

615.452 Trimethazon —92.22

KLINICKÉ A BIOCHEMICKÉ ZKOUŠENÍ PREPARÁTU TRIMETHAZON

Plk. MUDr. V. ŠTASTNÝ — náč. ÚVN v Praze

MUDr. D. JECHOVÁ — odd. fyziatrie, rehabilitace a revmatologie

(náč. pplk. MUDr. J. Chalupa)

Plk. MUDr. K. KOUŘÍLEK — lékařský zástupce náč. ÚVN v Praze

V terapii revmatických chorob zaujímají preparáty pyrazolidinové řady stále důležitou skupinu. Vzhledem k jejich toxicitě je jejich použití do určité míry omezeno. Cílem Výzkumného ústavu farmakologického bylo proto připravit derivát méně toxický a dráždivý pro gastrointestinální trakt a krvetvornou složku při stejné nebo vyšší protizánětlivé a analgetické účinnosti. Na podkladě předběžného experimentálního farmakologického zkoušení celé řady pyrazolidinových derivátů byl Výzkumným ústavem pro farmacii a biochemii vyroben nový preparát, Trimethazon.

Od roku 1967 jsme se na fyziatrickém oddělení Ústřední vojenské nemocnice zabývali klinickým zkoušením preparátu Trimethazon — Spofa. Po zjištění základních vlastností zkoušeného léku jsme se zaměřili především na jeho klinický účinek a laboratorními testy jsme si ověřovali jeho možné vedlejší působení. Ukázalo se, že preparát má velmi dobré protizánětlivé a analgetické vlastnosti a zjistili jsme v některých případech i velmi rychlý příznivý obrát v průběhu choroby.

Trimethazon — (chemicky jde o 1,2 — difenyl 3,5/dioxo — 4 — 3 — t — butyl — 3 — oxapropyl/pyrazolidin) — jsme srovnávali s analogickým preparátem, jakým je Ketazon. Protože Trimethazon proti Ketazonu měl podstatně lepší účinky, dobrou snášenlivost a menší toxicitu, rozhodli jsme se ověřit si tento náš závěr při dalším podávání preparátu sledováním většího

počtu biochemických zkoušek a sledováním minerálního hospodářství pomocí iontů, než jsme učinili v předcházejícím posouzení, které jsme přednesli v roce 1968 na celostátním sjezdu Fyziatrické společnosti.

Vyšetřování jsme prováděli v době od března do července 1970. Pro názornější sledování toxicity jsme zaměnili srovnávací preparát Ketazon za Fenylbutazon.

Prováděli jsme biochemické vyšetření alkalické fosfatázy, transaminázy kyseliny glutamové-oxal-octové (GOT), transaminázy kyseliny pyrohroznové (GPT), a to proto, že stanovení aktivit některých enzymů se stalo v posledních letech prakticky nepostradatelnou součástí biochemických vyšetření. Mimořádně důležité postavení má především v diagnostice poškození jater. Změny aktivit plazmatických enzymů při onemocnění jater a vývodných cest žlučových, při polékovém nebo jiném toxickém poškození patří k velmi spolehlivým a nejdříve prokazatelným diagnostickým příznakům.

V jaterní funkční diagnostice se v dnešní době používá stanovení již několika desítek enzymů. V praxi je však nutný určitý výběr, k němuž přispívají srovnávací studie výsledků různých testů, stupeň zachytnosti při různých poškozeních jater, doba trvání změněné aktivity enzymů v séru a různá opatření technická a metodická.

S ohledem na dostupnost, jednoduchost a citlivost vyšetření se ve světě i u nás nejvíce rozšířilo vedle již dlouho užívané a osvědčené alka-

lické fosfatázy (AF) stanovení aktivity transaminázy kyseliny glutamové-oxal-oxalové (GOT) a transaminázy kyseliny glutamové-pyrohroznové (GPT). Těmito enzymatickými testy lze diagnostikovat celou řadu jaterních poškození, i když většinou nelze bezpečně určit jejich etiologii.

V tomto souboru jsme sledovali celkem 110 pacientů.

