



# E D U K A F A R M

# medinews

1/2013

ČASOPIS PRE LEKÁROV

ESTRADIOL: NOVÝ ESTROGÉN  
V HORMONÁLNYCH KONTRACEPTÍVACH

ZÁKLADNÉ ASPEKTY DIAGNOSTIKY A LIEČBY  
BENÍGNEJ PROSTATICKEJ HYPERPLÁZIE

CHIRALITA A JEJ VÝZNAM PRI NSA –  
– DEXKETOPROFÉN AKO DŮKAZ

ROZHOVOR S MUDR. ROMANOM FANOM –  
– LEKÁROM ŠPORTOVEJ REPREZENTÁCIE

ANTIBIOTICKÁ LIEČBA AKÚTNÝCH INFEKCIÍ  
HORNÝCH DÝCHACÍCH ORGÁNOV U DETÍ

ALERGIA A NOVÉ ANTIHISTAMINIKÁ

OMARIT 20 MG TABLETY – PROFIL LIEKU

EREKILNÁ DYSFUNKCIA A JEJ LIEČBA  
V PRAXI UROLÓGA

NOVÉ SKÚSENOSTI S INFÚZNOU TERAPIOU  
VYSOKODÁVKOVANÝM VITAMÍNOM C NA SLOVENSKU

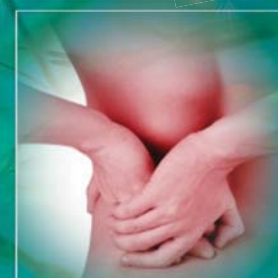
KOMPLEXNÁ LIEČBA PRI REUMATOIDNEJ ARTRITÍDE

RAKOVINE KRČKA MATERNICE MOŽNO  
PREDCHÁDZAŤ

VÝŽIVOVÝ DOPLNOK VERZUS LIEČIVO

PRVÉ SKÚSENOSTI S PRÍPRAVKOM GUNAPREVAC  
V AMBULANTNEJ PRAXI

DABIGATRAN V PREVENCII CPM U PACIENTOV  
S FIBRILÁCIU PREDSIENÍ



**Odborná redakcia mediNEWS:** Odbornú časť spracováva:  
PharmDr. Vladimír Végh Edukafarm s.r.o.  
PharmDr. Lucie Kotlářová tel.: +421 2 44 630 400  
MUDr. Pavel Kostiuik, CSc. fax: +421 2 44 630 401  
MUDr. Jiří Sliva, Ph.D. e-mail: edukafarm@edukafarm.sk

**RIADITEĽ SPOLOČNOSTI:**  
PharmDr. Zdeněk Procházka  
**ZÁSTUPCA PRE SR:**  
Mgr. Janka Osuská



## GUNAPREVAC

Prevenca a liečba chripy a ochorení z prechladnutia

### BRÁŇTE SA NÁSTRAHÁM ZIMY!

- ♦ šetrná prírodná liečba
- ♦ pre deti aj dospelých



Liek na vnútorné použitie. Prečítajte si príbalovú informáciu.



# ESTRADIOL: NOVÝ ESTROGÉN V HORMONÁLNYCH KONTRACEPTÍVACH

MUDr. Jiří Slíva, Ph. D.

Ústavy farmakológie 2. a 3. LF UK, Praha

*Od klinického uvedenia prvého kontraktíva do klinickej praxe uplynulo už viac ako pol storočia (pozn. prípravok Enovid v roku 1957; v Spojených štátoch schválený v tejto indikácii v roku 1960). Odvtedy sme mali príležitosť byť svedkami mnohých inovácií nielen v zložení, ale aj v portfóliu liekových foriem. Dnes sú najužívanejšími kontraktívami kombinované prípravky obsahujúce väčšinou ethinylestradiol (EE) ako estrogénnu zložku a progestín. Kým v rámci gestagénnych komponentov bolo vyvinutých veľa modifikovaných molekúl (deriváty estranu, gonanu alebo spiroolaktónu), estrogénna zložka sa veľmi nezmenila. Prestal sa využívať mestranol (3-methylether ethinylestradiolu) a pred 4 rokmi sa začal využívať estradiol valerát (E2V), dovtedy indikovaný len na liečbu klimakterického syndrómu ako hormonálna substitučná liečba (HST). Najnovšie sa ako estrogénna zložka využíva 17  $\beta$ -estradiol (E2), aj keď iniciálne snahy o jeho zavedenie do klinickej praxe neboli spočiatku úspešné z dôvodu kontroly menštruačného cyklu <sup>1</sup>.*

## FYZIOLOGICKÉ POZNÁMKY

V ženskom tele sa prirodzene tvorí estron (E1), estradiol (E2) a estriol (E3), pričom najsilnejší účinok z týchto troch estrogénov vykazuje estradiol. Kým E2 je najčastejšie sa vyskytujúcim estrogénom v tele negravidnej ženy, vyššie koncentrácie estronu sa zisťujú počas menopauzy a estriolu naopak počas tehotenstva. Všetkým je spoločný ich prapôvod z mužských pohlavných hormónov, a síce z testosterónu 17-beta-estradiol, androstendionu (estron; môže vzniknúť tiež zo 17-beta-estradiolu). Estriol vzniká z estronu premenou cez 16-alfa-hydroxyestron.

Estrogény sa primárne tvoria zrejúcimi folikulami vo vnútri ovárií, žltým telieskom alebo placentou, ako odpoveď na impulzy z hypothalamo-hypofyzárnej osi. Určité malé percento estrogénov sa však tvorí aj v iných tkanivách, ako sú pečeň, nadobličky, mliečna žľaza alebo tukové tkanivo. Väčšiu úlohu tieto miesta sekundár-

nej tvorby zaujímajú predovšetkým u žien po vyhasnutí prirodzenej činnosti ovárií.

V krvi sa estrogény vyskytujú prevažne vo väzbe na SHBG (sex hormone-binding globuline). Pri kontakte s cieľovou bunkou, podobne ako všetky ostatné steroidové hormóny, vďaka svojej lipofilite prenikajú cez plazmatickú membránu buniek až do cytoplazmy, kde sa viažu na svoje receptory následne translokované do bunkového jadra. Estrogénové receptory sú za neprítomnosti zodpovedajúceho ligandu úplne inaktívne vo väzbe s tzv. heat-shock proteínmi (HSP). Až väzba ligandu vyvolá konformačnú zmenu vyvolávajúcu dimerizáciu a väzbu na cieľové štruktúry DNA, tzv. estrogén-responzívne elementy (EREs).

Význam estrogénnej zložky v antikoncepčných prípravkoch spočíva, ako vieme, v potlačení inkrécie folikuly stimulujúceho hormónu (FSH), čím sa zabráni vzniku dominantného folikulu (gestagénna zložka zabraňuje ovulácii). Estrogén však okrem toho zabezpečuje stabilitu endometria v tom zmysle, aby nedochádzalo k občasnému a neočakávanému špineniu počas cyklu v dôsledku nepravidelného odlučovania endometria. Okrem toho prítomný estrogén umožňuje znižovať dávku gestagénov – pravdepodobne ovplyvnením intracelulárnej koncentrácie príslušných receptorov.

Estrogény však okrem dobre opísaných vplyvov na pohlavné dospievanie (najmä stimulácia vnútorných a vonkajších rodidiel, stromálny a duktálny rast mliečnej žľazy alebo akcelerovaná prologancia dlhých kostí spoločne s objavením sa sekundárnych pohlavných znakov) a už spomenuté účinky v rámci pravidelných cyklických zmien počas reprodukčnej etapy života ženy, vykazujú tiež dobre známe metabolické, kardiovaskulárne, prokoagulačné účinky a pod.<sup>2</sup>

## FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI E2

Estradiol sa v prípade perorálneho podania veľmi zle vstrebáva, preto sa v antikoncepčných prípravkoch s obsahom estrogénu najviac využíva práve ethinylestradiol. Väzba ethinylu v pozícii 17 zabezpečuje optimálnu absorpciu, a teda aj jeho následný fyziologický účinok. Po perorálnom podaní prirodzeného estradiolu sa vstrebáva len asi 1 %, pričom hodnota biologickej dostupnosti nie je ovplyvňovaná súčasným príjmom potravy. Asi jedna tretina sa následne viaže na SHBG, dve tretiny na albumín a v podobe voľnej frakcie ho zostáva 1,2 %.





Teraz po viac ako **50 rokoch** existencie kombinovanej perorálnej hormonálnej antikoncepcie prichádza **Zoely** – tableta s obsahom prirodzených ženských hormónov.<sup>1</sup>

#### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

##### Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmom obalené tablety

**Zloženie:** Biele aktívne filmom obalené tablety. Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg norgestrelu a 1,5 mg estradiolu (vo forme hemihydrátu). Žlté placebové filmom obalené tablety. Tableta neobsahuje liečivá. **Lieková forma:** Filmom obalená tableta (tableta). **Indikácie:** Perorálna antikoncepcia. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávkovanie: Užíva sa jedna tableta denne počas 28 po sebe nasledujúcich dní. Každé balenie začína 24 bielymi aktívnymi tabletami, po ktorých nasledujú 4 žlté placebové tablety. Ďalšie balenie sa začína užívať ihneď po doužívaní predchádzajúceho balenia bez prestávky v užívaní tablet a bez ohľadu na prítomnosť krvácania alebo na chýbajúce krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia zvyčajne začína na 2. 3. deň po užití poslednej bielej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia. Spôsob podania: Perorálne použitie. **Kontraindikácie:** COC sa nemá používať, ak je prítomný niektorý z nižšie uvedených stavov. Pretože doteraz nie sú k dispozícii žiadne epidemiologické údaje s COC obsahujúcimi 17 $\beta$ -estradiol, na používanie Zoely sa majú aplikovať kontraindikácie pre COC obsahujúce etinylestradiol. Ak sa niektorý zo stavov prejaví prvýkrát počas používania Zoely, liek sa má okamžite vysadiť. Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok Zoely. Prítomnosť alebo anamnéza venózneho trombozy (hlboká venózna tromboza, pľúcna embólia). Prítomnosť alebo anamnéza arteriálnej trombozy (napr. infarkt myokardu) alebo prodrómne stavy (napr. prechodný ischemický záchvat, angína pectoris). Prítomnosť alebo anamnéza cerebrovaskulárnej príhody. Migréna s fokálnymi neurologickými symptómami v anamnéze. Prítomnosť závažného alebo mnohopočetného rizikového faktora/faktorov pre venózu alebo arteriálnu trombozu ako je: diabetes mellitus s vaskulárnymi symptómami, závažná hypertenzia, závažná dyslipoproteinémia; Dedičná alebo získaná predispozícia na venózu alebo arteriálnu trombozu, ako je rezistencia na aktívovaný proteín C (APC), nedostatok antitrombínu III, nedostatok proteínu C, nedostatok proteínu S, hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (protilátky antikardiolipínu, lupus anticoagulant). Pankreatitída, alebo pankreatitída v anamnéze, ak bola spojená so závažnou hypertriglyceridémiou. Prítomnosť alebo anamnéza závažného ochorenia pečene, kým sa hodnoty pečevých funkcií nevrátia do normálu. Prítomnosť alebo anamnéza nádorov pečene (benígnych alebo maligných). Známe alebo suspektné malignity, na ktoré pôsobia pohlavné steroidy (napr. pohlavných orgánov alebo prsníkov). Nediagnostikované vaginálne krvácanie. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.** Používanie ktorejkoľvek COC (vrátane Zoely) spôsobuje zvýšenie rizika venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s nepoužívaním. Zvýšené riziko VTE je najvyššie vždy počas prvého roku, keď žena používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu. Epidemiologické štúdie taktiež spájajú užívanie COC so zvýšeným rizikom arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu, prechodný ischemický záchvat). Riziko komplikácií arteriálnej tromboembólie alebo cerebrovaskulárnej príhody sa u používateľiek COC zvyšuje: s pribúdajúcim vekom, pri fajčení (so silnejším fajčením a pribúdajúcim vekom sa riziko naďalej zvyšuje, predovšetkým u žien vo veku nad 35 rokov. Ženám vo veku nad 35 rokov sa má dôrazne odporučiť nefajčiť, ak chcu používať COC); pri dyslipoproteinémii, pri obezite (index telesnej hmotnosti (body mass index) viac ako 30 kg/m<sup>2</sup>); pri hypertenzii; pri migréne; pri ochorení srdcovej chlopne; pri atrálnej fibrilácii; pri pozitívnej rodinnej anamnéze (arteriálna tromboza u súrodca alebo u rodiča v relatívne nízkom veku). Pri podozrení na dedičnú predispozíciu sa má žena pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek hormonálnej antikoncepcie poradiť s odborným lekárom. Dôvodom na okamžité prerušenie používania Zoely môže byť zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény počas používania COC (čo môže byť predzvesťou cerebrovaskulárnej príhody). V niektorých epidemiologických štúdiách bolo u dlhodobých používateľiek COC (> 5 rokov) hlásené zvýšenie riziko cervikálneho karcinómu, stále však pretrvávajúca neistota o rozsahu, v akom je tento nálež pripísateľný matúricim vplyvom sexuálneho správania a iných rizikových faktorov, ako je ľudský papilomavírus (HPV). O riziku cervikálneho karcinómu u používateľiek Zoely nie sú k dispozícii žiadne epidemiologické údaje. Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií zaznamenala, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania karcinómu prsníka u žien používajúcich COC. Zvýšené riziko postupne vymizne v priebehu 10 rokov od ukončenia používania COC. Ženy s hypertriglyceridémiou alebo jej výskytom v rodinnej anamnéze môžu mať pri používaní COC zvýšené riziko pankreatitídy. Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sa zriedkavé. Vzťah medzi používaním COC a klinickou hypertenziou sa nestanovil. Prerušenie používania COC môže byť nevyhnutné pri akútnej alebo chronickej poruche funkcie pečene, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia do normálu. Diabetičky sa majú počas užívania COC starostlivo pozorovať, predovšetkým v priebehu prvých mesiacov používania. Ženy majú byť poučené, že perorálna antikoncepcia ich nechráni pred infekciou HIV (AIDS) a inými pohlavne prenosnými chorobami. **Deti a dospievajúci:** Nie je známe, či je množstvo estradiolu v Zoely dostatočné na udržanie primeraných hladín estradiolu u dospievajúcich, obzvlášť na prírastok kostnej hmoty. **Interakcie: Vplyv iných liekov na Zoely** Interakcie medzi perorálnou antikoncepciou a liekmi indukujúcimi enzýmy môžu viesť k medzimestruálnemu krvácaniu a dokonca zlyhaniu antikoncepcie. Príklady liečiv, ktoré indukujú pečevé enzýmy, a preto vedú k zvýšenému klírensnu pohlavných hormónov, sú: fenyltón, fenobarbital, primidón, bosentan, karbamazepín, rifampicin a lieky alebo rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný a v menšej miere oxkartzepín, topiramát, felbamát a grizeofulvín. Aj inhibitory HIV proteázy s indukujúcim potenciálom (napr. ritonavir a nefinavir) a nukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (napr. nevirapín a efavirenz) môžu ovplyvniť hepatálny metabolizmus. **Vplyv Zoely na iné lieky** Perorálna antikoncepcia môže mať vplyv na metabolizmus iných liekov. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať interakciám s lamotrigínom. **Gravidita a laktácia:** Zoely nie je indikovaný počas gravidity. Ak počas užívania Zoely dôjde o gravidite, ďalšie užívanie sa má zastaviť. Malé množstvo antikoncepcných steroidov a/alebo ich metabolitov sa môžu vylučovať do materského mlieka, ale neexistuje žiadny dôkaz, že to nepriaznivo ovplyvňuje zdravie dieťaťa. COC môžu ovplyvniť dojčenie, pretože môžu znížiť množstvo a zmeniť zloženie materského mlieka. Preto sa používanie COC neodporúča, kým dojčiaci matka úplne neodstavila svoje dieťa a ženám, ktoré chcú dojčiť, sa má navrhnúť alternatívna metóda antikoncepcie. **Nežiaduce účinky:** Na hodnotenie bezpečnosti Zoely sa použilo šesť multicentrických klinických skúšaní s trvaním až jeden rok. Celkovo bolo zaregistrovaných 3 434 žien vo veku 18-50 rokov, ktoré ukončili 33 828 cyklov. Veľmi časté nežiaduce reakcie ( $\geq$  1/10): akné, abnormálne krvácanie z vysadenia, časté nežiaduce reakcie ( $\geq$  1/100 až < 1/10): znížené libido, depresia/depresívna nálada, zmenená nálada, bolesť hlavy, migréna, nauzea, metrorágia, menorágia, bolesť prsníka, bolesť parvy, zvýšenie hmotnosti. Ostatné nežiaduce účinky boli pozorované pri nižších frekvenciách. **Uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Balenie:** Blister obsahujúci 28 filmom obalených tabliet (24 bielych filmom obalených tabliet a 4 žlté filmom obalené tablety). Veľkosti balenia: 28 a 84 (3 x 28) filmom obalených tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Theramec S.r.l., Via Messina 38, 20154 Milano, Taliansko. **Registračné čísla:** EU/1/11/690/001, EU/1/11/690/002, **Dátum revízie textu:** November 2011

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

Pred predpísaním si prosím preštudujte Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Literatúra: 1. Dhont M. History of oral contraception. Eur J Contracept/Reprod Health Care. 2010;15(S2):S12-S18.



Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

Všetky práva vyhradené.

Merck Sharp & Dohme, s.r.o., so sídlom Mlynské nivy 43,

Bratislava 821 09

02-2015-WOMN-1071572-0000

Dátum vypracovania: február 2013



## Z KLINICKEJ PRAXE

Následne sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 nielen v pečeni, ale aj v čreve, lebo sa prevažne vo forme svojich metabolitov vylučuje žľazou, hlavne estron sa konjuguje a podlieha enterohepatálnej cirkulácii. Biologický polčas je vysoko variabilný a v prípade intravenózneho podania zodpovedá  $3,6 \pm 1,5$  hodine<sup>3</sup>.

### KLINICKÉ SKÚSENOSTI S E2

E2 je teraz po prvý raz k dispozícii vo forme fixnej kombinácie s antigonádotropne a dlhodobo pôsobiacim nomegestrol acetátom (NOMAC) v monofázickom prípravku Zoely, indikovaným ako perorálne kontraceptívum. Ide tak vôbec o prvé kontraceptívum obsahujúce takúto estrogénnu zložku<sup>4,5</sup>. Prípravok sa užíva nepretržite počas celého menštruačného cyklu, z čoho 24 tabletiiek obsahuje konštantnú koncentráciu oboch obsiahnutých látok (2,5 mg nomegestrolu acetata a 1,5 mg estradiolum vo forme hemihydrátu) a ostatné 4 tabletky obsahujú placebo.

V jednej z doteraz najrozsiahlých klinických štúdií sa porovnávala účinnosť NOMAC/E2 (2,5 mg/1,5 mg; n = 1 591) s kombináciou drospirenon/ethinylestradiol DRSP/EE (3 mg/30 µg; n = 535) v zmysle účinnosti, kontroly cyklu a bezpečnosti; sekundárne sa hodnotil vplyv na výskyt akné. Štúdie sa zúčastnili ženy vo veku 18 – 50 rokov a sledovali sa počas 13. cyklov. Zistené hodnoty Pearlovho indexu pri NOMAC/E2 a DRSP/EE boli 0,38 a 0,81 u žien mladších ako 35 rokov a 0,31 a 0,66 v rámci celého hodnoteného súboru žien. Nielen, že v oboch prípadoch bola ich hodnota nižšia v prospech kombinácie NOMAC/E2, ale pozorovalo sa tu aj kratšie a slabšie očakávané krvácanie zo spádu. Krvácanie počas cyklu alebo špinenie bolo vzácné v oboch ramenách štúdie, avšak nižšie pri užívaní kombinácie NOMAC/E2 (obrázok 1). Zaznamenaný výskyt nežiaducich účinkov sa medzi obidvomi skupinami žien nelíšil<sup>1</sup>.

Kombinácia NOMAC/E2 vykazuje len zanedbateľný alebo nulový váhový prírastok, len minimálne ovplyvňuje hodnotu krvného tlaku alebo denzitu kostnej hmoty. Metabolizmus sacharidov, hemostáza a metabolizmus lipidov na základe dostupných pozorovaní zostávajú neovplyvnené. Z hľadiska obnovenia pôvodnej činnosti ovárií je dôležité rýchle obnovenie ich ovulačnej aktivity po vysadení<sup>6</sup>.

Priaznivé výsledky sa dosiahli i v randomizovanej otvorenej multicentrickej štúdií (n = 2 281), v ktorej ženy v reprodukčnom veku pravidelne užívali, podobne ako vo vyššie uvedenej štúdií, kombináciu NOMAC/E2 alebo DRSP/EE, a to opäť počas 13. cyklov. Zistené hodnoty Pearlovho indexu boli opäť nižšie v prospech kombinácie NO-

MAC/E2, a síce 1,27 vs. 1,89 u žien vo veku od 18 do 35 rokov, s čím koreloval nižší výskyt otehotnenia za sledované obdobie, a to 1,22 vs. 1,82. Ženy užívajúce kombináciu NOMAC/E2 opisovali kratšie, slabšie, prípadne aj chýbajúce krvácanie zo spádu a v obidvoch skupinách sa pozorovalo zmenšenie intenzity akné<sup>7</sup>.

### ZÁVER

S odstupom viac ako 50 rokov od celosvetovo prvého podania anti-koncepcnej tabletky sa cez postupnú modifikáciu estrogénnej zložky v zmysle postupného zavrhnutia mestranolu a redukcie dávky ethinylestradiolu v rámci liekovej evolúcie dostávame cez estradiol valerát až na samotný začiatok, t.j. k prirodzenému estradiolu, ktorý spoločne s NOMAC vo fixnej kombinácii zabezpečuje nielen vysokú účinnosť, ale aj priaznivý bezpečnostný profil.

### LITERATÚRA

1. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17beta-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur.J.Contracept.Reprod.Health Care* 2011; 16: 430-443.
2. Slíva J. Kapitola 1: Metabolizmus estrogénů a jejich receptory. In: *Hyperestrogenní stavy v gynekologii*, 1st Edition, eds Kučera E, Fait T, Praha: Maxdorf, 2011: 10-17.
3. Alsina J. After 50 years of ethinylestradiol, another oestrogen in combined oral contraceptives. *Eur.J.Contracept.Reprod.Health Care* 2010; 15 Suppl 2: S9-11.
4. Lello S. Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs* 2010; 70: 541-559.
5. Yang LP, Plosker GL. Nomegestrol acetate/estradiol: in oral contraception. *Drugs* 2012; 72: 1917-1928.
6. Debski R, Kotarski J, Paszkowski T et al. [Oral combined hormonal contraception containing nomegestrol acetate and 17beta-oestradiol-the statement of Polish Gynecological Society Experts Group]. *Ginekol.Pol.* 2012; 83: 316-318.
7. Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17beta-estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119: 989-999.

## EDUKAFARM

v spolupráci so SLK  
vás pozýva na seminár

## INPED jar 2013

### Novinky z pediatickej praxe

- Urobme niečo pre náš nos! Zbytočnosť alebo nutnosť?
- Manažment liečby horúčky a bolesti u detí
- Črevný diskomfort a možnosti jeho ovplyvnenia v praxi pediatra
- Nočná mora rodičov – dojčenská kolika
- Kanamycín a zápalý očí u detí a novorodencov
- Úloha horúčka pri liečbe a prevencii civilizačných chorôb

4.4.2013 – Banská Bystrica, Hotel Lux, Nám. Slobody 2  
9.4.2013 – Žilina, Hotel Slovakia, Nám. Ľ. Štúra 2  
10.4.2013 – Košice, Hotel Hilton, Hlavná 1  
11.4.2013 – Bratislava, City Hotel Bratislava, Seberínho 9

Vašu účasť potvrdte telefonicky (02/44 630 400), faxom (02/44 630 401), e-mailom: [seminar@edukafarm.sk](mailto:seminar@edukafarm.sk) alebo na našej webovej stránke [www.edukafarm.sk](http://www.edukafarm.sk)

## POZVÁNKA NA SEMINÁR



# ZÁKLADNÉ ASPEKTY DIAGNOSTIKY A LIEČBY BENÍGNEJ PROSTATICKEJ HYPERPLÁZIE

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie FNŠP Skalica

*Benígna prostatická hyperplázia (BPH) je najčastejším benígnym nádorom u mužov a jej incidencia je vekovo závislá. Aj keď BPH nepatrí medzi život ohrozujúce ochorenia, jej klinická manifestácia vo forme symptómov dolných močových ciest (tzv. LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms) znižuje kvalitu života pacientov. Etiológia BPH nie je dokonale preskúmaná, je ovládaná endokrinne a predpokladá sa jej multifaktoriálny pôvod. Za známe etiopatogenetické faktory podmieňujúce vznik BPH sa pokladá vek pacienta (resp. proces starnutia). Článok rekapituluje súčasné možnosti diagnostiky a liečby (konzervatívnej i chirurgickej) BPH. Absolútne indikácie chirurgickej liečby BPH sú: recidivujúca infekcia močových ciest, opakovaná retencia moču, recidivujúca hematuria nereagujúca na medikamentóznú liečbu inhibítormi 5 alfa reduktázy, renálna insuficiencia v dôsledku BPH a cystolitiáza. V minulosti sa predpokladalo, že príznaky dolných močových ciest (LUTS) súvisia priamo, alebo nepriamo s BPH, s benígnym zväčšením prostaty (BPE – Benign Prostate Enlargement) alebo s benígnou obštrukciou prostaty (BPO (Benign Prostate Obstruction)). Avšak niekedy je zložité, až takmer nemožné, nájsť priamu súvislosť medzi LUTS a BPH. Posledné vedomosti a vývoj naznačujú, že nie všetky príznaky močového mechúra u starších mužov musia nevyhnutne súvisieť s BPH (BPH – LUTS), ale môžu byť spôsobené močovým mechúrom (hyperaktivita detruzora – hyperaktívny močový mechúr (OAB – Overactive Bladder), prípadne hypoaktivita detruzora) alebo obličkami (nočná polyúria) a aj inými stavmi. Súčasný rozvoj farmakológie umožňuje kvalitnú liečbu, ktorá zlepšuje príznaky BPH a znižuje počet pacientov indikovaných k chirurgickému výkonu.*

## ÚVOD A TERMINOLÓGIA

Benígna prostatická hyperplázia (BPH = nezhubné zväčšenie prostatickej žľazy) je jedným z najčastejších nezhubných ochorení, ktoré postihuje mužskú populáciu – 40% prevalencia u päťdesiatnikov, 50% u 50 – 60 ročných mužov, 60% u 60 – 70 ročných a až 90% výskyt u jedincov starších ako 80 rokov. BPH môže viesť ku zväčšeniu objemu prostatickej žľazy (tzv. BPO – Benign Prostatic Enlargement), ku obštrukcii dolných močových ciest (tzv. BPO – Benign Prostatic Obstruction) a/alebo ku príznakom dolných močových ciest (tzv. LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms). LUTS je nešpecifický termín pre príznaky, ktoré môžu súvisieť s poruchou (dysfunkciou) dolných močových ciest (tab. 1), (obr. 1). Hyperaktívny močový mechúr (OAB – Overactive Bladder) bol r. 2002 definovaný ako komplex príznakov urgencie (= nutkania) s alebo bez urgentnej (= nutkavej) inkontinencie moču (UUI – Urge Urinary Incontinence), obvykle s polakizúriou (močenie viac ako 7-krát za deň) a noktúriou (močenie jeden alebo viackrát v noci), ak sa nevyskytujú iné faktory, ktoré tieto symptómy môžu spôsobiť (napr. infekcia močových ciest, nádory/ kamene močového mechúra a pod. ). Príznaky vyprázdňovania moču sú typické pre mužov s BPH a symptómy uskladňovania moču sú signálom prítomnosti OAB. 46,2% zo 4,2 miliardy dospelých (≥ 20 rokov) populácie vo svete je postihnutých, alebo malo skúsenosť s nejakou formou príznakov dolných močových ciest. LUTS, ktoré obťažujú svojho nositeľa sa vyskytujú približne u 30 % mužov starších ako 65 rokov.

## ETIOLÓGIA A PATOGENÉZA BENÍGNEJ PROSTATICKEJ HYPERPLÁZIE

Etiológia (príčina vzniku) BPH nie je dokonale preskúmaná. Predstojná žľaza je pod vplyvom endokrinného systému a pre vývoj BPH sa predpokladá uplatnenie viacerých faktorov. Za známe etiopatogenetické faktory podmieňujúce vznik BPH sa predpokladá vek pacienta (resp. proces starnutia) pri súčasnej normálnej tvorbe testosterónu semenníkmi. Ako podporné faktory sa pri vzniku BPH uplatňujú rastové faktory, spôsob výživy (príjem cholesterolu, resp. fytoestrogénov) a tiež dedičná predispozícia

a etnické vplyvy. Chronické stavy ako hypertenzia a diabetes mellitus sa v poslednom období dávajú čoraz častejšie do súvislosti s klinickou BPH.

Proliferácia (zmoženie) tkaniva prostaty môže zapríčiniť obštrukciu (prekážku) na úrovni krčka močového mechúra (BOO – Bladder Outlet Obstruction), ktorá sa bežne klinicky prejaví ako LUTS, hyperaktívny močový mechúr (OAB – Overactive Bladder), nekompletné vyprázdnenie močového mechúra a niekedy aj ako akútna retencia moču (AUR – Acute Urinary Retention) (obr. 2). Na vývoji obštrukcie (prekážky) pri BPH sa spolupodieľajú dve zložky: 1. tzv. statická (sprostredkovaná účinkom zvýšeného objemu prostaty) a tiež aj tzv. dynamická zložka (pretože už dávnejšie bolo dokázané, že kontrakcia hladkej svaloviny prostaty je sprostredkovaná tzv. sympatikovým nervovým systémom cez alfa-1 adrenoreceptory). Hlavný vnútrobun- kový mužský pohlavný hormón zodpovedný za reguláciu rastu prostatickej žľazy je dihydrotestosterón (DHT). Avšak na symptomatológii dolných močových ciest pri BPH sa spolupodieľa aj močový mechúr. Hlavným prenášačom nervových vzruchov (tzv. neurotransmitterom) v močovom mechúre je acetylcholín, ktorý stimuluje muskarínové (M) receptory na povrchu hladkých svalových buniek močového mechúra (tzv. detruzora). Je známych 5 podtypov M receptorov; z toho M<sub>2</sub> a M<sub>3</sub> podtypy sú prítomné v detruzore. Hoci väčšinu (približne 80 %) receptorov v močovom mechúre tvorí subtyp M<sub>2</sub> a len 20 % podtyp M<sub>3</sub>; práve M<sub>3</sub> receptory sa podieľajú na kontrakcii svaloviny detruzora u zdravých ľudí. Úloha M<sub>2</sub> podtypu zostáva zatiaľ neobjasnená. Avšak bolo dokázané, že u chorých jedincov (napr. s neurogénou dysfunkciou močového mechúra, alebo s obštrukciou výpuste mechúra) sa na kontrakcii podieľajú aj M<sub>2</sub> receptory.

## DIAGNOSTIKA BENÍGNEJ PROSTATICKEJ HYPERPLÁZIE

Medzi odporúčané vyšetrenia u mužov s BPH patria: 1. podrobná anamnéza (vrátane využitia dotazníkov – napr. IPSS /International Prostate Symptom Score/: získané skóre sa môže pohybovať od 0 do 35 bodov; príznaky so skóre 0 – 7 sa hodnotia ako mierne, 8 – 19 ako stredne závažné a 20 – 35 ako závažné (tab. 2). Ďalšie dotazníky sú zamerané napr. na súčasnú prítomnosť OAB – napr. mikčný denník dáva jasný prehľad nielen o frek-



vencii mikcií cez deň/ v noci a o vymočených objemoch moču, ale súčasne informuje lekára aj o pitnom režime pacienta, **2. fyzikálne vyšetrenie** zahŕňajúce digitálne rektálne vyšetrenie (DRV = vyšetrenie prostaty cez konečník ukazovákou vyšetrujúceho lekára) na zhodnotenie veľkosti/ konzistencie prostatickej žľazy a prípadné vylúčenie karcinómu prostaty (KP) a základné neurologické vyšetrenie, **3. stanovenie sérovej hodnoty PSA** (prostatického špecifického antigénu = marker napomáhajúci rozlíšenie BPH od rakoviny /karcinómu/ prostaty /KP/) a **kreatinínu** (na zhodnotenie funkcie obličiek), **4. vyšetrenie moču** (na vylúčenie infekcie močových ciest, karcinómu (rakoviny) močového mechúra a pod.), **5. prietokové meranie (uroflowmetria** – stanovenie „sily“ prúdu moču pri močení do špeciálneho prístroja, **6. zhodnotenie postmikčného reziduálneho moču** (= moč, ktorý zostáva v močovom mechúre po kompletnom vymočení: robí sa najčastejšie ultrasonograficky) – väčší objem (> 200 ml) zvyškového moču po vymočení signalizuje poruchu funkcie dolných močových ciest a menej priaznivý efekt následnej liečby.

Medzi tzv. **voliteľné vyšetrenia** patria: urodynamické tlakovo-prietokové meranie (na vylúčenie napr. tzv. neurogénneho močového mechúra), endoskopia – uretrocystoskopia (najmä na oddiferencovanie nádorov dolných močových ciest), ultrasonografické zobrazenie horných močových ciest (na vylúčenie napr. hromadenia moču v obličkách – tzv. hydronefrózy a možnej nedostatočnosti vo funkcii obličiek /tzv. renálnej insuficiencie/ v dôsledku BPH), transrektálna ultrasonografia prostaty (TRUSP = sonografické zobrazenie prostatickej s využitím špeciálnej ultrazvukovej sondy zavedenej do konečníka pacienta) a podobne.

### MOŽNÉ KOMPLIKÁCIE BENÍGNEJ PROSTATICKEJ HYPERPLÁZIE

BHP môže byť príčinou **viacerých komplikácií** – napr. tvorba kameňov v močovom mechúre, opakované infekcie močových ciest, tvorba výdutín steny močového mechúra, prítomnosť makroskopickej hematurie poškodenie funkcie obličiek až vznik chronickej obličkovej nedostatočnosti a pod. (tab. 3).

### DIFFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA BENÍGNEJ PROSTATICKEJ

U pacientov s BPH (často býva spojenie s hyperaktívnym močovým mechúrom – OAB /Overactive Bladder/) je vždy dôležité a potrebné **vylúčiť aj iné možné príčiny LUTS**, ako sú karcinóm prostaty, konkrementy v močovom systéme, striktúra močovej rúry, zápaly dolných močových ciest, karcinóm močového mechúra, neurogénny močový mechúr a pod. (tab. 4).

### LIEČBA BENÍGNEJ PROSTATICKEJ HYPERPLÁZIE

**SPÔSOBY LIEČBY BPH** sú konzervatívne a chirurgické (tab. 5). Ciele liečby BPH sú: rýchle a dlhodobé zlepšenie príznakov dolných močových ciest, prevencia progresie (komplikácií) BPH (zníženie rizika vzniku akútnej retencie moču a potreby chirurgickej korekcie BPH, prevencia: vzniku konkrementov a divertiklov v močovom mechúre, chronickej retencie moču s možným zlyhaním obličiek, infekcie močových ciest, makroskopickej hematurie, redukcia objemu prostaty a pod.). Pri výbere liečby BPH sa berie do úvahy viacero faktorov: vek, súbežné ochorenia, kvalita života a kvalita spánku postihnutého muža, sexuálne zdravie, riziko progresie ochorenia, preferencie pacienta, ekonomické aspekty a dostupnosť liečby a podobne.

**Spôsoby liečby BPH sa za posledných 20 rokov výrazne zmenili v prospech jednak medikamentóznej terapie a súčasne sa do klinickej praxe presadili menej invazívne spôsoby chirurgického riešenia. Základ konzervatívnej liečby BPH predstavujú dve skupiny medikamentov – alfablokátory a inhibítory 5-alfa reduktázy. Rozvoj farmakoterapie umožnilo**

poznatie, že na priesvit prostatickej časti močovej rúry má väčší vplyv zvýšená aktivita sympatického nervového systému ako mechanický útlak močovej rúry zväčšenou prostatou. Práve tonus nervového systému je možné ovplyvniť **alfa blokátormi**, ktorých pozitívny účinok nastupuje veľmi rýchlo (do 4 – 14 dní od prvej aplikácie). Ďalšia skupina liekov **inhibítory 5-alfa reduktázy** zase dokáže zmenšiť až o tretinu objemovo väčšie (viac ako 40 gramov) prostaty – účinok tejto skupiny liekov sa však prejaví až po niekoľkých mesiacoch. Preto u mužov s ťažkosťami pri močení a s väčšími prostatami sa výhodne uplatňuje **kombinácia alfa-blokátorov s inhibítormi 5-alfa reduktázy** (tab. 6). V niektorých krajinách sa ešte stále využíva aj liečba **rastlinnými extraktmi (tzv. fytooterapia)**.

**Operačná liečba BPH sa dnes vykonáva najmä endoskopicky. Vo všeobecnosti nie sú pochybnosti o chirurgickej liečbe BPH, ak sú u pacienta prítomné absolútne indikácie na takýto postup** (tab. 7). Avšak u 50 – 70 % pacientov sa ochorenie neprejaví absolútnymi indikáciami, ale iba subjektívnymi príznakmi postihnutosť dolných močových ciest. Na liečbu tejto skupiny pacientov sú protichodné názory. Chirurgické riešenie BPH by malo byť uvážené aj u mužov so stredne závažnými/ závažnými a obťažujúcimi LUTS, ktoré sa nezlepšili po konzervatívnej liečbe (vrátane farmakoterapie), alebo aj u tých, ktorí odmietajú dlhodobú medikamentóznou liečbu a dožadujú sa aktívnejšieho postupu.

**Transuretrálna resekcia prostaty (TURP)** predstavuje v súčasnosti **zlatý štandard chirurgickej liečby BPH**. Pri TURP sa hyperplastické tkanivo odstraňuje elektrickou slučkou endoskopu (resektora) zavedeného cez močovú rúru do jej prostatickej časti (obr. 3). Dnes sa už používajú aj moderné (bipolárne) techniky resekcii (s využitím plazmakinetickéj energie – PlazmaKinetic®) s ešte vyššou efektívnosťou a s prespechom pre pacienta.

**Transuretrálna incízia prostaty (TUIP)** by mala byť použitá u mužov s menšími prostatami (< 30 g) a bez prítomnosti zväčšeného stredného laloka predstojnej žľazy.

**Transvezikálna (otvorená) prostatektómia (OPE)** je indikovaná u pacientov s veľkými prostatami (> 80 až 100 g), najmä ak je súčasne prítomná objemná cystolitiáza (kameň v močovom mechúre väčší ako 3 – 4 cm), alebo veľké divertikulum steny močového mechúra.

**Transuretrálna elektrovaporizácia prostaty (TUEVP)** využíva klasický resektor, v ktorom je štandardná slučka nahradená valčekovou vrúbkovanou elektródou. Vysoké hodnoty prúdu spôsobujú tepelnú vaporizáciu tkaniva s následným vytvorením dutiny v prostatickej časti močovej rúry ktorú pôvodne obklopovala prostata.

