

Praktické lékárenství

2016

2^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 12 | 2016

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Co je nového v dětské diabetologii?

KLINICKÁ FYZIOLOGIE

Melatonin

KAZUISTIKY Z PRAXE FARMACEUTA

Diabetický pacient ve veřejné lékárně – umíme vyřešit jeho problémy?



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékařství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékařství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

AKTUÁLNÍ FAMAKOTERAPIE

- 3** doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.,
MUDr. Barbora Obermannová, Ph.D.
Co je nového v dětské diabetologii?

KLINICKÁ FYZIOLOGIE

- 10** prof. RNDr. Luděk Beneš, DrSc.,
†doc. MUDr. Zdeněk Wilhelm, CSc.
Melatonin

KAZUISTIKY Z PRAXE FARMACEUTA

- 19** PharmDr. Aleš Mareček
**Diabetický pacient ve veřejné lékárně –
umíme vyřešit jeho problémy?**



Co je nového v dětské diabetologii?

doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D., MUDr. Barbora Obermannová, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a Fakultní Nemocnice Motol v Praze

Výzkum v dětské diabetologii přináší některé novinky použitelné v klinické praxi. Patří mezi ně větší využívání inzulinových analog, flexibilní systém dávkování inzulinu podle potřeb dětských pacientů, možnost kontinuální monitorace glykemií při léčbě inzulinovou pumpou a změna některých dietních doporučení. Článek shrnuje aktuální reálné možnosti léčby dětských pacientů s diabetem u nás.

Klíčová slova: diabetes 1. typu, analoga inzulinu, flexibilní systém, uzavřený systém, senzor a pumpa.

What is new in pediatric diabetology?

Research in pediatric diabetology brings some news useful in clinical practice. That includes wider use of insulin analogues, flexible insulin dosing system according to the needs of pediatric patients, the possibility of continuous glucose monitoring connected to the insulin pump and changing in some dietary recommendations. This article summarizes the current realistic treatment options for pediatric patients with diabetes in the Czech Republic.

Key words: type 1 diabetes, insulin analogs, flexible insulin dosing system, closed-loop system, sensor-augmented pump.

Výzkum příčiny vzniku diabetes mellitus 1. typu a možností jeho léčby každým rokem přináší nové poznatky. Některé z nich se postupně posunují z oblasti studií do rutinní léčby dětí s diabetem. Už jsme si zvykli na to, že dítě s diabetem 1. typu potřebuje několikrát denně inzulin v tzv. klasickém

intenzifikovaném inzulinovém režimu, kterým se u nás vedle léčby inzulinovou pumpou zatím léčí většina dětí. Pevně stanovená diabetická dieta využívající výměnné jednotky s obsahem 12 gramů sacharidů v jedné jednotce se stala standardem. Nicméně poslední dva roky přinášejí pár

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Štěpánka Průhová, stepanka.pruhova@fnmotol.cz

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Převzato z Pediatr. praxi 2015; 16(3): 146–149



změn, se kterými se můžeme v léčbě dětí s diabetem 1. typu setkat. Léčba diabetu se stále více individualizuje a hledáme ideální léčebná schémata pro konkrétní pacienty. V praxi je pak vidět obrovský rozdíl mezi možnostmi, které mají motivovaní ukáznění pacienti se zájmem o využívání nových režimů či technologií a pacienty obtížně spolupracujícími, kde hlavním úkolem diabetologa je bohužel stále nutit tyto pacienty k dodržování alespoň základního léčebného režimu. Nicméně, pojďme se podívat, co mohou dětské pacienti s diabetem reálně v České republice využít.

Léčba diabetu perem – kombinace různých inzulinů, možnosti flexibilního režimu

Jak bylo řečeno, nejčastěji je pacient léčen tzv. intenzifikovaným inzulinovým režimem, který v klasickém pojetí zahrnuje 3x denně aplikaci krátce působícího humánního inzulinu před hlavními jídly v kombinaci s aplikací středně dlouho působícího humánního inzulinu NPH (**N**eutral **P**rotamin **H**agedorn) 1x denně večer před spaním nebo 2x denně ráno a večer. Krátce působící humánní inzuliny v tomto režimu zajišťují inzulin na pokrytí sacharidů v jídle. NPH inzulin působí zhruba 12 hodin a má jistý vrchol účinku po 4–6 hodinách. Je určen k udržení základní (bazální) hladiny inzulinu v noci a u menších dětí i přes den. Tento systém byl jistě ve své době průlomem v léčbě diabetu u dětí, nicméně dnes čím dál častěji nahrazujeme některý z humánních inzulinů za **inzulinová analoga**. Analoga inzulinu mají molekulu změněnou tak, aby působila pomaleji (detemir, glargin) nebo výrazně rychleji (aspart, lispro, glulisine) než humánní inzulin. Díky vzájemným kombinacím inzulinových analog nebo analog a humánních inzulinů můžeme vytvořit velké množství různých schémat tak, abychom co nejlépe sestavili inzulinový program

pro potřeby jednotlivých pacientů. U nově manifestovaných pacientů i již léčených se ve velké většině nahrazuje NPH inzulin za **dlouze působící inzulinový analog glargin** (Lantus) nebo **detemir** (Levemir), které zajistí bazální hladinu inzulinu bez větších výkyvů a tím umožňují lepší průběh glykemií v noci s menším rizikem nočních hypoglykemií a větší šancí na dobrou glykémii ráno při probuzení než při léčbě NPH inzulinem (1). Tato analoga aplikujeme většinou večer, ale je možné i schéma s aplikací ráno i večer – zvláště u menších dětí nebo dokonce v případě glarginu 1x denně ráno (2). Ranní aplikaci glarginu využíváme například u pacientů s tendencí k poklesům glykémie v průběhu noci. Inzulinový analog glargin má popisovaný účinek až 24 hodin stabilní hladiny inzulinu, u analoga detemir je uváděno až 18 hodin účinku. **Rychle působící analoga inzulinu** (aspart (NovoRapid), lispro (Humalog) a glulisine (Apidra) můžeme použít jako náhradu humánního inzulinu před jídlem. Jejich výhodou je rychlejší nástup účinku a lepší kontrola postprandiální glykémie. Za jistou nevýhodu lze považovat kratší dobu působení. Zatímco humánní inzulin pokryje v jedné dávce jedno velké i jedno malé jídlo (např. snídani a svačinu), rychle působící inzulinový analog je určen díky kratší době působení přednostně ke zpracování jednoho jídla. Rychle působící analog použijeme, pokud pacient nesvačí nebo při tzv. flexibilním režimu.

Flexibilní režim je hojně využíván v Německu i severských státech Evropy. Jeho princip je jednoduchý: pacient si může zvolit, na jak velké jídlo má právě chuť, spočítat obsah sacharidů v tomto jídle a podle nich a aktuální glykémie pak upravuje dávku inzulinu na základě stanovení tzv. inzulino-sacharidového poměru a indexu citlivosti k inzulinu (1). V praxi máme hned několik možností, jak stanovit uvedené indexy. **Inzulino-sacharidový poměr** stanoví, kolik výměnných jednotek (gramů sachari-



dů) pokryje jedna jednotka inzulínu. Jednou z možností výpočtu je pro dospělé a dospívající pomocí vzorce 500/celková denní dávka inzulínu pokud používáme inzulínová analogá, 450 pokud používáme humánní inzulíny. Pro děti mladší než 6 let se orientačně počítá 300/celková denní dávka inzulínu pro analogá, děti mezi 6. rokem a 10. rokem používají pro výpočet číslo 350. Vzhledem k tomu, že citlivost buněk na inzulín se v průběhu dne mění, nejedná se o jedno číslo, ale nejčastěji o několik **různých indexů** pro běžná jídla, resp. období dne. **Index citlivosti k inzulínu** stanoví o kolik mmol/l sníží glykémii jedna jednotka rychlého inzulínu. Pro výpočet používáme nejčastěji pravidlo 100, resp. 83. Číslo 100 (pokud používáte rychle působící analog) nebo 83 (u krátce působícího humánního inzulínu) vydělíme celkovou denní dávkou inzulínu. Všechny potřebné indexy stanoví s pacientem lékař v rámci diabetologické kontroly, pacient si pak ověřuje jejich účinnost v praxi, případně upravuje indexy v různých částech dne.

Na první pohled to vypadá jako systém, který konečně přináší pacientům s diabetem svobodu v jídle. Možnost jíst co chci a kdy chci je snem každého diabetického pacienta. Má však svá úskalí: především musí každý diabetický pacient umět perfektně určit obsah sacharidů v každém jídle. Velká volnost v přijímání sacharidů přináší často zvýšené riziko nárůstu hmotnosti pacientů a s tím také snížení citlivosti na inzulín. Do svých úvah musí vzít také složení jídla, protože přítomnost dalších složek stravy (tuků a bílkovin) může značně změnit průběh glykémie po jídle, jak je patrné na obrázku 2. Někdy se pacienti orientují podle glykemického indexu potravin. Zjednodušeně lze říci, že **glykemický index** udává, jak rychle a na jak dlouho jednotlivá potravinová složka zvýší glykémii u člověka bez diabetu. Glykemický index (GI) je bezrozměrná veličina, kterou počítáme

pro množství jídla obsahující 50 g sacharidů a určuje vzestup glykémie za 2 hodiny. Čistá glukóza má GI 100. Čím vyšší hodnotu glykemického indexu jídlo má, tím rychleji se glykémie zvedne.

