



E D U K A F A R M

medinews

2/2013

ČASOPIS PRE LEKÁROV

INTRAVAGINÁLNA HORMONÁLNA
KONTRACEPČIA: OD TEÓRIE PO PRAX

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ MANAŽMENTU
DYSLIPIDÉMIÍ

SCLEROSIS MULTIPLEX – KLINICKÝ OBRAZ,
DIAGNOSTIKA A LIEČBA

ALERGICKÉ OCHORENIA KOŽE

SÚČASNÝ POHĽAD NA LIEČBU
CHRONICKÝCH CYSTITÍD

LIEČBA FUNKČNÝCH PORÚCH
TRÁVIACEHO TRAKTU V PRAXI
GASTROENTEROLÓGA

SÚČASNÉ SKÚSENOSTI V LIEČBE
CHRONICKÝCH RÁN

STRATÉGIA LIEČBY NEUROPATICKEJ
BOLESTI

ŠETRNE MOŽNOSTI LIEČBY BOLESTI
POHYBOVÉHO APARÁTU

LIEČBA POKROČILÉHO ŠTÁDIA
PARKINSONOVEJ CHOROBY

MECHANIZMY CYTOTOXICKÉHO
PÔSOBNIA VYSOKODÁVKOVANÉHO
VITAMÍNU C NA NÁDOROVÉ BUNKY

ZNOVU OBJAVENÝ VITAMÍN D

VÝZNAM ADHERENCIE PRI ANTIEPILEP-
TICKEJ LIEČBE A NOVÉ LIEKOVÉ FORMY

Odborná redakcia mediNEWS: Odbornú časť spracováva:
PharmDr. Vladimír Végh
PharmDr. Lucie Kotlářová
MUDr. Pavel Kostiuik, CSc.
MUDr. Jiří Sliva, Ph.D.

Edukafarm s.r.o.
tel.: +421 2 44 630 400
fax: +421 2 44 630 401
e-mail: edukafarm@edukafarm.sk

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



INTRAVAGINÁLNA HORMONÁLNA KONTRACEPCIA: OD TEÓRIE PO PRAX

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Intravaginálna hormonálna kontracepcia je jedným z moderných prístupov, ako zabrániť nechcenému počatiu. V porovnaní s perorálne užívanými kontraceptívami uprednostňuje tento spôsob aplikácie 80–90 % žien všetkých vekových kategórií. V porovnaní s perorálne užívanými kontraceptívami sa redukuje možnosť zabudnutia užívania tabletky, a zároveň sa ženy nevystavujú zníženiu účinku. Počet žien, užívateľiek perorálnej kontracepcie, ktoré za minulé 3 mesiace aspoň raz zabudli užiť svoju tabletku, sa pritom týka prakticky každej druhej, pričom častejší prípad zabudnutia je u žien vo vekovej kategórii 18–24 rokov (57 %), naopak najnižší je vo vekovej kategórii 40–44 rokov (35 %).¹

Z farmakologického hľadiska predstavuje pošva priaznivé miesto na aplikáciu liekov, nielen kontraceptív. Jej priemerný absorpčný povrch predstavuje 60 cm² a väčšina látok sa tu absorbuje na základe koncentračného gradientu, prirodzene však závisí aj na molekulovej hmotnosti, solubilitě, ionizácii a pod. Kým po absorpcii v hornej tretine pošvy sa liek odvádza cestou vv. iliacaie až do dolnej dutej žily (liek teda obchádza pečeň a nedochádza k efektu prvého priechodu, postačujúca je aj nižšia dávka lieku), v prípade aplikácie do dolnej tretiny je finálna plazmatická hladina lieku pečevným metabolizmom výrazne ovplyvnená. Liek aplikovaný do pošvy, najmä do jej hornej časti, sa zo žilového systému dostáva čiastočne aj do systému tepien, vďaka ich vzájomne bohatému vetveniu, a možno tak očakávať aj priame ovplyvnenie endometria – horíme o tzv. maternicovom efekte prvého priechodu.²

Intravaginálna aplikácia prostredníctvom vaginálneho krúžku tvoreného biokompatibilným elastomerom (etinylnylacetát, EVA) zabezpečuje pomalé a pozvoľné uvoľňovanie účinnej látky konštantnou rýchlosťou, pričom vďaka krvnému zásobeniu pošvy sa spoľahlivo dosahuje potrebná plazmatická koncentrácia podaného lieku pri minimálnej fluktuácii jeho hladín v porovnaní s aplikáciou per os. Súčasne treba zdôrazniť nulovú interferenciu so žalúdočnou sliznicou a už vyššie spomenutý nulový first-pass efekt, z čoho vyplýva možnosť použitia nižších dávok.³

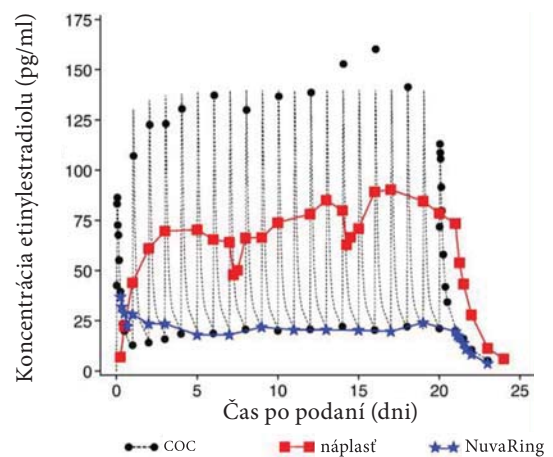
Vaginálna absorpcia látok bola opísaná takmer pred sto rokmi, v r. 1918 (Macht DI et al.). Popri ženských pohlavných hormónoch sa intravaginálne za iným účelom ako je ovplyvnenie pošvy, podávajú dnes napr. dinoprostón, misoprostol, oxytocín, bromokriptín, sildenafil, indometacín a i. Uvažuje sa však okrem iného napr. o aplikácii inzulínu, HST (hormonálna substitučná terapia), vakcín (vrátane HPV), monoklonálnych protilátok a pod.⁴

Intravaginálne kontracepčné krúžky sa v rôznych obmenách vyvíjajú už mnoho desaťročí. Napriek tomu sa do klinického užívania dostali len krúžky s obsahom progesterónu (Progering® – dostupný výhradne na území Latinskej Ameriky) a s fixnou kombináciou etinylestadiolu (EE) a etonogestrelu (ENG, 3-ketodesogestrel), Nuvaring®.³

Ako som už vyššie naznačil, v prípade intravaginálnej aplikácie sa dosahujú významne nižšie plazmatické hladiny, a to bez ich výraznejších fluktuácií. Svedčia o tom okrem iného aj závery farmakokinetickej randomizovanej klinickej štúdie, v rámci ktorej sa porovnávali plazmatické hladiny podávaných hormónov vaginálneho krúžku (15 µg EE/deň), náplasti (20 µg EE/deň) a perorálneho kombinovaného kontraceptíva, COC (30 µg EE/deň).

Hodnota plochy pod krivkou (AUC) počas 21-dňového sledovania bola významne nižšia v prípade vaginálneho krúžku: 3,4-krát vs. náplast (p < 0,05) a 2,1-krát vs. COC (p < 0,05), obrázok 1.⁵

Obrázok 1. Porovnanie plazmatických hladín EE pri použití rôznych spôsobov podania⁵



Mechanizmus účinku vaginálnych kontracepčných krúžkov zostáva pritom totožný s COC, t.j. dochádza k potlačeniu ovulácie, hodnota Pearllovho indexu sa pohybuje v rozpätí 0,25 – 1,23 (tehotenstvo/100 žien užívajúcich kontracepciu počas 1 roka), na čom okrem iného významnou mierou participuje vysoká kompliance presahujúca hodnotu 85 % (vyššia v Európe ako v USA) a súčasne i dobrá znášanlivosť s dobrou predikabilitou krvácania.⁶ V porovnaní s COC nebol pri tomto spôsobe kontracepcie zaznamenaný vplyv na homeostázu alebo zvýšenie hodnôt pečevných testov³. U žien so zavedeným intravaginálnym krúžkom sa v čiastkových štúdiách v porovnaní s COC rôzneho zloženia zisťuje tiež najnižší výskyt intermenštruačného krvácania – tabuľka 1.²

Tabuľka 1. Percento žien s intermenštruačným krvácaním pri užívaní rôznej kontracepcie²

vaginálny krúžok	COC per os	
3,6-6,2 %	4,7-10,4 %	30 µg EE/ 3 mg drospirenón
2,0-6,4 %	3,5-12,6 %	30 µg EE/ 150 µg levonorgestrel
1,1-5,0 %	5,4-38,8 %	30 µg EE/ 150 µg levonorgestrel
4,2-9,5 %	12,7-22,5 %	20 µg EE/ 100 µg levonorgestrel
	13,0-35,8 %	15 µg EE/ 60 µg gestodén

Ženy, ktoré vyskúšali antikoncepčný krúžok

ho milujú



Je to tak jednoduché

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

NuvaRing 0,120 mg/0,015 mg za 24 hodín, vaginálny inzerť. Zloženie: NuvaRing obsahuje 11,7 mg etonogestrelu a 2,7 mg etinylestradiolu. Krúžok uvoľňuje za 24 hodín v priemere 0,120 mg etonogestrelu a 0,015 mg etinylestradiolu počas obdobia 3 týždňov. **Lieková forma:** Vaginálny inzerť. **Indikácie:** Kontraceptívum. NuvaRing je účinný pre ženy vo fertilnom veku. Bezpečnosť a účinnosť bola preukázaná u žien vo veku 18 až 40 rokov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** NuvaRing si môže do pošvy zaviesť žena sama. Lekár musí ženu poučiť ako NuvaRing zaviesť a ako ho vybrať. Na zavedenie si má žena zvoliť polohu, ktorá je pre ňu najpohodľnejšia, napr. v stoji s podporetou jednou nohou, v podpede alebo v ľahu. NuvaRing sa musí stačiť a zaviesť do pošvy tak, aby sa po jeho zavedení cítila žena pohodlne. Pre kontraceptívny účinok NuvaRingu nie je dôležitá jeho presná poloha. **Kontraindikácie:** • Vnútorná tromboza s pľúcnou embóliou alebo bez nej v súčasnosti alebo v anamnéze. • Arteriálna tromboza (napr. cerebrovaskulárna príhoda, infarkt myokardu) alebo prítomné príznaky trombozy (napr. angina pectoris alebo predchádzajúce ischemické záchvaty) v súčasnosti alebo v anamnéze. • Znížená predispozícia na venóznou alebo arteriálnu trombozu s hereditárnym postihnutím alebo bez neho, ako napr. rezistencia na aktivovaný proteín C (APC), nedostatok antitrombínu III, nedostatok proteínu C, nedostatok proteínu S, hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupus antikoagulanty). • Migréna s fokálnymi neurologickými príznakmi v anamnéze. • Diabetes mellitus s postihnutím ciev. • Prítomnosť závažného rizikového faktora alebo viacerých rizikových faktorov pre vznik venóznej alebo arteriálnej trombozy môže tiež predstavovať kontraindikáciu. • Pankreatitída alebo pankreatitída v anamnéze, ak súvisela so závažnou hypertenznou encefalopatiou. • Závažné ochorenie pečene v súčasnosti alebo v anamnéze, kým sa hodnoty funkcie pečene nevrátia do normálu. • Nádory pečene (benigne alebo maligne) v súčasnosti alebo v anamnéze. • Diagnostikované alebo podozrenie na zhubné ochorenie pohlavných orgánov alebo prsníkov, ak sú ovplyvnené pohlavnými steroidmi. • Nedisponikované vaginálne krvácanie. • Prečítanost na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok NuvaRingu. **Upozornenia:** Ak sa objaví ktorýkoľvek zo stavov/rizikových faktorov uvedených nižšie, musia sa zväčšit výhody používania NuvaRingu a možné riziká pre každú ženu individuálne a musia sa s ňou prekonzultovať skôr, ako sa rozhodne pre jeho používanie. V prípade zhoršenia, nového prepuknutia alebo prvého objavenia sa ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov musí žena kontaktovať svojho lekára: ponuchy obehovej sústavy, nádory, iné stavy (hypertenzia, hypertenzia, akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene, Crohnova choroba a ulceróza kolitída, chlozma). **Poruchy obehovej sústavy:** Užívanie hormonálnych kontraceptív sa spája s výskytom venóznej trombozy (hlboká venóza tromboza a pľúcna embólia) a s arteriálnou trombozou a súvisiacimi komplikáciami, niekedy s fatálnymi následkami. Užívanie ktoréhokoľvek kombinovaného perorálneho kontraceptíva (COC) spôsobuje zvýšenie rizika venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní so stavom bez užívania. Toto zvýšenie rizika je menšie ako riziko súvisiace s graviditou. Veľmi zriedkavo sa hlásil výskyt trombozy v iných krvných ciechach, napr. žily a tepny pečene, mezenteria, obličiek, mozgu alebo sietnice u žien užívajúcich COC. Neexistuje zhoda v tom, či výskyt týchto príhod súvisí s užívaním COC. Riziko pre vznik VTE sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom, pozitívnu rodinnou anamnézou, dlhodobou imobilizáciou, veľkým chirurgickým zákrokom, akýmkoľvek chirurgickým zákrokom v oblasti nôh alebo veľkým úrazom, obezitou a pravdepodobne tiež s poruchou trombofiliou a kľúčovými žilami. Neexistuje zhoda o možnej úlohe týchto stavov v etiológii venóznej trombozy. Riziko komplikácií arteriálnej tromboembólie sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom, fajčením (so silným fajčením a zvyšujúcim sa vekom sa riziko naďalej zvyšuje, najmä u žien starších ako 35 rokov), dyslipoproteínemiou, obezitou, hypertenziou, migrénou, ochorením srdcových chlopičiek, atrálnou fibriláciou, pozitívnu rodinnou anamnézou. Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania NuvaRingu. **Nádory:** Epidemiologické štúdie naznačujú, že dlhodobé užívanie perorálnych kontraceptív zvyšuje rizikový faktor pre vznik rakoviny krčka maternice u žien infikovaných ľudským papilomavírusom (HPV). K dispozícii nie sú žiadne epidemiologické štúdie o riziku pre vznik rakoviny krčka maternice u žien, ktoré používajú NuvaRing. V metaanalýze 54 epidemiologických štúdií sa hlásilo, že existuje mierne zvýšené relatívne riziko diagnostikovania rakoviny prsníka u žien, ktoré v súčasnosti užívajú COC. Zvýšené riziko sa postupne v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC stráca. U žien užívajúcich COC sa v zriedkavých prípadoch hlásili benigne nádory pečene a ešte zriedkavejšie maligne nádory pečene. **Iné stavy:** U žien s hypertenznou encefalopatiou alebo jej výskytom v rodinnej anamnéze sa môže vyskytnúť zvýšené riziko pankreatitídy, ak užívajú hormonálne kontraceptíva. Hoci sa u mnohých žien užívajúcich hormonálne kontraceptíva hlásili malé zvýšenia krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. V súvislosti s užívaním hormonálnych kontraceptív sa hlásilo zhoršenie Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy. Zriedkavo sa môže objaviť chlozma, najmä u žien s chlozma gravidarum v anamnéze. Ak sa u ženy vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných stavov, môže sa stať, že nebude schopná správne si zaviesť NuvaRing alebo môže krúžok stratiť: plniasť krčka maternice, cystitída a/alebo rektitída, závažná alebo chronická záпча. Ženy musia byť poučené, že NuvaRing nechráni pred infekciou HIV (AIDS) a inými pohlavnými prenosnými ochoreniami. Účinnosť NuvaRingu sa môže znížiť buď pod vplyvom nespávneho používania alebo vďaka súbežnej liečbe. **Liekové a iné interakcie:** Interakcie medzi hormonálnymi kontraceptívami a inými liekmi môžu viesť k medzimedikácii, ktorú treba vyhodnotiť. Mäzu sa objaviť interakcie liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klesnutiu hormonálnych hormónov. Ženy, ktoré sa liečia antibiotikami (okrem ampicilínu a doxycyklinu), majú používať banierovú metódu ešte 7 dní po ukončení liečby. Nie je pravdepodobné, že by vaginálne podávané antimitotiká a spermicídy ovplyvňovali kontraceptívnu účinnosť a bezpečnosť NuvaRingu. Hormonálne kontraceptíva môžu interferovať s metabolizmom iných liekov. Na základe toho sa mábu plazmatické a tkanovné koncentrácie menej zvyšujú (napr. cyklosporín) alebo znižujú (napr. lamotrigín). **Gravidita a laktácia:** NuvaRing sa počas gravidity nepoužíva. Ak dôjde ku gravidite s NuvaRingom in situ, krúžok sa má vybrať. Používanie NuvaRingu počas laktácie sa vo všeobecnosti neodporúča. **Nežiaduce účinky:** Časté: vaginálna infekcia, depresia, zníženie libida, bolesť hlavy, migréna, bolesť brucha, nauzea, akné, citlivosť prsníkov, pruritus na ženských pohlavných orgánoch, dysmenorea, bolesť panvy, vaginálny výtok, zvýšenie telesnej hmotnosti, nepríjemný pocit zo zavedenej zdravotníckej pomôcky, vypudenie vaginálnej antikoncepcijnej pomôcky. **Ďalšie nežiaduce účinky boli pozorované pri nižších frekvenciách.** **Predávkovanie:** Nezaznamenali sa žiadne závažné škodlivé účinky z predávkovania hormonálnymi kontraceptívami. Neexistujú žiadne antidóty a ďalšia liečba má byť symptomatická. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** **Pred výdajom:** 36 mesiacov, uchovávať v chladničke (pri teplote 2°C - 8°C). **V čase výdaja:** vydávajúcí lekárnik uvedie na obale dátum výdaja. Liek sa nemá zavádzať neskor ako 4 mesiace po dátume výdaja alebo po uplynutí dátumu expirácie podľa toho, ktorý nastane skôr. **Po výdaji:** 4 mesiace, uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. **Druh obalu a obsah balenia:** vrecko obsahujúce jeden NuvaRing. Vrecko je zabalené v potlačenej papierovej Skatuli spolu s písomnou informáciou pre používateľku. Každá Skatula obsahuje 1 alebo 3 krúžky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** N.V. Organon, P.O. BOX 20, 5340 BH Oss, Holandsko. **Registračné číslo:** 17/0023/08-5 **Dátum revízie textu:** Február 2013

Pred predpísaním si prosím preštudujte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.



