

Obsah

Léčba pruritu - dokončení.....	1
Perorální antidiabetika	3

LÉČBA PRURITU

Dokončení z předchozího čísla FI

Nesedativní antihistaminika II. generace

Astemizol je antihistaminikum s potenciálem poruch srdečního rytmu, proto se přestal používat.

Bilastin je nové antihistaminikum II. generace určené k léčbě alergické rýmy a chronické kopřivky u pacientů starších 6, resp. 12 let (dle síly a lékové formy). Je velmi dobře tolerován. Bilastin je vysoce specifický pro receptor H₁, jeho afinita je 3× vyšší než u cetirizinu a 6× vyšší než u fexofenadinu. Působí i protizánětlivě, zabraňuje uvolňování histaminu, IL-4 a TNF-α z žírných buněk a granulocytů. Je velmi bezpečný. Nepotencuje účinek alkoholu na CNS.

Cetirizin je lidský metabolit hydroxyzinu. Má poměrně rychlý nástup účinku s dlouhým trváním, v ČR je dostupná řada léčivých přípravků. Je určen pro pacienty od 2 / 6 / 12 let (dle síly a lékové formy), podává se u dospělých a dospívajících jednou denně, u dětí dvakrát denně. Opatrnost se doporučuje u pacientů s epilepsií nebo s rizikem výskytu křečů, a u pacientů s predispozičními faktory retence moči (např. míšňí léze, hyperplazie prostaty).

Levocetirizin je (R) enantiomer cetirizinu, má dvojnásobně vyšší afinitu k H₁ receptoru než cetirizin^{4/}.

Loratadin lze užívat již od dvou let věku, děti s tělesnou hmotností do 30 kg užívají 5 mg 1x denně, děti a dospělí s tělesnou hmotností nad 30 kg užívají 10 mg 1x denně.

Desloratadin je primárním aktivním metabolitem loratadinu^{5/}.

Rupatadin je novější antihistaminikum druhé generace. Je to dlouhodobě působící antagonist histaminu, s vysokou aktivitou k periferním H₁ receptorům. Aktivní jsou i metabolity (desloratadin). Má i protizánětlivé účinky, inhibuje PAF (faktor aktivující destičky), IL5, IL6, TNF alfa, je tak účinný i v pozdní fázi alergické reakce. Je indikován u kopřivky a alergické rhinitidy u dětí od 2, resp. od 12 let (dle síly a lékové formy^{6/}).

Terfenadin je selektivní antihistaminikum s potenciálem vyvolání závažných poruch srdečního rytmu, proto bylo jeho používání ve většině zemí (včetně ČR) ukončeno.

Nástupcem je fexofenadin, což je farmakologicky aktivní metabolit terbinafinu, bez rizika vyvolání arytmií. S obsahem fexofenadinu je v ČR registrováno několik léčivých přípravků, které jsou indikovány u různých onemocnění; přípravky indikované u chronické kopřivky viz tabulka 2. Dávkování u kopřivky je 120 mg nebo 180 mg jednou denně.

Léčivé přípravky obsahující cetirizin, levocetirizin a loratadin jsou dostupné bez lékařského předpisu, zvláště v menších baleních. Ne všechny přípravky jsou uváděny na trh v ČR.

Kortikosteroidy tlumí pruritus u zánětlivých onemocnění, jsou používány u akutních alergických reakcí, jsou doporučeny pro krátkodobé podání u těžkých případů chronického pruritu, kde nemá délka léčby přesáhnout 2 týdny. Jsou zatíženy řadou nežádoucích účinků.

2. Stabilizátory žírných buněk. Jsou zkoušeny v lokální i celkové léčbě pruritu (chromoglykát), zatím nejsou dostatečně průkazné výsledky.

3. Antagonisté opioidních receptorů. Pruritus je známým nežádoucím účinkem při užívání opiátů. Vyvolání či zesílení pruritu je způsobeno aktivací μ receptorů, zatímco aktivace κ -receptorů pruritus tlumí. V řadě studií antagonisté μ -opioidního receptoru měly výrazný antipruriginózní účinek.

