorové bolesti. Příloha zdravotnických novin 2002; 4: 23–25.
55. Vrba I. Neumodulace a invazivní techniky. Příloha zdravotnických novin 2002; 4: 26–29.
56. Zenz M. *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Stuttgart: Wissenschaftlicher Verlag 2001.
57. Zernikov B. *Scherztherapie bei Kindern*. München: Springer Verlag 2003.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
www.fnbrno.cz  
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 30. 10. 2006

# Farmakologické informace o opioidních analgetických pro praxi

Z. Adam<sup>1</sup>, P. Ševčík<sup>2</sup>, P. Svačina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

<sup>2</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

<sup>3</sup> II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Silné a slabé opioidy mají stejné cílové receptory, mají společné mnohé centrální nežádoucí účinky, zatím mimo CNS a mimo nervový systém jsou jejich nežádoucí účinky minimální, proto je jejich dávkování při dlouhodobé léčbě individuální. Na rozdíl od analgetik-antiflogistik zde neexistuje stropová dávka, ale navyšování dávky se vždy odvíjí od intenzity nežádoucích účinků, a je tudíž zcela individuální. Farmakologické podrobnosti o těchto lécích jsou náplní tohoto textu.

**Klíčová slova:** opioidní receptory – morfin – kodein – tramadol – buprenorfin

## Pharmacologic information on opioid analgesics for practice

**Summary:** Strong and weak opioids act upon the same target receptors and have many central adverse effects in common, while their adverse effects outside CNS and the nervous system are minimum, which is the reason for their individual dosage in long-term therapy. Unlike analgesics - anti-inflammatory drugs, there is no ceiling dose and dose increasing always depends on the intensity of adverse effects, thus varying from person to person. The article provides pharmacological details on the above drugs.

**Key words:** opioid receptors – morphine – codeine – tramadol – buprenorphin

## 1. Opioidní receptory

### 1.1 Endogenní opioidní mediátory

V nervovém systému hraje důležitou úlohu systém opioidních mediátorů a jejich receptorů. Endogenní opioidy mají peptidovou strukturu. Vznikají v nervové tkáni z určitých progenitorů, podobně jako další peptidové transmittery či peptidové hormony. Základem pro jejich vznik jsou:

- pre-pro-opiomelanokortin (POMC)
- pre-pro-enkefalin A
- pre-pro-enkefalin B (pre-pro-dynorfin).

Z POMC vzniká  $\beta$ -endorfin, ale také neopioidní peptid, adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotropic hormone, ACTH) a melanocyty stimulující hormon (MSH). Z pre-pro-enkefalinu A vznikají pentapeptidy

met-enkefalin a leu-enkefalin. Pre-pro-enkefalin B je společným předstupněm pro dynorfin a neo-endorfin.

Nociceptin je další opioidní peptid, který je podobný dynorfinu a který ovlivňuje spinální a supraspinální pochody bolesti, aniž by reagoval s některým ze známých opioidních receptorů.

Tyto fyziologicky produkováné opioidní peptidy se váží na odpovídající receptory. Endogenní opioid  $\beta$ -endorfin má stejné působení na  $\mu$ - a  $\delta$ -receptory, met- a leu-enkefalin upřednostňuje  $\delta$ -receptory a dynorfin a neo-endorfin  $\kappa$ -receptory.

### 1.2 Opioidní receptory

V centrálním nervovém systému jsou popsány tři základní typy opioidních receptorů,  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$ . Postupující poznání rozdělilo později  $\mu$ - a  $\delta$ -receptor

na dva subtypy  $\mu$  s indexem 1 a 2 a  $\kappa$  na 3 subtypy receptorů. Není jasné, jaký je ve fyziologických funkcích těchto receptorů rozdíl.

Názvy receptorů byly vytvořeny z počátečních písmen jejich nejznámějších agonistů,  $\mu$  = morfin,  $\kappa$  = ketocyklazocin.

Všechny opioidní receptory jsou zodpovědné za analgetické působení. Jejich stimulace způsobí snížené vedení a přenos bolestivých signálů. Rozložení opioidních receptorů v CNS je nerovnoměrné a souvisí s žádoucími i nežádoucími účinky jejich stimulace. Jejich zastoupení v CNS je následující:

- kortex:  $\kappa > \delta > \mu$
- limbický systém:  $\mu > \kappa > \delta$
- mozkový kmen:  $\mu > \delta > \kappa$
- mícha:  $\mu > \delta > \kappa$ .

**Tab. 1. Opioidní receptory a jejich fyziologické a farmakologické ligandy [10].**

| Typ receptoru | Agonista   | Antagonista                                    | Účinky   |
|---------------|--|--|--|
| $\mu$         | $\beta$ -endorfin<br>morfin<br>petidin<br>metadon<br>fentanyl<br>buprenorfin<br>oxykodon<br>sufentanil | naloxon<br>naltrexon<br>pentazocin<br>nalbufin | analgezie<br>( $\mu$ -1-supraspinální,<br>$\mu$ -2-spinální)<br>sedace<br>euforie<br>závislost<br>mióza<br>deprese dechového<br>centra<br>antitusický účinek<br>zvracení<br>bradykardie<br>obstipace |
| $\delta$      | leu-enkefalin<br>$\beta$ -endorfin   | naloxon<br>naltrexon                           | analgezie<br>změna chování   |
| $\kappa$      | dynorfin<br>pentazocin<br>nalbufin<br>oxykodon   | naloxon<br>naltrexon<br>buprenorfin            | analgezie<br>sedace<br>dysforiemiosa   |

V nové nomenklatuře se  $\mu$ -receptory označují jako  $OP_3$ ,  $\delta$  jako  $OP_1$  a  $\kappa$  jako  $OP_2$  receptory.

### 1.2.1 $\mu$ -receptory

Název  $\mu$ -receptory je odvozen od hlavního agonisty, morfinu. Podle terminologie IUPHAR (International Union of Pharmacology) se nazývají také  $OP_3$  receptory. Stimulace  $\mu$ -receptorů vyvolává analgezi na supraspinální úrovni, dále euforii, ale také závislost, miózu, depresi dechového centra a centra pro kašel a obstipaci. Analgezie je zprostředkována dominantně  $\mu$ -1 receptory, zatímco ostatní účinky dominantně  $\mu$ -2 receptory.

### 1.2.2 $\kappa$ -receptory

Název receptorů  $\kappa$  ( $OP_2$  podle IUPHAR terminologie) je odvozen od hlavního agonisty, ketocyclazocinu, který je považován za typický ligand pro tyto receptory, podobně jako etylcyclazocin. Ligandy vázající se na  $\kappa$ -receptory vyvolávají sice také analgezi, ta je však spojena s podstatně menším návykovým potenciálem. Snad vlivem deficitu  $\kappa$ -receptorů v limbickém systému je síla analgetického účinku po jejich stimulaci menší než po stimulaci  $\mu$ -receptorů.

Aktivací  $\kappa$ -receptorů vzniká kromě analgezie také sedace a dysforie. Látky stimulující pouze  $\kappa$ -receptory se do praxe nedostaly.

### 1.2.3 $\delta$ -receptory

Na  $\delta$  ( $OP_1$  podle IUPHAR terminologie) receptory se váží dominantně endogenní opioidy, enkefaliny, název  $\delta$  souvisí s agonistou D-Ala-D-Leu enkefalin.

Enkefaliny se uvolňují při stresu, a zvyšují tak práh bolestivosti, podílejí se také na regulaci hormonů hypofýzy. Receptory  $\delta$  a  $\kappa$  způsobují analgezi převážně na míšni úrovni.

### 1.2.4 $\sigma$ -receptory

$\Sigma$ -receptory se neřadí do skupiny opioidních receptorů, stimulace těchto receptorů působí tachykardii, excitaci a hypertenzi, ale i dysforii. Na  $\sigma$ -receptory se váže například ketamin.

### 1.2.5 Ligandy opioidních receptorů

Na opioidní receptory se mohou vázat 3 typy ligandů. Čistí agonisté, kteří stimulují všechny opioidní

receptory, jsou endogenní opioidy (enkefalin), a také některé léky ze skupiny opioidních analgetik, mají vysokou „intrinsic activity“. *Parciální agonisté* mají malou intenzitu „intrinsic activity“. *Čistí antagonisté* nemají žádnou „intrinsic activity“.

Uvedení agonisté se mohou vázat na všechny receptory.

Název *smíšený agonisté-antagonisté* je používán pro ligandy, které stimuluje jeden z opioidních receptorů a jiný naopak blokuje. V tab. 1 jsou shrnuty informace o působení jednotlivých ligandů.

V dalším textu připomeneme podrobněji základní farmakologické údaje o lécích této skupiny. Většina uvedených preparátů je u nás registrována. Zmiňujeme se však o několika lécích, se kterými se lékaři setkají při studiu zahraniční literatury, avšak u nás nejsou registrované a dostupné. K jejich uvedení jsme přikročili vzhledem k budoucí migraci českých lékařů v rámci EU.

## 2. Morfin

Morfin je nejvíce používaným silným analgetikem, proto se o něm zmiňujeme nejobsáhleji a na jeho příkladu demonstrujeme mechanismus účinku a nežádoucích účinků i dalších léků z této skupiny. Důležité je si také zapamatovat, že morfin, pethidin a tilidin jsou z velké části vylučovány ledvinami, takže může dojít k intoxikaci, zatímco fentanyl a buprenorfin jsou dominantně metabolizovány, takže při náhlém zhoršení funkce ledvin nehrozí intoxikace, zatímco u morfinu hrozí.

### 2.1 Farmakodynamika centrálních účinků

Centrální účinky morfinu jsou uvedeny v tab. 2. Analgetický účinek je zprostředkován ovlivněním četných struktur včetně míšních nervů. Morfin působí také v limbickém systému a mění emoční hodnocení bolestivých podnětů.

Morfin uvolňuje v bazálních gangliích rovněž dopamin, a vyvolává

tak nerealistický pocit dobré pohody (euforii) a zmírňuje strach a úzkost, které doprovázejí nádorovou bolest. Při dlouhodobém podávání však tato euforie mizí. U pacientů s chronickou bolestí však euforie obvykle nevzniká, a tím odpadá pozitivní psychická stimulace, ale i nebezpečí psychického návyku.

Za sedativně-hypnotické účinky je zodpovědné ovlivnění retikulární formace.

Stimulace  $\mu$ -receptorů vyvolává miózu. Zornice velikosti špendlíkové hlavičky jsou proto typickým projevem léčby morfinem. Vysoké dávky morfinu nebo jiných opioidů mohou vyvolat křeče. Předpokládá se, že tento účinek je způsoben inhibicí GABAergních inhibitorních interneuronů v hypotalamu.

Snížení dechové frekvence je vyvoláno sníženou citlivostí respiračního centra na parciální tlak oxidu uhličitého. U zdravých pokusných osob je dechová deprese patrná již při běžných terapeutických dávkách. U pacientů léčených morfinem pro bolest nebývá ale tento účinek pozorován, neboť bolest stimuluje dechové centrum, a tak ruší depresivní vliv morfinu. Další rychlé zvyšování dávky však může vést k depresi dýchacího centra i u pacienta s bolestí. Při rychlém podání vysoké dávky může pacient zprvu depresi dýchacího centra svou vůlí kompenzovat, při dalším zvýšení dávky se ale objeví periodické dýchání a nakonec zástava dechu.

U pacientů léčených stabilními dávkami silných opioidů je klinicky významný útlum dýchacího centra velmi vzácný. Navíc jej prakticky vždy předchází výrazný celkový útlum (sedace). Výrazná sedace při chronické léčbě silnými opioidy je vždy varovným signálem.

Antitusický účinek morfinu je důsledkem tlumení kašlacích reflexů. Morfin se proto používá k tlumení neproduktivního kašle, pokud nelze odstranit příčinu kašle (při plicních

**Tab. 2. Centrální působení morfinu; upraveno dle [4].**

### Centrálně tlumivé účinky

#### analgezie

##### spinální působení:

- přímá inhibice synaptického přenosu z primárních eferentních vláken na spino-talamické neurony

##### supraspinální působení:

- inhibice synaptického přenosu na spino-talamické neurony aktivací descendentních inhibičních drah
- inhibice neuronální aktivity talamických jader a spojení těchto jader s kortikálními oblastmi

#### deprese dechu

- inhibice medulárního dechového centra reagujícího na parciální tlak  $\text{CO}_2$ , podání samotného kyslíku může vést k zástavě dechu. Nebezpečný je pokles dechové frekvence pod 8/min.

#### sedativní a hypnotický účinek

- inhibiční vliv na ascendentní dráhy *formatio reticularis*

#### anxiolytický efekt

- inhibice noradrenergických neuronů v *locus coeruleus*

#### antitusický efekt

- inhibice centra pro kašel hyperpolarizací odpovídajících neuronů v *medulla oblongata*

#### dysforie

- inhibice mezolimbického uvolňování dopaminu

#### křeče (jen při předávkování), nebo naopak zvýšení křečového prahu

- aktivace nebo inhibice hipokampálních pyramidových buněk uvolňujících GABA

#### pokles teploty

- inhibice hypotalamického centra pro teplotu – stimulace neuronů reagujících na teplotu a útlum neuronů reagujících na chlad

#### ovlivnění hormonální aktivity

- inhibice vyplavování releasing faktorů z hypotalamu (gonadotropin releasing factor, corticotropin releasing factor), a naopak zvýšení sekrece ADH

#### pokles tlaku

- inhibice barorecepčního reflexního oblouku v prodloužené míše, uvolnění histaminu

### Centrální aktivační účinky

#### euforie

- aktivace dopaminergních neuronů některých bazálních ganglií (*nucleus accumbens*)

#### mióza

- aktivace vegetativní části jádra *nervus oculomotorius* (n. Endinger-Westphal)

#### emetické, případně antiemetické působení

- časný efekt – stimulace chemorepční zóny – nevolnost a zvracení
- pozdní efekt – utlumení reflektorické dráždivosti medulárního centra (nemusí být vždy)

#### bradykardie

- stimulace *nucleus dorsalis nervi vagi*

#### svalová rigidita

- aktivace dopaminergních neuronů v *substantia nigra* s následujícím uvolněním dopaminu v *corpus striatum*, v bazálních gangliích, ale i jiné hypotézy.

**Tab. 3. Periferní účinky morfinu; upraveno dle [9].****Zvýšená bronchiální sekrece**

- aktivace vegetativních parasympatických ganglií a zvýšení tonu hladké svaloviny

**Bronchokonstrikce a inhibice ciliálního pohybu**

- uvolnění histaminu a snížení aktivity sympatiku (základní účinek morfinu)

**Zpomalené vyprazdňování žaludku**

- snížená motilita žaludku a pylorická konstrikce

**Spastická zácpa**

- zvýšený tonus, segmentální spazmy, inhibice propulzivní peristaltiky a vln, inhibice sekrece vody a elektrolytů střevní mukózou

**Porucha odtoku žluče a pankreatických šťáv**

- kontrakce hladké svaloviny Oddiho svěrače

**Retence moči**

- zvýšený tonus sfinkteru močového měchýře

**Uvolnění histaminu**

- kožní reakce, svědění, urtika, zarudnutí, bronchokonstrikce a pokles krevního tlaku

mizí po opakovaném podávání. Emetický účinek lze odstranit antiemetiky. Morfin dále tlumí baroreceptorové reflexy, čímž způsobuje ortostázu. Působením na *nucleus dorsalis nervi vagi* může způsobit atropinem antagonistickou bradykardií.

**2.2 Farmakodynamika periferních účinků**

Periferní účinky přináší v přehledu tab. 3. Morfin zvyšuje tonus hladké svaloviny trávicího ústrojí a zpomaluje jeho motilitu. Důsledkem je spastická zácpa. Zpomalená je rovněž motilita žaludku, tonus antra je zvýšen, pylorus je kontrahován a evakuace žaludku je tak zpomalená. V ileu je narušena propulzivní peristaltika a zvýšen tonus stěny. Při průjmu má morfin navíc antisekretorický účinek. Morfin dále zpomaluje pasáž tlustým střevem a narušuje defekační reflex. Všechny tyto efekty jsou kombinací centrálního a periferního působení morfinu.

Morfin kontrahuje sfinkter Oddiho, což vede ke stáze žluči a pankreatických šťáv. Morfin podaný při žlučnickových kolikách sice zmírní bolest, ale zhorší stázu ve žlučovodných a pankreatických cestách.

Spasmus svěrače může způsobit retenci moči, navíc je i centrálně narušen mikční reflex. Při hypertrofii prostaty může tedy snadno dojít k retenci moči.

Morfin může způsobit uvolnění histaminu v místě podkožní aplikace, a vyvolat svědění, zarudnutí a kopřivkové projevy. Histaminem provokovaná vazodilatace může přispět k poklesu krevního tlaku a u astmatiků může morfin vyvolat záchvat. Pruritus se vyskytuje častěji při intraspinálním podání opioidů.

V tab. 4 jsou shrnuty symptomy, které mohou vzniknout po náhlém vysazení opioidů. Tyto symptomy jsou opakem periferních účinků morfinu, jak je zřetelné při srovnání s tab. 3. Náhlé vysazení opioidů je vždy nebezpečné, a je nutno vždy pacienta pečlivě sledovat.

**Tab. 4. Symptomy spojené s vysazením opioidů; upraveno dle [13].**

| Čas po vysazení (hodiny) | Příznaky   |
|--------------------------|--|
| 6–12                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• neklid</li> <li>• pocení</li> <li>• výtok z nosu a silné slzení</li> <li>• zívání</li> </ul>  |
| 12–24                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• silný motorický neklid</li> <li>• tremor</li> <li>• široké zornice</li> <li>• výrazná iritabilita</li> <li>• nechut k jídlu</li> <li>• mírné bolesti (obvykle v břiše)</li> </ul>   |
| 24–72                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• výše uvedené symptomy se dále zesilují</li> <li>• slabost</li> <li>• deprese</li> <li>• nevolnost a zvracení</li> <li>• křeče v břiše</li> <li>• někdy silné bolesti kdekoli v těle</li> <li>• zrychlená akce srdeční</li> <li>• zvýšený krevní tlak</li> <li>• hrozící oběhové selhání</li> <li>• dehydratace</li> </ul> |
| 72 a více                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• výše uvedené příznaky pomalu ustupují</li> <li>• po 7–10 dnech ještě mírné potíže, které se mohou objevovat po dobu dalších 6 měsíců</li> <li>• nezměněná psychická závislost, která vznikla či nevznikla současně s fyzickou závislostí</li> </ul>   |

metastázách). Intenzitou antitusického působení se jednotlivé opioidy liší. Převažuje u kodeinu a zcela chybí u tilidinu.

Častým nežádoucím účinkem při zahájení léčby je zvracení, které vzniká vlivem na chemorecepční zónu v *medulla oblongata*. Tento efekt však

### 2.3 Farmakokinetika

Morfin je při perorálním podání rychle vstřebán, ale již ve střevě a játrech je 30–50 % morfinu odbouráno, takže do systémového oběhu se dostane jen asi 50 % podané látky (first pass effect). Proto je nutno při perorální léčbě podávat vyšší dávky (30 mg) než při parenterální (10 až 20 mg) a velikost dávky je třeba individuálně titrovat podle analgetického účinku a případného výskytu nežádoucích účinků.

Maximálního účinku je při perorální léčbě dosaženo do 30 minut, po i.v. nebo s.c. aplikaci do 20 minut. Po podání retardovaného preparátu se maximální účinek dostaví za 3 až 4 hodiny. Plazmatický poločas morfinu se pohybuje mezi 2–5 hodinami.

Morfin je asi z 20–30 % vázán na bílkoviny. Při fyziologickém pH je volný morfin v 80 % v ionizované a ve 20 % v neionizované podobě. Ionizovaná forma obtížně přestupuje hematoencefalickou bariéru.

V játrech je konjugován s kyselinou glukuronovou nebo sírovou, do 5 % podléhá demetylací na dusíku. Metabolickou zvláštností morfinu je metabolit morfin-6-glukuronid, který vzniká v játrech po navázání na kyselinu glukuronovou, což je obvyklá inaktivační reakce. Je účinnější než samotný morfin a bez problémů přestupuje přes hematoencefalickou bariéru. Morfin-6-glukuronid se akumuluje při selhání ledvin, a to může způsobit prodloužený účinek a útlum dýchání. Při metabolismu morfinu vzniká přibližně 10 % morfin-6-glukuronidu a přibližně 55 % morfin-3-glukuronidu. Morfin-3-glukuronid je neúčinný.

Morfin je z 90 % vylučován močí, jen malá část je vyloučena žlučí. Morfin-glukuronidy jsou ve střevě hydrolyzovány, a tak se může dostat morfin do enterohepatického oběhu. Proto je nutno při renálním selhání počítat s kumulací morfinu a redukovat jeho dávky.

### 2.4 Nežádoucí účinky morfinu a ostatních opioidů

Pacienta je nutno na vedlejší účinky upozornit a zdůraznit, že některé z nich jsou přechodné a jiné lze léčebně ovlivnit.

**Nevolnost a zvracení.** Tento nežádoucí účinek je způsoben stimulací zvracívého reflexu podrážděním chemorecepční zóny v prodloužené míše, která se nachází mimo hematoencefalickou bariéru. Vyskytuje se u 1/2 až 2/3 nemocných na začátku léčby, u většiny nemocných ale po čase vymizí. Část pacientů zpočátku vyžaduje antiemetika. Účinný je haloperidol 1,5 mg na noc nebo 2krát denně, případně metoklopramid v dávce 10 mg po 6 hodinách. Po 3 až 4 dnech podávání je často možné antiemetickou léčbu přerušit. Vyskytne-li se nauzea nebo zvracení za týdny až měsíce po nasazení morfinu, nelze je připisovat léčbě opioidy. Je nutné uvažovat o jiných příčinách, např. o hyperkalcemii.

Při dlouhodobém podávání však může dojít k dráždění samotného medulárního centra pro zvracení. Tímto mechanismem vyvolané zvracení se vyskytuje opožděně.

**Zácpa** je nejčastějším vedlejším účinkem morfinu a dalších opioidů a v průběhu léčby se nemění. Obstipace je způsobena jak centrálním, tak i periferním účinkem morfinu. Perorálně aplikovaný morfin se při průchodu trávicím ústrojím dostává koncentračním spádem do buněk nervových pletení střeva a žaludku (*plexus myentericus*), kde inhibuje uvolňování acetylcholinu, který je nutný pro normální peristaltiku. Nitrožilně aplikovaný morfin se samozřejmě krví k těmto buňkám také dostane, takže i tento způsob podání vyvolává obstipaci. Pouze při spinální aplikaci se daří dosáhnout analgeticky účinné koncentrace v zadních míšních rozích při malé systémové koncentraci morfia. Tinctura opii, která se používá pro léčbu průjmu,

však obsahuje ještě další alkaloidy způsobující zácpu.

Proto je nutné hned od začátku léčby opioidy věnovat maximální pozornost péči o pravidelnou stolicí, včetně nasazení změkčujících a stimulačních laxativ, hojného přívodu tekutin a stravy obsahující vlákninu. Změkčující projímadla, např. laktulóza, nemusí být vždy dostatečně účinná, proto se v těchto případech doporučuje jejich kombinace se stimulačním preparátem (např. senno-vý list nebo lusky).

Pro tlumivý vliv na peristaltiku se nemá morfin podávat (relativní kontraindikace) u střevních onemocnění, např. divertikulózy. Pro svůj spastický vliv na hladkou svalovinu není vhodný ani u žlučových a ledvinných kolik. V těchto případech se tradičně dává pethidin, u něž se předpokládá menší vliv na tonus hladkých svalů. Klinickými studii však nebyl prokázán výrazný rozdíl uvedených preparátů z hlediska jejich vlivu na hladkou svalovinu.

**Retence moči** hrozí při podání vyšších dávek, zvýšeně náchylní jsou pacienti s hypertrofií prostaty.

**Ospalost, otupení mysli.** Ospalost, závratě, otupení mysli se vyskytují často zejména v prvních dnech, ale obvykle ustoupí během několika dní. Po stabilizaci dávkování opioidů jsou kognitivní a psychomotorické funkce překvapivě málo ovlivněny. Současné údaje svědčí pro to, že schopnost řídit motorová vozidla není u onkologických nemocných dlouhodobě léčených stabilními dávkami morfinu významně ovlivněna. Pacienti však musí být při zahájení léčby opioidy důrazně upozorněni na počáteční stadium ospalosti.

**Halucinace a zmatenost.** Tyto nežádoucí účinky nebývají obvyklé, ale ve vyšším věku se mohou vyskytnout a vést až k nutnosti změnit analgetikum.

**Dechový útlum** může být při léčbě akutní bolesti problémem, při kontrole chronické bolesti se vyskytuje

velmi zřídka, je-li opioid pečlivě titrován. Perorální morfin lze dlouhodobě podávat i onkologickým pacientům se současnou chronickou obstrukční plicní nemocí. Depresi dýchání lze očekávat u nemocných, kteří spolu s opioidy dostávají sedativa nebo trankvilizéry, a dále u těch, u nichž došlo k vyřazení bolesti jiným způsobem (např. místní analgezií), přičemž je opioid podáván dále. Bolest je účinným stimulem dechového centra, proto při perorálním podávání opioidů u silných bolestí vidáme útlum dechového centra ojedinele. V případě, že k depresi dechového centra dojde, je účinným protiopatřením aplikace čistého antagonisty opioidních receptorů, naloxonu.

Zvýšenou pozornost tlumivému vlivu na dechové centrum je nutno věnovat u pacientů, jejichž plicní onemocnění již dříve způsobilo pokles parciálního tlaku kyslíku, takže stimulace dechového centra závisí na parciálním tlaku CO<sub>2</sub>. Pokud dojde k depresi dýchacího centra a vzniku kompenzované hyperkapnie, může podání kyslíku způsobit manifestní hyperkapnii.

Pokud se podává morfin rodičkám, může být ovlivněno dýchání novorozence.

Deprese dýchacího centra s hyperkapnií způsobuje dilataci cerebrálních cév a může zvýšit intrakraniální tlak. Proto je nutno morfin podávat opatrně při poranění lebky.

**Pokles krevního tlaku.** Tento účinek morfinu je způsoben inhibicí baroreceptorů. Proto léčbu morfinem provází ortostáza, výraznější je při hypovolemii.

**Bradykardie** je způsobena stimulací *nucleus dorsalis nervi vagi* a lze ji antagonistovat atropinem.

**Tolerance.** Výrazným nežádoucím důsledkem léčby morfinem je vznik tolerance, což znamená, že pro dosažení žádaného účinku je třeba neustále vyšších dávek. Při dlouhodobé léčbě bývá nutno postupně zvyšovat

dávku až na desetinásobek či dvacetinásobek výchozí denní dávky. U pacientů s chronickou bolestí je důvodem ke zvyšování dávek jak tolerance, tak progresse nádoru s narůstající intenzitou bolesti. Z praxe je zřejmé, že tolerance je jev méně častý, než se obvykle udává.

Tolerance se projevuje u všech účinků opioidů kromě obstipace a miózy. Také proti vlivu na dechové centrum se vyvíjí tolerance, byť v menší míře než na analgetický účinek. Podrobný mechanismus tolerance není znám.

Z této informace se odvozuje naše doporučení: pokud má pacient bolesti, zvyšujte denní dávku asi o 30 % denně za pečlivého sledování nežádoucích příznaků a efektu léčby a hledejte optimální dávku s tím, že při dlouhodobém podávání ji budete muset postupně zvyšovat.