Nejdůležitějším aspektem tohoto systému je však **nutnost aplikovat dávku rychle působícího analogu inzulínu před každým jídlem** – včetně svačin a druhé večeře. Tuto dávku lze označit jako bolus, stejně jako při použití inzulínové pumpy. V praxi to pak znamená, že si pacient aplikuje inzulínový analog až 7× denně (6× denně rychle působící inzulínový analog před jídlem a 1–2× denně aplikace pomalu působícího analogu inzulínu). Před každou aplikací inzulínu je potřebné měření glykémie. K posouzení správně určené dávky analogu k jídlu (bolusu) je třeba měřit glykémii po jídle. Sumárně tedy flexibilní systém představuje na jedné straně krok ke svobodnému životu, který není svázán s nutností pevně stanovených časů jídla a velikosti porcí, na straně druhé znamená častější měření glykémie, aplikace inzulínu a aktivní přístup pacientů k určování dávek inzulínu.

Pro všechna inzulínová schémata i léčbu diabetu inzulínovou pumpou platí stejně přísné cílové hodnoty glykémie a glykovaného hemoglobinu, jak jsou uvedeny v doporučení České diabetologické společnosti (3) a Mezinárodní společnosti pro léčbu dětského diabetu (ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes). Cílová hladina glykovaného hemoglobinu platná pro všechny děti pod 18 let je tedy < 59 mmol/mol (4).

Léčba diabetu pumpou – používání bolusových kalkulatorů

Inzulínová pumpa je v současné době nejlepší možností, jak zajistit fyziologické hladiny inzulínu v těle (1). Do inzulínové pumpy používáme pouze rychle působící inzulínová analogá. Pumpa pracuje v systému ba-



zál – bolus. Bazální hladina inzulinu v těle je zajišťována kontinuální dodávkou velmi malých množství inzulinu v průběhu 24 hodin, která lze měnit potenciálně každou hodinu. Bolus představuje nárazově vydávkované větší množství inzulinového analoga, které pumpa aplikuje do podkoží na pokyn pacienta většinou před jídlem nebo na korekci (snížení) vysoké glykémie. Stále častěji se můžeme setkat s inzulinovou pumpou u kojenců, batolat a předškolních dětí. Díky novým možnostem, které pumpa nabízí, je léčba dětí bezpečná a v mnoha případech má lepší výsledky, než jaké lze dosáhnout na klasickém inzulinovém režimu (ve studii Blackman a kol. (5) zahrnující 1 904 dětí do 6 let přinesla léčba inzulinovou pumpou zlepšení průměrné hodnoty HbA1c ze 69 na 62 mmol/mol, aniž by došlo ke zvýšení počtu těžkých hypoglykemií nebo jiných akutních komplikací diabetu).

U některých dětí a adolescentů léčených pumpou můžeme nově využít hned několik technických možností:

- 1) **výpočet dávky inzulinu pomocí kalkulátoru bolusů,**
- 2) možnost **rutinního stahování všech dat z pumpy do počítačových programů**
- 3) napojení **kontinuálního monitoru glykémie na pumpu.**

Bolusový kalkulátor je funkce pumpy, která umožňuje výpočet ideální dávky inzulinu pumpou na základě pacientem vložených informací o aktuální glykémii a množství sacharidů, které bude pacient nyní jíst. Bolusový kalkulátor opět počítá s indexem citlivosti k inzulinu a inzulin-sacharidovým poměrem, dále je třeba předem zadat cílovou glykémii a dobu působení inzulinu. Potřebné parametry pro správnou funkci bolusového kalkulátoru nastavuje diabetolog a aktuálně pak upravuje zkušený pacient sám nebo po poradě s lékařem. Tento systém je opět

velmi flexibilní. Nicméně oproti léčbě pomocí per lze aplikovat bolusové dávky inzulinového analoga před každým jídlem pumpou, aniž by se musel pacient opakovaně píchat a veškeré výpočty za něj provede pumpa. Pokrytí každého jídla bolusem rychle působícího analoga inzulinu je prvořadým úkolem. Využívání bolusových kalkulátorů zlepšuje průběh glykemií v průběhu dne, zvláště po jídle a má pozitivní vliv na celkovou kompenzaci diabetu především u dospívajících (6). Díky možnosti stažení dat z pumpy diabetolog může velmi efektivně kontrolovat, jak často pacient bolusy pumpou dává, jak velké dávky inzulinu si jimi aplikuje a zda používá kalkulátor správně (obrázek 1). **Počítačové programy** jako CareLink™ (<http://carelink.minimed.eu>) nebo Diasend (www.diasend.com) navíc umožňují stažení dat z pumpy i pacientem v domácích podmínkách a úpravu nastavení pumpy při vzdáleném kontaktu s lékařem.

Systém Senzor a Pumpa (SAP, z anglického sensor-augmented pump)

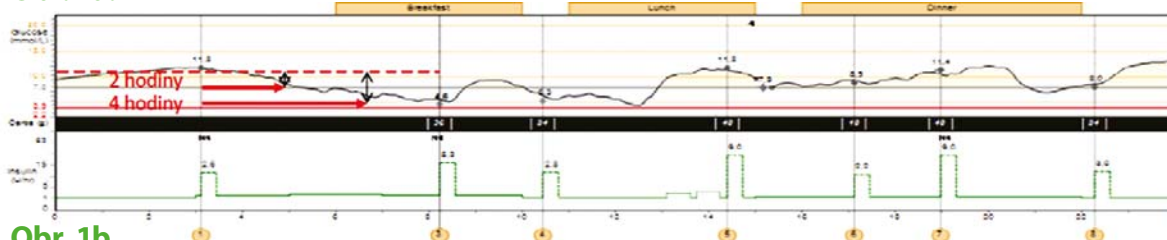
V roce 2013 byla publikována studie o využití automatického řízení dodávky inzulinu pumpou po dobu až 24 hodin podle hladiny glukózy měřené kontinuálním monitorem zavedeným v podkoží (CGM, continuous glucose monitoring, senzor glykémie) v podmínkách mimo nemocniční zařízení (7) – jednalo se o dětský dia-tábor. Tento systém označovaný jako **arteficiální pankreas** nebo **closed-loop systém** má zcela převzít kontrolu glykémie. Ve studii profesora Hovorky (8) je closed-loop systém používán pro řízení dodávky inzulinu v domácím prostředí během noci, Elleri a kol. využil s úspěchem automatickou kontrolu glykémie až po dobu 36 hodin (9). I když na využití closed-loop systému v běžné praxi zatím čekáme, již nyní můžeme u motivovaných pacientů použít systém CGM napojený na



Obr. 1. Zobrazení dat stažených z inzulinové pumpy Minimed® Paradigm Veo™ při systému SAP. Dole ukazuje zelená linka nastavení bazální rychlosti dodávky inzulinu, zelené obdélníčky představují bolusy inzulinu (v tomto případě počítané pomocí kalkulatoru bolusů), v černé lince uprostřed lze vidět množství sacharidů na jednotlivá jídla, horní polovina obrázku ukazuje průběh glykémie během 24 hodin. Na obrázku **1a** můžeme po snídani vidět velký vzestup glykémie 2 hodiny po jídle. Při tomto nálezů je nutné upravit inzulino-sacharidový poměr (pumpa počítá málo inzulinu na pokrytí sacharidů na snídani). Zároveň bychom upravovali bazální rychlost dodávky inzulinu v noci. Na obrázku **1b** je příklad korekce noční hyperglykémie bolusem inzulinu aplikovaným ve 3 hodiny bez dalšího příjmu sacharidů. Kalkulátor má dobře nastavenou citlivost k inzulinu, protože glykémie klesá pozvolna do cílové hodnoty (z archivu MUDr. Obermannové)



Obr. 1a.



Obr. 1b.

inzulinovou pumpou (SAP, Senzor A Pumpa, z anglického sensor-augmented pump), který je považován za jistý předstupeň closed-loop systému.

SAP (obrázek 1a a 1b) představuje napojení inzulinové pumpy Minimed® Paradigm Veo™ (nebo její nové verze MiniMed® 640 G) nebo pumpy Animas Vibe na kontinuální monitor glukózy zavedený v podkoží (CGM, krátce označovaný jako senzor glykémie). Díky tomu, že byla pro letošní rok navýšena úhrada senzorů pro kontinuální monitoraci glukózy dle sta-

novených indikací u dětských pacientů léčených inzulinovou pumpou u pojišťovny VZP (oborové pojišťovny po schválení žádosti revizním lékařem) až na **24 senzorů** ročně, dostáváme se do zcela nové éry rutinní léčby dětského diabetu, kdy můžeme sledovat vývoj glykémie v reálném čase po mnoho dní a upravovat dávku inzulinu a nastavení pumpy skutečně dle reálných potřeb dítěte.