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 05-2015-WOMN-1081999-0000 Dátum vypracovania: máj 2013

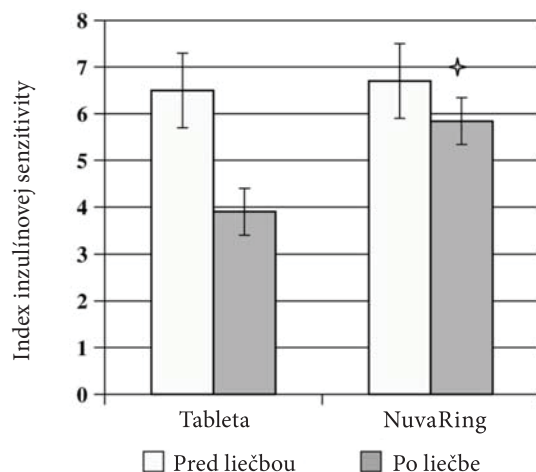
NUVARING® 
(etonogestrel/etinylestradiol)



Z KLINICKEJ PRAXE

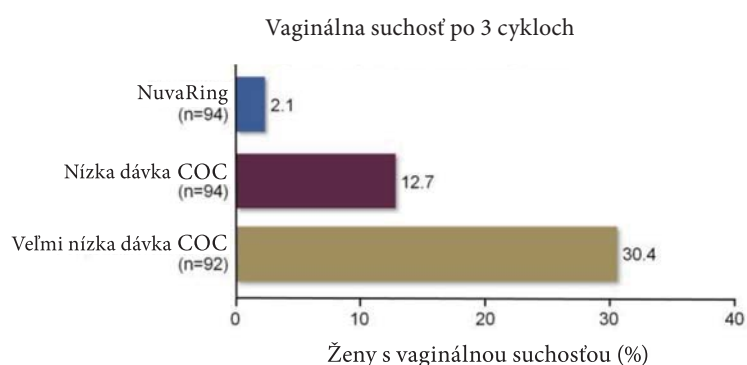
Z hľadiska bezpečnosti je zaujímavé takisto porovnanie s COC (20 µg EE/100 µg levonorgestrel) v rámci randomizovanej klinickej štúdie (n = 65), kde autori poukazujú na štatisticky významne menej vyjadrený negatívny vplyv na metabolizmus sacharidov, prípadne na nižšiu úroveň inzulínovej rezistencie pri používaní vaginálnych krúžkov, obrázok 2.⁷

Obrázok 2. Vplyv kontracepcie na inzulínovú senzitivitu⁷



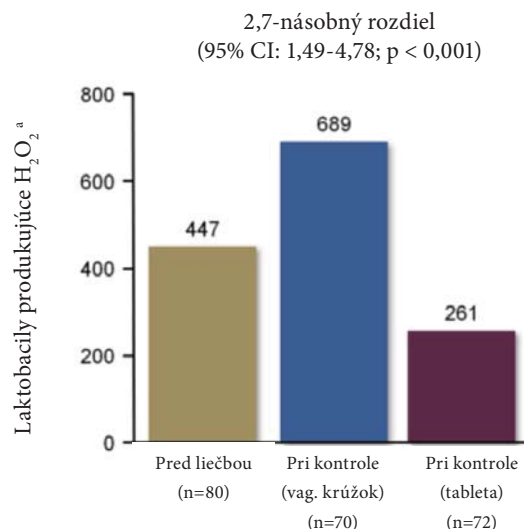
Zabudnúť zaiste nemožno ani na priaznivý vplyv na pošvovú výstelku. V prospektívnej randomizovanej klinickej štúdií (n = 280) bol v porovnaní s COC (20 µg EE/100 µg LEV alebo 15 µg EE/60 µg gestodén) zaznamenaný jednoznačne najnižší výskyt pocitu suchosti vaginálnej sliznice (p < 0,005), 2,1 % vs. 12,7 % vs. 30,4 % žien (krúžok vs. nízko- a vysoko-dávková COC, obrázok 3.⁸

Obrázok 3. Výskyt suchosti vaginálnej sliznice vo vzťahu k rôznym kontraceptívam⁸



Z pohľadu rizika kolpitíd sú významné závery ďalšej otvorenej randomizovanej klinickej štúdie s prekřížením (n = 80), v ktorej ženy so zavedeným vaginálnym krúžkom mali v pošve v porovnaní s COC (20 µg EE/100 µg levonorgestrel) signifikantne vyšší počet laktobacilov produkujúcich peroxid, na základe čoho možno usudzovať aj na nižšie riziko uvedených infekcií – obrázok 4.⁹

Obrázok 4. Ovplyvnenie vaginálnej flóry perorálnym a vaginálnym kontraceptívom⁹ (10⁵ CFU/ml vaginálnej tekutiny)



Záverom možno teda konštatovať, že kombinovaná hormonálna kontracepcia vo forme vaginálnych krúžkov predstavuje spoľahlivú alternatívu k perorálnym kontraceptívam, pričom v európskych krajinách je k dispozícii len fixná kombinácia etinylestradiolu a etonogestrelu. Táto kombinácia sa vyznačuje nielen preukázanou účinnosťou, ale okrem toho disponuje aj priaznivým ovplyvňovaním metabolizmu sacharidov alebo mikroflóry pošvy. Nezaujímavý zaiste nie je ani v niektorých štúdiách uvádzaný priaznivý vplyv na výskyt menštruačnej migrény. Nemenej dôležitá je aj verifikovaná bezpečnosť a vysoká adherencia/perzistencia na liečbu.

LITERATÚRA

- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig.* 2010; 30: 749-763.
- Lete I, Duenas JL, Esplugues JV, Marti-Cabrera M. Is the vagina an adequate route for the administration of hormonal contraceptives? *Curr. Drug Metab* 2010; 11: 839-849.
- Brache V, Payan LJ, Faundes A. Current status of contraceptive vaginal rings. *Contraception* 2013; 87: 264-272.
- Baloglu E, Senyigit ZA, Karavana SY, Bernkop-Schnurch A. Strategies to prolong the intravaginal residence time of drug delivery systems. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2009; 12: 312-336.
- van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 168-174.
- Milsom I, Lete I, Bjertnaes A et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 2304-2311.
- Elkind-Hirsch KE, Darendsring C, Ogden B, Ogden LF, Hindelang P. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive. *Contraception* 2007; 76: 348-356.
- Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006; 74: 220-223.
- Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? *Fertil. Steril.* 2004; 82: 1-12.

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOŠŤ MANAŽMENTU DYSGLIPIDÉMIÍ

Doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.,

II. interná klinika LFUK – UNB, Prvé angiologické pracovisko (PAP), SA SLK, Bratislava

Úlohou tohto Odporúčania Sekcie angiológov Slovenskej lekárskej komory (SA SLK, 2013) je zamerať sa stručne na princípy racionálneho efektívneho manažmentu dyslipidémii podľa viacerých európskych odporúčaní, amerických odporúčaní a lipidových konsenzov.

Dyslipidémie (dyslipoproteinémie) predstavujú široké spektrum lipidových abnormalít a majú významné miesto v prevencii a liečbe orgánovaskulárnych chorôb.¹⁻¹⁸ Ich klinický význam sa odlišuje v rôznych podskupinách pacientov v závislosti od genetických predispozícií a hlavnej choroby, základnej choroby a prítomných komorbítid.¹⁰ Preto je vždy potrebné určiť prítomné celkové (globálne) kardiovaskulárne riziko.

GLOBALNE KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO (GK-VR)

Stanovenie GK-VR podľa ostatných Odporúčaní ESC/EAS (2011)⁴ je založené na známom modeli SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), do ktorého sa okrem pôvodných 5 premenných (vek, pohlavie, fajčenie, sTK, celkový cholesterol v sére) včlenila aj hodnota HDL cholesterolu. Finálne skóre, ktoré poukazuje na absolútne riziko letálnych kardiovaskulárnych príhod v priebehu nasledujúcich desiatich rokov, má potom 4 stupne rizika: veľmi vysoké, vysoké, stredné a nízke. Z hľadiska dyslipidémie sa rozoznávajú vysoko rizikové ($\geq 5\%$) a nízko rizikové ($\leq 5\%$) skupiny pacientov. Konverzia kardiovaskulárneho rizika na globálne kardiovaskulárne riziko (GK-VR) vyžaduje vynásobiť túto hodnotu tromi (x 3) u mužov a štyrmi (x 4) u žien.⁴

Riziko vyššie, ako uvádzajú tabuľky, je prítomné u osôb s centrálnou obezitou, u osôb so sedavým spôsobom života, s pozitívnou anamnézou predčasného výskytu kardiovaskulárnej choroby, u sociálne deprivovaných jedincov, u osôb s nízkymi hladinami HDL cholesterolu a vysokými hladinami triacylglycerolov, so zvýšenými hladinami fibrinogénu, homocysteínu, apoB lipoproteínu, Lp(a), hsCRP, u osôb s familiárnou hypercholesterolemiou, u diabetikov 2. typu a u osôb s chronickým obličkovým ochorením.⁴ Riziko nižšie, ako uvádzajú tabuľky, je u osôb s veľmi vysokými hladinami HDL cholesterolu a s rodinnou anamnézou dlhovekosti.⁴

KLINICKÝ OBRAZ DYSGLIPIDÉMIÍ

Je typické a časté, že klinický priebeh je dlho latentný/ asymptomatický (C0/C1) a prvým manifestným klinickým prejavom sa stane až niektorá orgánovaskulárna artériová choroba (srdcovocievna, mozgovocievna, končatinocievna, obličkovocievna, pohlavnocievna a i.) na podklade aterosklerózy (E1) a/alebo ďalších artériových cievnych chorôb (E2 – E19) v rôznom klinickom štádiu (C2- C3),^{10,17} ale aj iné choroby, napr. akútna pankreatitída a ďalšie.¹⁻¹⁸

VYŠETRENIE PACIENTA S DYSGLIPIDÉMIOU

Vždy je potrebná podrobná cieleňá anamnéza a celkové fyzikálne vyšetrenie so zameraním na kvalitné zistenie vaskulárneho rizikového profilu. Hľadáme najmä xantelazmy, xantómy, arcus lipoides corneae, detailne vyšetrujeme cievy (základné a funkčné fyzikálne vaskulárne testy).^{4,10,17} K po-

mocným diagnostickým metódam patria vyšetrenia krvi, moču, mikroalbuminúria, EKG, echovaskulografia. Medzi špeciálne patria vyšetrenia hladiny hormónov štítnej žľazy (fT4, TSH), apoproteínov B, E a genotypizácia.⁴

Lipidový skrining obsahuje stanovenie celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu, triacylglycerolov – povinne u pacientov s pozitívnou RA orgánovaskulárnej choroby, u pacientov s už dokázanou orgánovaskulárnou chorobou, u diabetikov 2. typu, u fajčiarov, u hypertenzikov, u osôb s centrálnou obezitou, s chronickými zápalovými chorobami, s chronickou obličkovou chorobou. Vyšetrenia apo B, apoB/apoA, Lp(a) sa robia iba u osôb s pozitívnou anamnézou predčasného výskytu orgánovaskulárnej choroby.⁴

LIEČBA

Liečba dyslipidémie závisí od východiskového stavu pacienta, v ktorom zohráva hlavnú úlohu stanovenie individuálneho globálneho kardiovaskulárneho rizika. Podľa ostatných odporúčaní už nie je dominantným cieľom celkový cholesterol, i keď ostal ešte v tabuľkách SCORE. Hlavným terapeutickým cieľom sa stala redukcia sérovej hladiny LDL cholesterolu.⁴ U pacientov s veľmi vysokým rizikom sa odporúča cieľová hodnota LDL cholesterolu v sére $< 1,8$ mmol/l alebo pokles s východiskovej hladiny o vyše 50 %. U pacientov s vysokým rizikom je cieľová terapeutická hodnota LDL cholesterolu menej prísna: $< 2,5$ mmol/l, u pacientov so stredným rizikom $< 3,0$ mmol/l.

Nonfarmakoterapeutické i farmakoterapeutické stratégie musia byť predovšetkým kauzálne (liečba základnej choroby pri sekundárnych dyslipidemiách) a musia sa odvíjať od globálneho rizika. Nefajčiť!; Menej a zdravo jesť!; Viac sa pohybovať! – sú tri základné nonfarmakopreventívne vaskuloprotektívne piliere (imperatívy) zdravého životného štýlu a prevencie nielen orgánovocievnych artériových ischemických chorôb, ale všetkých cievnych chorôb.^{10,17} Statíny sú základným pilierom farmakoterapie dyslipidémii (lovastatín, simvastatín, pravastatín, fluvastatín, atorvastatín, rosuvastatín, pitavastatín). Statíny sa líšia nielen svojimi lipidovými a pleiotropnými účinkami, ale aj rozdielnym efektom na morbiditu a mortalitu pacientov v rôznych preddefinovaných skupinách a rozdielnym bezpečnostným profilom. Titráciou dávky je možné dosiahnuť cieľové hodnoty. V prípade ich nedosiahnutia sa využíva kombinovaná liečba s fibrátmi, najmä s fibrátmi 3. generácie, napr. fenofibrát (nemikronizovaný, mikronizovaný, supramikronizovaný a vo forme nanočastíc), s ezetimibom (v SR je k dispozícii aj fixná kombinácia ezetimibu a simvastatínu, Inegy), s kyselínou nikotínovou (Tredaptive s laropiprantom bol nedávno stiahnutý na návrh EMA z trhu), so sekvestrantami žľčovými kyselín, s ω -3 masťnými kyselinami, prípadne s novšími antidyslipidemikami. V SR je k dispozícii aj fixná kombinácia atorvastatínu a amlodipínu (originál: Dicartil a Caduet; alebo generikum: Amlator), ktorá rieši naraz dva faktory celkového kardiovaskulárneho rizika pacienta (dyslipidémiu i artériovú hypertenziu).



Snaha o redukciu reziduálneho kardiovaskulárneho rizika („3r“) a o priaznivé ovplyvnenie prognózy vysokorizikových pacientov vedie k vývoju nových antidyslipidémik, ktoré sú v rôznych štádiách klinického skúšania. Aktuálne ich možno rozdeliť na dve skupiny:

1. Antidyslipidémiká ovplyvňujúce aterogénne lipoproteíny, kde patria inhibítory skvalén syntázy (SSS), napr. lapaquistat, inhibítory mikrozomálneho proteínu transferujúceho triacylglyceroly (MTP), napr. lomitapid, antisense oligonukleotidy pre apolipoprotein B, napr. mipomersen a inhibítory a monoklonálne protilátky proti PCSK9 (paraprotein convertase subtilisin/kexin typ 9), napr. ALN-PCS; a napr. REGN727/SAR236553.

2. Antidyslipidémiká ovplyvňujúce antiaterogénny HDL, kde patria inhibítory cholesteryl-ester-transfer-proteínu (CETP), napr. dalcetrapib, torcetrapib, anacetrapib, evacetrapib, agonisty hepatálneho jadrového LX receptora, jednak agonisty PPAR- α (nové potentnejšie látky ako súčasné klasické fibráty, napr. kyselina fibrová) a jednak agonisty PPAR- β/δ , inhibítory endotelovej lipázy (EL) a napokon apo A-I na parenterálnu aplikáciu alebo apo A-I mimetické polypeptidy, napr. ETC-642, D-4F. Bohužiaľ, zatiaľ žiadna nová látka nie je k dispozícii v klinickej praxi, väčšinou pre závažnú nežiaduce účinky.¹⁻¹⁸

ZÁVER

Manažment pacientov s dyslipidémiami je dlhotrvajúci až celoživotný. Preto je potrebné venovať dostatočnú pozornosť kvalite edukácii, motivácii a poučeniu pacienta o nevyhnutnosti dodržiavania odporúčaného liečebného režimu a oboznámeniu s následkami non-adherentného chovania, kontrolovať adhérenciu a perzistenciu k liečbe a trvať na permanentnom dodržiavaní zásad zdravého životného štýlu. Lekár má v tomto procese zásadný význam.

LITERATÚRA

1. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management on stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27 (11): 1341-1381.
2. Hamm ChW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 (23): 2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236
3. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29 (23): 2909-2945.
4. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32 (14): 1769-1818.
5. Chapman MJ, Ginsberg NH, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32 (11): 1345-1361.
6. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28 (1): 88-136.
7. Diskstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29 (19): 2388-2442.
8. Regitz-Zagrosek V, Lundquist CB, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 (24): 3147-3197. doi:10.1093/eurheartj/ehr218
9. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 (22): 2851-2906. doi:10.1093/eurheartj/ehr211
10. Gavorník P. Končatinovocievne ischemické choroby. B 2.1: 1-92. In: Gavorník P, Hrubíško M, Rozborilová E (eds.) *Diferenciálna diagnostika kardio-vaskulárnych, respiračných a hematologických ochorení*. I. 1. vyd. Bratislava: Dr. Josef Raabe, 2010: 300. ISBN 978-80-89182-46-6.
11. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28 (19): 2375-2414.
12. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011; 32 (17): 2143-2152.
13. Smith, Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. *AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation*. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (23): 2432-2446. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.824
14. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (19): 2020-2045.
15. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. Joint ESC Guidelines. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
16. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33 (14): 1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
17. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L. Manažment stabilnej anginy pectoris a iných foriem chronickej kardiovaskulárnej artériovej choroby. *Vnitr Lék* 2012; 58 (7/8): CD29-CD36.
18. Martin SS, Metkus TS, Horne A, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV Guidelines, and in the meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol* 2012; 110: 307-313.