72 pacientům jsme podávali Trimethazon v dávce 4krát 1 dražé denně (1 dražé à 250 mg). 13 pacientům v dávce 3krát 2 dražé denně = 1,5 gr denně, po dobu 14 dnů, přičemž celková dávka činila 14 gr a 21 gr.

Kontrolní skupinu tvořilo 25 pacientů, kterým byl podáván Fenylbutazon (1 dražé = 200 mg), 5krát 1 dražé denně = 1 gr, v celkové dávce 14 gr, rovněž po dobu 14 dnů.

Biochemická a klinická vyšetření jsme prováděli celkem 3krát, a to před zahájením léčby, v průběhu léčby po 14 dnech a 14 dnů po skončení léčby.

V souboru nemocných, kterým byl Trimethazon podáván, bylo: 8 pacientů s hlubokou tromboflebitidou v akutním i chronickém stadiu s přetrvávajícím městnáním a otokem. 3 pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin. 20 pacientů s degenerativním onemocněním páteře a ostatních kloubů. 18 pacientů s degenerativním onemocněním kloubů se zánětlivou složkou, 3 pacienti s poúrazovou artrózou, 18 pacientů se systémovým onemocněním kloubů (Mb. Bechtěrev a PAP), 2 pacienti s dg: arthritida urica.

Druhou skupinu tvoří 13 pacientů, kterým byl podáván Trimethazon v dávce 1,5 gr (3krát 2 dražé denně), klinická i biochemická vyšetření byla ve stejných intervalech. Do skupiny byli zahrnuti 4 pacienti s cévním onemocněním (tromboflebitida chronica), 6 pacientů se systémovým kloubním onemocněním a 3 pacienti s degenerativním onemocněním páteře a kloubů.

Kontrolní skupinu tvořilo 25 pacientů, kterým byl podáván Fenylbutazon v dávce 5krát 1 dražé denně (1 gr), z toho: 19 pacientů s degenerativním onemocněním páteře a kloubů, 6 pacientů se systémovým onemocněním (Mb. Bechtěrev a PAP).

Vzorky venózní krve jsme odebírali nemocným vždy ráno na lačno a zpracovávali jen séra bez zjevné hemolýzy. Vyšetřovali jsme před podáním léku, za 14 dnů po zahájení léčby, 14 dnů po skončení terapie aktivitu alkalické fosfatázy, transaminázy GOT a GPT, koncentraci kyseliny močové, sodíku, draslíku a chloridů, dále jsme sledovali Brdičkovu reakci, elektroforézu bílkovin krevního séra a sedimentaci erytrocytů. U všech nemocných jsme také vyšetřovali moč, červený a bílý obraz.

Uvedené biochemické parametry jsme zjišťovali metodami publikovanými v monografii prof. Homolky a prof. Hořejšího. Normální hodnoty platné v našich laboratorních podmínkách uvádíme dále.

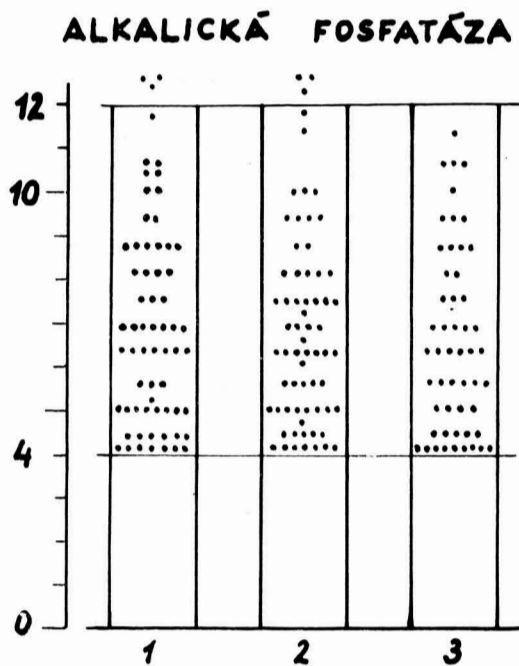
K měření jsme měli k dispozici kolorimetr UC 200 „Vitatron“ s analogovým počítačem a numerickým výstupem výsledků. Dělení bílkovin krevního séra jsme prováděli na acetátové celulóze „celogel“ (Chemotron, Itálie) a hodnocení prováděli na denzitometru UFD 500 „Vitatron“ (Holandsko).