SAP má řadu výhod: především možnost včasného zachycení hypoglykemií a jejich předcházení. Ve studii STAR3 bylo SAP spojeno se snížením glykemické variability, zlepšením HbA1c a dokonce s větší spokojeností pacientů (10, 11). Na vrcholu technologické špičky využitelné v rutinní léčbě i u nás stojí pumpa umožňující nastavení nejen opakovaného alarmu při hypoglykémii, ale také automatické zastavení bazální dodávky inzulinu až na dobu 2 hodin v případě, že pacient na hypoglykémii nereaguje. Všechny tyto technologie ale kladou obrovské **nároky na edukaci pacientů** a zkušenosti kvalifikovaného diabetologického týmu. Zvláště děti, které se učí využívat SAP, musí projít opakovanou edukací, která je učí, jak na průběhy glykémie monitorované v reálném čase správně reagovat. Přemrštěné dopichování (nebo opakované bolusy analoga inzulinu) při vzestupu glykémie mohou následně vést k velkému rozkolísání glykemií. Na druhou stranu, pokud pacient nereaguje na vzestupy glykémie do vysokých hodnot vůbec, ztrácí monitorování glykémie v reálném čase zcela svůj význam. Jak bylo zmíněno, zásadní výhody přinášejí tyto technologie motivovaným pacientům se zájmem o dobrou kompenzaci diabetu. Pro všechny pacienty lze vyzdvihnout velkou možnost vizualizace, jak se glykémie mění v průběhu dne a jak je skutečně ovlivní jednotlivé intervence, které pacienti dělají.



Diabetická dieta

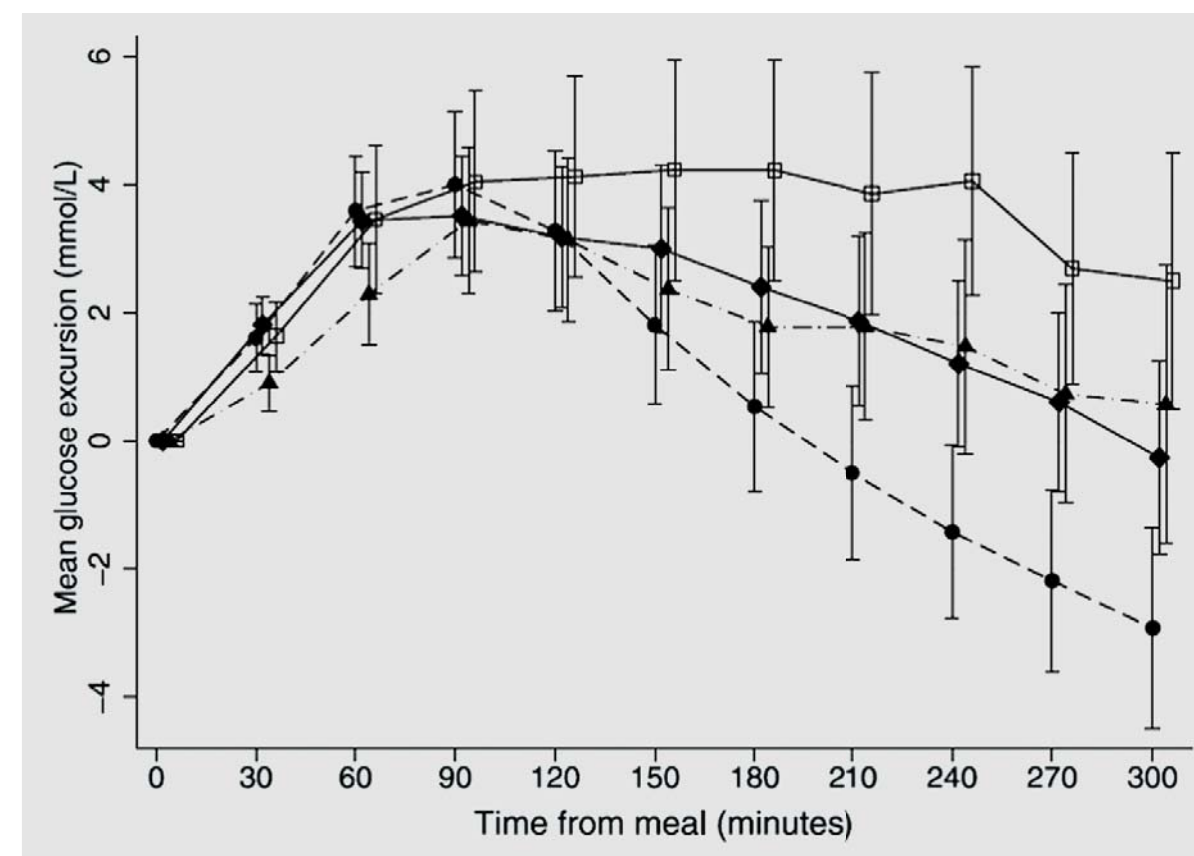
Od roku 2015 lze očekávat i jisté změny v doporučeních **diabetické diety**. Na základě konsenzu českých dětských diabetologů přecházíme na **výměnnou jednotku obsahující 10 gramů sacharidů**. Cílem tohoto trendu je sjednotit dietní doporučení v rámci léčby dětského diabetu v Evropě. Do edukace o jídle se také více zahrnuje povídání o tukách a bílkovinách a zohlednění glykemického indexu potravin. Nejvýznamnější vliv na vzestup glykémie po jídle mají samozřejmě sacharidy, ale jak dokumentuje australská studie, následný pokles glykémie je významně ovlivněn obsahem tuků a sacharidů v jídle (obrázek 2) (12). Všechna doporučení podrobně vysvětlená, nově upravené tabulky s obsahem sacharidů v jídle i praktické znalosti najdou pacienti a jejich rodiny v novém kompletně přepracovaném a rozšířeném vydání edukační knihy Abeceda diabetu, která vyjde v průběhu roku 2015 v nakladatelství Maxdorf.

Závěr

Dětská diabetologie stále častěji využívá nových možností léčby, které přinášejí inzulinová analogá, kontinuální monitory glykémie a inzulinové pumpy. Pro každého pacienta lze najít systém vyhovující jeho potřebám. Trvalou výzvou pro dětské diabetology zůstává umění motivovat pacienty k ochotě využívat nové možnosti a mít tak svůj diabetes plně pod kontrolou.

*Podpořeno projektem MZČR koncepčního rozvoje
výzkumné organizace 00064203 (FN Motol).*

Obr. 2. Vliv sacharidů, tuků a bílkovin na glykémii převzato z článku Smart 2013 (12). Obrázek ukazuje, jak se během pěti hodin po jídle změní glykémie, pokud sníme jednoduchý pokrm s přidanými sacharidy (palačinka s cukrem – černá kolečka), s přidanými sacharidy a tukem (palačinka se šlehačkou a s cukrem – černé trojúhelníčky), s přidanými sacharidy a bílkovinami (palačinka s přidaným mléčným práškem, který má vysoký obsah bílkovin, a s cukrem – černé kosočtverce) a s přidanými sacharidy, tukem a bílkovinami (palačinka s kombinací všeho zmíněného – bílé čtverečky). O výši vzestupu glykémie rozhodnou sacharidy, o dalším průběhu glykémie rozhodují ostatní součásti stravy





LITERATURA

1. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, at al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium Insulin treatment in children and adolescents with diabetes *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 115–134.
2. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1738–1744.
3. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o nemocné s diabetem 1. typu. *DMEV* 2012; 15(1): 8–11.
4. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, at al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 102–114.
5. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatric Diabetes* 2014; 15: 564–572.
6. Enander R, Gundevall C, Stromgren A, at al. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 545–551.
7. Phillip M, Battelino T, Atlas E, at al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 824–833.
8. Hovorka R, Elleri D, Thabit H, et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1204–1211.
9. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 838–844.
10. Peyrot M, Rubin RR, Group SS. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *DiabetMed* 2013; 30: 464–467.
11. Buse JB, Kudva YC, Battelino T at al. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 644–647.
12. Smart CE, Evans M, O'Connell SM, at al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 3897–902.



Melatonin

prof. RNDr. Luděk Beneš, DrSc., †doc. MUDr. Zdeněk Wilhelm, CSc.¹

¹Fyziologický ústav Lékařské fakulty MU

Melatonin je derivát hydroxyindolu. Působí jako chronobiotikum, ovlivňuje cirkadiánní rytmy organismu zprostředkované vazbou na specifické receptory. Vyznačuje se celou řadou dalších účinků. Přehled shrnuje dosavadní poznatky o jeho působení a případné možnosti jeho použití při různých stavech organismu.

Klíčová slova: melatonin, objev, mechanismus působení, léčebné možnosti.

Melatonine

Melatonine is hydroxyindole derivative. It acts as chronobiotikum influences circadian rhythms organism mediated by binding to specific receptors. It is characterized by a number of other effects. Overview summarizes current knowledge about his work and the possibilities of its use in various states of the organism.

Key words: melatonine, discovery, mechanism of action, therapeutic options.

Úvod a historie

Melatonin, někdy ne zcela přesně nazývaný hormonem spánku, se vyznačuje regulací spánku a řadou dalších aktivit. Poprvé byl izolován v roce 1958 biochemikem R. A. Lernerem (1) na základě zkoumání tisíců hovězích epiphysis celebri (šišínek). V té době se ještě nevědělo, že melatonin se netvoří

jen u obratlovců, ale též i u bezobratlých živočichů, mořských řas nebo vyšších rostlin. U savců byly receptory melatoninu mimo mozek nalezeny i v oční sítnici, v cévách, slezině a ledvinách.