Dicartil®

amlodipín / atorvastatín



amlodipín

atorvastatín

originálna fixná kombinácia

53% redukcia KV príhod
oproti monoterapii amlodipínom¹

Dosiahnutie cieľových hodnôt TK aj cholesterolu
u takmer 2-násobného počtu pacientov
v porovnaní s bežnou liečbou²

Dokázaný synergický efekt
na zníženie LDL-C,
na úrovni 20mg atorvastatínu^{3,4}

2-násobne vyššia
adherencia k liečbe
v porovnaní s voľnou kombináciou⁵

3-násobne vyššia
adherencia k liečbe
v porovnaní s iným kalciovým blokátorom,
alebo statínom⁵

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU: **DICARTIL 5 mg/10 mg filmom obalené tablety, DICARTIL 10 mg/10 mg filmom obalené tablety.** **Terapeutické indikácie:** Prevencia kardiovaskulárnych príhod u hypertonikov s tromi súčasne prítomnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, s normálnymi až mierne zvýšenými hladinami cholesterolu, bez klinicky zjavnej ischemickej choroby srdca, keď je odpoveď na diétu a ďalšie nefarmakologické opatrenia neadekvátna. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Obvyklá úvodná dávka je 5 mg/10 mg jedenkrát denne. Ak je potrebné väčšie zníženie krvného tlaku, môže sa podávať 10 mg/10 mg jedenkrát denne. **Kontraindikácie:** predclitvenosť na dihydropridín, amlodipín, atorvastatín alebo na niektorú z pomocných látok, aktívne ochorenie pečene alebo neobjasnené pretrvávajúce zvýšenie sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt, tehotenstvo a dojčenie, kombinácia s itrakonazolom, ketokonazolom a telitromycínom, závažná hypotenzia, šok (vrátane kardiogénneho šoku), obštrukcia ejekčnej časti ľavej komory (napr. aortálna stenóza závažného stupňa), hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pečeňové testy sa majú urobiť pred začiatkom a pravidelne počas liečby. Ak zvýšenie ALT alebo AST pretrváva nad 3-násobok ULN, liečba sa má prerušiť. Atorvastatín môže postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu, myopatiu až rabdomyolýzu. Monitorovanie CPK sa odporúča pred začatím a počas liečby statínom u pacientov s predisponujúcimi faktormi pre rabdomyolýzu a u tých, ktorí majú svalové príznaky. Ak sú hodnoty CPK pri opakovanom meraní zvýšené nad 5-krát ULN, liečba sa nemá začať. Riziko myopatie a rabdomyolýzy je zvýšené, ak sa DICARTIL podáva súčasne s niektorými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ako: imunosupresívne lieky, makrolidové antibiotiká, azolové antymykotiká, niacin, fibráty alebo inhibitory HIV proteáz. Pri používaní statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc. Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné prerušiť liečbu statínom. **Interakcie:** DICARTIL sa môže používať v kombinácii s antihypertenzívmi, ale nesmie sa použiť v kombinácii s iným blokátorom kalciového kanála alebo s iným statínom. Neodporúča sa kombinácia s dantrolénom, gemfibrozilom alebo inými fibrátmi. **Opatrnosť sa vyžaduje pri podaní s** baklofénom, indukčnými CYP 3A4, ako sú karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón, rifampicín. **Kombinácie, ktoré treba zvažovať:** s alfa-1-blokátormi v urológii, amifostínom, imipramínovými antidepresívami, neuroleptikami, betablokátormi pri zlyhavaní srdca, tetrakozaktidom, inhibičnými P450 3A4, ako sú imunosupresíva, makrolidové antibiotiká, azolové antymykotiká a inhibítory HIV proteáz, s inhibítormi transportérov, napr. cyklosporínom, inhibítormi proteáz, warfarínom, kyselínou fusidovou, niacínom, antacidami, grapefruitovou šťavou, perorálnymi kontraceptívami a kolestipolom. **Gravidita a laktácia:** DICARTIL je kontraindikovaný počas gravidity a laktácie. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakodynamických vlastností amlodipínovej zložky je potrebné vziať do úvahy možný výskyt závratov počas vedenia motorového vozidla alebo obsluhovania strojov. **Nežiaduce účinky:** časté: ospalosť, bolesť hlavy, závraty, začervenanie, abdominálna bolesť, nauzea, edém, periférny edém, únava, insomnie, hypotenzia, parestézia, dyspepsia, hnačka, zápcha, plynatosť, artralgia, myalgia, svalové kŕče, hyperglykémia, bolesť chrbta, bolesť na hrudi, zvýšenie pečeňových enzýmov, zvýšenie CPK, menej časté: alergická reakcia, zmeny telesnej hmotnosti, anorexia, insomnie, zmeny nálady, závraty, tremor, poruchy citlivosti, amnézia, poruchy chuti, poruchy zraku, depresia, nočná miera, tinitus, palpitácie, hypotenzia, synkopa, dyspnoe, rinítida, vracanie, sucho v ústach, alopecia, purpura, zmeny sfarbenia kože, pruritus, vyrážka, exantém, žihľavka, hyperhidróza, ťažkosti pri močení, impotencia, gynecomastia, bolesť na hrudi, asténia, celková nevoľnosť, hepatitída **zriedkavé:** trombocytopenia, periférna neuropatia, zmätenosť, anginózna bolesť, pankreatitída, cholestáza, bulózne exantém, angioedém, myozitída, rabdomyolýza, **veľmi zriedkavé:** leukopénia, anafylaxia, hypertónia, strata sluchu, infarkt myokardu, arytmia, vaskulitída, kašeľ, gingiválna hyperplázia, gastritída, pankreatitída, zlyhanie pečene, Quinckeho edém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, fotosenzitivita, Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm, tendinopatia. **Balenie dostupné v SR:** 30 filmom obalených tabliet v blistroch. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Dátum poslednej revízie textu: Máj 2011. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +421-2-3355 5500

* Všímajte si, prosím, zmeny v informácii o lieku. **Upravené podľa SPC schváleného ŠÚKLom 12.05.2011.**

Literatúra: 1. Sever et al. Eur Heart J. 2006, 27:2982-8, (ASCOT 2x2) 2. CRUCIAL trial. Curr Med Res Opin. 2011;27(4):821-833 3. Mason RP, The American Journal of Medicine (2005) Vol 118 (12A), 545-615 4. Preston RA, The Respond Trial. J Clin Pharmacol 2007, 47: 1555-1569 5. Spracované podľa Patel et al. Hypertension, 2009, 53:646-653



PFIZER Luxembourg SARL, o.z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava
tel.: 02/3355 5500, fax: 02/3355 5499, www.pfizer.sk

SCLEROSIS MULTIPLEX – KLINICKÝ OBRAZ, DIAGNOSTIKA A LIEČBA

Doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.
Neurologická klinika, LF UPJŠ a UN L.Pasteura, Košice

Sclerosis multiplex (SM) postihuje osoby v mladom dospelom veku. U viac ako polovice chorých dochádza po období relatívne priaznivého stavu k trvalej progresii ireverzibilného neurologického deficitu. Ochorenie je chronické a výrazne obmedzuje denné aktivity pacientov a ich spoločenský život. Súčasné terapeutické metódy dokážu ochorenie signifikantne spomaliť, nie však úplne zastaviť alebo vyliečiť. Jedinou prevenciou zostáva včasná efektívna protizápalová liečba.

DEFINÍCIA

Sclerosis multiplex je zápalové ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), ktorého presná príčina nie je dodnes známa. Svojou vysokou prevalenciou patrí medzi najčastejšie netraumatické invalidizujúce neurologické ochorenia mladých dospelých. Na vzniku ochorenia sa podieľajú genetické faktory a vplyvy vonkajšieho prostredia, ktoré sa uplatnia v určitom kritickom období a samotný imunitný systém jedinca, ktorý poškodzuje štruktúry CNS. Slovensko patrí medzi krajiny s vysokým výskytom SM. Prevalencia je približne 100-150 prípadov na 100 tisíc obyvateľov. Ochorenie sa začína typicky medzi 20.– 40. rokom, prevažuje postihnutie žien.

ETIOPATOGENÉZA

Dodnes nie je príčina ochorenia presne objasnená. Na vzniku SM participujú dedičné aj environmentálne faktory. Najviac je preskúmaný vzťah génov HLA II. triedy lokalizovaných na 6. chromozóme, predovšetkým alela DRB1*1501. Riziko postihnutia prvostupňových príbuzných je 3–6 % a je 7–10-krát vyššie ako v bežnej populácii. Genetické pozadie je faktorom vnímavosti voči SM, na manifestáciu ochorenia je potrebný aj vplyv vonkajších faktorov, ako napríklad vírusové infekcie (herpetické), deficit vitamínu D, alebo fajčenie. Patologický proces postihuje bielu aj sivú hmotu CNS, ložiskovo i difúzne, s tvorbou množočetných roztrúsených ložísk demyelinizácie a súčasne i axonálnou stratou. V úvode SM dominuje zápalový proces, v CNS dochádza ku vzniku makroskopických plakov. Druhým je proces neurodegenerácie s mikroskopickým poškodením axónov a neurónov a následným ireverzibilným poklesom funkčného tkaniva mozgu (atrofia), ktoré sa nahrádza nefunkčnou gliózou. Lézie v CNS sú multifokálne, predilekčne lokalizované v okolí mozgových komôr, corpus callosum, v sivej hmote kôry, optických nervoch, juxtakortikálne, v mozgovom kmeni, mozočku a krčnej mieche^{1,2}.

KLINICKÝ OBRAZ

Sclerosis multiplex je svojim priebehom heterogénne ochorenie. Rozlišujú sa nasledujúce klinické formy: relaps-remitujúca (RRSM), sekundárne progresívna (SPSM), primárne progresívna (PPSM) a progresívna forma s relapsami (PRSM). Relaps-remitujúcou formou začína SM v takmer 85 % prípadov. Po 5–15 rokoch dochádza k prechodu do sekundárne progresívnej formy s trvalým nárastom neurologického deficitu². Poškodenie nervových štruktúr sa manifestuje neurologickou i psychiatrickou symptomatikou, ktorá zodpovedá poškodeniu štruktúr i dráh v CNS (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Najčastejšie klinické prejavy sclerosis multiplex¹

KLINICKÉ PREJAVY		Výskyt (%)
Citlivosť	Parestézia, hypestézia až anestézia (tváre, trupu, končatín) modalít povrchovej a hĺbkovej citlivosti	38-62
Videnie	Zahmlené videnie až slepota (neuritída zrkovového nervu), diplopia pri poruche inervácie okohybných svalov	26-72
Hybnosť a svalový tonus	Parézy až plégie končatín, spasticita	25-57
Rovnováha, koordinácia pohybov	Ataxia končatín, postoja a chôdze	17-47
Ovládanie sfinkterov a potencia	Imperatívne močenie, inkontinencia moču a stolice, obštipácia, impotencia, strata libida	7-39
Kognitívne funkcie	Poruchy krátkodobej pamäti, koncentrácie, abstrakcie, dedukcie, spomalenie myslenia	40-65
Emocionálne poruchy	Depresia, anxieta, emocionálna labilita	13-27
Patologická únava	Celková slabosť, nevykonnosť, potreba oddychu	40-76
Bolesti	Neuralgia trigeminu, bolestivé spazmy	7-52

Priebeh choroby sa vo väčšine prípadov vyznačuje opakovaním atakov (relaps)^{1,2}. Atak je definovaný ako objavenie sa nových symptómov alebo starších symptómov, ktoré sa v minulosti upravili, pričom ťažkosti trvajú viac ako 24 hodín, a nie sú spôsobené horúčkovým alebo metabolickým ochorením. Po ataku dochádza k úplnej alebo čiastočnej úprave klinických symptómov a medzi atakmi je neurologický nález stabilizovaný aspoň 30 dní. Príznaky ataku trvajú niekoľko dní až týždňov. Pri prvej manifestácii SM ide najčastejšie o poruchy zraku a citlivosti, neskôr sa môžu pridružiť prejavy poškodenia motorických dráh a kontroly sfinkterov. Menej časté prejavy ochorenia sú strata sluchu, epileptické záchvaty, poruchy hltania, reči (afázia) a tremor^{1,2}. Jednotlivé ataky zanechávajú reziduálne príznaky, ktoré sa neskôr sumujú a celkový stav pacienta sa zhoršuje. Obraz rozvinutého ochorenia pozostáva najčastejšie z kombinácie spastických paréz, prevažujúcich na dolných končatinách a mozočkových príznakov, ataxie pri chôdzi, pohybovej inkoordinácie a dyzartrie. Stupeň závažnosti ochorenia sa vyjadruje pomocou stupnice EDSS (Expanded Disability Status Scale), bodovaním od 0 do 10^{1,2}.

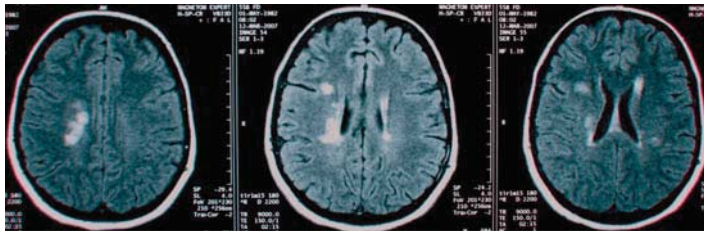
DIAGNOSTIKA

V súčasnosti sme schopní odhaliť ochorenie vo včasnom štádiu, v dobe prvej demyelinizačnej príhody, ktorú nazývame klinicky izolovaný



syndróm (CIS, Clinically Isolated Syndrome). V typických prípadoch má obraz optickej neuritídy, kmeňovo-mozočkového syndrómu, alebo myelitídy. Tieto symptómy sa vyskytujú izolovane (monofokálny CIS) alebo v kombinácii (multifokálny CIS). Nakoľko stále neexistuje žiadny špecifický test, ktorý by jednoznačne potvrdil alebo vylúčil diagnózu SM, môže byť stanovená iba s určitou pravdepodobnosťou na základe anamnézy, klinického vyšetrenia a pomocných vyšetrení. V obraze magnetickej rezonancie (MR) mozgu a miechy (hlavne krčný úsek) sú charakteristické, nie však patognomické zmeny signálu v PD, T1V0 a T2V0 vo váženom obraze a FLAIR sekvencii. Typická je poloha lézií (periventrikulárne, subkortikálne, infratentoriálne), veľkosť a uloženie, signálová charakteristika a postkontrastná aktivita³. MR predstavuje v zobrazovacích metódach prvú voľbu, senzitivita je viac ako 90 % (obrázok 1.).

Obrázok 1. MR mozgu. T2 V0 vážený obraz. Mnohopočetné lézie bielej hmoty hyperintenzívneho charakteru v oboch hemisférach (archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP Košice).



V likvore nachádzame zvýšený index IgG a/alebo prítomnosť oligoklonálnej skladby IgG. Nález v VEP môžu napomôcť v diagnostike zachytením spomalenia vedenia vzruchu príslušnými dráhami, defigurácie tvarov vln i poklesom amplitúdy. Diagnostika SM sa opiera o dôkaz diseminácie lézií v priestore a čase. Všeobecne akceptované sú diagnostické kritériá podľa McDonald (revízia v roku 2010). Významným prínosom je MR s možnosťou identifikácie subklinickej aktivity ochorenia. Dôkaz nových asymptomatických T2 hypersignálnych ako aj postkontrastne enhancujúcich lézií zodpovedá prekonanému ataku. Najnovšie McDonaldove diagnostické kritériá umožňujú diagnostikovať SM už v dobe typického CIS z prvého skenu mozgu a miechy, ak sú splnené kritériá diseminácie procesu v priestore a čase³. Diferenciálna diagnostika SM sa zakladá na vylúčení ochorení s podobným obrazom (klinickým, likvorovým, MR). V našich podmienkach najčastejšie treba vylúčiť mikroangiopatie, antifosfolipidový syndróm, koagulopatie, vaskulitídy, migrénu, kolagenózy (SLE, Sjögrenov syndróm), tyreopatiu, boreliózu, sarkoidózu, celiakiu, postinfekčnú a postvakcinačnú akútnu diseminovanú encefalomyelitídu (ADEM), primárny lymfóm CNS, cervikálnu myelopatiu, nádory CNS (gliómy), subakútnu myelopatiu pri deficite vitamínu B₁₂, vzácnejšie paraneoplastické ochorenia, hereditárne jednotky (leukodystrofie, CADASIL), neuromyelitis optica⁴.

LIEČBA

Kauzálna liečba ochorenia nie je známa. Počas ataku je liekom voľby vysoká dávka metylprednizolónu (500–1000 mg denne, i.v., celkovo 3–5 dní podľa závažnosti ataku, komorbidít a tolerancie liečby). Alternatívou je podanie Prednizolónu (od 40–100 mg tbl. znižovať po 5–10 mg každý 2.– 7. deň) alebo Medrolu^{1,2,5}. Pacient s vysokou aktivitou ochorenia je zaradený do liečby DMT (Disease Modifying Therapy, liečba modifikujúca priebeh ochorenia). Efekt DMT spočíva v znížení počtu a závažnosti atakov a tvorby nových lézií (tabuľka 2.).

Tabuľka 2. DMT liečba sclerosis multiplex

Názov	Indikácia	Spôsob podávania	Nežiaduce prejavy	Názov lieku
DMT 1. línie – imunomodulácia				
Interferón beta-1a i.m.	CIS, RRSM	i.m. 1x týždenne	Flu-like syndróm, lokálne kožné reakcie po vpichu, leukopénia, hepatopatia, depresia, epileptické záchvaty, tromboembólie, anorexia, vypadávanie vlasov	Avonex
Interferón beta-1a s.c.	RRSM, SPSM	s.c. 3x týždenne		Rebif
Interferón beta-1b	CIS, RRSM, SPSM	s.c. ob deň		Betaferon, Extavia
Glatirameracetát	CIS, RRSM	s.c. denne	lokálne kožné reakcie	Copaxone
DMT 2. línie – selektívne imunosupresíva				
Natalizumab	RRSM	inf. koncentrát i.v.a. 28 dní	Lymfopénia, bolesti hlavy, PML	Tysabri
Fingolimod	RRSM	1 tbl. denne	Lymfopénia, makulárny edém, bradyarytmia, častejšie infekcie	Gilenya

Vysvetlivky: PML – progresívna multifokálna leukoencefalopatia

U veľkej časti pacientov sa po zaradení do imunomodulačnej liečby dosiahne i niekoľkoročná stabilizácia klinického nálezu alebo spomalenie progresie ochorenia. Liečba preparátmi 1. línie je bezpečná, nežiaduce prejavy sú hlavne v úvodných mesiacoch a sú vo väčšine mierneho charakteru, iba v malom percente chorých vedú k zastaveniu liečby. Nedostatočná odpoveď na prvolíniovú liečbu sa vyskytuje asi u 40 % chorých. Ide o pacientov s agresívnym priebehom ochorenia, častými a závažnými atakmi, progresiou počtu a aktivitou lézií na MR mozgu a miechy, progresiou v stupni funkčného zneschopenia (EDSS). V týchto prípadoch sú indikované preparáty línie druhej – selektívne imunosupresívum natalizumab a fingolimod. S vyššou účinnosťou nesú i vyššie riziko potenciálne nežiaducich účinkov. V prípadoch nedostatočného efektu liečby DMT možno dosiahnuť aspoň parciálnu stabilizáciu plazmaferézou alebo cytostatikami – mitoxantrón alebo cyklofosamid. Perspektívne sa javia ďalšie preparáty skupiny DMT - BG12, teriflunomid, alemtuzumab, laquinimod, u ktorých boli úspešne ukončené klinické štúdie. Symptomatická liečba zahŕňa ovplyvnenie akútnych a chronických bolestí (analgetiká, antikonvulzíva, kapsaicín), spasticity (myorelaxanciá), porúch sfinkterov (anticholinergiká, autokatetrizácia) a potencie, únavy, tremoru, záchvatových stavov, depresie a úzkosti^{1,2,5}. Prognóza ochorenia závisí od rozsahu postihnutia CNS v dobe CIS, ako i začatia včasnej farmakoterapie. Nepriaznivé faktory sú: vyšší vek, mužské pohlavie, prvé prejavy motorické, mozočkové a sfinkterové, neúplná úprava po prvom ataku, multifokálny začiatok, vysoký počet atakov v prvých dvoch rokoch ochorenia^{1,2}.

Sclerosis multiplex je chronickým, liečiteľným, ale stále definitívne nevyliciteľným ochorením, s potrebou celoživotného sledovania pacienta, neustáleho vyhodnocovania aktivity choroby a efektu podávanej liečby.

LITERATÚRA

- Havrdová E. Roztroušená skleróza: Diferenciálna diagnóza, farmakoterapie, chyby a omyly. 2. vyd. Praha: Maxdorf Jessenius, 2009. 96 s.
- Compston A, Confavreux Ch, Lassmann H, et al. McAlpine's Multiple Sclerosis. Fourth Edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2006. 299 s.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69:292–302.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler 2008; 14:1157–1174.
- Putzki N, Hartung HP, et al. Treatment of multiple sclerosis. Uni-Med Science, Bremen, 2009. 108s.