Ke statistickému zpracování jsme použili samočinný počítač Cellatron 2c — ÚVN, Praha. Byly vypočteny průměry + — S. E. a statistická významnost podle Studentova t testu.

Výsledky

V tabulce 1 uvádíme normální hodnoty naší laboratoře, na tabulkách 2—7 průměry + — S. E. a statistickou významnost některých vyšetření u první skupiny nemocných, jimž byl podáván Trimethazon v dávce 4krát 1 dražé denně, tj. 1 gr. Rozložení enzymatických aktivit u jednotlivých nemocných ukazuje graf 1 a 2.

Graf 1



Na tabulkách 8—10 a na grafu 3 uvádíme výsledky skupiny nemocných, kterým byl lék podáván v dávce vyšší, 3krát 2 dražé denně, tj. 1,5 gr, do celkové dávky 21 gr.

Výsledky kontrolní skupiny, která dostávala Fenylbutazon 5krát 1 dražé denně, tj. 1 gr, do celkové dávky 14 gr, jsou zřejmé z tabulek 11 až 13 a z grafu 4.

Vysvětlivky k tabulkám a grafům

n = počet vyšetření,

1 = první vyšetření před zahájením léčby,

2 = druhé vyšetření po 14 dnech terapie,

3 = třetí vyšetření za 14 dnů po skončení léčby,

M + — S. E. = průměrná hodnota z jednotlivých vyšetření, směrodatná odchylka.

Tabulka 1

Alkalická fosfatáza:	4—12 j. K. A.
Brdičkova reakce:	0,70—1,33
Kyselina močová:	2,5—6,5 mg%
GOT:	do 1,5 (uM kys. pyrohroznové) 1 ml s.
GPT:	do 1,3
Natrium:	130—143 mE/l
Kalium:	4,0—5,6 mE/l
Chloridy:	98—109 mE/l
Sedimentace erytrocytů:	
muži	3—10/hod.
žena	7—14/hod.
Koncentrace Hb v ery:	32—37%
Leukocyty:	4000—10 000

Tabulka 2

Sedimentace erytrocytů za 1 hod.

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
65	1	22,21±16,12	—	0,60407	0,44336
66	2	24,15±20,39	—	—	0,94104
54	3	20,83±17,77	—	—	—

Tabulka 3

Sedimentace erytrocytů za 2 hod.

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
65	1	42,06±22,76	—	0,30964	0,57561
66	2	43,34±24,64	—	—	0,83605
54	3	39,61±23,75	—	—	—

Tabulka 4

Brdičkova reakce

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
63	1	1,20±0,53	—	1,33104	1,80510
66	2	1,08±0,47	—	—	3,22539
53	3	1,38±0,54	—	—	—

Tabulka 5

Alkalická fosfatáza

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
64	1	6,9±2,7	—	0,11980	1,24903
65	2	7,0±2,8	—	—	1,33185
52	3	6,3±2,3	—	—	—

Tabulka 6

Transamináza kys. glutamové-oxalocetové (GOT)

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
64	1	0,65±0,26	—	0,37279	0,20187
65	2	0,67±0,28	—	—	0,11846
53	3	0,66±0,33	—	—	—

Tabulka 7

Transamináza kys. glutamové-pyrohroznové (GPT)

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
64	1	0,56±0,28	—	2,12986	0,45681
65	2	0,68±0,38	—	—	1,48267
53	3	0,58±0,34	—	—	—

Tabulka 8 Sedimentace erytrocytů za 1 hod.

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
13	1	19,84±14,62	—	1,42092	1,30499
8	2	31,25±21,25	—	—	0,06854
9	3	32,11±28,15	—	—	—

Tabulka 9

Sedimentace erytrocytů za 2 hod.

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
13	1	36,84±21,56	—	1,77558	1,30203
8	2	56,12±26,51	—	—	0,22445
9	3	52,66±34,12	—	—	—

Tabulka 10

Brdičkova reakce

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
13	1	1,31±0,48	—	0,12758	0,17779
7	2	1,28±0,65	—	—	0,22870
9	3	1,35±0,64	—	—	—

Tabulka 11

Sedimentace erytrocytů za 1 hod.