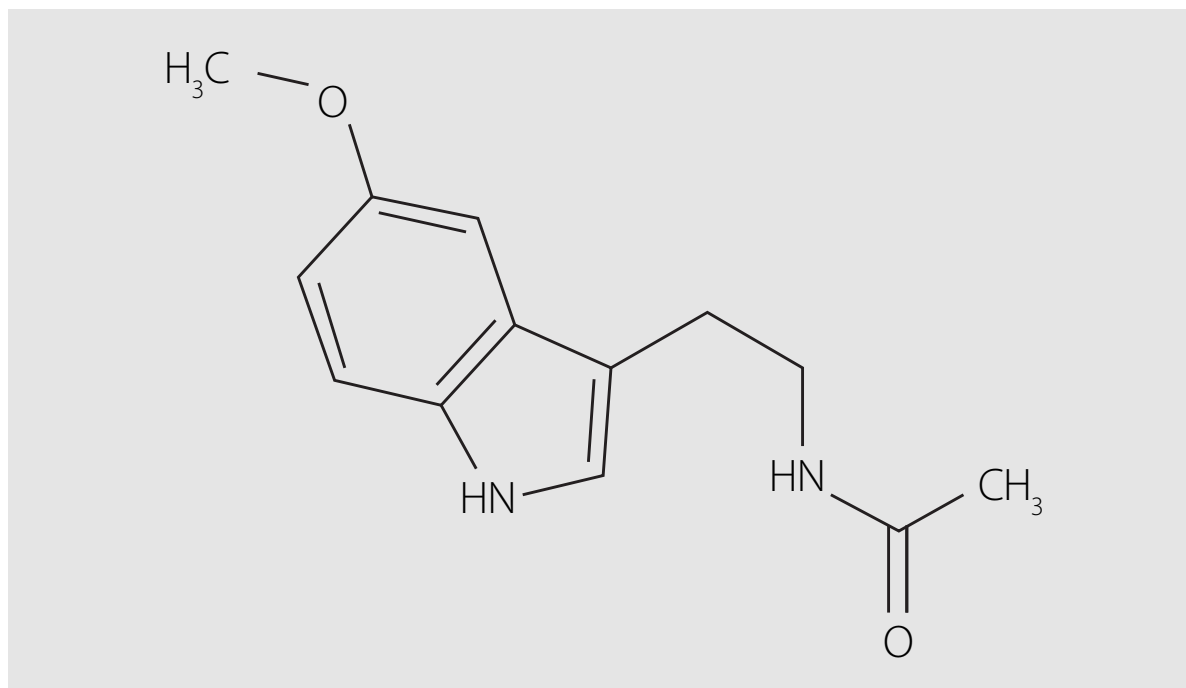
Chemicky je melatonin 5-methoxy-N-acetyltryptamin (N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3yl)ethyl] acetamid) (obr. 1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. RNDr. Luděk Beneš, DrSc., lube@seznam.cz
Sivice e. č. 1, 66407 Sivice

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2016; 12(2e): e10–e18

Článek přijat redakcí: 5. 5. 2015

Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2016

Obr. 1. Melatonin

Je produkován epifýzou, nadvěskem mozkovým, tzn. částí mezimozku, která je zbytkem třetího oka starých ještěřů, do současnosti žijící mihule (Obr. 2) a novozélandské ještěrky.

Představuje jakousi prastarou informační molekulu jednoduchých organismů a rostlin, ohlašující čas i roční časové změny (tj. hodinky i kalendář). Nese informaci podle osvětlení (melas znamená v starořečtině černý). Vzniká přeměnou z tryptofanu na 5-hydroxytryptofan a serotonin. Ten acetylací poskytuje N-acetyl serotonin (5-hydroxytryptamin) a v dalším stupni syntézy O-methylací výsledný melatonin. Pro jeho fyziologické působení je podstatná methoxyskupina vázaná na aromatickém jádru a též acetylskupina tvořící příslušně substituovaný acetylamid. Indolové jádro pro vlastní účinek příliš nezbytné není. Může být nahrazeno například naftalenovým jádrem.

Denní produkce melatoninu je regulována noradrenalinem a je závislá na aktivitě enzymu arylalkylamin-N-acetyltransferázy, katalyzující acetylaci seroto-

Obr. 2. Mihule s třetím okem (převzato z www.muckstein.com)

nínu na N-acetylserotonin, prekursor melatoninu. Zvyšuje koncentraci intracelulární cAMP cestou β -adrenergických receptorů a aktivuje cAMP-dependentní proteinkinázu A. Stimulace cAMP a proteinkinázy A pravděpodobně sehrává úlohu při aktivaci genové exprese pinealocytů a je asi prvotním mechanismem pro indukci biosyntézy melatoninu. Produkce melatoninu je významně závislá na světle. K maximální produkci a vylučování dochází téměř výhradně za tmy. Hladina melatoninu v krvi je přibližně 10^{-10} M. Po chemické stránce je melatonin stálý, dobře rozpustný v tucích a částečně i ve vodě.

Odbourávání

Melatonin je rychle metabolizován v játrech za tvorby hlavního metabolitu 6-hydroxymelatoninu, který má podobné účinky jako melatonin, ale je mnohem polárnější. Proniká rychle hematoencefalickou i placentární bariérou (5) a podobně jako původní látka působí protektivně před indukova-



nou lipoperoxidací. Navíc je specifickým scavengerem singletového kyslíku. Podobně se chovají i další metabolity, jako N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxy-kyanuramin, N-acetyl-5-methoxy-kyanuramin a cyklický 3-hydroxymelatonin.

Cirkadiánní rytmus a jeho regulace

Melatonin je endogenní neurohormon, který řídí cirkadiánní (z lat. „circa“ – okolo, během, „dies“ – den) rytmus savců (biologický rytmus s periodou o délce 20–28 hodin), a tedy i člověka (Obr. 3).

Melatonin je hormonem přirozeně produkováným v lidském těle. Opravuje hormonální deficit při poruchách rytmu spánků–bdění a působí jako neuromodulátor serotoninového, noradrenergického a některých dalších systémů. **Melatoninové receptory** jsou koncentrovány především v nucleus suprachiasmaticus a dělí se na receptory vysoko afinní ML 1 a nízkoafinní ML 2. Vysokoafinní ML 1 se dále rozděluje na MT 1 a MT 2, zodpovědné za účinek melatoninu při řízení cirkadiánních rytmů a za zprostředkování retinálního vlivu. Jsou spřaženy s G-proteiny a patří k inhibičním receptorům, vázaným na adenylátcyklázu (3). Jejich funkce však není zcela probádána, podobně jako receptoru MT 3, který pravděpodobně reguluje oční tlak. RORα je receptorem se subrodiny nukleárních receptorů, u lidí kódovaných RORA genem. Podílí se na regulaci genů zapojených do cirkadiánních rytmů. Melatoninové receptory byly v poslední době vyklonovány a tři subtypy těchto receptorů byly též identifikovány. Zastoupení receptorů v některých orgánech je uvedeno v Tab. 1.

Biologický rytmus a jeho regulace

Biologický rytmus je závislý na koncentraci melatoninu a může být narušen u pacientů trpících některými chorobami, především hepatitidou

Tab. 1. Melatoninové receptory u lidí: biologická role a klinické vztahy

Tkáň	Receptor	Funkce
Slinivka břišní	MT1, MT2, RORα	snížené uvolňování inzulínu
Kůže	MT1, MT2, RORα	regulace růstu vlasů regulace funkcí epidermis
GIT	MT1, MT2	pokles kontrakcí žaludku
Kost	MT1, RORα	zvýšení osteoblastické aktivity snížení osteoblastické aktivity
Ledviny	MT1, MT2	ochrana před zánětem regulace glomerulární filtrace
Imunitní systém	MT1, MT2, RORα	inhibice kolísání leukotrienů stimulace proliferace buněk imunitního systému stimulace produkce IL-2, IL-6
Placenta	MT1, MT2, RORα	ROS scavenger pokles apoptózy
Děloha	MT1, MT2	kontraktilita dělohy
Endometrium	MT1, MT2	invaze trofoblastů v časném stadiu těhotenství
Reprodukční systém	MT1, MT2	pokles uvolňování GnRH, LH, FSH

a vzniklou cirhózou jater (13). Hladiny melatoninu jsou silně závislé na střídání period světla a tmy. Jeho produkce je největší právě během tmavé periody (2). U člověka má melatonin vliv na celý hypothalamo-hypofyzární systém a vzestup jeho hladiny je spojen se zvýšeným nutkáním ke spánku. Melatonin se podílí i na regulaci celoročního rytmu, tj. střídání období léta a zimy. Snížená produkce melatoninu, regulovaná rovněž délkou světelného dne, má u mnohých živočichů vliv na odbrzdění produkce pohlavních



hormonů v jarním období. Tato funkce je však u člověka výrazně potlačena. Regulace organismu světlem funguje mnohem lépe v létě, kdy je světla dostatek. V zimním období tak mohou mít lidé, především ti s nepravidelným životním rytmem, problémy s usínáním. Klesá amplituda denní křivky melatoninu a v jeho produkci chybí významné rozdíly v průběhu dne. Tedy organismus jako celek nemá jasný signál. Citlivější jedinci nekvalitně spí, častěji se probouzejí a především nemohou usnout.