COPAXONE®

Benefity, ktoré pretrvávajú



TEVA

1 - Schrempf W & Ziemssen T. Autoimmun Rev 2007; 6(7): 469-475. 2 - Miller JR. J Manag Care Pharm. 2004; 10(3)(Suppl B): S4-S11. 3 - Stuart WH. J Manag Care Pharm. 2004; 10(3 Suppl S-B): S19-S25. 4 - Frohman EM et al. Arch Neurol 2006; 63(4): 614-619. 5 - Comi G & Filippi M. on behalf of the PreCISe Study Group. J Neurol 2008; 255(Suppl 2): 10. 6 - Comi G et al. Poster [P32] presented at the World congress on treatment and research in Multiple Sclerosis ACTRIMS + ECTRIMS + LACTRIMS, Montreal, Canada – September 17-20, 2008. Available on Abstract and poster 2 view CD-ROM. 7 - Rocca MA et al. Poster [P501] presented at the World congress on treatment and research in Multiple Sclerosis ACTRIMS + ECTRIMS + LACTRIMS, Montreal, Canada – September 17-20, 2008. Available on Abstract and poster 2 view CD-ROM. 8 - COPAXONE® Summary of product characteristics. February 2009. 9 - Mikol DD et al. Lancet Neurol. 2008; 7(10): 903-914. 10 - O'Connor P et al. Abstract presented at the 60th AAN Congress, 2008, available at: www.aan.com/go/am/science/latebreaking. Last accessed 08.09.2008. 11 - Ramtahal J & Boggild M. Poster [P498] presented at the World congress on treatment and research in Multiple Sclerosis ACTRIMS + ECTRIMS + LACTRIMS, Montreal, Canada – September 17-20, 2008. Available on Abstract and poster 2 view CD-ROM. 12 - De Stefano N et al. J Neurol Sci 2008; 266(1-2): 44-50. 13 - Vollmer T et al. Mult Scler 2008; 14(5): 663-670. 14 - Ford C et al. Poster [P44] presented at the World congress on treatment and research in Multiple Sclerosis ACTRIMS + ECTRIMS + LACTRIMS, Montreal, Canada – September 17-20, 2008. Available on Abstract and poster 2 view CD-ROM. 15 - Ziemssen T et al. Health Qual Life Outcomes. 2008 6:67. 16 - Meca-Lallana J. Poster [P464] presented at the World congress on treatment and research in Multiple Sclerosis ACTRIMS + ECTRIMS + LACTRIMS, Montreal, Canada – September 17-20, 2008. Available on Abstract and poster 2 view CD-ROM. 17 - Shvarts PG & Zavalishin IA. Poster [P447] presented at the World congress on treatment and research in Multiple Sclerosis ACTRIMS + ECTRIMS + LACTRIMS, Montreal, Canada – September 17-20, 2008. Available on Abstract and poster 2 view CD-ROM. 18 - Confavreux C et al. J R Coll Physicians Edinb 2004; 34: 268-273. 19 - Confavreux C & Vukusic S. Brain 2006; 129(Pt 3): 606-616. 20 - Baumhackl U. J Neurol 2008; 255 (Suppl 1): 75-83. 21 - Arnon R & Aharoni R. Mol Neurobiol 2007; 36(3): 245-253. 22 - Haas J. Poster [P57] presented at the World congress on treatment and research in Multiple Sclerosis ACTRIMS + ECTRIMS + LACTRIMS, Montreal, Canada – September 17-20, 2008. Available on Abstract and poster 2 view CD-ROM. 23 - Rich SJ et al. J Manag Care Pharm. 2004; 10(3) (Suppl B): S26-S32. 24 - Filippi M et al. Neurology 2001; 57(4):731-733. 25 - Khan O et al. Poster [P08.173] presented at the 60th AAN congress, 2008, available at www.aan.com/go/am/science/latebreaking. Last accessed 08.09.2008. 26 - Khan O et al. Poster [P609] presented at the World congress on treatment and research in Multiple Sclerosis ACTRIMS + ECTRIMS + LACTRIMS, Montreal, Canada – September 17-20, 2008. Available on Abstract and poster 2 view CD-ROM.

Skrátená informácia o lieku:

NÁZOV LIEKU: Copaxone 20 mg/ml. **ZLOŽENIE LIEKU:** Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 20 mg glatirameracetátu, čo zodpovedá 18 mg bázy glatirameru. **LIEKOVÁ FORMA:** injekčný roztok, predplnená striekačka. **Terapeutické indikácie:** Copaxone je indikovaný na liečbu pacientov s dobre definovanou prvou klinickou epizódou ak sa zistí, že u nich existuje vysoké riziko vzniku klinicky jednoznačnej sklerózy multiplex (CDMS). Copaxone sa indikuje na zníženie frekvencie relapsov u ambulantných pacientov (t.j. ktorí sú schopní chodiť bez pomoci) s relapsujúcou, remitentnou roztrúsenou sklerózou (MS). V klinických skúškach bola táto charakterizovaná najmenej dvoma atakmi neurologickej dysfunkcie v priebehu predchádzajúcich dvoch rokov. Copaxone nie je indikovaný na primárnu alebo sekundárnu progresívnu MS. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka pre dospelých je 20 mg glatirameracetátu (jedna predplnená striekačka), podávaná ako subkutánna injekcia raz denne. **Deti a adolescenti:** Neboli vykonané žiadne prípadné, randomizované, kontrolované klinické štúdie alebo farmakokinetické štúdie u detí alebo adolescentov. Avšak limitované publikované údaje naznačujú, že bezpečnostný profil u adolescentov od 12 do 18 rokov užívajúcich Copaxone 20 mg subkutánne každý deň je podobný tomu, ktorý možno vidieť u dospelých. Nie je dostatok dostupných informácií o použití Copaxone u detí mladších ako 12 rokov, aby sa vytvorili odporúčania pre ich použitie. Preto sa Copaxone nesmie používať v tejto populácii. **Starší pacienti:** Podávanie Copaxone nebolo u starších pacientov špecificky skúmané. **Použitie u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou:** Podávanie Copaxone nebolo u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou špecificky skúmané. Pacienti musia byť poučení, ako si majú sami podávať injekciu a prvú injekciu si musia podať pod dohľadom zdravotníckeho personálu a zostať pod jeho dohľadom 30 minút po aplikácii. Každý deň sa musí injekcia aplikovať na iné miesto, aby sa znížila pravdepodobnosť lokálneho podráždenia alebo bolesti v mieste injekcie. **Kontraindikácie:** U pacientov so známou precitlivosťou na glatirameracetát alebo manitol a u gravidných žien. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Copaxone sa má podávať iba subkutánne. Copaxone sa nemá podávať intravenózne alebo intramuskulárne. Liečba Copaxonom sa musí začať pod dohľadom neurológa alebo lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou MS. Ošetrojúci lekár musí pacientovi vysvetliť, že v priebehu pár minút po podaní injekcie Copaxonu sa môže objaviť niektorá z nasledujúcich reakcií: vazodilatácia (návaly), bolesť na hrudi, dyspnoe, palpitácie alebo tachykardia. Väčšina týchto symptómov trvá krátko a vymizne spontánne bez následkov. U pacientov so zhoršenou renálnou funkciou musia byť počas liečby Copaxonom monitorované renálne funkcie. **Liekové a iné interakcie:** Interakcie Copaxonu s inými liekmi neboli oficiálne hodnotené. Informácie o interakcii s interferónom beta nie sú dostupné. **Gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití glatirameracetátu u gravidných žien. Počas liečby týmto liekom musí byť vzážené použitie kontraceptív. Laktácia: Údaje o vylučovaní glatirameracetátu, jeho metabolitov alebo protilátok do materského mlieka nie sú k dispozícii. Má sa zväziť relatívny pomer rizika a prínosu pre matku a dieťa. **Nežiaduce účinky:** Reakcie v mieste vpichu sú najčastejšie sa vyskytujúce nežiaducimi reakciami. Najčastejšie hlásené reakcie v mieste vpichu boli erytém, bolesť, zhrubnutie kože, svrbenie, edém, zápal a precitlivosť. Reakcia spojená s minimálne jedným alebo s viacerými z nasledujúcich príznakov: vazodilatácia, bolesť na hrudníku, dýchavica, palpitácia alebo tachykardia bola popísaná ako bezprostredná postinjekčná reakcia. Ďalšie hlásené veľmi časté nežiaduce účinky boli zápcha, nauzea, hnačka, artritída, úzkosť, depresia, influenza, závrat, bolesť hlavy, hypertenzia, potenie, vyrážka, bolesť k bov, bolesť chrbta, asténia. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2°C-8°C). Neuchovávať v mrazničke. Pokiaľ predplnené striekačky nemôžu byť uchovávané v chladničke, môžu byť jedenkrát uchovávané pri izbovej teplote (15°C-25°C), počas 1 mesiaca. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI:** Teva Pharmaceuticals CR s.r.o., Praha, Česká republika. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Február 2009. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku, alebo ju získate na adrese: TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava., tel.: +421 2 57 26 79 11, fax: +421 2 57 26 79 19, www.teva.sk Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

Konajte dnes pre lepší zajtrajšok

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Teslova 26, 821 02 Bratislava., tel.: +421 2 57 26 79 11

fax: +421 2 57 26 79 19, www.teva.sk

SK/CPX/13/0010



COPAXONE
(glatiramer acetate)

TEVA

ALERGICKÉ OCHORENIA KOŽE

MUDr. Jana Nemšovská

Dermatovenerologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Kožný povrch má v priemere plochu 1,5 – 2 m² a hmotnosť kože predstavuje asi 10 % telesnej hmotnosti. Koža je tak jedným z najväčších orgánov ľudského tela. Skladá sa z troch základných častí: epidermis, dermis a tela subcutanea. Plní úlohu hraničného orgánu, oddeľujúceho vonkajšie a vnútorné prostredie. Okrem bariérovej funkcie má aj sekrečnú, metabolickú, regulačnú, senzorickú, depotnú a v neposlednom rade aj imunologickú funkciu. Koža je vzhľadom k frekvencii kontaktu s antigénmi vonkajšieho prostredia významným a aj najväčším imunologickým orgánom. Na početné podnety odpovedá fyziologickými aj patologickými imunitnými reakciami. Pri alergii dochádza vplyvom súhry vonkajších a vnútorných faktorov k neprimerane vystupňovanej obrannej reakcii na rozličné antigény. Tieto hypersenzitívne reakcie majú v dermatológii vzhľadom na ich závažnosť a počet výskytu veľký význam (až 80 % všetkých alergií sa odohráva na koži a slizniciach).



Imunitné reakcie pri alergii sú, rovnako ako fyziologické, humorálne alebo bunkové. Podľa klasickej klasifikácie Coombsa a Gela sa delia do štyroch typov, ale v praxi sa veľmi často navzájom prelínajú. Pri **reakcii včasnej precitlivenosti** (I. typ) dominuje aktivácia Th2 lymfocytov, produkujúcich typic-

ké cytokíny (IL-4,5) stimulujúce tvorbu protilátok prevažne triedy IgE (stav atopie). Pri prvom stretnutí s alergénom dochádza k senzibilizácii pacienta (tvorba príslušných IgE a ich naviazanie na bazofily a mastocyty). Po opakovanom kontakte môže dôjsť k premosteniu molekúl IgE na povrchu týchto buniek a k okamžitému uvoľneniu mediátorov, ktoré je nasledované tvorbou metabolitov kyseliny arachidónovej. Klinické príznaky prebiehajú pod obrazom konjunktivitídy, astmy, urtikárie, Quinckeho edému alebo anafylaktického šoku. Môžu ich vyvolať niektoré potravinové a liekové alergie, alergia na bodnutie hmyzom a čiastočne aj atopická dermatitída.

Pri **cytotoxickej reakcii** (II. typ) sa uplatňujú protilátky triedy IgG a IgM, ktoré majú schopnosť viazať komplement, alebo indukovať na protilátkach závislú bunkovú cytotoxicitu. Antigén je naviazaný na membráne cirkulujúcich buniek. Patrí sem napr. hemolytická anémia vyvolaná liekmi, polieková purpura. Variantom tejto reakcie je pôsobenie funkčne interferujúcich protilátok, ktoré na cieľové štruktúry nepôsobia cytotoxicky, ale inhibične alebo stimulačne. V niektorých literatúrach je tento typ reakcie označovaný ako V. typ (tzv. funkčne interferujúci). Príkladom môže byť antifosfolipidový syndróm.

Pri **imunokomplexovej reakcii** (III. typ) tvorí protilátka s antigénom imunokomplexy, ktoré sa môžu ukladať v tkanivách. Následne dochádza k aktivácii komplementu, indukcii zápalu a poškodeniu postihnutého tkaniva. Typickým príkladom je vaskulitída, niektoré urtikariálne reakcie, erythema nodosum.

Pri **precitlivenosti neskorého typu** (IV. typ) nie sú sprostredkovateľom protilátky, ale senzibilizované T-lymfocyty. Pri tuberkulínovom type môžu byť antigénmi napríklad intracelulárne baktérie alebo lieky, ide väčšinou o ťažšie spracovateľné antigény a reakcia môže viesť až k tvorbe granulómov. Na koži sa prejavuje ako exantém (skarlatiniformný, morbiliformný...), erythema nodosum či fix-

ný liekový exantém. Pri ekzémovom type sa aktivujú cytotoxické lymfocyty, ktoré lyzujú cieľové bunky. Typickým príkladom je kontaktný ekzém. Oba typy reakcií sa môžu navzájom kombinovať.

KONTAKTNÝ EKZÉM (ECZEMA CONTACTUM)

Je neinfekčná zápalová dermatóza, s maximom zmien v epidermis a korii. Má pestrý, ale veľmi charakteristický klinický obraz so sklonom k recidívam a chronicke. Kontaktný ekzém môže prebiehať akútne, subakútne alebo chronicky v závislosti od vlastností alergénu, frekvencie expozície a funkčnosti imunitného systému. Pri akútnom priebehu dominujú exudatívno-zápalové prejavy: erytém, edém, vezikuly, krusty, pri chronickom priebehu proliferatívno-zápalové prejavy: erytém, deskvamácia, lichenifikácia. Pre prejavy je charakteristický evolutívny polymorfizmus (eflorescencie sa vysievajú postupne, a tak sa vedľa seba nachádzajú prejavy v rôznom stupni vývoja), neostre ohraničenie, nie sú viazané na miesto kontaktu s alergénom a ich intenzita nezávisí od koncentrácie a dĺžky pôsobenia alergénu.

ETIOPATOGENÉZA

Vývoj kontaktného alergického ekzému prebieha v dvoch fázach: indukčnej a efektorovej. V **indukčnej fáze** sú alergény rozpoznávané Langerhansovými bunkami, ktorých úlohou je zachytávať cudzorodé častice, prezentovať ich špecifickým receptorom T-lymfocytov a asistovať im pri rozhodovaní o type a kalibri adaptívnej imunitnej odpovede. Vznikajú alergén špecifické pamäťové T-bunkové klony, ktoré sú buď CD4+ (pomocné-Th) alebo CD8+ (cytotoxické-Tc). Fáza senzibilizácie trvá 5-7 dní (až niekoľko týždňov) a končí vycestovaním alergén špecifických efektorových buniek do kože. **Efektorová fáza** u senzibilizovaných osôb nastáva v priebehu 24 hodín. Na vyvolanie ekzémových prejavov u senzibilizovaného človeka stačí veľmi malé množstvo alergénu, pričom intenzita klinických prejavov nezávisí od jeho koncentrácie. Oblasť kože, na ktorej došlo k spusteniu alergickej zápalovej reakcie, nemusí byť totožná s oblasťou prvého kontaktu. Daná molekula sa opätovne spojí s membránovými receptormi na Langerhansovej bunke (príp. makrofágoch, mastocytoch, keratinocytoch), prebehne antigén prezentácia a antigén je rozpoznávaný receptormi alergén špecifických pomocných T-buniek, ktoré pohotovo proliferujú a uvoľňujú prozápalové cytokíny. Následne sa aktivujú makrofágy a cytotoxické bunky s cieľom odstrániť antigén.

Acne Vulgaris



Eucerin® DermaPURIFYER

Unikátna kombinácia účinných látok potláča 4 faktory akné: hyperkeratóza, seborrhea, mikrobiálne osídlenie a zápalové procesy.



Účinné látky: kyselina mliečna, L-karnitín, dekandiol, licochalcon.

Intenzívny hydratačný denný krém DermaPURIFYER: intenzívne hydratuje pleť a predchádza jej vysušaniu vplyvom dermatologickej liečby akné. Pôsobí antibakteriálne a protizápalovo. Upokojuje podráždenú pleť. SPF 30 + UVA ochrana chráni pleť pred UV žiarením. Bez olejových zložiek a parfumácie.

Hydratačný nočný krém DermaPURIFYER: efektívne predchádza vzniku komedónov. Podporuje pleti vlastnú regeneráciu počas noci. Bez olejových zložiek.

Sérum DermaPURIFYER: zloženie s koncentrovanou kyselinou mliečnou pôsobí antibakteriálne a zabraňuje vzniku komedónov. Bez olejových zložiek a konzervačných látok.

Klinické testy preukázali vysokú účinnosť a kožnú znášanlivosť. Ideálne ako komplementárna starostlivosť pri dermatologickej liečbe akné.

Eucerin®

MEDICÍNSKA STAROSTLIVOSŤ PRE KRÁSNU PLEŤ



DIAGNOSTIKA

Z pohľadu prognózy ochorenia je veľmi dôležitá včasná diagnostika príčin kontaktného ekzému. Jej úspech je založený na odhalení kontaktného alergénu, čo umožňuje podrobnú anamnézu, posúdenie klinického obrazu a epikutánne testy. Epikutánne testy slúžia na potvrdenie predpokladaného, prípadne zistenie neznámeho alergénu, a sú v súčasnosti tzv. „zlatým štandardom“ diagnostiky. Ich senzitivita sa odhaduje na 70 – 80 %. Kontaktné alergény najčastejšie sa vyskytujú v určitej geografickej oblasti bývajú na základe odporúčenia medzinárodnej expertnej skupiny zaradené do tzv. štandardnej (rutinnej) sady epikutánnych testov. Jej využitie je indikované ako skriningová metóda u tých pacientov, u ktorých ani podrobná anamnéza neumožnila presnejšie ohraničiť skupinu možných vyvolávajúcich faktorov ekzému. Naproti tomu, testovanie s alergénmi zo špecifického prostredia pacienta významne zvyšuje pravdepodobnosť identifikovania príčiny jeho ťažkostí. Výrobcovia alergénov dodávajú okrem štandardnej sady aj množstvo alergénov zoskupených do sérií podľa špecifických oblastí ľudskej činnosti, resp. prostredia (kozmetika, dentálne materiály, rastliny, fotoalergény a mnohé ďalšie). Pri klasických tzv. zatvorených epikutánnych testoch je testovaná látka, inkorporovaná do vhodného vehikula v správnej koncentrácii, aplikovaná na zdravú kožu, prekrytá a ponechaná 48 hodín, keď sa testy odstránia, prebehne prvé hodnotenie a po ďalších 24 hodinách druhé (väčšinou záverečné) hodnotenie. Intenzita reakcií sa hodnotí krížikmi: erytém (+), papula alebo edém (++) , vezikuly bez/s mokvaním (+++). Modifikáciou je otvorený, skarifikačný, fotosenzibilizačný a ionoforetický epikutánny test. In vitro testy (LTT, ELISA) sa v bežnej praxi nepoužívajú. Ich výhodou je síce možnosť objektívneho vyhodnotenia, nevyžadujú ani kontakt pacienta so senzibilizujúcimi substanciami, na druhej strane, nedostatočná senzitivita a/alebo špecifickosť zatiaľ bránia ich rutinnému využitiu v praxi a slúžia skôr na vedecké účely.