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
20	1	16,90±12,90	—	0,80824	0,21069
21	2	20,71±16,60	—	—	0,60413
20	3	17,80±13,73	—	—	—

Tabulka 12

Sedimentace erytrocytů za 2 hod.

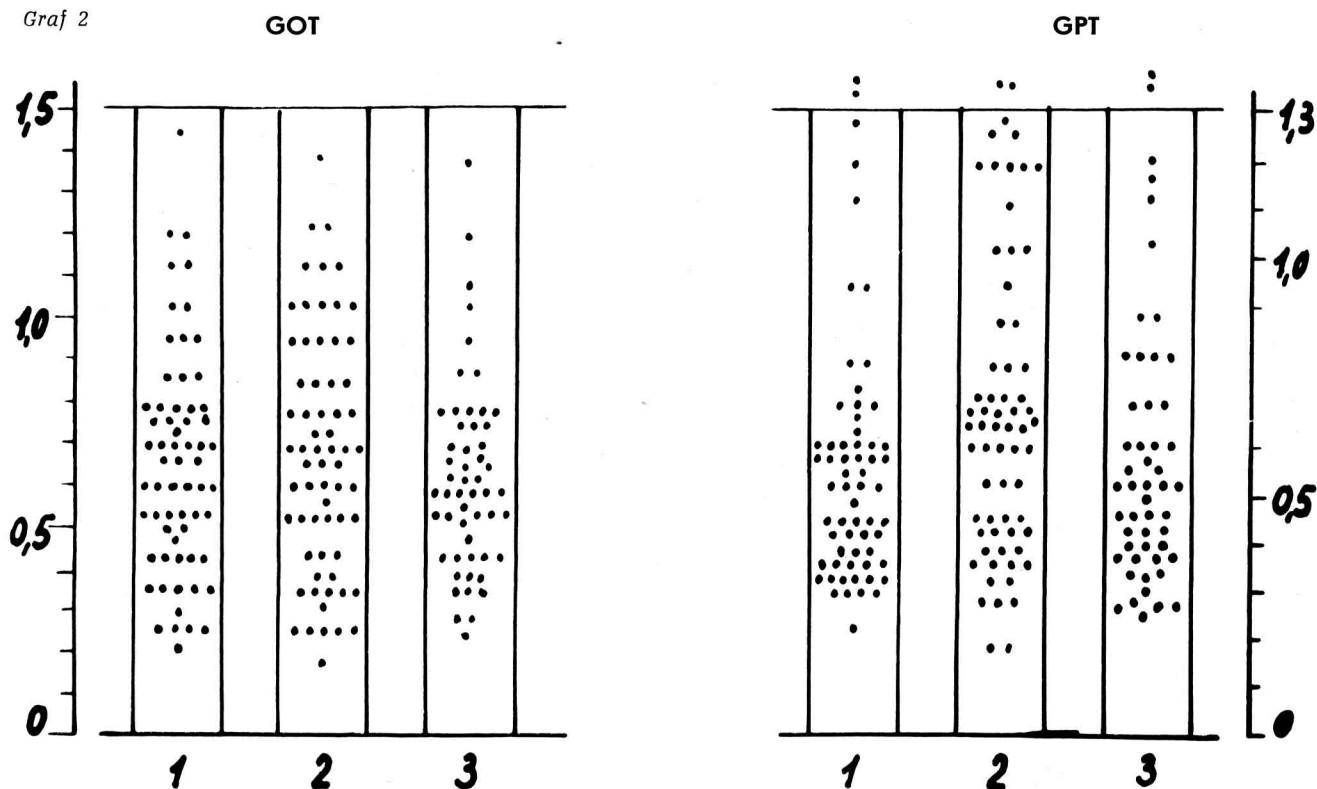
Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
20	1	31,65±20,79	—	0,82644	0,70171
21	2	37,52±24,07	—	—	0,16445
20	3	36,35±21,00	—	—	—

Tabulka 13

Brdičkova reakce

Statistická významnost (t)					
n		M ± S. E.	1	2	3
20	1	1,11±0,42	—	1,14960	1,13901
15	2	1,28±0,45	—	—	0,15025
19	3	1,31±0,65	—	—	—