Jsou doporučeny u cholestatického pruritu a atopické dermatitidy za dodržení kontraindikací. Doporučován je především naltrexon, v dávce 12,5 - 50 mg 1x denně. Je však třeba upozornit, že se jedná o použití mimo schválené indikace. V České republice jsou k dispozici léčivé přípravky obsahující naloxon jako antidotum opioidů, a dále léčivé přípravky obsahující naltrexon a nalmefen pro léčbu alkoholové závislosti nebo závislosti na opioidech. Indikace chronického pruritu není schválenou indikací těchto léčivých přípravků.

Doporučovány jsou i κ agonisté, např. κ agonista a μ antagonist butorfanol 1-4 mg v inhalačním podání^{7/}. Léčivé přípravky s butorfanolem nejsou v ČR registrovány.

4. Antikonvulziva. Skupina antiepileptik, která je používána i u terapie neuropatické bolesti. Patří sem gabapentin, strukturální analog GABA (kyselina gama aminomáselná). Je doporučen v terapii neuropatického pruritu v dávce 100-1200 mg 3x denně, dále u pruritu u renálního selhání u dialýzy. Podává se 100-300 mg po dialýze

Tabulka 2. Nosedativní antihistaminika II. generace

Název léčivé látky	Název léčivého přípravku	Síla, léková forma
Bilastin	Xados tablety, Xados p.o. roztok	10 mg tbl., 20 mg tbl. 2,5 mg/ml p.o. roztok
Cetirizin*	Zyrtec tablety, Zyrtec p.o. kapky	10 mg tbl., 10 mg/ml p.o. kapky
Levocetirizin*	Xyzal tablety, Xyzal p.o. roztok	5 mg tbl., 0,5 mg/ml p.o. roztok
Loratadin*	Claritine sirup	1 mg/ml sirup
Desloratadin*	Aerius tablety, Aerius p.o. roztok	2,5 mg tbl., 5 mg tbl., 0,5 mg/ml p.o. roztok
Rupatadin	Tamalis p.o. roztok, Tamalis tablety	1 mg/ml p.o. roztok, 10 mg tbl.
Fexofenadin	Fexigra tablety	120 , 180 mg

* Je uveden pouze originální přípravek, na trhu jsou dále generické přípravky, které lze vyhledat na webu SÚKL www.sukl.cz

3x týdně. Obdobná léčivá látka pregabalin se podává v dávce 25-200 mg 2x denně^{3/}. Je však třeba upozornit, že použití těchto léčivých přípravků u neuropatického pruritu je mimo schválené indikace.

5. Antidepressiva. Psychické a emoční faktory snižují práh pro pruritus, mohou pruritus i spouštět. Asi 10 % pacientů s chronickým pruritem má depresivní symptomy. Některá antidepressiva mohou tlumit svědění účinkem na histaminové a serotoninové receptory. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jako paroxetin mohou tlumit pruritus u paraneoplastického pruritu, psychogenního pruritu, polycytémie, pruritu s neznámou příčinou (paroxetin 10-40 mg 1x denně). Tricyklická antidepressiva mirtazapin a doxepin (není v ČR registrován) tlumí pruritus u kopřivky, atopické dermatitidy a pruritu u HIV^{3/}. Amitriptylin 25-150 mg je doporučován u neuropatického pruritu (dle schváleného souhrnu údajů o přípravku je však indikován k léčbě neuropatické bolesti). Je třeba upozornit, že indikace pruritu není schválena u žádného z výše uvedených léčivých přípravků, jedná se tedy o použití mimo schválené indikace.

6. Antagonisté serotoninových 5-HT₃ receptorů, jako ondansetron, tropisetron, granisetron, byly zkoušeny v klinických studiích u cholestatického pruritu, opiáty indukovaného pruritu a dialyzovaných pacientů. Jejich účinek zatím nebyl dostatečně prokázán^{1/}.

7. Thalidomid má antipruritický účinek, vzhledem k nežádoucím účinkům ale není doporučován^{3/}.

8. Cyklosporin A tlumí pruritus u atopické dermatitidy a prurigo nodularis.

9. Antagonisté leukotrienového receptoru, antagonisté TNF alfa vzhledem k nedostatku klinických studií zatím nejsou doporučeny^{3/}.