**Fyzická závislost** je stav, kdy jsou opioidy pro normální funkci lidského těla nutné. Po přerušení podávání opioidu se objeví psychické a somatické abstinenční příznaky. Psychické abstinenční příznaky zahrnují stavy úzkosti, předrážděnosti, neklidu, nepřátelského chování. Somatické abstinenční projevy potom bolesti břicha a svalové bolesti či pocit bolesti celého těla, třesavku, hyperventilaci, horečku, zívání, pocení, vodnatý výtok z nosu, slzení, nauzeu, průjem, tachykardii, ale i hypertenzi, oběhové selhání, vzestup teploty, husí kůže, ataky pocení, zvracení. Na tomto místě chceme upozornit, že je nutno pacienta upozornit na možný pocit difúzní bolesti v celém těle, bez vazby na místo původní bolesti, a zdůraznit mu, že tento pocit není již způsoben tělesným problémem, který byl vyléčen, ale že je způsoben přerušáním podávání opioidu.

Abstinenční potíže vznikají po 3- až 4týdenním podávání opioidů. Částečně tyto příznaky odpovídají přestřelení dříve utlumených funkcí.

Maxima dosahuje tato reakce po 24hodinové abstinenci a trvá 5 až

10 dní s postupně se snižující intenzitou. Příznaky vegetativní labilitou však mohou trvat až dalších 6 měsíců a signalizují riziko návratu fyzické závislosti při obnovené aplikaci.

Abstinenční příznaky neohroží zdravotní stav zdravého člověka, jsou však značně nepříjemné, lze je srovnat s těžkými chřipkovými příznaky. Ztráta tekutin při intenzivním pocení, zvracení či průjmech a acidóza si mohou vyžádat nitrožilní léčbu. Závažnější příznaky mohou vyžadovat hospitalizaci a konzultaci odvykávací léčby. Při ní se někdy používají následující preparáty: klonidin, naltrexon, metadon a buprenorfin. Podání morfinu či jiného  $\mu$ -agonisty potlačí velmi rychle tyto abstinenční příznaky.

Prevencí jejich vzniku je velmi pomalé vysazování morfinu.

**Psychická závislost** je zpočátku ovladatelná, později neovladatelná touha po další dávce drogy. Je nazývána také hladem či toužením pro drogu, anglickým termínem „craving“, německy „drogenhunger“. Vyvíjí se na základě euforizujícího účinku opiátů. Nejintenzivnější je po heroinu, z něhož v mozku deacetylací vzniká morfin. Projevem psychické závislosti je chování vedené snahou získat příslušnou drogu. Bylo opakovaně prokázáno, že léčení bolesti opioidy u nádorové nemoci vede k psychické závislosti na léku u méně než 1 % nemocných. Výrazně záleží na osobnosti pacienta.

Pacient s nádorovým onemocněním vyžaduje opakované podávání opioidů pro potlačení bolesti, ne pro jejich psychické účinky. Bohužel v odborné i laické veřejnosti velmi často není odlišována psychická závislost od fyzické. Důsledkem je nechuť části lékařů předepisovat opioidy z obavy před vznikem psychické závislosti i obava části nemocných z toho, že se stanou drogově závislými. Tuto pověru je nutno v zájmu trpících nemocných neustále odstraňovat. Pokud není naděje na zásadní zlepšení stavu pacienta protinádorovou léčbou, tak analgetická léčba musí pacienta



provázet až do konce života, a v tom případě není fyzická ani psychická závislost žádným problémem.

Fyzická závislost může být problémem jen u pacientů, jejichž stav se léčbou zlepšil natolik, že analgetická léčba může být zastavena.

**Akutní otrava morfinem.** Při akutní otravě ztrácí pacient vědomí, hypoventiluje, je cyanotický, klesá krevní tlak a může se vyvinout šok. Obvykle má nemocný miózu, která po těžké hypoxii přejde v mydriázu. Vlivem městnání v plicích a hypotermie jsou častou komplikací bronchopneumonie. Bezprostřední příčinou smrti je zástava dechu. Pro otravu morfinem je typické trias: mióza, deprese dechu a bezvědomí.

V rámci akutní pomoci se podává antagonistu naloxon v dávce 0,4 až 2 mg. Dávkuje se podle míry dechového útlumu a při malé účinnosti se aplikace opakuje. Protože má kratší poločas, musí se dávat opakovaně. V případě, že k intoxikaci došlo u člověka se závislostí, může ale naloxon způsobit těžké abstinenci příznaky. V těchto případech se podává v nižších dávkách nebo se od podání naloxonu ustoupí. Při dechovém útlumu je základním terapeutickým opatřením umělá plicní ventilace trvající do odeznění příznaků.

**Interakce.** Fenothiaziny, inhibitory monoaminoxidázy a tricyklická anti-depresiva mohou potencovat sedativní a hypotenzní účinky morfinu.

Morfin se používá buď ve formě magistraliter předepisovaných velmi levných vodných roztoků, sirupů, tablet nebo čípků s rychlým uvolňováním a vstřebáváním, nebo ve formě hromadně vyráběných léčivých přípravků ve formě tablet či suspenzí s rychlým nástupem účinku či s řízeným uvolňováním a protražovaným účinkem.

## 2.5 Dávkování a preparáty

### 2.5.1 Perorální preparáty s rychlým nástupem účinku

K dispozici jsou preparáty s rychlým uvolňováním (Sevredol tbl po 10 nebo

20 mg) nebo magistraliter připravené roztoky morfinu či prášky.

Lékové formy s rychlým vstřebáváním jsou vhodné pro nastavení dávky. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo v průběhu 1 hodiny, eliminační poločas je 2 až 4 hodiny a účinek nastupuje po 30 minutách a trvá přibližně 4 hodiny. Ustáleného stavu bývá dosaženo během 4–5 poločasů, tzn. v průběhu prvních 24 hodin.

Preparáty s rychlým uvolňováním morfinu se podávají nejčastěji po 4 hodinách, přičemž analgetická dávka kolísá od 5 do 200 mg pro dozi. Zpravidla je možné začít s dávkou 10 mg po 4 hodinách, u starých nemocných, nemocných s těžce postiženými jaterními funkcemi a pacientů s velkými obavami z léčby opioidy bývá doporučována počáteční dávka 2,5 až 5 mg. U pacientů s ledvinovým a výrazným jaterním postižením a ve vysokém věku prodlužujeme interval podávání v závislosti na trvání analgetického účinku.

Po 24 hodinách zhodnotíme analgetický účinek dosavadních dávek a při nedostatečném tlumení bolesti následující den dávku zvýšíme o 30 až 50 %. U velmi starých pacientů a u pacientů s jaterním a ledvinovým postižením dávku zvyšujeme po 3 až 4 dnech.

### 2.5.2 Perorální preparáty s pomalým uvolňováním a prodlouženým účinkem

Jakmile je dosaženo účinného a přetrvávajícího útlumu bolesti, je možné přejít na udržovací léčbu preparáty s řízeným uvolňováním morfinu, které podáváme ve stejné denní dávce jako preparáty s rychlým uvolňováním. Vrcholových plazmatických koncentrací je u nich dosahováno po 2–4 hodinách a účinek trvá 12 hodin. Z toho je patrné, že dávkování morfinu je u těchto preparátů hůře říditelné.

U nás je v současnosti dostupných více přípravků morfinu s řízeným

uvolňováním, zpravidla v několika silách tablet (10, 30, 60, 100, případně i 200 mg v 1 tbl) – MST Continus, Vendal retard, M-eslon SR, Slovalgin retard, Doltard, Oramorph, Skenan L.P. Tyto přípravky jsou podávány 2krát, méně často i 3krát denně. Počáteční jednotlivá dávka bývá obvykle 10–30 mg, v individuálních případech lze za den aplikovat 3krát 300 mg i více.

### 2.5.3 Parenterální aplikace

Morfin je dostupný v ampulkách po 10 a 20 mg. Nejvyšší dávka použitelná pro zahájení léčby pro dozi při s.c. nebo i.m. podání je 10–20 mg, pro die 60 mg. Nejvyšší dávka pro dlouhodobé podávání není limitována číselnou hodnotou, ale pouze nežádoucími účinky, takže je možné denní parenterální dávku postupně zvyšovat podle potřeby, obvykle ne o více než 30 % za den.

Akutní nežádoucí účinky jsou závislé na dosažení maximální plazmatické koncentrace, proto je doporučeno preferovat jednorázové s.c. nebo i.m. podání před nitrožilní injekcí, neboť křivka plazmatické koncentrace je méně strmá. Nejlépe ale pacient toleruje podání v kontinuální 24hodinové infuzi, kdy denní dávka (60 mg) je lineárně rozložena do 24 hodin a nedochází ke kolísání plazmatických hladin.

Při ošetřování pacientů v domácí péči, pokud není možné využít perorální nebo rektální formu podání, je optimální podávání 24hodinové kontinuální podkožní infuze. Podkožní zavedení jehly zvládne i sám pacient v případě, že se jehla uvolní a vypadne. Injektomaty na 24 hodin by neměly být ekonomickou překážkou, mnozí pacienti by si je byli ochotni koupit, pokud je o nich lékař informuje. V léčebnách dlouhodobě nemocných s rozpočtem na léky v rozmezí desítek korun však ekonomika silně ovlivňuje možnosti léčby.

V případě nutnosti podat alternativní silné opioidy u nemocných,

**Tab. 5. Dávkování morfinu u dospělých.**

| Akutní bolest   |                                     |               | Chronická bolest   |
|---|-------------------------------------|---------------|--|
| aplikace  | průměrná jednorázová dávka interval |               |  |
| pomalou i. v.   | 5–10 mg                             | 4–6 hodin     | 0,02–0,05 mg/kg/h (počáteční rychlost)<br>34–84 mg/24 h u 70 kg pacienta,<br>v nitrožilní infuzi |
| i. m. nebo s. c.<br>obvyklá počáteční dávka je 10 mg<br>pro osobu s hmotností 70 kg | 10–30 mg                            | 4–6 hodin     | 0,02–0,05 mg/kg/h (počáteční rychlost<br>podkožní infuze)  |
| epidurálně  | 1–3 mg                              | 2krát denně   | 0,004–0,01 mg/kg/h   |
| intratékálně  | 0,5–1,0 mg*                         | 1–2krát denně | 0,002–0,005 mg/kg/h  |

\* platí pro pacienty již opioidy léčené

**Tab. 6. Ekvivalenční dávky různých opioidů ve vztahu k perorálními morfinu.**

Autoři posledních studií [18] uvádějí, že transdermální fentanyl a transdermální buprenorfin jsou ekvipotentní. Zdůrazňujeme, že stanovování ekvipotentních dávek je založeno na subjektivních údajích a toleranci léku nemocným člověkem, který současně dostává většinou více léků. Proto je možné v literatuře nalézt tabulky s jinými ekvivalentními dávkami; upraveno dle [6].

| Generický/firemní název | Průměrná doba účinku (h) | Dávka pro pacienta | Ekvivalentní dávka morfinu (mg) |
|-------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------------------|
| buprenorfin/Temgesic    | 6–8                      | 3–4krát 0,2 mg     | 40–60                           |
| buprenorfin/Transtec    | 72                       | 35,0 µg/h          | 30–60                           |
| buprenorfin             | 72                       | 52,5 µg/h          | 90                              |
| buprenorfin             | 72                       | 70,0 µg/h          | 120                             |
| pentazocin/Fortral      | 2–4                      | 6–8krát 25 mg      | 25–35                           |
| pentazocin/Fortral      | 2–4                      | 6–8krát 50 mg      | 50–70                           |
| pethidin/Dolsin         | 2–4                      | 6–8krát 50 mg      | 40–50                           |
| pethidin/Dolsin         | 2–4                      | 6–8krát 100 mg     | 75–50                           |
| morfin retard           | 8–12                     | 2krát 10–200 mg    | 40–400                          |
| oxykodon IR             | 4–5                      | 4–6krát 5 mg       | 15–20                           |
| oxykodon IR             | 4–5                      | 4–6krát 10 mg      | 30–40                           |
| trandil                 | 3–6                      | 6–8krát 50 mg      | 30–40                           |
| tramadol                | 3–6                      | 6–8krát 100 mg     | 60–80                           |
| tramadol retard         | 8–12                     | 2–3krát 100–200    | 60–80                           |
| tilidin/Valoron         | 3–4                      | 6–8krát 50 mg      | 30–40                           |
| tilidin/Valoron         | 3–4                      | 6–8krát 100 mg     | 60–80                           |
| fentanyl transdermální  | 72                       | 25 µg/h            | 30–90                           |

u nichž je bolest morfinem dobře tlumena, ale nežádoucí účinky jsou příliš velké nebo je přítomná alergie na morfin, se doporučuje podání hydromorfonu, oxykodonu nebo transdermálního fentanylu (rotace opioidů), naopak není vhodný petidin. Dávkování morfinu shrnuje tab. 5

a tab. 6 uvádí ekvivalenční dávky jiných léků ve srovnání k morfinu.

### 2.6 Indikace pro parenterální podávání opioidů:

- přetrvávající nauzea nebo zvracení (např. při neřešitelné střevní obstrukci)

- neschopnost polykat léky (při uzávěru jícnu)
- zhoršené vědomí (kóma u umírajících pacientů).

### 3. Další opioidní analgetika ze skupiny přirozených čistých agonistů

#### 3.1 Kodein

Kodein je agonista opioidních receptorů. Při perorální aplikaci se velmi dobře vstřebává z trávicího ústrojí. Analgetický účinek kodeinu trvá asi 6 hodin. Je používán jako antitusikum a analgetikum, často v kombinaci s neopioidními analgetiky. Nebezpečí návyku je nevelké.

V organismu je kodein asi z 10 % demetylován, a vzniká tak morfin. Tato reakce je zřejmě příčinou jeho analgetického účinku. Analgetický účinek kodeinu je slabý, farmakologické učebnice srovnávají analgetický účinek 50 mg kodeinu s 1 000 mg kyseliny acetylsalicylové. Uvedené srovnání vychází z analgetického účinku při jednorázovém podání u akutní bolesti. Pro léčbu dlouhodobé bolesti jsou tyto poměry omezeně použitelné. Nejčastějším nežádoucím účinkem je zácpa. Tablety kodeinu se samotné v analgetické indikaci nepoužívají (antitusikum), používají se však v kombinaci s jinými analgetiky. Kodein je metabolizován na neúčinné metabolity, které se vylučují močí.

U osob s defektem genu CYP-2D6 je účinek kodeinu snížen.

**Dávkování:** obvyklá analgetická dávka je 30–120 mg po 4–6 hodinách. Maximální dávka je 300 mg za den. Často se používá v kombinaci s antipyretickými analgetiky v kompozitních preparátech (Alnagon).

**Preparát:** Codein tablety à 15 mg a 30 mg.

### 3.2 Heroin (diacetylmorfin)

Heroin je sám o sobě analgeticky neúčinný, analgeticky účinným se stává až po metabolické aktivaci. Díky lipofilii se heroin po i.v. aplikaci velmi rychle dostává do CNS. Zde je metabolizován na 6-monoacetylmorfin a na morfin. Euforizující účinek je způsoben rychlým nástupem hladiny morfinu v CNS při i.v. aplikaci. Při podkožním podávání dochází k deacetylaci a vzniku morfinu již v podkoží, takže vzestup hladiny morfinu v CNS již není tak rychlý, a proto není účinek s.c. aplikace heroinu tak výrazný jako při i.v. aplikaci. V České republice není tato látka v medicíně používána.

### 3.3 Dihydrokodein

Dihydrokodein je polosyntetický derivát kodeinu. Jeho analgetický účinek je snad o něco vyšší než účinek kodeinu. Prakticky úplně se vstřebává z trávicího ústrojí a jeho další metabolismus se neliší od kodeinu. Je používán ve stejných indikacích, antitusické a analgetické, je to však slabé opioidní analgetikum. Nežádoucí účinky se podobají účinkům morfia, mají však výrazně slabší intenzitu. Dihydrokodein je používán pouze ve formě retardovaných tablet s řízeným uvolňováním, jež umožňují dosáhnout dostatečného efektu při jeho podávání ve 12hodinových intervalech.

Situace, ve kterých se dihydrokodein obzvláště osvědčuje:

- bolesti na hrudníku, spontánní či po operaci, provázené dráždivým kašlem. Zde je velmi vítaný výrazný antitusický účinek léku, který nemá tramadol;

- bolesti kombinované s chronickým průjmem. Obstipací účinek dihydrokodeinu může být u některých nemocných žádoucí, například v případě kostních metastáz medulárního karcinomu typu VIPomu, který provázejí intenzivní řídké stolice. Dříve se v této indikaci používala tinktura opii, nověji analoga somatostatinu. Dihydrokodein tuto léčbu vhodně doplní.

**Nežádoucí účinky:** uvolnění histaminu, vzestup jaterních enzymů, výrazná obstipace. Kontraindikací je obstruktivní plicní choroba, chronická a akutní pankreatitida.

**Dávkování:** 60–120 mg 2krát denně, podle jiných pramenů 2–3krát 60–180 mg denně.

**Preparáty:** DHC Continus tablety po 60, 90 a 120 mg.

## 4. Syntetické deriváty opioidů

Syntetické deriváty opioidů (petidin, oxykodon, hydromorfon, loperamid a difenoxylát, levometadon, piritramid, dextropropoxyfen, fentanyl a jeho deriváty, tramadol, tilidin) působí jako morfin, mohou se používat ve stejných indikacích a se stejnými výhradami jako morfin. Nemají kvalitativně jiné vlastnosti, liší se však farmakokinetickými vlastnostmi.

### 4.1 Petidin

Petidin má strukturální podobnost s atropinem a blokuje v malé míře muskarinové receptory. Vstřebává se velmi dobře i při perorálním podání, kvůli presystémovému metabolismu je však biologická dostupnost jen asi 50%. Petidin je v játrech inaktivován, dominantní cestou inaktivace je hydrolyza esterové skupiny. V malé míře však dochází k demetylacii na N-atomu, a takto vznikající norpetidin působí konvulzivně a halucinačně. Proto intoxikace petidinem může vyvolat rozčilení, křeče a halucinace. Ohroženi jsou především epileptici a nemocní se zhoršenou funkcí ledvin. Norpetidin má podstatně delší poločas (15–20 hodin) než peti-

din (3–4 hodiny), a proto při dlouhodobém dávkování dochází k jeho kumulaci.

Při současném podávání inhibitorů monoaminoxidázy hrozí příznaky otravy, těžká deprese dechového centra, rozčilení, horečka a křeče.

Petidin má rovněž lokálně anestetické vlastnosti.

Analgetické působení petidinu je 5–10krát slabší než působení morfinu při podání stejných dávek (mg). Při použití ekvianalgetických dávek tlumí petidin (50 mg) dechové centrum ve stejné míře jako morfin (10 mg), liší se však menším euforizujícím účinkem, menší miózou, nižším tlumivým účinkem na kašel a méně intenzivní obstipací. Toto srovnání platí pro akutní podání při pooperační bolesti. Vysoké dávky mají kardiodepresivní účinek, nižší mohou díky muskarinovému účinku navodit tachykardii. Analgetický účinek petidinu odezní za 3 hodiny, tady rychleji než účinek morfia.

Petidin je doporučován při akutních kolikovitých bolestech orgánů, neboť v porovnání s morfinem vyvolává méně spazmy hladkého svalstva.

Při současném podávání petidinu a blokátorů monoaminoxidázy hrozí otrava, deprese dechu, rozrušení nebo křeče.

Petidin je všeobecně považován za lék k léčbě chronické bolesti nevhodný. Riziko kumulace toxického metabolitu norpetidinu je při dlouhodobém užívání vysoké a z hlediska ostatních nežádoucích účinků nemá petidin proti morfinu žádné výhody.

**Dávkování:** petidin je k dispozici ve formě injekcí (amp. à 50 mg) pro s.c., i.m. nebo i.v. podání. Doporučená parenterální dávka pro dospělou osobu je 50–100 mg, pro dítě ji lze 3krát opakovat. Perorálně se uvádí maximální dávka 150 mg p.o., nejvyšší denní dávka 300 mg. Léková forma kapek však byla v ČR zrušená.

**Preparát:** Dolsin amp. à 50 mg.

## 4.2 Oxykodon

Oxykodon je polosynteticky připravený derivát z analgeticky neúčinného opiového alkaloidu tebainu. Oxykodon má podobné analgetické účinky jako morfin, je čistým agonistou  $\kappa$  i  $\mu$ -receptorů. Morfin je dominantním agonistou  $\mu$ -receptorů. Skutečnost, že oxykodon má výraznější aktivitu na  $\kappa$ -receptorech, používají někteří algeziologové k vysvětlení toho, že pacientům s neuropatickou bolestí pomohl oxykodon výrazněji než morfin. Ve srovnání s jinými opioidy podléhá oxykodon menšímu first pass efektu, a proto je jeho biologická dostupnost až 87%. Při perorálním podání je u neretardovaných forem maximální koncentrace dosaženo za 1,3 hodiny a plazmatický poločas se pohybuje kolem 3,2 hodin. Podle údajů výrobce má retardovaný oxykodon (Oxycontin) lepší galenickou formu, která umožňuje nástup analgetického účinku retardované formy již po 30 minutách a přitom účinek trvá 12 hodin. Dále výrobce uvádí, že na rozdíl od morfinových preparátů nedochází u pacientů s renální insuficiencí při podávání tablet Oxycontin k výraznému zvýšení plazmatické hladiny aktivních metabolitů. Nicméně koncentrace oxykodonu může být u těchto pacientů zvýšená v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, a proto by mělo být počáteční dávkování oxykodonu u pacientů s renální insuficiencí opatrné, podobně jako při podávání morfinu, a měl by být pečlivě sledován tlumivý vliv na psychiku a podle toho řídit velikost další dávky.

Retardovaný oxykodon (Oxycontin) byl srovnáván s retardovanými preparáty morfinu. Bylo zjištěno, že ekvivalentní analgetické dávky jsou v poměru 1 : 2, neboli že pro dosažení stejného účinku je třeba dvojnásobné dávky MST Continus.

Oxykodon je v současnosti u nás používán jen v perorální retardované formě, parenterální forma u nás není dostupná. Nežádoucí účinky jsou

podobné jako u všech opioidů. Oxykodon se nesmí kombinovat s antidepressivy ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy.

Kumuluje se při postižení jater a ledvin, takže renální insuficience a těžší hepatopatie jsou důvodem k redukci dávky. Redukce se provádí podle intenzity nežádoucích účinků.

**Preparát a dávkování:** retardované tablety oxykodonu s názvem Oxycontin jsou k dispozici v síle 10, 20, 40 a 80 mg. Pro zahájení léčby se doporučuje 10 mg ve 12hodinových intervalech. Výjimečně mohou denní dávky dosáhnout 400 mg. Maximální dávka není známa.

## 4.3 Hydromorfon

Hydromorfon je polosyntetický analog morfinu s dobrou biologickou dostupností při perorálním podání (asi 50–65 %), což je přibližně 2krát vyšší biologická dostupnost ve srovnání s morfinem. V organismu podléhá metabolické přeměně a je vylučován do moči jako konjugovaný neúčinný hydromorfon a v malém množství jako nezměněný hydromorfon, dihydroizomorfin a dihydro-morfin. Proto se u pacientů se sníženou funkcí ledvin doporučuje opatrné postupné titrování dávky až do adekvátní analgezie. Stejně doporučení se uvádí pro starší osoby, neboť i u nich vážně eliminace.

V zahraničí je dostupná řada lékových forem (tablety s rychlým a řízeným uvolňováním, čípky, ampule k parenterálnímu podání), v ČR byl v roce 2004 registrován preparát Palladone SR.

Analgetická účinnost hydromorfonu je ve srovnání s morfinem 5- až 10násobná, v průměru tedy asi 7,5krát vyšší, 4 mg hydromorfonu se blíží 30 mg morfinu.

Hydromorfon má ve srovnání s morfinem některé farmakologické přednosti. Na rozdíl od morfinu nevznikají při jeho metabolismu v játrech žádné aktivní metabolity. V případě morfinu vznikají metabolity,

kteří se kumulují při renální insuficienci. Hydromorfon se ale v případě renální insuficience také pomaleji metabolizuje a jeho plazmatické hladiny stoupají, nedochází však k takové kumulaci jako v případě morfinu, a proto je riziko předávkování a nadměrné sedace při zhoršení funkce ledvin podstatně menší, není však odstraněno.

Dostupné studie popisují podstatně nižší intenzitu průvodních nežádoucích projevů léčby morfinem, takže podle zkušenosti lékařů v jiných zemích představuje tento lék další pokrok v analgetické léčbě, neboť lze s jeho pomocí docílit stejného, podle některých autorů i lepšího analgetického účinku, a to při menší intenzitě nežádoucích účinků. Poměr účinné dávky hydromorfonu k morfinu se pohybuje v rozmezí 5–10 : 1. Z toho lze odvodit, že 1 kapsle se 4 mg účinné látky je ekvivalentní asi 30 mg morfinu.

Drobnými odlišnostmi hydromorfonu od morfinu v intenzitě vazeb na jednotlivé opioidní receptory vysvětlují někteří autoři lepší účinek na neuropatické bolesti, než jaký byl pozorován při aplikaci morfinu.

Jeho uvedení na trh v ČR umožnilo testovat rotaci opioidů, při malé účinnosti jednoho podat jiný opioid ze skupiny čistých agonistů v naději, že odlišnou aktivitou na  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$ -receptorech bude dosaženo lepšího účinku, než měl předchodící opioidní agonista.

**Preparát a dávkování:** Palladone SR ve formě kapslí (à 2, 4, 8, 16 nebo 24 mg). Léčba se obvykle zahajuje podáváním kapslí SR (slow release) po 4 mg ve 12hodinových intervalech. Kapsle hydromorfonu totiž obsahují sféroidy, které se ve střevě pomalu rozpouštějí, a tak zaručují pozvolné uvolňování hydromorfonu. Obsah tobolek lze vysypat do pití, ale třeba i do jídla (jogurtu), aniž by to zhoršilo účinek.

Existují však také kapsle hydromorfonu s rychlým uvolňováním (immediate release), které jsou vhodné pro

zvládnání průlomové bolesti. Účinek této formy netrvá déle než 4 hodiny.

Maximální dávka není známa, hydromorfon, podobně jako oxykodon a morfin, nemá definovanou stropovou dávku, limitem dalšího zvyšování dávky jsou pouze nežádoucí účinky, ale nikoliv numerická hodnota dávky.

#### 4.4 Loperamid a difenoxylát

Uvedené substance jsou podobné peptidinu. Neslouží však k analgezii, ale k léčbě průjmů. Loperamid působí lokálně ve střevě, po vstřebávání je téměř okamžitě metabolizován, a proto nemá žádné centrální účinky.

Difenoxylát působí ve vyšších dávkách euforii, na rozdíl od loperamidu, proto může vyvolat i návyk. Difenoxylát je často používán v kombinaci s atropinem.

**Preparáty:** Reasec obsahuje 2,5 mg difenoxylátu a 25 µg atropinu v tabletě. Imodium obsahuje 2,0 mg loperamidu v tabletě.

#### 4.5 Levometadon (metadon)

Vyvolává menší sedaci a euforii než morfin, jinak má podobné účinky. Liší se však od morfinu téměř 100% biologickou dostupností a velmi dlouhým poločasem (1,0–1,5 dne). Váže se na bílkoviny (90 %), a proto při dlouhodobém podávání dochází ke kumulaci, při přerušení léčby pak k pomalému vyplavování z vazeb na tkáňové proteiny.