TERAPIA

Jedinou etiologickou liečbou kontaktného ekzému je eliminácia kontaktu s vyvolávajúcou látkou. Pri dôkaze klinicky relevantnej precitlivenosti je potrebné pacientovi vysvetliť podstatu jeho ochorenia a poučiť ho o nutnosti na maximálnu možnú mieru obmedziť a ideálne celkom vylúčiť kontakt s príslušným alergénom. Pre bežné alergény sú k dispozícii letáčky s najčastejšími oblasťami ich výskytu. Z preventívneho hľadiska je ďalej dôležité obnovenie poškodených bariérových funkcií kože: preventívnu starostlivosťou o suchú kožu (používanie hydratačných krémov, syndetov, olejových kúpeľov a pod.) a vyhýbaním sa kontaktu s iritačne pôsobiacimi látkami, ako sú mydlá, detergenty, rozpúšťadlá, vzhľadom na to, že iritačná dermatitída výrazne zvyšuje možnosť následnej kontaktnej senzibilizácie. Lokálna aj systémová liečba je len symptomatická. V akútnej fáze s mokvaním sú najúčinnnejšie obklady (tanín, hypermangán, sol. Jarish, roztoky organických farieb), neskôr možno aplikovať lotiá, krémy a masti. Využíva sa protizápalový a imunosupresívny účinok topických kortikosteroidov. Odporúča sa začať s veľmi účinnými fluorovanými preparátmi (betametazón), potom prejsť na stredne a slabšie účinné (triamcinolón, hydrokortizón). V prípade impetiginizácie prejavov sa odporúča ich kombinácia s antibiotikami. Pri chronických formách sa osvedčuje kombinácia masťových foriem kortikosteroidových extern s ichtamolom, prípadne dechtovými prípravkami. Objavujú sa aj správy o úspešnom použití lokálnych imunomodulátorov. Celkovo možno podávať antihistaminiká, tie síce nezasahujú do patogenetických prejavov kontaktného ekzému, tlmia však pruritus sprevádzajúci ochorenie. U rozsiahlych akútnych výsevov sú krátkodobo indikované systémové kortikosteroidy (prednizón, triamcinolón), len na zvládnutie najhoršieho obdobia. Pri rozsiahlej impetigini-

zácii sú na mieste celkové antibiotiká podľa citlivosti. Pri torpidných prejavoch sa s úspechom používa celková terapia retinoidmi (Allitretinoin).

Spektrum najčastejších kontaktných alergénov sa v priebehu času mení, je do istej miery odrazom životného štýlu a životnej úrovne spoločnosti. Najčastejší aktuálny kontaktný alergén v ženskej populácii je **nikel**. K senzibilizácii vedie najmä nosenie ozdobných predmetov z bižutérie (hoci je obsiahnutý aj v zlate a striebre) a predmety dennej potreby (mobily, euro-mince). Ekzém má často chronický alebo exacerbujúci priebeh, lebo nikel sa vyskytuje ubikvitérne. Alergénom číslo jeden je u mužskej populácie v európskych krajinách **chróm**. Zdrojom senzibilizácie býva najčastejšie cement. K výrobe kozmetických prípravkov sa používa okolo 8 000 látok, z nich sú príčinou senzibilizácie najčastejšie **vonné substancie a konzervačné látky** (parabény, kathonCG, quaternium 15). Zodovedajú za asi 10 % prípadov kontaktných ekzémov. Vo farbách na vlasy je najčastejším alergénom **parafenyléndiamín**. Paradoxne býva častejšie postihnutá tvár a krk ako kapilícium. Nezriedka sú príčinou kontaktného ekzému **predmety z gumy a gumárenské chemikálie**. Vlastné alergény sú najčastejšie antioxidanty a akcelerátory vulkanizácie. Precitlivenosť na latex a dithiokarbamidán zinočnatý obsiahnutý v chirurgických rukaviciach je spolu s precitlivenosťou na dezinfekčné prostriedky najčastejšou príčinou profesionálnych kožných ochorení v zdravotníctve. Medzi veľmi časté kontaktné alergény patrí v poslednej dobe **ketoprofén**, ktorý je súčasťou antiflogistických extern (Ketonal krém, Fastum gel). Môže ísť o jednoduchú kontaktnú senzibilizáciu, alebo o fotosenzibilizáciu. Častými alergénmi sú stále **lanolín**, obsiahnutý v kozmetických prostriedkoch a v celej rade lokálne aplikovaných liekov a **peruánsky balzam**, ktorý je súčasťou extern používaných na čistenie vredov predkolenia a na podporu granulácie. Z antibiotík má najväčší senzibilizačný potenciál **neomycín**.

Kontaktný ekzém predstavuje celosvetovo spolu s kontaktnou dermatitídou (nealergické kožné procesy vznikajúce následkom priameho poškodenia kože chemickými alebo fyzikálnymi noxami) 20 % všetkých pacientov v ambulanciách dermatológov. Medzi kožnými ochoreniami z povolania je najčastejším ochorením, predstavuje až 80 % všetkých hlásených profesionálnych dermatóz. Prognóza závisí od včasnej diagnostiky vyvolávajúceho alergénu na základe anamnézy potvrdennej epikutánnymi testami. Nové expozície zvyšujú riziko recidív a chronickejšie a často rozšírenie monovalentnej alergie na polyvalentnú.

LITERATÚRA

1. Barták, P.: Alergická kontaktná dermatitída, Referátový výber z dermatovenerologie – špeciál, 3/2006, 48, s.18-19.
2. Buchvald, D., Lundeberg, L.: Diagnostika kontaktného ekzému in vitro – vyšetrenie mononukleárných buniek periférnej krvi pacientov s kontaktnou precitlivenosťou na nikel lymfocytotransformačným testom a metódou ELISA na stanovenie interleukínu IL-5, Česko-slovenská dermatologie, 1/2008, 83, s.16-24.
3. Cavelier, C., Foussereau J.: Kontakallergie gegen Metalle und deren Salze. Teil I: Chrom und Chromate. Dermatosen in Beruf und Umwelt 43, 3/2005, s.100-112.
4. Cavelier, C., Foussereau J.: Kontakallergie gegen Metalle und deren Salze. Teil II: Nickel, Kobalt, Quecksilber und Palladium. Dermatosen in Beruf und Umwelt 43, 4/2005, s.152-162.
5. Češka, R. a kolekt.: Interna, Triton, Praha, 2010.
6. Dastychová, E.: Aktuální kontaktní alergeny. Referátový výber z dermatovenerologie – špeciál, 3/2006, 48, s.37-50.
7. Dastychová, E.: Kontaktní alergeny jako příčiny vzniku ekzému. Dermatológia pre prax, 2/2008, 2, s.60-65.
8. Mozzanica, N., Pucci, M., Pigatto, P.: Contact allergy from ketoprofen. Contact Dermatitis 17, 1987, 325-326.
9. Štork, J. et al.: Dermatovenerologie, Galén, Karolinum, Praha, 2008.

SÚČASNÝ POHĽAD NA LIEČBU CHRONICKÝCH CYSTITÍD

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Dňa 26. 4. t.r. sa uskutočnil seminár pre urológov zameraný na liečbu infekcií močových ciest s ohľadom na význam a možné terapeutické ovplyvnenie glykoproteínovej/proteoglykánovej vrstvy vonkajších buniek urotelu. Nasledujúci text spracovaný našou odbornou redakciou sumarizuje hlavné postrehy z tejto akcie v kontexte existujúcej klinickej praxe.

Vnútrná stena močového mechúra je vystlaná zvláštnym typom epitelu, známym ako prechodný epitel, urotel. Pri prázdnom močovom mechúre sa tvorený 4-8 vrstvami kubických buniek, pri naplnenom mechúre sa bunky pretiahnu a sploštia, výsledkom sú 2-4 vrstvy dlaždicovitých buniek.

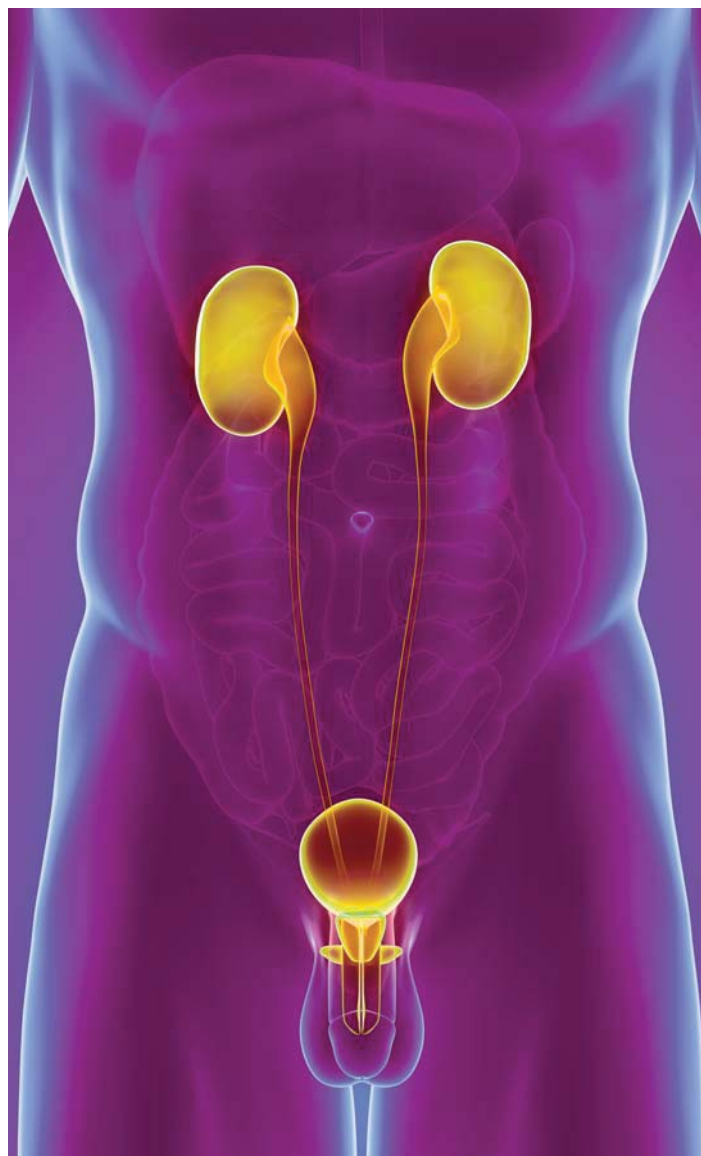
Epitelovým bunkami sa vytvára zvonku uložená vrstva glykoproteínov a proteoglykánov (GAG), ktorá predstavuje nepriepustnú, ochrannú (okrem iného zabraňuje adhézii uropatogénov) a neutralizujúcu bariéru proti toxickým a dráždivým látkam prítomným v moči. GAG pozostáva jednak zo zložky nesulfátovanej (kyselina hyalurónová) a zložky sulfátovanej (chondroitín sulfát, dermatan sulfát, keratan sulfát, heparan sulfát a heparín). Narušenie vrstvy GAG tak má úplne zásadnú úlohu pri rozvoji dysfunkcie urotelu i hlbších vrstiev steny močového mechúra, lebo je okrem iného sprevádzané vyšším prienikom draslíkových iontov k epitelu s následnou aktiváciou mastocytov a uvoľnením najrôznejších mediátorov zápalu¹.

Poškodenie GAG vrstvy spúšťa kaskádu zložitých patologických procesov, ktoré možno farmakologicky ovplyvniť len veľmi ťažko. Klinickými korelátmi jej poškodenia je predovšetkým zvýšená bolesť v panvovej oblasti, vyššia frekvencia močenia, zvýšená senzitivita močového mechúra a prirodzene aj zvýšená náchylnosť voči infekciám.

Urotel však našťastie disponuje schopnosťou aspoň čiastočnej regenerácie tejto vrstvy do 72. hodín. Terapeuticky je však dnes už možné cieľne intravezikálne aplikovať exogénnu GAG s podporou vzniku novej povrchovej vrstvy. Za týmto účelom sa môže využiť dimethylsulfoxid (DMSO), heparín, kyselina hyalurónová alebo chondroitín sulfát, pričom posledne dve menované látky sú k dispozícii aj na Slovensku.

Hlavnou súčasťou GAG je kyselina hyalurónová (HA). Významne podporuje obnovu GAG vrstvy a regeneráciu urotelu, reguluje proliferáciu fibroblastov a endotelových buniek, znižuje priepustnosť urotelu, inhibuje aktiváciu leukocytov blokovaním receptora pre ICAM-1 (CD54) na ich povrchu, inhibuje migráciu a agregáciu leukocytov, znižuje adhérenciu baktérií na povrchu urotelu, ovplyvňuje prirodzený mechanizmus obrany voči invadujúcej *E. coli* (účinnok trvá 7 dní) a zabraňuje adhérencii imunokomplexov na polymorfonukleárne bunky. Chondroitín sulfát (CS) tvorí asi 1/3 GAG vrstvy a výrazne sa podieľa na zvýšení účinku HA v regenerácii urotelu močového mechúra.

V zásade platí, že je možné podávať jedno- alebo viaczložkové prípravky, pričom dôležitá nie je len koncentrácia obsiahnutých látok, ale aj instilovaný objem. Prípravky dostupné na Slovensku (tabuľka 1) majú status zdravotníckej pomôcky s preskripčným obmedzením na urológov, pričom je možné predpísať jednu liečebnú kúru (t.j. 6 instilácií) na 3 me-



siace. Poistovňa liečbu hradí ako zdravotnícky prostriedok podávaný v rámci ambulantnej starostlivosti. Aplikáciu treba vykonávať za aseptických podmienok a pozvoľna tak, aby sa predišlo novej ascendentnej infekcii. Prudké naplnenie močového mechúra by takisto mohlo viesť k bolesti alebo k jeho nechcenému vyprázdneniu.



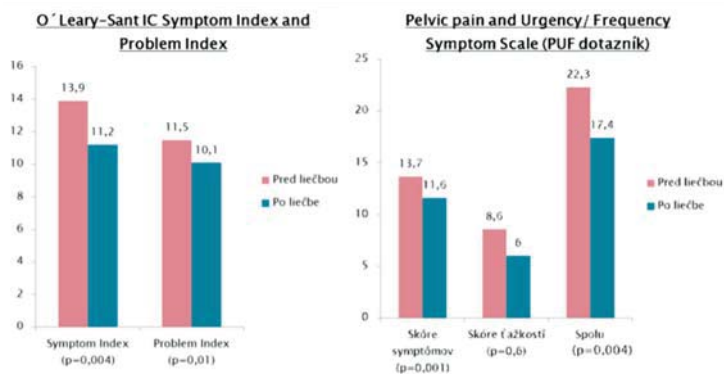
Tabuľka 1. Dostupné prípravky na slovenskom trhu

Produkt	Kyselina hyaluronová	Chondroitín sulfát	Objem roztoku
Cystistat	0,08% roztok	Nie	50 ml
Ialuril	2% roztok	1,6% roztok	50 ml
Uropol	Nie	1,6% roztok	20 ml

Možných príčin poškodenia GAG vrstvy je celé množstvo. Okrem opakovaných infekcií, ide napr. o dysfunkciu panvového dna, autoimunitné ochorenie, primárne neurogénny zápal, protinádorovú liečbu (chemo- a/aľebo rádioterapia) alebo poranenie močového mechúra. Na úrovni nozologických jednotiek je narušenie GAG preukázané pri traumatickej cystitíde, postradiačnej cystitíde, cystitíde vyvolanej podávaním cytostatík (epirubicín, mitomycín C, BCG-vakcína a i.), recidivujúcej bakteriálnej cystitíde alebo syndróme bolestivého mechúra (PBS/IC).

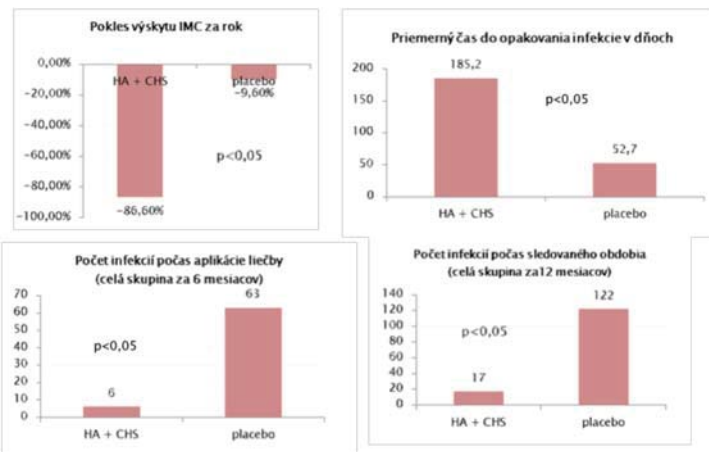
Kombinácia HA + CS (20 týždňov: 1 instilácia/týždeň; následne 3 mesiace á 1 instilácia/mesiac u žien trpiacich PBS/IC (n = 23) viedla k 10% zníženiu počtu močenie za deň, čo sprevádzal zvýšený priemerný objem čiastkových mikcií o 33 % v porovnaní so stavom pred liečbou. Zrejmy bol aj priaznivý dopad na kvalitu života chorých – obrázok 1².

Obrázok 1. Vplyv instilácie HA + CS na kvalitu života chorých s PBS/IC



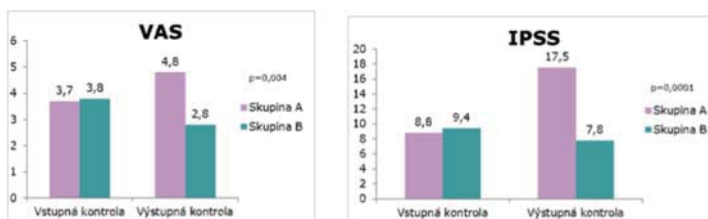
Účinnosť kombinácie HA+ CS v prevencii rekurentných infekcií močových ciest (IMC) bola overená v prospektívnej randomizovanej a dvojito zaslepanej štúdií (n = 57) s aplikáciou 1-krát týždenne po 1. mesiaci a ďalej mesačne počas 5. mesiacov. Ročná frekvencia IMC sa počas 1-ročného sledovania znížila v porovnaní s placebom o plných 77 % (p = 0,000 2) a priemerná doba rekurencie sa významne predĺžila, 52,7 dní (placebo) vs. 185,2 dni (p < 0,001) – obrázok 2. Celkové symptómy a rovnako tak aj kvalita života boli výrazne lepšie v porovnaní s placebom, a to bez toho, aby sa počas liečby objavil aspoň jediný prípad závažnej nežiaducej príhody³.

Obrázok 2. Účinnosť HA + CS u recidivujúcich IMC



Fixná kombinácia sa zistila ako účinná aj v antitumoróznej liečbe pri intravezikálne aplikovanej vakcíne BCG (n = 24), keď v porovnaní s kontrolným ramenom chorých bez tejto kombinácie došlo k významnému poklesu hodnôt IPSS a VAS – obrázok 3⁴.

Obrázok 3. Účinnosť HA + CS pri cystitíde vyvolanej chemoterapiou



Vlastné skúsenosti s instilačnou liečbou GAG sú aj medzi slovenskými urológmi. V súbore 60 chorých (95 % ženy) sa vyššie uvedená kombinácia podľa dávkovacej schémy 4 + 2 + 1 využila v liečbe uvedených ochorení: recidivujúca cystitída (53,3 %), PBS/IC (31,7 %), postradiačnej cystitída (11,7 %) a antitumorózna cystitída (3,3 %). Účinnosť i znášanlivosť liečby hodnotená pacientmi a/aľebo ošetroujúcimi lekármí sa hodnotila prevažne ako výborná alebo dobrá s výrazným zlepšením prakticky vo všetkých hodnotených parametroch (priemerný počet mikcií, priemerný objem moču, bolesť, urgencia, kvalita života a i.). V prípade recidivujúcich cystitíd došlo k významnému poklesu počtu opakovaných infekcií.