10. Aprepitant je selektivní antagonist substance P s vysokou afinitou k NK 1 receptoru (neurokininové receptory). Substance P má

důležitou úlohu v indukcii pruritu v kůži. Zatím byl aprepitant zkoušen u atopické dermatitidy, paraneoplastického pruritu a polékového pruritu se slibnými výsledky^{1/}.

11. Fototerapie tlumí zánět, inhibuje prozánětlivé cytokiny, působí imunosupresivně.

V terapii pruritu je používáno UVB širokospektré (290-400 nm), UVB úzký pruh (311 nm), UVA širokospektré 320-400 nm, UVA1 (340-400 nm) a PUVA (UVA + psoraleny). Fototerapie je vhodná u atopické dermatitidy, pruriga, psoriázy, lichen planus, T lymfomu, urticaria pigmentosa a kopřivky. Dále je úspěšná u uremického pruritu, akvagenního pruritu u polycytémie, pruritu u HIV. Nemá se kombinovat s imunosupresivou.

12. Psychologická podpora – u chronického pruritu může přinést úlevu psychoterapie, relaxační techniky.

Závěr

Pruritus je velmi častým symptomem, provázejícím řadu onemocnění. Je nutno rozlišovat různé vyvolávající faktory pruritu, primárně odstraňovat známé příčiny a zvolit optimální léčbu podle typu pruritu. Léčba chronického pruritu je obtížná, jsou vypracovány doporučené postupy, které vycházejí z klinických studií a kazuistik, ale randomizovaných klinických studií v terapii jednotlivých typů pruritu je nedostatek. Proto řada doporučených léčivých přípravků nemá pruritus ve schválených indikacích, pro lékaře to znamená, že je důležité pacienta důkladně poučit a požádat o souhlas revizního lékaře s terapeutickým postupem při hrazení léčby.

Poznámka: k vypracování přehledu byla využita současná evropská doporučení terapie pruritu a aktuální informace o dostupnosti registrovaných léčivých přípravků v České republice, která se může změnit.

Literatura:

1. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, Ajithkumar T, Andrews MJ, Rushbook SM, Coelho RR, Catten SJ, Lee KYC, Skellett AM, Affleck AG, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Levell NJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):34-60.
2. Oaklander AL. Common neuropathic itch syndromes. *Review Acta Derm Venereol.* 2012; 92(2):118-25.
3. http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/EDF-Guideline-on-Chronic-Pruritus_Update2014.pdf
4. <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2003/1-2003/Levocetirizin/e-9l-9x-d7.magarticle.aspx>
5. <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2003/1-2003/Desloratadin/e-9l-9x-d8.magarticle.aspx>
6. <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Alergologie/Rupatadin/8-Q-z4.magarticle.aspx>

PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je progresivní onemocnění charakterizované hyperglykemií vznikající při kombinaci snížené citlivosti tkání na inzulin (inzulinová rezistence) a postupného snižování tvorby a sekrece inzulinu v beta-buňkách pankreatu (porucha inzulinové sekrece)^{1/}. Neuspokojivě kompenzovaný diabetes vede k rozvoji chronických mikrovaskulárních (diabetická retinopatie, neuropatie či nefropatie) a makrovaskulárních komplikací (zvýšené riziko srdečního infarktu, cévních mozkových příhod či ischemické choroby dolních končetin)^{2/}.

Základem léčby DM2T jsou režimová opatření se snahou o redukci tělesné hmotnosti (u většiny pacientů s DM2T je přítomná nadváha či obezita) a zvýšení fyzické aktivity^{3/}. Zároveň by v dietě měl být snížen obsah rychle uvolitelných sacharidů a zvýšen příjem nerozpustných vláknin. Kromě uvedených režimových opatření by podle současných standardů měl již každý diabetik 2. typu být rovněž léčen farmakoterapií. S ohledem na častý výskyt komorbidit typu arteriální hypertenze, dyslipidémie a dalších je nezbytná také intenzivní léčba těchto přidružených onemocnění.

V tomto článku přinášíme přehled současných možností léčby diabetu 2. typu pomocí perorálních antidiabetik (PAD). Pouze zmíněny, ale nikoliv podrobněji popsány jsou možnosti injekční léčby pomocí analogu GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1) a inzulinu.