Analgetický účinek levometadonu je kromě agonistického působení na opioidní receptory zprostředkovan částečně působením na NMDA-receptory, což je významné u některých neuropatických bolestí. V literatuře v posledních letech přibývají práce o použití metadonu jako alternativy k morfinu v případě jeho nedostatečného účinku nebo při příliš intenzivních nežádoucích účincích. Levometadon je dominantně metabolizován v játrech.

**Preparát:** L-Polamidon. V ČR je metadon dostupný pouze v indikaci

substituční léčby drogově závislých na opioidech. Pro léčbu bolesti není registrován.

#### 4.6 Piritramid

Je chemicky blízký levometadonu a svým účinkem je blízký morfinu. Nausea a zvracení snad provázejí léčbu akutní bolesti piritramidem o něco méně často než léčbu morfinem, proto se tento lék používá pro akutní pooperační bolest, kdy nausea a zvracení je obzvláště nevídanou komplikací.

S použitím piritramidu v léčbě chronické bolesti nejsou dostatečné zkušenosti.

**Preparát a dávkování:** Dipidolor, inj. à 15 mg, dávka 15–30 mg s.c. nebo i. v. v 6–8hodinových intervalech, pokud je potřeba okamžitého i.v. podání, podává se v průběhu 10 minut 7,5–15 mg, tedy velmi pomalu. U starších lidí nebo u pacientů s poruchou jaterních funkcí či ve velmi špatném stavu se doporučuje redukce dávky. Při podávání společně s inhibitory monoaminoxidázy se uvádí paradoxní stimulace CNS a případně hypertenze.

#### 4.7 Fentanyl pro nitrožilní aplikaci

Fentanyl je vysoce účinný agonista µ-receptorů (poměr ekvianalgetické dávky p.o. morfinu k transdermálnímu fentanylů za 24 hodiny je přibližně 70–100 : 1).

Fentanyl má velmi silný analgetický účinek, má ale také silný depresivní vliv na dechové centrum. Užití nitrožilní formy je omezeno na případy, kde je cílem dosažení krátké silné analgezie, neboť analgetický efekt trvá asi 1–2 hodin, jeho plazmatický poločas po jednorázovém podání je 2–4, podle jiných autorů 6–8 hodin.

Fentanyl je až z 84 % vázán na bílkoviny. Z organismu je odstraňován převážně metabolickou přeměnou, ke které dochází v játrech a jen v menší míře (asi 10 %) v ledvinách. Produkty metabolismu jsou kyselina

fenyloctová, norfentanyl a p-hydroxy(fenyletyl)fentanyl. Přibližně 75 % fentanylů je z těla vyloučeno ve formě metabolitů močí, pouze asi 10 % je vyloučeno v nezměněné formě, stolicí je vyloučeno asi 9 %. Vzhledem k tomu, že je biodegradován v játrech a vylučován ledvinami, je při podání nemocným s poškozením jater a ledvin nutná obezřetnost.

Eliminace je podstatně pomalejší u starších lidí. U mladších pacientů byl poločas fentanylů po odstranění transdermálního aplikačního systému 20 hodin, zatímco u starších byl 43 hodin. Z toho plyne, že při léčbě transdermálním fentanylem je nutné pečlivě sledovat, zda u starších osob nedochází ke kumulaci. V průměrné populaci se udává poločas fentanylů po odstranění náplasti mezi 13–25 hodinami, zatímco poločas po nitrožilní aplikaci je 6–8 hodin. Prodloužený poločas transdermálního podání je způsoben vytvořením depa v dermis, odkud se fentanyl postupně dostává do oběhu.

Fentanyl je velmi dobře rozpustný v tucích, a proto se velmi rychle dostává do centrálního nervového systému, z 84 % je vázán na plazmatické bílkoviny.

Krátkodobé trvání analgezie po nitrožilním podání předurčuje fentanyl pro analgezii jak před chirurgickými zákroky, tak i k tišení bolesti u akutního infarktu myokardu. Opakované nitrožilní bolusové podání může způsobit závažnou depresi dýchacího centra, na které se podílí uvolnění fentanylů z periferní tukové tkáně.

Fentanyl může vyvolat svalovou rigiditu, která bývá popisována i u dalších lipofilních opioidů. Emetické působení fentanylů je minimální. Uvedená fakta však platí především pro léčbu akutní pooperační bolesti, nikoliv pro léčbu bolesti chronické.

**Preparát a dávkování:** Fentanyl ampulky 2 a 10 ml s obsahem 0,1 a 0,5 mg fentanylů. Jako analgetikum lze podat dávku 1–3 ml, tedy

**Tab. 7. Přibližně ekvivalentní dávky morfinu a transdermálního fentanylu.**

| Perorální léčba morfinem při poměru 100 : 1 | Transdermální fentanyl |
|---|------------------------|
| 30–90 mg/24 h                               | 25 µg/h                |
| 91–150 mg/24 h                              | 50 µg/h                |
| 151–200 mg/24 h                             | 75 µg/h                |
| 210–270 mg/24 h                             | 100 µg/h               |
| 71–330 mg/24 h                              | 125 µg/h               |
| 331–390 mg/24 h                             | 150 µg/h               |
| 391–450 mg/24 h                             | 175 µg/h               |
| 451–510 mg/24 h                             | 200 µg/h               |
| 511–570 mg/24 h                             | 225 µg/h               |
| 571–630 mg/24 h                             | 250 µg/h               |
| 631–690 mg/24 h                             | 275 µg/h               |
| 690–750 mg/24 h                             | 300 µg/h               |

0,05–0,15 mg fentanylu. Maximální dávka pro neuroleptanalgezií je 0,5 mg.

#### 4.8 Transdermální fentanyl

Transdermální fentanyl je relativně nová léková forma umožňující dosáhnout vyrovnaných sérových hladin analgetika (srovnatelných s kontinuální subkutánní infuzí). Podání je zvláště výhodné u pacientů s polykacími potížemi a dyspeptickými potížemi, které znemožňují pravidelnou perorální medikaci. Transdermální fentanyl je dále výhodný u nemocných s narušeným příjmem tekutin, u nichž hrozí dehydratace, a tím zhoršení funkce ledvin, což způsobí kumulaci morfinu.

Poměr ekvivalenční dávky p.o. morfinu k transdermálnímu fentanylu za 24 hodiny je přibližně 70–100 : 1. Pro zjednodušení si lze zapamatovat, že transdermální forma náplasti uvolňující 25 µg/h je ekvivalentní 60 mg p.o. morfinu/24 hod.

Při ekvivalenčních dávkách působí transdermální fentanyl v menší míře zácpu a denní psychický útlum než morfin. Ostatní nežádoucí účinky jsou srovnatelné.

K léčbě krátkodobých vzplanutí bolesti, tzv. „průlomové“ či „epizodické bolesti“, je v USA a západní Evropě na trhu preparát Actiq. Jedná se

fentanyl v lékové formě určené k roztržení po bukové sliznici. Díky vysoké lipofilii fentanylu dochází k velmi rychlé resorpci a nástupu analgetického účinku srovnatelného s parenterálním podáním morfinu či fentanylu. Cena preparátu je však velmi vysoká (10 EUR za 1 aplikaci) a dostupnost v ČR v nejbližších letech je málo pravděpodobná.

V ČR lze potřebu analgetika pro průlomovou bolest řešit předepsáním 10 nebo 20 mg tablet Sevredolu.

**Preparát a dávkování:** transdermální fentanyl (Durogesic) je k dispozici v náplastech uvolňujících 25, 50, 75 nebo 100 µg fentanylu za hodinu. Od roku 2005 je používána nová matrikovaná forma náplasti, která má oproti původní galenické formě výhody v lepší adhezivitě a případné mechanické narušení náplasti nevede ke zmenšení účinku.

Úleva od bolesti nastupuje po nalepení první náplasti velmi zvolna, v průměru za 17–48 h hodin, délka účinku náplasti je 72 h. V některých případech byla však výměna nutná již po 48 h. Vyrovnaných hladin je dosaženo až před nalepením třetí náplasti.

Pro transdermální fentanyl, podobně jak pro morfin, není stanovena horní hranice dávky, v případě transdermálních náplastí je limitována dostupností vhodného kožního povrchu, pro dávku 700 µg/hodinu je již zapotřebí 280 cm<sup>2</sup>. Zvýšená teplota, stejně jako zevní prohřívání kůže, může způsobit rychlejší vstřebávání.

Přibližnou ekvivalenci k morfinu zobrazuje tab. 7.

#### 4.9 Alfentanil, sufentanil a remifentanil

Tyto tři substance jsou velmi blízké fentanylu a používají se v anestézii při operacích. Po nitrožilním podání nastupuje jejich účinek poměrně rychle. Eliminace alfentanilu a sufentanilu probíhá metabolickou cestou v játrech. Remifentanil je v krvi rychle inaktivován esterázami na neaktivní metabolity. Proto má velmi krátký účinek a dobrou říditelnost

délky působení. Tyto vlastnosti předurčují uvedené preparáty pro krátkodobou analgezií, použitelnou v některých případech (remifentanil) i při ambulantních výkonech. K léčbě chronické bolesti se nepoužívají.

#### 4.10 Tramadol

Analgetický účinek tramadolu se odvíjí jak přes opioidní receptory, tak přes neopioindní složku analgetického působení. Neopioindní analgetický účinek spočívá pravděpodobně v uvolnění serotoninu a inhibici serotoninového a noradrenalinového přenosu vzruchů na některých neuronech (blokáda zpětného vychytávání serotoninu neurony). Vzhledem k tomuto kombinovanému účinku považují někteří autoři za možné kombinovat morfin s tramadolem, byť jinak se ctí zásada nepřidávat k silným agonistům µ-receptorů slabé agonisty těchto receptorů.

Jeho analgetický účinek při běžných dávkách odpovídá asi 1/10 účinku morfinu. Deprese dechového centra je minimální. Minimální až žádné jsou i ostatní nežádoucí účinky, které jsou typické pro morfin (obstipace a retence moče). Nebezpečí návyku je malé. Nicméně i tak je nutno upozornit nemocné na to, že v prvních dnech může být u některých osob výraznější spavost a případně i nevolnost či zvracení, míra těchto nežádoucích účinků je velmi individuální. Někteří pacienti mohou tento lék odmítnout pro závratě či nevolnost při zahájení léčby.

Po perorálním podání se velmi dobře (90 %) vstřebává a jeho metabolity jsou vylučovány ledvinami. Metabolizmem v játrech vzniká jeden účinný metabolit, mono-O-demetyltramadol, který je účinnější než sám tramadol, ostatní metabolity jsou analgeticky neúčinné. Tramadol a jeho metabolity se vylučují z 90 % močí. Eliminační poločas je 6 hodin, eliminační poločas uvedeného metabolitu 6,7 hodin, u pacientů s jaterní cirhózou je eliminační

poločas prodloužen na 9–18 hodin a až na 9–28 hodin pro uvedený aktivní metabolit. U pacientů se závažným selháním ledvin, s clearance kreatininu menší než 5 ml/min, se eliminační poločas tramadolu pohybuje v rozmezí 8–14 hodin a 14–20 hodin pro uvedený aktivní metabolit.

Vzhledem k tomu že při jaterním a ledvinovém selhání je eliminace prodloužena, je nutné zabránit kumulaci, proto je třeba přiměřeně snížit dávky, prodloužit interval nebo použít neretardované formy. U pacientů s těžkým ledvinovým selháním, s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min, se nedoporučuje tramadol podávat.

Tramadol je v poslední době nejpoužívanějším lékem ze skupiny slabších opioidů. Zvláštností, se kterou jsme zatím v praxi nesetkali, je snížení analgetického účinku při současném podání karbamazepinu, možnost vyvolání serotoninergního syndromu s centrálně vyvolanými křečemi, obzvláště při kombinaci s neuroleptiky, antidepresivy typu SSRI a tricyklickými antidepresivy.

**Dávkování:** dávka pro dospělou osobu je při parenterálním i enterálním podání shodná, 50–100 mg. Při použití retardovaných kapslí se doporučuje 2–3krát denně pro dospělou osobu 100–300 mg. Maximální dávka pro die byla dříve udávána 400 mg, nyní se spíše uvádí 600 mg, dokonce až 700 mg.

**Preparát:** Tramal a četná další generika. Jejich počet svědčí pro významnou oblibu tohoto preparátu u lékařů a jejich pacientů (např. Protradon, Mabron, Tramadol, Tralgit, Tramabene, tablety po 50 mg, retardované tablety po 100, 150 a 200 mg, ampulky po 50 nebo 100 mg). Je k dispozici i ve formě kapek a čípků.

V preparátu Zalदार je obsaženo 37,5 mg tramadolu a 325 mg paracetamolu. Snížená dávka tramadolu umožnila, že ani po 1. tabletě si nemocní nestěžují na nepříjemné nežádoucí účinky, typické pro první užití vyšší dávky tramadolu. Kombinace s paracetamolem však zaručuje vel-

mi dobrý analgetický efekt. Proto je tento lék podáván při akutní bolesti, lze jej však použít i pro léčbu bolesti chronické. Zalदार lze charakterizovat heslovitě: výborný analgetický efekt bez výrazných nežádoucích účinků.

#### 4.11 Tilidin

Tilidin je velmi účinný lék pro léčbu chronické bolesti. Zdomácněl zejména v germanofonních zemích. Od morfinu se liší nepřítomností antitusického účinku, nezpůsobuje zácpu, nemá vliv na Oddiho svěrač a hladkou svalovinu gastrointestinálního ústrojí, což jej činí výhodným pro viscerální bolesti.

Deprese dechu, vznik tolerance a závislosti však jsou pozorovány při aplikaci tilidinu podobně jako při aplikaci morfinu. Analgetický efekt nemá jen tilidin samotný, ale i jeho hlavní metabolit nortilidin, který ale není vylučován močí. Biologická dostupnost je výborná.

Tilidin je v organismu metabolizován na nortilidin a bisnortilidin a jeho metabolity jsou vylučovány močí. Metabolit nortilidin má analgetický účinek. Takže opět v případě renální insuficience je třeba pozvolna a opatrně titrovat do účinné dávky.

**Preparát a dávkování:** Valoron, kapky 10 ml, 88,1 mg v 1 ml roztoku. Běžné dávkování je 16–20 kapek 4krát denně. Denní parenterální dávka nemá překročit 400 mg, jiné farmakologické učebnice uvádějí maximální denní dávku 600–900 mg. Jednorázová parenterální dávka byla 50–100 mg (1–2 ampulky), parenterální forma však byla zrušena a existuje pouze forma perorální.

V ČR je nutné psát tilidin na opiátový recept.

## 5. Opioidní analgetika ze skupiny parciálních agonistů a smíšených agonistů-antagonistů

### 5.1 Buprenorfin

Buprenorfin je parciální agonista  $\mu$ -receptorů a antagonist  $\kappa$ -receptorů a je slabým agonistou receptorů  $\delta$ .

Buprenorfin se váže podstatně silněji na  $\mu$ -receptory než morfin, proto je také účinný v nižších dávkách. Při podání stejné dávky je buprenorfin 30krát (25–40krát) silnější než morfin a jeho účinek trvá delší dobu než účinek morfinu, 6–8 hodin. Je účinný již v malé dávce, která obsadí pouze část  $\mu$ -receptorů. Proto je možné podat při průlomové bolesti krátkodobě účinkující morfin (Sevredol tablety), aniž by se navzájem oslabil jejich účinek.

Názory na účinnost buprenorfinu se liší, některé prameny uvádějí, že strop pro jeho analgetický efekt (ceiling effect) nebyl popsán. Jiné prameny píší, že závislost dávky a účinku má podobu zvonu: poté, co je dosaženo maxima, další dávky vedou ke snižování účinku. Lze konstatovat, že v klinicky používaném dávkovacím rozmezí se buprenorfin chová jako látka bez stropového efektu, ten nastupuje až při dávkách mnohonásobně převyšujících používané analgetické dávkování.

Experimentální práce in vivo uvádějí, že na rozdíl od aplikace fentanylu a morfinu, kdy dochází ke snižování počtu receptorů na povrchu struktur důležitých pro analgezi, po podání buprenorfinu se naopak jejich počet zvyšoval. Pokud to bude potvrzeno, znamenalo by to, že při léčbě buprenorfinem by nemělo docházet k toleranci. V jedné klinické studii opravdu vyšlo, že vznik tolerance k buprenorfinu, a tím nutnost zvyšování dávky, je menší, než je tomu u morfinu. Autoři retrospektivní studie [18] zjistili, že rozvoj tolerance při použití transdermálního buprenorfinu je menší než při použití transdermálního fentanylu.

Buprenorfin (Temgesic lingvety) jsme dříve velmi často používali jako velmi dobré analgetikum, obvykle jako mezistupeň mezi tramadolem a morfinem.

Je důležité zmínit, že buprenorfin je používán i pro odvykací léčbu od

heroinu (preparát Subutex). V posledních letech bylo použití buprenorfinových lingvet přerušeno velkým doplatkem a koncem roku 2005 přestal být běžně dostupný v lékárnách.

**Farmakokinetika:** z krve, která projde játry, je buprenorfin téměř kompletně odstraněn. Výhodou je, že je velmi dobře vstřebáván při sublingválním podání, takže lze obejít výrazný jaterní first pass effect, k němuž by docházelo při polknutí a následujícím průchodu portálním řečištěm do jater. Pro výrazný first pass effect jej nelze podávat enterálně, ale jen sublingválně nebo transdermálně. Poločas buprenorfinu při i.v. aplikaci činí 8,5 hodiny, zatímco poločas buprenorfinu po odstranění transdermálního aplikátoru činí 25–27 hodin, podle jiných až 35 hodin (uvolňování z depa v kůži).

Buprenorfin je metabolizován v játrech a vylučován biliární cestou, takže dávku není nutné snížit při renální insuficienci, pouze při těžkém poškození jater může být eliminace zpomalena.

**Nežádoucí účinky:** buprenorfin nezpůsobuje zácpu a spasmus Oddiho sfinkteru. Návykovost je velmi nízká, neboť velmi pomalé uvolňování z  $\mu$ -receptorů umožní včasný nástup protiregulačních pochodů. Na rozdíl od morfinu jsou abstinenci syndromy mírnější než při vysazení morfinu, maxima dosahují ve druhém týdnu.

Respirační deprese je při aplikaci buprenorfinu menší než po aplikaci morfinu.

**Postup při intoxikaci:** v případě předávkování (možné při kombinaci s benzodiazepiny) je antagonistovatelný naloxonem. Vzhledem k tomu, že buprenorfin se váže velmi pevně na  $\mu$ -receptory a je z této vazby obtížněji vytlačitelný naloxonem, je nutno při útlumu dýchacího centra použít naloxonu v dostatečné dávce formou dlouhodobější infuze. Jiné prameny doporučují použít jako antidota doxapramu, který přímo

stimuluje dýchání. Při závažném útlumu dýchacího centra je nutno použít umělou plicní ventilaci.

**Preparát a dávkování:** Temgesic lingvety à 0,2 mg a ampule à 0,3 mg. Doporučená jednorázová dávka se pohybuje od 0,2 do 0,6 mg jak při parenterálním, tak při perorálním podání. Doporučený interval mezi dávkami je 6–8 hodin. Dávka 0,3 mg odpovídá 10 mg morfia.

Ve formě preparátu Subutex je využíván pro léčbu závislosti na opioidech.

## 5.2 Transdermální forma buprenorfinu

Jak uvádíme výše, buprenorfin, který se dostane do portálního oběhu, je pro analgetické působení téměř zcela ztracen. Portální oběh jej zanese do jater, kde je téměř úplně odbourán na neúčinné metabolity a vyloučen žlučovými cestami. Podání buprenorfinu v lingvetách s přestupem účinné látky do systémového oběhu přes ústní sliznici bylo prvním způsobem, jak neinvazivně dostat buprenorfin do systémového oběhu, a tedy k opioidním receptorům v CNS.

O několik let později se do každodenní klinické praxe dostal transdermální aplikační systém s buprenorfinem. Vyvinuta byla speciální matrixová aplikační náplast. Účinná látka – buprenorfin – je navázána na speciální polymer, který tvoří jádro matrixového aplikačního systému. Z vazby na polymer se buprenorfin plynule uvolňuje a podle koncentračního gradientu se pomalou difuzí dostává přes adhezivní membránu přilepenou na kůži a přes jednotlivé vrstvy dermis do kožních kapilár, a tak do systémového oběhu.

**Farmakokinetika:** po přilepení náplasti na kůži dochází k pozvolnému vzestupu plazmatických koncentrací. Minimálních účinných plazmatických koncentrací je dosaženo po 12–24 hodinách.

Prodleva mezi nalepením a nástupem účinku není způsobena jenom časem potřebným k přestupu

dostatečného množství přes adhezivní membránu, ale také časem potřebným pro difuzi z vnějších vrstev kůže do kožních kapilár. Naopak, po odstranění náplasti klesá plazmatická koncentrace podstatně pomaleji než po nitrožilní injekci. Plazmatický poločas po odstranění náplasti se pohybuje v rozmezí 25–36 hodin.

Buprenorfin podléhá metabolismu v játrech, jeho farmakokinetika není závislá na funkci ledvin. Renální insuficience není proto důvodem ke snižování dávek. Pouze těžké poškození jater může zpomalovat eliminaci léku z organismu.

Rychlost difuze (přestupu do systémové cirkulace), rychlost nástupu účinku a doba jeho trvání souvisí:

- se stavem kožního povrchu, jeho prokrvením, a tedy trofickou
- s teplotou kožního povrchu. Je nutno počítat s tím, že vyšší teplota zvyšuje rychlost přestupu. Při vyšší tělesné teplotě je nástup účinku u všech transdermálních preparátů rychlejší a rychleji se vyčerpá zásoba v matrix náplasti, takže 3. den již nemusí být účinek dostatečný a náplast je nutno měnit po 2 dnech. To obecně platí pro všechny transdermální preparáty. Stejného efektu lze dosáhnout zevním prohřátím části těla s nalepenou náplastí.

**Místo aplikace:** transdermální fentanyl (Transtec) by měl být aplikován na neochlupenou kůži, pokud možno normální trofiky, bez jizev. Obvykle se náplast lepí na horní část zad či oblast pod klíční kostí. Zbytky ochlupení se mají jemně ostříhat nůžkami. K odstranění chlupů před přilepením náplasti se nemá použít holící strojek nebo žiletka, neboť holení vždy mírně traumatizuje. Kůže by měla být před nalepením zcela suchá, bez chemického ošetření.

Krycí folie z adhezivní vrstvy se odstraní těsně před nalepením s následující 30 vteřin trvající kompresí. Výrobce uvádí, že náplasti nevdají sprchování, koupání či plavání. Kůže



Tab. 8. Ekvianalgetické dávky analgetik, orientační převodní dávky; upraveno dle [2].

| Lék                              | Dávka      |            |            |               |
|----------------------------------|------------|------------|------------|---------------|
|                                  | 35 µg/h    | 50,5 µg/h  | 70 µg/h    | 2krát 70 µg/h |
| transdermální buprenorfin        | 120–240 mg | 360 mg     |            |               |
| dihydrokodein p. o.              | 100–200 mg | 300 mg     | 400 mg     |               |
| tramadol i. v.                   | 150–300 mg | 300–450 mg | 450–600 mg |               |
| tramadol p. o.                   | 0,3–0,6 mg | 0,6–0,9 mg | 1,2 mg     | 1,4 mg        |
| buprenorfin s. c., i. v.         | 0,4–0,8 mg | 1,2 mg     | 1,6 mg     | 3,2 mg        |
| buprenorfin s. l.                | 10–20 mg   | 30 mg      | 40 mg      | 80 mg         |
| morfin s. c., i. v. kont. infuze | 60 mg      | 90 mg      | 120 mg     | 240 mg        |
| morfin p. o.                     |            |            |            |               |

Pozn. Sittl et al [18] uvádějí, že transdermální fentanyl a transdermální buprenorfin mají zřejmě ekvipotentní účinek.

však nesmí být vystavena nadměrnému teplu (sauna, infračervené záření). Důležité je také upozornění výrobce, že po odstranění náplasti by nová měla být aplikována na jinou část kůže, na stejné místo se může náplast opětovně nalepit až po 6denní pauze.

**Dávkování a indikace:** vzhledem k pomalému nástupu účinku není lék vhodný pro akutní bolest, ale pouze pro bolest chronickou. Transdermální buprenorfin je určen pro tlumení silných bolestí.

Velkou výhodou matrixového transdermálního aplikačního systému je možnost jeho dělení stříháním, takže pro první aplikaci lze použít i poloviny náplasti. U starších lidí, kteří neužívali dříve léky ze skupiny opioidních analgetik, někdy volíme pro první aplikaci polovinu nejslabší náplasti a při dobré toleranci po prvních 3 dnech pak náplast celou.

**Nežádoucí účinky:** vzhledem k příslušnosti k opioidní řadě léčiv se objevuje přirozený tlumivý vliv na koncentraci. Při prvním použití je nutno počítat s akutními nežádoucími opioidními účinky (nevolnost, závrať, únava, zvracení, pocení, otoky, zácpa, která je podstatně méně intenzivní než při léčbě morfinem).

Výjimečně byly popsány poruchy vidění, fascikulace, sucho v ústech, návaly horka a další.

Riziko závislosti není zcela odstraněno, ale je nižší než při aplikaci

morfinu. Nicméně při delší aplikaci nelze zcela vyloučit abstinenci příznaky, byť slabší než po morfinu. Jako u každé náplasti je nutno myslet na kožní reakci (svědění, vyrážka).

Při intoxikaci závisí postup na symptomech. Naloxon je jen částečně úspěšný, proto se při útlumu dýchání doporučuje umělá plicní ventilace.

**Dávkování:** nástup analgetického účinku je pozvolný, takže ještě 12 až 24 hodin po nalepení náplasti by měla být podávána předchozí analgetická terapie. Rovnovážné hladiny je dosaženo až po nalepení 3. náplasti.

Pokud je transdermální fentanyl podáván nemocným, kteří zatím neměli opioidní analgetika, je nutno pro zahájení léčby použít nejslabší formu s doprovodnou antiemetickou terapií. V případě, že pacient měl vyšší dávku tramadolu (> 400 mg denně) nebo morfinu (> 90 mg denně), je možné přejít na střední sílu. Ekvianalgetické dávky ukazuje tab. 8.

**Maximální dávka:** firemní informace uvádějí jako maximální dávku dvě náplasti uvolňující 70 µg/h – celkem tedy 140 µg/h.

Vzhledem k tomu, že buprenorfin není čistým µ-agonistou, není zcela jasné, jak zda je možné dále zvyšovat dávku. Na rozdíl od oficiálního firemního doporučení byly na sjezdech uvedeny zkušenosti s dalším zvyšováním dávky nad horní limit doporučený firmou, takže se zdá, že horní dávka nebude dána numericky,

ale pouze nežádoucími účinky jako je tomu u morfinu, a dále možností najít vhodnou plochu na plochu na těle, kam umístit více náplasti.

**Preparát:** Transtec uvolňující 35, nebo 52,2 nebo 70 µg/hodinu.

### 5.3 Pentazocin

Váže se na µ-receptory a působí na nich jako parciální antagonist a nebo slabý parciální agonista, zatímco na κ-receptory působí jako parciální agonista.