Melatonin a jeho fyziologické a farmakologické vlastnosti

Melatonin má řadu fyziologických funkcí, závislých též na membránových receptorech MT1 a MT2, jejichž expresi sám udržuje (3). Má významnou roli v apoptóze, například u tumorových buněk, stejně jako u zdravých nenádorových buněk. Tato schopnost souvisí s jeho antioxidačními vlastnostmi, převyšující až třicetinásobně vitamin C, E, β -karoteny a též flavonoidy.

Melatonin inhibicí proapoptických drah fosforyluje p38 (mitogen aktivující proteinkinázy) blokuje aktivaci p53 (protein kódovaný genem TP53, hmotnosti 53 kD). Tím se snižuje poměr Bax/Bcl-2 (Bax, baxpromotor apoptózy, Bcl-2 inhibitor apoptózy aktivující kaspázy vedoucí k apoptóze) a dochází k inhibici mechanismů kaspáz. Např. inhibicí kaspázy-9 dochází k aktivaci kaspázy-3, a tím k zábraně apoptózy v normálních buňkách (4). Je pravděpodobné, že sehrává klíčovou úlohu v odumírání neuronů a následné neurodegeneraci. Tyto účinky jsou významné pravděpodobně při Alzheimerově chorobě, Huntingtonově nemoci a možná i dalších.

Melatonin působí u člověka především jako chronobiotikum. Podání melatoninu ve večerních hodinách může ovlivnit biologické hodiny jejich předběhnutím a naopak v ranních hodinách určitým zpožděním. Tohoto účinku se do jisté míry využívá k určité synchronizaci s jiným časem, např. přeletem

přes časová pásma. Melatonin podaný před usínáním může zkrátit dobu usínání a snad zlepšit kvalitu spánku. Chronobiologické účinky zprostředkované receptory mohou být považovány u melatoninu za zásadní a nejdůležitější.

V pokusech na myších s cíleně mutovaným genem se ukazuje, že dochází k určité poruše biologických hodin. Namísto převážně noční pohybové aktivity dochází k roztroušené aktivitě během celých 24 hodin. Z těchto experimentálních změn se usuzuje, že je významný vliv určitého genu pro vytváření rytmů v pohybové aktivitě. Předpokládá se, že existuje dosud ne zcela objasněná souvislost mezi hodinovými geny a jimi kódovanými proteiny. Výsledkem vzájemného působení jsou určité oscilace ve spínání a vypínání hodinových genů s cirkadiánní periodou. Světlo do tohoto rytmu může zasáhnout tím, že zapne určitý hodinový gen, a tím zastaví fázi v rytmické oscilaci ostatních hodinových genů. Výsledkem je změna fáze rytmu hodin. Rytmický signál z biologických hodin se dostává na periferii, mimo hodiny, pomocí řízeného spínání dalších genů, tzv. hodin řízených geny (15). Objevy hodinových genů a jejich rytmické přepisování a překládání jejich mRNA do rytmické produkce proteinů hodinových genů umožnily nalézt tyto geny v téměř každém savčím periferním orgánu. Ukázalo se, že i periferní orgány mají v sobě hodiny, které neustále tikají. Ty jsou synchronizovány centrálními hodinami v subrachiasmatickém jádru, aby se vzájemně nerozešly (14).

Melatonin je zapojený i do oblasti neurotechnologie, určené pro zlepšení mozkové činnosti. Během stimulace dochází v mozku zkoumaného člověka k tzv. „efektu strhávání rytmů“, který způsobuje postupné přeladování z jednoho stavu vědomí do jiného (14). U samotného přepnutí do jiného stavu mozku je žádaným a konečným cílem relaxovat, usnout nebo dobít energii. Při složitějších cílech pomáhá synchronizace (koope-race) práce levé a pravé hemisféry mozku. U běžného člověka je většina



aktivit lokalizována převážně v jedné z hemisfér, zjednodušeně řečeno, levá koresponduje převážně s lineárními a logickými úvahami a pravá spíš s intuitivním, podvědomým a prostorovým zpracováním informací.

Další účinky melatoninu nejsou doposud již tak podrobně popsány. K účinkům, které řadíme k melatoninu, patří též antioxidační působení, přesněji blokování tvorby reaktivních forem kyslíku a dusíku, nesprávně označovaných jako volné radikály. Melatonin má poměrně široký antioxidační záběr. Je scavengerem velmi reaktivních hydroxylových a peroxylových radikálů, scavengerem peroxidu vodíku, oxidu dusnatého, peroxyinitrit aniontu, kyseliny peroxyinitrosové (ONOOH) a lipoperoxidových radikálů. Melatonin je též scavengerem singletového kyslíku. Nepůsobí jen na superoxidaniont radikál. Značnou výhodou melatoninu, v porovnání s jinými antioxidanty (např. vit. E), je jeho velmi snadný průnik hematoencefalickou a placentární bariérou (5). Rychle jí proniká a působí protektivně před indukovanou lipoperoxidací. Podobně se chovají i další metabolity, jako N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxy-kyanuramin, N-acetyl-5-methoxy-kyanuramin a cyklický 3-hydroxymelatonin.

Melatonin snižuje například experimentálně vyvolanou neurotoxicitu v hypokampu (6). Nadměrná tvorba reaktivních forem kyslíku a dusíku v organizmu je příčinou vzniku mnohých patologických stavů organizmu, včetně poškození buněk různých orgánů. Je též příčinou zrychleného vývoje stárnutí. Jejich neregulované množství a řetězovité rozmnožování mohou být melatoninem ovlivněny. Zabraňuje buněčnému poškození enzymových systémů souvisejících s vývojem řady chorob, včetně tvorby nádorů, jak bylo naznačeno výše. Účinek reaktivních forem kyslíku v neuronech se dává do souvislosti i s vývojem amyloidních stavů neuronů. Molekulární biologické mechanismy těchto účinků jsou založeny pravděpodobně na inhibici transportních mastných kyselin (7).

Co vyplývá z těchto zjištění ve vztahu k melatoninu? Moderní světelná technika do značné míry ovlivňuje produkci melatoninu. Patří sem i prahové noční osvětlení dětských pokojů, dlouhodobé sledování televize, počítačů nebo nefyziologické narušení spánku světlem. Též práce v trojsměnných provozech se může významně podílet nejenom na porušení cirkadiánních cyklů, ale i mnoha endokrinních funkcí, dávaných též do souvislosti se vzestupem nádorových onemocnění. Snížená hladina melatoninu u pracovníků na nočních směnách je považována za pravděpodobný faktor, zodpovědný za zvýšený výskyt nádorů. Důkazem jsou studie provedené v USA u 78 586 zdravotních sester v nočních směnách, u kterých byla incidence rakoviny prsu o 35 % vyšší oproti skupině sester v denních směnách. Obdobné výsledky byly nalezeny též u lidí pracujících na noční směny, a to zvláště v případě kolorektálního karcinomu.

Melatonin má také určité antidepresivní účinky, související s NMDA-receptory (N-methyl-D-aspartátový receptor) a produkcí oxidu dusnatého L-argininovou cestou. Sehrává významnou roli také ve stresu a strachu (8). Zlepšuje kvalitu života u vysoce ohrožené populace, včetně populace s depresivními stavy (9). Prostřednictvím antioxidačních účinků příznivě ovlivňuje zánettivé procesy, stimuluje antioxidační obranné systémy organizmu a zeslabuje oxidační stres (10, 11). Jednou z důležitých vlastností melatoninu je snižování tkáňového malondialdehydu a úprava koncentrací amyloidních β -proteinů a glutathionu v mozku. Melatonin stimuluje aktivitu glutathionperoxidázy v mozku, zvláště v kombinaci s glutathionem a N-acetyl-L-cysteinem, který mimo jiné poskytuje organizmu cystein, jako jednu ze složek fyziologického zhášecce reaktivních forem kyslíku – glutathionu. Důležitou vlastností melatoninu je i jeho inhibice peroxyinitritem indukovaného oxidačního poškození cestou NO syntázy. Antioxidačním působením, zvláště vůči reaktivním formám



dusíku, abnormální nitrací β -amyloidních proteinů v mozku, inhibuje jejich vzestup při stárnutí, kdy je nepochybně produkce melatoninu snížena (12).

Z dalších vlastností melatoninu se uvádí, že posiluje oslabený imunitní systém. Pravděpodobně řada zajímavých vlastností melatoninu ještě nebyla dostatečně prozkoumána.

Co však již prokázáno bylo, je jeho účinek v léčbě nespavosti. Klinické studie ověřily, že melatonin navozuje přirozený spánek, který přináší osvěžení a zlepšení výkonnosti ve dne. Za nespavostí se mnohdy skrývají jiná onemocnění, která je třeba včas léčit, například syndrom neklidných nohou, poruchy dýchání, ale také deprese nebo úzkost v důsledku přílišného stresu. Melatonin není toxický a je obecně dobře snášen. Nevzniká na něj závislost. I více než desetileté zkušenosti s melatoninovými tabletami s prodlouženým uvolňováním a řada studií potvrzují jen vzácný výskyt nežádoucích účinků, jakými mohou být bolesti hlavy nebo svědění kůže. Úpravou přirozeného spánku, který je tělu vlastní, řadu poruch odstraňuje, přičemž je vysoce bezpečný.