**Všetky tieto vyššie spomenuté chirurgické spôsoby liečby (TURP, TUIP, OPE a TUEVP) sú subjektívne i objektívne oveľa efektívnejšie v porovnaní s konzervatívnou, alebo minimálne invazívnou terapiou BPH. V poslednej dobe boli zaznamenané sľubné výsledky pri využití laserovej techniky u mužov s BPH. Spôsob liečby určuje ošetrojúci lekár – urológ po dostatočnom objasnení svojho postupu liečenému jedincovi. Muži liečení pre BHP musia byť pravidelne sledovaní!**

### ZÁVERY

Ochorenia prostatickej žľazy (BHP, KP, prostatitída) sú veľmi frekventované v dnešnej mužskej populácii a väčšinou sa prejavujú ťažkosťami pri močení (tzv. príznaky dolných močových ciest - LUTS). **Súčasným moderným diagnostickým postupom predstavujú len minimálnu záťaž (fyzickú či psychickú) pre postihnutých mužov.** Prevažujúcu chirurgickú liečbu BPH v minulosti nahradila medikamentóznou liečbou, najmä u pacientov s miernymi a stredne ťažkými príznakmi. Bolo dokázané, že primeraná medikamentózna te-



rapia BPH znižuje potrebu operačného riešenia benígnej zväčšenej prostatickej žľazy. **KP je závažné – život ohrožujúce ochorenie, ktoré je možné dostatočne efektívne riešiť len pri jeho včasnom zistení. Rozhodujúca je aktívna spolupráca praktických lekárov, urológov a primerane informovaných pacientov.**

**Tab. 1.** Príznaky dolných močových ciest, ktoré môžu byť prítomné u mužov s benígnou prostatickou hyperpláziou

USKLADŇOVACIE PRÍZNAKY	VYPRÁZDŇOVACIE PRÍZNAKY	POSTMIKČNÉ PRÍZNAKY
<ul style="list-style-type: none"> <li>● urgencia*</li> <li>● zvýšená denná frekvencia močenia**</li> <li>● noktúria***</li> <li>● urgentná inkontinencia moču</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● oneskorený štart močenia</li> <li>● slabý prúd moču</li> <li>● prerušovaný prúd moču</li> <li>● tlačenie pri močení</li> <li>● terminálne odkvapkávanie moču</li> <li>● „roztrieštený“ prúd moču</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● odkvapkávanie moču dlhšiu dobu po vymočení sa</li> <li>● pocit nekompletného vyprázdnenia močového mechúra</li> </ul>

\*prudké a naliehavé, niekedy až bolestivé nutkanie na močenie, ktorému postihnúť musia čo najrýchlejšie vyhovieť, pretože močenie nedokážu oddialiť

\*\*≥ 7 močení počas dňa

\*\*\* močenie jeden a viac ráz počas spánku

**Tab. 2.** Dotazník IPSS (International Prostate Symptom Score) (Medzinárodná stupnica prostatických symptómov)

Odpovediam na otázky sú priradené body od 0 do 5

Klasifikácia príznakov pri močení:

0 – 7 (mierne symptómy); 8 – 19 (stredné symptómy); 20 – 35 (ťažké symptómy)

Kvalita života posúdená len jednou otázkou: odpovede sa pohybujú od „výborne“ po „nezniesiteľne“ (alebo od 0 do 6)

**Tab. 3.** Možné komplikácie benígnej prostatickej hyperplázie a základné vyšetrenia na ich zistenie

	Vôbec nie	Asi v jednom z piatich prípadov	Menej ako v polovici prípadov	Asi v polovici prípadov	Vo vyše polovici prípadov	Takmer vždy	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov mali po vymočení pocit nevyprázdneného mechúra ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov museli močiť skôr ako o dve hodiny po predchádzajúcom vymočení ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov pozorovali, že ste močenie niekolkokrát prerušili a znovu začali ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov močenie len s ťažkosťami oddialili ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov mali slabý prúd moču ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov museli pred začatím močenia tlačiť ?	0	1	2	3	4	5	
Kolkokrát v priebehu posledných štyroch týždňov ste museli v noci kvôli močeniu vstávať ? (priemerne za noc)	Vôbec nie	Raz	Dva razy	Tri razy	Štyri razy	Päť ráz a viac	
<b>Hodnotenie kvality života podľa ťažkosti:</b> Ako by ste sa cítili, keby ste mali mať v budúcnosti rovnaké ťažkosti s močením ako v súčasnosti ?	Výborne	Dobre	Prevažne dobre	Striedavo	Prevažne zle	Zle	Nezniesiteľne
	0	1	2	3	4	5	6

MOŽNÉ KOMPLIKÁCIE BPH	VYŠETRENIA POTREBNÉ NA ICH DIAGNOSTIKU
Infekcia močových ciest	anamnéza, vyšetrenie moču (dipstick*)
Hematúria	anamnéza, vyšetrenie moču (dipstick)
Postmikčný reziduálny moč	(USG) stanovenie objemu postmikčného rezídua
Retencia moču	(USG) stanovenie objemu postmikčného rezídua (> 300 ml)
Kamene v močovom mechúre	USG močového mechúra
Výdutiny (divertikly) močového mechúra	USG močového mechúra
Obojstranná hydronefróza	USG obličiek
Renálna insuficiencia v dôsledku BPO	stanovenie: sérovej hodnoty kreatinínu, klírens kreatinínu

BPH – benígna prostatická hyperplázia

\*vyšetrenie moču papierikovou metódou, USG – ultrasonografia

**Tab. 4.** Diferenciálna diagnostika benígnej prostatickej hyperplázie

UROLOGICKÉ PRÍČINY	INÉ AKO UROLOGICKÉ PRÍČINY
<ul style="list-style-type: none"> <li>● KARCINÓM PROSTATY!</li> <li>● prostatitída</li> <li>● karcinóm močového mechúra</li> <li>● cystitída (vrátane intesciálnej cystitídy, tbc, ...)</li> <li>● kamene (konkrementy) močového mechúra</li> <li>● skleróza krčka močového mechúra</li> <li>● striktúra (zúženina) močovej rúry</li> <li>● výdutina (divertikul) močovej rúry</li> <li>● kamene močovej rúry</li> <li>● karcinóm močovej rúry</li> <li>● uretritída</li> <li>● iné</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● neurogénne poruchy močového mechúra (napr. pri Parkinsonovej chorobe, skleróze multiplex, cievnej mozgovej príhode, úrazy miechy a pod. )</li> <li>● ischemická choroba srdca („insuficiencia pravého srdca“ – kongestívne zlyhanie srdca)</li> <li>● diabetes mellitus</li> <li>● diabetes insipidus</li> <li>● nádory v malej panve</li> <li>● nadmerný príjem tekutín</li> <li>● iné</li> </ul>



Tab. 5. Spôsoby liečby benígnej prostatickej hyperplázie

1. **Sledovanie pacienta** (pri minimálnych príznakoch)
2. **Medikamentózna liečba** (alfablokátory /AB/, inhibítory 5 alfa reduktázy /I-5AR/, kombinácie liekov /AB + I-5AR, alebo AB + anti-muskariniká/, fytopreparáty /?, ...)
3. **Nechirurgická minimálne invazívna liečba** (TUMT, TUNA, HIFU, prostatické stenty, ...)
4. **Chirurgická liečba** (TUIP, TURP, OPE, TUEVP, laserová prostatektómia: VLAP, ILC, Holmium, KTP, ... a pod. )
5. **Nové techniky** (TUR s využitím plazmakinetickej energie v solnom prostredí /PlasmaKinetic®, chemoablácia prostaty /TEAP/, WIT, BoNTA a pod.)
6. **Obsolentné (zastarané) techniky\*** (napr. dilatácia balónikom a pod.)

AB – alfablokátor

I-5AR – inhibítor 5-alfa reduktázy

TUIP – transuretrálna incízia prostaty

TURP – transuretrálna resekcia prostaty

OPE – otvorená (transvezikálna) prostatektómia

TUEVP – transuretrálna elektroaporizácia prostaty

TUMT – transuretrálna mikrovlnová terapia (transurethral microwave therapy)

TUNA – transuretrálna ihlová ablácia prostaty (transurethral needle ablation)

HIFU – cieleňý ultrazvuk vysokej intenzity (high intensity focused ultrasound)

VLAP – vizuálna laserová ablácia prostaty (visual laser ablation of prostate)

ILC – intersticiálna laserová koagulácia (interstitial laser coagulation)

KTP – kálium titanyl fosfátový laser

TEAP – transuretrálna ablácia prostaty etanolom (transurethral ethanol ablation of prostate)

WIT – vodou indukovaná termoterapia (water induced thermotherapy)

BoNTA – injekcia botulinum neurotoxínu typu A (botulinum neurotoxin type A injection)

\*dnes sa už neodporúčajú v liečbe benígnej prostatickej hyperplázie

Tab. 6. Základné farmakokinetické vlastnosti a štandardné dávkovanie alfablokátorov a inhibítorov 5 – alfa reduktázy povolených v Európe na liečbu príznakov benígnej prostatickej hyperplázie

ALFABLOKÁTORY	T <sub>max.</sub>	T <sub>1/2</sub>	ODPORÚČANÁ DENNÁ DÁVKA
Alfuzosín IR	1, 5	4 – 6 h	3 x 2, 5 mg
Alfuzosín SR	3	8 h	2 x 5 mg
Alfuzosín XL	9	11 h	1 x 10 mg
Doxazosín IR	2 – 3	20 h	1 x 2 – 8 mg
Doxazosín GITS	8 – 12	20 h	1 x 4 – 8 mg
Silodosín	2, 5	11 – 18 h	1 x 4 – 8 mg
Tamsulosín MR	6	10 – 13 h	1 x 0, 4 mg
Tamsulosín OCAS	4 – 6	14 – 15 h	1 x 0, 4 mg
Terazosín	1 – 2	8 – 14 h	1 x 5 – 10 mg
INHIBÍTORY 5-ALFA REDUKTÁZY			
Dutasterid	1 – 3	3 – 5 týždňov	1 x 0, 5 mg
Finasterid	2	6 – 8 h	1 x 5 mg

T<sub>max.</sub> – čas do maximálnej koncentrácie lieku v plazme

T<sub>1/2</sub> – čas do polovičnej eliminácie lieku

IR – immediate release (okamžité uvoľnenie)

SR – sustained release (udržiavajúce uvoľnenie)

GITS – gastrointestinal therapeutic system

(gastrointestinálny terapeutický systém)

MR – modified release (upravené uvoľnenie)

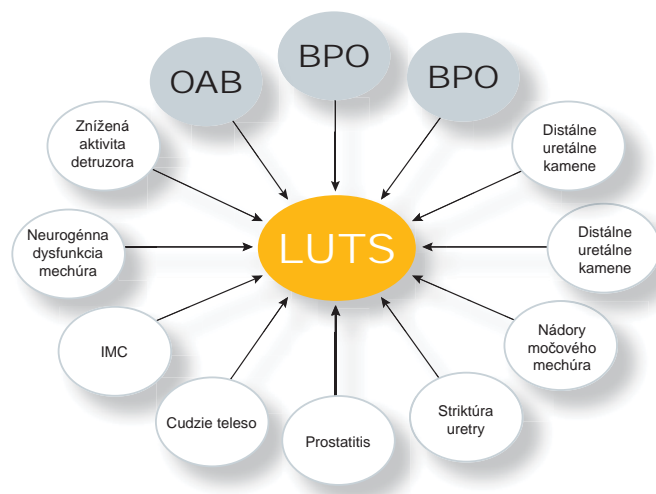
OCAS – oral controlled absorption system

(orálny kontrolný absorpčný systém)

Tab. 7. Absolútne indikácie na chirurgickú liečbu u pacientov s benígnou prostatickou hyperpláziou (t. j. stavy, keď je chirurgické riešenie BPH nevyhnutné)

- neschopnosť močiť (retencia moču)
  - nedostatočnosť (zlyhanie, insuficiencia) obličiek spôsobená BPH
  - opakovaná (recidivujúca) jednoznačne viditeľná (makroskopická) prítomnosť krvi v moči (hematúria)
  - kamene (konkrementy) v močovom mechúre
  - opakovaná (recidivujúca) infekcia močových ciest
  - výdutina (divertikul) steny močového mechúra
- BPH – benígna prostatická hyperplázia

Obr. 1. Multifaktoriálna etiológia príznakov dolných močových ciest (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms): mikčné príznaky môžu byť spôsobené viacerými príčinami



LUTS – príznaky dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms)

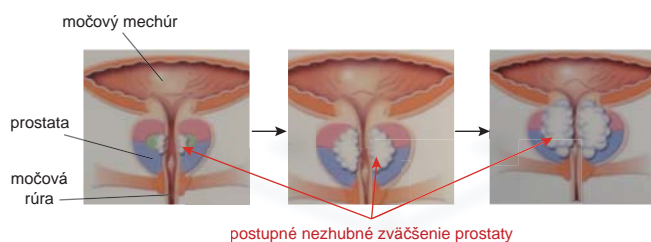
BPO – benígna prostatická obštrukcia

OAB – hyperaktívny močový mechúr (overactive bladder)

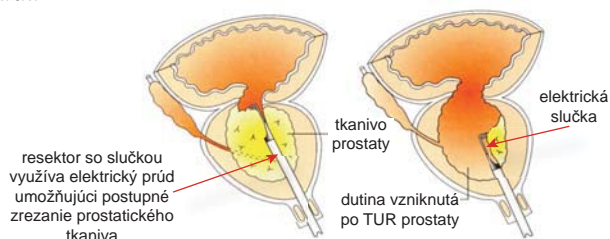
NP – nočná polyúria

IMC – infekcie močových ciest

Obr. 2. Mechanizmus vzniku ťažkostí v dôsledku benígnej prostatickej hyperplázie



Obr. 3. Transuretrálna resekcia prostaty (TUR) pre benígnu prostatickú hyperpláziu



LITERATÚRA U AUTORA



# Krok vpred v manažmente BPH

## Od začiatku pretrvávajúci rozdiel



Znižuje riziko akútnej retencie moču (AUR) a chirurgického zákroku u pacientov so stredne ťažkými až ťažkými symptómami BPH so známami klinickej progresie.<sup>\*†1,2</sup>

Od začiatku...

**DUODART®**   
(dutasteride/tamsulosin HCl) kapsuly

### Duodart 0,5 mg/0,4 mg tvrdé kapsuly

#### Skrátená informácia o lieku:

**Držiteľ registračného rozhodnutia:** GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava, Slovenská republika. **Zloženie:** každá tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg dutasteridu a 0,4 mg tamsulozíniumchloridu (čo zodpovedá 0,367 mg tamsulozínu). **Pomocné látky:** Obal tvrdej kapsuly: hypromelóza, karagén (E407), chlorid draselný, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), oranžová žil (E110), karnaubský vosk, kukuričný škrob. Obsah mäkkej kapsuly s dutasteridom: monoglyceridy a diglyceridy oktanovej/dekánovej kyseliny, butylhydroxytoluén (E321). Obal mäkkej kapsuly: želatína, glycerol, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), stredne nasýtené triacylglyceroly, lecitín. Pelety tamsulozínu: mikrokryštalická celulóza, kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu 1:1 disperzia 30 percent (obsahuje aj polysorbát 80 a laurylsulfát sodný), mastenec, trietylciatrat. Čierny atrament (SW-9010 alebo SW-9008): šelak, propylénglykol, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný (len v čiernom atramente SW-9008). **Farmakoterapeutická skupina:** antagonisti alfa-adrenergických receptorov. ATC kód: G04CA52. **Terapeutické indikácie:** Liečba stredne ťažkých až ťažkých symptómov benignej hyperplázie prostaty (BPH). Zníženie rizika akútnej retencie moču (AUR) a chirurgického zákroku u pacientov so stredne ťažkými až ťažkými symptómami BPH. **Dávkovanie a spôsob podávania:** *Dospelí (vrátane starších ľudí):* Odporúčaná dávka Duodartu je jedna kapsula (0,5 mg/0,4 mg), ktorá sa užíva perorálne približne 30 minút po jedle v rovnakom čase každý deň. Kapsuly sa majú prehltnúť celé a nie rozhrzyté alebo otvorené. Kontakt s obsahom kapsuly, ktorá obsahuje dutasterid v kapsule s tvrdým obalom môže vyvolať podráždenie orofaryngeálnej sliznice. *Porucha funkcie obličiek:* nepredpokladá sa potreba úpravy dávkovania. *Porucha funkcie pečene:* je potrebná opatnosť u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u pacientov s ťažkými poruchami funkcií pečene je použitie Duodartu kontraindikované. **Kontraindikácie:** Duodart je kontraindikovaný u: žien, detí a mladistvých, pacientov s precitlivosťou na dutasterid, na iné inhibitory 5-alfa-reduktázy, tamsulozín (vrátane angioedému vyvolaného tamsulozínom), na sóju, arašidy, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, pacientov s ortostatickou hypotenziou v anamnéze, pacientov s ťažkými poruchami funkcií pečene. **Osobitné upozornenia:** Kombinovaná liečba sa má vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko nežiaducich príhod (vrátane srdcového zlyhania) predpísať so starostlivo vyhodnotením pomeru rizika k prínosu a po zohľadnení alternatívnych liečebných možností vrátane monoterapie. U pacientov sa pred začatím terapie Duodartom, a potom pravidelne po ňom, musí vykonať palpáčne vyšetrovanie konečníka, ako aj ďalšie vyšetrovania na rakovinu prostaty alebo iné stavy, ktoré môžu vyvolať podobné

príznaky, ako má BPH. Duodart spôsobuje zníženie priemerných sérových hladín PSA o približne 50% po 6 mesiacoch liečby u pacientov. U pacientov užívajúcich Duodart sa má stanoviť nová bazálna hodnota PSA po 6 mesiacoch liečby. Potom sa odporúča monitorovať hodnoty PSA v pravidelných intervaloch. Každé potvrdené zvýšenie z najnižšej hladiny PSA, ku ktorému dôjde počas liečby Duodartom, môže signalizovať prítomnosť rakoviny prostaty (najmä rakomom vysokého stupňa) alebo nedodržanie liečby Duodartom zo strany pacienta a treba ho starostlivo vyhodnotiť, dokonca aj vtedy, ak sú namerané hodnoty stále v rozpätí referenčných hodnôt pre mužov, ktorí neužívajú inhibitor 5-alfa-reduktázy. U pacienta užívajúceho dutasterid treba hodnotu PSA interpretovať na základe porovnania s jeho predchádzajúcimi hodnotami PSA. Liečba Duodartom nebráni používať PSA ako pomocník pri diagnostikovaní rakoviny prostaty po stanovení novej bazálnej hodnoty. Celkové sérové hladiny PSA sa vracia do bazálnych hodnôt do 6 mesiacov po prerušení liečby. Počas liečby tamsulozínom sa môže znížiť krvný tlak, následkom čoho sa môže zriedkavo vyskytnúť synkopa. Pacienti majú byť upozorení, aby si pri začiatkových príznakoch ortostatickej hypotenzie (závrat, slabosť), sadli alebo ľahli, kým príznaky nevyvynú. U niektorých pacientov teraz alebo v minulosti liečených tamsulozínom sa počas operácie sivého zákalu pozoroval peroperačný syndróm vajúcej dúhovky. Neodporúča sa začať liečbu Duodartom u pacientov, u ktorých je naplánovaná operácia sivého zákalu. Dutasterid sa vstrebáva cez kožu, a preto ženy, deti a mladiství sa musia vyhnúť kontaktu s užívacími kapsulami. Ak došlo ku kontaktu s uvykajúcimi kapsulami, miesto kontaktu sa musí okamžite umyť mydlom a vodou. U mužov, ktorí užívali dutasterid v klinických štúdiách a v období po uvedení lieku na trh, bola hlásená rakovina prsníka. Lekári majú poučiť svojich pacientov, aby okamžite hlásili akékoľvek zmeny v tkanive prsníka, akými sú hrčky alebo výtok z bradaviek. V súčasnosti nie je jasné, či je medzi výskytom rakoviny prsníka u mužov a dlhodobým používaním dutasteridu príčinný vzťah. **Interakcie:** Dlhodobá kombinácia dutasteridu a iných liekov, ktoré sú potentnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (napr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol) podávané perorálne) môže zvýšiť sérové koncentrácie dutasteridu. Dutasterid nemá žiadny účinok na farmakokinetiku warfarínu, digoxínu, tamsulozínu alebo terazozínu. Súbežné podávanie tamsulozíniumchloridu s liečivami, ktoré môžu znižovať krvný tlak vrátane anestetik a iných alfa-1-adrenergických blokátov, môže viesť k zvýšeným hypotenzným účinkom. Dutasterid-tamsulozín sa nemá používať v kombinácii s inými alfa-1-adrenergickými blokátormi. V kombinácii s cimetidinom alebo s warfarínom je potrebná opatnosť. **Gravidita a laktácia:** Používanie Duodartu je u žien kontraindikované. Odporúča sa, aby v prípadoch, kedy pacientova partnerka je alebo pravdepodobne môže byť gravidná, pacient zabránil expozícii partnerky

spemiam použitím perzervatívu. **Nežiaduce účinky:** Dutasterid v kombinácii s tamsulozínom – údaje z klinického skúšania: závraty, srdcové zlyhanie, impotencia, zmenené libido, poruchy ejakulácie, ochorenia prsníkov. *Dutasterid ako monoterapia* – údaje po uvedení lieku na trh: *neznáme:* alergické reakcie zahŕňajúce vyrážku, pruritus, urtikáriu, lokalizovaný edém a angioedém, *menej časté:* alopecia (predovšetkým strata telesného ochlpenia), hypertrichóza. *Tamsulozín ako monoterapia:* *časté:* závraty; *menej časté:* bolesť hlavy, palpitácie, posturálna hypotenzia, rinítida, zápcha, hnačka, nauzea, vracanie, vyrážka, svrbenie, urtikária, abnormálna ejakulácia, asténia; *zriedkavé:* synkopa, angioedém; *velmi zriedkavé:* priapizmus. Štúdia REDUCE odhalila vyššiu incidenciu karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 u mužov liečených dutasteridom v porovnaní s mužmi užívajúcimi placebo. Nestanovilo sa, či účinok dutasteridu na zníženie objemu prostaty, alebo faktory súvisiace so štúdiou, ovplyvnili výsledky tejto štúdie. **Balenie:** 7 tvrdých kapsúl v 40 ml fľaši, 30 tvrdých kapsúl v 100 ml fľaši, 90 tvrdých kapsúl v 200 ml fľaši. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Výdaj lieku** je viazaný na lekárske predpis. **Datum poslednej revízie textu:** 04/2012

Pred predpisovaním sa oboznámte s úplnou informáciou o lieku.

Podrobnejšie informácie dostupné na požiadanie:  
GlaxoSmithKline Slovakia, s. r. o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava 2,  
tel.: 02/48 26 11 11, fax: 02/48 26 11 10, [www.gsk.sk](http://www.gsk.sk)  
Kontakt pre prípad ďalších nežiaducich účinkov:  
0911 421 045, [sk-safety@gsk.com](mailto:sk-safety@gsk.com)

\* vs obe monoterapie  
† nebol významný rozdiel medzi kombinovanou liečbou a monoterapiou dutasteridom

Literatúra:

1. Duodart Súhrn charakteristických vlastností lieku, 4/2012
2. Roehrborn CG et al. Eur Urol 2010; 57: 123-131.

SK/DUTT/0002a/13

Datum prípravy január 2013

# CHIRALITA A JEJ VÝZNAM PRI NESTEROIDOVÝCH PROTIZÁPALOVÝCH LÁTKACH (NSA) – DEXKETOPROFÉN AKO DÔKAZ

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP<sup>1,2</sup>

1. Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

2. Inštitút fyzioterapie a liečebnej rehabilitácie, Piešťany, UCM Trnava

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.,

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

**NSA zahrňa niekoľko chemicky heterogénnych skupín látok, ktoré sa odlišujú svojimi farmakologickými profilmi, analgetickou, protizápalovou a antipyretickou aktivitou. Okrem niekoľkých výnimiek, NSA majú slabo kyslý základ. Ich prevládajúci mechanizmus účinku je v inhibícii cyklooxygenáz (COX). Hoci niektoré NSA inhibujú oba COX-1 a COX-2, úroveň inhibície je rôzna a môže prevládať lokalizácia na jednom z izoenzýmov.**

NSA vykazujú protizápalovú, analgetickú, antipyretickú aktivitu. Aj keď rozsah každej čiastkovej aktivity môže byť rozdielny a líši sa podľa aplikovanej dávky. Rozdielne NSA vykazujú rozmanitý profil, a preto sú podávané prevažne buď pre protizápalové, analgetické alebo antipyretické účely.

Pretože COX izoenzýmy sú aktivované všade, NSA vykazujú aj nežiaduce účinky. Jeden z vážnych problémov NSA je ich inhibičný účinok na syntézu prostaglandínov (PG) chrániacich mukózu. Výsledkom vedľajšieho účinku je narušenie bariérovej funkcie mukózy, obvykle v žalúdku a duodéne. Gastrointestinálne (GI) poruchy, ktoré môžu viesť k hyperacidickej bolesti, k nevoľnosti alebo krvácaniu, sú najbežnejšie vedľajšie účinky NSA. Ich výskyt závisí od dávky.

Okrem toho, inhibícia tvorby tromboxanu môže viesť k poruchám zrážavosti krvných doštičiek a k vazokonstrikcii spojenej s renálnym a kardiovaskulárnym rizikom.

Pri voľbe najvhodnejšieho NSA pre každého pacienta a účel liečby je potrebné posudzovať aj individuálne očakávané riziká kardiovaskulárných alebo GI príhod. Je nemožné použiť všeobecné vyhlásenie, že ten-ktorý protizápalový režim bude znamenať minimálne riziko nepriaznivých výsledkov z hľadiska GI alebo kardiovaskulárneho vedľajšieho účinku.

## CHIRALITA A FARMAKOLOGICKÝ ÚČINOK NSA

Ako už bolo spomínané, protizápalová, analgetická, antipyretická aktivita NSA bola pripísaná schopnosti týchto liečiv inhibovať COX. Podobne ako množstvo molekúl, deriváty z arylpropiónovej skupiny NSA obsahujú asymetrický (alebo chirálny) atóm uhlíka. Substituenty viažuce sa na tento atóm uhlíka môžu byť usporiadené dvoma rozličnými spôsobmi, ktoré vytvoria dve rozličné konfigurácie molekuly. Tieto molekuly nazývame ako „enantioméry”. Enantioméry sú otočiteľné zľava doprava, ako aj sprava doľava. Takže oba sa javia rovnaké, ale nie sú identické. Enantioméry vykazujú rovnaké fyzikálne a chemické, ale rozdielne biologické vlastnosti. Pri pravidelnej chemickej syntéze je výsledok ekvimolárna zmes oboch enantiomérov, tzv. racemát.

Čo sa týka usporiadania substituentov okolo asymetrického atómu uhlíka, rozdiel je vytvorený medzi R- a S- konformáciou (odvodené

od rectus = pravý a sinister = ľavý). Ďalšou vlastnosťou izolovaného enantioméru je smer, do ktorého stáča rovinu polarizovaného svetla. Na základe tejto vlastnosti sa rozlišujú pravotočivé enantioméry rotujúce v smere hodinových ručičiek (+) a ľavotočivé enantioméry, rotujúce v protismere hodinových ručičiek (-).

V prípade ketoprofenu, aktívny enantiomér je s S-konfiguráciou a pravotočivý. Z toho je odvodené jeho označenie S(+)-ketoprofén alebo - jednoduchšie - dexketoprofén.

Biologické makromolekuly ako enzýmy, hormóny alebo receptory sú jedny z prírodných enantiomérov a ich interakcie sú pravdepodobne stereoselektívne. Z racemickej zmesi látok je jeden z enantiomérov obvykle považovaný za ten, ktorý sa s vyššou afinitou viaže na biologický cieľ.

Napriek prvým skúsenostiam s čistým S-enantiomérom naproxénu, väčšina profénov bola do klinickej praxe uvedená ako racemáty. To však bolo len do roku 1990, potom sa záujem o stereoselektívny mechanizmus vo farmakologickom výskume zvýšil práve pre rozvoj metód enantiošpecifickej syntézy a analytiky.

Analgetická účinnosť ketoprofenu je obmedzená na jeho S(+)-enantiomér. Potom ako vedci uspeli v odseparovaní S(+)-ketoprofenu (alebo dexketoprofenu) od neaktívneho R(-)-ketoprofenu, jeho analgetická moc sa preukázala vyššia v porovnaní s racemickou zmesou. R(-)-ketoprofén je považovaný za „izomerický balast”, zodpovedný za nežiaduce účinky, ktoré prevažujú nad jeho terapeutickými účinkami. Bez tohto izomerického balastu, sa u čistého dexketoprofenu očakáva vyššia terapeutická účinnosť popri redukovanej metabolickej záťaži a redukovanom výskyte vedľajších účinkov. Osvedčená účinnosť racemickeho ketoprofenu, a hlavne experimentálne potvrdenie enantioselektivity jeho hlavného účinku boli dôvody pre izolovanie čistého účinného S(+)-enantioméru dexketoprofenu.

## STEREOSELEKTÍVNA A ENANTIOSELEKTÍVNA

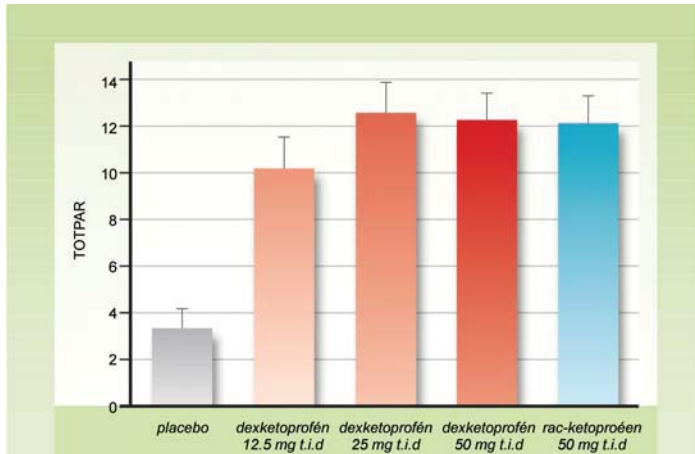
### ÚČINNOSŤ KETOPROFÉNU

Racemický ketoprofén je výrazný inhibitor syntézy PG, ale výskum priradil túto inhibičnú aktivitu hlavne pravotočivému S(+)-enantioméru. Zo zvieracích modelov sa cez inhibíciu fenylbenzochinónom-indukovanej abdominálnej kontrakcie odvodilo, že analgetická aktivita racemickeho ketoprofenu je spôsobená predovšetkým cez dexketoprofén.



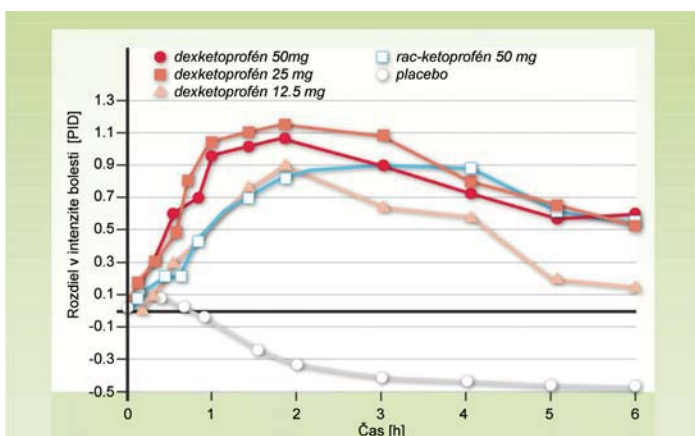
## ANALGETICKÁ ÚČINNOSŤ DEXKETOPROFÉNU

Zhodnotiť analgetický potenciál dexketopropfénu u ľudí sa v úvode skúmalo na najčastejšom používanom modeli bolesti, a to dentálnej bolesti. Do multicentrickej, dvojito-zaslepanej, randomizovanej štúdie bolo zaradených 210 ambulantných pacientov a bola vykonaná za účelom porovnania jednej dávky dexketopropfénu o sile 12,5, 25 alebo 50 mg s racemickým ketopropfénom 50 mg, ako aj placebovou skupinou. Ako primárny cieľ slúžil „suma rozdielov intenzity bolesti“ podľa vizuálnej analógovej stupnice (SAPID). Totálna úlava od bolesti („total pain relief“ /TOTPAR/) bola sekundárnou premennou účinnosti.



**Obrázok 1:** Priemerná hodnota TOTPAR v uvedených liečebných skupinách. Hodnoty sú uvedené ako priemer  $\pm$  štandardná odchýlka (SD)

McGurk a kol. (1998) preukázali, že všetky aktívne liečebné režimy sú signifikantne účinnejšie ako liečba placebom ( $p < 0,001$ ) (Obrázok 2). Nezaznamenali sa signifikantné rozdiely medzi žiadnymi aktívnymi liečebnými režimami, čo sa týka každého endpointu účinnosti. Avšak liečba s dexketopropfénom 25 a 50 mg bola spojená s rýchlejšim nástupom účinku a dlhším trvaním analgetického účinku v porovnaní s dexketopropfénom 12,5 mg (Obrázok 3). Ani incidencia a ani závažnosť nežiaducich udalostí (NU) v aktívnych liečebných skupinách sa nelíšili od placebovej skupiny.



**Obrázok 2:** Priemerná hodnota rozdielov v intenzite bolesti (PID) po podaní analgetík 200 pacientom s pooperačnou dentálnou bolesťou

Účinnosť dexketopropfénu 12,5 a 25 mg bola porovnávaná s metamizolom 575 mg v inom experimentálnom prístupe. Stodvadsať ambulantných pacientov trpiacich strednými až závažnými bolesťami po chirurgickom odstránení jedného z troch včlenených molárov (Bagan a kol.,

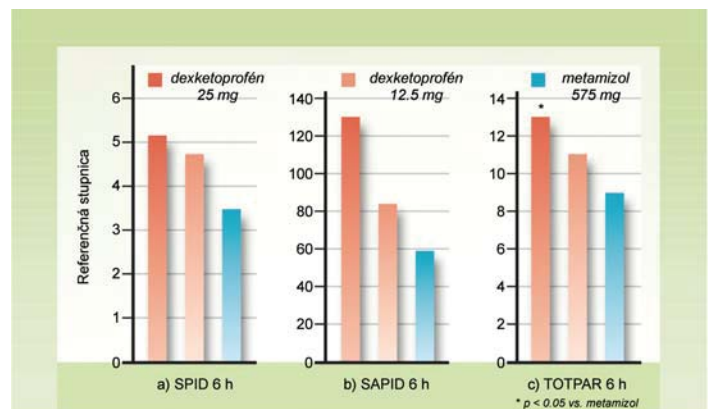
1998) bolo liečených opakovanými dávkami 12,5 mg ( $n = 38$ ), 25 mg ( $n = 42$ ) dexketopropfénu alebo 575 mg ( $n = 40$ ) metamizolu. Akútny analgetický účinok bol hodnotený po prvej dávke podľa klasifikácie „pain intensity“ (PI) a jej uvoľnenie v pravidelných intervaloch. V súvislosti TOTPAR na konci 6-hodinového sledovania, 25 mg dexketopropfénu vykazoval lepšiu účinnosť v porovnaní s metamizolom (Obrázok 3). Okrem toho, pokiaľ ide o sekundárne endpointy ako „maximum rozdielu bolesti“ a „maximum úľavy od bolesti“, obe dávky dexketopropfénu trometamolu boli superiórne v porovnaní s metamizolom (Obrázok 4). Znášanlivosť oboch dávok dexketopropfénu bola porovnateľná s metamizolom; žiadne závažné NÚ neboli hlásené.

Pre porovnanie analgetickej účinnosti dexketopropfénu a ibuprofénu u pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok v ústnej dutine pre včlenené alebo čiastočne včlenené tretie moláre, na aktívne sledovanie bolo zaradených 93 pacientov. Títo pacienti boli randomizovaní k liečbe buď dexketopropfénom 25 mg 3x denne alebo ibuprofénom 600 mg počas trojdňového liečebného sledovania. Väčšina pacientov začala liečbu do prvých dvoch hodín po zákroku. Ako referenčná hodnota pre intenzitu bolesti, stupeň bolesti bol hodnotený podľa verbálnej analógovej stupnice pacientmi po zákroku a pred užitím analgetika. Počas prvej hodiny po podaní dexketopropfénu vykazoval lepšiu analgetickú účinnosť v porovnaní s ibuprofénom.

Predklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií o farmakologickej bezpečnosti, toxicite po opakovanom podávaní, genotoxicite, reprodukčnej toxicite a imunofarmakológii neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem skôr spomenutých (podľa SPC dexketopropfénu tabliet a injekčnej formy). Štúdie chronickej toxicity uskutočnené na myšiach a opiciach boli bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) v dávke 3 mg/kg/deň. Hlavné NÚ pozorované v dávkach presahujúcich vysoké dávky boli gastrointestinálne erózie a vredy. Tie boli závislé na dávke.

### ZNÁŠANLIVOSŤ PERORÁLNEHO DEXKETOPROFÉNU TROMETAMOLU U ŠPECIÁLNYCH SKUPÍN PACIENTOV

Tri farmakokinetické štúdie hodnotili znášanlivosť perorálneho dexketopropfénu u špeciálnych pacientov. Aj keď počet pacientov bol nízky, znášanlivosť dexketopropfénu sa nezdá byť odlišná v špeciálnej populácii pacientov v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Len u pacientov s miernym renálnym zlyhávaním bol počet nežiaducich účinkov spojených s liečbou oveľa vyšší ako u ostatných skupinách. Nevyskytli sa žiadne závažné nežiaduce udalosti a žiadny pacient neodstúpil zo štúdií v dôsledku nežiaducich účinkov.