Analgetické působení je spojeno s nežádoucími účinky sedace a dysforie, která je zprostředkována stimulací κ-receptorů. Po vyšších perorálních dávkách nebo při i.v. aplikaci zvyšuje pentazocin srdeční frekvenci a krevní tlak, je proto kontraindikován u infarktu myokardu. Ekvianalgetické dávky pentazocinu a morfinu tlumí dýchání se stejnou intenzitou. Vzhledem k tomu, že pentazocin je jen parciálním agonistou, zvyšuje se s dávkou analgetický účinek i tlumivý účinek na dechové centrum méně strmě, než je tomu u morfinu.

Perorální aplikace pentazocinu je spojena s malým nebezpečím návyku, neboť µ-receptory zprostředkovaná euforie je překryta dysforií, zprostředkovanou κ-receptory. Při nitrožilní aplikaci se může vyvinout jak tolerance, tak i závislost. Pentazocin není považován za vhodný lék pro chronickou nádorovou bolest.

Upozorňujeme na nevhodnost jeho podání při léčbě morfinem. Pokud

by ho lékař z neznalosti podal pacientovi pravidelně užívajícímu morfin, vznikne abstinenci syndrom se silnými bolestmi, neboť pentazocin vytlačí morfin z opioidních receptorů.

**Preparát a dávkování:** Fortral, tablety à 50 mg, ampulky à 30 mg, p.o. 25–100 mg ve 3–4hodinových intervalech, po jídle. Denní dávka p.o. nemá překročit 600 mg, 30 až 60 mg i.m., nebo s.c., výjimečně i.v. Denní počet dávek je 1–3, minimální interval mezi dávkami je 3–4 hodiny.

#### 5.4 Nalbufin

Strukturálně se podobá pentazocinu, je  $\kappa$ -agonistou a  $\mu$ -antagonistou. To znamená, že antagonizuje útlum dechového centra, navozený jinými opioidy, a nevyvolává ani návyk. Na rozdíl od pentazocinu nezvyšuje krevní tlak a srdeční frekvenci. Analgetický účinek trvá 3–6 hodin. Podává se v dávce 0,150–0,300 mg/kg, což znamená 10–20 mg/70 kg.

**Preparát:** Nubain inj. 10krát 2 ml/20 mg.

### 6. Antagonisté opioidních receptorů

#### 6.1 Naloxon

Blokuje všechny typy opioidních receptorů,  $\mu$  v nižší dávce, ostatní až při dávce vyšší. Používá se jako antidotum při předávkování opioidních analgetik. Naloxon ruší kompletně všechny účinky opioidů, nejen útlum dýchacího centra, ale i analgezii, a u závislých jedinců vyvolá abstinenci příznaky. Používá se parenterálně. Jeho účinek trvá však jen 30–45 minut, plazmatický poločas je 1–1,5 hodiny. Proto je v případě otravy opioidy nutné dávky opakovat.

**Preparát:** Narcanti amp. 10krát 1 ml/0,4 mg, Intrenon amp. 10krát 1 ml/0,4 mg.

#### 6.2 Naltrexon

Má podobné farmakodynamické účinky jako naloxon, ale má podstat-

ně delší interval působení (24–48 hodin). Na rozdíl od naloxonu je možné jej aplikovat perorálně. Registrované léky jsou spíše určeny k léčbě závislosti.

**Preparát:** Nemexin tbl. 7krát 50 mg, Revia tbl 7krát 50 mg.

### 7. Léčba opioidy a řízení vozidla

Problematiku řízení auta při léčbě opioidy podrobně rozebírá Sabatowski [16], který konstatuje: akutní podání opioidu zdravé testované osobě zhoršuje kognitivní funkce a psychomotoriku. Oproti tomu stabilní dlouhodobá léčba opioidy bez dalších psychoaktivních látek nemocným s chronickou bolestí nezpůsobuje klinicky relevantní pokles těchto funkcí.

Dlouhodobá léčba opioidy tedy nemusí vždy způsobovat pokles kognitivních a psychomotorických schopností. Vzhledem k velké variabilitě je však nutné posoudit schopnost řídit motorové vozidlo vždy individuálně.

Otázka opioidních léků a řízení je pro některé osoby velmi důležitá a nelze najít přesný návod. Zde chceme jenom zdůraznit, že na rozdíl od iniciační fáze léčby morfinem, kdy řídit jistě není vhodné, není dlouhodobá léčba absolutní kontraindikací řízení vozidla, alespoň ne z medicínského hlediska.

#### Literatura

1. Beubler E. Kompendium der medikamentöser Schmerztherapie. München: Springer Verlag 2003.
2. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system. *Int J Clin* 2003; 133 (Suppl): 9–14.
3. Doležal T, Hakl M, Kozák J et al. Farmakologie nádorové bolesti. *Remedia* 2004; 14: 69–72.
4. Evans HC, Easthope ES. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999–2010.
5. Fresenius M. Repetitorium Schmerztherapie. München: Springer Verlag 2004.
6. Freye E. Opiode in der Medizin. München: Springer Verlag 2004.

7. Hankemeier U, Krizanitz FH, Schüle-Hein K et al. Tumorschmerztherapie. München: Springer Verlag 2004.

8. Hess L. Nové trendy v opioidní anestezii. Praha: Mediforum 1998.

9. Illes P, Allgaier C. Analgetika, Behandlung von Schmerzen. In: Aktories K et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevier, Urban und Fischer 2005.

10. Illes P, Allgaier C. Analgetika und Schmerztherapie. In: Forth W, Henschler D, Rummel D et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Jena: Urban und Fischer, 2002: 241–262.

11. Jeal W, Benfield P et al. Transdermal fentanyl. *Drugs* 1997; 53: 109–138.

12. Jürgen J. Medikamenten gegen Schmerz. Stuttgart: Thieme, 2003.

13. Kojda G. Pharmakologie systematisch. Bremen: Uni Med Verlag Bremen 2002.

14. Kolektiv autorů. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2004; 7(Suppl): 1–18.

15. Sabate SR. Opioid use in the management of chronic pain. *Med Clin North Amer* 1999; 83: 761–186.

16. Sabatowski R, Berghaus G, Strump M et al. Opioidy und Fahrsicherheit. Ein unlösbares Problem? *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 337–341.

17. Sittl R, Likar R, Poulsen Nautrup B. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer Pain. Results of a retrospective study. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 225–237.

18. Sittl R, Nuijten M, Poulsen Nautrup B. Changes in the prescribed daily doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine during treatment of patients with cancer and noncancer pain in Germany: result of a retrospective cohort study. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 1022–1031.

19. Ševčík P. Buprenorphinum. *Remedia* 2003; 13: 360–371.

20. Zenz M. Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart: Wissenschaftlicher Verlag 2001.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 1. 11. 2006

# Farmakologie neopioidních analgetik: informace pro praxi

Z. Adam<sup>1</sup>, Z. Fojtík<sup>1</sup>, P. Svačina<sup>2</sup>, M. Obrovská<sup>1</sup>, P. Ševčík<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

<sup>2</sup> II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

<sup>3</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

**Souhrn:** Intenzivní analgetická léčba se skládá obvykle z centrálně působících opioidů, případně doplněná analgetiky, jejichž efekt se odvíjí od působení přes cyklooxygenázu. Silné a slabé opioidy mají stejné cílové receptory, mají společné mnohé centrální nežádoucí účinky, zatímco mimo CNS a mimo nervový systém jsou jejich nežádoucí účinky minimální. V současnosti je ale již známo, že při zánětlivých procesech vznikají opioidní receptory i na periférii a tyto receptory jsou částečně zodpovědné za analgetický účinek morfinu. Na druhé straně mají ale také periferně účinná nesteroidní antiflogistika místa účinku v centrálním nervovém systému a velmi výrazný je jejich účinek v oblasti míšních synapsí. Do neopioidní skupiny se řadí analgetika, která se neváží na opioidní receptory. Některá mají ještě antipyretický účinek, jiná mají při vhodném dávkování antipyretický i antiflogistický účinek. Většina neopioidních analgetik má středně silný analgetický účinek. Na rozdíl od analgetik opioidního typu nejsou návyková, neovlivňují dechové centrum a nepůsobí obštipaci. Cílem následujícího textu je podat přehled těchto používaných léků.

**Klíčová slova:** neopioidní analgetika – blokáda cyklooxygenázy – kyselina acetylsalicylová – ibuprofen – diklofenak – naproxen – koxiby – paracetamol – pyrazolonové deriváty

## Pharmacology of non-opioid analgesics – information for practice

**Summary:** Intensive analgesic therapy usually involves centrally acting opioids, sometimes combined with analgesics the effect of which is produced by the way they act on cyclooxygenase. Strong and weak opioids act upon the same target receptors and have many central adverse effects in common, while their adverse effects outside CNS and the nervous system are minimal. However, we know today that opioid receptors are also formed on the periphery in inflammatory processes and that these receptors are partly responsible for the analgesic effect of morphine. On the other hand, non-steroidal anti-inflammatory drugs with peripheral effect also act upon the central nervous system, with an accentuated effect in the area of medullary synapses. The non-opioid group includes analgesics which do not bind to opioid receptors. Some of them have additional antipyretic effect, and others have both antipyretic and antiflogistic effect if administered in adequate doses. Most of non-opioid analgesics have a medium-intensity analgesic effect. Unlike opioid analgesics, they are non-addictive and do not influence the respiratory centre and do not cause constipation. The article provides an overview of the above drugs.

**Key words:** non-opioid analgesics – cyclooxygenase blockade – acetylsalicylic acid – ibuprofen – diclofenac – naproxen – coxibs – paracetamol – pyrasolon derivatives

## Neopioidní analgetika – farmakologie a léčebné využití

**Rozdělení analgetik na opioidní a neopioidní**  
Dřívější dělení na centrálně a periferně působící analgetika již nelze považovat za korektní. V současnosti je již známo, že při zánětlivých procesech vznikají opioidní receptory i na periférii a tyto receptory jsou

částečně zodpovědné za analgetický účinek morfinu.

Na druhé straně mají periferně účinná nesteroidní antiflogistika také místa účinku v centrálním nervovém systému a velmi výrazný je jejich účinek v oblasti míšních synapsí.

Na základě těchto poznatků se analgetika dělí na opioidní a neopioidní.

Do skupiny opioidních analgetik jsou zařazovány jak přírodní, tak syntetické preparáty.

Do neopioidní skupiny se řadí analgetika, která se neváží na opioidní receptory. Některá mají ještě antipyretický účinek, jiná mají při vhodném dávkování antipyretický i antiflogistický účinek. Většina neopioidních

analgetik má středně silný analgetický účinek. Na rozdíl od analgetik opioidního typu nejsou návyková, neovlivňují dechové centrum a nepůsobí obštipaci.

### 1. Dělení neopioidních analgetik

Dle chemické povahy a místa účinku se neopioidní analgetika dělí do následujících podskupin:

- kyselá antipyretická analgetika, synonymem nesteroidní antirevmatika
- nekyselá antipyretická analgetika
- analgetika bez antipyretického-antiflogistického účinku.

#### 1.1 Kyselá antipyretická analgetika

Kyselina acetylsalicylová, ibuprofen a diklofenak jsou typickými představiteli antipyretických analgetik (synonymem antiflogistická analgetika). Léky této skupiny mají antipyretické, protizánětlivé a analgetické působení. Jejich disociační konstanta má kyselý charakter ( $pK_a = 3,5-5,0$ ). Substance řazené do této skupiny se v krvi výrazně váží na plazmatické bílkoviny.

Tyto chemické a fyzikální vlastnosti jsou zásadní pro jejich intenzivní protizánětlivý účinek. Ve formě vázané na plazmatické proteiny jsou transportovány do zánětlivé tkáně, kde je zvýšená kapilární permeabilita pro bílkoviny s navázanými léčivými. Naproti tomu průnik do tkání s normální permeabilitou kapilár není tak velký. Díky sníženému pH v zánětlivé tkáni se tyto antiflogistické substance uvolní z vazby na bílkovinu a v této formě difundují přes membránu do buněk. Jakmile proniknou do nitra buňky s neutrálním pH, přejdou do neionizované formy, což ztíží jejich únik z buňky. Nesteroidní antirevmatika v neionizované formě snadněji prostupují lipoidními membránami, což významně ovlivňuje jejich distribuci v buňce i celém organismu.

V dalším textu zmíníme dominantně farmakologii kyseliny acetyl-

salicylové jako ilustračního prototypu léků této skupiny a dále pak ibuprofenu a diklofenaku, neboť tyto dva léky jsou obecně považovány z celé skupiny kyselých antipyretických analgetik za nejvhodnější pro léčbu bolesti, neboť poměr žádoucích ku nežádoucím účinkům je nejvyšší. Zmíníme však i další léky této skupiny.

Všechna kyselá antipyretická analgetika mají ve vyšších dávkách také antiflogistické účinky. Četné další substance, jako indometacin, piroxikam, jsou používány dominantně v indikaci antiflogistik u revmatoidních chorob. Z tohoto důvodu se jim také říká nesteroidní antiflogistika.

Kyselá antipyretická analgetika a nesteroidní antiflogistika jsou tedy synonyma, u nichž je jednou zdůrazněn analgetický a podruhé antiflogistický účinek.

#### 1.2 Nekyselá antipyretická analgetika

Nekyselá antipyretická analgetika nemají kyselý charakter (jak říká název skupiny) a jsou jen z malé části vázána na bílkoviny plazmy. Nedochozí tedy k jejich kumulaci v zánětlivé tkáni a nepůsobí protizánětlivě. Skupina nekyselých antipyretických analgetik je ve srovnání s předchozí poměrně málo početná. Nejpoužívanějšími preparáty této skupiny je paracetamol a metamizol.

Paracetamol je obsažen ve velkém počtu preparátů. Metamizol je obsažen v přípravcích Algifen, Baralgin, Novalgin.

Dále do skupiny nekyselých antipyretických analgetik patří celá skupina pyrazolonových derivátů, od nejstaršího zástupce fenazonu, přes propyfenazon, aminofenazon (zvaný též amidopyrin nebo pyramidon) po metamizol. Fenazon se již v ČR nepoužívá, propyfenazon a aminofenazon jsou součástí některých stále používaných kompozitních preparátů. Nejvíce je dnes asi používán rozpustný derivát aminofenazonu zvaný metamizol.

Uvedené pyrazolony se zásadně liší svými vlastnostmi od strukturálně podobných pyrazolidin-dionů, jako je fenylbutazon (který byl dříve u nás registrovaný pod názvem Tomanol a Phenylbutazon), které se díky svému kyselému charakteru hromadí v zánětlivé tkáni. Proto se také používaly pro léčbu revmatických chorob. Jejich terapeutická šíře však nebyla tak velká, jako u ostatních léků, a tak jsou dnes vyřazeny.

#### 1.3 Neopioidní analgetika bez antipyretického-antiflogistického účinku

Čistě analgetický účinek mají substance flupirtin a nefopam, jejichž přípravky však u nás nejsou registrovány a které uvádíme jen pro kompatibilitu se zahraničními učebnicemi.

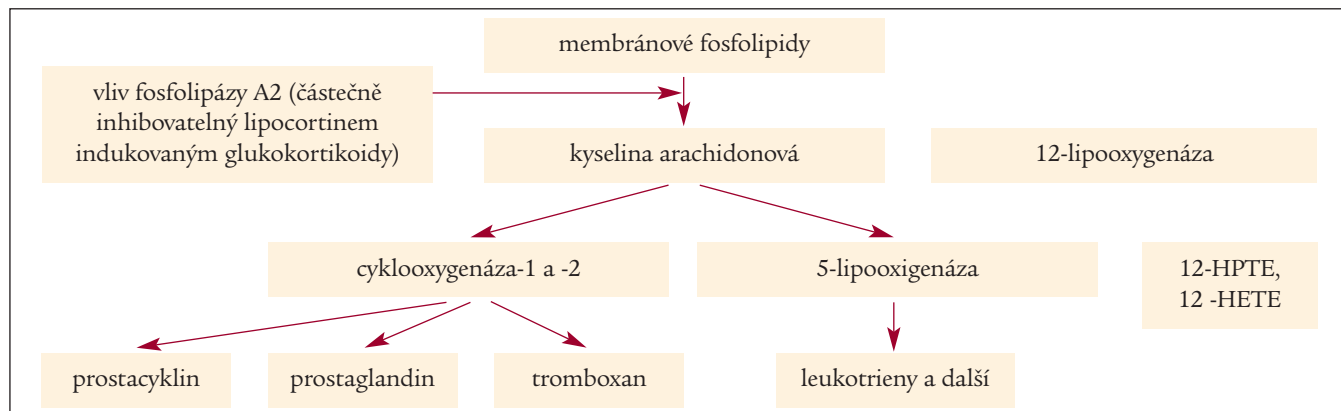
### 2. Princip účinku antipyretických analgetik – blokáda cyklooxygenázy

Kyselá i nekyselá antipyretická analgetika inhibují cyklooxygenázu, byť různými mechanismy. Kyselina acetylsalicylová inhibuje cyklooxygenázu ireverzibilně tím, že ji acetyluje. Díky tomu je ireverzibilně také inhibována agregace trombocytů.

Kyselina salicylová a ibuprofen naproti tomu blokují cyklooxygenázu kompetitivně, a tedy reverzibilně. Z tohoto důvodu nemají výrazný antiagregační vliv na trombocyty.

V případě paracetamolu je účinek méně jasný, předpokládá se, že některý jeho metabolit vylučuje hydroxyperoxidové radikály, které jsou nutné k aktivaci cyklooxygenázy. Inhibice cyklooxygenázy je v tomto případě reverzibilní, ale nekompetitivní. Nově se udává, že paracetamol blokuje cyklooxygenázu 3 v CNS.

O způsobu inhibice cyklooxygenázy pyrazolonovými deriváty není moc známo, nicméně tento účinek je předpokládán na základě jejich antipyretického působení. Analgetické substance flupirtin a nefopam (v ČR neregistrované) však tento enzym neinhibují.



**Schéma 1. Metabolismus kyseliny arachidonové.**

Z kyseliny arachidonové vznikají nejen prostaglandiny (PG), ale také leukotrieny (LT) (zvané dříve slow reacting substance of anafylaxis) a také tromboxany. Arachidonová kyselina je tvořena z membránových fosfolipidů aktivitou fosfolipázy A2. Mimo tvorbu PG a LT vznikají při zánětu reaktivní formy kyslíku ve formě  $O_2^-$   $HO^{\cdot}$ , které mohou oxidovat makromolekuly. Tyto toxické formy kyslíku je se částečně inaktivují enzymem zvaným superoxidismutáza (SOD). Podání glukokortikoidů dochází ke zpomalení uvolňování a metabolismu kyseliny arachidonové. Antiflogistické účinky glukokortikoidů se dnes vysvětlují hlavně inhibicí tvorby interleukinů a inhibicí tvorby cyklooxygenázy-2. Při inhibici syntézy PG může dojít k zintenzivnění přeměny kyseliny arachidonové na leukotrieny, čímž se vysvětluje aspirinové astma. Cyklooxygenáza-2 je v některých orgánech trvale (konstitutivně) exprimována (v ledvinách reguluje průtok glomerulem) a dále v míše, CNS; v míše se zásadní měrou podílí na šíření bolestivého vzruchu.

## 2.1 Význam izoenzymů cyklooxygenázy (COX)

Arachidonová kyselina je východiskem pro syntézu prostaglandinů, prostacyklinů, tromboxanů a leukotrienů. Tyto metabolity kyseliny arachidonové lze označit jako tkáňové hormony. Vznikají v průběhu různých buněčných aktivit a specificky modulují aktivitu jednotlivých buněk, tkání a orgánů. Lokalizovaná zvýšená produkce prostaglandinů a leukotrienů je často důsledkem poškození tkání, společně s histaminem, bradykininem a cytokiny způsobují projevy zánětu.

Pokusná zvířata nejsou schopna bez prostaglandinů žít, při velmi intenzivní blokádě syntézy prostaglandinů v jakémkoliv orgánu dojde k jeho poškození.

První zmínka o prostaglandinech je z roku 1930, kdy bylo zjištěno, že tyto látky jsou ve spermatu a způsobují kontrakci dělohy. Odtud jejich název. Od té doby se nahromadilo mnoho poznatků, takže dnes víme, že prostaglandiny ovlivňují:

- pozitivním i negativním způsobem tonus hladké svaloviny cév

- ale i hladké svaloviny dalších struktur (děloha, gastrointestinální trakt, průdušky)
- agregaci trombocytů
- tvorbu žaludeční kyseliny i žaludečního hlenu
- aktivitu endokrinních orgánů
- procesy signalizace bolesti
- termoregulaci.

### 2.1.1 Metabolismus kyseliny arachidonové

Prostaglandiny jsou v těle tvořeny vícestupňovým pochodem, který velmi zjednodušeně představuje schéma 1. Prvním krokem je uvolnění kyseliny arachidonové z membránových struktur pomocí fosfolipázy A2 nebo jiných acylhydroláz. Vyšší dávky glukokortikosteroidů mohou tento krok inhibovat cestou indukce syntézy lipokortinu, který blokuje uvolňování kyseliny arachidonové.

Kyselina arachidonová je substrátem pro dva enzymové systémy:

- prostaglandinsyntetázu, které se skládá z cyklooxygenázy a peroxidázy

- lipoxygenázu, tento systém sestává z 5-lipoxygenázy, která vede k vytvoření leukotrienů a dále z 12-lipoxygenázy, která produkuje takzvané hydroperoxyeikosantetraenové (HPETE) a hydroxyeikosantetraenové kyseliny (HETE).

Pomocí cyklooxygenázy je kyselina arachidonová přeměněna na nestabilní intermediární produkt, cyklický endoperoxid PGG<sub>2</sub>, z něhož vzniká derivát PGH<sub>2</sub>. Pak teprve následují diferenciační kroky syntézy, které vedou k vytvoření celkem 5 skupin prostaglandinů (PGD, PGE, PGF, PGI – prostacyklin a TXA<sub>2</sub> – tromboxan). Důležité substance uvádí tab. 1.

Aby prostaglandiny způsobily určitý efekt, je nutné jejich navázání na specifické receptory buněčné membrány. Opět bylo popsáno 5 hlavních skupin receptorů:

- D-prostaglandinový receptor nemá vliv ani na hladkou svalovinu a ani na trombocyty
- E-prostaglandinové receptory (EP1–EP3) jsou na hladké svalovinně. EP1 a EP2 způsobují kontrakci

**Tab. 1. Účinky hlavních skupin prostaglandinů [26]. Velký rozsah účinků prostacyklinů je výzvou pro farmaceutický průmysl pro hledání vhodných substancí, umožňujících vhodně zasáhnout do tohoto systému.**

| Prostaglandin          | Místo působení  | Účinek  |
|------------------------|---|---|
| PGE1/PGE2              | oběh<br>dýchací cesty<br>děloha<br>zažívací trakt<br><br>ledviny<br><br>CNS<br>nociceptivní systém<br>všechny tkáně<br>endokrinní systém<br>tuková tkán | vazodilatace, zvýšení minutového objemu, mírně pozitivní ionotropní účinek<br>relaxace hladké svaloviny bronchů a trachey<br>relaxace, v případě gravidity způsobují nízké koncentrace PGE2 kontrakci<br>kontrakce podélné svaloviny střeva, relaxace prstencové svaloviny střeva, inhibice<br>tvorby žaludeční kyseliny, zvýšení tvorby hlenu v žaludku a ve střevě, zvýšení<br>sekrece vody a elektrolytů ve střevě<br>zvýšení prokrvení ledvin (diuréza, vylučování Na <sup>+</sup> a K <sup>+</sup> ), zvýšení sekrece reninu<br>juxtaglomerulárním aparátem<br>zprostředkování zvýšení tělesné teploty vlivem na hypotalamus<br>umožnění působení mediátorů bolesti<br>vyvolání a udržení zánětlivé reakce<br>zvýšená produkce hormonů (SCTH, somatotropinu, prolaktinu, gonadotropinu)<br>inhibice lipolýzy |
| PGD2                   | oběh<br><br>dýchací cesty<br>ledviny  | vazodilatace v nižších koncentracích, ve vyšších koncentracích vazokonstrikce<br>v plicním oběhu<br>kontrakce hladkých svalů bronchů a trachey<br>zvýšení sekrece reninu  |
| PGF2a                  | oběh<br>dýchací cesty<br>děloha<br>zažívací trakt   | tepenná a žilní vazokonstrikce, mírný pozitivní inotropní efekt<br>kontrakce hladké svaloviny dýchacích cest (výraznější při astmatu)<br>kontrakce, hlavně při menstruaci a graviditě<br>kontrakce podélné a prstěnitě svaloviny, zvýšení sekrece vody a elektrolytů<br>do lumen střeva   |
| PGI2<br>(prostacyklin) | oběh<br>trombocyty<br>dýchací cesty<br>děloha<br>zažívací trakt<br><br>nociceptivní systém  | výrazná vazodilatace<br>antiagregační účinek<br>bronchodilatace<br>relaxace<br>lehké kontrakce podélné a prstěnitě svaloviny, inhibice sekrece kyseliny v žaludku,<br>zlepšení prokrvení žaludku, zvýšení sekrece žaludečního a střevního hlenu, zmír-<br>nění průjmu, který způsobují jiné prostaglandiny<br>senzibilizace na mediátory bolesti  |
| TXA2<br>(tromboxan)    | oběh<br>trombocyty<br>dýchací cesty<br>zažívací trakt<br>ledviny  | výrazná vazokonstrikce<br>silné antiagregační působení<br>bronchokonstrikce<br>lehce kontrakce podélné i prstěnitě svaloviny<br>snížení prokrvení a filtrace  |

hladké svaloviny, zatímco EP2 způsobuje dilataci, a EP3 vede k poklesu teploty. Prostaglandin E2 (PGE2) stimuluje tvorbu ochranného hlenu a bikarbonátu sliznicí zažívacího traktu. Dále stimuluje prokrvení ledvin.

- F-prostaglandinový receptor (ligand PDF2 $\alpha$ ) způsobuje kontrakci hladké svaloviny
- I-prostaglandinový receptor (ligand prostacyklin PGI2) způsobu-

je relaxaci hladké svaloviny a inhibici agregace trombocytů

- T-prostaglandinový receptor (ligand tromboxan A2) způsobuje kontrakci hladké svaloviny. Tromboxan A, který je tvořen v trombocytech, je nutný pro agregaci trombocytů.

Hlavní skupiny prostaglandinů a jejich účinky jsou uvedeny v tab. 1. Tyto látky jsou účinné v místě jejich syntézy, neboť prostaglandiny ne-

jsou v těle skladovány s výjimkou spermatické tekutiny a s výjimkou PgI2 jsou intaktní prostaglandiny v oběhu velmi rychle odbourávány. V plazmě nejsou normálně měřitelné koncentrace.

Výjimkou je těhotenství se zvýšenou koncentrací PgI2 a mastocytóza s PGE2.