LITERATÚRA

- De Vita D, Antell H, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid with or without chondroitin sulfate for recurrent bacterial cystitis in adult women: a meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2013; 24(4): 545-52.
- Cervigni, M. et al.: A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. *Int Urogynecol J.* 2008; 19: 943-947.
- Damiano R. et al.: Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: A placebo-controlled randomised trial. *European Urology.* 2011; 59: 645-651.
- Vincenzo L.M. et al.: Intravesical administration of hyaluronic acid plus chondroitin sulphate to reduce local BCG toxicity: A randomized prospective pilot study. *EAU Annual Congress, Milan 2013.*



Roztok 1000 mg chondroitín sulfátu a 800 mg kyseliny hyaluronovej na obnovu glykozaminoglykánovej vrstvy močového mechúra podávaný intravezikálne.

Indikovaný pri obnove vrstiev glykozaminoglykánov mechúra v prípadoch, v ktorých ubúdanie týchto vrstiev môže spôsobovať časté a chronické ťažkosti; cystitídy rôzneho pôvodu, ako sú napríklad:

- syndróm mechúrovej bolesti / intersticiálna cystitída
- recidivujúca cystitída spôsobená infekciami
- cystitída spôsobená antitumorálnymi liekmi
- cystitída vyvolaná radiáciou
- traumatická cystitída



IALURIL® Návod na použitie:

Popis: Sterilný roztok hyaluronátu sodného (1,6% – 800 mg/ 50 ml) a chondroitín sulfátu sodného (2% – 1g/50 ml) na intravezikálne kvapkanie. Sterilné – iba na jednorazové použitie.

Terapeutické indikácie: IALURIL® je indikovaný pri obnove vrstiev glykozaminoglykánov (GAGs) mechúra (urothelium) v prípadoch, v ktorých ubúdanie týchto vrstiev môže spôsobovať časté a chronické ťažkosti (ako

napríklad cystitídy rozličného pôvodu). Je indikovaný aj v prípadoch, v ktorých sa k ubúdaniu vrstiev GAGs pridružujú formy chronického zápalu. **Zloženie:** 50 ml fľaštička obsahuje vodu, chlorid vápenatý, sodnú soľ kyseliny hyaluronovej, chondroitín sulfát sodný.

Frekvencia používania: Aplikovať obsah 1 fľaštičky nasledovne: 1x týždenne počas prvého mesiaca, 1x za dva týždne počas druhého mesiaca a v nasledujúcich mesiacoch 1x me-

sačne do trvalého odznenia príznakov ochorenia.

Upozornenia: Podávanie prípravku cez katéter môže vykonávať iba kvalifikovaný personál pri kontrolovanej sterilite a jemne. Len na jednorazové použitie, po otvorení ihneď použiť. Uchovávať pri teplote 0 až 25°C. Interakcie: doteraz neboli zistené.

Kontraindikácie: Neboli zistené. Nepoužívať v prípadoch so známou hypersenzibilitou na niektorú zložku prípravku.

Vedľajšie účinky: Neboli zistené. Zdravotnícka pomôcka. Výdaj zdravotníckej pomôcky je viazaný na lekársky predpis. IALURIL® je kategorizovaný ako zdravotnícka pomôcka podávaná pri ambulantnej starostlivosti v ambulancii lekára (typ A). Pred predpísaním zdravotníckej pomôcky sa oboznáňte s úplným znením návodu na použitie zdrav. pomôcky.

Posledná revízia textu: december 2010. Informácia pre zdravotníckych pracovníkov.

LIEČBA FUNKČNÝCH PORÚCH TRÁVIACEHO TRAKTU V PRAXI GASTROENTEROLÓGA

MUDr. Jozef Klucho GASTROENTEROLÓG s.r.o., Nové Zámky

S funkčnými poruchami tráviaceho traktu sa gastroenterológ stretáva pomerne často. Vo vekovej skupine do 30 rokov sa ich výskyt odhaduje na 30-50 %. Ich diagnostika je náročná, pretože mnohokrát vyžaduje nielen veľa času a energie vyšetrujúceho, ale i finančne náročné vyšetrovacie metódy.

Nakoľko klasifikácii funkčných porúch tráviaceho traktu sme sa venovali v jednom z predošlých čísel tohto periodika (2/2012), v tomto článku sa budeme venovať prevažne ich liečbe, ktorá z tejto klasifikácie vychádza.

I. ETIOLÓGIA FUNKČNEJ DYSPEPSIE

Je multifaktoriálna. Na jednom z popredných miest, kde bola dokázaná príčinná súvislosť medzi vznikom funkčných porúch je stres a súčasný životný štýl v industriálnych krajinách, ktorý sa vyznačuje nepravidelnou konzumáciou často nezdravej stravy, prijímanej v časovom strese alebo v nesprávnom období dňa. Nezanedbateľnú úlohu vo vzniku a trvaní funkčnej dyspepsie zohrávajú aj tzv. psychosociálne faktory, domáce a pracovné prostredie, ľudské vzťahy a stres. Do príčinnej súvislosti s funkčnou žalúdočnou dyspepsiou sa dáva aj chronická gastritída, zapríčinená infekciou *Helicobacter pylori*.

II. KLASIFIKÁCIA FUNKČNÝCH PORÚCH TRÁVIACEHO TRAKTU

Vychádza z tzv. Rímskych kritérií (Rome III. 2006). Tu uvádzame len ich stručnú podobu, ktorá je vhodná pre potreby tohto článku.

Funkčné poruchy činnosti pažeráka

1. Funkčné pálenie v hrudníku – retrosternálna páľivá bolesť.
2. Funkčná bolesť v hrudníku s predpokladanou príčinou v pažeráku – bolesť alebo diskomfort v strednej časti hrudnej kosti, ktorý nemá charakter pálenia v hrudníku.
3. Funkčná dysfágia – sťažené hltanie tekutej alebo tuhej stravy.
4. Globus – hovorí sa mu aj globus hystericus. Ide o trvalý alebo intermitentný nebolestivý pocit cudzieho telesa v hrdle, objavujúci sa medzi jedlami, bez pocitu dysfágie alebo odynofágie. Ak chceme ťažkosti pacienta v oblasti pažeráka považovať za funkčné, musia byť prítomné bez dôkazu gastroezofageálneho refluxu alebo histopatologických zmien, ktoré by vysvetľovali poruchu motility pažeráka.

Funkčná žalúdočno-dvanástniková dyspepsia

V minulosti nazývaná aj „non-ulcer dyspepsia“. Tento názov vyjadroval, že ide o ochorenie funkčného charakteru „bez nálezu vredu“ v hornej časti tráviacej trubice. Prejavuje sa prítomnosťou aspoň jedného z týchto príznakov, bez prítomnosti organickeho ochorenia, ktoré by vysvetľovalo uvedené ťažkosti:

- nepríjemný pocit plnosti po jedle,
- pocit skorej sýtosti,
- bolesť v nadbrušku,
- pálenie v nadbrušku.

Funkčné črevné poruchy

Syndróm dráždivého hrubého čreva sa vyznačuje návratnou brušnou bolesťou alebo diskomfortom, vyskytujúcim sa minimálne tri dni v me-

siaci, v ostatných troch mesiacoch, združený s dvomi alebo viacerými nasledujúcimi charakteristikami:

- zlepšenie stavu po vyprázdnení stolice,
- začiatok ochorenia viazaný na zmeny frekvencie vyprázdňovania stolice,
- začiatok ochorenia viazaný na zmeny konzistencie stolice.

K funkčným črevným poruchám podľa Rímskej klasifikácie ešte patria:

Funkčné nafukovanie

Funkčná zápcha

Funkčná hnačka

Nešpecifikovaná funkčná črevná porucha.

Ďalšie funkčné poruchy podľa tejto klasifikácie sú:

Syndróm funkčnej brušnej bolesti

Funkčné poruchy činnosti žľčníka a Oddiho sfinktera

Funkčné anorektálne poruchy

Funkčné gastrointestinálne poruchy v detstve.

III. PRÍZNAKY FUNKČNÝCH PORÚCH TRÁVIACEHO TRAKTU

Často sa navzájom kombinujú. Príznak, ktorý v symptomatológii prevažuje, sa považuje za vedúci. Ten môže mať v oblasti hornej časti tráviacej trubice charakter „reflux like“, „ulcus like“, alebo „dysmotility like“, prípadne, „non specific“ dyspepsie. Hoci sa v súčasnosti táto klasifikácia už nepoužíva, uvádzame ju pre názornosť predstavy, ktorý príznak u pacienta dominuje. Veľmi častým príznakom býva meteorizmus a flatulencia, či eruktácia. Tieto nemusia pochádzať len z tráviacej trubice, ale môžu mať pôvod aj vo funkčnej poruche činnosti žľčníka alebo Oddiho sfinktera. V popredí môže byť intermitentná bolesť až kolika alebo len pocit sťaženého trávenia, či meteorizmus po prijímaní nevhodnej potravy. Z dolnej časti tráviacej trubice však pochádzajú príznaky, sprevádzajúce funkčnú hnačku alebo zápchu, či pocit nedostatočného vyprázdnenia stolice.

IV. DIAGNOSTIKA FUNKČNÝCH PORÚCH TRÁVIACEHO TRAKTU





Orientuje sa na vylúčenie organickej poruchy. Ak ide skutočne o funkčnú poruchu, laboratórne testy by mali byť v norme, alebo by nemali mať súvis s funkčnou poruchou a vykonané pomocné vyšetrenia by nemali nachádzať žiadnu organickú poruchu. Dokázať objektívnymi vyšetreniami poruchu funkcie tráviacej trubice alebo orgánu, či jeho vývodu, je v každodennej praxi slovenského gastroenterológa veľmi ťažké, ba často až nemožné. Často sa stáva aj na renomovaných pracoviskách, že pacient s funkčnou poruchou z nich odchádza bez relevantných vyšetrení, ktoré by túto funkčnú poruchu dokazovali. Diagnostika sa teda veľmi často deje „per exclusionem“.

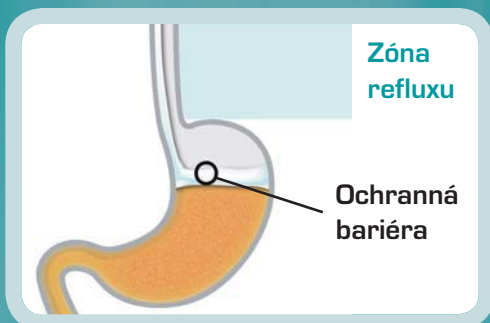
GAVISCON®

1 NAJPREDÁVANEJŠÍ LIEK
NA PÁLENIE ZÁHY
V STREDNEJ A VÝCHODNEJ EURÓPE



Trápi Vašich pacientov pálenie záhy?

-  Gaviscon suspenzia zmierňuje pálivú bolesť spôsobenú pálením záhy **už do 3 minút.**¹
-  Vďaka lieku Gaviscon suspenzia pocíti pacient **úľavu až na 4 hodiny.**²
-  Gaviscon vytvára rýchlu a dlhodobú ochrannú bariéru na povrchu žalúdočného obsahu, a tým účinne **zabraňuje spätnému refluxu do pažeráka.**^{3, 4, 5}
-  Je bezpečný aj pre tehotné a dojčiace ženy.³



1. Strugala et al. The Journal of International medical research 2010, 38: 449-457; 2. Chevrel B. J Int Med Res 1980;8:300-2; 3. SPC liekov Gaviscon; 4. Mandel KG et al. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:669-90; 5. Washington N. Drug Invest 1990;2(1):23-30.

Gaviscon Cool Mint; Gaviscon žuvacie tablety

Zloženie: Gaviscon Cool Mint: každých 10 ml obsahuje 500 mg nátriumalginátu, 267 mg hydrogénuhličitanu sodného a 160 mg uhličitanu vápenatého. Gaviscon žuvacie tablety: každá tableta obsahuje 250 mg nátriumalginátu, 133,5 mg hydrogénuhličitanu sodného a 80 mg uhličitanu vápenatého. Indikácie: Liečba symptómov gastroezofageálneho refluxu, ako je regurgitácia kyseliny, pálenie záhy a porucha trávenia (v súvislosti s refluxom), napríklad po jedle alebo počas gravidity. Dávkovanie a spôsob podávania: Na perorálne použitie. Dospelí a deti vo veku 12 rokov a viac: 10 - 20 ml alebo 2 až 4 tablety po jedle a pred spaním (maximálne 4 x denne). Deti vo veku do 12 rokov: len na základe odporúčania lekára. Starší pacienti: nie sú potrebné žiadne úpravy dávky. Kontraindikácie: Precitlivosť na ktorúkoľvek zo zložiek lieku. Upozornenia: U pacientov s veľmi nízkymi hladinami žalúdočnej kyseliny existuje možnosť zníženej účinnosti liečby. Ak sa symptómy po 7 dňoch nezlepšia, je potrebné znova posúdiť klinický stav. Tento liek sa môže používať počas gravidity a laktácie. Gaviscon Cool Mint: Každých 10 ml obsahuje 141 mg [6,2 mmol] sodíka; toto je potrebné vziať do úvahy u pacientov na diéte s prísne obmedzeným príjmom soli a 160 mg [1,6 mmol] uhličitanu vápenatého; pri liečbe pacientov s hyperkalcémiou, nefrokalcinózou a rekurentnými obličkovými kameňmi obsahujúcimi vápnik je potrebná opatrnosť. Liek obsahuje metylparabén (E 218) a propylparabén (E 216), ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (aj oneskorené). Gaviscon žuvacie tablety: Každá 4-tabletová dávka obsahuje 245 mg sodíka [10,6 mmol]; toto je potrebné vziať do úvahy u pacientov na diéte s prísne obmedzeným príjmom soli a 320 mg uhličitanu vápenatého (3,2 mmol); pri liečbe pacientov s hyperkalcémiou, nefrokalcinózou a rekurentnými obličkovými kameňmi obsahujúcimi vápnik je potrebná opatrnosť. Vzhľadom na obsah aspartámu sa tento liek nemá podávať pacientom s fenylketonúriou. Interakcie: Z dôvodu prítomnosti uhličitanu vápenatého, ktorý pôsobí ako antacidum, je potrebné medzi užitím Gavisconu a podaním iných liekov zväčšit 2-hodinový časový interval. Nežiaduce účinky (NÚ): Veľmi zriedkavo (≤ 1/10 000) sa môžu u pacientov vyvinúť alergické prejavy ako urtikária, bronchospazmus, anafylaktické alebo anafylaktoide reakcie. Dátum revízie textu: September 2012. Voľnopredajný liek. Liek nie je hraďený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

Podrobné informácie získate v súhrne charakteristických vlastností lieku alebo na adrese: Reckitt Benckiser (Czech Republic), spol. s r. o., Atrium, Budova C, Vnohradská 2828/151, 130 00 Praha 3; Tel: +420 227 110 141. Dátum vypracovania materiálu: máj 2012.

 **Reckitt
Benckiser**



V. LIEČBA FUNKČNÝCH PORÚCH TRÁVIACEHO TRAKTU

Stratégia liečby funkčných porúch vychádza z poznania, či pacient má alebo nemá bolestivé prejavy funkčnej dyspepsie. Ak ich má, treba ich ovplyvniť ako prvé. Ak sa to podarí, zvyšuje to výrazným spôsobom dôveru pacienta a jeho motiváciu na spoluprácu.

Práve z dôvodu časovej a finančnej náročnosti sa v ostatných rokoch aj v ekonomicky vyspelých krajinách, v mladších vekových skupinách do 30 rokov, ak nie sú prítomné varovné príznaky a už z anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia stav budí podozrenie na funkčnú poruchu, najskôr uplatňuje metóda „test and treat“. Pacient dostane odporúčanie na zmenu životosprávy a na určitý čas symptomatickú liečbu, ktorá by mala byť „šitá na mieru“ a až potom, keď ťažkosti do 7-14 dní neustúpia, sa pristupuje k náročnejším diagnostickým procedúram.

V. a) DIÉTNE A REŽIMOVÉ OPATRENIA

Mali by byť „liekom prvej voľby“ a individuálne. Je vhodné, ak si pacient aspoň 14 dní vedie potravinový denník a zapisuje si potraviny, ktoré mu stav zhoršujú, prípadne ich zloženie. Na základe týchto informácií si potom môže sám zostaviť jedálny lístok. Čo sa však v praxi pri liečbe najviac porušuje, je práve životospráva. Spoliehať sa na to, že pacient bude po opustení ambulancie odporúčania lekára do bodky dodržiavať, je najväčší omyl.

V. b) MEDIKAMENTÓZNA LIEČBA

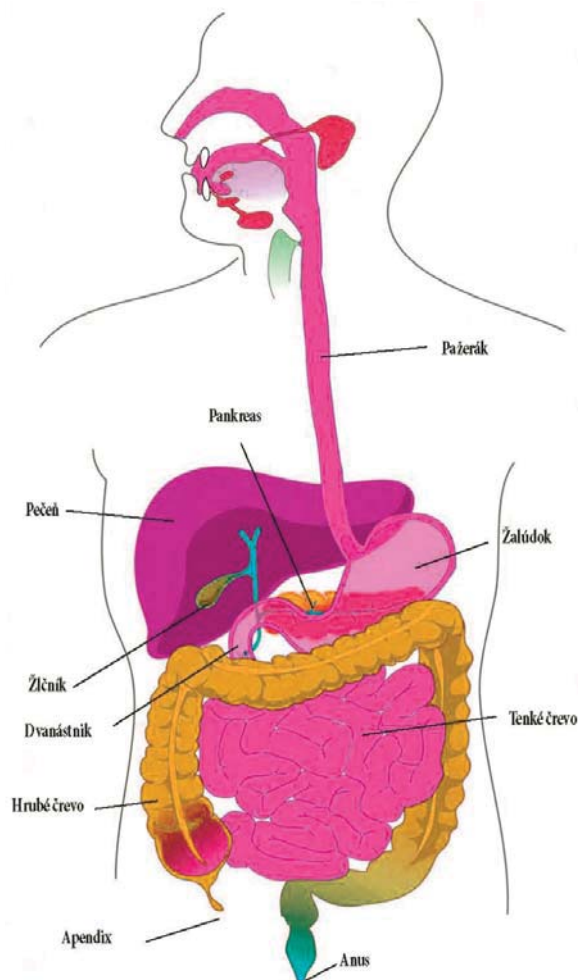
Vychádza z príznakov funkčnej poruchy a opiera sa o anamnézu a nálezy z fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych a pomocných vyšetrení. Stratégia medikamentózne liečby vychádza z vyššie uvedených Rímskych kritérií a vedúceho príznaku.

V nasledujúcom prehľade sú uvedené lieky, ktoré sa pri liečbe funkčných porúch tráviaceho systému používajú najčastejšie, ich možné kombinácie, liekové interakcie a niektoré špeciálne upozornenia pre prax, ktoré pri ich predpisovaní treba brať do úvahy.