**Obrázok 3:** a. SPID (Sum of pain differences), b. SAPID (sum of analogue of pain intensity differences), c. TOTPAR (total pain relief) v indikovaných liečebných skupinách

**Tabuľka 1:** NÚ zaznamenané po perorálnom podaní dexketoprofénu trometamolu u špeciálnych pacientov populácie

Liečba	Pacienti	Počet					Najfrekvencovanejšie NÚ
		NÚ (celkovo)	Pacienti s NÚ	NÚ (vo vzťahu k)	Závažné NÚ	odstúpenie	
25 mg dexketoprofén (jednorazová a opakovaná dávka)	Mladšia populácia (n = 12)	32	6	2	0	0	Poruchy nerv. systému (vertigo, somnolencia, bolesť hlavy), GI systém
	Staršia populácia (n = 12)		8	3	0	0	
12,5 mg dexketoprofén jednorazová dávka	Zdravá populácia (n = 8)	8	1	1	0	0	Poruchy nerv. systému (vertigo, somnolencia, bolesť hlavy), GI systém
	Mierne renálne zlyhanie (n = 8)		3	6	0	0	
	Stredné renálne zlyhanie (n = 8)		1	1	0	0	
25 mg dexketoprofén (jednorazová a opakovaná dávka)	Zdravá populácia (n = 6)	17	3	4	0	0	GI systém, Poruchy nerv. systému (únava)
	Child-Pugh A (n = 7)		6	3	0	0	
	Child-Pugh B (n = 5)		3	1	0	0	

**ZNÁŠANLIVOSŤ A BEZPEČNOSŤ DEXKETOPROFÉN TROMETAMOLU****Tabuľka 2:** Výskyt nežiaducich účinkov perorálneho dexketoprofénu trometamolu v porovnaní s placebom a rôznymi inými liečivami podľa klinických štúdií hodnotiacich účinnosť a farmakokinetiku

Indikácie	Dizajn štúdie	Počet					Najfrekvencovanejšie NÚ	Výsledok
		NÚ (celkovo)	Počet pacientov NÚ	NÚ (vo vzťahu k)	Závažné NÚ	Odstúpenie		
Bolesť dolnej časti chrbta	Dexketoprofén 3 x 25 mg/d (n = 97) Tramadol 3x 50 mg (n = 95)	15,5 % 27,4 %	N/A	10,3 % 22,1 %	N/A	N/A	Poruchy nervového systému, GI príhody	Signifikantné rozdiely v liečbou podmienených NÚ (p < 0,026)
Osteoarthritis	Dexketoprofén 50 mg (n = 87) Ketoprofen 100 mg (n = 93) oba 3x denne počas 3 týždňov	N/A	27 38	44 % 57 %	0 0	6 11	GI príhody, poruchy nervového systému	Zlepšovanie znášanlivosti dexketoprofénu (nesignifikantné)
Osteoarthritis	Dexketoprofén 25 mg (n = 112) Diklofenak 50 mg (n = 113) oba 3x denne počas 2 týždňov	31 32	19 18	23 28	0 0	6 8	GI príhody, poruchy nervového systému	Nesignifikantné rozdiely medzi liečebnými skupinami
Perioperačne	Dexketoprofén 25 mg (n = 57) Tramadol 50 mg (n = 48) oba 3x denne počas 3 dní	26 39	N/A	N/A	N/A	N/A	Poruchy nervového systému, GI príhody	Incidenca AE bola menšia s dexketoprofénom ako s tramadolom
Dysmenorrhoea	Dexketoprofén 12,5 mg Dexketoprofén 25 mg Ketoprofen 50 mg Placebo	12 14 11 8	7 10 8 5	N/A	1 (not drug related)	0 0 0 0	Psychiatrické poruchy, GI príhody	Nesignifikantné rozdiely medzi liečebnými skupinami
Pooperačná dentálna bolesť	Dexketoprofén 12,5 mg (n = 44) Dexketoprofén 25 mg (n = 41) Dexketoprofén 50 mg (n = 43) Ketoprofen 50 mg (n = 43) Placebo (n = 39)	5 4 12 5 10	4 4 7 5 8	N/A	0 0 0 0 0	0 0 1 0 0	Bolesť hlavy, bolesť, nauzea a vomitus (placebo)	Nesignifikantné rozdiely medzi liečebnými skupinami
Onkologická bolesť	Celkový dexketoprofén 25 mg 1x denne (n = 57) Ketorolak 50 mg 1x denne (n = 57)	54 N/A N/A	39 N/A N/A	12 19	3,5 % 3,5 %	6 1 5	GI príhody	Percento pacientov s liečivom podmienenými NÚ bolo mierne nižšie ako s dexketoprofénom

**ZNÁŠANLIVOSŤ A BEZPEČNOSŤ PARENTERÁLNEHO DEXKETOPROFÉN TROMETAMOLU**

Znášanlivosť a bezpečnostný profil parenterálnej formy dexketoprofénu trometamolu bola hodnotená u zdravých dobrovoľníkov a pacientov so stredne ťažkou až ťažkou bolesťou.

U zdravých účastníkov v štúdiu, pocit pálenia v mieste vpichu bola najčastejším NÚ. Nevyskytli sa žiadne závažné NÚ a ani odstúpenie zo štúdie z dôvodu NÚ. Tieto údaje naznačujú, že dexketoprofén možno bezpečne podávať nielen i.m., ale aj i.v. cestou.

Hodnotenie znášanlivosti a bezpečnosti dexketoprofénu ukázali, že najvyššia miera vedľajších účinkov sa vyskytla pri pooperačnej bolesti v po-

rovnani s bolesťou pri renálnej kolike alebo bolesťou dolnej časti chrbta. To možno vysvetliť vyššou východiskovou hodnotou intenzity bolesti a predĺženou analgetickou liečbou. Pooperačná bolesť bola najviac znepokojujúcim a obávaným faktorom pre pacientov. V pooperačnej bolesti, dexketoprofén ukázal lepšiu znášanlivosť v porovnaní s ketoprofénom a placebom. Profil NÚ bol podobný vo všetkých liečebných skupinách, GI symptómy prevládali. Výskyt nevoľnosti a vracanie čiastočne súviseli so súčasnou doplňujúcou medikáciou (napr. morfin). Hlásené boli tiež lokálne reakcie v mieste vpichu infúzie / injekcie. Chirurgickí pacienti boli liečení antikoagulantami, aby sa zabránilo tromboembolizmu, a pretože NSA majú potenciál zmeniť parametre krvnej zrážavosti, hemoragické riziko bolo tiež hodnotené.

**LITERATÚRA U AUTOROV**

# Dexadol

dexketoprofen trometamol

Uniknite akútnej bolesti



Maximálne 3x denne



## Terapeutické indikácie:

**Krátkodobá symptomatická liečba akútnej bolesti miernej až stredne silnej intenzity, ako je akútna muskuloskeletálna bolesť, dysmenorea a bolesť zubov.**

**Dexadol 25 mg gro por:** granulát na perorálny roztok. Každé vrecko obsahuje dexketoprofen 25 mg ako dexketoprofen trometamol. Pomocné látky: sacharóza 2,5 g. **Terapeutické indikácie:** Krátkodobá symptomatická liečba akútnej bolesti miernej až stredne silnej intenzity, ako je akútna muskuloskeletálna bolesť, dysmenorea a bolesť zubov. **Dávkovanie:** Dospelí: Podľa charakteru a závažnosti bolesti je odporúčaná dávka zvyčajne 25 mg každých 8 hodín. Celková denná dávka nemá prekročiť 75 mg. **Kontraindikácie:** Dexadol granulát sa nesmie podávať v nasledujúcich prípadoch: pacientom s precitlivosťou na dexketoprofen, na ktorúkoľvek inú NSAID alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku, pacientom, u ktorých liečivá s podobným účinkom vyvolávajú astmatické záchvaty, bronchospazmus, akútnu rinitídu alebo spôsobujú nosové polypy, urtikáriu alebo angioneurotický edém, pri známych fotoalergických alebo fototoxických reakciách počas liečby s ketoprofenom alebo fibrátmi, pacientom s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou v anamnéze v súvislosti s predchádzajúcou terapiou NSAID, pacientom s aktívnym alebo opakujúcim sa peptickým vredom/gastrointestinálnym krvácaním v anamnéze, pacientom s chronickou dyspepsiou alebo s podozrením na peptický vred/krvácanie, pacientom s iným aktívnym krvácaním alebo s poruchami zrážavosti krvi, pacientom s Crohnovou chorobou alebo s ulceratívnou kolitídou, pacientom so závažným zlyhaním srdca, pacientom so stredne závažnou až závažnou dysfunkciou obličiek, pacientom so závažným poškodením funkcie pečene, pacientom s hemoragickou diatézou a inými koagulačnými poruchami, pacientom so závažnou dehydratáciou. **Liekové a iné interakcie** sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Dexadol je kontraindikovaný počas gravidity a laktácie. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Dexadol granulát môže mať nežiaduce účinky ako sú závrat, poruchy videnia alebo ospalosť. V týchto prípadoch môže byť schopnosť reagovať a aktívne sa podieľať na cestnej premávke a obsluhovať stroje znížená. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sa týkajú gastrointestinálneho traktu: nevoľnosť a/alebo vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia. Ostatné nežiaduce účinky sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Menarini International Operations Luxembourg S.A.1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxemburg, Luxembursko **Zastúpenie v SR:** Berlin-Chemie AG, Palisády 29, 811 06 Bratislava **Spôsob výdaja lieku:** na lekársky predpis. **Posledná revízia textu:** 04/2011. **Dátum výroby materiálu:** 01/2013

# ROZHOVOR S ORTOPÉDOM, CHIRURGOM A LEKÁROM ŠPORTOVEJ REPREZENTÁCIE – – MUDr. ROMANOM FANOM

**1. Pán doktor, ste ortopéd, pracujete v Národnom ústave reumatických chorôb (NÚRCH) v Piešťanoch, ale máte tiež svoju súkromnú prax, kde sa vo veľkej miere venujete športovcom. Môžete v stručnosti priblížiť našim čitateľom – odbornej verejnosti – Vaše pracoviská, akým pacientom sa v nich venujete a aké výkony im ponúkate?**

V Národnom ústave reumatických chorôb sa zameriavam hlavne na liečbu pacientov s reumatickými ochoreniami, či už s reumatoidnou artritídou, dnou alebo systémovými ochoreniami, samozrejme z pohľadu chirurga-ortopéda. Na reumochirurgickom oddelení operujem ročne asi 200 pacientov. Zameriavam sa hlavne na operáciu reumatických rúk a nôh.

Na súkromnej ambulancii ma navštevujú hlavne pacienti so športovými úrazmi, ale aj množstvo pacientov s bolesťami kĺbov a chrbtice, či už akútneho alebo chronického charakteru.

**2. Z Vašej odpovede vyplýva, že máte dve rozdielne skupiny pacientov. V NÚRCH pacienti trpia hlavne na choroby pohybového aparátu spojené s reumatickým zápalovým ochorením a v súkromnej praxi riešite skôr pacientov s akútnymi bolesťami pohybového aparátu v dôsledku preťaženia, nesprávneho držania tela alebo úrazu. V čom sa odlišuje Váš lekársky prístup v každej skupine pacientov, a v čom je liečebný postup spoločný?**

Každý pacient je iný, rozhodujem sa pre správnu voľbu liečebnej metódy podľa ochorenia, zranenia, veku pacienta, dĺžky ochorenia, podľa toho, či je zranenie prvé, alebo sa opakuje častejšie, podľa doterajšej už zavedenej liečby a podľa mnohých iných aspektov.

Reumatickí pacienti liečení na chirurgickom oddelení a v ortopedickej ambulancii NÚRCH-u sú v 90 % chronickí pacienti, akútne stavy sú liečené reumatológmi, chirurg-ortopéd rieši zväčša deformity na pohybovom systéme, na kostiach, kĺboch, šľachách či mäkkých tkanivách. Tieto vznikajú postupne v priebehu reumatického ochorenia. Podľa toho, ako sa reumatológom darí ovplyvniť reumatickú chorobu, darí sa aj ovplyvniť vývoj deformít u pacienta.

U športovcov sa stretávam zväčša s akútnymi stavmi. Často ide o distorziu kĺbov, zlomeniny (akútne, ale často aj únavové), alebo sú to zranenia svalov a šliach.

**3. Aký je najväčší problém v súčasnej farmakoterapii?**

Za veľký problém farmakoterapie považujem nežiaduce účinky liekov, ale aj predpisovanie viacerých liekov podobného účinku naraz, interakcie, a v neposlednom rade aj vysokú cenu liečiv. Samozrejme, odpoveď na túto otázku môže zabrať aj rozsah knihy.

**4. Ste známy tým, že sprevádzate našich športovcov aj na dôležité medzinárodné súťaže, ba dokonca aj na Olympijské hry. O akých športovcov sa staráte a aké najčastejšie zdravotné problémy u nich riešite?**

V roku 1996 ma oslovili tenisti, ktorí už boli mojimi klientmi, na spoluprácu s Davis a Fed - cupovou reprezentáciou. Táto spolupráca trvá doteraz. Zažil som krásne zápasy, či už Kučeru, Hrbatého, Habšudovej, Hantuchovej, Cibulkovej alebo aj iných našich reprezentantov. Pred OH v Sydney ma oslovil aj Michal Martikán a Slavo Kňazovický, s Michalom

Martikánom spolupracujeme nepretržite doteraz. U všetkých športovcov, o ktorých sa starám počas roka, dbám na prevenciu chorôb a zranení. Všetci absolvujú aspoň raz za rok dôkladnú lekársku prehliadku na vybraných zdravotníckych pracoviskách.

U športovcov riešime hlavne aktuálne zmeny zdravotného stavu, v príprave alebo priamo pri pretekoch alebo zápasoch.

Z úrazov na pretekoch sú to hlavne zranenia z preťaženia, bolesti kĺbov a chrbtice. Veľakrát však musím byť aj psychológom, nakoľko som týmto športovcom často vo vypätých situáciách najbližšie, a aj v tomto smere spolupracujem so športovými psychológmi a psychiatrami.



**5. Sprevádzať najlepších športovcov Slovenska predstavuje zaiste veľkú zodpovednosť a vyžaduje si prehľad a znalosti o najmodernejších terapeutických postupoch. Stretli ste sa v poslednej dobe s nejakou novou liečebnou metódou, ktorú ste začali využívať vo svojej praxi?**

Ak mám poskytovať komplexnú konzervatívnu a čiastočne aj operačnú liečbu zranení, vyžaduje si to, mať v ambulancii všetky dostupné možnosti terapie, či už aplikáciu anestetík, kortikoidov, ACP (autolónna kondicionovaná plazma), metódy ORTOKIN-u, viskosuplementačnej liečby a liečby nesteroidovými antireumatikami a analgetikami.

Tretí rok pracujem s novou metódou liečby, označovanou ako fyziologická regulačná medicína. Táto metóda sa používa aj v liečbe bolesti. Je založená na súčasných poznatkoch molekulárnej fyziológie a patofyziológie. Používam mnohé certifikované zdravotnícke prostriedky GunaMedical Device (MD) vo forme injekcií, lokálne používané do bolestivých miest na zníženie bolesti a zlepšenie pohyblivosti kĺbov, ako aj na uvoľnenie svalových spazmov.

**6. Mohli by ste nám metódu bližšie priblížiť a povedať, čo priniesla do vašej praxe, v čom vidíte jej prínos a výhody?**

Guna MD-prípravky predstavujú kolagénové injekcie obohatené zložkami prírodného pôvodu. Majú lokálne pôsobenie, kde prispievajú ku kompenzácii deficitu kolagénu v poškodených štruktúrach kĺbového a spojivového aparátu (šľachy, väzy, kĺbové puzdrá, chrupky), ktorý posilňujú, štruktúrujú a chránia. Pomáhajú zmierniť bolesť a zlepšiť pohyblivosť kĺbov spomalením ich fyziologickej degenerácie. Sú vhodné na stavy spôsobené starnutím (degeneratívne ochorenia, napr. osteoartróza), nesprávnym držaním tela, úrazmi a reumatologickými zápalovými ochoreniami. Ich veľkou výhodou je vysoká účinnosť bez nežiaducich účinkov s možnosťou ich kombinácie aj s inou terapiou v prípade potreby, pričom sa dosahuje rýchlejší liečebný efekt. Vďaka ich pôsobeniu pacienti môžu užívať menej analgetík, nesteroidových antireumatík, čím sa vystavujú menšiemu pôsobeniu vedľajších nežiaducich účinkov daných liekov, hlavne na úrovni tráviaceho traktu. S používaním Guna MD injekcií som spokojný, stav pacientov sa zlepšil aj v prípadoch, kde som predtým nedosiahol uspokojivé výsledky. Navyše, sú vhodné aj pre športovcov, nakoľko sú negatívne v dopingových testoch.

**7. Máte nejaký zaujímavý klinický prípad zo svojej praxe, o ktorý by ste sa**



### s nami mohli podeliť?

Asi 50 % pacientov liečených touto metódou prichádza ku mne s vertebrogénnymi bolesťami, 30 % s bolesťami váhonosných kĺbov, asi 10 % pacientov liečim s bolesťami ramenných kĺbov. Ostatných 10 % je skupina pacientov, ktorých najčastejšie trápia entezopatie a epifyzeolýzy. Prakticky 100 % úspešnosť liečby s Guna MD injekciami je pri zápaloch Achillovej šľachy. Veľmi vysoké percento spokojnosti (85 %) mám u pacientov, ktorí sa liečia na vertebrogénne ťažkosti. Prakticky na všetky vyššie spomenuté ťažkosti môžem použiť Guna MD injekcie. Nepoužívam ich jedine pri svalových a šľachových ruptúrach a epifyzeolýzach.

### 8. Táto otázka súvisí s tou predchádzajúcou. Máte viac takých pacientov, ktorým ste aplikovali MD-injekcie s dobrými výsledkami? Použili ste túto metódu aj u známych športovcov? Ak áno, u koho a s akým efektom?

Kedže mám k dispozícii na ambulancii celú škálu terapeutických možností konzervatívnej liečby zranení, u športovcov musím byť zvlášť obozretný pri používaní medikamentov z antidopingového hľadiska. Týka sa to hlavne používania kortikoidov z pohľadu ich katabolického efektu na tkanivá. Obmedzená je dostupnosť biologickej liečby, hlavne z finančného hľadiska. Veľa známych športovcov je veľmi spokojných s používaním fyziologickej regulačnej medicíny vo forme Guna MD injekcií, hlavne pri liečbe zranení z preťaženia. U mnohých účastníkov OH v rôznych športoch, či už v tenise (liečba Achillovej šľachy Daniely Hantuchovej), v rýchlostnej kanoistike (bolestivé rameno 6. kanoistu na OH v Londýne Hagaru), v kanoistike na divokej vode (liečba epikondylitídy Jany Dukátovej), ale aj u atlétov a plavcov som využil liečebné možnosti tejto terapie.

### 9. Predpokladám, že pacienti si musia Guna MD prípravky platiť, že sa neuhrádzajú z prostriedkov všeobecného zdravotného poistenia. Ako to zapadá do súčasnej liekovej politiky? Nie je to pre pacienta problém? Nie je to drahé?

Liečba MD injekciami nie je drahá, vzhľadom na jej dobrý a dlhotrvajúci účinok. Aplikácia jednej injekcie stojí asi 10 eur, odporúča sa kúra 10 injekcií počas dvoch mesiacov. Injekcie sa aplikujú prvé 2 týždne 2-krát týždenne,

potom len raz za týždeň, takže sa to dá finančne zvládnuť.

### 10. Pacienti sa väčšinou k Vám dostanú na odporúčanie všeobecného lekára, myslíte si, že by Vaše poznatky z nového liečebného prístupu mohli aj oni využiť vo svojej praxi?

Čiastočne áno. Fyziologická regulačná metóda s použitím Guna MD injekcií sa dá zvládnuť aspoň na liečbu vertebrogénnych ťažkostí aj po jednodňovom školení. Neodporúčam aplikáciu intraartikulárne, to predsa patrí do rúk ortopédov, prípadne chirurgov, ale podanie liečiva intramuskulárne alebo subkutánne do bolestivých trigger pointov je jednoduché a vhodné na použitie v každej ambulancii.

### Životopis: MUDr. Roman Fano

- Absolvent LFUK v Bratislave 1989.
- Kvalifikačná atestácia v odbore chirurgia I. stupňa v roku 1992 v Bratislave.
- Kvalifikačná atestácia v odbore ortopédia I. stupňa v roku 1997 v Bratislave.
- Kvalifikačná atestácia v odbore ortopédia II. st. v roku 2004 v Bratislave.
- Základný kurz v reumatológii v 1998 v Piešťanoch.
- Medzinárodný kurz reumochirurgie v 1999 v Prahe.
- Aktívna účasť na Svetových kongresoch športovej medicíny v roku 2000 v Londýne, v roku 2004 v Aténach, v roku 2005 v Barcelone.

### Zamestnanie:

- od r. 1989 do 1995 – Chirurgické oddelenie NsP Trenčín
- od r. 1996 doteraz – NŮRCH Piešťany – reumochirurgické oddelenie
- od r. 2008 doteraz – S & A spol. s.r.o., Piešťany.

inzercia

## FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÁ MEDICÍNA V TERAPII BOLESTI

### Benefity:

- ✓ Zmiernenie bolesti a zlepšenie pohyblivosti svalov, kĺbov a chrbtice
- ✓ Nežiaduce účinky neboli pozorované
- ✓ Bez liekových interakcií
- ✓ Spomaľuje degeneráciu kĺbov a pridružených tkanív

### Prípravky:

- |             |                 |
|-------------|-----------------|
| MD-Neck     | MD-Small Joints |
| MD-Neural   | MD-Hip          |
| MD-Thoracic | MD-Poly         |
| MD-Lumbar   | MD-Muscle       |
| MD-Ischial  | MD-Matrix       |
| MD-Shoulder | MD-Tissue       |
|             | MD-Knee         |



zdravotnícky prostriedok



Informačný servis zabezpečuje spoločnosť inPHARM s.r.o.,  
tel.: 02/44 630 402, inpharm@inpharm.sk



# ANTIBIOTICKÁ LIEČBA AKÚTNYCH INFEKCIÍ HORNÝCH DÝCHACÍCH ORGÁNOV U DETÍ

MUDr. Gabriela Pavlovčinová, PhD.

Detská ORL klinika LFUK a DFNSP, Bratislava

**Akútne infekcie horných dýchacích orgánov patria medzi najčastejšie ochorenia u detí. V 80 – 90 % sú tieto infekcie spôsobené vírusmi. Nárast rezistencie baktérií na antibiotiká sa stáva skutočným problémom v Európe aj na Slovensku. V posledných rokoch došlo k rýchlemu nárastu rezistencie bežných bakteriálnych patogénov, pričom k zvyšovaniu rezistencie na antiinfekčné liečivá prispieva aj nesprávne a nadmerné predpisovanie antibiotík.**

## ÚVOD

Svetová zdravotnícka organizácia označila rezistenciu na antibiotiká za jeden z hlavných problémov v oblasti verejného zdravia. Správne používanie antibiotík je dôležité v boji s antibiotickou rezistenciou. K najčastejším faktorom, ktoré vedú ku vzniku rezistencie v komunite patrí: nerešpektovanie lokálnych prehľadov rezistencie; liečba nedostatočnou dávkou antiinfekčného liečiva; príliš skorá zmena antiinfekčného liečiva za iné; liečba antibiotikami u infekcií, ktoré nie sú spôsobené baktériami; liečba monoterapiou antiinfektív tam, kde je odporúčaná kombinovaná liečba; nedostatočná izolácia pacientov s rezistentnými kmeňmi; nízka preočkovanosť populácie – proti chrípke a pneumokokom; absencia antibiotickej politiky a kontroly spotreby antiinfekčných liečiv. Viaceré štúdie potvrdili, že regulované užívanie antibiotík, ktoré je možné dosiahnuť vzdelávaním lekárov a pacientov, vedie k zníženiu rezistencie. Spotreba antibiotík na Slovensku je neustále pomerne vysoká. Potvrdilo sa, že dochádza k nadužívaniu antibiotík a preskripčné návyky lekárov nie sú optimálne. Nadmerne predpisujeme makrolidy, potencované aminopenicilíny a chinolóny a alarmujúci rozmer má nárast rezistencie baktérií na uvedené skupiny antibiotík. Viac ako polovicu antibiotík, ktoré sa predpisujú na liečbu infekcií horných dýchacích orgánov (HDO), nie je nevyhnutné použiť. Väčšinu infekcií HDO spôsobujú vírusy. Medzi najčastejšie patria: rhinovírus, parainfluenza vírus, coronavírus, adenovírus, respiračný syncytial vírus a influenza vírus. Menej často vzniká pri infekciách horných dýchacích orgánov sekundárna bakteriálna infekcia a klinický stav je komplikovaný otitídou, rinosinuitídou či pneumóniou, keď sú antibiotiká užitočné. Väčšina prípadov nekomplikovaných infekcií HDO prejde spontánne počas 1-2 týždňov a nevyžaduje liečbu. U detí vo veku do 5 rokov sa akútna vírusová respiračná infekcia vyskytuje oproti dospelým častejšie, 4-6 krát ročne, najmä u detí, ktoré navštevujú kolektívne zariadenia. Počas alebo po odznení akútnej vírusovej infekcie môže dôjsť k bakteriálnej superinfekcii. Respiračná vírusová infekcia poškodí mukociliárny systém, vyvolá dysfunkciu sluchovej trubice, a tým bakteriálna infekcia preniká do stredného ucha. Rovnako poškodenie funkcie riasinkového epitelu na sliznici nosa vírusovou infekciou je príčinou stagnácie sekréty v nosovej dutine. Súčasne opuch sliznice nosa a nosového priechodu uzavrie sekret v prínosovej dutine a vzniká bakteriálna rinosinuitída. Najčastejšími vyvolávateľmi bakteriálnych zápalov v ORL oblasti sú *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Po zavedení PCV vakcinácie došlo k poklesu ťažkých AOM (acute otitis media) vyžadujúcich hospitalizáciu a tiež k poklesu invazívnych pneumokokových ochorení o 57 % a u detí až o 81 %.

## AKÚTNA OTITÍDA

Akútny zápal stredného ucha je u detí jednou z najčastejších infekcií. Pri AOM dochádza k zápalu sliznice bubienkovej dutiny, antra a dutiniek pneumatického systému a tiež sluchovej trubice. Až 60 % detí do prvého roku života prekoná aspoň jednu epizódu akútnej otitídy. U detí do 5 rokov je to až 90 % detí. Najčastejšie sa vyskytuje od 3 mesiacov do 6 rokov, s maximom výskytu medzi šiestym a jedenástym mesiacom. Na potvrdenie diagnózy AOM u detí by mali byť prítomné tri podmienky: 1. náhly vznik príznakov; 2. prítomnosť obsahu v bubienkovej dutine (vyklenutie blanky bubienka, hladina tekutiny, otorrhea); 3. znaky a symptómy zápalu stredného ucha (otalgia, začervenanie blanky bubienka) (Obrázok 1,2). *S. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. catarrhalis* patria medzi najčastejšie patogénny zodpovedné za AOM. V diagnostike akútnej otitídy je okrem anamnézy a otoskopického vyšetrenia dôležité aj kultivačné vyšetrenie exudátu po paracentéze alebo po perforácii blanky bubienka, avšak nesprávny odber môže zasiahnuť výsledok.

Obrázok 1, 2. Blanka bubienka - AOM



Na detskej ORL klinike DFNSP a LFUK Bratislava sme v období pred zavedením povinnej vakcinácie za 2 roky hospitalizovali 76 detí so závažnou akútnou otitídou. 62 % detí bolo vo veku do 3 rokov. Najčastejšími patogénmi boli *S. pneumoniae* v 48 %, nasledovaný *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* a iné (Tabuľka 1). V prospektívnej mutlicentrickej analýze detí do 5 rokov s akútnou otitídou autori izolovali pneumokoka v 42,1 % prípadov. 35,9 % pneumokokov bolo intermedieálne alebo úplne rezistentných na penicilín a 64,1 % prípadov bolo rezistentných na makrolidy.



# Suprax<sup>®</sup>

cefixim

## Vaša istota 1. voľby



200 mg  
poťahovaná  
tableta



100 mg/5ml  
suspenzia



400 mg  
dispergovateľná  
tableta

%) času nad MIC90 pre jednotlivé najčastejšie patogény respiračných infekcií<sup>1</sup>

	dávkovanie	Streptococcus pneumoniae	Haemofilus influenzae		Moraxella catarrhalis
		PNC senzitívne kmene	β-laktamázy neprodukujúce kmene	β-laktamázy produkujúce kmene	B-laktamázy produkujúce kmene
cefixim	1 x 400 mg	48,1	81,5	81,5	64,8
cefuroxim-axetyl	2 x 500 mg	73,1	43,1	43,1	43,1
cefprozil	2 x 500 mg	70,9	38,4	19,1	38,4
amoxiclav + klavulanát	3x500/125 mg	113,8	65,0	65,0	97,5

1) Auckenthaler R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral β-lactam antibiotics as a two dimensional approach to their efficacy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2002) 50, Topic T1, 13-17.

Skrátaná informácia o lieku **SUPRAX** **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:** cefiximum trihydricum 223,84 mg, čo zodpovedá 200 mg cefiximu v jednej filmom obalenej tablete. 5 ml pripravenej suspenzie obsahuje cefiximum trihydricum 111,92 mg, čo zodpovedá 100 mg cefiximu. cefiximum trihydricum 447,6 mg, čo zodpovedá 400 mg cefiximu v jednej dispergovateľnej tablete. **Lieková forma:** filmom obalené tablety: 10x200mg; prášok na perorálnu suspenziu: 26,5 g / 50 ml; dispergovateľné tablety 7x400mg. **Indikačná skupina:** iné β-laktámové antibiotiká. **Indikácie:** Cefixim je perorálne cefalosporínové antibiotikum 3. generácie určené na liečbu infekcií horných a dolných dýchacích ciest; infekcií obličiek a močových ciest; infekcií žlčových ciest, akútnej gonoreickej uretritídy. Cefixim sa nesmie aplikovať pri dokázaných stafylokokových infekciách, nakoľko stafylokoky sú naň rezistentné. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Filmom obalené tablety: Dospelí a deti nad 12 rokov 400 mg denne v jednej alebo dvoch dávkach. **Dispergovateľné tablety:** Dospelí a dospievajúci 400 mg denne v jednej alebo dvoch dávkach. **Prášok na perorálnu suspenziu 8mg/kg:** Liek je určený pre pacientov všetkých vekových skupín s výnimkou novorodencov. Deti do 12 rokov dostávajú dennú dávku 8 mg/kg telesnej hmotnosti v jednej alebo dvoch dávkach. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na cefalosporíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Špeciálne upozornenia:** Suspenzia sa nesmie podávať nedonoseným deťom a novorodencom. Treba zvážiť možnosť skříženej alergie s inými beta-laktámovými antibiotikami. V reprodukčných štádiách neboli dokázané žiadne fetotoxické účinky. Napriek tomu používanie cefiximu počas gravidity, zvlášť v prvom trimestri, vyžaduje starostlivé zhodnotenie pomeru riziko/prínos. **Liekové a iné interakcie:** Počas liečby Supraxom sú možné falošne pozitívne neenzymatické glukózové testy v moči. Renálne funkcie sa musia starostlivo kontrolovať, ak sa Suprax podáva s aminoglykozidovými antibiotikami, polymyxínom B, kolistínom alebo vysokými dávkami kľúčových diuretik (napr. furosemid). Týka sa to hlavne pacientov s predchádzajúcou renálnou insuficienciou. V jednotlivých prípadoch počas súčasného podávania cefalosporínov s antikoagulantmi kumarínového typu bol hlásený predĺžený protrombínový čas. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: žiadne. Časté: mäkká stolica alebo hnačka. **Farmakologické vlastnosti:** Suprax je všeobecne účinný voči nasledujúcim patogénom: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Branhamella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus sp. (vrátane indol-pozitívnych kmeňov), Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Enterobacter species, Pasteurella multocida, Providencia species, Salmonella species, Shigella species, Citrobacter amaloniticus, Citrobacter diversus, Serratia marcescens. Patogény rezistentné na cefixim: Pseudomonas species, Enterococci, Listeria monocytogenes, väčšina kmeňov Staphylococcus species (aj koaguláza-pozitívne aj koaguláza-negatívne ako aj na meticilín rezistentné kmene), väčšina kmeňov anaeróbných baktérií. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Gedeon Richter Plc., Budapešť, Gyömrői út 19-21, Maďarsko v licencií Astellas Pharmaceutical, Japonsko. Registračné číslo: filmom obalené tablety: 15/0809/95-S, prášok na perorálnu suspenziu: 15/0810/95-S, dispergovateľné tablety 15/0858/10-S. Dátum prvej registrácie: december 1995. Dátum poslednej revízie textu: jún 2010, december 2010. Liek len na lekársky predpis! Pred predpisanim lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Len pre odbornú verejnosť. Podrobnejšie informácie Vám poskytneme na adrese: Gedeon Richter Slovakia s.r.o., Soltészovej 14,811 08 Bratislava, tel: 02/50205801, www.richter.sk, e-mail: richtergedeon@richter.gsk

**Tabuľka 1.** Prehľad patogénov spôsobujúcich závažnú AOM (v %)

<b>S. pneumoniae resistant</b>	<b>25</b>
<b>S. pneumoniae non-resistant</b>	<b>12</b>
<b>H. influenzae</b>	<b>8</b>
<b>S. aureus</b>	<b>4</b>
<b>S. pyogenes</b>	<b>5</b>
<b>M. catarrhalis</b>	<b>1</b>
<b>Corynebacterium</b>	<b>1</b>
<b>negatívny nález</b>	<b>20</b>
<b>Spolu</b>	<b>76</b>

Rezistencia *S. pneumoniae* na penicilín je v súčasnosti na Slovensku stabilná (9 % v roku 2009). Taktiež stabilná je situácia v strednej Európe aj ďalších krajinách Európy, avšak rezistencia na makrolidy stúpa a je signifikantne vyššia ako na penicilíny, a tiež stúpa počet mutlirezistentných kmeňov. Prevenciou pneumokokových ochorení sú polyvalentné a u malých detí konjugované vakcíny. Ich používanie vedie k redukcii závažných komplikácií. Pichichero a Casey publikovali prácu, podľa ktorej v krajinách s povinnou PCV vakcináciou a používaním aminopenicilínov v liečbe AOM došlo k nárastu infekcií spôsobených *H. influenzae*. Akútny zápal stredného ucha vyvolaný *H. influenzae* a *M. catarrhalis* má však ľahší priebeh ako akútny pneumokokový zápal.

**Tabuľka 2.** Antibiotická liečba akútnej otitídy u detí

Vek	Istá diagnóza	Neistá diagnóza
< 6 mesiacov	ATB	ATB
6 mesiacov až 2 roky	ATB	ATB, ak je závažné, Pozorovanie, ak je ľahké/stredne ťažké ochorenie
≤ 2 roky	ATB, ak je závažné, Pozorovanie, ak je ľahké/stredne ťažké ochorenie	Pozorovanie

Najmä u detí je v prvom rade veľmi dôležitá analgetická, antipyretická a podporná liečba. V prípade indikácie antibiotickej liečby tvorí prvú líniu pri nekomplikovanej otitíde u detí aminopenicilín, napríklad amoxicilín v dávke 80-90 mg/kg/deň, alebo ak sa dostatočný efekt nedostaví do 48-72 hodín, alebo ako prvá línia pri závažnom ochorení je vhodný potencovaný aminopenicilín, napríklad amoxicilín+klavulanát v dávke 80-90 mg/kg/deň amoxicilínovej zložky alebo cefalosporín 3. generácie. V prípade závažnej infekcie alebo ak nedôjde k signifikantnému zlepšeniu do 48-72 hodín je indikovaná hospitalizácia a parenterálny potencovaný aminopenicilín napríklad amoxicilín+klavulanát v dávke 80-90 mg/kg/deň amoxicilínovej zložky, či parenterálny cefalosporín 3. generácie a prípadná chirurgická liečba. V prípade alergie na PNC je možné indikovať makrolidy, linkozamidy či chinolóny<sup>17</sup>.

## AKÚTNA RINOSINUSITÍDA

Prínosové dutiny u dojčiat a malých detí sa vyvíjajú a postupne rastú až kým nedosiahnu tvar a veľkosť dospelého človeka. Pri narodení sú u novorodenca prítomné maxilárne a etmoidálne dutiny, aj keď sú veľmi malé. Frontálne a sfenoidálne dutiny sa začínajú vyvíjať po 5. roku a až do

obdobia adolescencie nie sú plne vyvinuté. K retencii sekrétu v prínosových dutinách prispievajú na jednak environmentálne faktory a osobité faktory jednotlivca a tiež obštrukcia vývodov PND, porucha funkcie ciliárneho transportu, tiež nadprodukcia alebo zmena viskozity sekrétu. Väčšina akútnych rinosinusitíd je vírusového pôvodu. Diagnostika bakteriálnej infekcie je sťažená pre horšiu prístupnosť dutín, obmedzené diagnostické prostriedky a nedostatok špecifických symptómov. Pre rinosinusitídu sú charakteristické príznaky: upchanie nosa, výtok z nosa alebo zatekanie hlienov do nosohltana, bolesti tváre, hyposmia až anosmia. Príznaky vírusovej a bakteriálnej rinosinusitídy sú podobné. Zobrazovacie metódy ako RTG, CT či USG neodlišia vírusové etiologiu od bakteriálnej. Predná rinoskopia nám umožňuje vizualizáciu sliznice nosa a tiež sliznice dolnej nosovej mušle či obsah v prednej časti nosa. Stredný nosový priechod môžeme vizualizovať pomocou flexibilnej endoskopie. Zastúpenie patogénov zodpovedných za akútnu bakteriálnu rinosinusitídu je rovnaké ako pri AOM; *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* a *M. catarrhalis*, medzi menej časté patria *S. pyogenes* a *S. aureus*. Rezistencia najčastejších pôvodcov bakteriálnej rinosinusitídy komplikuje výber vhodnej empirickej liečby. Antibiotická liečba nie je indikovaná počas prvých 7 dní infekcie, za počiatočné štádium sú zodpovedné vírusy. Akútna rinosinusitída by mala byť liečená antibioticky ak nedôjde k zlepšeniu stavu do 10 dní, alebo ak sa stav po 5 dňoch podpornej symptomatickej liečby zhorší. U detí sú v liečbe odporúčané aminopenicilíny, potencované aminopenicilíny, cefalosporíny 2. a 3. generácie. Použitie makrolidov, klindamycínu či trimetorpim-sulfametoxazolu odporúčajú autori v prípade alergie na PNC.

## AKÚTNA FARYNGITÍDA

Faryngitída je taktiež častou príčinou návštevy pediatra či lekára prvého kontaktu. Za jej vznik sú opäť vo väčšine prípadov zodpovedné vírusy. Beta-hemolytické streptokoky skupiny A spôsobujú 15-30 % akútnej faryngitídy u detí. Incidencia vrcholí v období medzi 5. a 15. rokom života. Príznakmi streptokokovej tonzilofaryngitídy sú: horúčka; bolesť hrdla najmä pri prehltaní; obsah alebo povlaky na tonzilách; regionálna lymfadenopatia a neprítomnosť kašľa. Aj neliečné prípady takejto faryngitídy sa môžu spontánne upraviť do 5 dní, avšak na druhej strane môže dôjsť k vzniku poststreptokokových komplikácií (reumatická horúčka, akútna glomerulonefritída, lokálne či systémové septické komplikácie). Diagnostika faryngitídy je založená na klinických príznakoch a kultivácii. Streptococcus pyogenes ako hlavný pôvodca bakteriálnej tonzilofaryngitídy je stále citlivý k penicilínu, na druhej strane stojí narastajúca rezistencia k makrolidovým antibiotikám. Liekom voľby pri infekcii spôsobenej beta-hemolytickými streptokokmi skupiny A je PNC. Alternatívou sú aminopenicilíny, cefalosporíny a v prípade alergie na PNC makrolidy, klindamycin.

## ZÁVER

Rezistencia na antibiotiká je narastajúcim problémom. Väčšinu infekcií horných dýchacích orgánov spôsobujú vírusy a antibioticná liečba v takýchto prípadoch nie je efektívna. Dôležitou súčasťou boja proti rezistencii na antibiotiká je vzdelávanie lekárov a pacientov. Po zavedení PCV vakcinácie došlo k poklesu výskytu závažných pneumokokových otitíd, na druhej strane sledujeme nárast infekcií spôsobených hemofilom a moraxelou. Vo väčšine prípadov tieto obe produkujú betalaktamázu a preto sú ako lieky prvej voľby pri bakteriálnych otitídach či rinosinusitídach indikované ako liek prvej voľby okrem potencovaných aminopenicilínov aj cefalosporíny 3. generácie.

## LITERATÚRA U AUTORKY

# ALERGIA A NOVÉ ANTIHISTAMINIKÁ

Doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc.