Dle poznatků získaných v 80. letech 20. století bylo zřejmé, že existují 2 (nyní již 3 a možná i více) izoformy

**Tab. 2. Účiny metabolitů kyseliny arachidonové.**

**Důležité účinky konstitutivní cyklooxygenázy-1, jejichž deficit vystupuje při léčbě COX inhibitory jako nežádoucí účinky této léčby**

**Trombocyty**

- stimuluje agregaci destiček (tromboxan)

**Žaludek**

- zvyšuje prokrvení žaludku
- snižuje tvorbu kyseliny
- zvyšuje produkci hlenu (prostacyklin)

**Srdce a cévy**

- dělá vazodilataci a zvyšuje kontraktilitu (prostacyklin)

**CNS**

- zesiluje vnímání bolesti

**Kosti**

- diskutuje se o vlivu na kostní hmotu

**Účinky cyklooxygenázy-2 (indukovatelná cytokiny) v zánětu, konstitutivní v ledvině, míše a CNS**

Kortikoidy brání její expresi

**Zánětlivá oblast**

- vazodilatace
- buněčná proliferace
- zesílení vjemu bolesti nociceptory

**Mícha**

- hyperalgezie (alodynie)

**Ledviny**

- umožňuje dostatečnou činnost (glomerulární filtraci)

**Účinky 5-lipoxygenázy (účinky leukotrienů)**

- bronchokonstrikce
- leukotaxe
- tvorba edému

cyklooxygenázy. Některé buňky obsahují konstitutivní formu, cyklooxygenázu-1, ale i tzv. indukovatelnou formu, cyklooxygenázu-2, která je indukována endotoxiny či jinými mediátory zánětu.

Cyklooxygenáza-1 je produkována trvale některými buňkami a je zodpovědná za fyziologickou produkci prostaglandinů, zejména v oblasti žaludku, dvanáctníku a ledvin. Předpokládá se, že blokáda této fyziologicky potřebné izoformy nesteroidními antirevmatiky je zodpovědná za nežádoucí účinky v oblasti zažívacího traktu a ledvin.

Druhá izoforma, cyklooxygenáza-2, je indukována zánětlivými mediátory, takže její inhibice je někdy žádoucí. Cyklooxygenáza-2 však není přítomna pouze v místě zánětu. Bylo zjištěno, že svoji fyziologickou úlohu má v oblasti míšních synapsí v zadních míšních rozích a snad i v mozku. Blokáda cyklooxygenázy na této etáži také přispívá k tlumení přenosu bolestivých informací. Mimo centrální nervový systém má cyklooxygenáza-2 svoji fyziologickou roli v led-

vinách a zde její blokáda může mít nepříznivý dopad na jejich funkci.

Zjednodušenou představu o významu metabolitů kyseliny arachidonové přináší schéma 1, k němuž patří vysvětlující tab. 2.

Rozdíly mezi selektivní blokádou cyklooxygenázy-2 a cyklooxygenázy-1 (zánětlivě indukovanou a konstituční izoformou) u různých nesteroidních antirevmatik přispívají k různě intenzivně vyjádřeným nežádoucím účinkům jednotlivých chemických skupin léků.

Výše jmenovaná neselektivní kyselá a nekyselá antipyretická analgetika nevykazují specifitu k jednotlivým izoenzymům na rozdíl od selektivních a specifických COX-2 inhibitorů.

Význam cyklooxygenázy-3 není zcela ujasněn.

Z výše uvedeného a z tab. 2 je zřejmé, že metabolity kyseliny arachidonové ovlivňují děje naprosto ve všech tkáních.

Ve srovnání s tímto celotělovým významem prostaglandinů stojí skutečnost, že nežádoucí účinky blokády cyklooxygenázy-1 se objevují do-

minantně v pouze v několika oblastech, jak uvádí tab. 3.

Nežádoucí účinky blokátorů cyklooxygenázy souvisí s mírou tkáňových koncentrací těchto léčiv, a proto nežádoucí důsledky blokády konstitutivní cyklooxygenázy-1 se dominují pouze v určitých orgánech. Například v ledvinách je kumulace způsobena jejich zpětnou resorpcí v distálním tubulu. Nežádoucí účinky způsobené blokádou konstitutivní cyklooxygenázy-1 jsou společné všem lékům ze skupiny kyselých antipyretických analgetik.

### 3. Analgetické a antipyretické působení neopioidních analgetik

#### 3.1 Kyselá antipyretická analgetika

Kyselá antipyretická analgetika tlumí bolest tím, že snižují vznik komediátorů bolesti v zánětlivém či nádorovém ložisku, za která lze považovat jak PGE<sub>2</sub>, tak prostacyklin PCI<sub>2</sub>, jejichž tvorba se působením nox zvyšuje. Tyto látky senzibilizují nociceptivní neurony, jejich Aδ a C vláknem na mediátory bolesti, kterými jsou například bradykinin, histamin a serotonin. Snižují hranici, při

**Tab. 3. Nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové, ibuprofenu a diklofenaku a dalších antiflogistik v analgetických dávkách [4,21].**

| Nežádoucí účinky   | Jejich patofyziologie   |
|--|---|
| <b>Zažívací trakt (10 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>gastrointestinální potíže, nevolnost, zvracení, recidiva žaludečních ulcerací, mikrokrvácení (někdy průjem, jindy zácpa) – incidence asi 1–10 %</li> </ul> | důsledek blokády cyklooxygenázy, snížená produkce PGE <sub>2</sub> a PCI <sub>2</sub> , lokální slizniční poškození |
| <b>Hypersenzitivní reakce (do 5%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>precitlivělost, alergické kožní reakce a astmatické potíže</li> </ul>   | důsledek blokády cyklooxygenázy, převaha leukotrienů  |
| <b>Agregace trombocytů (100 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>prodloužení doby krvácení, inhibice agregační aktivity trombocytů</li> </ul>   | důsledek blokády cyklooxygenázy – snížená tvorba tromboxanu   |
| <b>Ledviny (5 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>častěji (5 %) poškození funkce ledvin s retencí soli a tekutin, vzácně poškození papil a intersticiální nefritidy)</li> </ul>                                      | snížená funkce cyklooxygenázy v ledvinách   |
| <b>Reyův syndrom</b>   | není známo  |
| <b>Zvýšení hladiny kyseliny močové</b>   | antiflogistika kompetitivně inhibují tubulární transportní protein  |
| <b>Kostní dřev a játra</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>poškození buněk – dnes vzácné, dříve bývalo po fenybutazonu</li> </ul>   |   |
| <b>CNS při dlouhodobé léčbě indometacinem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>závratě, bolesti hlavy – při předávkování salicylátů poruchy sluchu a zraku, alkalóza či acidóza a koma</li> </ul>                        |   |

jejímž překročení vzniká bolestivý impuls.

Mimo tento periferní mechanismus, který je pravděpodobně dominantní při analgezií navozené kyselými antipyretickými analgetiky, jsou dnes popisovány analgetické účinky těchto léků také v zadních míšních rozích a v jejich nadřazených strukturách podílejících se na vedení bolesti. Antipyretický účinek léků této skupiny nelze vysvětlit jinak než blokádu cyklooxygenázy na úrovni hypotalamu, kde je zvýšená hematocefalická propustnost.

### 3.2 Nekyselá antipyretická analgetika

Tato mají ve srovnání s preparáty předchozí skupiny podstatně nižší inhibiční vliv na cyklooxygenázu v ložiscích zánětu. Naproti tomu se poměrně snadno dostávají do centrálního nervového systému, kde se jejich analgetický účinek vysvětluje slabou blokádu cyklooxygenázy v mozkové tkáni. Předpokládá se, že hlavním

místem jejich účinku jsou zadní rohy míšni, kde blokují zde konstitutivní cyklooxygenázu-2 a zřejmě i mozek.

### 3.3 Analgetika bez antipyretického a antiflogistického účinku

Do této skupiny patří flupirtin a nefopam, které mají jiný, na cyklooxygenáze nezávislý mechanismus účinku ve spinální nebo supraspinální oblasti.

### 3.4 Antipyretický účinek

Antipyretický účinek kyselých a nekyselých antiflogistik spočívá také v blokáde cyklooxygenázy. Horečka je vyvolávána exogenními pyrogeny (viry nebo částmi buněčné membrány G<sup>-</sup> bakterií a dalšími látkami), které spouští komplexní kaskádu, na jejímž konci je zvýšení teploty.

- Exogenní pyrogeny stimulují tvorbu endogenních pyrogenů v makrofázích. K těmto endogenním pyrogenům patří interleukin-1

- Endogenní pyrogeny cirkulující v krvi indukují tvorbu cyklooxygenázy-2 (a tedy tvorbu PGE<sub>2</sub>) v endoteliích kapilár hypotalamu a blízko ležící struktury nazývané *organum vasculosum laminae terminalis*.
- Prostanoidní EP3 receptory po navázání PGE<sub>2</sub> stimulují tvorbu cAMP a jeho přítomnost zvyšuje v centru pro regulaci teploty náležitou (cílovou) teplotu.
- Termoregulační pochody (zvýšená tvorba a snížený výdej tepla) zvýší teplotu celého organismu na hodnotu požadovanou termoregulačním centrem.
- Antipyretická analgetika potlačí teplotu tím, že inhibují tvorbu prostaglandinu PGE<sub>2</sub> v *organum vasculosum laminae terminalis*.

## 4. Nežádoucí účinky antipyretických analgetik

K nejvýznamnějším nežádoucími účinkům při léčbě antipyretickými analgetiky či nesteroidními antiflogistiky patří



postížení zažívacího traktu, ledvin, jaterního parenchymu a rozvoj nesteroidními antiflogistiky indukovaného bronchospazmu u nemocných s astmatem indukovaným aspirinem.

Skutečnost, že poškození při dlouhodobém dávkování se koncentruje pouze na určité orgány, souvisí s nerovnoměrným rozdělením tkáňových koncentrací. Nejvyšší jsou samozřejmě v kyselém prostředí tkáně s aktivním zánětem, z fyziologických orgánů má nejvyšší tkáňovou koncentraci žaludeční stěna, ledvina, játra a kostní dřev, a proto v těchto lokalizacích se nejvíce projevují nežádoucí účinky.

U každého léku lze jmenovat časté a vzácné nežádoucí účinky. Zde se omezíme jen na ty častější.

#### 4.1 Poškození zažívacího traktu

Nejzávažnějším problémem při léčbě uvedenými preparáty je gastrointestinální intolerance. Lze ji pozorovat u 30–50 % nemocných. Tato intolerance obvykle vede k častému střídání jednotlivých druhů nesteroidních antirevmatik.

Postížení horní části trávicí trubice se dá rozdělit na **mírné** – dyspepsie, tlak za prsní kostí, břišní diskomfort, a **vážnější** – žaludeční nebo duodenální vřed až život ohrožující perforace vředu. Ne vždy však poškození žaludeční stěny ohlašují bolesti, u některých nemocných dochází ke krvácení ze žaludečního vředu bez varující bolesti.

Nesteroidními antiflogistiky vyvolaná gastropatie se stává problémem epidemiologického rozsahu, který je způsoben širokým předpisem těchto léků, zejména u starších nemocných. Přibližně u 20 % nemocných užívajících denně tyto léky lze endoskopicky zjistit eroze sliznice nebo vředy. Naopak můžeme říci, že přibližně 60 % nemocných vyšetřovaných pro krvácení a perforace žaludku užívá nesteroidní antiflogistika.

Vzhledem k těmto poznatkům o mechanismu působení nesteroidních antiflogistik a znalosti gastro-

protektivních účinků lze ze skupiny nemocných vybrat více rizikovou skupinu, u které je nutno s možností vzniku gastropatie počítat a ev. jí i předcházet.

Mimo uvedené žaludeční nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i střevní (nevolnost, průjem, obstipace či podobné).

##### 4.1.1 Rizikové faktory pro vznik gastrointestinálních komplikací

- aktivní vředová nemoc gastroduodena
- vředová nemoc gastroduodena v anamnéze
- věk nad 65 let
- současná glukokortikoidní léčba
- současná antikoagulační léčba
- podávání vysokých dávek nesteroidních antiflogistik
- osoby se sníženou soběstačností
- drogově závislé osoby, jako jsou kuřáci a alkoholici.

Pro signifikantní zvýšení rizika stačí přítomnost jednoho z výše uvedených rizikových faktorů.

##### 4.1.2 Možnosti, jak snížit nežádoucí účinky na žaludeční sliznici

K možnostem snížit intenzitu nesteroidními antiflogistiky indukované gastropatie patří:

- podávání enterosolventních tablet, které se vstřebávají v distálnějších částech zažívacího traktu (retardované formy např. diklofenaku či ibuprofenu), rektálních, transdermálních či parenterálních forem (masti, čípky a nitrožilní či intramuskulární léčba)
- doplnění medikace o gastroprotektiva, syntetická analoga prostaglandinu (misoprostol, Cytotec, který však není zatím v ČR registrován), nebo antisekrecčních látek ( $H_2$  blokátory – ranitidin a famotidin, blokátory protonové pumpy – omeprazol). Z těchto možností se jeví jako nejúčinnější v prevenci gastropatie podání omeprazolu nebo misoprostolu, případně podání

kombinace těchto dvou léků.  $H_2$  blokátory jsou méně účinné než omeprazol.

- podání skupiny preferenčních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (meloxicam – Movalis, nimesulid – Aulin)
- použití pro-drug systému. Tableta obsahuje neúčinnou substanci, účinný je až její metabolit, např. nabumeton – Relifex, piroxikam – Flamexin.
- eradikace mikroba *Helicobacter pylori* tam, kde je přítomen,
- použití pufrované formy léku v případě kyseliny acetylsalicylové.

#### 4.2 Postížení funkce ledvin

Blokádou prostaglandinů  $PGE_2$  a prostacyklinu  $PCI_2$  je ovlivněna regulace cévní rezistence a renální sekrece. Farmakologicky navozený nedostatek těchto prostaglandinů se může uplatňovat formou vazokonstrikce v oblasti ledvin s poklesem glomerulární filtrace a snížením exkrece sodíku s následnou retencí tekutin a možným rozvojem kardiální dekompenzace či zhoršení hypertenze.

Následek těchto nepříznivých regulací je retence dusíkatých látek, která při kombinaci dalších nepříznivých faktorů nebo při podání dalších nefrotoxických léků může přejít až do manifestního selhání ledvin.

V některých případech byl biopricky ověřen vznik intersticiální nefritidy nebo papilární nekrózy.

Vedle převažující renální exprese cyklooxygenázy-1 je v některých částech nefronu (macula densa) konstitutivně exprimována také cyklooxygenáza-2, která ovlivňuje uvolňování reninu. Přesto se předpokládá, že selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2 mají minimální vliv na glomerulární filtraci a snížení exkrece sodíku s následným rozvojem otoků.

U nemocných s hypertenzí je potřeba pravidelných kontrol TK při současné léčbě těmito léky a dále je nutná opatrnost při podání dalšího nefrotoxického léku.

#### 4.2.1 Zvýšené riziko poškození funkce ledvin důsledkem léčby COX inhibitory mají:

- pacienti s onemocněním ledvin
- pacienti s hypertenzí
- pacienti se srdeční insuficiencí
- pacienti léčení současně diuretiky nebo ACE inhibitory
- pacienti s hypovolemií
- pacienti starší 65 let
- pacienti léčení nízkomolekulárními hepariny.

#### 4.3 Myelotoxicita

Nežádoucí účinky na kostní dřeň se projevují až po dlouhodobém podávání léků, nejčastěji byly po indometacinu, proto se tento nedoporučuje pro dlouhodobé podávání. Obvykle se nejdříve objeví pokles počtu leukocytů a pak trombocytů.

#### 4.4 Nežádoucí účinky v oblasti CNS

V popředí stojí bolesti hlavy (hlavně po indometacinu), slabost, závratě, deprese a tinnitus, dokonce byl s touto léčbou spojován případ aseptické meningitidy.

#### 4.5 Kožní reakce

Tento typ nežádoucích reakcí následuje dominantně podávání oxikamy, může mít průběh až odpovídající dermatitis exfoliativa.

Dále uvedeme popis nejčastěji používaných kyselých antipyretických analgetik.

### 5. Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová ireverzibilně inhibuje (acetyluje) cyklooxygenázu acetylací aminokyseliny serin. Od dávky 500 mg působí analgeticky a antipyreticky. Ve vyšších dávkách (až 5 g denně) má antiflogistický účinek. Od poloviny 90. let XX. století je předpokládán ještě další mechanismus účinku, ovlivnění transkripce zánětlivého proteinu (NF- $\kappa$  B).

Dostatečný antiagregační účinek má již dávka 50–100 mg denně. Ten přetrvává po několik dní, neboť

v bezjaderných trombocytech nedochází k obnovování cyklooxygenázy.

#### 5.1 Farmakokinetika

Po perorálním podání je téměř kompletně vstřebána již v žaludku. To souvisí s rychlým nástupem účinku a nežádoucími účinky na žaludek. V zažívacím traktu však již dochází částečně k hydrolyze na salicylát a acetát, takže biologická dostupnost se pohybuje kolem 70 %. Plazmatický poločas závisí na dávce. Při dávce 0,3 g je jen 3 hodiny, při dávce nad 1 g je 5–6 hodin, při vyšších dávkách může dosáhnout až 30 hodin. Příčinou je nasycení eliminačního mechanismu. Jedná se o eliminační kinetiku nultého řádu, takzvaná jaterní nasycovací kinetika.

Metabolity (gentisát, salicylát a jejich glukoronidy) jsou vylučovány ledvinami v závislosti na pH moči (salicylát činí z toho 5 % při kyselém a 85 % při alkalické moči).

Renální a jaterní poškození je důvodem k redukci dávky.

#### 5.2 Nežádoucí reakce a intoxikace

Gastrointestinální potíže – nevolnost, pyróza, zvracení – jsou poměrně časté. Vlivem přestupu přes sliznici žaludku může dojít k poškození sliznice, k mikroulceracím a k mikrokrvácení (1 ml krve denně), a to i při normálním dávkování. Může dojít dále k recidivě či de novo vzniku žaludečních vředů, často nebolestivých.

Ovlivněním agregace trombocytů je prodloužena doba krvácení.

Vyšší, supraanalgetické dávky snižují tvorbu protrombinového komplexu v játrech.

U atopiků může kyselina acetylsalicylová způsobit alergickou reakci typu aspirinového astmatu. Tato reakce není způsobena protilátkami, a proto se nazývá pseudoalergie. Je způsobena nerovnováhou mezi prostaglandiny a leukotrieny. Nadbytek kyseliny arachidonové, která není zpracovávána cyklooxygenázou, je zpracovávána lipooxygenázou na

leukotrieny, které mají bronchokonstrikční účinek. Podobnou reakci mohou vyvolat i další antiflogistika.

U dětí s virovou infekcí se velmi vzácně vyskytl po podání tohoto léku při virové infekci Reyův syndrom, encefalopatie s tukovou nekrózou jater a kómatem (incidence asi 1/2 000 000). Letalita této komplikace dosahuje 25 %. Proto se doporučuje u dětí až do puberty preferovat jiná antiflogistika při virových infekcích.

Tento lék není vhodný ani pro těhotné, neboť může u plodu předčasně uzavřít *ductus arteriosus Botalli*. Proto se v posledním trimestru nemá podávat. Platí to i pro další antiflogistika.

Mechanismus hyperurikemie je uveden v tab. 3, naproti tomu vysoké dávky působí urikosuricky.

Při podávání vyšších antirevmatických dávek se mohou objevit centrální nervové nežádoucí projevy, poruchy sluchu, závratě, poruchy vidění, zvracení.

Chronické podávání kyseliny acetylsalicylové vede podobně jako jiné léky této skupiny k těžkému poškození ledvin (analgetické nefropatii).

Otrava kyselinou acetylsalicylovou způsobuje zpočátku hyperventilaci přímou a nepřímou stimulací dechového centra. Nepřímá stimulace je způsobena rozpojením oxidativní fosforylace, která pomalu nastupuje při analgetických dávkách. Zpočátku vzniká respirační alkalóza, která přechází v metabolickou acidózu. Dávky kolem 10 g mohou již způsobit smrt.

Při léčbě akutní otravy je důležité obnovení acidobazické rovnováhy a forsírovaná alkalická diuréza.

#### 5.3 Analgetické dávky pro dospělé

Analgetická dávka je mezi 650 až 1 000 mg pro dospělou osobu. Pro rychlé zvládnutí bolesti se osvědčují rychle vstřebatelné preparáty typu Acylpyrin effervesens. Analgetický efekt je potencionován kodeinem (Alnagon, novější preparát Dynalgin).

Glycin (250 mg) má zrychlovat její vstřebávání a chránit žaludeční sliznici v preparátu Godasal.

V účinnosti a snášenlivosti předstihuje ibuprofen kyselinu acetylsalicylovou, takže dle našeho názoru kyselina acetylsalicylová není preparátem první volby pro léčbu chronické bolesti, je vhodná pro akutní bolest a pro snížení tělesné teploty.

## 6. Ibuprofen

Ibuprofen se řadí spolu s naproxenem a ketoprofenem do skupiny derivátů 2-arylpropionové kyseliny. V běžných dávkách působí silněji analgeticky, antipyreticky a antiflogisticky než běžné analgetické dávky kyseliny acetylsalicylové. Ibuprofen inhibuje cyklooxygenázu reverzibilně, neboť konkuruje kyselině arachidonové ve vazbě na aktivní centrum cyklooxygenázy. Ibuprofen je gastrointestinálně nejšetrnějším klasickým nesteroidním antiflogistikem při dávkách 1 200 mg/den. Bolest začíná tlumit již od dávky 200 mg.

### 6.1 Farmakokinetika

Ibuprofen se po perorální aplikaci kompletně vstřebává ve střevě. Proto jeho účinek nastupuje pomaleji než účinek kyselina acetylsalicylové. Biologická dostupnost je 80–100 %. Po metabolické přeměně v játrech jsou neaktivní metabolity vylučovány převážně močí. Zhoršení funkce jater nebo ledvin neovlivní zásadně kinetiku tohoto léku, takže není doporučena redukce dávky v případě zhoršené funkce ledvin, ale na druhé straně je vhodné sledovat funkci ledvin vzhledem k možnému nežádoucímu vlivu ibuprofenu.

### 6.2 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky odpovídají tab. 3. Zažívací potíže jsou ale méně časté, než je tomu při podání ekvianalgetických dávek kyseliny acetylsalicylové. Mírně také zhoršuje agregaci trombocytů, takže prodlužuje čas krvácení. Okultní krvácení však ne-

bývá při analgetickém dávkování pravděpodobné. Ibuprofen se při opakovaném podávání nekumuluje, takže riziko smrtelné otravy je malé. Proto ibuprofen ve štávě představuje atraktivní alternativu paracetamolu pro tlumení bolesti a horečky u dětí.

### 6.3 Dávkování

Pro analgetický účinek se u dospělých používají denní dávky do 1,2 g, dle jiných pramenů do 1,6 g denně, pro antiflogistický účinek až maximální dávky do 2,4 g/den. Antiagregační účinek je dostačující při 50 mg denně, obvykle se podává 100 mg v této indikaci. Nejčastěji používanou dávkou pro jednorázové podání je 400 mg a ta je stejně účinná jako 50 mg diklofenaku (liga analgetik).

### 6.4 Preparáty

Brufen, Ibuprofen, Dolgit, Ibalgin, Nurofen, Nurofen (i v sirupu pro děti od 6 měsíců), Soplafex, tablety 200, 400 i 600 mg a nově retardovaná forma formě Dolgitu a Ibalginu a 800 mg, která se podává 2krát denně, dále Ardinex (ibuprofen 200 mg + kodein 30 mg).

## 7. Diklofenak

Diklofenak je podobně jako indometacin arylderivát kyseliny octové. Velmi často se používá k léčbě akutní bolesti, učebnice farmakologie i přední revmatologové v ČR se shodují v tom, že ibuprofen a diklofenak mají z celé skupiny všech neselektivních COX blokátorů nejvýhodnější poměr žádoucích ku nežádoucím účinkům. Pokud odhlédneme od dražších koxibů, tak jsou ibuprofen a diklofenak nejpoužívanějšími analgetiky z této skupiny.

Diklofenak v dávce 50 mg má srovnatelný účinek s ibuprofenem 400 mg. Při obvyklých analgetických dávkách má silnější analgetický účinek než dvě předchozí substance, někteří jej však považují za rizikovější pro sliznici žaludku, než je ibuprofen. Parenterálně se používá u renálních kolik.

### 7.1 Farmakokinetika

Vstřebávání je téměř 100% již v tenkém střevě. Látka však podléhá podstatnému first pass metabolismu, takže biologická dostupnost kolísá mezi 30–80 %. Eliminace probíhá v játrech metabolickou přeměnou na neaktivní metabolity a ty jsou vylučovány ze 60 % ledvinami a zbytek žlučí do stolice.

U pacientů s renálním selháním nedochází ke kumulaci po podání jedné dávky. U pacientů s clearance kreatininu pod 10 ml/min jsou vyšší plazmatické hladiny metabolitů, a ty jsou pak vylučovány žlučí.

V rychlosti metabolismu jsou však velké interindividuální rozdíly, a tedy se liší i analgetický účinek. Při terapii je důležité rozlišovat, zda jde o přípravky s normálním, bezprostředním uvolňováním účinné látky, takzvané IR – immediate release přípravky nebo retardované s postupným uvolňováním látky, takzvané SR – sustained release, které mají pomalý nástup analgetického účinku. Výjimkou je Diclofenac Duo, který má složku IR (25 mg) a SR (50 mg), tedy rychlý nástup s 24hodinovým trváním analgetického účinku.

V zahraničí jsou dokonce dostupné preparáty, v nichž je diklofenak kombinován s misoprostolem, analogem prostaglandinu E ve formě enterosolventní tablety. Tyto tablety zase mohou způsobit průjemy, jako nežádoucí účinek misoprostolu, což zase může být vhodné při kombinaci s morfinovým preparátem.

### 7.2 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky odpovídají obecným nežádoucím účinkům léků této skupiny. Při dlouhodobějším podávání vznikají gastrointestinální potíže a může dojít k vzestupu transamináz, který si vynutí přerušování léčby. I.v. aplikace tohoto léku může způsobit šok.

### 7.3 Dávkování

Analgetické a protizánětlivé dávky se neliší, běžná doporučená denní

analgetická dávka se pohybuje kolem 100–150 mg. Maximální dávka, ke které je možné se dle některých farmakologů výjimečně uchýlit, je 300 mg, jiní autoři udávají většinou maximální denní dávku 150 či 200 mg.

#### 7.4 Preparáty

Substance je k dispozici ve formě s rychlým uvolňováním – immediate release – IR anebo ve formě s pomalým řízeným uvolňováním (slow nebo též sustained release) – SR.

Vhodná je též kombinovaná forma se složkou IR 25 mg a SR 50 mg s dostatečně rychlým nástupem, asi do 20 minut a dostatečně dlouhé trvání – až 24 hodin.

Diklofenak je obsažen ve velmi četných preparátech, mezi ně patří Dolmina, Diclofenac AL, Diclofenac Duo (25 mg IR a 50 mg SR), Monoflam, Olfen, Rewodina, Veral, Voltaren rapid, Diclorem sup, Almiral, Inflamax 75 mg SR, Myogyt 25 a 50 mg, Flector EP RAPID 50 mg na rozpouštění do nápoje. Obvyklá síla je 25, 50 mg tab. à 100 mg retardované tab., a také injekční forma. Je také ve formě pro i.v. infuze (Neodolpasse Fresenius). Vysoký počet generik svědčí o vysoké konzumaci tohoto léku.

#### 8. Naproxen

Naproxen je používán při chronických bolestech, stejně jako neinfekčních horečkách provázejících maligní onemocnění a také u chronických zánětlivých chorob pojiva. Jeho plazmatický poločas je 13 hodin.