Poruchy tvorby melatoninu

Schopnost tvorby melatoninu se s narůstajícím věkem postupně snižuje, po šedesátce většinou jeho produkce zaniká. To může být považováno za jeden z důvodů snížené koncentrace melatoninu v krvi a častějšího výskytu poruch spánku v této populaci. Na podkladě klinických studií úprava koncentrace melatoninu v krvi vede u těchto osob k optimalizaci spánkového rytmu a k jeho zvýšené kvalitě.

Z uvedených důvodů se doporučuje podávat melatonin u lidí, u kterých dochází k poruchám cirkadiálního rytmu, upravit techniku osvětlení za využití „příznivějšího“ světla, jakým je například sodíkové monochromatické žluté

světlo (589 nm). Všechny tyto úvahy vycházejí ze skutečnosti, že produkce melatoninu je potlačována především světlem modrých vlnových délek (2).

Melatonin zřejmě dokáže omlazovat i zpomalovat stárnutí, posílit imunitní systém. Navíc je jedním z nejlepších antioxidantů. Působí změny, které snižují vysoký krevní tlak a výskyt kardiovaskulárních komplikací. Je doporučován i nemocným s Alzheimerovou chorobou. Jeho dostatečná tvorba je současně účinnou prevencí rozvoje této nemoci, která dnes postihuje i mladší věkovou skupinu. Bez melatoninu i mozek hůře funguje, protože rychleji stárne a snadněji se unaví. Podobné procesy ovlivňují i vývoj Huntingtonovy nemoci, která představuje progresivní dědičné neurodegenerativní onemocnění buněk centrální nervové soustavy. Změny jsou lokalizovány na krátkém raménku chromozomu 4. Prozatím neznáme přesné mechanismy změn, které s touto nemocí souvisejí, ale ukázalo se, že tyto změny se přenášejí i na další orgány a tkáně.

Tvorba melatoninu stoupá s poklesem intenzity světla, v období fyziologického spánku, při němž dochází nejenom k regeneraci organismu jako celku, ale i k obnově poškozených buněk. Jak již bylo vzpomenuto, s přibývajícím věkem ubývá, případně zcela zaniká tvorba melatoninu, která by zajistila plnohodnotný a dostatečný spánek i u těchto věkových kategorií. Nedostatek odpočinku v noci nahrazují starší lidé podřimováním ve dne. Večer se tak oddaluje doba, kdy by měli jít přirozeně spát, dochází k narušení biorytmů, zhoršování paměti, fyzické i psychické výkonnosti a i ke snížení obranyschopnosti organismu.

Podávání určitých léků na podporu spánku není u seniorů vhodné. Jde zejména o klasická hypnotika nebo preparáty proti úzkosti. Obě skupiny léků způsobují útlum mozku, a tak zvyšují i riziko pádů a úrazů. Spánek pod jejich vlivem není přirozený a může postrádat nejdůležitější hluboká stadia.



Tito lidé potřebují látku, kterou jejich tělo postrádá, a tou je melatonin, působící jako synchronizátor denních rytmů celého těla a synchronizující je s cyklem světla a tmy.

Ukazuje se, že jeho použití u zdravých lidí a při správném dávkování nevyvolává minimálně po dobu tří měsíců nežádoucí účinky. Ve vhodně volené dávce (0,3–1 mg) může být efektivní pro pracovníky pracující na směny a pro lidi s cirkadiánními poruchami. Užívá-li se několik hodin před spánkem, může posunout biologické hodiny a vytvořit prostředí pro lepší usínání a probouzení na čas.

Melatonin jako antioxidant může zabránit nebo podstatně zlepšit stavy, které jsou vyvolané zvýšenou tvorbou reaktivních forem kyslíku a dusíku, jak již bylo uvedeno výše. Jedná se například o lipoperoxidaci a ovlivnění poruch kardiovaskulárního systému. Snižuje projevy způsobené Parkinsonovou nemocí a zlepšuje celkově její průběh. Ovlivněním procesů stárnutí (je často označován za „hormon (proti) stárnutí“) a snížením hladin reaktivních forem kyslíku může zabraňovat zrychlenému průběhu stárnutí.

Nejvyšší hladiny nacházíme u kojenců (proto také hodně spí), u nichž tento hormon „spolupracuje“ s růstovým hormonem na stimulaci rychlého tělesného vývoje. Vysoká produkce zůstává zachována v rozmezí od jednoho roku věku až do asi 15 let, pak následuje rychlý pokles. Ve věku asi 50 let je jeho produkce pouhou šestinou původní. S postupujícím věkem dále klesá, a to je příčinnou nespavosti a depresí starých lidí.

Omezuje negativní projevy prodloužené adaptace po příjezdu (tzv. jet lag syndrom). Je prospěšný při řešení většiny případů nespavosti, ba dokonce omezuje negativní účinky radiace, snižuje riziko vzniku šedého

zákalu a podporuje imunitu. Uplatňuje se i v případech prokázaného zvýšeného rizika rakoviny prsu i u žen. Významně omezuje negativní projevy chemoterapie při léčbě. Zdá se, že snižuje také hladinu cholesterolu. Výrazně snižuje projevy premenstruálního syndromu a své uplatnění nachází i v kombinaci s minimálními dávkami progesteronu u žen v menopauze. V souvislosti s abnormální nitrací β -amyloidních proteinů v mozku inhibuje jejich vzestup při stárnutí a z těchto důvodů je pravděpodobně vhodným léčivem pro zabránění rozvoje Alzheimerovy nemoci (11) a asi též Huntingtonovy nemoci. Melatonin, zvláště v kombinaci s N-acetyl-L-cysteinem, zabraňuje oxidaci poškozených proteinů v játrech, což bylo prokázáno na hladinách ALT a AST i na aktivitě myeloperoxidázy a normalizaci hladin glutathionu. Navíc je kombinace vhodná pro potlačení celého spektra účinku reaktivních forem kyslíku a dusíku. Uvádí se též, že tato kombinace napravuje enzymatické systémy v játrech, zvláště cytochromu P 420. Dlouho je známé použití melatoninu při toxicitě vyvolané paracetamolem. Působí však protektivně i před toxickými účinky doxorubicinu, cisplatiny, epirubicinu, cytarabinu, bleomycinu, gentamicinu, ciklosporinu, indometacinu, kyseliny acetylsalicylové, ranitidinu, omeprazolu, izoniazidu, fenobarbitalu, karbamazepinu, haloperidolu, cyklofosfamidu a dalších, kdy dochází např. ke zvýšeným hladinám transamináz, trombocytopenii, lipoperoxidaci, nefrotoxicitě apod. (10).

Výrazný pokles melatoninu mohou způsobit i léky, například: kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, indometacin, inhibitory β -adrenergických receptorů (betatablokátory), diazepam, alprazolam, antidepresiva, pravděpodobně i vitamin B 12 ve vysokých dávkách a kortikosteroidy. Též řada návyků, jako zvýšený příjem kofeinu, alkohol a tabák.



????

Zvýšenou produkci melatoninu je možné ovlivnit pobytem na intenzivním slunečním světle přes den, což mimo jiné příznivě ovlivňuje četnost výskytu depresí.

Je vhodné doporučit především dobrý fyziologický spánek, vyžadující absolutní tmu. Někdy se doporučuje i horká koupel před spaním: Tento postup může být ale diskutabilní, protože se zvýší prokrvení mozku a tělesná teplota, sníží se únava a dojde nejen ke zvýšení produkce melatoninu, ale také růstového hormonu a může se stát, že spíš neusnete.

Množství melatoninu můžeme ovlivnit i částečně doplněním jeho hladin přirozenou cestou z některých potravin rostlinného původu, např. ovesných vloček, obilných klíčků, ječmene, rýže a případně i potravin s významně vyšším obsahem aminokyseliny tryptofanu (např. mandle, dýňová semínka, sójový sýr tofu a také mořská řasa Spirula, sýr Cottage). Samotný tryptofan, byť v mírně vyšším obsahu, není zárukou podpory tvorby hormonu, protože se řídí jinými regulačními mechanismy, než je samotný příjem výchozí aminokyseliny v relativně malých množstvích. Nedoporučuje se tudíž spoléhat na tryptofan nebo na melatonin obsažený v běžné stravě. Z bylin se uvádí například vhodnost třezalky, šalvěje lékařské a kopretiny řimbaby. Ne náhodou jsou od nepaměti užívány tyto byliny v lidovém léčitelství. Nejvíce melatoninu je v kostřavě rákosovité (*Festuca arundinacea*). Po chemické stránce je melatonin stálý, dobře rozpustný v tucích a částečně rozpustný ve vodě. Z aplikačního hlediska je důležité, že jej lze podávat s potravou, například ve formě nápoje. Přirozenými stimulanty tvorby melatoninu jsou především niacin, resp. niacinamid (vitamin skupiny B). Před spaním je vhodné dodávat tělu pyridoxin (vitamin B6) v dávce okolo 20–50 mg. Z minerálních látek je důležitý vápník spolu s hořčíkem (v dávce před spaním 1 000 mg vápníku a 500 mg hořčíku).

Optimální dávkování spočívá v podání melatoninu asi 60 minut před spaním v dávce od 1 do 3 mg, a to podle situace a v závislosti na subjektivní reaktivitě. Lze ho podávat vždy několik dní po sobě, nebo dokonce i dlouhodobě několik týdnů. V případě, že ráno dochází k rozespalosti, je lepší dávku snížit na polovinu.