1. Antacidá

Všetky sú voľnené do voľného predaja. Ich výhodou je rýchly nástup účinku a prakticky okamžitá úľava od príznakov, vyplývajúcich zo zvýšenej produkcie žalúdočnej kyseliny alebo jej pôsobenia na miestach, kde sa fyziologicky nevyskytuje (napr. v pažeráku). Okrem žalúdočnej kyseliny môžu viazať aj žlč, čím zlepšujú príznaky tzv. duodenogastrického refluxu. Jedinečné spojenie účinku antacidných látok a alginátu môže zabezpečiť rýchlejšie hojenie kyselinou spôsobených ochorení pažeráka (napr. refluxovej ezofagitídy v rámci refluxovej choroby pažeráka), ale i korozívnej ezofagitídy.

Alginát je sodná soľ kyseliny alginovej. Je to látka prírodnej povahy, a teda pre ľudský organizmus neškodná, ktorá po kontakte so žalúdočným obsahom vytvára na jeho povrchu gélový film, ktorý vytvára medzi žalúdkom a pažerákom mechanickú zábranu. Tá zabezpečuje, že do pažeráka sa pri refluxnej epizóde dostáva najprv alginát, ktorý vytvorí na sliznici pažeráka ochranný film, ktorý bráni pôsobeniu kyslého alebo zásaditého refluxátu na sliznicu pažeráka, a tým urýchľuje a zlepšuje hojenie zápalových, resp. korozívnych zmien na sliznici pažeráka, ktoré na nej vznikajú pri gastroezofageálnom refluxe. Podobne pôsobí alginát aj na sliznici žalúdka. Jeho jedinečné spojenie v jednom preparáte s látkami, ktoré viažu už vytvorenú žalúdočnú kyselinu alebo žlč, z neho robí liek, ktorý pôsobí na dvoch



úrovniach. Mechanicky zabraňuje gastroezofageálnemu refluxu a tlmi jeho kyslé alebo zásadité účinky.

Antacidá s alginátom je možné krátkodobo podávať aj tehotným ženám a dojčiacim matkám, pri zohľadnení dávkovania podľa potreby.

2. Blokátory protónovej pumpy (PPI)

Prakticky všetky, na slovenskom farmaceutickom trhu dostupné PPI sú bez preskripčného obmedzenia, niektoré (pantoprazol) dokonca aj vo voľnom predaji. V rámci liekových interakcií je potrebné upozorniť na možné riziká pri súčasnom podávaní PPI a klopidogrelu, antikoagulancií, či atazanaviru, ale i možné zníženie hladiny vitamínu B₁₂ pri dlhodobom užívaní PPI (na toto je potrebné všeobecne pamätať pri užívaní akýchkoľvek liečiv znižujúcich žalúdočnú aciditu). Pri omeprazole a jeho užívaní v tehotnosti a pri dojčení platí to isté, čo pri antacidách. Niektoré PPI obsahujú ako pomocnú látku sójový olej. Nemali by ich teda užívať pacienti alergickí naň alebo na arašidy.

3. Prokinetiká

Majú využitie najmä pri poruchách motility hornej časti tráviacej trubice, môžu mať priaznivé účinky aj na motilitu Oddiho sfinktera alebo črevnú motilitu (itoprid hydrochlorid). Itoprid má vlastnosti inhibítora acetylcholinesterázy a antagonistu dopamínových D₂ receptorov. Má vysoko špecifický účinok na hornú časť tráviacej trubice, ale pritom neovplyvňuje sérovú hladinu gastrínu. Cez hematoencefalickú bariéru preniká len minimálne, takže jeho centrálné nežiaduce účinky sú zanedbateľné. Metabolizovanie itopridu obchádza cytochróm P450, čo by mohlo naznačovať minimálne interakcie s inými liekmi. To

SPRÁVNÝ PARTNER PRE LEPŠIE TRÁVENIE



- ☛ Duálny stimulačný účinok na motilitu celého tráviaceho traktu
- ☛ Bezpečná, moderná liečba funkčnej dyspepsie
- ☛ Prokinetikum s antiemetickým účinkom

Itoprid PMCS 50 mg tbl

Zloženie: 50 mg itopridiumchloridu v jednej filmom obalenej tablete. **Indikačná skupina:** Prokinetikum. **Charakteristika:** Itoprid aktivuje gastrointestinálnu propulzívnu motilitu gastrointestinálneho traktu, čím urýchľuje vyprázdňovanie žalúdka a okrem toho má aj antiemetický účinok. **Indikácie:** Liečba gastrointestinálnych príznakov pri funkčnej neulceróznej dyspepsii, ako je pocit nafúknutia, pocit plnosti žalúdka, diskomfort až bolesť v epigastriu, anorexia, pyróza, nauzea a vracanie. Liek je určený pre dospelých. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo (itoprid) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Itoprid PMCS 50 mg sa nesmie podávať pacientom, u ktorých môže byť zrýchlené vyprázdňovanie žalúdka škodlivé, napr. u pacientov s gastrointestinálnou hemorágiou, mechanickou obštrukciou alebo perforáciou. **Nežiaduce účinky:** Itoprid je väčšinou veľmi dobre tolerovaný. Nežiaduce účinky sa vyskytujú zriedkavo. Patrí medzi ne: hnačka, zápcha, bolesť brucha, zvýšená tvorba slín, bolesť hlavy, poruchy spánku, závrat, vyrážka, leukopénia. Zriedkavo môže dôjsť k zvýšeniu hladiny prolaktínu – ak sa vyskytne napr. galaktorea alebo gynekomastia, musí sa liečba prerušiť alebo ukončiť. **Interakcie:** Liekové interakcie na úrovni cytochrómu P-450, sa nepredpokladajú. Anticholinergné látky môžu znižovať účinok itopridu. Itoprid zosilňuje účinok acetylcholínu a môže vyvolať nežiaduce anticholinergné účinky. **Upozornenie:** Pre nedostatok skúseností sa neodporúča podávať itoprid deťom, tehotným a dojčiacim ženám. Pacientov so zníženou funkciou pečene alebo obličiek treba pozorne sledovať a v prípade výskytu nežiaducich účinkov je nevyhnutné vykonať vhodné opatrenia, napríklad znížiť dávkovanie alebo prerušiť liečbu. Tento liek obsahuje laktózu. **Dávkovanie:** Odporúčaná denná dávka u dospelých je 150 mg, t.j. 1 tableta 3-krát denne pred jedlom. Tablety sa prehltajú celé s dostatočným množstvom tekutiny. Presné dávkovanie a dĺžka liečby závisí od klinického stavu pacienta. **Balenie:** 40 a 100 filmom obalených tabliet. **Dátum poslednej revízie textu:** 18. 10. 2011. **S podrobnejšími údajmi sa zoznámte v SPC. Liek 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



ho pasuje do úlohy bezpečného prokinetika aj pre starších pacientov. Nesmie sa však podávať pacientom s poruchami pečene a obličiek ani u pacientov s laktózovou intoleranciou alebo glukózo-galátózovou malabsorpciou. V gravidite a počas dojčenia sa podávanie itopridu neodporúča. Pri funkčných poruchách tráviaceho traktu itoprid možno kombinovať s **antagonistami H₂ receptorov** (ranitidín, famotidín) aj s PPI. Kým metoklopramid pôsobí centrálné, domperidón a itoprid periférne. Metoklopramid možno preto úspešne použiť aj pri príznakoch dysmotility, sprevádzajúcich migrénu (nauzea a vracanie). Prokinetiká sa podávajú asi 30 minút pred jedlom a nástup ich účinku je zhruba do hodiny.

4. Spazmoanalgetiká

Na slovenskom trhu sa najčastejšie používajú spazmoanalgetiká s obsahom trojkombinácie – metamizol, pitofenon, fempiverin alebo butylskopolamín. Lieky s obsahom uvedenej trojkombinácie sa nesmú podávať pacientom s alergiou na kyselinu acetylsalicylovú ani pri aktívnom peptickom vrede, čo sa v praxi pomerne často porušuje. Lieky s obsahom butylskopolamínu sú aj vo voľnom predaji. Sú kontraindikované u pacientov s glaukómom, môžu zvyšovať účinok tricyklických anti-depresív (ktoré sa pri funkčných poruchách tiež ordinujú). Pri súčasnom užívaní butylskopolamínu s antagonistami dopamínu (metoklopramid) sa ich účinok v tráviacom trakte môže vzájomne oslabovať. Pri funkčných črevných poruchách sa často používajú tzv. muskulotropné spazmolytiká (alverin, pinaverin a mebeverin). Majú vlastnosti antagonistov kalcia so selektívnym účinkom na hladkú svalovinu tráviaceho traktu. Upravujú motilitu, a tým aj vyprázdňovanie dolného tráviaceho traktu, ale i žľových ciest. Alverin v kombinácii so simetikonom sa považuje za veľmi výhodnú kombináciu, najmä pri funkčných črevných poruchách. Muskulotropné spazmolytiká sa nesmú podávať pri podozrení na obštrukciu tráviaceho traktu a pri ťažkej ulceróznej kolitíde. Na rozdiel od vyššie uvedenej trojkombinácie (metamizol, pitofenon, fempiverin) ich môžu užívať aj pacienti s glaukómom a hypertrofiou prostaty.

5. Antidepresíva a anxiolytiká

Sú často v liečbe funkčných porúch tráviaceho traktu efektívne už sami o sebe, bez potreby pridávania ďalších liekov. V minulosti v tejto indikácii často používaný amitriptylín má príliš veľa kontraindikácií a nežiadúcich účinkov, a preto sa od jeho užívania pri funkčných poruchách tráviaceho traktu v súčasnosti upúšťa. V prípade potreby antidepresív u pacienta s funkčnými poruchami tráviaceho traktu je vhodnejšie ich liečbu ponechať na psychiatra. Treba počítať s tým, že účinok antidepresív sa prejaví až o niekoľko týždňov. Z anxiolytík sa v tejto indikácii pomerne hojne predpisuje napr. alprazolam. Riziková je jeho kombinácia napr. s perorálnymi kontraceptívami, omeprazolom, či digoxínom.

6. Deflatulenciá

V liečbe meteorizmu, ktorý často sprevádza funkčné, najmä črevné poruchy, sú veľmi populárne, nakoľko sú prakticky bez vedľajších účinkov a voľne dostupné v lekárni. Sú to preparáty väčšinou na báze simeticonu.

7. Digestíva

Je možné použiť pri príznakoch funkčnej pankreatobiliárnej dyspepsie. Preparáty treba užívať počas jedla a dávkovať individuálne podľa zloženia a druhu prijatej potravy. Účinnosť digestív sa v praxi posudzuje podľa obsahu amylázy, lipázy a proteázy. Voľne predajné digestíva pri bežnom dávkovaní nedosahujú účinnosť digestív, ktoré sú na predpis.

8. Laxatíva

Sú vhodné na krátkodobú liečbu funkčnej obštipácie. Dávkovať by sa mali podľa potreby s prihliadnutím na opatrnosť v kombinácii s liekmi, ktoré môžu spôsobiť elektrolytovú dysbalanciu a z nej vyplývajúce komplikácie. Keďže preparáty s obsahom laktulózy môžu obsahovať aj malé množstvo laktózy, pacientom s laktózovou intoleranciou sa neodporúčajú.

9. Antidiarrhoiká

Používajú sa buď samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi pri funkčných črevných poruchách, spojených s hnačkou. Preparáty s obsahom difenoxylátu a atropínu sa neodporúča podávať súčasne s barbiturátmi, trankvilizérmami, narkotikami a alkoholom. Loperamid by sa nemal podávať pacientom s poškodenou funkciou pečene.

ZÁVERY PRE PRAX

Liečba funkčných porúch tráviaceho traktu je často náročná časovo i finančne, niekedy viac, ako liečba organických porúch. Musí byť prísne individuálna. Význam psychosociálnych faktorov pri vzniku a zlyhavaní konvenčnej liečby je väčší, ako si je niekedy ochotný pripustiť sám pacient alebo jeho lekár. Len komplexné poznanie týchto faktorov, ktoré pacientovi stav zhoršujú, prípadne v spolupráci s ďalšími odborníkmi – psychológom alebo psychiatrom, zabezpečí pacientovi dlhodobú remisiu alebo aspoň podstatné zmiernenie príznakov. Ak pacient trpí príznakmi depresie a funkčné poruchy tráviaceho traktu sú len sekundárne, je vhodné ho liečiť v spolupráci s psychiatrom. Lekár, ktorý nie je psychiatrom, by mal pri funkčných poruchách tráviaceho traktu ordinovať iba také lieky, ktorých účinky a kontraindikácie dobre pozná. Medikamentózna liečba je veľmi často symptomatická. Musí byť šitá na mieru s prihliadnutím na ďalšie choroby, ktorými pacient trpí, i liečbu, ktorú užíva. Liekové interakcie, ktoré pri nepozornej kombinácii liekov môžu vzniknúť, môžu nielen zhoršiť stav pacienta, ale i vážne naštříbiť dôveru v schopnosti lekára. Získať si ju späť býva u takéhoto pacienta mnohokrát oveľa ťažšie, ako pri iných chorobách.

LITERATÚRA

1. ADC číselník (in <http://www.adcc.sk/>).
2. Feinle-Bisset, Ch. & Azpiroz, F.: Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 10, 150-157 (March 2013) | doi:10.1038/nrgastro.2012.246 (in: <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v10/n3/abs/nrgastro.2012.246.html>).
3. Klucho, J.: Funkčná dyspepsia. *Medinews* 2/2012, str. 34-36 (in: http://www.lekom.sk/upload/medikom/2012/nahlad_medikom_02_2012_1346846097.pdf).
4. Klucho, J.: Vzťah lekár – pacient a jeho vplyv na manažement zdravotnej starostlivosti. *Právo a manažment v zdravotníctve* 3/2013, Iura Editon 2013: str. 19-22.
5. Rome III. Diagnostic Criteria For Functional Gastrointestinal Disorders (in: http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885_898.pdf).
6. Sainsbury, A., Ford, A.C.: Treatment of Irritable Bowel Syndrome Beyond Fiber and Antispasmodic Agents, *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(2):115-127. © 2011 Sage Publications, Inc. (in: <http://www.crohnsforum.com/showthread.php?t=17552>).
7. Tack, J. & Talley J. Nicolas: Functional dyspepsia—symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 10, 134-141 (March 2013) | doi:10.1038/nrgastro.2013.14 (in: <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v10/n3/full/nrgastro.2013.14.html>).
8. Topinková, E.: Poruchy gastrointestinálnej motility u starších nemocných a možnosti jejich farmakologického ovplyvnení, *Čes. Ger. Rev.* 2005. 3 (3), str. 11-18 (in: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=gr_05_03_03.pdf).
9. Zhen-Hai Zhang, Shuo-Dong Wu, Bing Wang, Yang Su, Jun-Zhe Jin, Jing Kong, and Hao-Lin Wang: Sphincter of Oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin. *World J Gastroenterol.* 2008 July 7; 14(25): 4077–4081. (in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2725349/>).

SÚČASNÉ SKÚSENOSTI V LIEČBE CHRONICKÝCH RÁN

Doc. MUDr. Jozef Fedeleš, CSc.

Klinika plastickej rekonštrukčnej a estetickej chirurgie LFUK UNB, Bratislava

Tak ako každým rokom v dôsledku starnutia ľudskej populácie a zlého životného štýlu narastá incidencia civilizačných ochorení, rovnako pribúda aj počet pacientov s chronickými ranami. Tieto rany nie sú len zdravotným problémom, ale aj ekonomickým, sociálnym a psychologickým. Aj to je dôvodom neustále zvýšeného záujmu lekárov nájsť vhodný a čo najefektívnejší spôsob ich terapie. Chronické rany sú otvorené rany, ktoré nepodliehajú normálnemu procesu hojenia rán a vyžadujú si liečbu dlhšiu ako 6 týždňov. Pacientovi spôsobujú často výraznú bolesť a diskomfort, u mladších pacientov sú často príčinou dlhodobej práce neschopnosti, dokonca aj invalidity.

Hlavnými typmi nehojajúcich sa rán sú venózne a arteriálne vredy, dekubity a diabetické defekty. Ich prevalencia je len v americkej populácii odhadovaná na 3-6 miliónov pacientov, pričom pacienti nad 65 rokov tvoria až 85 % všetkých postihnutých. Liečba nehojajúcich sa rán je finančne veľmi náročná, ročne sa odhaduje na 3 miliardy amerických dolárov. Pacienti s diagnózou chronickej rany sú výrazne obmedzovaní ako v pracovných možnostiach, tak aj v sociálnych kontaktoch. Často trpia diskomfortom a chronickou bolesťou, ktorá sa podieľa na znižovaní kvality ich života a pri neadekvátnej liečbe a starostlivosti je často nutné pristúpiť k radikálnej chirurgickej liečbe – amputácii končatiny. Práve preto je problematika hojenia nehojajúcich sa rán a ich liečba neustále v popredí záujmu lekárov a vedcov.

Jednou z najaktuálnejších tém výskumu v súčasnosti je práve bunková regeneračná liečba vyžadujúca kmeňové bunky. V každom ľudskom organizme sa nachádzajú dospelé kmeňové bunky, ktoré sa zúčastňujú na prirodzenej regenerácii poškodených tkanív a orgánov organizmu. Sú to nezrelé, nediferencované bunky schopné opakovanej sebaobrony a diferenciácie na rôzne typy bunkových línii. Na základe ich pôvodu rozlišujeme kmeňové bunky na dva hlavné typy, embryonálne kmeňové bunky, ktoré majú obrovský potenciál, avšak ich použitie obmedzujú etické problémy a dospelé kmeňové bunky. História kmeňových buniek siaha až do roku 1950, keď vedci zistili, že kostná dreň pozostáva z dvoch druhov kmeňových buniek. O niekoľko rokov neskôr bola objavená ďalšia populácia buniek, tzv. mezenchýmových kmeňových buniek, ktoré dokážu vytvárať kostné, chrupavkové a tukové bunky. Neustále prebiehajú mnohé štúdie, ktoré skúmajú kmeňové bunky, ich vlastnosti a využitie nielen v procese hojenia rán, ale aj v liečbe ochorení, ako napríklad diabetes mellitus, Parkinsonova choroba, sclerosis multiplex a iné.

RANY

Za ranu považujeme každé porušenie celistvosti kožného krytu, sliznice alebo povrchu niektorého orgánu vznikajúce pôsobením vonkajších faktorov – mechanického, termického, radiačného a chemického pôvodu (Zeman a kol., 2000). Zvyšujúci sa počet úrazov, predlžujúci sa ľudský vek a nárast polymorbidity sú hlavnými príčinami zvyšujúceho sa výskytu chorých s najrôznejšími typmi rán.

Chronické rany

Demografické štúdie uvádzajú, že vo väčšine vyspelých krajín dochádza k zvýšeniu priemerného veku obyvateľov, s čím bezpochyby súvisí aj nárast ochorení vyššieho veku. V dôsledku starnutia ľudskej populácie a zlému životnému štýlu rastie nielen výskyt diabetes mellitus, obezity a iných civilizačných chorôb, ale každým rokom narastá aj počet pacientov s chronickými ranami.

Za chronické rany považujeme nehojajúce sa rany, ktoré majú zväčša vlast-

ný skrytý patologický podnet, nehoja sa normálnym organizovaným spôsobom hojenia, ale ostávajú v zápalovom štádiu a spôsobujú pacientovi bolesť a diskomfort. Vyžadujú si liečbu dlhšiu ako 6 týždňov.