Obvyklá dávka je 500–1 000 mg denně, podává se ve 2 denních dávkách, tablety obvykle obsahují 250 mg a 500 mg, maximální dávka pro die 1 000 mg. Přibližně 95 % naproxenu se vylučuje močí, hlavně jako konjugovaný naproxen, s částí nezměněného léčiva. Redukce dle clearance není sice doporučena, ale opět určitá opatrnost u pacientů s renální insuficiencí je zde na místě, neboť zde bude váznout nejen vylučování konju-

gátu, ale i nemetabolizovaného naproxenu, což při normální funkci ledvin činí asi 5 %.

Riziko gastrointestinálního krvácení je zde uváděno jako střední.

#### 8.1 Preparáty

Naprobene, Naprosyn, Naproxen, Napsyn, Nalgesin.

### 9. Další kyselá antipyretická analgetika (antiflogistická analgetika) a jejich rozdělení dle míry inhibice jednotlivých izoenzymů cyklooxygenázy

V léčbě chronické bolesti se nejvíce používají ibuprofen a diklofenak. Pro ilustraci uvedeme i ostatní léky z této skupiny, které lze použít. Pro lékaře je však nejjednodušší, když si zapamatuje vlastnosti jednoho preparátu a získá zkušenosti s jeho používáním. Podle míry a poměru blokády izoenzymů cyklooxygenáz (zánětlivě indukovaná ku fyziologické formě) lze je dělit na:

#### 9.1 Nеспецифické blokátory izoenzymů cyklooxygenázy

Běžná, klasická nesteroidní antiflogistika, blokují obě izoformy cyklooxygenázy. Nejvíce látek je odvozeno od organických kyselin. Nejčastěji používanými léky jsou:

- deriváty kyseliny indolactové: indometacin (Indometacin, Apo-indometacin) až 200 mg denně, má četné nežádoucí účinky včetně bolesti hlavy, nevolnosti a zvracení, má středně dlouhý poločas, několik hodin. Má ale také silný analgetický účinek spojený se silným ulcerogenním efektem. Proto se podává pouze krátkodobě.
- deriváty kyseliny propionové: ibuprofen (Ibuprofen, Brufen), ketoprofen (Profenid, Ketonal),
- kyselina tiaprofenová, má též výrazný analgetický účinek, maximální denní dávka je 900 mg, je obsažena v preparátech Surgam a Thialgin, tablety à 300 mg,
- pyrazolidindiony – pyrazolidi-3,5 dion deriváty – fenylbutazon – jeho

aplikace je spojena s rizikem agranulocytózy a vznikem edémů a plazmatickým poločasem trvajícími několik dní. Proto není používán, v některých zemích je jeho aplikace omezena na akutní záchvaty dny a morbus Bechtěrev. Nesmí se podávat déle než týden.

- deriváty kyseliny antranilové: fenamát, etofenamát a tolfenamát, které nemají v ČR registrované přípravky
- ketoprofen – účinný je pravotočivý dexketoprofen, má rychlý nástup účinku, ale vysoké riziko gastrointestinálního krvácení
- deriváty kyseliny enolové, oxikamy: piroxikam (Pirox, Piroxicam, Flamexin, Reumador, Hotemin) 20 mg denně, tenoxicam nemá v ČR registrovaný přípravek. Piroxicam má velmi dlouhý poločas, 40–100 hodin (průměrně 50 hodin), a proto často způsobuje nežádoucí žaludeční a ledvinové účinky, převážně u starších lidí, proto se má podávat velmi uvážlivě.

Tato nesteroidní antiflogistika mají obdobnou afinitu k oběma izoformám cyklooxygenázy.

#### 9.2 Léky preferenčně inhibující cyklooxygenázu-2

Léky preferenčně inhibující COX-2 představují skupinu známou již téměř 20 let. Zprvu vynikala nad nespécifické antiflogistika, ale s příchodem koxibů to vypadalo, že jejich hvězda začne zapadat. Ale stal se opak, nejistota kolem nežádoucích kardiovaskulárních účinků koxibů, která se rozvířila v roce 2004 a 2005, opětovně umožnila zazářit této lékové skupině, která je lety prověřena natolik, že lze konstatovat, že její analgetické a antiflogistické účinky jsou srovnatelné s nespécifickými antiflogistiky, ale její nežádoucí účinky v oblasti zažívacího traktu jsou menší. Jedná se o preparáty meloxicam (Movalis) a nimesulid (Aulin). Tyto léky inhibují cyklooxygenázu-2 více než cyklooxygenázu-1,

**Tab. 4. Analgetické dávkování a farmakokinetické údaje nejčastěji používaných neopioidních analgetik, upraveno dle [25].**

| Účinná látka   | Jednotlivá analgetická dávka (denní dávka) v gramech a cesty aplikace                | Čas do maximálního účinku po p.o. aplikaci (hodiny) | Vazba na bílkoviny plazmy v % | Plazmatický poločas (hodiny) | Hlavní eliminační cesta   |
|--|--|---|-------------------------------|------------------------------|---|
| <b>COX-2 neselektivní nekyselá analgetika antipyretika</b>                   |  |   |                               |                              |   |
| paracetamol  | 0,5-1,0 (max. denní d. 4,0) p.o.   | 1   | 5-50                          | 2                            | glukuronidizace a sulfatizace   |
| metamizol a 4-methylaminofenazon   | 0,5-1,0 (max. denní d. 4krát 1,0 a dle jiných pramenů až 6krát 1,0 denně) p.o., i.v. | 2   | 58                            | 3                            | neenzymatická hydroxylace - demethylace na 4-aminofenazon, pro riziko agranulocytózy nevhodný pro dlouhodobou léčbu |
| <b>COX-2 neselektivní kyselá analgetika antiflogistika</b>                   |  |   |                               |                              |   |
| kys. acetylsalicylová  | 0,5-1,0 (3,0)  | 0,25  | 60                            | 0,25                         | hydrolyza na acetát a salicylát   |
| salicylát  | -  | 0,5-2,0   | 80-95                         | 3-6                          | glukuronidace a vazba s glycinem s následujícím renálním vylučováním  |
| ibuprofen  | 0,2-0,4, retard 0,8 (1,6-2,4) (max. 4krát 0,6 p.o.)                                  | nástup za 15 až 20 min, maximum za 1-2 h            | 99                            | 2-3                          | hydroxylace a oxidace metylové na karboxylovou skupinu  |
| diklofenak   | 0,050-0,100 (0,100-0,150, dle jiných pramenů i více) p.o., p.r., i.v., i.m.          | nástup za 30 min, maximum za 2 h                    | 99                            | 1,5-2                        | hydroxylace a renální vylučování metabolitů   |
| naprosyn   | 0,250-0,500 ve 12 h intervalech (max. 2krát 0,500 p.o.)                              | nástup účinku za 2 hod                              |                               | 13                           |   |
| indometacin  | 0,025-0,075 (maximálně 2krát 0,1 g denně či 4krát 0,05 p.o., p.r.)                   | nástup účinku za 60 min                             |                               | 4-11 variabilní              | silný analgetický účinek, vysoko riziko GI krvácení nevhodný pro chronické užívání                                  |
| piroxicam  | 0,010 ve 12 h intervalech, maximálně 20 mg/den                                       |   |                               | 50 h, variabilní             |   |
| <b>COX-2 preferenční nesteroidní antiflogistika</b>                          |  |   |                               |                              |   |
| nimesulid  | 2krát 0,1g (max. 2krát 0,100/den)  | 60 min  |                               |                              |   |
| meloxicam  | 0,015 (maximálně denně 1krát 0,015 g)  | 90 min  |                               | 20 h                         |   |
| <b>COX-2 selektivní nesteroidní antiflogistika - koxiby zde neuvádíme</b>    |  |   |                               |                              |   |
| <b>Neopioidní analgetika bez antiflogistického účinku, neovlivňující COX</b> |  |   |                               |                              |   |
| flupirtin***   | 0,1-0,2 (0,6)  | 2   | 84                            | 7                            | metabolismus na fluorhipurovou kyselinu   |
| nefopam***   | 0,03-0,09  | 1-3   | 75                            | 5                            | dealkylace na N-desmetyl-nefopam  |
| *** preparáty nejsou v ČR registrovány                                       |  |   |                               |                              |   |

a proto lze při jejich podání pozorovat méně vyjádřené nežádoucí účinky.

### 9.2.1 Meloxikam

Meloxikam byl prvním selektivním blokátorem cyklooxygenázy-2, používá se od roku 1996, klinicky ale má podobnou COX-2 selektivitu jako diklofenak. Při podávání ekvivalentní dávky (nad 7,5 mg/den) má stejný účinek, ale lepší toleranci než konvenční antiflogistika s krátkým či středním poločasem. Nežádoucí účinky jsou snad méně časté, hlavně jich je méně v oblasti žaludku, jejich spektrum je však srovnatelné s neselektivními COX blokátory.

Účinek meloxikamu nastupuje do 90 minut, trvá ale 4–11 hodin. Proto lze meloxikam podávat pouze v jedné denní dávce. Vzhledem k pomalému nástupu účinku není vhodný pro akutní bolesti, jeho dlouhodobá plazmatická hladina jej předurčuje pro léčbu chronické bolesti. Uvádí se, že zatímco jeho analgetické účinky jsou shodné s diklofenakem či ibuprofenem, četnost nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu je o 1/3 nižší.

**Dávkování:** u pacientů s normální funkcí ledvin se podává denně 1 tableta po 15 mg či polovinu tablety (7,5 mg), nitrožilně maximálně 15 mg (1 amp.) 1krát denně. U pacientů se závažným poškozením ledvin se doporučuje nepřekračovat 7,5 mg denně.

**Preparáty:** Movalis, Recoxa tbl a Movalis supp.

### 9.2.2 Nimesulid

Nimesulid (Aulin) je COX inhibitor, který na periférii předchází cytokiny či bradykininem navozené algezií. Nimesulid však také silně penetruje do CNS, takže velká část jeho analgetických účinků je zprostředkována centrálním působením a diskutuje se o tom, zda analgezií způsobuje jenom COX inhibicí, nebo zda má i další analgetické mechanismy na úrovni CNS. Nimesulid je převážně metabolizován v játrech a metabolity

jsou vylučovány močí. Snížení funkce ledvin (clearance 30–80 ml/min) nevede ke kumulaci, při poklesu funkce pod tento limit je podávání nimesulidu kontraindikováno.

Účinek nimesulidu nastupuje do 30 minut a trvá 1–3 hodiny. Výhoda oproti předchozímu je tedy v rychlejším nástupu účinku, který však trvá kratší dobu. Proto je nutné brát jej 2krát denně.

Poruchy jater však mohou klinicky významně zpomalit jeho eliminaci a způsobit kumulaci. Z nežádoucích účinků lze v roce 2005 konstatovat to samé, co o předchozím preparátu. Dle fibroskopických studií je gastrointestinální toxicita nižší než po nescifických antiflogisticích. Před několika lety se objevil údaj z Finska popisující hepatotoxicitu (1,1–3,7/100 000 receptů) a tato zpráva vedla ve Finsku k dočasnému pozastavení distribuce v roce 2002 [7–9]. V posledních letech však byla hepatotoxicita tohoto preparátu zpochybněna a uvádí se o ní, že se míra hepatotoxicity neliší od nescifických antiflogistik, která také mají v ojedinělých případech při dlouhodobém užívání (řádově měsíce) nežádoucí projevy v oblasti jater. Možná je tedy vhodné vyhnout se pravidelnému užívání nimesulidu po více měsíců.

Nimesulid není však prost nežádoucích gastrointestinálních účinků, byť jsou méně časté než u ostatních nescifických antiflogistik.

**Preparáty:** Aulin tbl. à 100 mg, Coxtral 100 mg tbl.

### 9.3 Léky specificky inhibující cyklooxygenázu-2 (koxiby)

Jde o zcela novou skupinu nesteroidních antiflogistik zvaných koxiby. Byly zásadním lékem pro revmatoidní poškození pohybového aparátu. Koxiby se však používaly pro léčbu chronické bolesti u onkologických nemocných. Tyto léky blokují téměř výhradně cyklooxygenázu-2, což výrazně snižuje (ale neodstraňuje zcela) jejich nežádoucí působení

na žaludeční sliznici. Vzhledem k fyziologické úloze COX-2 není však odstraněn jejich nežádoucí vliv na ledviny. Mohou způsobit retenci tekutin a hypertenzi. Prvním lékem z této skupiny byl celecoxib (Celebrix, 400 mg pro die), má však pomalý nástup analgetického účinku, a proto jej zde ani neuvádíme. Etorikoxib má nejrychlejší nástup účinků z této skupiny, používá se také u akutního dnaového záchvatu. Dále byl používán rofekoxib, preparát Vioxx, valdecoxib, preparát Bextra, a parecoxib, preparát Dynastat. Zvýšená frekvence kardiovaskulárních příhod, které byla pozorována při dlouhodobém podávání těchto léků, však způsobila stažení mnoha těchto preparátů. Proto se o této skupině léků dále nezmiňujeme.

### 9.4 Dělení nesteroidních antiflogistik dle délky účinku

Podle biologického poločasu eliminace můžeme nesteroidní antiflogistika dělit do 3 skupin:

- krátký biologický poločas (3–6 hodin) mají ibuprofen, diklofenak, indometacin
- středně dlouhý mají naproxen (Surgam), kyselina tiaprofenová a nimesulid (Aulin), které se podávají 2krát denně
- nesteroidní antiflogistika s dlouhým biologickým poločasem, piroxicam (Piroxicam) a meloxikam (Movalis), můžeme podávat pouze jednou denně.

Prodloužení doby účinku lze zajistit retardovanými formami i krátce působícími substancí, kdy jsou v zažívacím traktu uvolňovány aktivní substance postupně dle velikosti a rozpustnosti ochranných nosičů. Přehled nejčastěji používaných neopioidních analgetik obsahuje tab. 4.

## 10. Popis užívaných nekyselých antipyretických analgetik

### 10.1 Paracetamol

Analgeticky a antipyreticky působí velmi dobře paracetamol (acetami-

nofen), který se svými žádoucími účinky jen málo liší od kyseliny acetylsalicylové. Hlavním účinkem je inhibice cyklooxygenázy v CNS. Bylo prokázáno, že při intratekálním podání inhibuje působení agonisty glutamátového receptoru, což je receptor pro bolest. Léčebné dávky však nemají protizánětlivý účinek, neboť nedochází ke kumulaci látky v zánětlivém prostoru a mimoto dříve popsaný mechanismus blokády je v periférii lehce překonán vysokou nabídkou hydroxyperoxidových radikálů.

Paracetamol je vhodný pro léčbu středních i silnějších bolestí a ke snížení teploty. U dětí a kojenců se dávkování odvíjí dle hmotnosti pacienta. Také pro kojící a těhotné jej lze použít.

Paracetamol je vlastně hlavní metabolit staršího analgetika fenacetinu, který na rozdíl od paracetamolu obsahoval centrálně stimulační komponentu, což způsobovalo návyk. Posledním dostupným preparátem s fenacetinem je Dinyl.

### 10.1.1 Farmakokinetika a mechanismus hepatotoxicity

Po perorální aplikaci je paracetamol velmi dobře vstřebáván. Biologická dostupnost kolísá mezi 65–90 %. V játrech je kompletně metabolizován a konjugáty jsou vylučovány ledvinami. Při předávkování dochází k vyčerpání glutathionové detoxikace některých metabolitů a vznikající N-acetyl p-benzochinon se váže kovalentně na jaterní proteiny a způsobuje nekrózu hepatocytů. Je zajímavé, že stále není známa biochemická povaha těchto metabolitů, které působí jako vychytávači radikálů a tímto mechanismem inhibují aktivaci cyklooxygenázy.

U vážného poškození ledvin při clearance kreatininu pod 10–30 mg/min je eliminace paracetamolu lehce opožděna a konjugáty kyseliny glukuronové a sírové jsou eliminovány u osoby s těžkým renálním poškozením 3krát pomaleji. Proto je dopo-

ručeno u těchto osob prodloužit interval podávání ze 4 na minimálně 6 hodin, případně až 8 hodin.

### 10.1.2 Nežádoucí účinky

V protikladu ke kyselým nesteroïdním analgetikům je při průměrném dávkování riziko poškození orgánů minimální. Předávkování však vede k poškození jater. Dávky nad 6 g mohou být pro dospělého smrtelné. Akutní otrava probíhá v prvních 24 hodinách nepozorovaně jako nevolnost, zvracení, bolesti břicha, teprve později se rozvinou veškeré příznaky jaterního selhání. Výjimečnými nežádoucími účinky je urtika, bronchospasmus a případně změny krevního obrazu. Kontraindikací jeho podání je vrozený deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Zvýšené opatrnosti je třeba při poškození jater (chronického alkoholizmu a chronického poškození jater, Meulengracht-Gilbertův syndrom).

Antidotem je N-acetylcystein, který je však vhodné podat v prvních 8–10 hodinách. Později lze léčebný úspěch očekávat jen stěží.

### 10.1.3 Dávkování

Jednorázová analgetická dávka je 500–1 000 mg. Paracetamol je také analgetikem volby pro gravidní ženy a dobu kojení. Pro rychlý nástup účinku jsou vhodné rozpustné formy Effergalu 500 mg tabl eff., nebo Panadol rapide nebo s guaifenesinem v Ataralginu.

Za velmi účinnou kombinaci je také považován paracetamol v dávce 1 000 mg s kodeinem v dávce 60 mg (Korylan). Velmi účinná je také kombinaci paracetamolu s tramadolem v nedávno registrovaný preparátu Zaldiar.

Podává se 4–6krát denně dávka 500–1 000 mg, maximální denní dávka činí 6 000 mg.

Příznaky předávkování nastávají po překročení denní dávky 8 000 až 10 000 mg.

### 10.1.4 Preparáty

Pouze paracetamol: Apo Acetaminophen tbl, Calpol suspenze, Effergal, Medipyrin, Mexalen, Panadol, Panadol rapide šumící tablety, Paracetamol, Paralen, Solpadeine, Perfalgan 10 ml ampulky se 1 000 mg pro infuzní podání.

Smíšené preparáty s paracetamolem:

- Dynalgic (salicylová kyselina 500 mg, kodein 12 mg, kofein 500 mg)
- Acifein (paracetamol 250 mg, acetylsalicylová kyselina 250 mg a kofein)
- Algyl (paracetamol 200 mg, kofein 70 mg)
- Ataralgin (paracetamol 325 mg, guaifenesin 130 mg, kofein 70 mg)
- Coldrex (paracetamol 500 mg, kofein 25 mg, fenylefrin 5 mg, terpin 20 mg, askorbová kyselina 38 mg)
- Korylan (paracetamol 325 mg, kodein 21 mg)
- Saridon (paracetamol 250 mg, propyfenazon 150 mg a kofein 50 mg)
- Tomapyrin (acetylsalicylová kyselina 250 mg, paracetamol 250 mg, kofein 50 mg)
- Valetol (propyfenazon 300 mg, paracetamol 150 mg, kofein 50 mg)
- Zaldiar (tramadol 37,5 mg a paracetamol 325 mg).

### 10.2 Pyrazolonové deriváty

Pyrazolonové deriváty patří k nejstarším syntetickým léčivům. Celá skupina pyrazolonových derivátů je však zatížena možností indukce útlumu kostní dřeně. Z toho plyne doporučení nepoužívat tyto léky pro chronické bolesti, ale jen pro nárazovou léčbu.

#### 10.2.1 Fenazon

Fenazon byl jako analgetikum zaveden do terapie již před rokem 1900 a stále je ještě v zahraničí v některých přípravcích obsažen, ne však v ČR. Preparát má centrální analgetický efekt, vzhledem k tomu, že není odbouráván na 4-aminofenazon není spojen s vyšším rizikem agranulocytózy.

### 10.2.2 Aminofenazon

Amifenazon byl po desetiletí nejznámější látkou z této skupiny. Ukázalo se však, že dimetylamínová skupina se za zvláštních okolností může měnit na dimetylnitrosamin, který je zdraví škodlivý. Proto je snahou nahradit jeho použití jinými substancemi. Aminofenazon podobně jako jeho derivát rozpustný ve vodě, metamizol, má dobrý analgetický a antipyretický účinek. Aminofenazon je dávce 440 mg obsažen v preparátu Eunalgit injekce a dále byl obsažen v kompozitním preparátu Dinyl.

### 10.2.3 Propyfenazon

Propyfenazon má centrální analgetický a antipyretický účinek. Protože je špatně rozpustný ve vodě, používá se jen ve formě tablet. Propyfenazon je používán převážně v kombinovaných preparátech. Má podobné působení jako metamizol, ale riziko agranulocytózy je menší, neboť není možná jeho transformace na 4-aminofenazon. Eliminace se děje dominantně metabolickou cestou. Propyfenazon je u nás dostupný jedině v přípravcích Saridon, Spasmoveralgin Neo a Valetol.

### 10.2.4 Metamizol

Metamizol je nejsilnějším analgetikem z této skupiny, dávka 500 mg je svým analgetickým účinkem ekvivalentní 50 mg diklofenaku nebo 20 mg piroxikamu. Osvědčil se hlavně u operačních bolestí a snad díky slabým spazmolytickým účinkům u kolikových bolestí. Antiflogistické účinky jsou dosahovány jedině vysokými, klinicky nepoužitelnými dávkami. Bylo prokázáno, že působí na periaikveduktální šedou hmotu.

Podávání metamizolu je omezeno (podobně jako všech léků ze skupiny pyrazolonů pro obavy ze závažné myelosuprese) na silné kolikovitě bolesti a nádorové bolesti. Pokud není možná perorální aplikace, podává se nitrožilně.

**Farmakokinetika:** metamizol je po perorálním podání v žaludku a střevě hydroxylován na 4-metylamínofenazon, který je kompletně vstřebáván a následně po dalších metabolických změnách eliminován. Důležitým metabolitem je 4-aminofenazon, který je farmakologicky účinný. Metabolity jsou vylučovány ledvinami. Eliminace některých metabolitů je při renálním selhání snížena, vzhledem k tomu, že se jedná ale o neúčinné metabolity, neuvádí příbalový leták nutnost redukce dávky dle clearance kreatininu.

**Nežádoucí účinky:** především je nutno upozornit na možnost agranulocytózy a šoku. Nebezpečí agranulocytózy silně omezuje dlouhodobé používání tohoto léku. Metabolit 4-aminofenazon je zřejmě odpovědný hlavně za vznik agranulocytózy.

Předpokládá se, že se tvoří protilátky proti pyrazolidinu vázanému na granulocytech. Riziko lze těžko kvantifikovat, odhaduje se, že týdenní léčba může způsobit 1 případ agranulocytózy v kolektivu 1 miliónu léčených.

Šokové reakce se objevují hlavně při rychlém intravenózním podání koncentrovaného (50%) roztoku. Obvykle se jedná o anafylaktickou reakci s bronchokonstrikcí a poklesem tlaku. Injekce se má tedy podávat pomalu méně než 1 ml/min. Algifen a Novalgin z výše uvedených důvodů není vhodný pro dlouhodobé podávání. Kontraindikací je jaterní porfyrie a defekt glukózo-6 fosfátdehydrogenázy.

**Preparát:** Algifen – obsahuje metamizol v kombinaci se spazmolytickým působícím pitofenonem a fempiverinem. Je ve formě kapek, injekcí, čípků. Algifen tablety obsahují 527 mg metamizolu v tabletě. Podává se po 6 hodinách, maximální denní dávka jej 6 tablet. Novalgin, tablety po 500 mg.

**Dávkování:** dospělí 1–4krát denně, dle jiných pramenů až 6krát denně v dávce 1–2 tablety, neboli 500 až 1 000 mg, maximální denní dávka

6 000 mg. Nedoporučuje se však pro dlouhodobou, měsíce trvající léčbu. Injekce 1 000 mg/2 ml, 2 500 mg/5 ml, dávkování 1–4krát denně 2 ml, výjimečně lze podat i 2 500 mg v pomalé injekci.

## 11. Neopioidní analgetika flupirtin a nefopam

Flupirtin a nefopam jsou centrálně působící analgetika, jejichž účinek jde mimo cestu opiooidových receptorů. Nemají antiflogistické a antipyretické účinky a mechanismus jejich účinku čeká na objevení. Flupirtin se svojí účinností řadí mezi kodein a morfin, je tedy středně silným analgetikem.

Analgetický účinek je způsoben pravděpodobně zásahem v míše. Způsobuje i mírnou relaxaci příčné pruhovaných svalů. Nežádoucí účinky nejsou časté, lze jmenovat slabost, únavu, závrať a zažívací potíže. Občas barví moč zeleně. Potencuje účinek alkoholu a sedativ. Nefopam je derivát difenylhydraminu a je, podobně jako předchozí, středně účinným analgetikem, které působí komplikovaným způsobem v centrálním nervovém systému.

Z nežádoucích účinků je nutno zmínit zvýšení sympatikotonu – vzestup tepové frekvence a tlaku. Časté jsou zažívací potíže, pocení, zmatenost, spavost, sucho v ústech, závrať, halucinace, obzvláště u starších pacientů, a mikční potíže. Nefopam se nesmí dávat u pacientů s prostatickými potížemi nebo s glaukomem. V ČR zatím nejsou registrované.