Graf 2



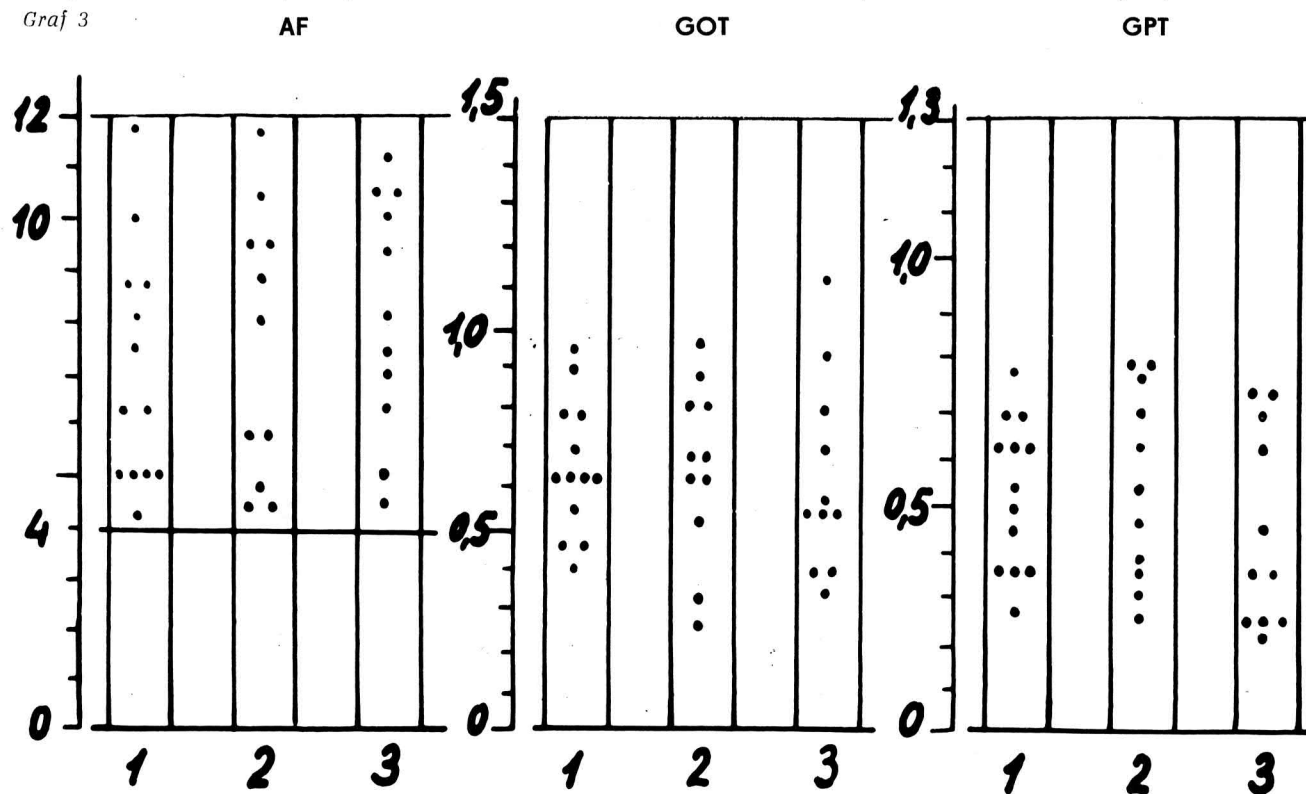
Tenkými vodorovnými čarami v grafech je vyznačen rozsah normálních hodnot.

Při hodnocení našich výsledků jsme věnovali pozornost především těm biochemickým zkouškám, které signalizují hepatotoxický účinek podávaného léku, to jest AF a transamináze GOT a GPT. U všech tří skupin jsme hodnotili statisticky sedimentaci erytrocytů a Brdičkovu reakci.