1. detská klinika LFUK a DFNSP, Bratislava

*Alergia predstavuje stav, kedy imunitný systém jedinca odpovedá symptomaticky na neškodné environmentálne antigény. Ide o heterogénnu skupinu chorôb nielen podľa orgánových prejavov, ale aj podľa mechanizmu vzniku. Väčšinu alergických reakcií, či už podmienených, alebo nepodmienených imunoglobulínom E, sprevádza v konečnej fáze uvoľnenie biologických mediátorov, z ktorých najvýznamnejšie postavenie má histamín. V súčasnosti je tomu už sto rokov od identifikovania histamínu a opisu jeho fyziologických a patologických účinkov. Prvé farmaká s antihistamínovým účinkom sa objavili koncom tridsiatych rokov minulého storočia a dnes patrí kategória antihistaminík k jednej z najčastejšie predpisovaných kategórií liekov v praxi alergológov, ale aj všeobecných lekárov. Tieto lieky prešli pozoruhodným vývojom. Nové druhy majú relatívne málo vedľajších účinkov, čo umožňuje využiť ich účinok aj pri vysokých dávkach. Výhodou lokálnej aplikácie do očí a nosa je rýchly nástup účinku. Výskum nie je zďaleka u konca a pokračuje v oblasti antihistaminík blokujúcich  $H_3$  a  $H_4$  receptory a antihistaminík s novými protizápalovými vlastnosťami.*

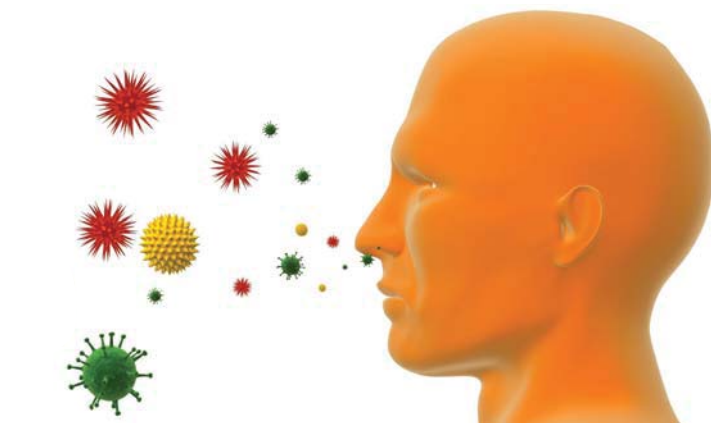
## ÚVOD

Alergické choroby sú dôsledkom civilizačného tlaku, ktorý sa prejavuje zmenami vonkajšieho prostredia a zmenami v našom spôsobe života, ktoré nastali v posledných desaťročiach minulého storočia. Dôkazom toho je skutočnosť, že alergické ochorenia najviac postihujú obyvateľov ekonomicky rozvinutých oblastí a mestských aglomerácií. Podiel alergických jedincov v týchto populáciách presiahol 30 % a stal sa významným verejno-zdravotným problémom. Pre spoločnosť znamená navyše veľkú ekonomickú záťaž. Stratégia liečby pacientov by mala byť založená na kombinácii zvyšovania zdravotného uvedomenia, opatreniach na zníženie environmentálnych rizík, kontroly alergénovej záťaže, ale aj zlepšovaní dostupnosti a kvality farmakoterapie a imunoterapie. Najvýznamnejšou skupinou farmák v oblasti liečby alergie sú antihistaminiká, ktoré v posledných rokoch prešli významnými kvalitatívnymi zmenami.

## MECHANIZMUS ÚČINKU HISTAMÍNU

Od objavenia histamínu uplynulo už sto rokov. Ide o dôležitý mediátor s celou radou fyziologických funkcií. Syntetizuje ho mnoho buniek pomocou enzýmu L-histidín dekarboxylázy. Histamín podporuje proliferáciu a diferenciaciu buniek v štádiu embryonálneho vývinu, v procese hematopoézy, pri regenerácii a hojení tkanív po poškodení. Súčasne je histamín dôležitým neurotransmitterom. Má antikonvulzívne účinky, ovplyvňuje pozornosť, schopnosť učenia, pamäť a cyklus spánku a bdenia. Histamín má významnú úlohu v zložitom systéme regulácie imunity, vrátane akútnej aj chronickej alergickej zápalovej odpovede.

Rôznorodosť účinkov histamínu je zabezpečená prostredníctvom štyroch podtypov histamínových receptorov,  $H_{1-4}$ . Histamínové receptory patria medzi receptory naviazané na G-proteín. Vykazujú konštitučnú aktivitu, schopnosť spúšťať deje aj bez priamej väzby s ligandom. Aktívna a inaktívna forma receptora sú za fyziologických okolností v rovnováhe. Aktivita  $H_1$  receptora sa prejavuje predovšetkým v bunkách CNS a v imunitnom systéme. Zvyšuje sa ňou kapacita buniek pri prezentácii antigénu, podporuje sa uvoľňovanie biologických mediátorov z mastocytov a bazofilov, zvyšuje sa chemotaxia eozinofilov a neutrofilov, zvyšuje sa expresia adhezívnych molekúl a aktivita T lymfocy-



tot.  $H_2$  receptor sa exprimuje v parietálnych bunkách žalúdka, bunkách hladkej svaloviny a podobne ako  $H_1$  receptor aj v bunkách CNS a v bunkách imunitného systému.  $H_3$  a  $H_4$  receptory sú aktívne na periférnych neurónoch a neurónoch CNS, endotelových bunkách, monocytoch, eozinofiloch, ale aj bunkách endokrinného systému. Záujem o posledne dva menované receptory je v posledných rokoch najmä z dôvodu liečby neurologických ochorení ( $H_3$ ), ako sú poruchy pozornosti, Alzheimerova choroba, schizofrénia, epilepsia a ďalšie. Ovplyvnenie  $H_4$  receptora je atraktívne v súvislosti s liečbou alergickej rinítidy, atopickej dermatitídy a ďalších chronických zápalových stavov.

## FARMAKOLOGICKÁ BLOKÁDA HISTAMÍNU A JEJ NEŽIADUCE ÚČINKY

Klinické využitie farmakologickej blokády histamínových receptorov sa uplatňovalo doteraz prakticky len v prípade  $H_1$  a  $H_2$  receptorov. Celosvetovo je zaregistrovaných takmer päťdesiat  $H_1$ -antihistaminík. Tieto lieky sa stali najpredpisovanejšími farmakami v liečbe alergie vôbec. Donedávna bol ich účinok opisovaný ako  $H_1$  receptorový anta-



gonizmus, prípadne ako blokátori  $H_1$  receptora. Novšie poznatky ukázali, že tieto lieky pôsobia v skutočnosti ako inverzní agonisty, ktorí stabilizujú neaktívnu formu receptora, čím celkovo preváža neaktívny stav vzhľadom na prenos signálov do bunky. Prostredníctvom transkripčného faktoru  $\kappa B$  dochádza k zníženiu prezentácie antigénu, tvorbe prozápalových cytokínov a zníženiu expície adhezívnych molekúl a chemotaxie. Na senzorkých bunkách a bunkách v stene malých ciev spôsobujú  $H_1$  - antihistaminiká ústup vazodilatácie a zníženie cievnej permeability. Neúplne objasnené je pôsobenie antihistaminík na kalciové kanály buniek.

Popri priaznivých a žiaducich účinkov  $H_1$  antihistaminík sa po ich zavedení do klinickej praxe začali postupne vynárať aj ich nepriaznivé a nežiaduce účinky. V prvom rade to bol vplyv na funkcie CNS ako poruchy bdlosti, oslabenie kognitívnych funkcií a pamäte vedúce k zníženej psychomotorickej výkonnosti. Tieto účinky boli dôsledkom prieniku farmaka cez hematoencefalickú bariéru a pôsobením na postsynaptickú membránu histaminergných neurónov. V dôsledku nízkej selektivity skorších antihistaminík k  $H_1$  receptoru sa prejavili nežiaduce účinky vo viacerých ďalších systémoch. Pocit suchosti v ústach a oku, retencia moču a sinusová tachykardia boli dôsledkom antimuskarínového efektu. Zvýšenie chuti do jedla a s tým spojené priberanie na hmotnosti zase dôsledkom antiserotonínového účinku a závraty s ortostatickou hypotenziou dôsledkom pôsobenia na alfa adrenergne receptory. Pravdepodobne najzávažnejšie nežiaduce účinky sa v prípade niektorých molekúl antihistaminík prejavili na iónových kanáloch prevodového systému srdca. U pacientov dochádzalo k predĺženiu QT intervalu a hrozili ventrikulárne poruchy rytmu.

### PRVÁ A DRUHÁ GENERÁCIA ANTIHISTAMINÍK

Bezprostredným dôsledkom identifikovania celého radu nežiaducich účinkov bol vývoj novej generácie antihistaminík, u ktorých sa uvedené nežiaduce účinky potlačili. Dnes z hľadiska účelnosti rozdeľujeme antihistaminiká na prvogeneračné a druhogeneračné. O prvej, alebo staršej generácii máme len obmedzené farmakokinetické a farmakodynamické informácie, nakoľko v čase ich registrácie sa takého údaje nevyžadovali. Oproti tomu počet kvalitných štúdií o molekulách druhej generácie je enormný. U prvogeneračných antihistaminík, akými sú napríklad u nás veľmi populárny bisulepin alebo dimetinden, sa prejavujú nežiaduce účinky už v terapeutických dávkach a ich klinický význam s dávkou narastá. Niektoré z nich ako je difenhydramin sú dokonca indikované ako hypnotika. Všetky prvogeneračné antihistaminiká znižujú schopnosť koncentrácie, schopnosť učenia a skracujú reakčný čas. Dokonca ani nočné podanie nie je bez negatívnych dôsledkov, pretože dochádza k skracovaniu regeneračnej REM fázy spánku. Nepriaznivý účinok posilňuje alkohol a iné lieky pôsobiace na nervový systém. U detí môžu mať antihistaminiká prvej generácie paradoxný účinok s obrazom excitácie, podráždenosti, nespavosti a pri predávkovaní aj kŕče. Náhodné, alebo úmyselné predávkovanie môže viesť k poruchám vedomia, respiračnému zlyhaniu až k úmrtiu.



V protiklade s vyššie uvedeným je druhá generácia antihistaminík veľmi bezpečná. K prechodu cez hematoencefalickú bariéru nedochádza vďaka nízkej lipofilnosti, vyššej molekulovej hmotnosti a účinnej eliminácii prostredníctvom P-glykoproteínovej pumpy na povrchu buniek cievneho endotelu v CNS. V terapeutických a zväčša ani v supratherapeutických dávkach sa nepozoruje antimuskarínový, antiserotonínový, alebo anti-alfaadrenergny účinok. Vysoký terapeutický index umožňuje v klinickej praxi použiť za určitých okolností 3 až 4-násobne vyššiu dávku

bez nežiaducich účinkov. Nepozorovali sa ani interakcie s alkoholom a liekmi ovplyvňujúcimi nervový systém. V prípade cetirizínu, fexofenadinu a loratadínu sa nezaznamenali závažné, alebo život ohrozujúce reakcie ani pri 30 násobnom zvýšení terapeutickej dávky pri náhodnom, alebo úmyselnom zneužití.

### INDIKÁCIE NA POUŽITIE $H_1$ ANTIHISTAMINÍK

V klinickej praxi sú antihistaminiká predpisované z rôznych dôvodov. Skutočné a overené indikácie sú len v prípadoch alergickej rinítidy, alergickej konjunktivitídy a urtikárie. Štúdie poukazujú aj na čiastočný účinok v prípade mastocytózy, pri lokálnych alergických reakciách po poštipnutí hmyzom a pri alergických reakciách po liekoch alebo imunoterapii. Málo presvedčivé sú údaje o ich účinnosti v prípade liečby atopickej dermatitídy, astmy, anafylaxie a pruritu, prípadne angioedému bez alergickej etiológie. Napriek veľmi častému predpisovaniu u pacientov s infekciami respiračného traktu, otitídami, sinusitídami a nešpecifikovaným kašľom, nemáme pre takéto použitie žiadne hodnoverné dôkazy. Vzhľadom na hypnotický účinok prvogeneračných antihistaminík, ako sú difenhydramín, hydroxyzín, alebo prometazín, sa tieto používajú pri nespavosti, perioperačnej sedácii a analgézii, migrenózných bolestiach hlavy a úzkosti. Často využívanou indikáciou prvogeneračných antihistaminík sú kinetózy a prevencia nauzey a vracania v najrôznejších situáciách.

Absolútna indikácia druhej generácie antihistaminík je alergická rinokonjunktivitída. U pacientov veľmi účinne zabraňujú včasnej fáze alergickej reakcie sprevádzanej svrbením nosa a očí, kýchaniu, seróznemu výtoku z nosa, slzeniu. Menej účinné sú už pri ovplyvnení neskoršej fázy alergickej reakcie sprevádzanej nosnou kongesciou. Liečba môže mať sezónny, alebo celoročný režim dávkovania. Mnoho pacientov ich používa v režime „on demand“, t.j. podľa potreby. Takýto režim ale nedosahuje plný terapeutický efekt. Väčšina orálnych antihistaminík účinkuje v priebehu 1-2 hodín. Pre rýchlejší nástup účinku sa využíva topická očná a nosná aplikácia, ktorej účinok je zreteľný už v priebehu 15 minút. V dlhodobej liečbe alergickej rinítidy sú antihistaminiká účinnejšie ako kromóny a antileukotriény, ale menej účinné ako nosné kortikosteroidy. Očné antihistaminiká patria k najúčinnejšej skupine liekov na alergickú konjunktivitídu.



## ANTIHISTAMINIKÁ A URTIKÁRIA

Urtikária je heterogénna skupina kožných stavov sprevádzaná typickým exantémom, pruritom a často aj angioedémom. Z patofyziologického hľadiska ide o aktiváciu mastocytov v koži z najrôznejších príčin. Dôsledkom je uvoľnenie zápalových mediátorov, predovšetkým vazomotorických mediátorov, chemotaktických faktorov a proteolytických enzýmov. Z klinického hľadiska rozlišujeme akútne urtikárie s trvaním do 6 týždňov a chronické urtikárie presahujúce toto obdobie. Chronické urtikárie sa delia na množstvo podtypov, najčastejšie podľa typu spúšťača. Antihistaminiká druhej generácie sa považujú za liek voľby pri takmer všetkých formách urtikárie. Znižujú svrbenie, znižujú počet, veľkosť a trvanie kožných morf. V rutinej klinickej praxi väčšina lekárov stále využíva antihistaminiká prvej generácie. Dôvodom je najmä pozorovanie, že tlmenie pruritu je účinnejšie. Tento fenomén je podmienený práve vyššie uvádzanými sedatívnymi účinkami. V súčasnosti existuje celý rad kontrolovaných štúdií s druho-generačnými antihistaminikami (desloratadín, levocetirizín, fexofenadín, rupatadín, bilastín), ktoré preukázateľne potláčajú symptómy, bez sedácie. Plný efekt je u väčšiny pacientov možné dosiahnuť vysokými dávkami. Medzinárodné odporúčania EAACI/GA2LEN/EDF/WAO uvádzajú, že v prípade dospelých pacientov je vhodné začať liečbu štandardnými terapeutickými dávkami a postupne ich zvyšovať až na štvornásobok. V prípade urtikárie rezistentnej na druho-generačné antihistaminiká sa následne odporúča pridať  $H_2$  antihistaminiká, antileukotriény, glukokortikoidy alebo imunosupresíva. Podobný postup v prípade detských pacientov zatiaľ nebol overený.

## VÝSKUM NOVÝCH ANTIHISTAMINÍK

Nové molekuly, ktoré sa v posledných rokoch dostali u nás do klinickej praxe, sú chemicky prevažne piperidíny (desloratadín, fexofenadín, rupatadín, bilastín). Z prvej generácie do tejto skupiny patrí napríklad známy ketotifén. Všetky nové molekuly majú za sebou exaktné farmakokinetické štúdie, ktoré poskytujú informácie o ich absorpcii, metabolizme a eliminácii. Súčasne sa pomocou pozitronovej emisnej tomografie študoval ich prienik do CNS. Ich klinická účinnosť sa v súčasnosti overuje najmä pomocou inhibície histamínu v kožnom teste a pomocou inhibície príznakov v expozičných komorách u dobrovoľníkov. Prakticky všetky nové molekuly majú trvanie účinku v minimálnom rozsahu 24 hodín a pri dlhodobom používaní sa nepreukázal vývoj tolerancie. U väčšiny molekúl sú k dispozícii údaje o miere rizika u rizikových pacientov, akými sú deti, ľudia vo vysokom veku, tehotné a dojčiacie ženy a pacienti s renálnymi a hepatálnymi poruchami. V prípade gravidných žien sú molekuly cetirizínu a loratadínu zaradené podľa FDA do kategórie B (štúdie na zvieratách nepotvrdili riziko, ale kontrolované štúdie u gravidných neboli vykonané) a desloratadín, fexofenadín a levocetirizín do kategórie C (nie sú dostupné údaje u zvierat ani gravidných žien zamerané na teratogenitu, ale ich terapeutické indikácie môžu za určitých okolností prevážiť riziká).

Výskum v oblasti selektívnej blokády  $H_3$  receptorov sa rozvíja v oblasti liečby porúch vyššej nervovej sústavy. V súčasnosti prebiehajú štúdie pri liečbe porúch spánku, pri liečbe narkolepsie, Parkinsonovej choroby, syndrómu spánkového apnoe a pri poruchách pozornosti spojených s hyperaktivitou. Pozoruhodný je výskum využitia  $H_3$  blokády pri liečbe alkoholizmu. Objavom  $H_4$  receptora sa otvorila nová kapitola výskumu biogénnych amínov. Receptor sa exprimuje najmä na bunkách imunitného systému, ako sú mastocyty, eozinofily, monocyty, dendritické bunky a T lymfocyty. Spôsob expresie a imunomodulačná úloha poukazuje na jeho význam pri zápalovom

procesoch a pri imunitnej odpovedi. Preklinické a prvé klinické štúdie zamerané na selektívnu inhibíciu  $H_4$  receptora, prípadne kombináciu inhibície  $H_1$  a  $H_4$  receptorov naznačujú sľubné výsledky v liečbe chronického pruritu, astmy, alergickej rinitídy, ale aj autoimunitných chorôb.

## ZÁVER

Nové antihistaminiká sa odlišujú vysokou špecificitou k  $H_1$  receptoru a minimálnym prestupom cez hematoencefalickú bariéru. V posledných rokoch pribúdajú ďalšie molekuly s dobre preskúmanými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami. Väčšina z takýchto prípravkov vykazuje isté protizápalové vlastnosti, ktoré sú nezávislé od pôsobenia na  $H_1$  receptor. O samostatnej novej (tretej) generácii liekov pravdepodobne nie je ešte možné hovoriť a do dnešných dní ani presná definícia, aké vlastnosti by takáto skupina mala mať, neexistujú. Nové antihistaminiká každopádne prinášajú predovšetkým veľmi priaznivý pomer účinnosti a bezpečnosti, čo umožňuje využívať rôzne dávkovacie schémy. Antihistaminiká ostávajú liekom voľby pri alergickej rinitíde, alergickej konjunktivitíde a urtikárii. V blízkej budúcnosti nové lieky ovplyvňujúce  $H_3$  receptor môžu oveľa efektívnejšie ovplyvňovať kongesciu nosovej sliznice a lieky ovplyvňujúce  $H_4$  receptor oveľa efektívnejšie tlmieť zápalové zmeny alergickej aj nealergickej príčiny.

## LITERATÚRA

1. Bakker, RA, Wieland, K, Timmerman H, Leurs R. Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2000, 387, p5-7.
2. Čičinár, P. Antihistaminiká v klinickej praxi pediatra. *Pediatr. prax*, 2007; 3: 144–149.
3. Hrubíško, M. Postavenie moderných H1-antihistaminík v klinickej praxi. *Via pract.*, 2009, 6 (12): 479–483.
4. Čičinár, P. Alergická rinitída a možnosti jej liečby. *Pediatr. prax*, 2009, 10 (2): 66-70.
5. Kaliner, MA, Berger, WE, Ratner, P, Siegel, CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011, 106, S6-11.
6. Bousquet J, a spol. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130:1049-62.
7. Zuberbier, T, Asero, R, Bindslev-Jensen, C, Canonica, W. a spol. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: nmanagement of urticaria. *Allergy* 2009, 64, 1427-1443.
8. Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A a spol. GA2LEN Taskforce on unmet needs in urticaria. Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update. *Br J Dermatol*. 2013 Feb; 168(2): 455-456.
9. Church, MK, Maurer, M, Simons, FR a spol. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010, 65, 459-466.
10. Schwartz JC. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol*. 2011 Jun;163(4):713-21.
11. Nijmeijer S, de Graaf C, Leurs R, Vischer HF. Molecular pharmacology of histamine H4 receptors. *Front Biosci*. 2012 Jun 1;17:2089-106.
12. Saravanan C, Bharti SK, Jaggi S, Singh SK. Histamine  $H_4$  receptor: a novel target for inflammation therapy. *Mini Rev Med Chem*. 2011 Feb; 11(2): 143-58.

## Profil lieku

# OMARIT 20 MG TABLETY

bilastinum



### ZLOŽENIE

Každá tabletká prípravku obsahuje 20 mg účinnej látky.

### CHARAKTERISTIKA

Bilastín je perorálne podávané nesedatívne antihistaminikum novej generácie užívané pri symptomatickej liečbe sezónnej alebo pereniálnej alergickej rinokonjunktivitídy a chronickej urtikárii. Po chemickej stránke ide o kyselinu 2-[4-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-piperidiny]ethyl)phenyl]-2-methylpropánovú. Sumárny vzorec bilastínu je  $C_{28}H_{37}N_3O_3$  a molekulová hmotnosť 463,61 g/mol. Najnovšie bola táto látka registrovaná v prípravku Omarit a vo forme tabletiék je dostupná vo všetkých krajinách Európskej únie.

### MECHANIZMUS ÚČINKU A FARMAKODYNAMICKÉ VLASTNOSTI

Bilastín pôsobí ako inverzný agonista histamínových  $H_1$  receptorov, v dôsledku čoho klesá ich aktivita. Súčasne sa vyznačuje nízkou alebo dokonca nulovou afinitou voči ostatným typom receptorov, vrátane receptorov muskarínových alebo sérotonínových<sup>1</sup>. U morčiat sa zistila dokonca 3-krát vyššia afinita k histamínovým  $H_1$  receptorom v porovnaní s cetirizínom a 6-krát vyššia v porovnaní s fexofenadínom<sup>2</sup>.

V štúdií so 30 zdravými dobrovoľníkmi sa nezaznamenal žiadny výrazný vplyv bilastínu na zmeny EKG, predovšetkým v zmysle predĺženia QT intervalu, ktoré sa v minulosti pozorovalo pri starších antihistaminikách, a to v terapeutickú a ani supraterapeutickú (t.j. 100 mg) dávku<sup>3</sup>.

### FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI

V študovanom dávkovanom rozpätí (5–220 mg) bilastín vykazuje lineárnu farmakokinetiku, s nízkou interindividuálnou variabilitou. V nadväznosti na perorálne podanie dochádza k rýchlej absorpcii, pričom maximálna plazmatická koncentrácia bilastínu sa dosiahne s odstupom 1,3 hodín. Hodnota biologickej dostupnosti zodpovedá 61 % a na bielkoviny plazmy sa viaže z 84–90 %. So zhoršenou absorpciou však treba počítať v prípade súčasného príjmu stravy alebo konzumácie citrusových štiav (pokles až o 30 %), preto sa odporúča užívanie prípravku nalačno. Bilastín je substrátom pre P-glykoproteín a OATP, kde môže pôsobiť inhibične, avšak v doteraz uskutočnených štúdiách sa nepozorovala ani indukčná a ani inhibičná aktivita na cytochróm P450. Bilastín sa vylučuje prevažne obličkami, a to v nezmenenej podobe. Hodnota biologickeho polčasu zodpovedá v priemere 14 hodinám, celkový telesný klírens potom 18,1 l/h<sup>4</sup>.

### INDIKÁCIE

Prípravok je určený na symptomatickú liečbu alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej aj celoročnej) a chronickej urtikárie.

### KONTRAINDIKÁCIE

Prípravok sa nesmie podávať pri známej precitlivosti na bilastín ale-

bo akúkoľvek pomocnú látku prípravku. U tehotných alebo dojčiacich žien ho možno podať po zvážení prínosu a potenciálneho rizika.

### KLINICKÉ SKÚSENOSTI

Terapeutická účinnosť bilastínu sa hodnotila v schválených indikáciách v rámci niekoľkých klinických štúdií, ktoré boli aj podkladom na registráciu prípravku.

Bilastín sa vyznačuje rýchlym nástupom účinku počas 1 hodiny po podaní a dlhou dobou pôsobenia, dlhšou ako 26 hodín<sup>5</sup>. V 2-týždňovej randomizovanej dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej multicentrickej štúdií sa porovnával účinok bilastínu 20 mg s desloratadínom 5 mg alebo placebom u osôb vo veku 12–70 rokov trpiacich symptomatickou sezónnou alergickou rinitídou. Bilastín bol prinajmenšom porovnateľne účinný s desloratadínom, pričom obe látky boli signifikantne účinnejšie ako placebo v celkovom symptómovom skóre ( $p < 0,001$ ) aj s nazálnym, prípadne non-nazálnym skóre alebo pri diskomforte spojenom s rinitídou ( $p < 0,05$ ), a to pri zlepšenej kvalite života ( $p < 0,005$ ) a bezpečnosťou profíle porovnateľnom s placebom<sup>6</sup>.

Bilastín bol porovnateľne účinný aj v ďalšej podobne designovanej štúdií ( $n = 683$ ) ako cetirizín podávaný v dávke 10 mg, pričom však jeho užívanie sprevádzalo menej nežiaducich účinkov, akými bola ospalosť (1,8 % vs. 7,5 %) a únava (0,4 % vs. 4,8 %)<sup>7</sup>.

Účinnosť bilastínu sa preukázala aj u chorých trpiacich pereniálnou alergickou rinitídou v rámci multicentrickej, randomizovanej, placebom kontrolovanej a dvojito zaslepenej štúdie ( $n = 650$ ), v rámci ktorej sa pacientom počas 4 týždňov podával práve bilastín v dávke 20 mg, cetirizín 10 mg alebo placebo. Obe účinné látky boli účinnejšie ako placebo v zlepšení symptómových skóre rT6SS ( $p < 0,05$ ) a T4NSS ( $p < 0,02$ ). Autori štúdie okrem toho poukazujú na dlhodobú bezpečnosť a dobrú znášanlivosť bilastínu pozorovanú v následnom 1-ročnom follow-up<sup>8</sup>.

Účinnosť bilastínu v dávke 20 mg sa porovnávala aj s levocetirizínom 5 mg v multicentrickej 4-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií s pacientmi, ktorí trpia chronickou idiopatickou urtikáriou so stredne ťažkou až ťažkou symptomatológiou ( $n = 525$ ). V prípade bilastínu sme mohli pozorovať rýchlu úľavu od symptómov ochorenia vyjadrených ako celkové symptómové skóre ( $p < 0,001$  vs. placebo) začínajúc 2. dňom liečby. Oproti pacientom, ktorí užívajú placebo, súčasne došlo k signifikantnému zlepšeniu DLQI (Dermatology Life Quality Index) celkového diskomfortu či narušeného spánku ( $p < 0,001$  pre všetky porovnania). V porovnaní s levocetirizínom bol porovnateľne účinný a bezpečný<sup>9</sup>.

### BEZPEČNOSŤ A LIEKOVÉ INTERAKCIE

Ako sme už uviedli, bilastín je novogeneračným nesedatívnym antihistaminikom, čo predurčuje jeho prípadné nežiaduce účinky. Podľa

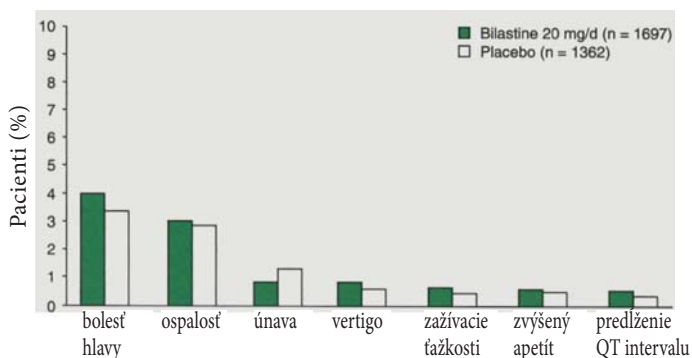


uvedených štúdií je prípadná ospalosť či únava buď porovnateľná, alebo dokonca nižšia (vs. cetirizín), ako je to u ostatných zástupcov tejto liekovej skupiny. Profil zaznamenaných nežiaducich účinkov je veľmi podobný profilu placebo – obrázok 1<sup>10-13</sup>. V terapeutických a suprateapeutických dávkach bilastín neovplyvňuje dĺžku QT intervalu, ani morfológiu T vlny<sup>14</sup>.

Na úrovni klinickej štúdie sa zisťovala aj bezpečnosť bilastínu, a síce v dávke 20 a 40 mg na schopnosť viesť motorové vozidlá. Oproti hydroxyzínu, ktorý sa podával ako aktívna kontrola (n = 22) 1-krát denne počas 8 po sebe nasledujúcich dní. Kým hydroxyzín pri dvojito zaspenom usporiadaní štúdie a jej skrížení túto schopnosť významne zhoršoval (hodnotené ako SDLP – Standard Deviation of Lateral Position), bilastín ju ani pri jednej z užitých dávok nezhoršoval<sup>15</sup>.

Vzhľadom na úlohu P-glykoproteínu v distribúcii bilastínu treba očakávať prípadné zvýšenie jeho plazmatickej hladiny pri užití známych inhibítorov tohto transportéru – ide napr. o diltiazem, ketokonazol, cyklosporín a i. Inhibícia absorpčného prenášača OATP 1A2 napr. ritonavírom či rifampicínom môže obmedziť jeho biologickú dostupnosť<sup>16</sup>.

**Obrázok 1:** Bezpečnostný profil bilastínu (upravené podľa Carter NL, 2012)



### DÁVKOVANIE A SPÔSOB UŽÍVANIA

Prípravok Omarit môžu užívať dospelí a deti staršie ako 12 rokov s dávkovaním 1 tableta denne. U osôb so zlyhávajúcimi obličkami alebo pečenou a u seniorov nie je potrebné ani podľa údajov SPC prípravku upraviť dávkovanie. Dĺžka podávania sa odvíja od doby vystavenia sa alergénom. Tablety sa majú užívať perorálne jednu hodinu pred alebo dve hodiny po jedle alebo ovocnom džúze.

### VÝROBCA

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)

### LITERATÚRA

1. Faes Farma. Bilastine (Bilaxten): product monograph [online]. Available from URL: <http://www.bilastina.com/Book.aspx?lang=en&name=Monograph&File=Downloads/Documents/monografiaEN.pdf&DPI=300> [Accessed 2013 Jan 31].
2. Corcóstegui R, Labeaga L, Inneráritu A, et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist. *Drugs R D* 2005; 6 (6): 371-84.
3. Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J Clin Pharmacol.* 52(6):893-903.

4. Jauregizar N, de la Fuente L, Lucero ML, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H<sub>1</sub>) effect of bilastine. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (8): 543-54.
5. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm.Res.* 2010; 59: 391-398.
6. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy* 2009; 64 (1): 158-65.
7. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (9): 1338-47.
8. Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr.Med.Res.Opin.* 2012; 28: 121-130.
9. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* 2010; 65 (4): 516-28.
10. Sadaba Diaz de RB, Azanza Perea JR, Gomez-Guiu HA. Bilastine for the relief of allergy symptoms. *Drugs Today (Barc.)* 2011; 47: 251-262.
11. Carter NJ. Bilastine: in allergic rhinitis and urticaria. *Drugs* 2012; 72: 1257-1269.
12. Scaglione F. Safety profile of Bilastine: 2nd generation h<sub>1</sub>-antihistamines. *Eur.Rev.Med.Pharmacol Sci.* 2012; 16: 1999-2005.
13. Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H<sub>1</sub>(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert.Opin.Drug Saf* 2011; 10: 779-793.
14. Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig.* 2012; 32: 339-351.
15. Conen S, Theunissen EL, Van Oers ACM, et al. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2011; 25 (11): 1517-23.
16. Lucero ML, Gonzalo A, Ganza A et al. Interactions of bilastine, a new oral H<sub>1</sub> antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol.* 2012; 35 Suppl 1: 8-17.

### Poznámka

Štatút prípravku: Štatút prípravku: Liek je viazaný na lekársky predpis. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie je hrazený VZP. Profil prípravku spracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. Jiřího Slívu, Ph.D., s využitím odbornej literatúry a SCP podľa poslednej revízie.

# EREKTILNÁ DYSFUNKCIA A JEJ LIEČBA V PRAXI UROLÓGA

**MUDr. Martin Hrivňák, PhD.**

Urologická a andrologická ambulancia  
Poliklinika Košice – Sídliisko Ťahanovce

*Erektálna dysfunkcia (ED) je definovaná ako neschopnosť dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na uspokojivý pohlavný styk. Nepovažujeme ju za samostatnú chorobnú jednotku, ale za príznak, vyskytujúci sa pri viacerých systémových ochoreniach<sup>1</sup>. Napriek tomu, že neohrozuje život a nespôsobuje bolesť, môže mať za následok manžel-ské konflikty, neschopnosť založiť rodinu, problémy v zamestnaní, či stratu sebadôvery a depresiu. Tým výrazne znižuje kvalitu života muža a jeho partnerky. Pre mužov ide o zásah do ich najcitlivejšieho miesta, preto sa hanbia o tejto poruche hovoriť. To je dôvod, prečo lekársku pomoc, napriek možnosti úspešnej liečby, vyhľadávajú iba približ-ne 10 % postihnutých mužov<sup>2</sup>.*

## EPIDEMIOLOGIA EREKTILNEJ DYSFUNKCIE

Poruchami erekcie trpí v súčasnosti viac ako polovica mužov starších ako 40 rokov. Vyskytujú sa pomerne často aj u mladých mužov na začiatku pohlavného života. Prevalenciu ED v populácii zdravých mužov udáva štúdia Massachusetts Male Aging Study (MMAS)<sup>3</sup>. Feldman a kol. (1994) v nej na základe štúdie populácie 1 290 zdravých mužov poukazujú na to, že až 52 % mužov vo veku 40–70 rokov trpí nejakou formou ED. Prevalencia ťažkej ED bola u 70-ročných mužov trikrát vyššia (15 %), ako u 40-ročných mužov (5 %). Súčasne sa potvrdil vzostup celkovej prevalencie ED so stúpajúcim vekom, keď u 40-ročných mužov bola prevalencia ED 39 %, u 50-ročných 48 %, u 60-ročných 57 % a u 70-ročných mužov 67 %.

## PATOFYZIOLOGIA EREKCIE

Erekcia je komplexným psychoneurovaskulárnym fenoménom, na ktorom sa podieľajú hladké svaly stien arteriol a kavernózneho parenchýmu, nervy a neurotransmitery, vény a venulárne plexy, tunica albuginea a priečne pruhované svaly perinea<sup>1</sup>. ED vzniká pri poškodení jedného, alebo viacerých komponentov tohto komplexu. Tým pádom nedochádza ku trom charakteristickým hemodynamickým zmenám, potrebným pre erekciu (1. zvýšenie prítoku arteriálnej krvi do penisu, 2. relaxácia kavernózneho parenchýmu erektilných telies a ich naplnenie krvou, 3. obmedzenie venózneho drenáže erektilných telies).

Etiológia ED je vo väčšine prípadov multifaktoriálna. V súčasnosti považujeme ED za organicky podmienenú v 73 % prípadov, psychogénnu v 9 % a zmiešanú v 18 %. Z organických príčin ide o dysfunkciu vaskulárnu, kavernóznou, neurogénnu a hormonálnu. Z ochorení, ktoré sa s ED najčastejšie spájajú, dominuje cukrovka (50 % pacientov má ED), ateroskleróza (40 %) a arteriálna hypertenzia. Okrem toho tu zaraďujeme aj systémové neurologické ochorenia (skleróza multiplex, Parkinsonova choroba a pod.), úrazy miechy, chronické choroby, úrazy, alebo chirurgické výkony v malej panve. ED vyvolávajú aj urologické ochorenia (karcinóm prostaty, BPH, prostatitída) a ich liečba. Psychogénna porucha erekcie môže byť prvým príznakom depresie. Z hormonálnych príčin najčastejšie ide o pokles hladiny testosterónu.

## DIAGNOSTIKA EREKTILNEJ DYSFUNKCIE

Diagnostika ED nie je zložitá a na základné vyšetrenie nie je potrebné špeciálne inštrumentárium. V anamnéze sa zameriavame na dĺžku trvania ED, okolnosti jej vzniku, prítomnosť ranných erekcií a porúch libida. Súčasne sa pýtame na výskyt ochorení, ktoré ED vyvolávajú a prítomnosť rizikových faktorov, ako fajčenie, obezita, hyperecholesterolémia, nedostatok pohybu a metabolický syndróm. Zisťujeme aj psychosociálny status pacienta<sup>4</sup>.

Fyzikálne vyšetrenie zahŕňa základné kardiovaskulárne a neurologické vyšetrenie a vyšetrenia zamerané na mužský genitál. Musíme vylúčiť ochorenie prostaty, deformity penisu a hypogonadizmus. Z laboratórnych vyšetrení sa odporúča vyšetrenie glykémie a lipidového profilu (ak nebolo urobené za posledných 12 mesiacov) a vyšetrenie celkového, alebo voľného, prípadne biologicky dostupného testosterónu.

Okrem základného vyšetrenia, v špeciálnych prípadoch dopĺňame duplexný ultrazvuk penilných artérií, kavernózny test s intrakavernóznou aplikáciou prostaglandínu, prípadne kavernozometriu, alebo kavernozografiu. Tieto špeciálne vyšetrenia sa odporúčajú iba pri plánovaní operačnej liečby, alebo pri ED rezistentnej na liečbu.

## LIEČBA EREKTILNEJ DYSFUNKCIE

Kauzálna liečba ED je možná iba v relatívne malom percente prípadov. Pacientov s psychogénnou ED možno liečiť psychosexuálnou liečbou, ale veľa pacientov liečbu pre dlhé trvanie nedokončí. ED po traumatickom poškodení arteriálneho zásobenia penisu je možné u mladých pacientov liečiť rekonštrukčnou operáciou. U pacientov so syndrómom nedostatku testosterónu sa odporúča substitučná hormonálna liečba, ktorá má vplyv nielen na erekciu, ale aj na libido a celkovú výkonnosť pacienta. V súčasnosti máme k dispozícii tabletové, injekčné, alebo gélové preparáty s obsahom testosterónu. Absolútnou kontraindikáciou tejto liečby sú karcinóm prostaty a prsníka v anamnéze. Počas liečby by mal byť pacient kontrolovaný pravidelnými vyšetreniami hormonálneho statusu, transrektálnym vyšetrením prostaty, PSA, hematokritu a hepatálnych testov.