### Literatura

1. Adam Z, Pour L, Vorlíček J et al. Bisfosfonáty – je v této lékové skupině něco nového? *Postgrad Med* 2006; 8: 365–373.
2. Adam Z, Vorlíček J, Čermák A et al. Prevence zhoubných nádorů. *Postgrad Med* 2004; 6: 588–606.
3. Beubler E. *Kompendium der medikamentöser Schmerztherapie*. Springer Verlag 2003.
4. Bruhne K, Gührin H. Analgetika Antiflogistika Antirevmatika. In: *Est-*



- ler CJ et al. Pharmakologie und Toxikologie. 5. ed. Stuttgart: Schattauer Verlag 2000.
5. Budd K. Buprenorphina and the transdermal system. *Int J Clin* 2003; 133: Suppl., 9–14.
6. Conscious sedation working group, Medical Association of South Africa: Conscious sedation clinical guidelines. *SAMJ* 1997; 87: 84–492.
7. Doležal T, Hakl M, Kozák J et al. Farmakologie nádorové bolesti. *Remedia* 2004; 14: 69–72.
8. Doležal T, Hakl M, Kozák J. Metodické pokyny pro farmakologii akutní a chronické nenádorové bolesti. *Remedia* 2004; 14: 1.
9. Doležal T. Farmakologická podstata kardiovaskulárních účinků koxibů. Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2004; 50: 24.
10. Doležal T. Nimesulidum. *Remedia* 2004; 14: 2–9.
11. Doležal T. Nové perspektivy farmakologie bolesti. Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2002; 4: 11–13.
12. Drábková J, Hess L. Anestezie pro ambulantní výkony. Praha: Janssen Pharmaceutica 1994.
13. Evans HC, Easthope ES. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999–2010.
14. Fresenius M. Repetitorium Schmerztherapie. Springer Verlag 2004.
15. Freye E. Opioidie in der Medizin. 6. ed. Springer Verlag 2004.
16. Hankemeier U, Krizanits FH, Schüle-Hein K et al. Tumorschmerztherapie. 3. ed. München: Springer Verlag 2004.
17. Hankenmaier UB, Frizanits FH, Schüle-Hein K et al. Tumorschmerztherapie. München: Springer Verlag 2004.
18. Hess L. Nové trendy v opioidní anestezii. Praha: Mediforum 1998.
19. Hess L. Sedace při vědomí midazolamem. Praha: IKEM 1991.
20. Hrazdilová O, Ševčík P, Šerý P. Vztah polymorfizmu genu pro TNF  $\alpha$ , IL-6 a ACE ke vnímání akutní bolesti. VI. Česko-slovenské dialogy o bolesti. 21. až 23. 10. 2004 Plzeň, abstrakt. *Bolest* 2004; 7(Suppl 3): 17.
21. Illes P, Allgaier C. Analgetika, Behandlung von Schmerzen. In: Aktories K et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. ed. München: Elsevier, Urban und Fischer 2005.
22. Illes P, Allgaier C. Analgetika und Schmerztherapie. In: Forth W, Henschler D, Rummel D et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. ed. Jena: Urban Fischer 2002: 241–262
23. Jeal W, Benfield P et al. Transdermal fentanyl. *Drugs* 1997; 53: 109–138.
24. Jürgen J. Medikamenten gegen Schmerz. Stuttgart: Thieme 2003.
25. Kaefer V, Resch K et al. Antiflogistika and Immuntherapeutika. In: Aktories K et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. ed. München: Elsevier, Urban und Fischer 2005.
26. Kojda G. Pharmakologie systematisch. 2. ed. Bremen: Uni Med Verlag Bremen 2002: 908.
27. Kolektiv autorů. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2004; 7(Suppl): 1–18.
28. Kozák J. Aktuální trendy v chronické bolesti. Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2002; 4: 4–7.
29. Křiška M, Rybář I, Rovenský J. Interakce nesteroidních antiflogistik a analgetik. *Klinická farmakologie* 2004; 18: 108–110.
30. Křiška M. Několik poznámek k farmakologii bolesti Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2002; 4: 14–19.
31. Lejčko J. Některé aspekty farmakologie opioidů. Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2002; 4, 20–22.
32. Pavelka K. Coxiby – poslední vývoj. Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2004; 50: 22–23.
33. Prokeš M. Analgetika z pohledu pojišťovny. Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2002; 4: 30–31.
34. Rokyta R. Fyziologie a patofyziologie bolesti a její možné praktické výstupy. *Prakt Lék* 2000; 80: 372–377.
35. Rokyta R. Stimulace mozkové kůry – nový pohled na chirurgii bolesti. *Zdravotnické noviny* 2002; 25: 21–22.
36. Rokyta R. Bolest, morfologické a fyziologické základy. *Remedia* 1995; 1–2: 64–70.
37. Rokyta R. Bolest a její patofyziologie. *Psychiatrie* 1998; 2: 103–106.
38. Rokyta R. Genová terapie bolesti. *Čas Lék Čes* 2003; 142: 538–540.
39. Rokyta R. Nové poznatky a směry ve výzkumu bolesti. *Forum Medicane* 2000; 2: 91–92.
40. Rokyta R. Novinky v patofyziologii bolestivých stavů. *Zdravotnické noviny* 2002; Trendy 4: 7–10.
41. Rokyta R. Patofyziologie bolesti ve vyšším věku a ve stáří. *Čes Ger Rev* 2004; 1: 22–26.
42. Rokyta R. Patofyziologie bolesti. *Postgraduální medicína* 2003; 5: 51–54.
43. Rokyta R. Patofyziologie bolesti. Příloha Zdravotnických novin *Lékařské listy* 2002; 25: 8–10.
44. Rokyta R. Percepce bolesti na míšni úrovni. *Bolest* 2000; 3: 10–13.
45. Rokyta R. Psychogenní bolest. *Psychiatrie* 2004; 8: 19–23.
46. Sabate SR. Opioid use in the management of chronic Pain. *Med Clin North Amer* 1999; 83: 761–786.
47. Sabatovski R, Berghaus G, Strump M et al. Opioidy und Fahrsicherheit. Ein unlösbares Problem? *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 337–341.
48. Slíva J, Doležal T. Parexocoxib. *Remedia* 2004; 14: 85–88.
49. Ševčík P. Buprenorphinum. *Remedia* 2003; 13: 360–371.
50. Taeger K. za Deutsche Gesellschaft für Anesthesie und Intensivmedizin: Guidelines for sedation and analgesia of patients by non anaesthesiologists. Leitlinien zur Sedierung und Analgesie (Analgesedierung) von Patienten durch Nicht-Anesthesisten. *Anesthesiol Intensivmed* 2002; 43: 639–641.
51. Vondráčková D. Farmakologie nádorové bolesti. Příloha zdravotnických novin *Lékařské listy* 2002; 4: 23–25.
52. Vrba I. Neumodulace a invazivní techniky. Příloha zdravotnických novin 2002; 4: 26–29.
53. Zenz M. Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart: Wissenschaftlicher Verlag 2001.
54. Zernikov B. Schmerztherapie bei Kindern. München: Springer Verlag 2003.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 1. 11. 2006

# Doplňující medikace při nádorových bolestech: informace pro praxi

Z. Adam<sup>1</sup>, Z. Boleloucký<sup>2</sup>, P. Svačina<sup>3</sup>, O. Sláma<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

<sup>2</sup> Psychiatrické oddělení nemocnice Svitavy, primář doc. MUDr. Zdeněk Boleloucký, CSc.

<sup>3</sup> II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Intenzivní analgetická léčba se skládá obvykle z centrálně působících opioidů, případně je doplněna analgetiky, jejichž efekt se odvíjí od působení přes cyklooxygenázu. Tato základní léčba se pravidelně doplňuje dalšími léky, jejichž cílem je zvýšit účinnost léčby na straně jedné (antidepresiva, antikonvulziva a jiné) a na straně druhé zmenšit intenzitu nežádoucích účinků (antiemetika, projímadla, spasmolytika a jiné). Cílem následujícího textu je podat přehled těchto používaných léků.

**Klíčová slova:** analgetika – chronická bolest – antidepresiva – spasmolytika

## Additional medication for cancer pain – information for practice

**Summary:** Intensive analgesic therapy usually involves centrally acting opioids, sometimes combined with analgesics the effect of which is produced by the way they act on cyclooxygenase. This basic therapy is consistently completed with additional drugs the objective of which is to increase the therapeutic effect on the one hand (antidepressives, anticonvulsives and others), and to reduce the intensity of adverse effects on the other (antiemetics, laxatives, spasmolytics and others). The article provides an overview of the above drugs.

**Key words:** analgesics – chronic pain – antidepressives – spasmolytics

## Úvod

Pro dobré zvládnutí nádorové bolesti s minimálním množstvím nežádoucích účinků je nutné kombinace klasických analgetik s koanalgetiky, jak v přehledu ukazují tab. 1.

Ve farmakologii platí obecně pravidlo, že je vhodné pro dosažení určitého cíle kombinovat více léčiv směřujících k tomuto cíli, která přitom mají odlišné nežádoucí účinky. Touto kombinací se spíše dosáhne žádaného účinku s přijatelnou intenzitou nežádoucích účinků než při vysoké dávce jediného léčiva.

### 1. Antidepresiva

Indikací antidepresiv jsou, jak již říká název, deprese. Antidepresiva mají i účinky protiúzkostné. Tlumivý účinek mnohých antidepresiv lze využít při večerním podávání ke zlep-

šení kvality spánku. Někdy se používají při léčení závislosti (alkohol apod.). Již od 1. poloviny 60. let minulého století byla antidepresiva doporučována i mimo psychiatrii mj. jako adjuvans při ovlivňování bolesti (např. amitriptylin při postherpetických bolestech). V průběhu desítek let byly získány v této oblasti zkušenosti s antidepresivy 1. generace – „inhibitorů zpětného vychytávání (reuptake) monoaminů“ (tricyklická a tetracyklická antidepresiva). Jde především o (abecedně) amitriptylin (Amitriptylin, Saroten aj.), klomipramin (Anafranil), desipramin (Petylyl, nedávno i u nás, tč. k dispozici v Německu), dibenzepin (Noveril), dosulepin (Prothiaden), doxepin (Sinequan, u nás neregistrován), imipramin (Melipramin, Tofranil), maprotilin (Ludiomil, Maprotibene – tetracyklické antidepresivum), nortriptylin (Nor-

trilen), trimipramin (Surmontil, Stangyl, u nás neregistrováno) aj.

Píše se o účinku koanalgetickém (co-analgesic) či o antinocicepci (antinociception). Mechanismus tohoto analgetického účinku je nepřilíš jasný, uplatňuje se v něm více mechanismů (receptorový profil účinku, mediátorová transmise zvláště co se týče poměru noradrenalinu a serotoninu, ovlivnění substance P apod). Tricyklicka mají vedle antidepresivního účinku i místní anestetický účinek (numbing effect). Analgetický účinek antidepresiv je možno pozorovat i u nemocných bez patrné deprese.

Nástup antidepresivního působení antidepresiv 1. generace lze očekávat obvykle po 2–3 týdnech, někdy i později. Analgetický efekt se objevuje dříve (3–7 dnů). Je obtížné predikovat, kdy a které antidepresivum pomůže. Někdy je nutno zkusit

**Tab. 1. Volba doprovodné medikace (koanalgetika) dle příčiny bolesti.**

| Příčina bolesti  | Koanalgetika  |
|--|---|
| kostní metastázy   | bisfosfonáty, vyšší dávky i.v.<br>lososí kalcitonin<br>Metastron (radioaktivní stroncium)<br>Quadramet (radiaktivní samarium) |
| komprese nervů nebo jejich infiltrace<br>neuropatická bolest | antikonvulziva, antidepressiva<br>neuroleptika<br>glukokortikoidy   |
| bolesti způsobené zvýšeným<br>nitrolebním tlakem             | kortikoidy<br>diuretika<br>antikonvulziva (profylaxe křečových stavů)   |
| lymfedém   | glukokortikoidy<br>diuretika  |
| svalové spazmy   | svalová relaxancia  |
| infiltrace měkkých tkání                                     | glukokortikoidy   |
| napínání pouzdra jater, sleziny                              | glukokortikoidy   |

2–3 tricyklická antidepressiva. Pro časté vedlejší účinky nasazujeme, „titrujeme“ antidepressiva pomalu a sedativní antidepressiva podáváme spíše ve 2. polovině dne, zvláště večer.

Antidepressiva podáváme dlouhodobě, při zlepšení stavu udržovací dávky ještě 3 až 6 měsíců. Antidepressiva bývají podávána jako adjuvans u neuropatické bolesti (i diabetické),

postherpetických neuralgiích, neuralgii trigeminu, tenzní bolesti hlavy, fibromyalgii, artritidě, kořenových bolestí, atypické faciální i bolesti nádorových. Většinou spolu se základní analgetickou medikací. Jde o zvýšení prahu vnímané bolesti, afektivní distancování se od vnímané bolesti i zlepšení nálady. Tricyklická antidepressiva přibližně u 30–50 % léčených sníží intenzitu bolesti o 30 %. Dávkování tricyklických antidepressiv kolísá v rozmezí 25–100 mg, někdy i výše.

Z tricyklických antidepressiv jsou největší zkušenosti s amitriptylinem, u nás i s dosulepinem. Metaanalýzy porovnávacích studií neprokázaly rozdíly v analgetickém účinku jednotlivých antidepressiv 1. generace.

Při útlumu pacientů dáváme raději v ranních hodinách aktivující antidepressiva (klomipramin, bupropion, nortriptylin apod).

### 1.1 Antidepressiva dalších generací

- **SSRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání (reuptake)**

**Tab. 2. Terapie deprese u onkologických nemocných (antidepressiva) (dle Obecná onkologie a podpůrná léčba).**

| Preparát  | Počáteční dávka | Terapeutické dávky | Poločas vylučování (h) |
|---|-----------------|--------------------|------------------------|
| <i>tricyklická antidepressiva</i>   |                 |                    |                        |
| amitriptylin (Amitriptylin)   | 25 mg           | 50–150 mg          | 10–25                  |
| dosulepin (Prothiaden)  | 10–25 mg        | 75–300 mg          | 14–24                  |
| <i>inhibitory monoaminoxidázy (MAO)</i>   |                 |                    |                        |
| moklobemid (Aurorix, APO-Moclob)  | 150 mg          | 300–600 mg         | 1–2                    |
| selegilin (APO-Seleg, Cognitiv, Jumex, Niar)  | 10 mg           | 20–40 mg           | 39                     |
| <i>inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)</i>                                  |                 |                    |                        |
| citalopram (Seropram, Citalec, Cerotor)   | 20 mg           | 20–40 mg           | 33                     |
| fluoxetin (APO-Fluoxetine, Deprenon, Deprex, Floxet, Fluval, Flumirex, Portal, Prozac aj) | 10–20 mg        | 20–60 mg           | 48–72                  |
| fluvoxamin (Fevarin)  | 25–50 mg        | 50–300 mg          | 19–23                  |
| paroxetin (Seroxat, Remood, Parolex aj)   | 10–20 mg        | 20–40 mg           | 24                     |
| sertralin (Zoloft, Asentra, Stimuloton)   | 50 mg           | 50–200 mg          | 26                     |
| escitalopram (Cipralex)   | 5 mg            | 10–20 mg           | 30                     |
| <i>antidepressiva dalších skupin</i>  |                 |                    |                        |
| bupropion (Wellbutrin SR)   | 150 mg          | 150–300 mg         | 150–300                |
| hyperici extractum siccum (Jarsin 300)  | 300 mg          | 600–900 mg         | 8–12                   |
| mirtazapin (Remeron Soltab, Esprital)   | 15 mg           | 30–45 mg           | 20–40                  |
| venlafaxin (Efectin)  | 37,5 mg         | 75–375 mg          | 5–11                   |
| tianeptin (Coaxyl)  | 12,5 mg         | 25–37,5 mg         | 7–15                   |
| trazodon (Trittico) (normalizuje i spánek)  | 50 mg           | 150 mg             | 7–15                   |

**serotoninu** (citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, tab. 2)

- **NaRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu** (reboxetin – Edronax)
- **SARI – antidepresiva se zdvojnásobením serotoninovým působením** (trazodon – Trittico)
- **SNaRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu** (venlafaxin – Efectin, milnacipran – Ixel)
- **NaSSA – noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva** (mirtazapin – Remeron, Esprital)
- **stimulans zpětného vychytávání serotoninu** (tianeptin – Coaxil).

Předností těchto a dalších nových antidepresiv je, že nemají tolik nežádoucích vedlejších účinků jako „klasická“ antidepresiva 1. generace (např. účinky anticholinergní). Antidepresivním účinkem ale podle kontrolovaných studií nepřechází účinky např. amitriptylinu. Jejich analgetické účinky se obecně považují za slabší, než jsou účinky tricyklických antidepresiv. Těžko se to ale prokazuje v klinických studiích.

Např. ve studii Tondlové a Bašteckého, porovnávající adjuvantní analgetické účinky tricyklického antidepresiva dosulepinu (v průměru 100 mg denně) a antidepresiva ze skupiny SSRI citalopramu (20–30 mg denně) u žen v pokročilých stádiích nádorů různé lokalizace hospitalizovaných v Ústavu onkologie a pneumologie na Pleši (2002), nebyl zjištěn rozdíl v účinku obou látek. Obě antidepresiva ale vykazala statisticky významně vyšší analgetický účinek v porovnání s kontrolním souborem. Ve stejném smyslu vyzněly i zahraniční metaanalýzy studií, porovnávající antidepresiva první a dalších generací.

Antidepresiva v ovlivňování bolesti se ale ve 3 studiích ukázala účinnější jak benzodiazepiny. Uvádí se, že při ovlivňování bolesti mají antidepresi-

va podobný účinek jako anti-konvulziva. Nedá se tedy říci obecně, která skupina je zde lékem 1. volby. Antidepresiva 1. generace jsou lékem volby u neuropatických konstantních bolestí. Je možno je kombinovat s antikonvulzivou. V případě paroxyzmální neuralgiformní bolesti jsou primárně indikována anti-konvulziva a antidepresivum se přidává až při nedostatečném účinku. Tak či onak, nelze zapomínat i na podpůrnou psychoterapii.

Algeziologové rozlišují následující tři indikace pro antidepresiva:

- pacient trpí nociceptivní bolestí (např. kostní metastázy) a současně je depresivní. V tomto chce algeziolog ovlivnit depresi, a nikoliv bolest (na tuto bolest antidepresiva moc nezabírají). V těchto případech algeziolog volí antidepresiva typu SSRI nebo NSSRI. Dávat tricyklické antidepresivum v této indikaci je považováno za obsolentní.
- pacient trpí neuropatickou bolestí, popřípadě smíšenou bolestí s výraznou neuropatickou komponentou a není depresivní. Zde se literární data a zkušenosti algeziologů shodují na použití tricyklických antidepresiv. Pouze pokud je pacient netolerují, tak jiné lékové skupiny.
- pokud pacient trpí neuropatickou bolestí a je depresivní, tak zde je možné zkusit tricyklické antidepresivum a pokud by neúčinkovalo, nebo mělo výrazné nežádoucí účinky, tak mirtazapin (Remeron Soltab, Esprital).

## 1.2 Popis klasických tricyklických antidepresiv

### 1.2.1 Amitriptylin

*Aplikační formy:* dražé po 25 mg

*Dávkování:* 1/2 až 1 tabl. 25 mg večer, později se dle účinku může zvyšovat. Maximální dávky v analgetické indikaci výjimečně překračují 150 mg. Amitriptylin má hlavně sedativní účinek s minimální stimulací aktivity, nastupující po fázi sedace.

*Hlavní nežádoucí účinky* mimo sedaci jsou anticholinergické: sucho v ústech, poruchy akomodace, poruchy mikce, zácpa a srdeční arytmie.

*Hlavní kontraindikace:* glaukom a hypertrofie prostaty, AV-blok, delirium a intoxikace jinými psychofarmaky, léčení léky skupiny inhibitorů MAO.

*Preparát:* Amitriptylin Slovakofarma

### 1.2.2 Klomipramin

*Aplikační formy:* tablety 25 mg, retard po 75 mg

*Dávkování:* ráno a v poledne 25 mg (nepodává se večer) a dle efektu zvyšování. Maximální dávka výjimečně převyšuje 150 mg.

*Nežádoucí účinky:* myoklony, strašidelné sny, neklid, jinak jako u amitriptylinu. Vzhledem k tomu, že lék zvyšuje celkovou aktivitu, není vhodný pro pacienty se suicidálními tendencemi či poruchami rytmu.

*Preparáty:* Anafranil tbl. 25 mg, Anafranil SR 75.

### 1.2.3 Maprotilin

*Aplikační formy:* tablety 25 mg a 75 mg.

*Dávkování:* 2krát denně 10–25 mg a zvyšování dle klinického účinku, maximální dávky vzácně nad 150 mg.

*Nežádoucí účinky a kontraindikace:* jako u amitriptylinu. Vzhledem k tomu, že maprotilin má vyvážený účinek sedativní i aktivační, je tato látka vhodná pro nemocné, kteří hovoří o možném suicidu.

*Preparáty:* Ludiomil tbl. à 25 a 75 mg, Maprotibene 25 mg

Další antidepresiva jsou uvedena v tab. 2.

## 2. Antiepileptika

Antiepileptika jsou indikována u záchvatovitých neuropatických bolestí s vyzářujícím a elektrizujícím charakterem (neuralgiformní bolesti). Antiepileptika tlumí neuropatickou bolest tím, že stabilizují elektrické potenciály nervových drah. Dobré zkušenosti s těmito léky u neuralgií trigeminu vedly k rozšíření jejich indikace na všechny nádorem způsobené

**Tab. 3. Dávkování gabapentinu.**

| Clearance kreatininu (ml/min) | Denní dávka v mg |
|-------------------------------|------------------|
| nad 80                        | 900–3 600        |
| 50–79                         | 600–1 800        |
| 30–49                         | 300–900          |
| 15–29                         | 150–600          |
| pod 15 ml/min                 | 150–300          |

U dialyzovaných nepodávat ve dnech,  
kdy není dialýza, při dialýze se podává  
200–300 mg po každých 4 hodinách dialýzy.

bené neuropatické bolesti, ale i na neuropatické bolesti jiného původu. Trvalé palčivé bolesti obvykle ale na antiepileptika nereagují.

Společným nežádoucím účinkem těchto léků je únava a někdy i závratě, obzvláště, pokud se podávají s opioidy. V průběhu léčby tyto obtěžující vedlejší příznaky však ustupují. Při podávání těchto léků by alespoň z počátku neměli pacienti řídit motorová vozidla. Zejména klonazepan, který patří k benzodiazepinové řadě, vyvolává u některých pacientů silnou ospalost až somnolenci.

Autoři různých odborných publikací se mírně liší v názoru na optimální volbu preparátu. V posledních letech se za nejúčinnější a nejvhodnější považuje gabapentin a novější derivát, pregabalín. Gabapentin je skutečně stejně účinný jako karbamazepin a valproát, má ale statisticky méně nežádoucích účinků, je ale dražší.

Dříve byl snad lékem volby v těchto indikacích karbamazepin a někdy také fenytoin a klonazepam. Největší klinické zkušenosti jsou s karbamazepinem, ale jeho použití u onkologických nemocných je omezeno vzhledem k možnosti dřeňového útlumu, zejména leukopenie, po tomto preparátu. Pacienti, kteří mají nízké počty krvinek, a ti, u kterých je plánována myelosupresivní chemoterapie, by měli dostávat jiná antiepileptika nebo jiná adjuvantní analgetika.

Preparáty této skupiny:

- gabapentin (Neurontin, Gabalept, Gabator),
- pregabalín,

- karbamazepin (Apo-carbamazepin, Biston, Neurotop, Tegretol, Timonil),
- klonazepam (Rivotril, Antelepsin),
- fenytoin (Sodanton, Phenytoin AWD, Epanutin aj),
- kyselina valproová (Everiden, Convulex, Depakine Chrono aj).

Pokud pacient užívá antikonvulziva jako doplňující medikaci, chceme připomenout, že se jejich podávání nemá ukončit náhle, ale vysazení má být postupné v průběhu 1 týdne z obavy možností vzniku epileptického záchvatu při náhlém vysazení.

Při obtížně zvladatelných neuropatických bolestech lze kombinovat antidepresiva a antiepileptika.

Užitečnou alternativou k antiepileptikům může být baklofen. Je zpravidla dobře tolerován, jeho podávání lze zahájit dávkou 2–3krát 5 mg denně a postupně zvyšovat do dosažení analgezie nebo výskytu nežádoucích účinků. U některých nemocných jsou nutné poměrně vysoké dávky, až 120 mg denně.

### 2.1 Gabapentin (Neurontin, Gabalept, Gabator)

Jde o relativně nový lék, který má potenciál velmi účinně tlumit neuralgické bolesti a jeho výhodou je malý sedativní účinek.

Obvyklé dávkování je první den 300 mg, 2. den 2krát 300 mg a 3. den 3krát 300 mg. Maximální denní dávka je 3 600 mg (4krát 600–900 mg/den).

Jiné prameny doporučují iniciálně 3krát denně 100 mg a postupně zvyšovat až na dlouhodobější denní dávku 900 mg denně, což by měla být dostačující dávka, pouze v individuálních případech je možné další zvyšování až k maximální denní dávce, které se udává asi 2 800 mg. Dávku gabapentinu je možné dále zvyšovat, asi až do 3 600 mg, nastavovat na tyto vysoké dávky je lepší již za hospitalizace.

Většina studií prokazuje účinnost až při dávkách nad 1 600 mg/den. Algeziologové udávají, že v ČR často dochází k prohlášení léčby za neúčinnou, a přitom příčinou není neúčinnost, ale nízká dávka léku.

Denní dávka se má vždy rozdělit do 3 dávek a nejdelší interval nesmí překročit 12 hodin, jinak pokles hladiny může způsobit křeče. Proto tento lék nelze naráz vysadit, ale musí se postupně snižovat do vysazení.

V případě renální insuficience je nutno dávku Neurontinu upravit dle doporučení v tab. 3 či v přívalovém letáku. Kontraindikací léku je pankreatitida a relativní těžká renální insuficience.

Mezi vzácné nežádoucí účinky tohoto léku patří somnolence, nevolnost, ataxie, nárůst hmotnosti, nystagmus, tremor nebo diplopie. Při dlouhodobém podávání se může objevit leukopenie a purpura. Gabapentin může zvýšit hladinu cukru, a proto je nutná kontrola hladin cukru u diabetiků.

*Preparát:* Neurontin, Gabalept, Gabapentin Torrex, Gabator

### 2.2 Karbamazepin

Je produkován jako immediety release tablety nebo retardované tablety, obvykle od 100 mg až po 600 mg/tabletu.

Obdobně jako u gabapentinu se podávají vzestupné dávky od 100 až 200 mg (obvykle večer), později 2krát denně ve formě retardovaných preparátů. Maximální denní dávka je obvykle 1 200 mg/den, v jednotlivých případech lze však použít i dávky vyšší.

Hlavními nežádoucími účinky jsou sedace, ospalost, ataxie, závratě

**Tab. 4. Terapie neklidu a psychotických příznaků u onkologických nemocných.**

| Preparát  | Počáteční dávka | Terapeutické dávky | Poločas vylučování (h) |
|---|-----------------|--------------------|------------------------|
| <i>fenotiazinová neuroleptika (nověji antipsychotika)</i> |                 |                    |                        |
| chlorpromazin (Plegomazin)                                | 25–50 mg        | 50–800 mg          | 16–30                  |
| levomepromazin (Tisercin)                                 | 25 mg           | 50–400 mg          | 16–18                  |
| <i>tioxanteny</i>   |                 |                    |                        |
| chlorprotixen (Chlorprothixen)                            | 15–50 mg        | 50–600 mg          | 8–12                   |
| <i>butyrofenony</i>                                       |                 |                    |                        |
| haloperidol (Haloperidol, APO-Haloperidol)                | 1,5–3 mg        | 3–20 mg            | 12–36                  |
| melperon (Buronil)  | 25–50 mg        | 50–300 mg          | 3                      |
| <i>atypická neuroleptika</i>                              |                 |                    |                        |
| amisulprid (Solian, Deniban)                              | 200 mg          | 400–1200 mg        | 12                     |
| olanzapin (Zyprexa)                                       | 5 mg            | 5–20 mg            | 31                     |
| risperidon (Rispedal, Rispen)                             | 1 mg            | 4–8 mg             | 3–20                   |
| sulpirid (Dogmatil, Prosulpin, Sulpirol)                  | 50–200 mg       | 200–1000 mg        | 4–11                   |
| ziprasidon (Zeldox)                                       | 40 mg           | 80–160 mg          | 7–10                   |
| zotepin (Zoleptil)  | 50 mg           | 100–300 mg         | 13–16                  |
| tiaprid (Tiapridal, Tiapra)                               | 100–200 mg      | 300–600 mg         | 3–4                    |

a může dojít i k myelosupresi, poruše srdečního rytmu a poruše vylučování natria.

Hlavními kontraindikacemi tohoto léku je AV-blok a těžké poškození jater.

*Preparát:* APO carbamazepine, Biston, Neurotop a Neprotop retard, Tegretol CR, Timonil

### 2.3 Klonazepam

K dispozici jsou tablety obsahující 0,5 mg nebo 2 mg, případně kapky, 1 kapka = 0,1 mg, nebo ampulky/1 mg. Klonazepam zesiluje inhibiči, vyvolanou GABAergním systémem. *Dávkování:* Iničiálně nízké dávky, které se postupně zvyšují, pokud se použijí kapky, tak ráno 3, v poledne 3 a večer 5 a postupně se zvyšuje na až dávku 5-5-10 kapek neboli 0,5 až 0,5–1,0 mg. Maximální dávky se individuálně liší, obvyklé jsou 4–5 mg/den.