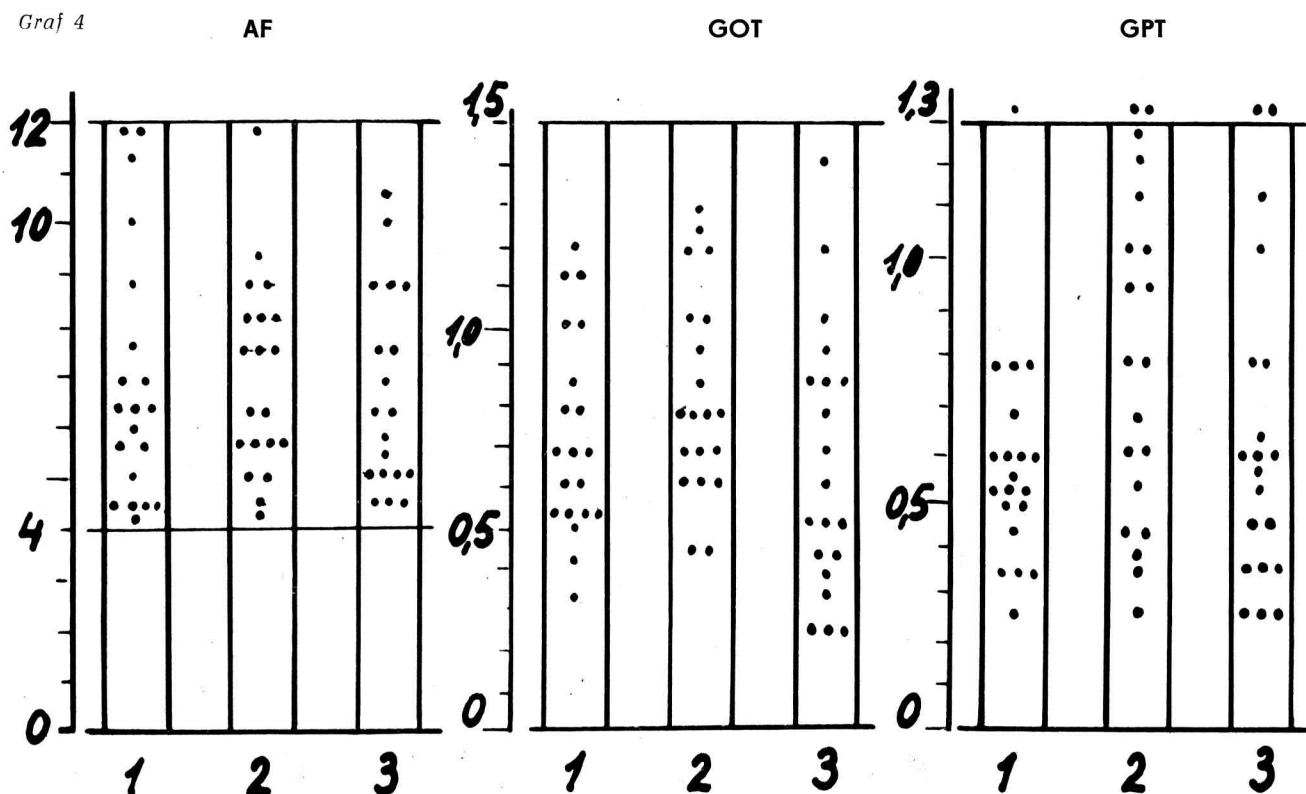
U první skupiny nemocných jsme nezjistili žádné statisticky významné změny. Zvýšená sedimentace erytrocytů se udržuje po celou dobu sledování. Před podáním léků byla průměrná hodnota za jednu a dvě hodiny $22,2 \pm 16,1$ / $42,0 \pm 22,7$ a po skončení terapie $20,8 \pm 17,7$ / $39,6 \pm 23,7$.

K mírnému, ne však statisticky významnému

Graf 3



Graf 4



vzestupu došlo v průběhu léčby u Brdičkovy reakce. Rozložení aktivit AF, GOT a GPT v rozsahu normálních hodnot ukazuje velmi názorně graf 1 a 2. Pouze u tří vyšetřovaných jsme zjistili vyšší hodnoty AF, a to v rozmezí od 12 do 20 j. KA. Dva z nich však byli mladiství, u nichž podle Homolky kolísají normální hodnoty v rozsahu od 12 do 22 jednotek.