**Sila** pre muža  
Radost' pre ženu

**MODRASIL®**  
sildenafilu citras

Oslobodenie vzťahu od problémov s **EREKCIU**

**Modrasil 50 mg, 100 mg**

**Zloženie:** 50 alebo 100 mg sildenafilu vo forme citrátu v 1 filmom obalenej tablete. **Farmakoterapeutická skupina:** Lieky určené na liečbu erektilnej dysfunkcie. **Indikácie:** Liečba erektilnej dysfunkcie u mužov, čo je neschopnosť dosiahnuť alebo udržať dostatočnú erekciu penisu na vykonanie uspokojivého pohlavného styku. Aby bol sildenafil účinný, je potrebná sexuálna stimulácia. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na sildenafil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, súčasné podávanie s donormi oxidu dusnatého (amylnitrit) alebo nitrátmi, pacienti s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami (nestabilná angina pectoris alebo ťažké srdcové zlyhávanie), strata videnia v jednom oku v dôsledku nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu, ťažké poškodenie funkcie pečene, hypotenzia (< 90/50 mmHg), nedávno prekonaný infarkt myokardu alebo náhla cievna mozgová príhoda a hereditárne degeneratívne ochorenie retíny (napr. retinitis pigmentosa). **Nežiaduce účinky:** Bolesť hlavy, závrat, poruchy videnia, poruchy farebného videnia, návaly, nazálna kongescia, dyspepsia. **Interakcie:** Inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, erytromycín, cimetidín) znižujú klírens sildenafilu, inhibítory HIV proteázy (ritonavir, saquinavir) výrazne zvyšujú  $C_{max}$  a AUC sildenafilu, súčasné podávanie sildenafilu a ritonaviru sa neodporúča, grapefruitový džús spôsobuje mierne zvýšenie plazmatických hladín sildenafilu. Sildenafil je schopný potencovať hypotenzné účinky nitrátov, súbežné podanie sildenafilu s alfa-blokátormi môže viesť k symptomatickej hypotenzii. **Upozornenie:** Sildenafil nie je indikovaný k použitiu u žien a nie je určený osobám mladším 18 rokov. Pacienti by mali poznať svoju reakciu na sildenafil skôr, ako budú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje. Sildenafil sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anatomicou deformáciou penisu (ako angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré predisponujú k priapizmu (ako kosáčiková anémia, mnohonásobný myelóm alebo leukémia). **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je 50 mg užitá podľa potreby približne 1 hodinu pred sexuálnou aktivitou. Podľa účinnosti a tolerancie sa môže dávka zvýšiť na 100 mg alebo znížiť na 25 mg. Maximálna odporúčaná dávka je 100 mg denne. Ak sa užije sildenafil spolu s jedlom, nástup účinku sa môže oneskoriť v porovnaní s nástupom účinku po užití lieku nalačno. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo s poškodením funkcie pečene (napr. s cirhózou) sa odporúča zvážiť úvodnú dávku 25 mg. **Balenie:** Modrasil 50 mg, Modrasil 100 mg: 4 alebo 8 filmom obalených tabliet. **Dátum poslednej revízie textu:** Máj 2012. **S podrobnejšími údajmi o lieku sa zoznámte v SPC. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.**

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika  
**Zastúpenie v SR:** PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Drevárska 3663/8, 058 01 Poprad, tel.: +421 527 723 048  
**Obchodné zastúpenie v SR:** PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Heydukova 12, 811 08 Bratislava 1, tel.: +421 244 880 823



Vo väčšine prípadov je liečba ED symptomatická. Rozdeľujeme ju do troch línií.

### PRVÁ LÍNIA

Patria sem perorálne lieky a vákuový podtlakový prístroj. V súčasnosti dostupné perorálne lieky zaraďujeme do skupiny selektívnych inhibítorov fosfodiesterázy (PDE5i). Máme k dispozícii tri lieky z tejto skupiny – sildenafil, vardenafil a tadalafil. Lieky sa líšia dobou účinnosti a interakciou s jedlom. Sildenafil a vardenafil účinkujú 6–8 hodín od užitia, pričom užiť sa ich odporúča ½-1 hodinu pred stykom. Neodporúča sa pred užitím týchto liekov zjesť ťažké a mastné jedlo, pretože sa v dôsledku zhoršenej absorpcie zníži ich účinok. Tadalafil účinkuje 36 hodín, pričom užiť sa ho odporúča cca 2 hodiny pred stykom. Tadalafil nemá interakciu s jedlom. Všetky 3 lieky sa užívajú podľa potreby pred pohlavným stykom a účinkujú iba pri sexuálnej stimulácii. Tadalafil sa vďaka dlhej dobe účinnosti môže užívať aj pravidelne 1-krát denne, pričom sa užíva štvrtinová dávka oproti dávke používanej podľa potreby pred stykom. Denná liečba je vhodná pre pacientov, ktorí majú častejší pohlavný styk, alebo im vadí užívanie lieku tesne pred stykom.

Všetky tieto tabletkové lieky sú v liečbe porúch erekcie veľmi účinné (účinnosť cca 80 %), pričom účinkujú aj u pacientov so závažnými ochoreniami. Lieky sú dobre tolerované, z nežiaducich účinkov sa najčastejšie vyskytli bolesti hlavy, a poruchy trávenia, v menšej miere to boli kongescia nosovej sliznice a bolesti svalov. Nežiaduce účinky boli mierne a prechodného charakteru a pacienti kvôli nim liečbu nemuseli prerušiť. Na lieky nevzniká závislosť a po prerušení liečby je erekcia väčšinou aj bez liekov lepšia, ako pred jej začiatkom. Absolútnou kontraindikáciou je súčasné užívanie liekov obsahujúcich oxid dusnatý (NO) – nitrátov, alebo donorov nitrátov. Relatívnou kontraindikáciou je slabá kardiovaskulárna výkonnosť pacienta s rizikom srdcového zlyhania počas pohlavného styku. Lieky sú na predpis, bez preskripčného obmedzenia a pacient si celú hodnotu lieku hradí sám. Na tomto mieste je nutné pripomenúť, že neexistuje žiadny voľnopredajný liek, alebo výživový doplnok, ktorý by preukázateľne zlepšoval erekciu.

Vákuový podtlakový prístroj využíva na navodenie erekcie podtlak, ktorý sa vytvorí odsatím vzduchu z valca nasunutého na penis. Vzduch sa odsáva pumpou, ktorá je pripojená k valcu. Následne sa na koreň penisu navlečie konstriktívny krúžok, alebo gumička, ktorá stlačením penisu zabráni detumescencii. Napriek vysokej účinnosti (90 %) pokračuje v užívaní prístroja po 2 rokoch iba cca 50–60 % pacientov. Dôvodom sú vedľajšie účinky, hlavne bolesť, namodralé sfarbenie, pocit chladu a oddialená ejakulácia.

### DRUHÁ LÍNIA

Pacientom, u ktorých nie je perorálna liečba dostatočne účinná, by mala byť ponúknutá intrakavernózna liečba. Na túto liečbu sa používa alprostadil, ktorý sa aplikuje injekčne priamo do kavernóznych telies v dávke 5–20 mikrogramov. Alprostadil má účinnosť okolo 70 %, pričom spokojnosť s liečbou je 87–93,5%. Pacient absolvuje nácvik, po ktorom si aplikuje liek sám pred stykom v domácich podmienkach. Medzi komplikácie intrakavernózneho liečby alprostadilom patrí bolesť po vpichu (50 %), prolongovaná erekcia (5 %) a priapizmus (1 %). Okrem intrakavernózneho liečby je do druhej línie zaraďovaná aj intrauretrálna aplikácia prostanglandínu E1. Tento preparát však nie je na Slovensku registrovaný.

### TRETIA LÍNIA

Tretiu líniu predstavuje implantácia penilných protéz. Táto liečba je vhodná pre pacientov, u ktorých neboli prvé dve línie liečby dostatočne účinné, alebo chcú definitívne vyriešiť svoj problém s erekciou. Do kavernóznych telies sa implantujú buď semirigidné, alebo nafukovateľné protézy. Líšia sa tým, že pri semirigidných protézach je penis v permanentnej erekcii, kým pri implantácii nafukovateľných protéz si sám pacient stlačením ventilu umiestneného väčšinou v miešku vie navodiť rigidnú erekciu. Po pohlavnom styku uvoľnenie ventilu zabezpečí úplnú detumescenciu penisu. Hlavným problémom penilných protéz je ich vysoká cena, pričom nafukovateľné protézy sú oproti semirigidným niekoľkokrát drahšie.

Medzi najčastejšie komplikácie spojené s použitím penilných protéz patrí mechanické zlyhanie (pri nafukovateľných protézach – cca 5 %) a infekcia po implantácii. Pri použití antibiotickej profylaxie a hydrofilných protéz sa riziko infekcie pohybuje na úrovni cca 2–3 %.

### ZÁVER

Erektálna dysfunkcia sa považuje za jednu z najčastejšie sa vyskytujúcich sexuálnych dysfunkcií, ktorá výrazne znižuje kvalitu partnerského života. Diagnostika ED nie je zložitá a v súčasnosti dostupné možnosti liečby umožňujú pacientom viesť takmer taký plnohodnotný pohlavný život ako pred vznikom poruchy erekcie.

### LITERATÚRA

1. Breza, J.: Erektálne poruchy. Ich anatomické a funkčné základy, diagnostika a liečba. Martin: Osveta, 1994, 295 s.
2. Levine, L.A., Kloner, R.A.: Význam pýtania sa na erektilnú dysfunkciu (slovenský preklad). Amer. J. Cardiol., 2000, 86.
3. Feldman, H.A., Goldstein, I., Hatzichristou, D.G., Krane, R.J., McKinlay, J.: Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study, J. Urol. 1994, 151, 54-61.
4. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E; Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation Eur Urol. 2010 May;57(5):804-14

# NOVÉ SKÚSENOSTI S INFÚZNOU TERAPIOU VYSOKODÁVKOVANÝM VITAMÍNOM C NA SLOVENSKU

Rozhovor s neurologičkou MUDr. Ester Točíkovou

**Pani doktorka, máte súkromnú neurologickú ambulanciu, pomáhate pacientom s bolesťami rôzneho druhu. Bolesť je podmienená rozličnými príčinami, a preto si vyžaduje aj rôznorodé prístupy liečby. Čo všetko vo svojej praxi používate a s čím novým ste sa stretli v poslednej dobe, čo by Vám v liečbe bolesti pomáhalo?**

Neurologia rieši veľa bolestivých stavov, medzi najčastejšie patria bolesti hlavy a bolesti pohybového aparátu. Používame klasické liečebné postupy, ku ktorým patrí podávanie infúzií, injekcií, liekov, ale v poslednom čase radi siahame po obstrukčných kolagénovými Guna MD injekciami. Tieto dopĺňajú kolagén – čiže regenerujú tkanivá a pomáhajú zmierniť bolesť. Pri ochoreniach pohybového aparátu zlepšujú pohyblivosť kĺbov a uvoľňujú svalové spazmy. V liečbe bolesti je veľmi dôležitá aj správne zvolená rehabilitácia. V novembri minulého roku sme sa oboznámili s možnosťou podávania vysokodávkovanej terapie vitamínom C, ktorá má širokospektrálny terapeutický efekt.

**Pani doktorka, nedávno ste začali svojim pacientom aplikovať infúznú terapiu vysokodávkovaným vitamínom C. Poďme si najprv zrekapitulovať úlohu vitamínu C pre náš organizmus.**

Vitamín C sa prvýkrát podarilo extrahovať maďarskému vedcovi Albert Szent-Gyorgyimu z papriky, ktorý za to dostal Nobelovu cenu. Pre život človeka je vitamín C nevyhnutný, pokiaľ ho nemáme, organizmus sa rozrušuje a nastáva smrť. Vitamín C má okolo 20 známych pozitívnych vplyvov na ľudské telo. K najznámejším patrí podpora imunitného systému. Ak sme chorí, už štandardne siahame po vitamíne C. „Céčko“ je ale aj silný antioxidant (blokátor voľných radikálov v tele), ktorý chráni aj iné antioxidanty – napríklad vitamín E. Ochráni telo pred vysokou hladinou cholesterolu a jeho ukladaním do steny ciev, spevňuje steny ciev, je toxický pre rakovinové bunky, zúčastňuje sa tvorbe kolagénových vlákien kĺbov, šliach, kože a spojivového tkaniva, na tvorbe kĺbového mazu, žľových kyselín, adrenalinu, na metabolizme kostí, tvorbe neurotransmiterov (chemické látky uvoľňované z nervových zakončení potrebných na prenos impulzu), stabilizuje mozgovú funkciu a psychiku, prispieva k vstrebávaniu železa.

Nedostatok vitamínu C v organizme dobre ilustruje ochorenie nazývané skorbut. Medzi ľuďmi bolo známe pod pojmom „ochorenie námorníkov“. Dlhé plavby boli životu nebezpečné. Potraviny s vitamínom C podliehali skaze a námorníci ho týždeň aj mesiace nedostali. Začali im krváčať ďasná, vypadávali zuby, trpeli na celkovú extrémnu slabosť, objavovala sa horúčka, psychické poruchy a ľudia v zuboženom stave pomaly umierali.

Pre príklad významu vitamínu C však nemusíme chodiť do histórie. Spomeňme si všetci na našu dobre známu jarnú únavu. Teraz sa síce o nej už toľko nehovorí, ale to neznamená, že neexistuje. Keď sa pýtam mojich pacientov, čo si myslia o príčinách jarnej únavy, zvyknú mi odpovedať: je to z nedostatku slnka. Áno, aj toto je pravda, ale hlavnú zodpovednosť má nedostatok vitamínu C. A nie je to žiadne absurdné tvrdenie v dobe, keď supermarkety pretekajú exotickým ovocím a lekárne sú preplnené tabletkami s vitamínom C. Pomaranče, citróny, grepy, kiwi rastú ďaleko od nás. Zberajú sa nezrelé, dozrievajú počas skladovania a prepravy a každý deň po zbere v nich obsah vitamínu C klesá. Ani pravidelné konzumovanie pestrej zeleniny to nezachráni. Tepelne upravená zelenina o väčšinu svojho vitamínu C príde a surová zelenina pestovaná v pôde obsahujúcej pesticídy a iné moderné pôdne výtobytky ho jednoducho obsahuje málo. Riešením by

bolo kúpiť si tabletku celaskonu v lekární. Vieme však, koľko miligramov ho náš organizmus denne potrebuje? Ak sme pod stresom, v chrípkovom období, fajčíme, zle spávame, liečime sa na tlak atď. – potrebujeme ho podstatne viac, ako je odporúčaná dávka pre zdravého jedinca 100 mg denne.

Človek, opice a netopiere nie sú schopní vytvárať vitamín C sami vo svojom tele. Ostatné živočíchy si ho vytvárajú z glukózy. Vedci predpokladajú, že kedysi aj človek mal v tele enzým, pomocou ktorého si vitamín C v potrebnom množstve denne vyrobil. Ale nejakou záhadnou evolučnou premenou sa stalo, že enzým na vytváranie vitamínu C z tela človeka zmizol. Sme odkázaní na jeho prísun zvonku a prišiel čas, aby sme sa oň začali naozaj viacej zaujímať.



**Stále častejšie sa hovorí o využití vitamínu C v prevencii chorôb. V tejto súvislosti sa tiež vysvetľuje rozdiel v absorpcii do krvnej plazmy medzi ústnym podaním a intravenóznym podaním vitamínu C.**

Vitamín C je vo vode rozpustný vitamín, ktorý sa vstrebáva do krvi priamo v hornej a strednej časti tenkého čreva. Pokiaľ je vitamín C podaný v dávke do 200 mg, vstrebe sa na 100 %. Pri podaní vyšších dávok jeho resorpcia klesá. Pri dávke 1 g sa ho vstrebe menej, ako 50 %. V stene tenkého čreva je molekulárny aktívny systém prenášačov, ktoré majú obmedzenú transportnú kapacitu. To znamená, že neexistuje priamo-úmerná súvislosť medzi dávkou perorálne podaného vitamínu C a výškou jeho hladiny v sére krvi. Resorpciu vitamínu C z čreva môže znížiť aj zvýšený prívod železa, medi, zinku, užívanie hormonálnej antikoncepcie, kortikosteroidov, kyseliny acetylosalicylevej. Pre vstrebávanie vitamínu C je podstatný stav črevnej sliznice. Tá je priamo vystavená antigénom vonkajšieho prostredia, ktoré do čreva prichádzajú vo forme natrávanej potravy zo žalúdka. Súčasne populácia a žiaľ – stále častejšie deti – trpia rôznymi poruchami sliznice, zápalmi, alergickými zmenami atď. Tie môžu byť následkom iných ochorení, ale v tejto súvislosti ľudia stále podceňujú význam globálne zníženej kvality potravín, ktoré sú znehodnotené ekologicky narušeným prostredím a umelo prídávanými ingredienciami. Pokiaľ je porušená črevná sliznica tenkého čreva, je znížené aj vstrebávanie vitamínu C. Stav črevnej sliznice ovplyvňuje aj vek – vo vyššom veku sa schopnosť vstrebávať látky z tenkého čreva znižuje.

Treba tiež zdôrazniť, že vitamín C sa v tele človeka dlho nezdrží. Okolo 6 hodín po jeho podaní je z tela nespotrebovaný vitamín C vylúčený cez obličky močom, nezužitkované zvyšky tabletiiek vitamínu C stolico. Vylučovanie vitamínu C z tela urýchlí fyzická činnosť. Spomenuli sme už množstvo funkcií, ktoré v organizme človeka vitamín C vykonáva. Nakoľko efektívne budú tieto funkcie, teda – aký benefit telu človeka prinesú, to závisí od koncentrácie vitamínu C v krvnej plazme. Pokiaľ sa telo človeka nachádza v akomkoľvek nerovnovážnom stave, bez ohľadu na príčinu – choroba, stres, fajčenie, nesprávna strava, mnohonásobne rastie potreba zvýšenej koncentrácie vitamínu C v plazme. Ale ako sme si už vysvetlili, zvýšený prísun vitamínu C v strave nemôže zabezpečiť dostatočne zvýšenú hladinu vitamínu C v plazme. Táto sa dá dosiahnuť momentálne len jedným spôsobom – priamym podaním vitamínu C do krvi.



Je vedecky dokázané, že parenterálne podaný vitamín C vo vysokej dávke 7,5 g (vitamín C podaný v infúzii do žily), zabezpečí potrebnú koncentráciu plazmatickej hladiny askorbátu, ktorá je viac, ako 2,38 milimólov.

**Je zrejmé, že intravenózne podanie vytvorí v krvi koncentráciu vitamínu C, ktorá pôsobí nielen preventívne, ale aj liečebne. Pôsobí protizápalovo, ale i proti nádorovým bunkám. Preberme si najskôr protizápalové pôsobenie, a pri akých ochoreniach sa dá použiť.**

Vitamín C je kofaktor, ktorý pomáha aktivizovať a normalizovať funkcie imunitného systému. Takto vitamín C ovplyvňuje zápal ako proces. Zápal je lokalizovaný na určité tkanivá tela a vitamín C je tiež kofaktorom regeneračných procesov. Takto vitamín C pôsobí liečivo na tkanivá poškodené zápalom. Vitamín C do veľkej miery ovplyvňuje to, či akútny zápal prejde do chronickej podoby. V súčasnosti vieme, že na vzniku veľkého množstva chronických ochorení sa podieľa chronický zápal. Na chronifikácii zápalu sa zúčastňuje tzv. oxidatívny stres, keď v organizme vzniká nadbytok nebezpečných voľných kyslíkových radikálov. Tieto poškodzujú organizmus a priamo prispievajú ku vzniku aterosklerózy, cukrovky, reumy, rakoviny, pocitu chronickej únavy, depresie atď. Nadbytok voľných radikálov môže vzniknúť z vonkajších príčin – napríklad pri vstupe ťažkých kovov do organizmu, ale aj z vnútorných príčin – napríklad pri strese, ale produkujú ho aj zápalové bunky. Súčasné literárne údaje uvádzajú, že telo moderného človeka je viac-menej v trvalom stave oxidatívneho stresu. Na odstraňovanie voľných radikálov slúžia antioxidanty, medzi ktorými vyniká práve vitamín C. Ten neutralizuje voľný kyslíkový radikál a vytvára z neho neškodnú látku. Vitamín C sa pritom oxiduje na dehydroaskorbát, ktorý vstupuje do vnútra bunky. V bunke sa opäť redukuje a premení na vitamín C. Pri chronických zápaloch sa schopnosť regenerácie vitamínu C v bunke znižuje a organizmus sa začne nachádzať v stave hypovitaminózy. Dodanie vitamínu C infúzne s následnou dostatočnou plazmatickou koncentráciou, vyrovnáva a normalizuje tento stav, čo vedie k postupnému vyliečeniu.

**Vráťme sa k onkológii. Infúzne podaný vitamín C dokáže niektoré nádorové bunky usmrtiť, zatiaľ čo zdravé bunky chráni. Tento selektívny účinok je vo farmakológii nevidaný, pretože napr. cytostatiká užívané v onkológii pôsobia toxicky na oba typy buniek. Môžete uvedený účinok vitamínu C vysvetliť?**

Dokázaný selektívny protinádorový účinok vitamínu C na niektoré typy nádorových buniek, ktorý je vedecky dokázaný, to je zázrak, ktorý vo mne vzbudzuje pocit veľkej úcty a pokory voči našej matke prírode. A pocit veľkej vďaky voči tým, ktorí nám dokázali takúto účinnú vysoko koncentrovanú formu vitamínu C pripraviť. Jednoduchosť celého procesu až vyvráča dych. Rakovinová bunka produkuje do svojho okolia látku laktát a feritín. Keď tieto látky prídu do kontaktu s dostatočnou hladinou askorbátu v plazme, vznikne peroxid vodíka. Ten je pre nádorovú bunku toxický, pretože niektoré nádorové bunky nevedia produkovať enzým, ktorý by peroxid vodíka rozložil. Nádorová bunka pod jeho vplyvom zahynie. U zdravých buniek k tomuto procesu nedochádza, pretože majú inú enzymatickú výbavu, a preto zostávajú nepoškodené. Vedecky overené štúdie referujú o znižovaní niektorých typov nádorov a redukcii počtu metastáz po podávaní vysokých dávok vitamínu C parenterálne.

**Kedy je teda vhodné aplikovať infúznu terapiu vitamínom C preventívne a kedy liečebne? Predpokladám, že vitamín C nemá žiadne závažné nežiaduce účinky, veď je to fyziologická, pre organizmus potrebná látka.**

Vitamín C je naozaj pre organizmus bezpečnou látkou. Nemožno sa ním predávkovať. Telo si vezme toľko, koľko podľa svojich aktuálnych potrieb vyžaduje a zvyšok vylúči stolicou a močom. Pred podávaním vysokých dávok vitamínu C parenterálne je dôležité vedieť, či pacient má dobrú funkciu obličiek, ak si nie sme istý treba vždy vyšetriť funkciu obličiek, pretože pri jej znížení hrozí vznik obličkových kameňov. Prípravok by nemali užívať pacienti s oxalátovou urolitiázou a s ochoreniami spojenými s patológiou metabolizmu železa a jeho ukladaním v organizme (talasémia, hemochro-

matóza, sideroblastická anémia). Preventívne podávanie vysokých dávok vitamínu C parenterálne možno odporúčať vždy u tých jedincov, ktorí sa nachádzajú v stave oxidatívneho stresu. Sú to ľudia, ktorí sú prepracovaní, zle sa stravujú, sú unavení, prekonávajú akútnu fázu zápalového ochorenia, ktoré má potenciál prejsť do chronickej podoby.

Liečebné podanie vitamínu C sa odporúča u ochorení, ktorých patofyziológiu môže pozitívne ovplyvniť vysoká plazmatická hladina vitamínu C. Sú to ochorenia spojené s prítomnosťou chronického zápalu – napríklad borelióza vo vyššom štádiu, reuma. Ochorenia spojené s degeneráciou kolagénu – degeneratívne ochorenia kĺbov a chrčtice, paradentóza. Ochorenia spojené s poruchou imunitnej reakcie, napríklad – astma, rôzne vírusové a bakteriálne infekcie, alergické a autoimúnne ochorenia. Ako príklad môžem uviesť veľký prínos vysokodávkovanej infúzie vitamínu C pri pásovom opare (herpes zoster), keď sa dosiahlo podstatné zmiernenie bolesti už za dva týždne oproti klasickej liečbe, kde to trvalo 4 týždne. Takisto bol znížený počet pacientov, ktorí trpeli postherpetickou bolesťou na 6,4 % oproti pacientom liečených konvenčnou liečbou, kde vykazovalo bolesť až 24 %. Nakoniec sú to všetky ochorenia, ktoré vznikli následkom pretrvávajúceho oxidatívneho stresu – syndróm chronickej únavy, psychická nevykonnosť, oxidatívny stres prispieva tiež ku vzniku niektorých druhov bolesti hlavy, reaktívnej depresie, úzkostných porúch a niektorých typov onkologických ochorení. Určite môžeme odporúčať vitamín C v období rekonvalescencie po dlhotrvajúcich ochoreniach rôzneho pôvodu, po operáciách na podporu hojenia rán. Aj na Slovensku sú už s touto terapiou pekné výsledky pri liečbe širokého spektra ochorení.

**Pani doktorka, viem, že s podávaním vysoko dávkovanej infúzie vitamínu C už máte svoje skúsenosti. Mohli by ste nám povedať, akým pacientom ste ju podali a ako sa pacienti po nej cítili?**

Nemáme ešte veľa skúseností s infúznou liečbou vysokými dávkami vitamínu C, používame ju len niekoľko mesiacov. Ale prvé výsledky tejto liečby najmä u chronických ochorení sú veľmi nádejné a pri zohľadnení celej histórie preliečených pacientov nemôžu byť dielom náhody.

V našom zdravotníckom centre sme s úspechom použili infúzie s vysoko koncentrovaným vitamínom C pri liečbe chronickej, ťažkej formy migrény, kde zlyhala každá dovtedy aplikovaná terapia. Záchvaty po podaní 10 infúzií boli menej časté a podstatne menej intenzívne. Začali reagovať na antimigreniká, ktoré boli dovtedy neefektívne.

S úspechom sme použili infúzie s vitamínom C v druhej fáze liečenia ťažkého radikulárneho syndrómu na ľavej hornej končatine, ktorý bol zapríčinený veľkou herniou intervertebrálneho disku (prietrž medzistavcovej platničky) v oblasti krčnej chrčtice. Po masívnej analgetickej liečbe a počas trvalej rehabilitácie bolo podaných 10 infúzií s vitamínom C vo vysokej koncentrácii. Pred podaním týchto infúzií mala pacientka výrazne obmedzenú pohyblivosť krčnej chrčtice, občasnú bolesť, bola stále unavená, úzkostná a mala trvalý pocit brnenia v ľavej ruke. Po liečbe s C vitamínom sa tieto problémy eliminovali natoľko, že keď sme sa opýtali pacientky, ako sa cíti, povedala: „myslím, že som vyliečená“. Zaznamenali sme zlepšenie celkovej kondície u pacienta s boreliózou v treťom štádiu ochorenia a po prekonanej cievnej mozgovej príhode. Zlepšila sa mu pohyblivosť a pocit celkovej kondície sa výrazne zlepšil. Infúziami s vysokými dávkami vitamínu C sa nám podarilo zachrániť práceschopnosť pacienta a recidivujúcimi bakteriálnymi infekciami horných ciest dýchacích, ktoré vznikli po dlhotrvajúcom pracovnom strese, ako následok porušenej imunity. Stav si vyžiadala opakovanú aplikáciu stále náročnejších antibiotík. Po podaní 10 infúzií k ďalšej recidíve nedošlo, ale pacient chodí stále na preventívne podávanie infúzie raz týždenne. Je imunologicky sledovaný, ale liečbu imunológa neberie. U dvoch pacientok sa nám včasným jednorazovým podaním infúzie podarilo zastaviť rozvoj virózy. Pacientky prišli v stave narastajúcej únavy a pocitu bolesti hrdla, ktoré sa objavili od rána toho dňa. U jednej z pacientok sa počas podávania infúzie bolesť hrdla stratila, po jej skončení sa cítila dobre a odišla do práce, druhá sa cítila po infúzii podstatne lepšie a bola práceschopná už na druhý deň.

# Vitamin C – Injektopas 7,5 g

## Vysoko dávkovaná infúzna terapia vitamínom C

7,5g Vaša denná produkcia vitamínu C 0g

Liek na intravenózne použitie.



### Skrátená informácia o lieku

**Názov lieku:** Vitamin C-Injektopas 7,5 g. **Zloženie:** Acidum ascorbicum 7,5 g/50 ml roztoku na infúziu. 1 ml roztoku na infúziu obsahuje 150 mg kyseliny askorbovej. **Lieková forma:** Infúzny roztok. **Indikácie:** Na liečbu nedostatku vitamínu C alebo jeho zvýšenej potreby, ktorú nie je možné dostatočne zabezpečiť príjmom potravy. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Na intravenózne použitie. **Dávkovanie u detí:** V priemere 170 mg/m<sup>2</sup>/24 hodín. **Dávkovanie u dospelých:** Hypovitaminóza s prejavmi skorbutu: 1000 mg/deň. Suplementácia vitamínu C pri parenterálnej výžive: 500 mg/deň. Poruchy prekrvenia: 500 mg/deň. Fyzická a psychická záťaž: 250-500 mg/deň. Postraumatické stavy: 500-1000 mg/deň. Anemické stavy: 500 mg/deň. Podporná liečba pri virózach a chorobách z prechladnutia: 1000 mg/deň. Periférna intravenózna infúzia (trvanie približne 20 minút) lieku Vitamin C-Injektopas 7,5 g (približne 100 mg/kg telesnej hmotnosti) po rozriedení 50 ml roztoku so 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 50 ml vody na injekciu, môže udržať plazmatické hladiny askorbátu na suprafyziologických až normálnych fyziologických hladinách 4 hodiny (až do 6 hodín). **Kontraindikácie:** Vitamin C-Injektopas 7,5 g sa nesmie používať u pacientov s ochorením alebo predispozíciou na obličkové kamene alebo u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, alebo pri ochorení s akumuláciou železa (talasémia, hemochromatóza, sideroplastická anémia). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Intravenózna injekcia vysokých dávok lieku Vitamin C-Injektopas 7,5 g môže spôsobiť akútne renálne zlyhanie v dôsledku obličkových kameňov z precipitácie kalcium-oxalátových kryštálov v obličkách. Pacienti s erytrocytovým nedostatkom glukóza-6-fosfát dehydrogenázy mali v ojedinelých prípadoch skúsenosť s hemolýzou pri vysokých dávkach vitamínu C (4 g za deň). Prekročeniu dennej dávky 100 až 500 mg kyseliny askorbovej sa preto treba vyvarovať. 1 liekovka s 50 ml roztoku na injekciu obsahuje 42,3 mmol (972 mg) sodíka. Je to potrebné vziať do úvahy u pacientov s diétou s nízkym obsahom soli. **Liekové a iné interakcie:** Kyselina askorbová môže interferovať s antikoagulantami. Súbežný príjem perorálne užívanej kyseliny askorbovej ovplyvňuje plazmatickú koncentráciu flufenazínu a pri súbežnom užívaní kyseliny askorbovej a kyseliny acetylsalicylovej sa zmenil ich renálny klírens. Vysoké dávky kyseliny askorbovej sa majú podávať s odstupom po chemoterapii (v závislosti od počasu

chemoterapeutického lieku, 1-3 dni neskôr). **Informácia pre diabetikov:** Parenterálne podávanie kyseliny askorbovej môže interferovať s niektorými redox-citlivými krvnými testami na stanovenie glukózy, ktoré sa používajú u diabetikov. **Gravidita a laktácia:** Denná dávka 100 až 500 mg kyseliny askorbovej sa nemá prekročiť počas gravidity alebo laktácie. Kyselina askorbová sa vylučuje do materského mlieka a prestupuje placentárnou bariérou. **Nežiaduce účinky:** Kyselina askorbová je vo všeobecnosti dobre tolerovaná. Nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť pri podávaní vysokých dávok (viac ako 1g/deň) alebo u rizikových skupín pacientov. Môže sa vyskytnúť hnačka, abdominálna distenzia, flatulencia, prechodná kolika, nepokoj, úzkosť, zhoršený spánok. U predisponovaných pacientov alebo pri vysokých dávkach môže dôjsť k tvorbe močových kameňov. Pri súčasnom podávaní spolu so sulfónamidmi môže dôjsť pri vysokých dávkach k zvýšeniu kryštalurie. Zvýšené vylučovanie oxalátov močom vyvoláva niekedy pocit pálenia pri močení. U pacientov s deficienciou glukózo-6-fosfátdehydrogenázy a pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou môže podanie kyseliny askorbovej vyvolať hemolýzu. U predisponovaných osôb môže dôjsť k urýchleniu vzniku akútnej artritídy. **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:** U alergických osôb môžu vzniknúť kožné reakcie až astmatický záchvat. U novorodencov, ktorých matky užívali vysoké dávky vitamínu C, sa môžu vyskytnúť prejavy skorbutu alebo syndróm vysadenia. Podobný prejav skorbutu sa môže vyskytnúť u ľudí, ktorí náhle prestali užívať vysoké dávky kyseliny askorbovej. Pri akútnych infekciách sa podanie lieku Vitamin C-Injektopas 7,5 g veľmi zriedkavo spájalo so zimnicou a zvýšenou teplotou. **Uchovávanie:** Uchovávať pri teplote do 25 °C, v pôvodnom obale. Chráňte pred svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** PASCOE Pharmazeutische Präparate GmbH, Giessen, Nemecko. **Dátum revízie textu:** September 2012. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.** Určené pre odbornú verejnosť. **Pre viac informácií pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku.**

**Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** inPHARM, s.r.o., Trnavská cesta 82/A, 82 101 Bratislava, tel.: +421 2 44 630 402, e-mail: inpharm@inpharm.sk, www.inpharm.sk

# KOMPLEXNÁ LIEČBA PRI REUMATOIDNEJ ARTRITÍDE

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP<sup>1,2</sup>

1. Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

2. Inštitút fyzioterapie a liečebnej rehabilitácie, Piešťany, UCM Trnava

*Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie kĺbov, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Priebeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať obdobia remisie. Celkovo je však priebeh progresívny a často vedie k invalidite. Ochorenie taktiež skraca život až o desať rokov. RA je heterogénne ochorenie, má rozdielnu aktivitu choroby, ako aj rozdielnu rýchlosť rozvoja štrukturálnych zmien. Pritom býva diferencované vnímanie subjektívnych ťažkostí a vplyvu disability na kvalitu života. Cieľom liečby je dosiahnutie remisie, liečba však musí byť včasná, agresívna. V terapii sú k dispozícii lepšie liečebné prostriedky okrem tradičných DMARDs, je to hlavne biologická terapia, hodnotenie aktivity je presnejšie, pričom treba brať do úvahy aj kontinuálne monitorovanie a bezpečnosť liečby pri RA.*

## ÚVOD

RA je časté, závažné zápalové ochorenie, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny, vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Priebeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať remisie. Ochorenie má celkovo progresívny priebeh a často vedie k invalidite. Taktiež skraca život až o desať rokov.

Miestom patologického zápalového procesu je synoviálna výstelka v kĺboch, burzách a šlachách. Chronická synovitída vedie ku vzniku erózií chrupky a marginálnej kosti s následnou deštrukciou kĺbov. Rozličné mimokĺbové príznaky vznikajú ako následok serozitídy, vzniknutých reumatoidných uzlov alebo vaskulitídy, ktoré môžu byť veľmi závažné. Približne u dvoch tretín chorých s RA sa v sére zistia reumatoidné faktory.

Posledné klasifikačné kritériá sú z roku 2010<sup>2</sup>. Tieto kritéria sú zamerané hlavne na čo najskoršie zachytenie pacientov a nastavenie na príslušnú liečbu (tabuľka 2). Incidencia RA sa uvádza 0,1 – 0,2/1 000 u mužov a 0,2 – 0,4/1 000 u žien. Prevalencia kolíše od 0,5 do 1,0 %. Vyššia je v niektorých etnických skupinách v Amerike, nižšia je u vidieckeho obyvateľstva v Afrike. V kaukazskej populácii v Európe sa pohybuje väčšinou okolo 1 %. Prevažujú ženy, v pomere 2 – 4 : 1 nad mužmi.

**Etiopatogenéza.** Príčina vzniku RA nie je doteraz známa. Predpokladá sa, že ide o ochorenie, ktoré u geneticky predisponovaných jedincov spôsobí určitý mikroorganizmus. Genetický faktor vystupuje do popredia najmä pri sledovaní konkordancie vývoja u jednovaječných dvojčiat, ktorá sa pohybuje okolo 30 % oproti 5 % u dvojvaječných dvojčiat. Ide o polygénne podmienené ochorenie, pričom podstatný podiel na genetickej predispozícii pripadá na komplex HLA: podiel HLA-génov sa odhaduje na 40 – 50 %. RA je asociovaná s antigénom HLADR4. Hlavná biologická

úloha HLA-molekúl spočíva v prezentácii peptidov pochádzajúcich z bielkovinových antigénov endogénneho alebo exogénneho pôvodu. Prezentované antigény následne rozoznávajú T-lymfocyty, ktoré sériou interakcií s ďalšími bunkami imunitného systému rozvíjajú imunitnú odpoveď. Z akého antigénu však pochádza „artritogénny“ peptid pri RA, nie je zatiaľ známe.

**Patologická anatómia.** Pri RA prebieha zápalový proces v tkanive synoviálnej membrány, ktorá má podstatnú úlohu vo výžive avaskulárnej hyalínovej chrupky v synoviálnych kĺboch. Pri zápalovom procese býva postihnutá i synoviálna membrána šlachových puzdier, kĺbových recesov a búr. Kĺbová chrupka je postupne ničená, pretože pri zápale sa naruší jej výživa a drenáž kĺbovej dutiny. V mieste synoviochondrálneho spojenia sa vytvorí tkanivo (pannus), ktoré sa začne rozširovať na kĺbovú chrupku a postupne ju nahrádzať, najskôr po jej obvode.

Zápal pri RA produkuje lokálne aj systémové poškodenia zahrňujúce erózie kĺbov, subchondrálne kostné erózie, periartikulárnu a systémovú osteoporózu, ktoré odrážajú nerovnováhu medzi mediátormi kostnej resorpcie a kostnej formácie a následne zvyšujú riziko zlomenín. Resorpcia kosti u RA je spôsobená RANK ligandom, ktorého nadprodukcia zohráva kľúčovú úlohu vo vývoji štrukturálnych poškodení kĺbov. Cirkulujúce prekursor osteoklastov migrujú do zapáleného synovia a subchondrálnej kosti, kde sú exponované neobsadeným RANKL a následne po jeho väzbe na receptor sa môžu stať aktívnymi osteoklastmi. Súčasne T-lymfocyty a tiež synoviálne bunky v zapálených kĺboch tvoria solubilný a membránoviazaný RANKL, a tým podporujú osteoklastogézu a kostnú resorpciu.

## KLINICKÝ OBRAZ A DIAGNOSTIKA RA

RA sa začína v zimných mesiacoch až dva razy častejšie ako v lete, rovnako dva razy častejšie vzniká exacerbácia RA od marca do apríla v porovnaní s letom. Začiatok ochorenia býva najčastejšie plazivý (50 – 70 %),



**Tabuľka 1.** Klasifikačné kritériá pre reumatoidnú artritídu

Kritérium	Definícia
1. ranná stuhnutosť	ranná stuhnutosť okolo kĺbov trvajúca najmenej 1 hodinu
2. artritída troch alebo viacerých kĺbových skupín	najmenej na 3 zo 14 kĺbových oblastí (pravý alebo ľavý PIP, MCP, RC, lakeť, koleno, členok, MTP kĺby) je súčasne opuch alebo výpotok pozorovaný lekárom
3. artritída kĺbov rúk	aspoň jedna oblasť je opuchnutá – RC, MCP alebo PIP
4. symetrická artritída	súčasné postihnutie rovnakých kĺbov na oboch polovicách tela
5. reumatoidné uzly	podkožné uzly nad kostnými prominenciami alebo extenzorovými plochami okolo kĺbov pozorované lekárom
6. sérový reumatoidný faktor	dôkaz akoukoľvek metódou, ktorej výsledky nie sú pozitívne vo viac ako 5 % populácie
7. röntgenové zmeny	röntgenové zmeny typické pre RA na zadoprednej snímke ruky a zápästia, ktorá musí obsahovať erózie alebo dekalcinácie v postihnutých kĺboch alebo blízko nich
Poznámka: Pacient má RA, ak sú pozitívne aspoň 4 kritériá, pričom 1 - 4 musia trvať najmenej 6 týždňov.	