Možná, že je výhodnější využívat přirozené zdroje, například výše zmíněné rostliny, ale i mléko krav dojených v noci. Produkci melatoninu v šišince mozkové – kromě usínání v úplné tmě – podporují banány, rajčata, vitaminy skupiny B obsažené např. v droždí, v játrech a v pšeničných klíčcích), vápník (hlavně mořské řasy, luštěniny, brukvovité zeleniny, ořechy a semínka), hořčík (největší obsah má šrucha zelná, mák, červená řepa a kopřiva) a aminokyseliny karnitin a tryptofan (ten je obsažen v tvarohu a mléčných výrobcích, v rybách a v masu krocana, v datlích i v burských oříšcích).

Závěr

Pokud by byly přípravky obsahující melatonin zařazeny mezi léčivé přípravky, respektive léky, musely by před uvedením na trh být u nich provedeny kompletní testy. Nestačí jenom důkaz o nezávadnosti, jak je to například u vitaminů, které jsou prodávány jako doplňky stravy. Taková léčiva by pravděpodobně musela být na lékařský předpis. Není dostatek údajů, které by ospravedlňovaly užívání této látky jako léčiva nebo dokonce léku mládí, jak je často uváděno v reklamách. Naopak je známo, že podávání melatoninu způsobuje změny hladin některých hormonů, a dá se předpokládat, že tyto změny mohou dále ovlivnit fyziologické procesy, na jejichž regulaci se uvedené hormony podílejí. Melatonin může ovlivnit především prolaktin, růstový hormon a luteinizační hormon. Prolaktin například stimuluje růst prsní žlázy, tlumí vyzrání vajíčka ve vaječníku,



a tím i možnost oplodnění a tlumí buněčné imunitní reakce. Luteinizační hormon řídí činnost pohlavních žláz. Působí ve vaječnících na žluté tělísko a na tvorbu hormonů gestagenů, u mužů ovlivňuje tvorbu testosteronu ve varlatech. Růstový hormon pak ovlivňuje růst a metabolismus. Při užívání melatoninu byl zaznamenán i další výskyt nežádoucích účinků, jako například zrychlení tepové frekvence, svědění kůže či pokles tělesné teploty. Z těch závažnějších jsou to již zmíněné změny hladin hormonů, vznik autoimunitní hepatitidy – zánět jater způsobený tvorbou protilátek vlastním tělem, či snížení citlivosti tkání na inzulin (12).

Prozatím není doložena jeho účinnost a v současné době neexistují data o bezpečnosti dlouhodobého užívání melatoninu, a nelze tak odhadnout, jaká rizika by přineslo povolení prodeje přípravků s melatoninem v kategorii potravin – doplňků stravy. S ohledem na výše uvedené důvody nebylo doporučeno užívání přípravků s obsahem melatoninu jako doplňků stravy. Evropská léková agentura se domnívá, že melatonin, který se používá pro léčení spánkových poruch u slepců, by měl být schvalován jako léčivo, čili těmi nejpřísnějšími testy.

LITERATURA

1. Lerner AB, Case JD. Melatonin. Fed Proc 1960; 19: 590.
2. Mikulecký M. Med Monitor 2005; 4: 32.
3. Tan DX, et al. Free Radical Biol Med 2000; 29: 1177.
4. Yellon SM, Longo LD. Amer J Physiol 1987; 252: E79.
5. Maharaj DS, et al. J Pharm Pharmacol 2005; 57: 877.
6. Steindl PE, Finn B, Bendok B, Rothke S, Zee PC, Blei AT. Ann Intern Med 1995; 123: 274.
7. Sauer LA, et al. Life Sci 2001; 68: 2835.
8. Larson ET, et al. Gen Comp Endocr 2004; 136: 322.
9. Drahoňovská H. Vliv světelného znečištění na veřejné zdraví. Dostupné z http://amper.ped.muni.cz/noc/old/zprava_noc (staženo 18. 11. 20015).

Podle odborné literatury lékaři, kteří se zabývají problematikou poruch spánku, uvádějí, že melatonin může pomoci u některých forem nespavosti, které jsou vyvolány špatnou synchronizací vnitřního řízení denního rytmu s astronomickým časem. Vzhledem k tomu, že melatonin působí obecně jako hypnotikum, může pomáhat i u jiných forem nespavosti.

Přes všechny diskuze o účinku melatoninu i s jeho nežádoucími účinky zůstává melatonin určitou nadějí pro všechny, kdo trpí onemocněními vyvolanými stresem, obtížemi plynoucími z nevhodného životního stylu, včetně negativních vlivů životního prostředí, ženy po přechodu. Pomáhá těm, kteří neustále cestují přes kontinenty. Může pomoci i nemocným se závažnějšími onemocněními, jako je glaukom, nemocným s Parkinsonovou chorobou, s roztroušenou mozkomíšní sklerózou, a patrně i dalším např. s Alzheimerovou nebo Huntingtonovou nemocí.

Určitým shrnutím optimální synchronizace je nejenom zlepšený spánek, zlepšený biologický rytmus, ale i zlepšené myšlení a výkonnost. V neposlední řadě pak zlepšený vnitřní pocit bytí. Vědecké poznatky jen potvrzují lidovou moudrost o tom, že spánek léčí.

10. Reiter RJ, et al. J Pharm Pharmacol 2002; 54: 1299.
11. Matsubara E, et al. J Neurochem 2003; 85: 1101.
12. Lanoix D, Lacasse AA, Reiter RJ, Vaillancourt C, Mol. Cell Endocrinol 2012; 1: 348.
13. Rausová P. Bio prospect 2015; 1: 13.
14. Ilnerová H., Bulletin, 27 (3) (online), <http://www.chemicke-listy.cz/Bulletin/bulletin273/melatonin.htm> (staženo 18. 2. 2016).
15. Sumová A, Bakovský T. (2003): <http://www.21stoleti.cz/view.php?cislocianku=2003071824> (staženo dne 18. 2. 2016).



Diabetický pacient ve veřejné lékárně – umíme vyřešit jeho problémy?

PharmDr. Aleš Mareček

Lékárna U Orla, Liberec

Herz-Apotheke, Zittau (DE)

Mnoho překážek brání ve veřejných lékárnách odhalit příčinu lékových problémů, např. nedostatek informací o pacientovi nebo nedostatek času. Prezentován je však případ, kdy se vhodnou komunikací s pacientem během dispenzace léků podařilo odhalit příčinu špatné kompenzace diabetu.

Klíčová slova: veřejná lékárna, management lékových problémů, hypoglykemie, dávkování léčiv, kazuistika.

Diabetic patient in community pharmacy – can we solve his problems?

There are many barriers in the community pharmacy that hinder identifying of drug-related problem, e.g. lack of informations about patient or lack of time. In the presented case report it was possible to identify the reason for poor diabetes control through appropriate communication with the patient during dispensing drugs.

Key words: community pharmacy, management of drug-related problems, hypoglycemia, drug dosing, case report.

Úvod

Cílem výdeje (dispenzace) léčivých přípravků vázaných na předpis je maximalizace účinku a minimalizace rizik spojených s užíváním těchto léci-

vých přípravků. Lékárník by měl během dispenzace odhalovat a následně navrhnout řešení pro nalezená léková pochybení, která mohou vzniknout při předepsání léků lékařem nebo v době jejich užívání pacientem (1).

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Aleš Mareček, alesmarecek@seznam.cz
Lékárna U Orla, Liberec
Soukenné nám. 4/114, 460 01 Liberec 3

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2016; 12(2e): e19–e22
Článek přijat redakcí: 6. 12. 2015
Článek přijat k publikaci: 6. 3. 2016



Možnost odhalit všechny lékové problémy (DRP – z anglického „drug related problems“) je limitována několika bariérami během dispenzace:

1. nedostatek informací o pacientovi a o jeho terapii (osobní, alergická, léková, sociální anamnéza) (1),
2. pocit nedostatku času pro řešení (komplexnějších) problémů, ať už na straně pacienta nebo lékárníka,
3. nedostatečná diskretnost, neochota pacientů řešit některá témata v ordinaci (1),
4. nedostatečné schopnosti lékárníka identifikovat, vyhodnotit a vyřešit DRP,
5. neochota pacienta řešit DRP s lékárníkem (víra v neomylnost lékaře, nedůvěra k lékárníkovi).

Řadu těchto bariér lze eliminovat během konzultační činnosti v lékárně, jež probíhá v oddělené místnosti a lékárník má k dispozici více informací a času (2).

Prezentován je průběh dispenzace, kdy se podařilo odhalit závažný DRP. Správně vedenou komunikací (a s notnou dávkou štěstí) bylo možné získat všechny relevantní informace hned při první návštěvě pacienta v lékárně.

Průběh dispenzace

V dubnu 2014 si pacientka ve věku 72 let, BMI (Body Mass Index) 28, t. č. ve starobním důchodu, vyzvedla léčivé přípravky na lékařský předpis s obsahem ramiprilu a metforminu. Během dispenzace byla tázána, zda zná správné užívání těchto přípravků a zda přípravky dobře snáší. Dále je uveden přibližný přepis konverzace pacientky (P) s lékárníkem (L).