Přehled perorálních antidiabetik

Metformin je dnes jediným v praxi používaným zástupcem skupiny biguanidů^{4/}. Je lékem první volby prakticky u všech pacientů s DM2T, kteří nemají kontraindikace této léčby. Jeho hlavním účinkem je snížení inzulinové rezistence díky inhibici jaterní glukoneogeneze, dále zvýšení vychytávání glukózy ve svalu a tukové tkáni a snížení vstřebávání glukózy ve střevě^{5/}. U většiny pacientů obvykle začínáme nejnižší dávkou metforminu (500 mg), kterou pacient užívá s jídlem, což sníží výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků (nauzea, bolesti břicha, průjem). Dávku dle efektu dále postupně zvyšujeme (maximální dávka je u standardního metforminu 3 000 mg denně). V případě intolerance běžné formy podáváme metformin s prodlouženým uvolňováním (forma XR), který na úvod léčby není preferován. Jeho maximální dávka je 2 000 mg. Metformin není v organizmu metabolizován a je v nezměněné formě vylučován ledvinami. Těžší renální insuficience (glomerulární filtrace - GF < 0,5 ml/s) je kontraindikací jeho podávání, při poklesu GF do rozmezí

1,0-0,5 ml/s by jeho dávka měla být snížena na polovinu. Dalšími kontraindikacemi jsou těžší poškození jater a všechny stavy spojené s tkáňovou hypoxií (těžší srdeční selhání, CHOPN) pro možné zvýšení rizika laktátové acidózy, na jejímž vzniku se u těchto pacientů může metformin podílet. Původně striktně doporučované vysazování metforminu 48 hodin před operací či provedení vyšetření s intravenózní aplikací kontrastní látky je již v SmPC (souhrnu údajů o přípravku) zmírněno s tím, že postačí vysazení před provedením výkonu. Nasazení metforminu zpět do medikace po výkonu je možné nejdříve za 48 hodin, s nutností reevaluace renálních funkcí.

Deriváty sulfonylurey (SU) patří mezi stále často používané léky 2. volby u diabetiků 2. typu^{6/}. Jejich hlavním účinkem je stimulace sekrece inzulinu z beta-buněk pankreatu^{7/}. Obvykle jsou podávány v kombinaci s metforminem či jinými PAD, možná je také kombinace s podáváním inzulinu. Z praktického hlediska je nutné mít na paměti, že tyto léky jsou neúčinné při glykémii vyšší než 15 mmol/l. Léčba deriváty sulfonylurey je kontraindikována u DM 1. typu a při výrazném deficitu sekrece inzulinu, dále v těhotenství, při těžkých infekcích a úrazech, poškození ledvin a jater, nedostatečném příjmu potravy nebo alergii na léčivou látku či sulfonamidy. Z praktického hlediska je nejdůležitějším nežádoucím účinkem derivátů sulfonylurey hypoglykémie (nejčastěji u starších léčiv typu glibenklamidu či glipizidu, podstatně méně u novějšího glimepiridu a gliklazidu), a dále vzestup tělesné hmotnosti.

Možnost zvýšení antidiabetického účinku při kombinaci s gliklazidem je udávána především pro mikonazol, fenylbutazon (obě léčiva nejsou v ČR na trhu), flukonazol, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisty H₂-receptorů, inhibitory monoaminooxidázy, sulfonamidy a nesteroidní antiflogistika. Snížení antihyperglykemického účinku může naopak přinést podávání danazolu, chlorpromazinu (chlorpromazin ovlivňuje glykémii až od dávek 100 mg/den) a glukokortikoidů a při systémovém podání beta₂-agonistů. Zesílení antidiabetického účinku glimepiridu může přinést kombinace s fenylbutazonem, sulfonamidy, kyselinou para-aminosalicylovou, chinolony, chloramfenikolem, flukonazolem, inhibitory ACE, fibráty a sympatolytiky. Léky oslabující účinek jsou podobné jako v případě gliklazidu. Lékové interakce dalších derivátů sulfonylurey jsou velmi podobné výše uvedeným. Také některé byliny ovlivňují glykémii, např. aloe vera či byliny s obsahem isoflanonoidů ji zvyšují, naopak glykémii snižují ženšen, třezalka tečkovaná a byliny s obsahem glukosaminů.