Vysvetl. MCP – metakarpofalangeálny kĺb, PIP – proximálny interfalangeálny kĺb, MTP – metatarzofalangeálny kĺb.

menej často akútne (15 %), asi 20 % chorých má začiatok subakútne. Medzi menej časté typy začiatku RA patrí Stillova choroba v dospelosti. Táto forma prevažne postihuje ženy a začína hlavne v tretej alebo štvrtej dekáde. Pacienti majú negatívne reumatoidné faktory a antinukleárne protilátky. Všetci majú teploty a kožnú vyrážku, ktorá sa skladá z drobných makúl lososovitej farby. Často býva postihnutá krčná chrbtica (strata pohyblivosti). Môže sa vyskytovať perikarditída, pleurálne výpotky a závažná bolesť brucha (mezenterická adenitída). Pri retrospektívnej dlhodobej štúdii týchto pacientov sa zistilo, že väčšina z nich má polycyklický typ, charakterizovaný exacerbáciami a remisiami. Kĺbové ochorenie môže alebo nemusí byť prítomné. Najčastejšie ide o stratu pohyblivosti v zápästí až ankylozu tohto kĺbu. Palindromický začiatok pripomína dnu. Postihnutý býva jeden kĺb, ktorý náhle opuchne a je silne bolestivý, niekedy sčervenený, celá epizóda trvá niekoľko hodín. Palindromický typ začiatku spravidla nemožno nijako odlišiť od iných, často časovo ohraničených kĺbových afekcií.

**Subjektívne príznaky RA.** Začiatkové príznaky môžu byť kĺbové alebo systémové. Medzi kĺbové príznaky sa zaraďuje predovšetkým bolesť kĺbov. Býva rôznej intenzity a výrazne horšia ráno. Lokalizuje sa na kĺby, niekedy vyžaruje i do tkanív a svalov okolo kĺbov. Spravidla má pokojný charakter. Druhým dôležitým príznakom je ranná stuhnutosť. Spôsobuje ju nahromadenie edému v zápalovom tkanive počas spánku. Niekedy môže predchádzať i vznik kĺbovej bolesti. Trvá spravidla dlhšie ako jednu hodinu, čím sa líši od stuhnutosti pri osteoartróze, ktorá býva krátkodobá. Medzi systémové príznaky sa zaraďuje celkový pocit ochorenia, únava, slabosť, subfebrília, úbytok hmotnosti, poruchy spánku. Pacienti majú

**Tabuľka 2.** 2010 ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism) klasifikačné kritériá pre reumatoidnú artritídu<sup>2</sup>

**Cieľová populácia – pacienti:**

ktorí majú aspoň 1 kĺb s definitívnou klinickou synovitiídou (opuchom) alebo so synovitiídou, ktorú nemožno lepšie vysvetliť iným ochorením

**Klasifikačné kritériá pre RA (na klasifikáciu definitívnej diagnózy RA je potrebné skóre  $\geq 6/10$ )**

**A. Postihnutie kĺbov**

1 veľký kĺb	0
2 – 10 veľkých kĺbov	1
1 – 3 malých kĺbov (s alebo bez zahrnutia veľkých kĺbov)	2
4 – 10 malých kĺbov (s alebo bez zahrnutia veľkých kĺbov)	3
> 10 kĺbov (aspoň jeden malý kĺb)	5

**B. Serológia** (aspoň jeden výsledok je potrebný na klasifikáciu)

negatívne RF a negatívne ACPA	0
nízko pozitívne RF alebo nízko pozitívne ACPA	2
vysoko pozitívne RF alebo vysoko pozitívne ACPA	3

**C. Reaktanty akútnej fázy**

normálne CRP a normálna FW	0
abnormálne CRP alebo abnormálna FW	1

**D. Trvanie príznakov**

< 6 týždňov	0
$\geq 6$ týždňov	1

niekedy aj príznaky úzkosti a depresie. V predchorobí sa často nachádza údaj o psychologickú traume, jej význam pre vznik choroby sa však ťažko definuje. Systémové príznaky môžu predchádzať kĺbovým príznakom, vyskytovať sa súčasne s nimi alebo nastúpiť po nich.

**Objektívne príznaky RA.** Pri včasnej RA sú najčastejšie postihnuté metakarpofalangeálne kĺby (MCP), potom proximálne interfalangeálne kĺby (PIP) a zápästie (RC). Veľké kĺby sú spravidla postihnuté až po malých kĺboch. Niekedy sa však RA naopak začína na veľkých kĺboch (napr. u starších ľudí). Postihnutie kĺbov pri RA je uvedené v tabuľke 3. Pre postihnutie kĺbov pri RA je typická symetrická artritída. Základným klinickým prejavom zápalu kĺbu je kĺbový opuch a palpačná bolestivosť kĺbu. Nad kĺbom môže byť teplejšia koža, ale erytém nepatrí do klinického obrazu RA (pri jeho prítomnosti sa myslí skôr na dnu alebo septickú artritídu). Opuch kĺbov môže byť intraartikulárny alebo periartikulárny. Pri intraartikulárnej lokalizácii sa môže zistiť výpotok. Kĺbové deštrukcie možno určovať buď klinicky, alebo röntgenologicky. Pri klinickom vyšetrení deštrukcií sa zisťuje zníženie rozsahu pohybu, strata ušľachtilej kĺbovej kresby, instabilita, sublúxácia, narušenie kĺbovej osi a vznik deformácií.

**Postihnutie jednotlivých kĺbov pri RA.** Polyartritída býva spravidla symetrická. Preferenčne väčšinou postihuje malé kĺby, postihnutie veľkých kĺbov znamená závažnejší priebeh ochorenia. Najčastejšie postihnuté kĺby sú proximálny interfalangeálny (PIP), metakarpofalangeálny (MCP), radiokarpálny (RC), kolenná, členky, ale môže to byť ktorýkoľvek kĺb v tele. (tab.3)



Tabuľka 3. Kľby postihnuté pri RA

Kľb	Percento postihnutých iničiálne	Percento postihnutých celkovo
Metakarpofalangeálny (MCP)	52	87
Zápästie	48	82
Proximálny interfalangeálny (PIP)	45	63
Metatarzofalangeálny (MTP)	43	48
Rameno	30	47
Koleno	24	56
Členok	18	53
Lakť	14	21

**Mimokľbové postihnutie pri RA.** RA je systémové ochorenie, ktoré môže mať jednak výrazné systémové prejavy, ako sú teploty, nevoľnosť a úbytok hmotnosti; jednak môže postihovať mnohé iné orgány a systémy, pričom klinicky najzávažnejšie sú: vaskulitída, amyloidóza a pľúcna fibróza (tab. 4). Laboratórne prejavy, ktoré sú často prítomné pri systémovom ochorení, sú: anémia, zvýšené reaktanty akútnej fázy, trombocytóza a zvýšené hodnoty pečeňových testov. V niektorých štúdiách zistili mimokľbové postihnutie častejšie pri prítomnosti antigénov HLA-DR-1 a HLA-DR-4.

## KLASIFIKAČNÉ KRITÉRIÁ PRI RA

V minulosti sa na diagnostiku RA v klinických štúdiách, epidemiologických prehľadoch, ale i v rutínnej klinickej praxi používali kritériá, ktoré navrhli r. 1987 Arnett et al. pre potreby ACR<sup>1</sup> (tab. 1). Boli kritizované pre malú senzitivitu, predovšetkým pre incipientnú včasnú RA. V roku 2010 boli navrhnuté nové klasifikačné kritériá - ACR/EULAR<sup>2</sup> (tab. 2). Cieľom novej klasifikácie je zachytiť čo najvčasnejšie formy a na základe toho za-

Tabuľka 4. Mimokľbové prejavy RA

- reumatoidné uzly
- očné prejavy
- pľúcne prejavy
- kardiálne prejavy
- neurologické prejavy
- hematologické prejavy
- hepatálne prejavy
- vaskulitída
- amyloidóza

Tabuľka 5. DMARDs

- Metotrexát
- Leflunomid
- Antimalariká
- Soli zlata (injekčné, perorálne)
- Sulfasalazín
- Cyklosporín
- Penicilamín (zriedkavo)
- Azatioprín (zriedkavo)
- Cyklofosfamid (zriedkavo)
- amyloidóza

viest čo najskôr adekvátnu bazálnu liečbu.

## LABORATÓRNE NÁLEZY PRI RA

Reumatoidné faktory (RF) sa stanovujú viacerými testami. V minulosti to bol najčastejšie latex fixačný test. Pri použití tejto metódy je 70 - 80 % pacientov s RA tzv. séropozitívnych. Touto metódou sa stanovuje predovšetkým reumatoidný faktor triedy IgM. Metódou ELISA možno stano-

viť i RF tried IgG, IgA a IgE. Pozitívny RF je len jedným z klasifikačných kritérií. Pozitívita reumatoidného faktoru sa totiž vyskytuje i u zdravej populácie (1 %) a býva pozitívny pri ďalších iných ochoreniach, ako je sarkoidóza, lepra, tuberkulóza, hepatopatia, pľúcna fibróza a pod. Najvyššie titre RF sa vyskytujú pri Sjögrenovom syndróme a makroglobulinémii, pri ktorých sa artritída nenachádza. Ďalej si treba uvedomiť, že RF často nebývajú pozitívne od začiatku ochorenia, ale až neskôr v jeho priebehu, čím sa ich diagnostická hodnota oslabuje. Pacienti s RA, ktorí majú pozitívny RF, a teda v bežnej reumatologickej praxi sa označujú ako séropozitívni, majú celkovo horšiu prognózu ako tzv. séronegatívni pacienti. Celkovo majú tendenciu k eróziám a deštrukciám, väčšiemu funkčnému postihnutiu a menej častým remisiám. Protilátky proti citrulínovým peptidom (ACPA) majú veľký diagnostický a prognostický význam z hľadiska závažného priebehu RA<sup>3</sup> a sú ďalším laboratórnym klasifikačným kritériom. V krvnom obraze sa bežne vyskytuje normochrómna alebo hypochrómna anémia, ktorá koreluje s aktivitou ochorenia. Prejavom choroby je aj trombocytóza a menej často leukocytóza.

Proteíny akútnej fázy. C-reaktívny proteín (CRP) sa dnes pokladá za najdôležitejší ukazovateľ aktivity zápalu a je hodnotnejší ako sedimentácia, ktorá je ovplyvnená množstvom iných faktorov (napr. počtom a veľkosťou erytrocytov). Väčšina pacientov s aktívnou RA má konštantne zvýšenú sedimentáciu a CRP, čo sa pokladá za prognosticky veľmi nepriaznivý fenomén. Cieľom tzv. chorobu modifikujúcej liečby je tiež potlačiť proteíny akútnej fázy čo najviac, ako je to možné. Je však známe, že 30 - 40 % pacientov s RA má normálne hodnoty proteínov akútnej fázy, a napriek tomu u nich choroba progreduje. Je tiež známe, že sedimentácia mierne stúpa s vekom, takže jej hodnota približne 40 mm/hodinu u starších žien nie je neobvyklá. Pri elektroforéze sérových bielkovín bývajú zvýšené predovšetkým hodnoty gamaglobulínov, v začiatkových fázach aj alfa-2 globulínov. Naopak, znížená býva koncentrácia albumínu. Pomer albumín/globulíny býva teda znížený. Pri imunoelktroforéze môžu byť zvýšené hodnoty všetkých tried imunoglobulínov, typické je zvýšenie imunoglobulínov IgG. Cirkulujúce imunokomplexy bývajú pri aktívnej RA zvýšené. Antinukleárne protilátky (ANA) bývajú pozitívne v 33 - 52 % prípadov. V 70 - 90 % ide o nízke titre. Najčastejšie (73 %) ide o difúzny typ fluorescencie. Predpokladaná korelácia výskytu ANA pri RA so závažnosťou mimokľbového postihnutia sa celkom nepotvrdila. Zvýšené môžu byť hodnoty pečeňových testov, či už vplyvom choroby alebo liečby. Hodnota sérového železa býva znížená.

## ĎALŠIE ŠPECIFICKÉ VYŠETRENIA

Imunogenetické vyšetrenie je rezervované pre špeciálne centrá. Pacienti s RA majú v 67 % prípadov pozitívny antigén HLA-DR4 (determinovaný alelou DRB1\*0401), kým v kontrolnej populácii sa nachádza v 30 % prípadov. Synoviálna tekutina je zakalená, má žltý, belavý alebo zelený nádych. Má zníženú viskozitu, mucínová zrazenina je zlej kvality. Obsah bielkovín je vysoký, celkový hemolytický komplement a zložky C3 a C4 sú znížené (na rozdiel od séra v ktorom sú normálne). Počet buniek kolíše od 2 000 do 60 000, pričom v rozpočte výrazne prevyšujú polymorfonukleárne leukocyty. Kultivácia synoviálnej tekutiny je pri „čistej“ RA vždy sterilná.

## ZOBRAZOVACIE METÓDY NA HODNOTENIE RA

Pri hodnotení RA zostáva röntgenová snímka základným zobrazovacím algoritmom. Röntgenové zmeny možno rozdeliť na včasné a neskoré. Medzi včasné príznaky patrí zrnčenie mäkkých častí a periartikulárna poróza. Vplyvom zrnčenej synoviálnej tekutiny sa môže krátkodobo rozšíriť i kľbová dutina. Začiatková periartikulárna poróza prechádza pri progresii





Tabuľka 6. Súčasná biologická liečba

Názov	Opis
Adalimumab	plne ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Etanercept	fúzaný proteín obsahujúci 2 reťazce rekombinantného p75 TNF alfa receptora, viazaný na Fc segment ľudského IgG1
Infliximab (cA2)	chimerická myšia/ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Golimumab	ľudská monoklonová protilátka IgG <sub>k</sub> proti TNF alfa
Certolizumab	Fab fragment rekombinantnej humanizovanej protilátky proti TNF konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG)
Tocilizumab	humanizovaná monoklonová protilátka IgG proti receptoru pre interleukín 6 (IL-6)
Rituximab	chimerická myšia/ľudská monoklonová protilátka – proti B lymfocytom
Abatacept	fúzny proteín zložený z extracelulárnej domény ľudského cytotoxického T lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4) s modifikovaným Fc fragmentom ľudského IgG
Anakinra	Receptorový antagonista ľudského IL-1 produkovaný v bunkách <i>E. coli</i> technológiou rekombinantnej DNA

ochorenia do celkovej, a to najmä vplyvom terapie najmä glukokortikoidmi. Včasné erózie sú lokalizované väčšinou marginálne, t. j. v miestach, ktoré už nie sú pokryté chrupkou (tzv. bare area), a sú tak najskôr vystavené invázii pannusu. K neskorým zmenám patrí výrazné zúženie kĺbovej štrbiny, ktoré je vždy symetrické. Deštrukcie sú potom uložené buď marginálne, alebo centrálné. Pre pokročilé štádiá RA sú typické kostné ankylózy a sublúxie, predovšetkým na rukách a nohách. Komplikáciou choroby, ale i terapie (kortikosteroidy), môže byť vznik osteonekrózy. Subchondrálne uložené cysty (geody, pseudocysty) sú rovnako neskorým príznakom RA. Výklad ich etiológie je doteraz nejednotný. Pravdepodobne ide o expanziu pannusu do kostí, alebo - ako sa niektorí domnievajú - o intraoseálne uložené reumatoidné uzly.

## LIEČBA RA

Hlavné ciele liečby RA sú: navodiť remisiu ochorenia, ak nie je možné navodiť remisiu, je potrebné dosiahnuť aspoň nízku aktivitu ochorenia, potlačiť zápal, zmenšiť bolesť, zachovať svalovú silu, uchovať funkciu, zlepšiť kvalitu života, zachovať práceschopnosť, potlačiť röntgenovú deštrukciu kĺbov.

## NEMEDIKAMENTÓZNA LIEČBA RA

Vzdelávanie pacienta sa dnes vo svete pokladá za kľúčové, ale u nás sa podceňuje a niekedy je nedostatočné. Pacientovi treba vysvetliť podstatu choroby, jej priebeh, prognózu, spôsob medikamentózneho liečby, možné nežiaduce účinky, nevyhnutnosť režimových opatrení, rehabilitácie, monitorovania bezpečnosti liečby a spolupráce s inými odborníkmi.

**Režimové opatrenia – pokoj na posteli a rehabilitácia.** Celotelový pokoj sa používa len u pacientov vysoko aktívnych, hlavne so systémovými extraartikulárnymi prejavmi. Od začiatku ochorenia sa kladie vysoký dôraz na rehabilitáciu. Jej cieľom je hlavne prevencia kontraktúr a udržanie pohy-

bov kĺbov. Na zmiernenie bolesti v akútnych stavoch je vhodné dlahovanie. **Fyzikálna liečba.** V súčasnosti sa fyzikálna liečba pokladá za pomocnú, pričom dôležitejšie je farmakoterapeutické zvládnutie zápalu. Uplatňuje sa tzv. kryoterapia. Tepelné procedúry (napr. parafín) sa aplikujú pri úplne neaktívnych kĺboch, pri prítomnosti sekundárnych osteoartrótických zmien. Z ďalších prostriedkov fyzikálnej liečby sa používajú rôzne formy elektroterapie, ako je ionoforéza, galvanizácia, interferenčné prúdy, ultrazvukové metódy, magnetoterapia a najnovšie terapia laserom. Vodoliečebné procedúry majú význam v chronickej fáze a v pooperačnom období.

## MEDIKAMENTÓZNA LIEČBA RA

**Nesteroidové antireumatiká (NSA)** sa podávajú spravidla ako liek v kombinácii s inými liekmi, v celom priebehu aktívnej fázy RA. Treba si uvedomiť, že ide o symptomatickú liečbu, ktorá síce prináša úľavu od bolesti, zmenšenie stuhnutosti a sekundárne i lepšiu funkciu, ale principiálne nepovplyvňuje základné ochorenie, t. j. nepotlačí reaktanty akútnej fázy, ani nespomalí rtg progresiu. O tom, či je NSA účinné alebo nie, resp. či sa má zameniť za iné, sa rozhodne po 2 – 3 týždňoch podávania plnej protizápalovej dávky.

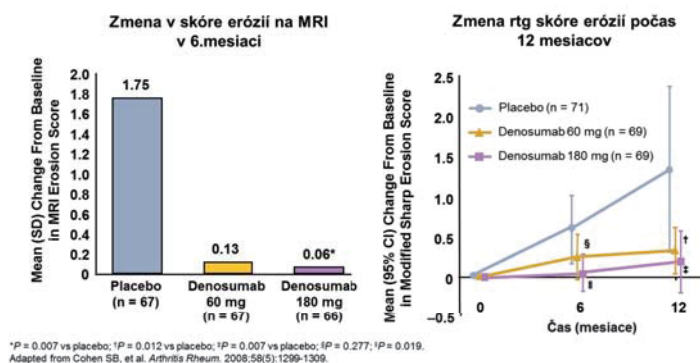
**Lieky modifikujúce chorobu** sa v angličtine nazývajú Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARDs. Od r. 1980 týchto liekov podstatne pribudlo a rozšírili sa i terapeutické možnosti (tab. 5). Dôležité je, že niektoré lieky (metotrexát, sulfasalazín) majú oveľa rýchlejší nástup účinku (väčšinou 3 – 6 týždňov) ako niektoré iné (soli zlata, antimalariká, penicilamín), čo do značnej miery ovplyvnilo výber lieku a stratégiu iniciálnej liečby.

**Biologická liečba RA.** Biochemická charakteristika cytokínov bola zistená v roku 1970. Naklonovaná bola cDNA pre Interferón alfa, beta a gamma, pre IL-6, TNF alfa a lymfotoxín. Čoskoro sa ukázalo, že tieto cytokíny sú trvalo exprimované v synoviálnej membráne pacientov s RA<sup>4,5,6</sup>. Študovali sa komplexné vzťahy celej cytokínovej kaskády a nakoniec bol identifikovaný rozhodujúci cytokín - TNF alfa. Pokiaľ sa neutralizuje aktivita tohto cytokínu, môže sa potlačiť aktivita RA. Dostupné preparáty sú uvedené v tabuľke 6. Etanercept je solubilný receptor pre TNF alfa. Je to rekombinantný ľudský TNF-receptor II (p 75), naviazaný na Fc fragment IgG1 rhu TNF R:Fc. Etanercept<sup>7</sup> sa podáva raz týždenne v dávke 50 mg s. c. Je to vysoko účinný liek, ktorý rýchlo znižuje aktivitu RA. Dobré účinkuje v kombinovanom terapeutickom režime u pacientov, u ktorých sa metotrexátom (MTX) dosiahol len čiastočný efekt. Liečba je relatívne bezpečná a výskyt infekcií len mierne vyšší. Van der Heijdeová et al.<sup>8</sup> hodnotili účinnosť (vrátane zmien na rtg snímkach) a bezpečnosť etanerceptu a MTX užívaných v kombinácii alebo samostatne u pacientov s RA, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba liekmi DMARDs inými ako MTX. Pozorovali, že etanercept v kombinácii s MTX znížil aktivitu ochorenia, spomalil rtg progresiu a efektívnejšie zlepšil funkciu v porovnaní s podávaním oboch v monoterapii počas 2 rokov. S kombinovanou liečbou etanerceptom a MTX sa nespájalo zvýšenie toxicity. Van der Heijdenová et al.<sup>9</sup> porovnali pacientmi uvedenú mieru funkčnosti, kvalitu života súvisiacu so zdravím (QoL) a spokojnosť s liečbou u pacientov s RA liečených MTX, etanerceptom alebo obomi počas 1 roka. Usúdili, že kombinovaná liečba etanerceptom a MTX zlepšila funkčnosť, QoL a spokojnosť s liečbou výrazne viac v porovnaní s monoterapiou. Okrem antiTNF receptora (etanercept) sa používajú v liečbe RA viaceré antiTNF protilátky.

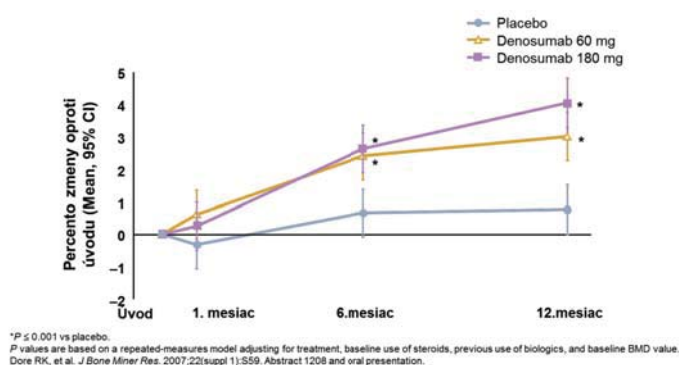
Infliximab je chimerická monoklonová protilátka proti TNF alfa, ktorá obsahuje 75 % ľudského a 25 % myšieho proteínu. Podáva sa intravenózne infúziou, v dávke 3 mg/kg hmotnosti, obvyčajne v intervaloch 0, 2, 6 a 10 týždňov s ďalšími dávkami každých 8. týždňov. Počas niekoľkých týždňov priaznivo odpovedalo na liečbu 60 - 70 % pacientov (ACR 20).



Graf 1. Vplyv denosumabu na eróziu kosti u pacientov s RA

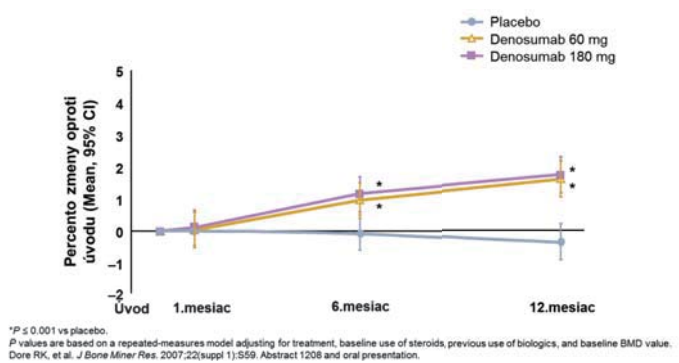


Graf 2. Zmeny BMD v driekovej chrbtici počas 12 mesiacov

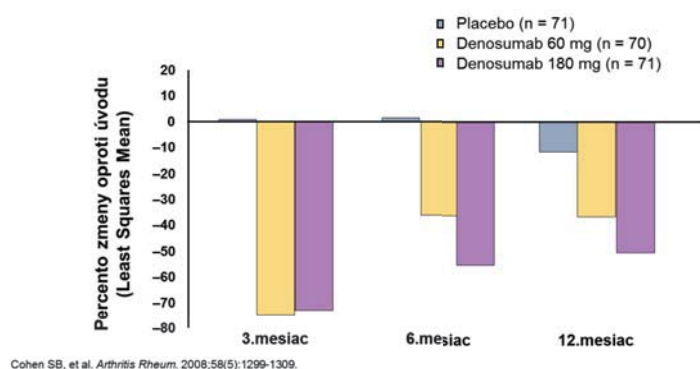


Liek sa tiež používa v kombinácii s MTX. Najnovšie štúdie poukazujú na

Graf 3. Zmeny BMD v driekovej chrbtici počas 12 mesiacov



Graf 4. Zmeny v sérovom CTx-1



veľmi dobrú a výraznú účinnosť v spomalení rtg progresie. Jeho bezpečnosť je podobná etanerceptu. Maini et al.<sup>10</sup> ukázali počas 102 týždňov liečby infliximabom s MTX výrazné, klinicky relevantné zlepšenie telesnej funkcie a kvality života, spojené s inhibíciou progresívneho poškodenia kĺbu a trvalé zlepšenie znakov a symptómov RA u pacientov, u ktorých bola v minulosti neúplná odpoveď na MTX v monoterapii. Smolen et al.<sup>11</sup> hodnotili vzťah medzi zápalom a poškodením kĺbu u pacientov s RA, ktorí klinicky nereagovali na liečbu. Výsledky ukázali, že aj u týchto pacientov (bez klinickej odpovede) mala liečba infliximabom plus MTX výrazný prínos, čo sa týka deštruktívneho procesu. To naznačuje, že tieto dve meradlá ochorenia sú disociované.

Tretím antiTNF preparátom je adalimumab. Ide o ľudskú anti-TNF alfa monoklonálnu protilátku, vytvorenú rekombinantnými DNA technikami, ktorá napodobňuje imunitný výber u ľudských jedincov. Protilátka má štruktúru neodlišiteľnú od normálnych ľudských IgG1 protilátok. Odhadovaný polčas bol medzi 6 a 13, 7 dní. Adalimumab - plne ľudská monoklonová anti-TNF protilátka sa podobne ako predchádzajúce používa na liečbu miernej, ťažkej a včasnej RA, ako i psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy<sup>12, 13, 14</sup>. Má rýchly nástup účinku (k zlepšeniu klinického stavu dochádza už počas prvého týždňa liečby), vysokú účinnosť v dávke 40 mg 1-krát za 2 týždne s. c. a má pretrvávajúci účinok - viac ako 7 rokov<sup>12, 13</sup>. Štúdia PREMIER ukázala, že adalimumab v kombinácii s MTX vyvolal remisiu u 43 % pacientov s včasnou RA po 1. roku a u 49 % pacientov s včasnou RA po 2. roku liečby. Klinické symptómy sa tiež zlepšili u veľkého počtu pacientov (ACR20 73/69, ACR50 62/59, ACR70 46/47) a bolo pozorované významné potlačenie rtg progresie včasnej RA po 52 a 104 týždňoch liečby adalimumabom. K remisii došlo len u 25 % pacientov s monoterapiou MTX alebo adalimumabom. Na rozdiel od monoterapie MTX, liečba adalimumabom však zabránila rtg progresii<sup>12</sup>. Nové štúdie DE019, ARMADA, DE005/ DE037, STAR, DE010, ReAct umožnili stanoviť dlhodobú (v priemere 5 - 7 rokov) účinnosť liečby adalimumabom u miernej a ťažkej RA pri udržaní tej istej dávky. Počas dlhodobej liečby sa zlepšil klinický stav a zvýšilo sa percento pacientov v remisii od 40 % po druhom roku liečby po 55 % po šiestom roku liečby adalimumabom<sup>13, 14</sup>.

Ďalšími novšími antiTNF preparátmi sú certolizumab, pegylovaný Fab fragment humanizovanej antiTNF protilátky, ktorý sa aplikuje podkožne raz za 2 týždne a golimumab, plne ľudská antiTNF protilátka, sa podáva v dávke 50 mg podkožne raz mesačne. Biologická liečba je vyhradená pre pacientov s aktívnou RA, ktorí neodpovedali na liečbu aspoň jedným DMARDs, vrátane metotrexátu<sup>15, 16</sup>. Inhibícia TNF neúčinkuje u všetkých pacientov. Niekedy sú pozorované nežiaduce účinky: vážne infekcie, tuberkulóza, malignity, demyelinizácia, lupus like syndróm. Totálna blokáda TNF môže spôsobiť rýchlejšiu aktiváciu TBC. Preto je pred zavedením biologickej liečby dôležité komplexné pľúcne vyšetrenie vrátane röntgenovej snímky pľúc, tuberkulínovej skúšky a IGRA testov. V diagnostike a liečbe TBC u RA, ktorá je možným nežiaducim účinkom biologickej liečby, je dôležité pripomenúť potrebu úzkej spolupráce medzi príslušnými špecialistami, pneumológom a reumatológom. V priebehu posledných rokov boli zavedené okrem antiTNF preparátov ďalšie typy biologickej liečby. Rituximab je aplikovaný v kombinácii s MTX, najmä u pacientov, ktorí v minulosti neodpovedali na liečbu TNF blokátormi. Je veľkým prínosom v liečebných metódach pacientov s RA. Podobne ako ostatné biologické látky, rituximab RA nevylicí, po rôzne dlhom období po úspešnej liečbe dochádza k relapsom ochorenia a potrebe obnovenia terapie. Rituximab sa podáva v dávke 1 000 mg i. v. v prvý a 15. deň liečby. Aplikácia ďalších cyklov rituximabu je najskôr v 6 mesačných intervaloch. Inými veľmi účinnými biologickými liekmi sú antiIL-1 (anakinra), a hlavne antiIL-6 tocilizumab. Interleukín-6 (IL-6) zohráva rozhodujúcu úlohu v patofyziológii RA.

REVOLUČNÁ LIEČBA  
PRE ŽENY  
S POSTMENOPAUZÁLNOU  
OSTEOPORÓZOU

# SILA PROTI ZLOMENINÁM

ZASTAVÍ OSTEOKLASTY SKÔR AKO DOSIAHNU KOSŤ

Uvádame prvý a jediný  
inhibítora RANK ligandu,  
ktorý pôsobí v celom  
skelete a chráni ženy  
s postmenopauzálnou  
osteoporózou.<sup>1</sup>

 **prolia**<sup>®</sup>  
denosumab

SILA PROTI ZLOMENINÁM

SK-PRO-AMG-001-0013

**Literatúra: 1.** Súhrn charakteristických vlastností lieku Prolia<sup>®</sup>, 12. február 2013

## SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**Prolia 60 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.**

**Zloženie:** Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 60 mg denosumabu v 1 ml roztoku (60 mg/ml). Pomocné látky: kyselina octová (ľadová), hydroxid sodný (na úpravu pH), sorbitol (E420), polysorbát 20, voda na injekciu. **Indikácie:** Liečba osteoporózy u žien po menopauze, ktoré sú vystavené zvýšenému riziku fraktúr. Prolia významne znižuje riziko vertebrálnych, nevertebrálnych fraktúr a fraktúr bedrového kĺbu. Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti s hormonálnou abláciou u mužov s karcinómom prostaty, ktorí sú vystavení zvýšenému riziku fraktúr. U mužov s karcinómom prostaty, ktorí podstupujú hormonálnu abláciu, Prolia významne znižuje riziko vertebrálnych fraktúr. **Dávkovanie a spôsob podávania:** 60 mg vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie jedenkrát každých 6 mesiacov do stehna, brucha alebo hornej časti ramena. Pacienti musia užívať primerané doplnky vápnika a vitamínu D. **Kontraindikácie:** hypokalcémia, precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní<sup>†</sup>:** Pred začiatkom liečby sa musí hypokalcémia upraviť primeraným príjmom vápnika a vitamínu D. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pacienti na dialýze sú vystavení vyššiemu riziku rozvoja hypokalcémie. U pacientov s predispozíciou k hypokalcémii sa odporúča klinické sledovanie hladín vápnika. Po uvedení lieku na trh sa zaznamenala závažná symptomatická hypokalcémia. U pacientov liečených Proliou sa môžu objaviť kožné infekcie (predovšetkým celulitída), ktoré majú za následok hospitalizáciu. U pacientov liečených denosumabom alebo bisfosfonátmi bola zaznamenaná osteonekróza čeľuste. Väčšina prípadov sa zaznamenala u pacientov s rakovinou; niektoré prípady sa však objavili u pacientov s osteoporózou. Pred liečbou Proliou u pacientov so súbež-

nými rizikovými faktormi sa má zväziť stomatologické vyšetrenie s primeranou preventívnou stomatologickou starostlivosťou. U pacientov užívajúcich Proliu sa zaznamenali atypické fraktúry femuru. Atypické fraktúry femuru sa môžu vyskytnúť v subtrochanterickej a diafyzálnej oblasti femuru pri malej traume alebo bez traumy. Tieto udalosti sú charakteristické špecifickými rádiografickými nálezmi. Atypické fraktúry femuru sa zaznamenali aj u pacientov s niektorými súbežnými ochoreniami (napr. nedostatok vitamínu D, reumatoidná artritída, hypofosfatázia) a u tých, ktorí používajú niektoré lieky (napr. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibítory protónovej pumpy). Tieto udalosti sa vyskytovali aj bez antiresorpčnej liečby. Podobné fraktúry zaznamenané v súvislosti s bisfosfonátmi sú často bilaterálne; preto je potrebné u pacientov liečených Proliou s fraktúrou femuru vyšetriť kontralaterálny femur. U pacientov s podozrením na atypickú fraktúru femuru sa má vysadenie liečby Proliou zväziť na základe individuálneho hodnotenia prínosu a rizika pre pacienta. Počas liečby Proliou sa odporúča pacientom, aby hlásili nové alebo nezvyčajné bolesti stehna, bedra alebo slabín. Pacienti s uvedenými príznakmi sa majú vyšetriť na prítomnosť inkompletnej fraktúry femuru. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchý prírodný kaučuk (derivát latexu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie. Pacienti liečení Proliou sa nemajú súbežne liečiť inými liekmi obsahujúcimi denosumab (na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u dospelých s kostnými metastázami zo solídnych nádorov). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú používať Proliu. **Liekové a iné interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. U žien po menopauze s osteoporózou nebola farmakokinetika ani farmakodynamika zmenená predchádzajúcou liečbou alendronátom. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Gravidita: Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Prolie u gravidných žien. Prolia sa neodporúča používať

u gravidných žien. **Laktácia:** Nie je známe, či sa denosumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Je potrebné rozhodnúť, či nedočiť alebo nepodávať liečbu Proliou, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre novorodenca/dojča a prínos liečby Proliou pre ženu. **Fertilita:** Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve denosumabu na fertilitu u ľudí. **Nežiaduce účinky<sup>\*</sup>:** Časté: infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, ischias, katarakty, zápcha, vyrážka, bolesť končatiny. Menej časté: divertikulitída, celulitída, infekcia ucha, ekzém. Zriedkavé: precitlivosť na liečivo (po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich Proliu zaznamenali zriedkavé príhody precitlivosť súvisiacej s liekom, vrátane vyrážky, urtikárie, opuchu tváre a erytému), osteonekróza čeľuste, hypokalcémia, atypické fraktúry femuru. Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali zriedkavé prípady závažnej symptomatickej hypokalcémie u pacientov vystavených zvýšenému riziku hypokalcémie užívajúcich Proliu. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Príliš netrasť. Prolia sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) do 30 dní v pôvodnom obale. Po vybratí z chladničky sa musí Prolia použiť v priebehu 30 dní. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/10/618/003. **Dátum revízie textu:** 12. február 2013. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

Pred predpísaním lieku si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Amgen Slovakia s.r.o., Radlinského 40a, 921 01 Piešťany, www.amgen.sk; tel.: +421 33 321 13 22, fax: +421 33 321 13 60.

<sup>\*</sup>Všimnite si, prosím, zmenu(y) v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

**AMGEN**<sup>®</sup>

Amgen Slovakia s.r.o.  
Radlinského 40a  
921 01 Piešťany, www.amgen.sk

**gsk**  
GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Slovakia, s.r.o.  
Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava, www.gsk.sk



Hladiny IL-6 v synoviálnej tekutine korelujú s aktivitou choroby a IL-6 je zodpovedný za mnohé extraartikulárne manifestácie RA, vrátane anémie, únavy, teploty. Tocilizumab, ako humanizovaná monoklonová protilátka je namierená proti IL-6 receptoru. Mnohopočetné klinické štúdie potvrdili účinnosť a znášateľnosť tocilizumabu u pacientov s RA<sup>17,18</sup>. Tocilizumab je možné aplikovať ako biologický liek prvej línie, ihneď po zlyhaní DMARDs, alebo i ako liek druhej línie po zlyhaní antiTNF. Aplikuje sa v infúziách raz mesačne, pričom dávka sa určuje podľa váhy pacienta. Posledným dostupným biologickým liekom je abatacept (anti CTL4), ktorý sa tiež aplikuje raz mesačne v infúziách. Ide o blokátora ko-stimulačných molekúl, ktorý inhibuje aktiváciu T buniek.

**Glukokortikoidy.** Najčastejšie sa aplikujú dávky do 10 mg denne v tzv. liečbe malými dávkami (low dose steroids). Pomocou týchto dávok by sa mala zvládnuť väčšina artritických prejavov s výnimkou mimokĺbových prejavov, ako je vaskulitída či serozitída, pri ktorých sa majú používať vyššie dávky. Glukokortikoidy sú veľmi rýchle a intenzívne protizápalovo pôsobiace lieky. Pri ich podávaní rýchle ustupuje synovitída, znižuje sa bolesť a ranná stuhnutosť a niekedy i systémové prejavy, ako sú únava a malátnosť. Môžu sa upraviť aj laboratórne parametre, napr. hodnota hemoglobínu. Klinický účinok sa v kontrolovaných štúdiách prejavuje na začiatku ochorenia, po určitom čase sa však stráca. Preto sa malé dávky steroidov aplikovali len v zmysle premostujúcej liečby, do nástupu účinku napr. DMARDs. Intravenózna pulzná liečba sa podáva pri RA zriedkavo a je rezervovaná hlavne pre pacientov so závažnými extraartikulárnymi prejavmi. Podstatne častejšie sú aplikované kortikoidy priamo intraartikulárne.

**Denosumab.** Denosumab môže byť zaujímavou terapeutickou alternatívou, o čom svedčí multicentrická štúdia 2. fázy s dvojitým zaslepením a trvaním 12 mesiacov. Obsahovala 3 skupiny: denosumab 60 mg (n=71), denosumab 180 mg (n=72) a placebo (n=76), ktoré boli podávané každých 6 mesiacov. Všetci pacienti užívali denné dávky kalcia 500-1000 mg a vitamínu D 400-800 IU.