P: Dávkování těchto přípravků znám, v poslední době jsem ale přibrala asi 6 kilogramů. Nikdy jsem s váhou problémy neměla, nyní však trpím mezi hlavními jídly zvýšeným pocitem hladu a musím jíst malé svačiny. Může to souviset s těmito přípravky?

L: Tyto přípravky běžně nevyvolávají zvýšení tělesné hmotnosti ani nevedou k hypoglykémii, která by mohla mít za následek zvýšený pocit hladu. Užíváte ještě nějaké jiné léky?

P: Ano, užívám inzulin – Actrapid a Insulatard.

Přehled všech užívaných přípravků včetně dávkování uvádí tabulka 1.

L: Pocit hladu může vyvolat z uvedených léčiv především inzulin při předávkování (3). Hladina cukru v krvi je snížena příliš mnoho a vyvolá pocit hladu. Víte, jak vysoká je hladina cukru ve vaší krvi?

P: Ano, pravidelně si měřím glykémii glukometrem. *Pacientka ukazuje tabulku s naměřenými hodnotami.*

Příklad hodnot jednoho dne ukazuje tabulka 2 (podobná anomálie se vyskytovala i v jiných dnech).

Tab. 1. Přehled všech pacientkou užívaných přípravků

Název přípravku	Účinná látka	Dávkování
Metfogamma por tbl flm 120 × 850 mg	metformin	1 – 1 – 1 tbl
Tritace por tbl nob 100 × 5 mg	ramipril	1 – 0 – 0 tbl
Actrapid Penfill 100 I.U./ml sdr inj sol 5 × 3 ml	roztok humánního inzulinu	10 – 12 – 8 jednotek
Insulatard Penfill 100 I.U./ml sdr inj sus 5 × 3 ml	suspenze humánního inzulinu isophan (NPH)	0 – 0 – 14 jednotek

**Tab. 2.** Hodnoty glykemie u pacientky v jednom vybraném dni

Čas	Glykemie (mmol/l)
Před snídání	8,6
2 hodiny po snídání	6,3
Před obědem	7,5
2 hodiny po obědě	6,2
Před večeří	6,8
Před spaním	6,4

L: Uvedené hodnoty nejsou extrémně vysoké ani neukazují na riziko hypoglykemie. Je však zvláštní, že hodnoty před hlavním jídlem jsou vyšší než hodnoty 2 hodiny po jídle. Souvisí to pravděpodobně se svačinami, které si pro zvýšený pocit hladu vkládáte mezi hlavní jídla. Izolované hodnoty glykemie nejsou pro posouzení kompenzace diabetu příliš vypovídající. Znáte aktuální hodnotu glykovaného hemoglobinu?

P: Ano, lékařka mi naposledy naměřila hodnotu 73 mmol/mol.

L: Bylo by dobré, kdyby tato hodnota byla o něco nižší. Je možné, že lékařka uvažuje o zvýšení dávkování inzulínu.

P: Ano, lékařka o tom hovořila. Již několikrát se mi však stalo, že se mi ve městě udělalo špatně. Motala se mi hlava, vyrazil mi studený pot, trásl se mi ruce. Asi třikrát jsem upadla do bezvědomí a musela pro mne přijet sanitka.

L: Vámi popisované příznaky ukazují na hypoglykémii (příliš nízkou hladinu cukru v krvi) (3). Je zvláštní, že celkově jsou hodnoty glykemie u vás spíše vysoké a bylo by potřeba zvýšit dávkování inzulínu. Na druhou stranu občas máte problémy s hypoglykemií a zvýšený pocit hladu, dávkování inzulínu by tudíž mělo být sníženo.

P: Praktická lékařka tomu také nerozumí, říkala mi, že jí mám zavolat, kdyby mi opět bylo špatně.

L: Je možné, že inzulín špatně aplikujete, ale pokud by se žádný inzulín nedostal do těla, nemohlo by dojít k hypoglykémii. Kdy aplikujete inzulín?

P: Ten žlutý (Actrapid) aplikuji po jídle, ten zelený (Insulatard) před spaním.

L: To bude ta příčina! Actrapid je třeba aplikovat 30 minut před jídlem (4). Pokud ho aplikujete po jídle, začne účinkovat asi za hodinu a maximálního účinku je dosaženo až 3 hodiny po jídle (4). V té době je již jídlo natráveno a glykemie rychle klesá. Proto se u vás projeví pocit hladu nebo dokonce hypoglykemický šok. Naopak těsně po jídle nemáte v krvi skoro žádný inzulín, takže glykemie může vystoupat do vysokých hodnot, a to vám zvyšuje i hodnotu glykovaného hemoglobinu.

Konec přepisu konverzace.

Diskuze

Během výše uvedené komunikace byl odhalen závažný DRP (špatné načasování aplikace inzulínu), který nevznikl nutně vinou lékaře. Svůj podíl viny má jistě i lékárník, který vydal inzulíny bez náležitého poučení pacientky. Právě inzulínu by při dispenzaci měla být věnována zvýšená pozornost, protože se jedná o léčivo s nízkým terapeutickým indexem a zároveň o léčivo v lékové formě, která vyžaduje názornou instruktáž (1).

Lékárník správně navrhl změnu času podávání regulárního inzulínu (30 minut před jídlem). Další možností by bylo zaměnit regulární inzulín za ultrakrátce působící inzulínový analog (inzulín lispro, inzulín aspart). Tyto přípravky je možné podávat těsně před jídlem nebo dokonce těsně po jídle. Díky kratšímu biologickému poločasu je u terapie těmito analo-



gy nižší riziko hypoglykemie (4). Převedení pacienta na jiný typ inzulinu musí však být samozřejmě plně v režii lékaře.

Odhalení příčiny takto složitého DRP již během dispenzace bylo víceméně náhodné. Pacientka měla shodou okolností při sobě výsledky měření glykemie a glykovaného hemoglobinu, bylo možno identifikovat všechna užívaná léčiva včetně dávkování. Správnější by však bylo dohodnout s pacientkou termín konzultace v lékárně. Pacientka by byla instruována, aby přinesla s sebou lékařské zprávy a výsledky laboratorních vyšetření. Tak by bylo možné ve zvláštní místnosti projednat s pacientkou problém v klidu a diskretně, lékárník by případně mohl na závěr sepsat zprávu pro pacientku a pro ošetřujícího lékaře.

Postup vyřešení tohoto DRP lze schematizovat i pomocí algoritmu SAZE – viz tabulka 3.

Závěr

Lékárník má při dispenzační činnosti k dispozici jen omezené informace o pacientovi a jeho léčbě. Přesto lze vhodnou komunikací s pacientem

Tab. 3. Analýza problému pomocí algoritmu SAZE.

S – Signál	Diabetička si stěžuje na zvyšování tělesné hmotnosti, zvýšený pocit hladu.
A – Analýza	Zvýšení tělesné hmotnosti je u diabetika závažný příznak, který zhoršuje průběh nemoci a prognózu pacienta.
Z – Změření	Pomocí záznamů o (hypo)glykemii a glykovaném hemoglobinu bylo možno určit vysokou závažnost problému a stanovit příčinu (špatné načasování aplikace inzulinu).
E – Eliminace	Pacientka byla poučena o správném načasování aplikace inzulinu.

odhalit některé i závažné DRP. Aby mohl lépe odhalovat DRP, bylo by vhodné, aby pacienti navštěvovali vždy jen 1 lékárnou, ve které by byla evidence o všech užívaných léčivech a doplňcích stravy (1). Dále by měl být lékárník připraven poskytnout konzultační činnost v oddělené místnosti, kde by bylo možno do uvažování zahrnout i osobní, alergickou a sociální anamnézu pacienta.

LITERATURA

1. Hojný M, Zajícová M, Vlček J, Bažantová M. Doporučený postup pro výdej léčivých přípravků na lékařský předpis. Česká lékárnická komora, 2015, <http://www.lekarnici.cz/getattachment/Vzdelavani/Doporucene-postupy/DP-PRO-VYDEJ-LECIVYCH-PRIPRAVKU-VAZANYCH-NA-LEKARSKY-PREDPIS-2015-08-16.pdf.aspx> [cit. 2015-11-30].

2. Malý J, Opavová T, Vlček J. Bariéry a možnosti dalšího rozvoje konzultační činnosti v lékárnách v České republice. Prakt. lékař. 2012; 8(1): 31–33.

3. Tilšer I. Diabetes mellitus. In: Vlček J, Fialová D, et al. Klinická farmacie I. Grada 2010: 187–206.

4. Šmahelová A, Lášticová M. Diabetologie pro farmaceuty. Mladá fronta 2011: s. 39.



Praktické lékárenství

Ročník 12, 2016, číslo 2e, vychází 6x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Přemysl Černý,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D.,
PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
† doc. MUDr. Zdeněk Wilhelm, CSc.,
PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,
doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,
prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,
prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová,
doc. RNDr. PhMr. Václav Rusek, CSc.

**Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP**



Vydavatel: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,
dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 6 čísel + supplementa
na rok 2014 je 840 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: předplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v ČR.

Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat.
Na otištění rukopisu není právní nárok.**



Thumbnail

Praktické lékárenství | pages: 1 / 10

Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Navigační prvky pro posun stránek

Náhledy stránek

Záložky

Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích

Nástroj k výběru textu

Tisk

Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače

Nástroj k ovládání zvuku

Nástroje k zvětšení strany



www.praktickelekarenstvi.cz