Hlavním nežádoucím účinkem je slabost, zejména při začátku léčby, svalová relaxace, závrať. Podobně jako u dalších léků této skupiny je nutno vysazování provádět postupně, jinak při náhlém poklesu hladiny hrozí vznik křečí. Výhodou klonazepamu je možnost postupného zvyšování dávek po kapkách, nevýhodou je příslušnost k benzodiazepinové

řadě, a s tím spojená vyšší únavnost. V ČR je lék velmi oblíben, existuje však málo literárních dat o jeho účinnosti. Měl by být považován za lék 3. volny, po gabapentinu a karbamazepinu. Hlavní kontraindikací je myastenia gravis.

*Preparát:* Rivotril, 0,5 a 2 mg tablety.

### 2.4 Fenytoin

Tablety po 100 mg, ampulky po 250 mg.

Obvykle se podává zpočátku dávka 2krát 50–100 mg/den a dle klinického účinku se zvyšuje až do maximální denní dávky 400 mg. Hlavním nežádoucím účinkem je poškození jater, jinak jsou nežádoucí účinky stejného typu jakou gabapentinu.

*Preparát:* Epilan, D Gerot, Sanepil, Sodanton.

### 3. Topická léčba

U neuropatických bolestí se při postižení periferních nervů může uplatnit topická aplikace kapsaicinu nebo místních anestetik. Krém s obsahem 0,025 % kapsaicinu může být účinný u postherpetické neuralgie a postmastektomického syndromu. Vyšší koncentrace (0,075 %) se může uplatnit u bolestivé formy diabetické neuropatie.

EMLA-krém (eutektická směs místních anestetik) nebo krém s vysokou (5 %) koncentrací lidokainu může snížit bolest u postherpetické neuralgie, případně u jiných neuropatických bolestí vznikajících na úrovni periferních nervů. Je velmi dobrá před bolestivými zákroky, například venepunkcí u dětí.

### 4. Neuroleptika

Působí antiemeticky, antipsychoticky, sedativně, anxiolyticky. Mohou mírně potencovat účinek opioidů a zvyšovat práh bolesti. Z klasických neuroleptik se používají chlorpromazin (Plegomazin), chlorprothixen (Chlorprothixen), levopromazin (Tisercin, Mílezin), haloperidol (Haloperidol, Apo-haloperidol aj), tiaprid (Tiapra, Tiapridal) a další. Neuroleptika ovlivněním aminergního signálního systému přispívají k afektivnímu distancování od bolesti, a proto by jejich kombinace s opioidy měla snížit intenzitu bolesti. Problémem je však společný nežádoucí účinek, kterým je sedace. Hlavními indikacemi neuroleptik v nižších dávkách je tedy spíše antiemetický účinek při potížích navozených opioidy (haloperidol, levomepromazin).

Při léčbě bolesti je jejich místo spíše u nemocných, které je nutno tlumit

**Tab. 5. Farmakoterapie úzkosti u onkologických nemocných (benzodiazepiny).**

| Preparát  | Počáteční dávka | Terapeutické dávky | Poločas vylučování (h) |
|---|-----------------|--------------------|------------------------|
| <i>krátkodobě působící</i>  |                 |                    |                        |
| oxazepam (Oxazepam)   | 10 mg           | 30–60 mg           | 4–20                   |
| lorazepam (Tavor)   | 1–2,5 mg        | 2–6 mg             | 4–20                   |
| tofizopam (Grandaxin)   | 50 mg           | 150–200 mg         | 6                      |
| <i>středně dlouho účinkující</i>                                    |                 |                    |                        |
| alprazolam (Frontin, Neurol, Xanax)                                 | 0,25–0,5 mg     | 0,5–4 mg           | 12–15                  |
| bromazepam (Lexaurin)   | 3–6 mg          | 3–12 mg            | 20                     |
| <i>dlouhodobě účinkující</i>  |                 |                    |                        |
| diazepam (Diazepam, Apaurin, Seduxen)                               | 5–10 mg         | 5–40 mg            | 50–200                 |
| chlordiazepoxid (Defobin, Elenium, Librium, Radepur)                | 10 mg           | 10–50 mg           | 50–200                 |
| medazepam (Ansilan)   | 10–20 mg        | 10–60mg            | 50–200                 |
| klobazam (Frisium)  | 10 mg           | 10–30 mg           | 20                     |
| klonazepam (Rivotril)   | 0,5 mg          | 1–6 mg             | 34                     |
| klorazepat (Tranxene)   | 5 mg            | 5–60 mg            | 60                     |
| <i>nebenzodiazepinové anxiolytikum</i>                              |                 |                    |                        |
| bupiron (Anxiron, Buspiron)   | 5 mg            | 15–30 mg           | 3                      |
| hydroxyzin (Atarax)   | 10–100 mg       | 100–300 mg         | 2–20                   |
| <i>na rozdíl od buspironu působí rychle, a ne až po 2–3 týdnech</i> |                 |                    |                        |

a u nemocných s poruchami spánku, případně s halucinacemi (prometazin, levomepromazin aj).

Přehled dalších a moderních atypických neuroleptik je v tab. 4.

### 5. Benzodiazepiny a hypnotika

U mnohých pacientů přetrvává i při dostatečné analgezií porucha spánku. S nastávající tmou se vynořují pochmurné a zneklidňující myšlenky na budoucnost. Důsledkem je strach a porucha spánku. To opět vede ke snížení prahu bolesti a zintenzivnění vnímání bolesti.

Ve většině případů to vyřeší vyšší dávka opioidního analgetika večer, nebo antidepresivum se sedativním účinkem. Někdy je však nutno použít trankvilizér. Pokud již má pacient pozitivní zkušenosti s některým z léků této skupiny, je možné jej použít. Pokud lze, je vhodné vybírat z krátce či středně dlouho účinných preparátů. V zahraničí se v této indikaci doporučuje středně dlouho působící benzodiazepinové hypnotikum temazepam nebo krátkodobě působící benzodiazepinové hypnotikum triazolam. Další indikací pro je-

jich aplikaci je zvýšená pohotovost ke křečím a nadměrné svalové napětí.

Mezi nejpoužívanější v ČR patří: diazepam (Apaurin, APO-Diazepam, Diazepam), alprazolam (Frontin, Neurol, Xanax), bromazepam (Lexaurin), chlordiazepoxid (Defobin, Elenium, Radepur), oxazepam (Oxazepam), medazepam (Ansilan) a další. Alprazolam může mít koanalgetické účinky u smíšených neuropatických bolestí.

Jako hypnotika se uplatňují: flunitrazepam (Rohypnol), cinolazepam (Gerodorm), nitrazepam (Nitrazepam), midazolam (Dormicum) a další. Flunitrazepam (Rohypnol) se smí předepisovat jen na evidovaný opiátový recept. Klonazepam byl zmíněn mezi antiepileptiky. Z nebenzodiazepinových hypnotik uvádíme zolpidem (Stilnox, Eanax aj).

Během léčby benzodiazepiny je nutné sledovat úroveň somnolence a možné kognitivní poruchy.

Přehled benzodiazepinů je v tab. 5.

### 6. Svalová relaxancia

Zvýšené svalové napětí je často příčinou při porušeném držení těla vlivem tumoru, stejně jako při degenerativních nemocech kloubů. Klinicky

imponuje tlaková bolestivost, zvýšené svalové napětí a myogelózy, které iritací sousedních nervů způsobují další bolesti. Tento circulus vitiosus lze přerušit pomocí myorelaxancií.

Benzodiazepiny sice zesilují presynaptickou GABAergní inhibici a-motoneuronové aktivity, ale způsobují sedaci a při dlouhodobém podávání snižují práh bolestivosti a zvýšení vnímání bolesti. Pokud se na bolesti podílejí svalové spazmy, je vhodné do léčby zapojit jiná myorelaxancia. V zahraničí je dostupné analgetikum se spazmolytickou složkou (flupirtin).

V ČR je dlouho používaný preparát tolperidon (Mydocalm) ve formě 50 mg tablet, které se podávají 3krát denně v dávce 50–150 mg. Maximální denní dávka je 300–400 mg. Dále je dostupný Baclofen, který se užívá obvykle 3krát denně 5 mg. Nežádoucími účinky je únava, paradoxní reakce, závratě. Kontraindikací je myastenien gravis.

Pro infuzní podání je vhodná kombinace diklofenaku s myorelaxanciem orphenadrinem v preparátu Neodolpasse infuzní láhve. Nezpůsobuje ospalost, běžnou u jiných myorelaxancií.

Další myorelaxans, používané k ovlivnění zvýšeného svalového napětí a svalových spazmů, je tizanidin (Sirdalud). Jde o antagonistu  $\alpha$ -2-adrenergních receptorů, inhibuje uvolňování noradrenalinu v mozku a míše. Užívá se v dávce 3krát 2–3krát 4 mg. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou ospalost a závratě.

## 7. Klonidin

Klonidin je antihypertenzivum, agonista  $\alpha$ -2-receptorů, mající koanalgetické účinky, mimo jiné i u refrakterních neuropatických bolestí. Lze jej podávat perorálně, transdermálně, v intravenózní infuzi i cestou regionální analgezie. Mezi významné vedlejší účinky patří sedace, sucho v ústech, méně často hypotenze. Byl dostupný pod názvem Catapresan.

## 8. Spazmolytika

Parasympatolytika mají inhibiční vliv na aktivitu hladké svaloviny žaludku, gastrointestinálního traktu, žlučových a močových cest. Snižují parasympatikem ovlivňovaný tonus této svaloviny a odstraní parasympatikem mediované spazmy.

Jejich indikací jsou kolikovitě bolesti trávicího ústrojí, žlučových a močových cest. Patří mezi ně např. drotaverin (No-Spa), butylskopolamin (Buscopan), glykopyrolát (Gastrodyn, Robinul), kompozitní spazmoanalgetika (Algifen, Spazmoveralgin neo a další). Skopolamin je k dispozici i v transdermální formě.

Při střevní obstrukci se mohou s výhodou uplatnit i kortikosteroidy. Mechanismus jejich účinku není objasněn, dávkování je udáváno pro dexametazon od 8 do 60 mg denně.

### 8.1 Butylskopolamin

*Formy:* dražé po 10 mg, čípky a ampulky po 20 mg

*Denní dávka:* 3–6krát denně 10–20 mg, maximální dávka kolem 100 mg/den  
*Nežádoucí účinky:* poruchy akomodace, tachykardie, sucho v ústech

*Hlavní kontraindikace:* glaukom, hypertrofie prostaty s močovým residuem, stenózy v oblasti trávicí trubice, tachyarytmie

*Preparát:* Buscopan

## 9. Oktreotid

Syntetický analog somatostatinu (Sandostatin) může omezením intraluminální sekrece a gastrointestinální motility rovněž snížit bolesti při obstrukci střeva nádorem. Použití oktreotidu v této indikaci je však sporadické. Nově existují také retardované preparáty (lanreotid Somatuline autogel).

## 10. Kortikosteroidy

Kortikoidy zvyšují chuť k jídlu a mají určitý stimulační vliv. Ten lze použít v terminální zoufalé situaci, kdy nežádoucí účinky jejich dlouhodobého podávání postrádají význam.

Mají však i určité specifické indikace:

- zmírňují kolaterální edém u mozkových nádorů nebo metastáz, takže se používají při bolestech hlavy u mozkových nádorů (dexametazon 8–24 mg/den 1. týden, pak redukce),
- tlumí bolest při nádorové kompresi nebo infiltraci nervu,
- snižují napětí jaterního pouzdra u jaterních nádorů a metastáz, a tak tlumí tento typ bolesti,
- snižují bolest u nádorů pánve, u infiltrací měkkých tkání, při obstrukci dutých orgánů,
- používají se rovněž při počínající symptomatologii transverzálního míšního poškození v naději na snížení edému,
- antiedematózní indikací je obstrukce dýchacích cest u bronchogenního karcinomu vlivem otoku vyvolaného radioterapií.

## 11. Bisfosfonáty a kalcitonin

Oba tyto léky se také uplatní při léčbě bolestí způsobené osteolýzou. Podání dostatečné dávky bisfosfonátů nejen že zpomalí osteolýzu, ale má

i mírný analgetický účinek. Kalcitonin také tlumí osteolýzu, ale má také i slabý centrální analgetický účinek. V roce 2006 se hodně píše o analgetickém efektu ibandronatu aplikovaného v dávce 6 mg 3 dny po sobě.

## 12. Antagonisté N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů

Při ovlivňování refrakterních neuropatických bolestí se mohou uplatnit i antagonisté N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů. Patří mezi ně antitusikum kodeinového typu dextromethorfan a celkové anestetikum ketamin. Při použití dextromethorfanu lze začít s dávkami 40–60 mg denně perorálně a postupně je zvyšovat, u nás však tento preparát není pro léčbu bolesti registrován. Anestezilogové mohou zkusit zahájit léčbu nízkými dávkami ketaminu – 0,1 mg/kg/h v intravenózní infuzi, tyto dávky pak lze zvolna zvyšovat. Ketamin podávaný kontinuálně podkožně v nízkých dávkách (1 mg/kg/24 h) zlepšuje analgezi a pravděpodobně snižuje toleranci k opioidům u terminálně onkologicky nemocných.

## 13. Alkohol

U nemocných s chronickými bolestmi u maligních onemocnění, tedy u nádorové bolesti, je možno tolerovat malé množství alkoholu večer před spaním. Zvyšuje práh bolesti a zlepšuje spánek. Pozor ovšem na možné interakce s psychofarmaky!

## 14. Kanabioidy

Z konopí byly izolovány velmi četné účinné psychotropní látky, které mají antiemetický, analgetický, spazmolytický účinek. Hlavní účinnou látkou je zřejmě tetrahydrokanabinol, který je již v sousedním Německu dostupný pod názvem Dronabinol a může být ordinován pacientům. Použití dalších substancí z konopí však není zatím ani v této zemi povoleno. V USA je dostupný preparát



Tab. 6. Změny dávkování při renální insuficienci (Hankemeier, 2004).

| Lék                                 | Eliminace ledvinami | Dávka při glomerulární filtraci 20–30 ml/min, nebo 0,3–0,5 ml/s | Dávka při terminálním renálním selhání | Ztráty při dialýze        | Poznámky                                |
|-------------------------------------|---------------------|---|--|---------------------------|---|
| <i>opioidy</i>                      |                     |   |  |                           |   |
| morfin                              | 90 %                | 50 %  | 50 %                                   | 25–50 %                   |   |
| kodein                              | 95 %                | 50 %  | 50 %                                   | 10–25 %                   |   |
| dihydrokodein                       | 95 %                | 50 %  | 25 %                                   |                           |   |
| hydrokodon                          | 30–100 %            | 75 %  |  |                           |   |
| L-polamidon                         | 50 %                | 75 %  | 75 %                                   | < 10 %                    |   |
| pethidin                            | 90 %                | 75 %  | 75 %                                   | < 10 %                    |   |
| buprenorfin                         | 20 %                | 100 %   | 100 %                                  | < 10 %                    |   |
| dextropropoxyfen                    | 30 %                | 75 %  | 75 %                                   | < 10 %                    |   |
| fentanyl                            | 90 %                | 75 %  | 75 %                                   | < 10 %                    |   |
| piritramid                          | 4 %                 | 100 %   | 100 %                                  | 0                         |   |
| tilidin                             | 0 %                 | 100 %   | 100 %                                  | 0                         | hodnoty pro účinný metabolit nortilidin |
| tramadol                            | 85 %                | 75 %  | 50 %                                   | 25–50 %                   |   |
| <i>neopioidní analgetika</i>        |                     |   |  |                           |   |
| paracetamol                         | 100 %               | 100 %   | 50 %                                   | 25–50 %                   |   |
| metamizol                           | 90 %                | 75 %  | 75 %                                   | 10–25 %                   |   |
| k. acetylsalicylová                 | 65 %                | 100 %   | 50 %                                   | 10–25 %                   |   |
| diklofenak                          | 65 %                | 100 %   | 50 %                                   | < 10 %                    |   |
| <i>koanalgetika antidepresiva</i>   |                     |   |  |                           |   |
| amitriptylin                        | 60 %                | 75 %  | 75 %                                   | < 10 %                    |   |
| klomipramin                         | 60 %                | 100 %   | 100 %                                  | < 10 %                    |   |
| maprotilin                          | 60 %                | 100 %   | 50 %                                   | < 10 %                    |   |
| moklobemid                          | 100 %               | 75 %  | 75 %                                   | < 10 %                    |   |
| <i>koanalgetika neuroleptika</i>    |                     |   |  |                           |   |
| haloperidol                         | 50 %                | 100 %   | 75 %                                   | < 10 %                    |   |
| levopromazin                        | 100 %               | 50 %  | nepodávat                              | < 10 %                    |   |
| prometazin                          | 70 %                | 70 %  | 50 %                                   | < 10 %                    |   |
| <i>koanalgetika antiepileptika</i>  |                     |   |  |                           |   |
| karbamazepim                        | 75 %                | 75 %  | 75 %                                   | 10–25 %                   |   |
| fenytoin                            | 80 %                | 100 %   | 100 %                                  | 10–25 %                   |   |
| gabapentin                          |                     | 30 %  | 25 %                                   | podávat jen v den dialýzy |   |
| <i>další používaná koanalgetika</i> |                     |   |  |                           |   |
| ondansetron                         | 50 %                | 75 %  | 75 %                                   | < 10 %                    |   |

Marinol, je však podstatně dražší než Dronabinol.

Dronabinol se podává pro léčbu nevolnosti a zvracení po chemoterapii, pro zvýšení chuti k jídlu pacientům s kachektizujícími nemocemi, pacientům s neuropatickými bolestmi (fantomové bolesti) a nemocným se svalovými spazmy (např. při roztroušené skleróze).

Pro představu o účinku Dronabinolu je velmi ilustrativní 10stupňové

hodnocení jednotlivých efektů. Potom hodnoty 3 dosahuje antiflogistický účinek, hodnoty 6 antiemetický, hodnoty 8 myorelaxační, hodnoty 4 sedativní, hodnoty 8 stimulace chuti, hodnoty 5 analgetický účinek a hodnoty 4 anxiolytický účinek.

Vzhledem k analgetickému účinku lze jej použít v rámci III. stupě WHO analgetické terapie. Obvykle se nepoužívá v monoterapii, ale spíše v kombinaci.

Substanci je nutno podávat 3krát denně v 8hodinových intervalech. Po p.o. aplikaci nastupuje účinek do 60 minut.

Problémem je psychická a fyzická závislost vznikající po podávání vyšších dávek, uvádí se, že při podávání terapeutických dávek není závislost běžná. V sousedním Německu lze předepsat na opiátový recept Dronabinol v olejových kapkách 2,5% roztok nebo kapslích po 5 mg.

Dronabinol se podává v iniciální dávce 2–3krát denně 2,5 mg a dle potřeby se dává, denní dávky by neměly překročit 20 mg.

Hlavní nežádoucí účinky jsou tachykardie, změny krevního tlaku, sedace, strach, zmatenost, euforie konjunktivitidy.

Kontraindikací je kardiální dekompenzace či hraniční kompenzace.

## 15. Invazivní postupy

Je-li medikamentózní analgetická léčba nedostatečná, mohou ji doplnit nebo nahradit invazivní techniky. Ty mohou být buď reverzibilní (opakované nebo kontinuální blokady na úrovni míšní – subarachnoidální a epidurální, nervových pletení či nervů somatických i viscerálních), nebo ireverzibilní (chemické neurolyzy, neurochirurgické neurodestrukční zákroky). Invazivní postupy jsou podrobněji rozebrány v kapitole věnované léčbě bolesti v 2. vydání knihy Paliativní medicína, Grada 2004.

V současné době jsou nejčastěji používanými metodami invazivní léčby bolesti různé typy nervových blokad, které zpravidla provádějí anesteziologové – algeziologové.

Znovu chceme zdůraznit, že léčba každého nemocného s bolestí nedostatečně utlumenou farmakologickou léčbou by měla být konzultována ve speciální ambulanci pro léčbu bolesti, kde odborníci zváží, není-li možné mu pomoci invazivním léčebným postupem.

## 16. Pomocné léky

### 16.1 Antiemetika

Nauzea a zvracení mohou vzniknout nejen v souvislosti s léčbou opioidy, ale také v důsledku aktinoterapie, chemoterapie, ileózním stavem, karcinomatózou peritonea, uremií, hyperkalcemií, zvýšeným nitrolebním tlakem. Zde si pouze všimneme postupů při tlumení nevolnosti a zvracení při léčbě opioidy. Tyto nežádoucí účinky netrvají déle než 14 dní a antiemetika je možno velmi brzy ukončit.

### 16.1.1 Stupňovité léčebné schéma při gastrostáze:

- metoklopramid 30 mg/den, když nestačí, tak 60 mg,
- domperidon.

### 16.1.2 Stupňovité léčebné schéma při nevolnosti způsobené opioidy:

- metoklopramid 30 mg/den, když nestačí, tak 60 mg,
- metoklopramid + thiethylperazin (Torecan) nebo Haloperidol,
- metoklopramid + neuroleptikum, Ganaton + setrou.

### 16.1.3 Haloperidol (tablety, kapky)

*Dávkování:* iniciálně 3krát 0,3–0,5 mg/den postupně zvyšovat až na 3krát 1 mg, 10 kapek odpovídá 1 ml.

*Hlavní nežádoucí účinky:* únava, extrapyramidové příznaky, leukopenie.

*Preparáty:* Haloperidol-Richter a APO-Haloperidol.

### 16.1.4 Metoclopramid

*Dávkování:* 3krát–6krát denně 10 mg.

*Hlavní nežádoucí účinky:* rozčilení a motorický neklid, při dlouhodobém užívání leukopenie, při snížené funkci ledvin nutno redukovat.

*Preparáty:* Degan, MCP 10, Cerucal, Pramidin nosní sprej.

### 16.1.5 Domperidon

*Dávkování:* 3krát denně 10 mg, maximálně denně 80 mg.

*Nežádoucí účinky:* nejzávažnějším nežádoucím účinkem je extrapyramidový syndrom, motorický neklid, stimulace uvolňování prolaktinu.

*Preparáty:* Motilium.

### 16.1.6 Ondansetron (Zofran)

Iniciální dávka 4–8 mg 1krát denně, maximální 32 mg/den, může dělat bolesti hlavy a flush.

## 16.2 Laxativa

Zvládnutí obstipace u nemocných léčených opioidy může být velmi obtížné. Jakmile jsou opioidní analgetika nasazena, měla by být současně ordinována projímadla. Osvědčila se

zejména osmoticky působící laxativa typu laktulózy (Lactulosa, Duphalac, Laevolac), kromě ní se doporučuje bohatý přívod tekutin, ovocných šťáv, výživy bohaté na vlákniny, pohyb. Lze použít i stimulační laxativa – list senny, bisakodyl (Bisacodyl, Extralax, Fenolax, Novolax aj), objemová laxativa (Agiolax), přípravky obsahující otruby, na krátkou dobu pikosulfát sodný (Guttalax, Laxylgal), parafinové preparáty (Lafinol), ricinový olej, nálevy, infuze parasympatomimetik.

Dávkování laktulózy je 1–3 polévkové lžice ráno, případně až 3krát 5 polévkových lžic denně. Dávky jsou vysloveně individuální.

## 16.3 Profylaxe vředové nemoci při léčbě nesteroidními antiflogistiky

- Z metanalýzy vyplývá, že riziko závažných nežádoucích účinků snižují inhibitory protonové pumpy a analogum prostaglandinu misoprostol (Cytotec, 4krát denně 200 µg).
- Existují práce, které popisují, že vyšší dávky H<sub>2</sub>-blokátorů také snižují toto riziko (famotidin 40 mg).
- Standardní dávky H<sub>2</sub>-blokátorů a antacida snižují dyspeptické potíže spojené s nesteroidními antiflogistiky (bez ovlivnění rizika vředu) a v řadě případů stačí.

## 17. Přehled dávkování léků u pacientů renální insuficiencí

Pacienti s nádorovou nemocí mají často postiženu funkci ledvin. Proto považujeme za užitečné shrnout v tab. 6 informace o míře renální eliminace jednotlivých léků a o změnách dávek při renální insuficienci.

## Literatura

Základní literatura u autorů.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
www.fnbrno.cz  
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 1. 11. 2006

# Vnitřní lékařství

Supplementum 3 ■ listopad 2006 ■ ročník 52

## Vedoucí redaktor

prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

## Zástupce vedoucího redaktora

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., Bratislava

## Editor emeritus

doc. MUDr. Dušan Mrkos, CSc., Brno

## Redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno  
 prof. MUDr. Ivan Balažovjeh, DrSc., Bratislava  
 doc. MUDr. Radan Brůha, CSc., Praha  
 prof. MUDr. Richard Češka, CSc., Praha  
 prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc., Brno  
 prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., Bratislava  
 prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., Olomouc  
 doc. MUDr. Jozef Gonsorčík, CSc., Košice  
 prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC, Praha  
 prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP (Hon.), Praha  
 prof. MUDr. Petr Husa, CSc., Brno  
 doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., Bratislava  
 prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., Hradec Králové  
 prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., Praha  
 prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., Martin  
 prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Praha  
 prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Peter Pončuch, CSc., Bratislava  
 prof. MUDr. Anna Remková, Ph.D., Bratislava  
 prof. MUDr. Hana Rosolová, CSc., FESC, Plzeň  
 prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc., Zlín  
 doc. MUDr. František Salajka, CSc., Hradec Králové  
 prof. MUDr. Otto Schück, DrSc., Praha  
 doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc., Brno  
 doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., Brno  
 prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc., Hr. Králové  
 prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, Praha  
 prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., Olomouc  
 prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., Praha  
 prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Brno  
 prof. MUDr. Miloš Štefja, DrSc., FESC, Brno  
 prof. MUDr. Eva Topinková, CSc., Praha  
 prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.



MedicaHealthworld  
 An Ogilvy Healthworld Affiliate

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

## Vnitřní lékařství

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně ve spolupráci s Medica Healthworld, a.s.

Vedoucí redaktor prim. MUDr. Petr Svačina, zástupce vedoucího redaktora prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

Registrační značka MK ČR E 1202. ISSN 0042-773X. ISSN pro on-line přístup 1801-7592.

Nakladatel: Medica Healthworld, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno,

tel./fax: +420 533 337 311, e-mail: medica@mhw.cz. Šéfredaktorka: PhDr. Eliška Skalková.

Grafická úprava: Medica Healthworld, a.s. – Karel Zlevor. Jazykový redaktor PhDr. Boris Skalka.

Vychází 12krát ročně. Předplatné na rok 1 260 Kč (1 668 Sk), jednotlivé číslo 105 Kč (139 Sk). Informace o předplatném na rok 2006 podává a objednávky českých a zahraničních předplatitelů přijímá: Medica Healthworld, a.s., e-mail: medica@mhw.cz, informace o podmínkách inzerce v roce 2006 poskytuje a objednávky přijímá:

Medica Healthworld, a.s., PhDr. Eliška Skalková, e-mail: eliska.skalkova@mhw.cz.

Rukopisy zasílejte na adresu: prim. MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno.

e-mail: petr.svacina@fnusa.cz