Zmena v 6. mesiaci bola oproti úvodu nižšia v denosumabovej skupine vs. placebo. Priemerná zmena bola 1,75 (medián 0,25) v placebovej skupine; 0,13 (medián 0,00) u denosumabu 60 mg a 0,06 (medián 0,00) u denosumabu 180 mg. Rozdiel medzi placebovou skupinou a skupinou s denosumabom 180 mg bol štatisticky významný ( $p = 0,007$ ), štatisticky ne-signifikantná zmena bola v skupine s denosumabom 60 mg ( $p = 0,118$ ). Percento pacientov, ktorí mali stabilné alebo znížené MRI skóre pre placebo, denosumab 60 mg a denosumab 180 mg bolo 39 %, 51 % a 64 %. Rádiologická progresia: modifikované Sharp skóre pre erózie bolo zvýšené u placeba.

Oproti úvodu bolo priemerné zvýšenie Sharp skóre pre erózie v 6. mesiaci u placeba, denosumabu 60 mg, denosumabu 180 mg nasledovné: 0,59; 0,25 ( $p = 0,277$ ); 0,05 ( $p = 0,019$ ) a 1,34; 0,33 ( $p = 0,012$ ); 0,19 ( $p = 0,007$ ) v 12. mesiaci. (Graf 1.)

Liečba denosumabom spôsobila pretrvávajúci pokles markerov kostného obratu (sérového CTX a PINP) v 3., 6. a 12. mesiaci. V 12. mesiaci bolo zaznamenané nasledujúce priemerné percento zmeny u placeba, denosumabu 60 mg, denosumabu 180 mg: pre lumbálnu chrbticu 0,9 %; 3,0 %; 4,0 %; pre celkovú oblasť proximálneho femuru - 0,3 %; 1,6 %; 1,7 %; pre trochanter: - 0,3 %; 2,0 %; 2,1 %; pre krčok femuru - 0,5 %; 1,3 %; 1,6 %. V porovnaní s placebo bol u oboch denosumabových dávok pozorovaný pozitívny efekt na BMD v 12. mesiaci ( $p < 0,05$ ) – graf 2, 3 a 4.

**Nežiaduce účinky:** výskyt NÚ bol porovnateľný vo všetkých troch skupinách. Najčastejšie NÚ počas 12 mesiacov štúdie boli vzplanutie RA, infekty horných ciest dýchacích a sinusitída. Nebol zaznamenaný závažný

nežiaduci účinok a incidencia novotvarov bola porovnateľná vo všetkých troch skupinách.

Výsledky tejto štúdie 2. fázy potvrdili, že k MTX pridaná liečba denosumabom 2-krát ročne v porovnaní s placebo inhibuje štrukturálne poškodenie, zlepšuje BMD a znižuje kostný obrat u pacientov s RA, a to bez zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov.

## LITERATÚRA

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria from Classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324.
2. Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588.
3. Abouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anticyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis a systemic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 845–851.
4. Feldmann M, Brennan FM. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 397–440.
5. Keystone EC, Dinarello ChA. Mechanism of action of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheum* 2005; 32 (Suppl. 74): I–47.
6. McQueen FM. The use of biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) – The good news and the bad news. *Art NZ J Med* 1997; 27:175–184.
7. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p 75) – Fe fusion protein. *N Eng J Med* 1997; 337: 141–143.
8. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Diseases* 2006; 65 (3): 328–334.
9. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Vaiverde V et al. Comparison of etanercept and methotrexate alone and combined in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (4): 1063–1074.
10. Maini RN, Breedveid FC, Kalden JR et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1051–1065.
11. Smolen JS, Han C, Bala M et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1020–1030.
12. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh A et al. A multicenter, randomized double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26–37.
13. Furst DE, Weinblatt ME, Kavanaugh A et al. Improvement of the individual ACR components in ACR20 responders in an adalimumab (HUMIRATM) RA clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006; 48 (Suppl. 9): abstract 165.
14. Schiff MH, Breedveld FC, Weisman MH et al. Adalimumab plus methotrexate is safe and efficacious in patients with RA. Treated into 7 years of therapy. *EULAR* 2005; 44 (Suppl. III): 438.
15. Vencovský J, Tegzová D, Krofta K et al. Czech Society for Rheumatology guidelines for biological treatment with TNF blocking agents - Supplement of Standard treatment protocol in rheumatoid arthritis. *Čes Revmatol* 2004; 12: 20–29.
16. Smolen JS, Keystone EC, Emery P et al. Consensus Statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:143–150.
17. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhofen R et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: result from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67, 1516–1523.
18. Garnero P, Thomson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: result from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 33–43.
19. Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005;1:47–54

# RAKOVINE KRČKA MATERNICE MOŽNO PREDCHÁDZAŤ

MUDr. Ladislav Masák, CSc.

Klinika gynekologickej onkológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

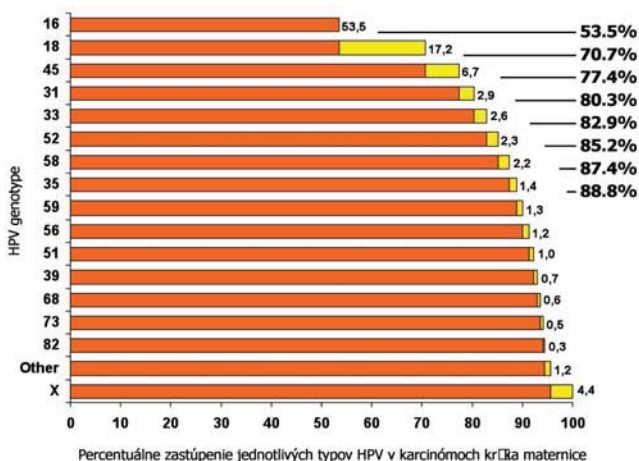
## ČO SPÔSOBUJE RAKOVINU KRČKA MATERNICE

Rakovina krčka maternice patrí medzi takzvané preventabilné ochorenia. Preventabilita spočíva v tom, že invazívnemu karcinómu krčka maternice predchádzajú predrakovinové stavy, ktoré vieme diagnostikovať a liečiť, a tak zabránime vývoju k invazívnemu karcinómu. K zabráneniu vzniku invazívneho karcinómu krčka maternice máme dnes k dispozícii sekundárnu prevenciu, ktorým je cytologický skrining, ale aj primárnu prevenciu, ktorým je očkovanie proti príčine tohto karcinómu, ktorým je ľudský papilomavírus. Po anglicky sa nazýva Human Papillomavirus, preto sa vžilo jeho pomenovanie HPV. Tento vírus bol dokázaný v 99,7 % prípadov invazívnych epidermoidných karcinómov krčka maternice a 56 – 96 % invazívnych adenokarcinómov krčka maternice. Táto skutočnosť je nepopierateľným dôkazom jeho príčinnej súvislosti.

Existuje viac ako 130 rôznych sérotypov HPV, ktoré sú očíslované. Z nich genitálnu oblasť človeka môže infikovať do 40 typov HPV. Tieto vírusy sú rozdelené do dvoch skupín. Na skupinu vysoko rizikových pre vznik rakoviny – tých je 13 a na skupinu nízko rizikových, ktoré spôsobujú bradavice – condylomata accuminata.

Zo skupiny vysoko rizikových, HPV 16 a 18 spôsobujú okolo 70 % karcinómov z čoho vyplýva, že sú najagresívnejšími typmi. Zo skupiny nízko rizikových, HPV 6 a 11 spôsobujú asi 90 % kondylómov.

## HPV typy prítomné v karcinómoch krčka maternice



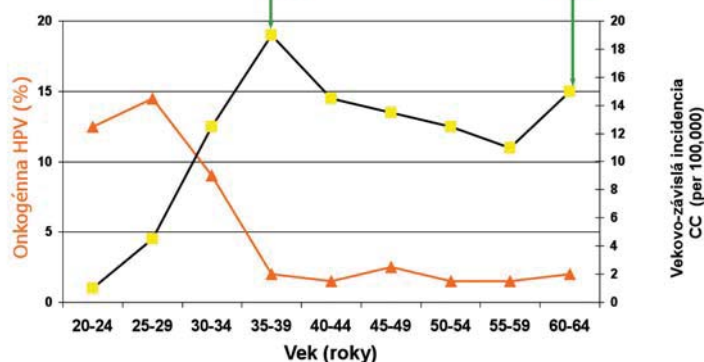
Muñoz N et al. Int J Cancer 2004; 111: 278-85.

Podľa výskumov o správaní HPV u ľudí sa zistilo, že počas svojho života sa týmto vírusom infikuje viac ako 80 % žien. Čo je však veľmi dôležité, je skutočnosť, že imunitný systém až 80 % infikovaných žien do dvoch rokov vírus eliminuje z ich tela bez toho, aby tieto ženy vedeli, že boli

infikované a bez toho, aby im tento vírus spôsobil akékoľvek zdravotné problémy. Táto skutočnosť vysvetľuje nezmyselnosť testovať mladé ženy na prítomnosť HPV, pretože u drvivej väčšiny žien zistíme iba prechodnú prítomnosť HPV. Ženy len zbytočne vystresujeme a spustíme vlnu zbytočných opakovaných vyšetrení a testovaní HPV, čím zbytočne zafaržíme zdravotnícky systém a zbytočné platby zdravotných poisťovní. Dôležitým faktom je i to, že na HPV nemáme v súčasnosti liek.

Vírus sa prenáša u ľudí kožným kontaktom v oblasti pohlavných orgánov. K prenosu infekcie môže dôjsť aj bez dokonaného pohlavného styku. Stačí kontakt koža na kožu v oblasti pohlavných orgánov. Toto je dôvod, prečo použitie prezervatívu neochráni pred prenosom vírusu. Vírus sa totiž môže nachádzať na miestach, ktoré prezervatív nechráni. Ženy sa infikujú HPV počas prvých pohlavných stykov. To vysvetľuje vysokú premorenosť týmto vírusom u mladých žien do veku 25 rokov. Mladé ženy si hľadajú svojho životného partnera, a pretože spokojnosť v oblasti pohlavného súžitia je dôležitým faktorom výberu, je pohlavný život s potenciálnymi životnými partnermi častý. V tomto období života sa ženy najčastejšie infikujú HPV. Po nájdení si partnera zostáva väčšina partnerov v monogamnom vzťahu, imunitný systém obidvoch partnerov vírus spontánne eliminuje z tela a vo veku okolo 30 až 35 rokov je infikovaných HPV len okolo 5 % až 10 % ženskej populácie. Pravdepodobne táto skupina žien infikovaných HPV sú tie, u ktorých imunitný systém nezlikvidoval vírus, tento perzistuje a v horizonte viac ako 10 rokov môže spôsobiť rakovinu krčka maternice. Túto skupinu žien musíme zodpovedne cytologicky sledovať, aby sme včas zistili predrakovinový stav, ktorý môžeme u tejto skupiny žien predpovedať s vysokou pravdepodobnosťou.

## Vekovo špecifická incidencia HPV infekcie a karcinómu krčka maternice



Čierna krivka ukazuje v percentách výskyt infikovaných žien HPV v závislosti od veku. Červená krivka ukazuje výskyt invazívneho karcinómu krčka maternice (počet / 100 000 žien) v závislosti od veku.



## SEKUNDÁRNA PREVENCIA RAKOVINY KRČKA MATERNICE – CYTOLOGICKÝ SKRÍNING KARCINÓMU KRČKA MATERNICE

Cieľom cytologického skríningsu rakoviny krčka maternice je znížiť výskyt tohto ochorenia, a tým znížiť počet úmrtí na toto ochorenie. Cytologickým vyšetrením odhalíme predrakovinové stavy na krčku maternice. Tieto predrakovinové stavy, ktoré nazývame ľahká, stredne ťažká a ťažká dysplázia krčka maternice, nemajú žiadnu symptomatológiu, teda nespôsobujú žiadne zdravotné ťažkosti a žena sa cíti úplne zdravá. Predrakovinové stavy je možné diagnostikovať cytologickým vyšetrením buniek zotretých pri gynekologickom vyšetrení z povrchu krčka maternice a z jeho kanála.

Obrázok 1.

### Odber cytologického steru



Ster sa vykonáva špeciálnymi kefkami, na ktorých sa zachytia bunky, ktoré sa potom nanesú na sklíčka, ktoré sa ponoria do fixačného roztoku minimálne na 20 minút. Potom sa nechajú usušiť a v kazetách sa odosielajú do cytologického laboratória na vyhodnotenie. Toto je princíp klasického cytologického vyšetrenia. Druhým spôsobom cytologického vyšetrenia je vypratíe kefy s bunkami v skúmavke so špeciálnou tekutinou. Takáto skúmavka s bunkami sa odošle do cytologického laboratória na vyhodnotenie. Táto metóda sa nazýva cytologické vyšetrenie v tekutom médiu (v anglickej terminológii – liquid based cytology, preto sa píše „LBC“). Ak sa cytológia vyhodnocuje v kvalitnom, akreditovanom cytologickom laboratóriu, obidve metódy sú takmer rovnako kvalitné. Cytologická metóda v tekutom médiu má oproti klasickej cytológii výhodu v tom, že skúmavka s bunkami sa môže archivovať, a v prípade potreby z nej neskôr vyšetriť prítomnosť HPV, chlamýdií a ešte iných parametrov.

Na odhaľovanie predrakovinových stavov na krčku maternice sa organizujú celonárodné vyhľadávacie, skríningsové, programy. Niektoré štáty majú zavedený cytologický skríningsu rakoviny krčka maternice už viac ako 50 rokov so skvelými výsledkami nízkeho výskytu invazívnych karcinómov, a tým aj nízkou úmrtnosťou na toto ochorenie. Najlepšie výsledky dosiahli v severných štátoch Európy, ako je Nórsko, Švédsko, Fínsko a ďalej v Anglicku a tiež v USA a Kanade. Skvelé výsledky sa dosiahli tým, že sa cytologického skríningsového vyšetrenia zúčastňuje v určených intervaloch aspoň 80 % cieľovej populácie žien. V Nórsku takýmto systematickým, organizovaným skríningsom dosiahli incidenciu karcinómu krčka maternice 4,1 prípadov/ 100 000

žien. Podobné výsledky majú i ostatné krajiny, kde funguje organizovaný cytologický skríningsu. Pre porovnanie na Slovensku je to takmer 20 prípadov/100 000 žien. Ako je organizovaný skríningsu karcinómu krčka maternice v niektorých európskych krajinách, je uvedené v tabuľke č. 1.

Tabuľka 1.

Štát	Rok začiatku	Veková skupina/roky/	Interval /roky/	Populácia žien v %
Rakúsko	1970	Od 20	1	85
Belgicko	1994	25 – 64	3	82,3
Dánsko	1967 – 1990	23 – 59	3	90
Anglicko	1988	20 – 64	3 – 5	84
Fínsko	1963	30 – 60	5	89,5
Francúzsko	1990	25 – 65	3	22 – 69
Nemecko	1971, 1991	Od 20	1	46 – 50
Írsko	2000	25 – 60	5	neudané
Taliansko	1980 – 1995	25 – 64	3	70
Luxembursko	1962	Od 15	1	38,9
Holandsko	1996	30 – 60	5	80
Portugalsko	1990	20 – 64	3	51
Španielsko	1986	25 – 65	3	41,5
Grécko	1991	25 – 64	2 – 3	87,8
Švédsko	1959	20 – 59	3	50 – 70

Na základe skvelých výsledkov skríningsu karcinómu krčka maternice vo vyššie spomínaných štátoch, slovenskí onkogynekológovia vypracovali zásady skríningsu karcinómu krčka maternice na podmienky realizácie na Slovensku. Zásady boli odsúhlasené slovenským parlamentom a majú zákonnú podobu. Zaoberá sa ním zákon 661 z roku 2007, ktorý vstúpil do platnosti dňom 1.1.2008.

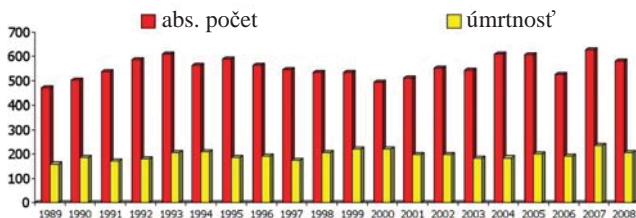
V zákone je určené, že skríningsu rakoviny krčka maternice na Slovensku spočíva v aktívnom pozývaní žien na cytologické vyšetrenie k svojim zmluvným privátnym gynekológom. Skríningsu sa začína v 23. roku veku ženy. Prvé dve cytologické vyšetrenia sa vykonávajú v ročnom intervale. Ak sú obidve cytologické vyšetrenia v norme, pokračuje sa v 3-ročných intervaloch. Skríningsu sa končí v 64. roku života ženy za podmienky, že tri predchádzajúce cytologické vyšetrenia boli v norme. Takýto postup sa zachová aj u žien, ak sa skríningsu začal v neskoršom veku. Skríningsovou metódou je konvenčné cytologické vyšetrenie, ktoré sa vyhodnocuje v akreditovaných cytologických laboratóriách. K organizovaniu skríningsu je v zákone určené vytvoriť referenčné pracovisko, ktorého úlohou bude listom pozývať ženy k svojim gynekológom na cytologické vyšetrenie a ďalej bude vyhodnocovať cytologické aj histologické výsledky a aktívne vykonávať korekcie skríningsu, aby sa dosiahla čo najväčšia jeho efektívnosť. Napriek tomu, že máme na Slovensku od 1. 1. 2008 v platnosti zákon o skríningsu karcinómu krčka maternice, reálne funguje stále tzv. oportúnny skríningsu rakoviny krčka maternice, ktorý spočíva v tom, že sa ster na cytologické vyšetrenie odoberie ženám, ktoré prídu ku gynekológovi s nejakým gynekologickým problémom. Takýto skríningsu nie je dostatočne efektívny, čo dokazuje neklesajúci každoročný výskyt okolo 600 prípadov invazívneho karcinómu krčka maternice a okolo 200 zbytočných úmrtí žien na toto ochorenie, ktoré sú v produktívnom veku a majú deti, ktoré ešte nestoja na vlastných nohách (graf). Stále sa nám nedarí zorganizovať efektívny, systematický, organizovaný skríningsu rakoviny krčka maternice, ktorý by spočíval v aktívnom pozývaní cieľovej populácie zdravých žien na cytologické vyšetrenie.

Tento zákon však žiadnym spôsobom neobmedzuje gynekológov, aby nevykonali cytologické vyšetrenie ženám vo veku pod 23 a nad 64 rokov a v každom individuálnom prípade, keď pri gynekologickom vyšetrení vznikne podozrenie na dysplastické zmeny na krčku maternice!!!



graf

## Karcinóm krčka maternice v SR do r. 2008



### Národný onkologický register

#### PRIMÁRNA PREVENCIA RAKOVINY KRČKA MATERNICE – OČKOVANIE PROTI HPV

Rakovina krčka maternice je prvým nádorovým ochorením, ktorému môžeme predchádzať očkovaním. Máme k dispozícii očkovacie látky proti pôvodcovi rakoviny krčka maternice, ktorým je ľudský papiloma vírus.

Viac ako 80 % žien sa počas svojho života infikuje niektorým, alebo viacerými HPV 6, 11, 16 a 18, a tiež vieme, že imunitný systém, viac ako 80 % z týchto infikovaných žien, vírus eliminuje z tela. Po eliminácii vírusu z tela však u ženy nevzniká dostatočne vysoká hladina protilátok a žena sa môže opakovane infikovať tým istým sérotypom HPV. Príčina je v tom, že ľudský papilomavírus je lokalizovaný na slizniciach a pri infekcii nevzniká virémia, to znamená, že vírus sa nedostáva v dostatočnej miere do styku s tzv. imunokompetentnými bunkami, a preto sa protilátky tvoria pomaly. Po spontánnom odznení infekcie HPV sa u niektorých žien nevytvoria žiadne protilátky, u iných vieme detegovať určité hladiny protilátok. Tieto hladiny protilátok sú však tak nízke, že sa rýchlo metabolizujú, a preto ženu nechránia pred možnou opakovanou infekciou tým istým typom HPV.

Ochranu pred infekciou HPV poskytuje očkovanie proti tomuto vírusu. V súčasnosti máme k dispozícii dve očkovacie látky:

Cervarix, ktorý ochraňuje pred HPV 16 a 18 a Silgard, ktorý ochraňuje pred HPV 6, 11, 16 a 18. Podľa odporúčania výrobcu je očkovacia látka Cervarix určená pre dievčatá a ženy od 9 rokov bez určenia hornej vekovej hranice. Silgard je určený pre vekovú skupinu od 9 rokov do 45 rokov.

Najideálnejším vekom pre očkovanie je vek 12 – 14 rokov. Dôvod je ten, že dievčatá v tomto veku ešte nežijú pohlavným životom, a preto nemôžu byť infikované HPV a ďalším dôvodom je to, že mladý organizmus týchto dievčat vyprodukuje po očkovaní také vysoké hladiny protilátok, ktoré ich budú chrániť pred HPV, proti ktorým sú očkované veľmi pravdepodobne po celý život, a nebudú sa musieť preočkovávať. Výskumy ukázali, že čím je žena staršia, po očkovaní vznikne nižšia hladina protilátok, ale v každom prípade je niekoľko- násobne vyššia ako po prirodzene vymiznutej infekcii a chráni zaočkovanú ženu pred HPV, proti ktorým je očkovacia látka, ktorou je zaočkovaná.

Pred očkovaním nie je potrebné testovať ženu na prítomnosť HPV. Ak aj je žena infikovaná niektorým HPV, tak je vysoká pravdepodobnosť, že sa vírusu spontánne zbaví a očkovaním vzniknuté protilátky ju budú chrániť pred možnou opakovanou infekciou. Aj v prípadoch po liečbe predrakovinového stavu konizáciou, je možné očkovanie, ktoré ochráni ženu pred možnou opakovanou infekciou HPV, proti ktorým je očkovacia látka.

Dôležité je upozorniť na skutočnosť, že očkovanie proti HPV nemá žiadne liečebné účinky na prítomnú infekciu týmto vírusom. Očkovanie proti HPV nelieči prítomnú infekciu!

Kompletné očkovanie pozostáva z troch injekcií očkovacej látky, ktorá sa podáva do svalu v oblasti ramena ruky. Najčastejšie ho vykonáva pediater alebo gynekológ.

Cervarix v schéme 0 – 1 mesiac – 6 mesiacov

Silgard v schéme 0 – 2 mesiace – 6 mesiacov v odôvodnených prípadoch môže byť použitá i zrýchlená forma v schéme 0 – 1 mesiac – 4 mesiace.

Očkovanie je kontraindikované, ak je žena alergická na niektorú látku obsiahnutú v očkovacej látke, ďalej počas ochorenia s horúčkami, a ak žena počas očkovania otehotnie, očkovanie sa dokončí až po pôrode.

V súčasnosti boli vyhodnotené štúdie, ktoré dokázali, že očkovacie látky majú tzv. skríženú imunitu aj na niektoré sérotypy HPV, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacích látkach. To znamená, že očkované ženy sú chránené na viac ako 93 % pred rakovinou krčka maternice.

Na Slovensku si očkovanie musí uhradiť dievča či žena sama. V Čechách od minulého roku 13. ročným dievčatám kompletné očkovanie hradí ich zdravotná poisťovňa!

Považujem za veľmi dôležité, že aj očkované ženy musia pravidelne chodiť na cytologické vyšetrenie steru z krčka maternice. Môžu byť totiž infikované takým sérotypom HPV, proti ktorému nie sú očkované a ten pri perzistencii môže spôsobiť predrakovinový stav, ktorý ak sa cytologickým vyšetrením nezistí a nelieči, môže spôsobiť invazívny karcinóm.

#### ZÁVER

Na Slovensku si ešte neuvedomujeme, že najlepšia investícia je investícia do zdravia. Investujme do očkovania proti HPV pre naše dcéry a naučme ich pravidelne absolvovať preventívnu gynekologickú prehliadku, ktorej súčasťou je ster z krčka maternice na cytologické vyšetrenie. My onkologovia sa radi vzdáme liečby žien s invazívnym karcinómom krčka maternice.

#### LITERATÚRA U AUTORA

# VÝŽIVOVÝ DOPLNOK VERZUS LIEČIVO

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakológie 2. a 3. LF UK, Praha

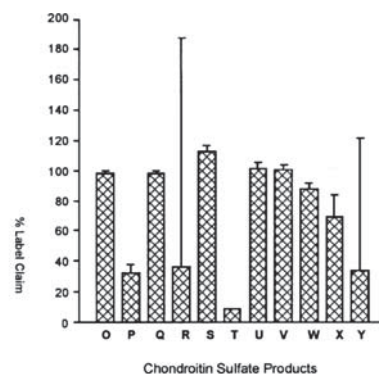
*Aj keď per prima vista sú si oba typy prípravkov svojím balením veľmi podobné, existujú medzi nimi významné rozdiely. Legislatívne sa liečivý prípravok definuje ako látka alebo kombinácia látok, ktoré majú liečebné alebo preventívne vlastnosti v prípade ochorenia, alebo sa podáva za účelom obnovy, prípadne ovplyvnenia fyziologických funkcií, alebo za účelom stanovenia diagnózy. V porovnaní s tým je výživový doplnok potravinou s vysokým obsahom látok s nutričným alebo fyziologickým účinkom, vyrobenou za účelom doplnenia bežnej stravy spotrebiteľa na úroveň, ktorá priaznivo ovplyvňuje zdravotný stav, a podáva sa v malých odmeraných množstvách.*

Liečivo registruje Štátny ústav na kontrolu liečiv (ŠÚKL), prípadne Európska lieková agentúra (EMA) na európskej úrovni. Daná regulačná autorita hodnotí pri konkrétnom prípravku jeho zloženie, teda kvalitu, a súčasne sa vyjadruje k jeho účinnosti a bezpečnosti; v prípade generika je súčasťou hodnotenia tzv. bioekvivalencia, teda porovnanie základných farmakokinetických parametrov v protiklade s referenčným originálnym prípravkom. Aj v prípade kladného hodnotenia o registrácii sa prípravok neustále hodnotí, hlavne z hľadiska bezpečnosti, keď držiteľ registračného rozhodnutia je povinný v zákonom stanovených pravidelných intervaloch predkladať regulačnej autorite obsiahle správy so zaznamenanými nežiaducimi účinkami, liekovými interakciami alebo ďalšími rizikami spojenými s užívaním prípravku.

Pri výživovom doplnku však pred uvedením na trh nie je hodnotená nielen účinnosť a bezpečnosť, ale ani sa neoveruje jeho kvantitatívne/kvalitatívne zloženie – to sa vykonáva len v rámci náhodných kontrol Štátnou poľnohospodárskou a potravinárskou inšpekciou. Zisťujú sa tak odchýlky skutočného množstva v porovnaní s deklarovaným množstvom na obale vznikajúcim buď neúmyselnou kontamináciou alebo úmyselným pomýlením spotrebiteľa. Ako príklad možno uviesť napr. poľskú skúsenosť s ginkgovými prípravkami – 3x liečivo, 8x výživový doplnok. Všetky liečivá obsahovali deklarované množstvá účinných látok v súlade s Európskym liekopisom, Eur. Ph. 6.1., podlimitný vo všetkých prípadoch bol i obsah ginkgolových kyselín (menej ako 5 ppm). Koncentrácia flavonoidov a terpenlaktónov sa však s výnimkou jediného v porovnaní s deklarovaným množstvom významne líšila; v 4 prípadoch sa okrem toho prekročilo aj množstvo uvedených kyselín, o ich prítomnosti sa o.i. diskutuje v súvislosti s rizikom alergií alebo dokonca kancerogenity<sup>1</sup>. K podobným záverom dospeli aj nemeckí autori, ktorí v analyzovaných prípravkoch na americkom a nemeckom trhu opisujú nielen variabilitu v zmysle obsahu účinných látok, ale i spomenutých ginkgolových kyselín, ktorých množstvo sa pohybovalo v rozpätí < 500 ppm až do 90 000 ppm, t.j. mnohonásobne vyššie, ako to umožňuje Európsky liekopis<sup>2</sup>. Ďalším podobným prípadom je napr. porovnávací analýza výživových doplnkov s obsahom chondroitín sulfátu na americkom trhu. – obrázok 1. Vo všetkých prípravkoch sa pozoroval výrazný rozptyl zisteného množstva v porovnaní s deklarovaným množstvom na obale, pričom analogická situácia sa týkala aj prípravkov s obsahom glukozamín hydrochloridu<sup>3</sup>. Žiaľbohu, podobné negatívne skúsenosti s výživovými doplnkami s obsahom chondroitín sulfátu máme aj z Českej republiky, keď množstvo účinnej látky v jednotlivých prípravkoch v porovnaní s deklarovaným množstvom bolo: 0,4 %, 5,3 %, 140 %, 7,3 %, 44,4 %, 31,7 %, 95,9 %, 94,8 %, 87,5 % a 13,3 %<sup>4</sup>.

Ďalším významným rozdielom medzi liečivom a výživovým doplnkom je jasne definovaná a štúdiami podložená indikácia liečivého prípravku, kým výživový doplnok nesmie akúkoľvek liečbu vo svojich odporúčaní ani naznačovať – používajú sa preto formulácie typu „pomáha“, „je dobrý pri...“, „podporuje“. Najrôznejšie tvrdenia pri výživových doplnkoch pritom neboli dlho regulované. Jednotlivými zdravotnými tvrdeniami, s ktorými výrobcovia výživového doplnku operujú, sa však počínajúc rokom 2006 zaoberá Európsky úrad pre bezpečnosť potravín (EFSA). Komisia EÚ dostala v rámci tohto hodnotiaceho procesu od členských štátov zhruba 44 000 tvrdení. Konsolidačným procesom bol vytvorený zoznam 4 185 tvrdení, ktoré boli odovzdané na posúdenie. Výsledkom je záväzný zoznam povolených zdra-

**Obrázok 1:** Vyjadrenie percenta obsahu účinnej látky v porovnaní s deklarovaným množstvom<sup>3</sup>



votných tvrdení (dostupný napr. na [http://www.szu.cz/uploads/documents/czpp/doplnky\\_stravy/zdravotni\\_tvrzeni\\_seznam.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/czpp/doplnky_stravy/zdravotni_tvrzeni_seznam.pdf)). Aj keď liek i výživový doplnok môžu obsahovať tú istú účinnú látku, v praxi sa často stretávame s tým, že kým výrobca liečiva poctivo informuje o rizikách spojených s jeho užívaním (napokon mu legislatíva ani nič iného neumožňuje), výrobca výživového doplnku riziko nežiaducich účinkov alebo liekových interakcií nespomína vôbec, alebo len veľmi obmedzene.

Posledný pohľad venujeme možnostiam propagácie. Kým sa výrobca liečiva nesmie vo svojich propagačných materiáloch odvolávať na odporúčanie vedcov, zdravotníckych pracovníkov alebo osôb, ktoré síce nepatria do žiadnej z týchto skupín, ale ktoré by vďaka svojmu významu mohli podporiť potrebu liečivých prípravkov, u výrobcov výživových doplnkov toto obmedzenie takisto neplatí. Rovnaká situácia sa týka aj možnosti cieľovej reklamy na detsku populáciu.

## ZÁVER

Niet pochýb o tom, že veľká časť výrobcov týchto prípravkov si zakladá na svojom dobrom mene a jednoznačne postupuje so zásadami Správnej výrobnéj praxe (GMP), avšak žiaľ, to nemožno povedať o všetkých. Preto treba pri voľbe každého prípravku zvážiť všetky aspekty tohto rozhodovania, vrátane vlastnej skúsenosti s konkrétnym výrobcom alebo vlastným prípravkom.

## LITERATÚRA

- Gawron-Gzella A, Marek P, Chanaj J, Matlawska I. Comparative analysis of pharmaceuticals and dietary supplements containing extracts from the leaves of Ginkgo biloba L. Acta Pol.Pharm. 2010; 67: 335-343.
- Kressmann S, Muller WE, Blume HH. Pharmaceutical quality of different Ginkgo biloba brands. J.Pharm.Pharmacol 2002; 54: 661-669.
- Adebowale AO, Cox DS, Liang Z, Eddington ND. Analysis of Glucosamine and Chondroitin Sulfate Content in Marketed Products and the Caco-2 Permeability of Chondroitin Sulfate Raw Materials. JANA 200; 3: 37-44.
- Volpi N, Maccari F. Hodnocení chondroitín sulfátu v potravinových doplňcích v České republice. Farmakoterapie 2008; 418-421.



# Condrosulf®

800 mg chondroitín sulfátu



## LIEK NA LIEČBU OSTEOARTRÓZY

SPOMAĽUJE PRIEBEH  
OCHORENIA A TLMÍ  
SYMPTÓMY



### Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku:

**Farmakoterapeutická skupina:** Iné antiflogistiká a nesteroidové antireumatiká. **Liekové formy:** cps, gra, tbl. **Terapeutické indikácie:** Dlhodobá liečba osteoartrózy (OA); hlavne nasledovných typov: femoro-tibiálna OA, femoro-patelárna OA, koxartróza, gonartróza a artróza prstových kĺbov. **Dávkovanie:** 1x2 cps, 1x1 tbl resp. 1x1 gra denne. U pacientov s citlivým žalúdkom sa odporúča užívať liek po jedle. **Kontraindikácie:** známa precitlivosť na liečivo, gravidita a laktácia. **Upozornenia:** V prípade súčasného užívania analgetík je potrebné pravidelne zvažovať ich dávkovanie, nakoľko Condrosulf® vo väčšine prípadov znižuje potrebnú dávku analgetík. **Interakcie:** nie sú známe. **Nežiaduce účinky:** žalúdočné a črevné ťažkosti bez potreby prerušenia liečby, zriedkavo alergické reakcie. U pacientov s nedostatočnosťou obličiek a srdca sa výnimočne vyskytli opuchy a/alebo zadržiavanie vody. **Posledná revízia textu:** Január 2008.

Informácia pre zdravotníckych pracovníkov. Pred predpísaním sa oboznáňte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

# PRVÉ SKÚSENOSTI S PRÍPRAVKOM GUNAPREVCAC V AMBULANTNEJ PRAXI

MUDr. Mária Záňová

Detská a dorastová ambulancia, Dolný Kubín

## ÚVOD

Každý rok sa lekári v ambulancijnej praxi stretávajú od jesene do jari s respiračnými ochoreniami. Infekcie horných dýchacích ciest patria k najčastejším chorobám vo všetkých vekových skupinách. Pôvodcami ochorení sú najmä vírusy a baktérie.

Vírusová infekcia môže tiež sekundárne vyvolať bakteriálnu infekciu. Je to zdravotnícky, sociálny a ekonomický problém. Za infekcie respiračného traktu sú zodpovedné prevažne vírusy (RS vírus, koronavírus, adenovírus, vírus parainfluenzy, atď.), hovoríme o chrípke podobným ochoreniam (flu-like syndróm), príznaky sú všeobecne známe z prechladnutia. Je na lekárovi aby sa rozhodol ako pacienta liečiť.

Dokazovať vírusový agens je v ambulancijnej praxi nemožné, dá sa urobiť kultivácia z výterov nosohltanu, ale to trvá tri dni. Na rýchle zhodnotenie situácie môžeme použiť vyšetrenie CRP (C reaktívny proteín), laboratórny marker bakteriálneho zápalu. Toto vyšetrenie trvá cca päť minút. Tento proteín v akútnej fáze zápalu stúpa už šesť až dvanásť hodín od začiatku ochorenia.

Vyšetrenie prokalcitonínu ako ďalšieho markeru bakteriálneho zápalu, ktorého hladina stúpa už tri až šesť hodín od začiatku bakteriálneho ochorenia, sa do ambulancijných podmienok nehodí, využíva sa skôr v nemocniciach pri vážnych akútnych stavoch.

Použiť antibiotiká v liečbe respiračných ochorení je vážne rozhodnutie, pretože pri vírusových ochoreniach sú neúčinné a navyše poškodzujú organizmus tým, že ničia črevnú mikroflóru a oslabia potrebnú imunitu chorého pacienta. Okrem toho riskujeme nárast rezistencie antibiotík pri ich nevhodnom použití. Bežné respiračné ochorenia pretrvávajú desať až štrnásť dní. Pri použití antibiotík siahame k cefalosporínom druhej a tretej generácie a potencovaným aminopenicilínom.

## LIEČBA VÍRUSOVÝCH OCHORENÍ

Pri vírusových ochoreniach pretrvávajú teploty i niekoľko dní a pacienta je treba monitorovať kontrolou CRP markeru. Od januára do začiatku apríla sa vyskytujú chrípky. Vírus chrípky patrí do čeľade *Orthomyxoviridae* a tvorí tri rody - A, B, C. Ide o RNA vírusy obsahujúce jednovláknovú RNA. Chrípkové vírusy typu A, ktoré vyvolávajú klasické chrípkové ochorenia (vysoká horúčka, myalgie, cefalea, bolesti hrdla a kĺbov), ktoré sa vyznačujú vysokou mutagenitou a možnosťou rekombinácie so živočíšnymi druhmi - nazývame genetický shift. Ide o zmutovaný vírus, ktorý je zodpovedný za všetky veľké epidémie a pandémie v minulosti. Antigénny drift spôsobuje mierne antigénne odchýlky v rámci jedného podtypu, a spôsobuje malé epidémie v dvojročných alebo trojročných cykloch.

Pred chrípkou je treba pripraviť imunitný systém na to, aby čo najlepšie zvládol prípadné napadnutie organizmu chrípkou, pretože pri chrípkovom ochorení môže dôjsť k primárnym komplikáciám (vírusové pneumonie, meningitídy, myokarditídy...), ale i k sekundárnym komplikáciám, ktoré spôsobujú baktérie nasadajúce na vírusom zničené sliznice. Najčastejšie ide o zápalové ochorenia horných dýchacích ciest - tonsillopharyngitídy, kde najčastejším patogénom je *Streptococcus pyogenes* (beta hemolytický streptokok skupiny A, prípadne C alebo D), ďalej sinusitída v jednom až dvoch percentách infekcií býva spôsobená najčastejšími bakteriálnymi agensmi, a to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Pôvodcu možno dokázať len v aspiráte z paranazálnej dutiny.

Ďalej otitis media acuta, ktorá je komplikovaná bakteriálnym zápalom a prejaví sa lokálnou bolesťou, začervenaním a teplotou ako celkovou známkou zápalu. Vďaka očkovaniu proti *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu b sa otitídy vyskytujú u detí menej často. Takisto laryngitídy a laryngotracheitídy sú zväčša vírusového pôvodu, epiglotitídy sa vďaka očkovaniu u detí nevyskytujú. Ďalšími komplikáciami môže byť bronchitída, bronchopneumonia, pneumonia, myokarditída, meningitída, atď.

## PREVENCIA A LIEČBA

Preventívne proti chrípke môžeme využiť možnosť očkovania a to už od konca septembra, nevýhodou očkovania je, že v prípade genetického driftu alebo shiftu nemusí chrániť. Vhodné je doplniť očkovanie kombinovaným liečivým prípravkom s imunomodulačným a sliznicu stabilizujúcim účinkom. Ide o prípravok Gunaprevac, ktorý som mala možnosť využiť vo svojej ambulancijnej praxi u detí od jedného roka, preventívne i liečebne. Gunaprevac obsahuje komponenty vo fyziologických koncentráciách, zamerané na stimuláciu imunity. To zabezpečuje *Anas barbariae* stimuláciu cytotoxických T lymfocytov a NK buniek, ktoré spôsobia cytolýzu buniek napadnutých vírusmi. *Asclepias vincetoxicum* stimuluje vrodenú imunitu prostredníctvom makrofágov s následnou produkciou protivírusovo pôsobiaceho cytokínu interferónu gamma. *Echinacea angustifolia* má imunostimulačný, protizápalový a antiseptický účinok a ďalej zmes serotypov inaktivovanej baktérie *Haemophilus influenzae* v nízkej koncentracii posilňuje protibakteriálnu (špecifickú imunitu) stimuláciu Th 1 lymfocytov.