Obecně platí, že léčbu bychom měli zahajovat převážně některým z moderních léčiv – gliklazidem či glimepiridem – v nižší dávce (2 mg

PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA

glimepiridu, 30 mg gliklazidu s řízeným uvolňováním) 1× denně, obvykle ráno, léky se mají užívat před jídlem. Naopak nasazování starších látek typu glibenklamidu bychom se měli zcela vyhnout s ohledem na vyšší nebezpečí hypoglykémie, váhového přírůstku a pravděpodobné urychlení úbytku beta-buněk pankreatu. Na rozdíl od metforminu by deriváty SU měly být podávány maximálně ve středních dávkách. Podávání maximálních dávek již příliš nezvyší efekt, avšak hrozí větší výskyt nežádoucích účinků.

Léčivem s velmi omezeným spektrem použití je glichidon (gliquidonium). Tato látka s poměrně slabým antidiabetickým účinkem je využívána převážně žlučovými cestami. Byla proto tradičně používána u diabetiků s renální insuficiencí. V současné době je u této skupiny pacientů podstatně výhodnější použití gliptinů (inhibitorů dipeptidyl-peptidázy 4, podrobněji viz níže).

Glinidy patří rovněž do skupiny inzulínových sekretagog. Podobně jako deriváty sulfonylmočoviny zvyšují sekreci inzulínu, přičemž jejich účinek je kratší, a je proto nutné je podávat před všemi hlavními jídly. V České republice je na trhu k dispozici látka repaglinid o síle 0,5 mg, 1 mg a 2 mg. Kontraindikace a lékové interakce glinidů jsou podobné jako u derivátů sulfonylurey.

Glitazony (thiazolidindiony) jsou antidiabetika fungující na bázi aktivace receptorů PPAR-gama (receptory aktivované peroxisomovými proliferátory)⁸. Jedním z hlavních mechanismů účinku glitazonů je stimulace diferenciacie adipocytů zejména v podkožní tukové tkáni, do kterých se přesouvají ektopicky uložené lipidy z jaterní a svalové tkáně. Výsledkem je snížení inzulínové rezistence a subklinického zánětu⁹. Mezi významné účinky glitazonů patří protektivní a antiapoptotický vliv na beta-buňky pankreatu.

K dispozici je pouze jeden zástupce této skupiny – pioglitazon. Tento lék je vhodný především pro pacienty s výrazně vyjádřenou inzulínovou rezistencí a může být podáván v kombinaci s většinou ostatních antidiabetik a inzulínem. Nástup účinku pioglitazonu trvá podstatně déle než u jiných perorálních antidiabetik - první klinicky hodnotitelné účinky lze očekávat až po 6 týdnech léčby a plný účinek nejdříve po 6 měsících. U pacientů s dobrou tolerancí je vhodné dávku postupně navýšit až na maximální dávku 45 mg denně. Mezi kontraindikace pioglitazonu patří především přecitlivělost na léčivou látku, srdeční selhání jakéhokoli stupně, edémové stavy, těhotenství, porucha funkce jater a diabetická ketoacidóza. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou

zvýšení tělesné hmotnosti, retence tekutin a u žen také mírné zvýšení rizika kostních fraktur. I přes zvýšení rizika srdečního selhání svědčí řada studií pro možnou kardioprotektivitu pioglitazonu¹⁰.

Literatura:

1. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet 2017.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-34.
3. Pelikánová T, Bartoš, V et al. Praktická diabetologie. 1. vydání ed. Praha: Maxdorf 2011.
4. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 1797-805.
5. Violette B, Guigas B, Sanz Garcia N et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond) 2012; 122: 253-70.
6. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM et al. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Diabet Med 1998; 15: 297-303.
7. Patel A, Chalmers J, Poulter N. ADVANCE: action in diabetes and vascular disease. J Hum Hypertens 2005; 19 Suppl 1: S27-32.
8. Moller DE, Berger JP. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27 Suppl 3: S17-21.
9. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. Recent Prog Horm Res 2001; 56: 239-63.
10. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP et al. Cardiac Outcomes After Ischemic Stroke or TIA: Effects of Pioglitazone in Patients with Insulin Resistance Without Diabetes. Circulation 2017.

Dokončení v příštím čísle FI

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

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

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

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

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

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

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

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

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

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