U třetího pacienta byl původ hyperenzymémie zřejmě jiný, nehledě k tomu, že u všech tří nemocných došlo během sledování k poklesu pod 12 jednotek. Aktivita transaminázy GOT byly u všech nemocných po celou dobu sledování ve fyziologických mezích, u dvou nemocných jsme zjistili hraniční hodnoty GPT kolem 2/uM k. p./1 ml séra, které se však v průběhu léčby i po ní udržovaly na stejné výši.

Grafické znázornění (graf 3) enzymatických aktivit u nemocných druhé skupiny svědčí zcela jednoznačně pro to, že nový lék Trimethazon nemá ani při vyšších dávkách žádné hepatotoxické účinky. Všechny výsledky jsou v normálním rozmezí. U této skupiny nemocných je zajímavé významné zvýšení sedimentace červených krvinek v průběhu léčby, které přetrvává ještě 14 dnů po vysazení léků, zatímco hodnoty indexu Brdičkovy reakce se prakticky nemění.

Rovněž u nemocných kontrolní skupiny léčených Fenylbutazonem jsme nezjistili žádné významné změny, jak je patrné z grafu 4 a tabulek statistické významnosti. Sedimentace erytrocytů se po nevýznamném zvýšení v průběhu léčby vrací na původní hodnoty, Brdičkova reakce se mírně zvyšuje.

Výsledky vyšetření kyseliny močové, sodíku, draslíku, chloridů, červeného a bílého krevního obrazu neuvádíme. Nehodnotili jsme je statisticky ani nevyjadřovali graficky proto, že převážná většina nálezů byly normální hodnoty. Rovněž vyšetření moči byla vesměs negativní. Ojedinelé patologické nálezy jsme hodnotili individuálně vzhledem k povaze onemocnění a ani v jediném případě jsme je nemohli uvést do souvislosti s event. škodlivým účinkem podávaného léku. Rovněž změny ve spektru sérových bílkovin a hodnotách leukocytů patřily vždy k laboratorním příznakům onemocnění. Také z jejich změn jsme nemohli vyvodit žádné závěry, které by svědčily v neprospěch prověřovaného preparátu.

Z klinických vyšetření vyplývá, že účinek Trimethazonu se projevil nejvýrazněji u cévních zánětů. U všech nemocných došlo velmi brzy po zahájení léčby Trimethazonem k rychlému ústupu bolestí, k mizení otoků a k hojení zánětů. Analgetický účinek se projevoval rovnoměrně s opadáváním zánětlivých příznaků. Po skončení léčby vykazovali nemocní objektivně i subjektivně buď úplné vymizení choroby, nebo její podstatné zlepšení.

U degenerativních změn jsme vyzkoušeli Trimethazon jak u artróz v akutních zánětlivých stavech, tak u artróz bez zánětu. Při tom jsme si ověřili, že Trimethazon je prostředek specifický, protizánětlivý, neboť jeho účinek u artróz provázených záněty byl vysoký, s velmi strmou křivkou ústupu zánětu, přičemž souběžně docházelo k zmenšování bolestí. Nasazení Trimethazo-

nu u artróz bez zánětu bylo provázeno pozvolným zlepšováním, při kterém byl zjišťován spíše jen účinek analgetický než léčebný.

U systémových onemocnění (Mb. Bechtěrev, PAP) se Trimethazon velmi dobře osvědčil, ústup zánětu se projevoval poměrně rychle a daleko přesvědčivěji než u léčby kterýmkoli jiným preparátem stejné řady. U těchto chorob se však analgetický účinek poněkud zpožďoval za účinkem protizánětlivým, neboť i při hojení zánětu se intenzita bolestí zmenšovala jen pozvolna.