Druhou zložkou Gunaprevacu sú látky zabezpečujúce dlhodobú stabilizáciu slizničnej integrity pri preventívnom podávaní a kontrolu symptómov pri liečebnej stratégii. Ide o tieto látky - Belladonna, *Aconitum napellus* a *Cuprum metallicum*. Belladonna má dekongestívny a parasimpatolytický efekt a v liečbe sa využíva jej bronchospazmolytický efekt. *Aconitum napellus* zvyšuje produkciu ATP cez cis-akonitát v Krebsovom cykle a zabezpečuje



tak bunkovú energiu. Svojím vplyvom na napäťové kanály svalových a nervových vlákien pôsobí ako analgetikum a má aj antipyretický efekt. Cuprum metallicum chráni bunky pred oxidačným stresom svojím pôsobením na optimálnu funkciu enzymatického systému.

### SKÚSENOSTI Z MOJEJ PRAXE

V ambulancnej praxi som od októbra minulého roku mala možnosť preventívne i liečebne využiť kombinovaný liek Gunaprevac u viacerých pacientov vo veku od jedného do dvadsaťpäť rokov. Tento rok od januára do polovice februára som vyšetřila v mojej ambulancii 170 pacientov s akútnym respiračným ochorením. Z toho 80 pacientov malo typickú chrípku a 90 pacientov chrípke podobné ochorenie. Všetkým som odporučila Gunaprevac užívať liečebne 3x denne. 81 pacientov sa vyliečilo a 89 pacientov sa vrátilo na kontrolu. Z toho 52 pacientov malo chrípku a 37 pacientov chrípke podobné ochorenie. Z tejto skupiny 32 pacientom (18,8 % z celkového počtu 170) boli podané antibiotiká v niektorých prípadoch pre sekundárne komplikácie vírusového ochorenia, niektorí pacienti boli netrpezliví a domáhali sa antibiotickej liečby na lekárskej pohotovosti prvej pomoci, kde pacientom nerobia CRP vyšetřenie na zisťovanie bakteriálneho ochorenia a odôvodnenia nasadenia antibiotickej liečby. Ostatní sa doliečili liekom Gunaprevac a symptomatickými podpornými prípravkami doplnenými v prípade nádchy, kašľa či bolesti hrdla.

Treba uviesť, že nie všetci pacienti dodržali liečebnú schému, Účinok lieku Gunaprevac môžem ilustrovať na príklade štvorročného pacienta, ktorý je sledovaný v imunoalergologickej ambulancii pre časte infekcie dýchacích ciest. V období od októbra 2011 do apríla 2012 bol každý mesiac vyšetřený v ambulancii pre ochorenie dýchacích ciest minimálne dvakrát a vybral celkovo štyrikrát ATB, ktoré mal ordinované počas

návštevy pohotovosti. Od októbra 2012 bol nastavený na prevenciu liekom Gunaprevac pol tuby jedenkrát týždenne. V ambulancii sa ocitol až po štyroch mesiacoch štvrtého februára 2013, kedy matka sama uviedla, že mu prestala podávať Gunaprevac od polovice januára. Uvedomila si, že to asi bude príčinou nového ochorenia. Pacientovi som naordinovala Gunaprevac v liečebnej schéme pol tuby každých osem hodín po dobu troch dní, čo stačilo na jeho vyliečenie.

Ďalší prípad bol 19-ročný pacient sledovaný v imunoalergologickej ambulancii od 3 rokov veku pre časte respiračné infekcie, so zníženým protilátkami IgA. Od 13 rokov je sledovaný reumatológom pre reaktívnu artritídu po yersíniovej infekcii.

24. januára tohto roku ochorel na akútne respiračné ochorenie, pričom mal zvýšenú teplotu do 38,5 °C, bolesti hlavy, hrdla a celého tela. Po vyšetření a odobratí výteru hrdla bol nastavený na liečbu Gunaprevacom, jedna celá tuba každých 8 hodín po dobu 3 dní. Pri teplote nad 38 °C užíval Nurofen a liečba bola doplnená vitamínom C a zinkom. Na štvrtý deň na kontrole bol bez teploty, výter z hrdla bol negatívny, mal ojedinele vlhký kašeľ a stav sa do týždňa upravil.

### ZÁVER

Na záver môžem konštatovať, že použitie lieku Gunaprevac na rôzne vírusové respiračné ochorenia sa mi v mojej praxi osvedčilo, má výborné preventívne aj liečebné účinky a oceňujem jeho vysokú bezpečnosť a možnosť podávania aj malým deťom. Z hľadiska mamičiek je tiež dôležité, že táto liečba je finančne dostupná pre bežnú rodinu.

### LITERATÚRA U AUTORKY

inzercia

## BRÁŇTE SA NÁSTRAHÁM ZIMY

# GUNAPREVAC

## k prevencii a liečbe

- ❖ šetrná, prírodná liečba
- ❖ pre deti a dospelých
- ❖ nežiaduce účinky neboli doteraz pozorované



## Anas barbariae hepatis et cordis extractum tradičná protivírusová ochrana



**Haemophilus influenzae**  
znižuje riziko komplikácií chrípky



**Aconitum napellus**  
znižuje horúčku



**Asclepias vincetoxicum**  
stimuluje prirodzenú imunitu



**Belladonna**  
uľahčuje dýchanie, pôsobí proti opuchom sliznic



**Echinacea**  
stimuluje prirodzenú imunitu



**Cuprum**  
pôsobí proti bolesti, znižuje horúčku

Prípravok dostupný v lekárni bez lekárskeho predpisu.

Liek na vnútorné použitie  
Pred užitím lieku si pozorne prečítajte príbalovú informáciu, prípadne sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.



Informačný servis:  
inPHARM, s.r.o.  
tel.: 02/44 630 402,  
e-mail: inpharm@inpharm.sk

# DABIGATRAN V PREVENCII CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY U PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Edukafarm, Praha

*Fibrilácia srdcových predsiení je arytmia, ktorá zvyšuje riziko vzniku ischemických cievnych mozgových príhod a úmrtí. Podávanie warfarínu znižuje síce u pacientov s FS riziko tromboembolických príhod, ale zároveň zvyšuje riziko intrakraniálneho krvácania. Preto sa hľadajú bezpečnejšie možnosti. Jednu z nich predstavuje dabigatran, ktorého účinnosť a bezpečnosť bola overená v klinickej štúdii RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anti-coagulation Therapy), v ktorej sa dabigatran porovnával s warfarínom.*

## ÚLOHA FIBRILÁCIE PRI VZNIKU CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY

Ischemická cievna mozgová príhoda (CMP) predstavuje závažné, devastujúce ochorenie, ktoré je v rozvinutých krajinách sveta tretou najčastejšou príčinou mortality. Jedným z najčastejších dôvodov vzniku CMP je embolizácia do mozgových tepien z myokardu. Polovicu všetkých kardiembolických ischemických cievnych mozgových príhod (CMP) spôsobuje srdcová arytmia, predovšetkým fibrilácia srdcových predsiení (FS). U pacientov s FS takmer tri štvrtiny ischemických CMP spôsobuje kardiembolizačný mechanizmus. U týchto pacientov mávajú ischemické cievne mozgové príhody závažný charakter s významným neurologickým deficitom a vysokou mortalitou. Riziko vzniku kardiembolickej ischemickej CMP so stúpajúcim vekom vzrastá, a pretože priemerný vek sa predlžuje, stávajú sa tieto ochorenia stále závažnejším medicínskym, sociálnym i ekonomickým problémom.

## DIAGNOSTIKA KARDIOEMBOLICKEJ ISCHEMICKEJ CMP

Jednoznačne určiť etiológiu CMP z klinického obrazu je prakticky nemožné, a to aj ak ide o rozdiel medzi dvomi hlavnými skupinami – ischemickými a hemoragickými príhodami. Na diagnostiku je potrebné vždy poznať výsledky zobrazovacieho vyšetrenia – computerovej tomografie alebo magnetickej rezonancie. Pre ischemickú CMP kardiembolickej etiologie je však charakteristické, že vzniká náhle, najčastejšie obturáciou terminálnej vetvy karotického a vertebrobasilárneho povodia – aa. cerebri media/posterior. Charakteristickým prejavom je porucha vedomia, bez predchádzajúcich známkov tranzientného ischemického ataku (TIA). Rozsah ischemie býva pri CMP kardiometabolickej etiológii zo všetkých typov ischemických CMP najväčšia. Mortalita je pri tomto type CMP najvyššia (deväťdesiatdenná úmrtnosť dosahuje takmer 23 %, úmrtnosť po dvoch rokoch 45 %).

## PREVENCIA KARDIOEMBOLICKEJ CMP

Vzhľadom na vysoké riziko, ktoré predstavuje pre vznik CMP fibrilácia predsiení, je u pacientov s FS dôležitá účinná prevencia. V prevencii kardiembolickej ischemickej CMP majú hlavnú úlohu antikoagulanty – lieky, ktoré u pacientov, ktorí prekonali CMP, významne znižujú riziko recidívy. Klasický liek, užívaný pri tejto indikácii, predstavuje antagonistu vitamínu K warfarín. (Obvykle sa u pacientov po CMP s väčšími ložiskami ischemie, potvrdených computerovou tomografiou alebo nukleárnou magneticou rezonanciou, začína antikoagulačná te-

rapia nízkomolekulárnym heparínom, podávaným 7 až 14 dní, potom sa prechádza na warfarín.) Dobre kontrolovaná liečba warfarínom, ktorá sa v súčasnosti používa na prevenciu cievnych mozgových príhod u pacientov s atriálnou fibriláciou, síce výrazne znižuje riziko cievnej mozgovovej príhody (asi o dve tretiny), ale zároveň zvyšuje riziko krvácania a má rôzne obmedzenia. Interakcia s liekmi a potravinami a nutnosť častých kontrol vedie k tomu, že sa antagonistami vitamínu K lieči len 50 % vhodných pacientov. Okrem toho len u menej ako polovice z nich pritom ide o kontrolovanú liečbu v rozpätí liečebného intervalu INR.<sup>1</sup>

## NOVÉ ANTITROMBOTIKUM: DABIGATRAN

Antagonisty vitamínu K (ako je warfarín) majú množstvo nevýhod – okrem zvýšenia rizika krvácania a z toho vyplývajúcej potreby častého laboratórneho monitorovania – majú mnoho interakcií a v mnohých prípadoch sa pri ich užívaní nedosiahne žiadaná antikoagulačná úroveň. Preto sa hľadajú antikoagulačne pôsobiace látky, ktoré sú účinné, bezpečné a dostupné vo forme, ktorá je pre pacientov priaznivá. Takým liekom je perorálny priamy inhibítor trombínu dabigatran. Je k dispozícii ako dabigatran etexilát – proliečivo, ktoré po perorálnom podaní v plazme a v pečeni konvertuje na účinný dabigatran, pôsobiaci ako silný kompetitívny a reverzibilný priamy inhibítor trombínu. Inhibuje voľný trombín, ako aj trombín viazaný na fibrín a aj trombínom indukovanú agregáciu trombocytov.

Dabigatran etexilát je čelný zástupca novej generácie perorálnych antikoagulačných prípravkov – priamych inhibítorov trombínu. Priame inhibítory trombínu majú výrazné antitrombotické účinky vďaka tomu, že špecificky blokujú činnosť trombínu (voľného i viazaného v zrazenine), hlavného enzýmu zodpovedného za tvorbu trombu. Dabigatran etexilát na rozdiel od antagonistov vitamínu K, ktoré pôsobia na základe odlišného mechanizmu na rôzne koagulačné faktory, zabezpečuje účinný, predvídateľný a stály antikoagulačný účinok. Pritom má málo interakcií s inými liekmi a žiadne interakcie s jedlom a nevyžaduje časté kontroly zrážavosti a ani úpravy dávkovania.<sup>2</sup>

## ŠTÚDIA RE-LY

Po pilotnej štúdii bola účinnosť a bezpečnosť dabigatran etexilátu overená vo veľkej globálnej randomizovanej klinickej štúdii RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy).<sup>2,3</sup> V štúdii, publikovanej v časopise New England Journal of Medicine sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť dabigatranu (v zaslepanej dávke 2-krát den-



ne 110 mg alebo 2-krát denne 150 mg) a warfarínu (cieľová hodnota INR 2,0 až 3,0) u 18 113 pacientov s nonvalvulárnou predsieňovou fibriláciou minimálne jedným ďalším faktorom zvyšujúcim riziko CMP. Štúdia sa robila vo viac ako 900 centrách v 44 krajinách. Pacienti boli v rámci štúdie sledovaní v priemere 2 roky s následnými kontrolami počas najmenej 1 roka. Primárnym endpointom bol výskyt cievnych mozgových príhod (vrátane hemoragických) alebo systémovej embolizácie, pľúcnej embolizácie, akútneho infarktu myokardu a úmrtia z cievnych príčin (vrátane úmrtí na krvácanie).

Výsledky veľkej štúdie ukázali, že dabigatran etexilát s nižšou dávkou mal, ak ide o primárne hodnotené parametre, teda znižovanie rizika CMP alebo systémovej embolizácie, porovnateľný účinok s warfarínom. Dabigatran etexilát vo vyššej dávke (2-krát 150 mg) bol v tomto smere účinnejší ako warfarín (dabigatran znižoval riziko CMP o 34 %). Veľké krvácanie sa vyskytlo pri 3,36 % pacientov za rok v skupine warfarínu, 2,71 % pacientov ročne pri liečbe 2-krát 110 mg dabigatranu ( $p=0,003$ ) a 3,11 % pacientov ročne pri liečbe dabigatranom s vyššou dávkou ( $p=0,31$ ). Hemoragická CMP sa vyskytla u 0,38 % pacientov ročne v skupine warfarínu a 0,12 % pacientov ročne pri podávaní nižšej dávky dabigatranu ( $p < 0,001$ ) a 0,10 % pacientov ročne v skupine liečenej vyššou dávkou dabigatranu ( $p < 0,001$ ). Ročná mortalita zodpovedala 4,13 % v skupine warfarínu, 3,75 % v skupine s nižšou dávkou dabigatranu ( $p=0,13$ ) a 3,64 % pacientov ročne pri podávaní vyššej dávky dabigatranu ( $p=0,051$ ).

Z týchto výsledkov vyplýval záver, že u pacientov s predsieňovou fibriláciou bolo podávanie dabigatranu s dávkou 110 mg porovnateľné s warfarínom, ak ide o zníženie rizika CMP a systémovej embolizácie, avšak pri nižšom riziku intrakraniálneho krvácania. Pri podávaní vyššej dávky dabigatranu bolo riziko CMP nižšie ako pri warfaríne, pričom riziko hemorágie bolo porovnateľné s warfarínom. Dabigatranetexilát v dávke 150 mg 2 x denne preukázal účinnejšiu prevenciu a rovnakú bezpečnosť ako warfarín, a dabigatranetexilát v dávke 110 mg 2 x denne preukázal rovnakú účinnosť a lepšiu bezpečnosť ako warfarín. Vysvetlenie pre vyššiu bezpečnosť dabigatranu v porovnaní s warfarínom je možné hľadať v odlišnostiach mechanizmu účinku. Warfarín inhibuje mnoho faktorov hemokoagulácie (faktory II, VII, IX, X a proteíny C a S). Dabigatran inhibuje len trombín, vyznačuje sa teda len antitrombotickým účinkom pri zachovaní množstva hemostatických mechanizmov systému koagulácie; dabigatran preto natolko nezvyšuje riziko krvácania<sup>2,3</sup>.

## ANALÝZA PODSKUPÍN ŠTÚDIE RE-LY

### PACIENTI PO CMP ALEBO TIA

V časopise The Lancet Neurology bola publikovaná v rámci ďalšieho vyhodnocovania štúdie RE-LY analýza výsledkov podskupiny pacientov s FS, ktorí prekonali cievnú mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak.<sup>4</sup> Čiastočná analýza výsledkov štúdie RE-LY zahrňovala podskupinu 3 623 pacientov s FS, ktorí pred zaradením do štúdie prekonali CMP alebo TIA. Výsledky subanalýzy boli v súlade s celkovými výsledkami štúdie, ktoré sa týkali hlavných cieľov – účinnosti a bezpečnosti. To isté potvrdila interakčná analýza, podľa ktorej výsledky u pacientov s predošlou cievnou mozgovou príhodou alebo TIA zodpovedali celkovým výsledkom zisteným v štúdií RE-LY.

Z hľadiska kombinovaného parametra, ktorým bol výskyt CMP a systémovej embolizácie, viedol dabigatran etexilát s dávkou 150 mg u podskupiny pacientov po predošlej cievnej mozgovej príhode alebo TIA v súlade s výsledkami hlavnej štúdie RE-LY k výraznému 25 % zníženiu relatívneho rizika v porovnaní s dobre kontrolovaným warfarínom. Daný rozdiel však nedosiahol hranicu štatistickej významnosti kvôli päťnásobne menšej veľkosti tejto čiastkovej populácie v porovnaní s cel-

kovou populáciou štúdie RE-LY. Obe dávky dabigatran etexilátu (110 mg dvakrát denne a 150 mg dvakrát denne) okrem toho v porovnaní s dobre kontrolovaným warfarínom vykázali veľmi výrazné zníženie výskytu intrakraniálneho krvácania. Toto zistenie podporujú presvedčivé výsledky štúdie RE-LY v prevencii CMP a systémovej embolizácie pomocou dabigatran etexilátu u podskupiny pacientov, ktorí majú ešte 2,5-krát vyššie riziko v porovnaní s typickými pacientmi s FS bez predošlej CMP alebo TIA (u ktorých riziko je 5-krát vyššie ako v zdravej populácii).

### PACIENTI S FS Z CENTIER S HORŠOU KONTROLOU INR

Ďalšia analýza výsledkov štúdie RE-LY sa týkala účinnosti a bezpečnosti dabigatranu v prevencii CMP u chorých s FS, a to zvlášť v centrách s horšou kontrolou INR (International Normalised Ratio) pri liečbe warfarínom. Autori pre každé zúčastnené centrum spočítali dobu, počas ktorej mali chorí na warfaríne cieľové INR. Ukázalo sa, že liečba dabigatranom sa javí ako najvhodnejšia práve v tých centrách, kde majú problémy udržať antikoagulovaných chorých v ideálnom rozpätí INR. V týchto prípadoch dabigatran výrazne znižoval výskyt nežiaducich kardiovaskulárnych komplikácií i mortalitu v porovnaní s liečbou warfarínom. Vplyv dávky 150 mg dabigatran etexilátu na redukciiu rizika cievnych mozgových príhod a dávky 110 mg na redukciiu rizika krvácania bol konzistentný vo všetkých analyzovaných centrách.

## PACIENTI PO OPERÁCIÍ

V roku 2012 bola publikovaná v časopise Circulation nová analýza štúdie RE-LY, ktorá sa zaoberá výskytom perioperačných krvácajúcich a trombotických príhod u pacientov, ktorí podstupovali počas sledovania nejaký chirurgický zákrok.<sup>5</sup> Počas štúdie RE-LY podstúpilo 4 591 pacientov aspoň jednu operáciu. Medzi najčastejšie dôvody pre chirurgické zákroky bola implantácia kardiostimulátora/defibrilátora (10,3 %), stomatologické výkony (10,0 %) a diagnostické výkony (10,0 %). Hlavné výsledky analýzy ukázali podstatne nižší výskyt závažného krvácania pri oboch režimoch dávkovania dabigatran etexilátu v porovnaní s warfarínom, ak sa operácia vykonala počas 48. hodín. Výskyt cievnych mozgových príhod a všetkých ďalších tromboembolických komplikácií, zahŕňajúc úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, systémovej embólie, infarkty myokardu alebo pľúcne embólie, bol nízky a významne sa neodlišoval v rámci liečebných skupín.

Nová analýza štúdie RE-LY ukázala, že podávanie dabigatran etexilátu umožňuje pacientom podstúpiť operačné výkony rýchlejšie a skrátiť dobu, keď pacienti nie sú spoľahlivo chránení proti mozgovej príhode. Okrem toho štúdia zistila, že prerušenie liečby dabigatran etexilátom do 48. hodín po operácii bolo spojené s nižším rizikom perioperačného krvácania v porovnaní s podobnou dobou prerušenia pri liečbe warfarínom. Boli zaznamenané štyri perioperačné hemoragické mozgové príhody v skupine liečenej warfarínom, ale ani jedna pri oboch režimoch dávkovania dabigatran etexilátu. Analýza ukázala, že významne viac pacientov liečených dabigatran etexilátom bolo schopných podstúpiť operáciu do 48 hodín od ukončenia liečby v porovnaní s pacientmi užívajúcimi warfarín (46 % pacientov užívajúcich dabigatran 150 mg dvakrát denne/110 mg dvakrát denne v porovnaní s 11 % warfarínu,  $p < 0,001$ ). V prvom rade je to dané špecifickými farmakokinetickými vlastnosťami liečivého dabigatran etexilátu vrátane krátkeho plazmatického polčasu (12-17 hodín v porovnaní s cca 36 hodinami pri warfaríne) a omnoho rýchlejšim nástupom a odznením antikoagulačného účinku. V tejto analýze sa potvrdila výhoda dabigatran etexilátu – nižší výskyt perioperačných hemoragických cievnych mozgových príhod v porovnaní s warfarínom. Výsledky ukázali, že pri terapii dabigatran etexilátom je na kratšiu dobu možno liečbu vysadiť, bez toho, aby sa zvýšilo riziko krvácania.



## PROGNÓZA PACIENTOV PO ZÁVAŽNÝCH KRVÁCAVÝCH PRÍHODÁCH

Výsledky ďalšej analýzy prezentovanej na Výročnom kongrese American Society of Hematology 2012 v Atlante (USA) ukázali, že pacientom so závažným krvácaním bola liečba dabigatran etexilátom v porovnaní s warfarínom spojená s nižšou mortalitou a kratšou dĺžkou pobytu na jednotke intenzívnej starostlivosti.<sup>6</sup> Údaje v súhrnnej post hoc analýze 5 klinických štúdií fázy III s dabigatran etexilátom ukazujú trend lepšej prognózy po závažnom krvácaní pri liečbe týmto prípravkom v porovnaní s warfarínom.

Krvácanie je známou potenciálnou komplikáciou liečby pri všetkých antikoagulanciách. Výsledky analýzy naznačujú, že pacienti, u ktorých dôjde k závažnému krvácaniu pri liečbe dabigatranom, majú lepšiu prognózu prežitia ako pacienti na warfaríne. Výsledky naznačujú, že štandardné klinické postupy u pacientov s krvácajúcimi príhodami zaberajú rovnako dobre u pacientov liečených dabigatranom ako u pacientov na warfaríne, bez toho, aby sa zvýšili náklady na zdravotnú starostlivosť. Nové post hoc analýzy porovnávajú zvládnutie krvácajúcich komplikácií a následky po týchto závažných príhodách v súvislosti s dabigatran etexilátom a warfarínom v samotnej štúdií RE-LY, rovnako ako v súhrnnej analýze 5 štúdií fázy III v indikáciách týkajúcich sa prevencie cievnych mozgových príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsieni (FS), akútnej liečby a sekundárnej prevencie žilovej tromboembolickej choroby (VTE). Tieto štúdie trvali 6 až 36 mesiacov a bolo do nich zaradených 26 757 pacientov. Pacienti užívajúci dabigatran etexilát boli rizikovejší v porovnaní s pacientmi liečenými warfarínom – boli starší, mali nižší klírens kreatinínu naznačujúci mierne zhoršenú funkciu obličiek a častejšie užívali lieky s kyselinou acetylsalicylovou alebo iné nesteroidové antireumatiká.

Analýza závažného krvácania s fatálnymi následkami v štúdií RE-LY preukázala významne nižšiu mortalitu u pacientov liečených dabigatran etexilátom v porovnaní s pacientmi liečenými warfarínom (pravdepodobnosť 0,56 pri dabigatrane 150 mg a 110 mg v porovnaní s warfarínom,  $p=0,009$ ). Okrem toho v tejto štúdií bola dĺžka pobytu na JIS a koronárnej jednotke významne kratšia u pacientov liečených dabigatran etexilátom, ako u pacientov liečených warfarínom (1,6 noci v porovnaní 2,7 noci,  $p=0,01$ ).

V súhrnnej analýze 5 klinických štúdií fázy III, do ktorých boli zaradení pacienti s FS i VTE, sa ukázal trend ( $p=0,052$ , n.s.) nižšej úmrtnosti do 30 dní od prvého významného krvácania spojeného s dabigatran etexilátom v porovnaní s warfarínom. Tieto analýzy naznačujú, že aj v prípade, keď nie je k dispozícii konkrétny protitiek a dôjde k závažnému krvácaniu, môžu pacienti liečení dabigatran etexilátom očakávať lepšie výsledky ako pacienti liečení warfarínom. Priaznivý pomer prínosu a rizík liečby dabigatran etexilátom potvrdzuje hodnotenie bezpečnosti regulačnými orgánmi, vrátane Európskej liekovej agentúry (EMA) a americkej FDA. Posledné aktualizované správy FDA uvádzajú výsledky hodnotenia Mini-Sentinel, ktoré ukazujú, že výskyt krvácajúcich príhod v súvislosti s podaním dabigatran etexilátu novým pacientom nie je vyšší ako riziká spojené s podaním warfarínu. Konkrétne, pri intrakraniálnom krvácaní a krvácaní do zažívacieho traktu bola kombinovaná miera výskytu (za 100 000 rizikových dní) 1,8 až 2,6-krát vyššia u pacientov novo liečených warfarínom ako u pacientov novo liečených dabigatran etexilátom. Nedávno prezentované výsledky štúdie RELY – ABLE ukazujú, že liečebné účinky a priaznivý bezpečnostný profil dabigatran etexilátu sú dlhodobou konzistentné.<sup>7</sup>

## FARMAKO-EKONOMICKÉ ASPEKTY DABIGATRAN ETEXILÁTU

Farmako-ekonomická analýza, publikovaná v časopise *Thrombosis and Haemostasis*<sup>8</sup> ukázala, že dabigatran etexilát je v porovnaní so súčasnými možnosťami liečby nákladovo efektívnejší, najmä v reálnej klinickej praxi. Nákladová efektivita je daná účinnejšou prevenciou ischemickej CMP a znížením devastujúceho intrakraniálneho krvácania pri liečbe dabigatran etexilátom v porovnaní so správne vedenou liečbou warfarínom u pacientov s fibriláciou predsieni. Pri porovnaní nákladov na dabigatran etexilát so súčasnou liečbou, vrátane warfarínu, sa priemerne ušetrilo 4 733 kanadských dolárov (CAD) na jedného pacienta v prevencii CMP, vrátane všetkých ďalších nákladov súvisiacich s týmto ochorením.

## ZÁVER

Dabigatran etexilát je perorálne podávaný priamy reverzibilný kompetitívny inhibítor trombínu, ktorého prednosťou je dávkovanie raz denne bez potreby titrácie, rýchly nástup a pokles účinku. Predstavuje výhodnú možnosť pre prevenciu a liečbu CMP u pacientov s fibriláciou predsieni. Má priaznivý bezpečnostný profil, nízky potenciál liekových interakcií a neinteraguje významne s potravinami. Počas liečby nie je potrebná laboratórna kontrola krvácania a zrážavosti. Po americkej FDA v roku 2010 bol dabigatran (prípravok Pradaxa) zaregistrovaný v roku 2011 Európskou liekovou agentúrou (EMA) na prevenciu cievnej mozgovej príhody (CMP) a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni a s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi.

## LITERATÚRA

1. Tomek A. Fibrilace síní a cévní mozgová příhoda. *Postgrad Med* 2011;13,Suppl. 1:18-23.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-6.
4. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous TIA or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-1163.
5. Healey JS, et al. Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: Results from the RE-LY randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
6. Majeed A, et al. Management and outcomes of major bleeding on dabigatran or warfarin. Poster 19, Session 332: Antithrombotic Therapy 11. Presented on 8 December 2012 at the American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, 2012.
7. Connolly SJ, et al. Randomized comparison of the effects of two doses of dabigatran etexilate on clinical outcomes over 4.3 years: results of the RELY-ABLE double-blind randomized trial. *Clinical Science: Special Reports: Valvular Heart Disease, PAD, Atrial Fibrillation: International Perspectives*. Presented on 7 November 2012 at the American Heart Association Scientific Sessions, 2012.
8. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908-19.



**Chráníť mozog je to, čo je  
najdôležitejšie**

**A preto je tu ochrana  
PRADAXOU**

Referencie:

1. Conolly S et al. nejM 2009;361:1139-1151, nejM 2010; 363: 1875-1876
2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Pradaxa®, dátum revízie textu december 2012

PRX/02/2013/5

#### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**Názov lieku:** Pradaxa 75 mg, Pradaxa 110 mg, Pradaxa 150 mg. **Zloženie lieku:** 75 mg, 110 mg alebo 150 mg dabigatranetexilátu (ako mesilát). **Lieková forma:** Tvrdá kapsula. **Indikácie:** Primárna prevencia žilových tromboembolických príhod u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívnu totálnu chirurgickú náhradu bedrového kľbu alebo totálnu chirurgickú náhradu kolena. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s **nevalválrnou** fibriláciou predstien s jedným alebo viacerými nasledovnými rizikovými faktormi: prekonaná mozgová príhoda, **tranzitórny ischemický atak** alebo systémovej embolizácia (SEE), **ejekčná frakcia ľavej komory** < 40 %, symptomatické srdcové zlyhanie  $\geq$  New York Heart Association (NYHA) trieda 2, vek  $\geq$  75 rokov, vek  $\geq$  65 rokov spájajúci sa s jedným z nasledovného: diabetes mellitus, **ochorenie koronárnych artérií** alebo hypertenzia. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Prevencia žilového tromboembolizmu (VTE) u pacientov po elektívnej chirurgickej náhrade kolena: 220 mg 1x denne (2 kapsuly po 110 mg), perorálne, 1-4 hodiny po skončení chirurgického zákroku 1 kapsula, potom 2 kapsuly 1x denne celkovo 10 dní. Prevencia žilového tromboembolizmu (VTE) u pacientov po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kľbu: 220 mg 1x denne (2 kapsuly po 110 mg), perorálne, 1-4 hodiny po skončení chirurgického zákroku 1 kapsula, potom 2 kapsuly 1x denne celkovo 28-35 dní. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s **nevalválrnou** fibriláciou predstien s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi: 300 mg, 2x denne jedna 150 mg kapsula, pacienti vo veku  $\geq$  80 rokov alebo pacienti súbežne užívajúci verapamil: 220 mg 2x denne jedna 110 mg kapsula, perorálne, dlhodobé. Pred začiatkom liečby a počas liečby Pradaxou by sa mala stanoviť funkcia obličiek pomocou výpočtu CrCl (viď SPC). **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, pacienti s ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl 30 ml/min), aktívne klinicky signifikantné krvácanie, lézie alebo stavy s významným rizikom veľkého krvácania, súbežná liečba akýmkoľvek iným antikoagulačným činidlom,

**PRADAXA® 150 mg 2 x denne**  
**JEDINÉ ANTIKOAGULANS,**  
ktoré preukázalo významnú  
redukciu ischemických cievnych  
mozgových príhod<sup>1,2</sup>

poškodenie funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie, súbežná liečba so systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itraconazolom, takrolimusom a dronedarónom. **Osobitné upozornenia:** Poškodenie funkcie pečene: použitie Pradaxy sa neodporúča. Riziko hemorágie: pri stavoch so zvýšeným rizikom krvácania používať s opatrosťou, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie. Interakcia s indukčnými P-gp: znižuje koncentráciu liečiva. Chirurgický výkon a zákroky: odporúča sa dočasné prerušenie liečby. Predoperačná fáza: dočasné vysadenie lieku. Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia podanie lieku 2 h po odstránení katétra. Pacienti po chirurgickom zákroku: odporúča sa dôsledné sledovanie. Infarkt myokardu: možné zvýšené relatívne riziko. Pacienti s umelou srdcovou chlopiťou: použitie Pradaxy sa neodporúča. **Liekové interakcie:** Antikoagulačná a antiagregácia: klopidogrel; ASA; NSAID; LMWH; SSRI; SNRI; inhibitory P-gp: amiodarón, dronedarón, verapamil, chinidín, ketokonazol a klaritromycín; indukčtory P-gp: rifampicín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín, fenytín; inhibitory proteázy: ritonavir; substráty P-gp: digoxín; žalúdočné pH: pantoprazol, ranitidín. **Nežiaduce účinky:** Časté: anémia, pokles hemoglobínu, epistaxa, GIT krvácanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea, abnormálna funkcia pečene/abnormálne pečenevé funkčné testy, genitourinárne krvácanie. **Uchovávanie:** uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Nemecko. **Dátum revízie textu:** December 2012. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Podrobnejšie informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na dole uvedenej adrese: Boehringer Ingelheim RCV GmbH&Co KG, Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava, Slovenská republika, tel.: 02/58101211, fax: 02/58101277

 **Boehringer  
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, organizačná zložka,  
Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava, Slovenská republika,  
tel.: 02/58101211, fax: 02/58101277

150 mg 1 x denne

**Pradaxa®**  
dabigatranetexilát

Jednoducho účinnejšia prevencia mozgových príhod<sup>(1,2)</sup>

# GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST HODNOTENÝ 2 KREDITMI CME

## 1) Vyberte správne tvrdenie o estrogénnej zložke hormonálnej antikoncepcie:

- a) sa využíva mestranol
- b) sa využíva estriol-valerát
- c) sa využíva estradiol
- d) sa využíva ethinylestriol

## 2) Nomegestrol je:

- a) krátkodobá a antigonadotropne pôsobiaci progestín
- b) dlhodobá a antigonadotropne pôsobiaci progestín
- c) krátkodobá a pragonadotropne pôsobiaci progestín
- d) dlhodobá a pragonadotropne pôsobiaci progestín

## 3) Dutasterid pôsobí ako:

- a) inhibitor 5-alfa reduktázy
- b) alfa-1 antagonist
- c) inhibitor fosfodiesterázy 5
- d) alfa-1 agonista

## 4) Silodosin je:

- a) aktívny metabolit sildenafilu
- b) neaktívny metabolit sildenafilu
- c) metabolit sildenafilu s nejasne vyjadreným účinkom
- d) alfa-1 antagonist

## 5) Dextetoprolín je:

- a) racemickou zmesou S a R ketoprofenu
- b) S-ketoprofén
- c) R-ketoprofén
- d) ľavotočivý izomér ketoprofenu

## 6) Zvoľte nesprávne tvrdenie o optickej izomérii:

- a) ponúka možnosť využitia nižších dávok účinnej látky
- b) podaním účinného enantioméru je možné dosiahnuť vyšší účinok
- c) jej rozpoznanie je predpokladom na dosiahnutie lepšieho bezpečnostného profilu lieku
- d) ani jedna z uvedených možností nie je správna

## 7) K najčastejším patogénom vyvolávajúcim otitis media u detí patrí:

- a) Str. pyogenes
- b) Str. agalactiae
- c) Str. pneumoniae
- d) Str. mutans

## 8) Akútna rinosinuitída u detí by mala byť liečená ATB, ak nedôjde k zlepšeniu do:

- a) 3 dní
- b) 5 dní
- c) 7 dní
- d) 10 dní

## 9) Bilastin je:

- a) antagonist leukotriénových receptorov
- b) inhibitor 5-lipoxygenázy
- c) aktívny metabolit moxastinu
- d) H<sub>1</sub> antihistaminikum

## 10) Mezi H<sub>1</sub>-antihistaminiká nepatrí:

- a) dimenhydrinát
- b) hydroxyzín
- c) dimetinden
- d) ranitidín

## 11) Látky blokujúce účinky histamínu pôsobia ako:

- a) inverzní agonisty na H<sub>1</sub> receptoroch
- b) inverzní antagonisty na H<sub>1</sub> receptoroch
- c) kompetitívni antagonisty na H<sub>1</sub> receptoroch
- d) nekompetitívni antagonisty na H<sub>1</sub> receptoroch

## 12) V liečbe erektilnej dysfunkcie sa môže/môžu uplatniť:

- a) inhibitory fosfodiesterázy 3
- b) misoprostol
- c) tadalafil
- d) tamsulosín

## 13) Zvoľte správne tvrdenie o alprostadile:

- a) blokuje účinky prostaglandínov
- b) užíva sa perorálne
- c) podáva sa intrauretrálne
- d) aplikuje sa intrakavernózne

## 14) Dostupná kvadrivalentná vakcína proti karcinómu krčka maternice pôsobí proti HPV:

- a) 6, 8, 11 a 16
- b) 6, 8, 16 a 18
- c) 6, 11, 16 a 18
- d) 6, 7, 11 a 18

## 15) Adalimumab pôsobí ako:

- a) anti IL-6
- b) anti IL-1alfa a beta
- c) anti TNF-alfa
- d) anti CD20

## 16) Vyberte správne tvrdenie o denosumabe:

- a) stimuluje aktivitu osteoblastov
- b) stimuluje aktivitu osteoklastov
- c) inhibuje aktivitu osteoklastov
- d) inhibuje aktivitu osteoblastov

## 17) Vyberte nesprávne tvrdenie o vitamíne C:

- a) zvýšením perorálnej dávky výrazne podporíme jeho absorpciu
- b) je vo vode rozpustný vitamín
- c) jeho deficit je zisťovaný pri niektorých civilizačných ochoreniach
- d) jeho terapeutické podávanie nie je vhodné u chorých so sklonom k nefrolitiáze

## 18) Medzi postmikčné príznaky BPH patrí:

- a) urgencia
- b) noktúria
- c) odkvapkavanie moču dlhšiu dobu po vymočení
- d) oneskorený začiatok močenia

## 19) Dabigatran je:

- a) priamy inhibitor trombínu
- b) nepriamy inhibitor trombínu
- c) priamy inhibitor faktoru Xa
- d) nepriamy inhibitor faktoru Xa

## 20) Terapeutická účinnosť dabigatranu bola preukázaná štúdiou:

- a) BELLY
- b) RELY
- c) DENY
- d) VALLEY

## NÁVRATKA

Správne odpovede zakrúžkujte!  
Správna odpoveď je len jedna.

Návratku odošlite najneskôr  
31. 4. 2013 v obálke na adresu:

LEKÁR a.s., AD TEST 1/2013,  
Dobšinského 12, 811 05 Bratislava

Prosím, uvádzajte adresu bydliska. ÚDAJE UVEĎTE ČITATEĽNE. Uvádzajte správne svoje ID číslo

Meno: .....

Ulica: .....Mesto: .....

PSČ: .....ID: .....

Dátum: ..... Podpis: .....

Garantovaný autodidaktický test hodnotený 2 kreditmi CME  
MEDIKOM 1/2013

1.	a	b	c	d
2.	a	b	c	d
3.	a	b	c	d
4.	a	b	c	d
5.	a	b	c	d
6.	a	b	c	d
7.	a	b	c	d

8.	a	b	c	d
9.	a	b	c	d
10.	a	b	c	d
11.	a	b	c	d
12.	a	b	c	d
13.	a	b	c	d
14.	a	b	c	d

15.	a	b	c	d
16.	a	b	c	d
17.	a	b	c	d
18.	a	b	c	d
19.	a	b	c	d
20.	a	b	c	d

Lekárska pečiatka

Správne odpovede testu z minulého čísla 4/2012: b, d, d, b, c, b, a, d, b, c, d, c, c, b, a, c, a, b, a, a