Shrneme-li poznatky z klinického a biochemického vyšetření Trimethazonu, můžeme uvést několik základních poznatků:

1. Léčebný účinek Trimethazonu je velmi výrazný. Mizení otoků a zánětů bylo po zahájení léčby Trimethazonem velmi rychlé.
2. Analgetický účinek je adekvátní účinku léčebnému. Podstatné zmírnění bolesti velmi přispívá nejen k objektivnímu zlepšení choroby, ale i k subjektivnímu stavu nemocného, neboť velmi rychle nabývá důvěru k prováděné léčbě.
3. Ústup zánětu se projevuje daleko přesvědčivěji než u kteréhokoli dosud známého preparátu stejné řady. Jde tedy o prostředek specificky protizánětlivý s velmi strmou křivkou ústupu zánětu.
4. Pokud se objevily během léčby Trimethazonem některé potíže žaludeční nebo srdeční, zvýšená únavnost nebo lehká alergie, šlo vždy o záležitost, která se sama velmi rychle upravila a nikterak neovlivnila postup léčby. Pouze u 2 nemocných se projevila úplná nesnášenlivost na podávaný lék.
5. Pro netoxičnost nového preparátu Trimethazon svědčí zvláště hodnoty enzymatických aktivit (AF, GOT, GPT), které byly v všech nemocných normální a v průběhu léčby i po skončení terapie se statisticky nelišily od hodnot kontrolních, zjištěných před zahájením léčby.
6. Výsledky vyšetření našeho souboru nemocných, především zvýšené hodnoty sedimentace erytrocytů, Brdičkovy reakce, nález zvýšených hodnot leukocytů a některé další, patřily vždy k biochemickému obrazu dané choroby a nelze z nich v žádném případě vyvozovat závěr ve smyslu toxicity zkoušeného preparátu.
7. Je známo, že není bez významu pro játra jako ústřední metabolický orgán při všech, tedy i alergických a imunobiologických pochodech, např. aplikace některých antirevmatik apod., která mohou na podkladě latentní poruchy indukovat i závažnou hepatální afekci. Přijme-li názor některých autorů, že nelze zcela odmítat hepatotropní vliv např. primární chronické progresivní polyartritidy ve smyslu prolongovaného funkčního přetěžování jaterního parenchymu, pak ani u těchto nemocných jsme nezjistili žádné změny v enzymatických aktivitách, které by nasvědčovaly pro určitou toxicitu nového léku Trimethazonu.

Závěr

Podrobné zkoušení účinku Trimethazonu v klinické praxi prokázalo, že z dosavadního souboru léků protizánětlivých a protirevmatických projevuje Trimethazon nejlepší vlastnosti léčebné, analgetické a prakticky žádnou toxicitu. Spektrum jeho použití je široké, nemocní cítí při jeho používání brzy úlevu od bolestí a mají pocit, že se jejich celkový stav zlepšil. Při dodržení optimální dávky se projeví Trimethazon bez účinku jen velmi výjimečně, a to zpravidla u chorob zastaralých, které byly léčeny již mnoha metodami. Nový preparát Trimethazon se projevuje během klinického a biochemického zkoušení jako obohacení léčebných možností.

Předneseno na celoarmádním shromáždění voj. fyziatrů v říjnu 1970 v Karl. Varech.

Dne 26. prosince 1971 oslavil své padesátiny plk. doc. MUDr. Vladislav Vondráček, náčelník katedry vojenské toxikologie VLVDÚ JEP. Významné životní jubileum je pro spolupracovníky příležitostí, aby po zásluze ocenili jeho dlouholeté pracovní úsilí, s kterým se od samého počátku existence katedry podílí na organizační i odborné výstavbě československé vojenské toxikologie. Soudruh Vondráček přispěl v ne malé míře ke splnění úkolů ústavu na úseku pedagogickém, při výzkumném řešení aktuálních potřeb armády, souvisejících se zabezpečením obrany našeho státu před účinky bojových chemických látek i v rámci odborné spolupráce vojenských toxikologů států Varšavské smlouvy. Po všechna tato léta pracoval s úspěchem i v mnoha stranických a veřejných funkcích. Skromnost ve vystupování, obětavost, zásadovost a citlivý vztah k podřízeným spolu s pracovními výsledky, podloženými neobyčejnou pílí a houževnatostí, mu získaly právem jak na vlastním pracovišti, tak i u spolupracujících extramurálních ústavů všeobecnou vážnost a přirozenou autoritu. Do dalších let činnosti a záslužné práce ve prospěch zdravotnické služby naší armády mu jeho spolupracovníci upřímně přejí mnoho úspěchů.