Medzi najčastejšie zaraďujeme: ulcus cruris venosum, ulcus cruris arteriosum, decubitus a defekty u diabetikov. Ich liečba je veľmi náročná a predstavuje jeden z hlavných cieľov svetovej medicíny.

CHRONICKÉ RANY

Ulcus cruris

Ulcus cruris je chronické ochorenie kože so stúpajúcou tendenciou, postihujúce predovšetkým osoby vyššieho veku, avšak nie je výnimkou ani u mladých ľudí. Bez ohľadu na vekovú kategóriu, ulcus cruris prináša so sebou špecifické zdravotné, ekonomické, sociálne, ale aj psychologické problémy. Predpokladá sa, že týmto ochorením trpí 1 % populácie v produktívnom veku a vo vekovej skupine nad 70 rokov sa prevalencia ulcerácií približuje k 4-5 %.

Podstatou ochorenia je strata epidermo-dermálnej substancie na predkolení, kde sa vplyvom cirkulačných zmien narušila štruktúra kože aj jej metabolizmus. Kožný defekt je charakterizovaný rozpadom tkaniva a jeho nekrotizáciou. Príčiny vzniku vredov predkolenia sú rozmanité (tabuľka 1), podľa nich rozpoznávame niekoľko druhov vredov predkolenia (ulcus cruris arteriosum, ulcus cruris venosum, ulcus cruris neurogenicum, ulcus cruris traumaticum a iné). Medzi najčastejšie príčiny patria ochorenia žilového a tepnového systému.

Ulcus cruris venosum

Ulcus cruris venosum tvorí až 70-85 % všetkých vredov predkolenia.

Tabuľka 1. Etiológia ulcus cruris

Vonkajšie príčiny	Vnútorne príčiny
Fyzikálne	Venózne poruchy
Chemické	Arteriálne poruchy
Infekčné	Hematologické poruchy
Artefakty	Lymfatické poruchy
	Koagulačné poruchy
	Metabolické poruchy
	Neuropatické ochorenia
	Vaskulitidy
	Tumory
	Zmiešané príčiny

**Dekubitus**

Je ischemická nekróza kože vyvolaná dlhodobou pôsobiacim tlakom na kožu a hlbšie tkanivá v oblasti kostnej prominencie. Najčastejšie vzniká u dohodobo ležiacich starších pacientov (Buchwald 2002). Dekubity sú predilekčne lokalizované na päťach, v gluteálnej, lumbosakrálnej alebo v skapulárnej oblasti. 75 % z nich sa tvorí v oblasti krížovej kosti a veľkého trochanteru. Okrem tkanivovej ischémie bránia normálnemu hojeniu rany aj faktory, ako sú zlá výživa, infekcia, edém, vlhkosť, fekálna a močová inkontinencia. Spočiatku sa vyvíjajú ako nebolestivé, ostro ohraničené, fialovočervené ložiská, ktorých farba sa v priebehu niekoľkých dní postupne mení na žltohnedú.

Po odlúčení nekrotického tkaniva vzniká ulcer, ktorý sa veľmi rýchlo rozširuje a zasahuje až po svalové fascie a periost. Spodina ulcusu je hnisavo povlečená, nezriedka sa tam nachádzajú aj oblasti nekrotického tkaniva čiernej farby. Častou komplikáciou je ich sekundárna baktériová infekcia, septicémia i viscerálna amyloidóza.

Diabetická noha

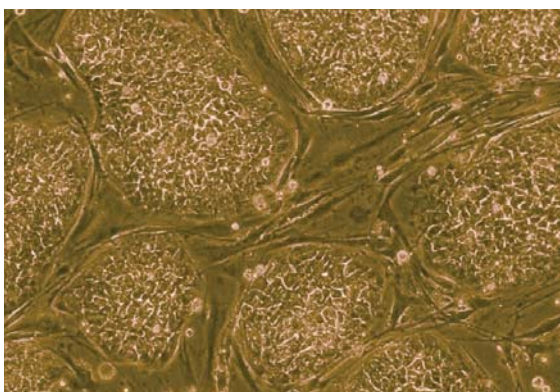
Diabetická noha je podľa WHO definovaná ako noha pacienta s diabetes mellitus, ktorá je v dôsledku neuropatického, cievného a kĺbového poškodenia chronicky ohrozená zvýšeným rizikom vzniku infekcie, ulcerácie, gangrény a deštrukcie hlbokých tkanivových štruktúr s možným vyústením do amputácie končatiny. Syndróm diabeticko nohy (SND) je vážne ochorenie, ktoré pri nesprávnej diagnostike a liečbe často vedie k strate končatiny. Odhaduje sa, že riziko vzniku ulcerácie počas života u pacientov s diabetes mellitus je približne 15-25 %.

Klinicky ide väčšinou o okrúhly alebo oválny defekt v mieste kostnej prominencie v plantárnej oblasti (päta, oblasť hlavičiek metatarzov). Spodina je pokrytá hustým fibrínovým povlakom a séro-sangvinolentne secerňuje. Okraje sú keratotické a podmínované.

SEKUNDÁRNE HOJENIE RÁN – SANATIO PER SECUNDAM INTENTIONEM

Ak rana nebola alebo nemohla byť chirurgicky ošetrená a uzatvorená, alebo došlo v priebehu hojenia k alterácii fyziologického hojacieho procesu, hojenie je sprevádzané tvorbou granulačného tkaniva a epitelizačným procesom. Toto hojenie nazývame sekundárne hojenie a jeho výsledkom je vznik jazvy.

Jazvy vzniknuté pri primárnom alebo sekundárnom hojení neobsahujú kožné deriváty, sú ružovej farby a postupne v dôsledku redukcie kapilár blednú, až nakoniec splyývajú s farbou okolia kože.

**TERCIÁLNE HOJENIE RÁN – SANATIO PER TERTIAM INTENTIONEM**

Ak sa v procese sekundárneho hojenia chirurgicky zasiahne sutúrou, alebo sa použije dermoepidermálny, či kožný štep získaný posunom z okolia, následkom čoho dochádza nielen k rýchlejšiemu hojeniu, ale aj dosiahnutiu lepších funkčných a kozmetických výsledkov, ide o hojenie per tertiam intentionem.

Tabuľka 2. Faktory ovplyvňujúce hojenie rán

Lokálne faktory:	Systémové faktory:
Nekrotické tkanivo	Základné ochorenie
Fibrínové povlaky	Prídatné ochorenia
Lokálna infekcia	Systémové infekcie
Porucha krvného zásobenia	Vek
Deficit kyslíka	Lieky
Cudzie teleso	Stav výživy
Dehydratácia rany	Imunita
Nadmerná exudácia	Boleť
Veľkosť a hĺbka rany	Kvalita spánku
Lokalizácia	Psychický stav
	Fajčenie, alkohol

Zdroj: Pospíšilová, A., Etiológia bérkových vriedu. Dermatol prax. 2008: 3:116-121

PATOLOGICKÉ HOJENIE RÁN

V závislosti od pôsobenia rôznych endogénnych a exogénnych faktorov rozlišujeme niekoľko typov hojenia poškodeného tkaniva.

- Fyziologické hojenie rán s adekvátnou zápalovou odpoveďou – vyúsťuje v rovnováhu medzi formovaním a remodeláciou jazvy.
- Patologické hojenie so stupňujúcou sa zápalovou odpoveďou – dochádza k tvorbe fibrinózneho tkaniva, zmene štruktúry a funkcie tkaniva.
- Nedostatočná progresia fáz hojenia rán – nízky depozit fibrinózneho tkaniva vedie v extracelulárnej matrix ku stagnácii hojajúcich procesov. Výsledkom sú chronicky nehojace sa rany.

NEHOJACE SA RANY

Chronické rany sa nehoja „normálnym“ organizovaným procesom hojenia. Charakterizuje ich prolongovaný zápal, inhibícia bunkovej proliferácie, inkompletná remodelácia extracelulárnej matrix a zlyhanie epitelizácie. Na zlyhaní ich fyziologického hojenia sa podieľajú tiež baktérie. Predpokladá sa, že ich množstvo môže mať významný vplyv pri posudzovaní, či ide o chronickú ranu. Baktérie nachádzajúce sa v rane spotrebúvajú glukózu a kyslík, čo vedie k tkanivovej ischémii. Lýzu buniek podporuje anoxia a nízke pH. Chronické rany sú osídľované najmä anaeróbnymi mikroorganizmami, napr. *Peptostreptococcus sp.*, *Serratia sp.*, *Bacteriodes sp.* a iné.

Nehojace sa rany sú významnou príčinou morbiditu a mortality veľkej časti populácie, ale aj obrovských výdavkov na zdravotnú starostlivosť. Majú sklon k vzniku komplikácií, ako napr. systémové infekcie, malígna transformácia (Majorlinov vred) a mnohé funkčné obmedzenia.

VEĽKÉ PLUS

JEDNODUCHÁ APLIKÁCIA, ŠIROKOSPEKTRÁLNY ÚČINOK

Ialugen® Plus

v hojení rán

Kyselina hyalurónová, strieborná soľ sulfadiazínu



- udržiava vlhké prostredie priaznivé pre regeneračný proces
- neobmedzená dĺžka aplikácie
- pôsobí proti širokému spektru G+ a G- baktérií (Staphylococcus, Streptococcus, E. coli, Pseudomonas, Proteus, ...)
- pôsobí proti Candida albicans
- chráni pred sekundárnou infekciou
- skracuje dobu liečby
- zlepšuje kvalitu hojenia (redukcia fibrínu a exsudátu)
- už od 1 mesiaca veku pacienta

JEDEN LIEK NA VŠETKY FÁZY HOJENIA RÁN BEZ PRESKRIPČNÉHO A INDIKAČNÉHO OBMEDZENIA

Chronické rany:

- vredy predkolenia a diabetickej nohy
- dekubity
- ťažko sa hojace kožné defekty



Akútne rany, infekcie:

- popáleniny, omrzliny
- lacerácie, abrázie, fisúry
- intertrigo
- impetigo
- panaritium, paronychium
- balanitídy, vulvitídy

Ialugen® Plus crm 20 a 60 g, lig imp 5 a 10 ks (10 x 10 cm)

Indikácie: Ialugen® Plus je určený na ochranu a lokálnu liečbu pomaly sa hojajúcich poranení, vredy kŕčovných žíl, preležanín a popálenín. **Nežiaduce účinky:** Preparát je veľmi dobre znášaný, nežiaduce účinky neboli zaznamenané. **Špeciálne upozornenia:** U pacientov so známu precitlivosťou na sulfónamidy a u pacientov s nedostatočnou funkciou pečene a obličiek sa Ialugen® Plus odporúča používať pri zvýšenej opatrnosti. Ošetrené poranené miesta je potrebné chrániť pred slnkom. **Aplikácia:** 1 alebo viac impregnovaných obväzov dva alebo viackrát denne podľa rozsahu poranenia. Krém sa nanáša na celú plochu rany v hrúbke 2 – 3 mm raz alebo dvakrát denne. V aplikácii Ialugen® Plus je potrebné pokračovať bez prerušenia až do úplného zahojenia rany. **Dátum poslednej revízie textu:** marec 2007. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku.



TERAPIA CHRONICKÝCH RÁN V SÚČASNOSTI

Problematika hojenia rán je aj v súčasnosti stále v popredí záujmu, nakoľko porušenie kožného krytu znamená stratu základnej ochrannej bariéry proti agresívnym faktorom vonkajšieho prostredia a stratu integrity organizmu ako celku. Vďaka prehĺbeniu našich vedomostí o hojení rán sa v priebehu rokov značne zmenil spôsob lokálneho ošetrovania chronických rán. K procesu ako je hojenie rán je potrebné od samotného začiatku pristupovať veľmi zodpovedne a klásť dôraz na znalosť etiopatogenézy rany, resp. patofyziológie poruchy jej hojenia. Základným predpokladom pre určenie správnej diagnózy a úspešnej liečby je určenie príčiny vzniku ochorenia. Samotná aspekcia, pomocou ktorej zhodnotíme lokalizáciu, veľkosť rany, jej spodinu a zmeny okolia rany nám veľa napovie o jej etiológii a prognóze. Avšak k presnému stanoveniu etiológie ochorenia musíme vykonať prístrojové, laboratórne, prípadne histopatologické vyšetrenie.

Keďže prevažná väčšina vredov predkolenia vzniká na podklade porúch obehového systému, sústreďujeme sa najmä na vyšetrenie žilového a arteriálneho systému dolných končatín. Prevládajú vyšetrenia neinvazívne Doppler, Doppler Duplex, digitálna fotopletyzmozgrafia, jedine v sporných prípadoch sú indikované invazívne vyšetrenia – flebografia, izotopová flebografia, artériografia a iné. K základným laboratórnym vyšetreniam patrí tiež mikrobiologické vyšetrenie. Pri podozrení na malignitu odoberáme bioptickú vzorku tkaniva na histopatologické vyšetrenie.

Nepriaznivú prognózu hojenia majú vredy predkolenia lokalizované v nedostatočne prekrvenom tkanive, hlboké vredy, vredy s nekrotickou spodinou, ale taktiež silne secernujúce rany a vredy s podmínovanými okrajmi, pod ktorými sa usídľuje nežiaduca mikrobiálna flóra.

Liečba chronických rán musí byť komplexná. Pozostáva z liečby systémovej a lokálnej, v prípade ich neúspechu aj radiálnej.

LOKÁLNA TERAPIA

Antibakteriálna terapia

Udržanie antiseptického prostredia pri chronických ranách je jednou z najnáročnejších úloh v procese hojenia rán. Navyše vznik rezistentných bakteriálnych kmeňov je na vzostupe, čím je konvenčná terapia menej účinná.

Význam topických prostriedkov spočíva v tom, že umožňujú aplikáciu liečivých látok priamo na ranu. Systémovo podávané liečivá, hlavne antibiotiká, sa nedokážu dostať do avaskulárnych častí rany, preto v týchto prípadoch musíme liečivá aplikovať priamo na ranu.

Striebro

Je dokázané, že nízke koncentrácie iónov striebra majú terapeutické účinky a pôsobia na široké spektrum mikroorganizmov. Antimikrobiálny účinok a nízka toxicita striebra je využívaná pri výrobe mnohých ranových obväzov. V súčasnosti je dostupné množstvo rôznych prípravkov obsahujúcich striebro, napr. peny, filmy, hydrokoloidy, gázy a obväzy.

Dermazin

Obsahuje antibakteriálne látky na báze striebra a sulfonamidov (sulfadiazin strieborný). Má veľmi dobrý účinok najmä na gramnegatívne baktérie.

Flammacerium

Obsahuje okrem sulfadiazinanu strieborného navyše dusičnan ceritý, ktorý priaznivo pôsobí na imunitný systém a s nekrotickou kožou vytvára vrstvu odolnú proti infekcii.

Sulfamylon

Používa sa pri liečbe hlbokých dekubitov, pretože má veľmi dobrý účinok na *Pseudomonas aeruginosa* a dobre preniká do nekrotických tkanív.

Kyselina hyalurónová

Je nesulfátový glykozaminoglykán, ktorý je najdôležitejšou zložkou medzibunkovej hmoty (Slíva, Minárik, 2000). Aktivuje proliferáciu, migráciu keratinocytov a podporuje remodeláciu dermálneho kolagénu počas morfogénzy. Zistilo sa, že kyselina hyalurónová výrazne urýchľuje hojenie rán, popálenín a odrenín. Pri chorobných procesoch jej koncentrácia v organizme klesá.

Na podklade kyseliny hyalurónovej je aj preparát Ialugen Plus výrobcu IBSA, ktorý tiež podstatne urýchľuje hojenie rán, obsahuje kombináciu kyseliny hyalurónovej na podporu a urýchlenie hojenia rán a sulfadiazin strieborný na ochranu pred primárnymi a sekundárnymi infekciami.

Med

Doposiaľ prebehlo niekoľko štúdií, ktoré skúmali účinok medu na bakteriálne biofilmy rán. Autori týchto štúdií zistili, že med, najmä Manuka med má pozitívne účinky a významne ovplyvňuje znižovanie *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus* nachádzajúcich sa v bakteriálnych biofilmoch. Med bol úspešne použitý v starostlivosti o rany a klinické štúdie potvrdili, že čas hojenia a výskyt infekcie po liečbe rán medom sa znížil.

Debridement

Označuje odstránenie nekrotického, poškodeného alebo infikovaného tkaniva vedúce k zlepšeniu hojenia zachovaného zdravého tkaniva, ktorému je potrebné venovať dostatok pozornosti. Medzi pozitíva debridementu patrí odstránenie vlastného nekrotického tkaniva, zmenšenie zápalovej reakcie okolia, sekrécie z rany a zlepšenie dostupnosti rastových faktorov v rane. Rozlišujeme niekoľko druhov debridementu, ako napríklad chirurgický, autolytický, mechanický, enzymatický, chemický alebo pomocou niektorých druhov živých červov, ktoré sa živia nekrotickým tkanivom.

Vlhké hojenie rán

Vlhké hojenie rán je modernou metódou. Jej priaznivé liečebné účinky boli známe už v 60. rokoch 20. storočia, keď bolo dokázané, že dĺžka hojenia vo vlhkom prostredí je kratšia až o 40 % v porovnaní s využitím suchého krytia. Výhody vlhkého krytia sú absorpcia exudátov, podpora granulačného a epitalizačného procesu, spoľahlivý dezinfekčný a analgetický efekt. V klinickej praxi sa využívajú hydrokoloidy, hydrogény, peny so semipermeabilnou, ale optimálne sú vlhké superabsorbčné polyakrylátové vankúše alebo algináty pri hlbokých ranách.

Negative pressure therapy (Vacuum assisted closure therapy VAC)

Ďalšiu možnosť v terapii chronických rán predstavuje terapia podtlakom, v klinickej praxi používaná od roku 1940, pričom jej popularita vzrástla až v priebehu posledných desaťročí. Stala sa dôležitou súčasťou manažmentu liečby rán. Je založená na aplikácii subatmosferického tlaku 75-150 mmHg na hojacu sa ranu.

Princípom je zabezpečenie podpory hojenia rán prostredníctvom zvýšenia perfúzie tkaniva, zníženie opuchov, stimulácie tvorby granulačného tkaniva, odstránenie exsudátu či zníženia bakteriálneho zaťaženia.



TNP sa preukázala ako efektívna metóda urýchľujúca hojenie rôznych druhov rán.

Minimálne invazívne postupy

Chirurgické metódy sú postupne nahrádzané novými minimálne invazívnymi postupmi (MIP), ktoré sú vykonávané ambulantne.

1. Termická ablácia

- Laserová ablácia (ELVeS)
- Radiofrekvenčná ablácia (VNUS)

Princípom výkonu je lokálne vyvolanie vysokej teploty priamo vo vnútri skrytej žily pomocou sondy, ktorá je pripojená ku generátoru, ktorý produkuje rádiofrekvenčné alebo laserové lúče. Výsledkom oboch výkonov je denaturácia bielkovín v stene žily a uzavretie jej prievitu. Aby sa vysoká teplota obmedzila len na stenu žily, používa sa pri operácii metóda lokálnej tumescenčnej anestézie.

2. Skleroterapia

Je liečebná metóda, pri ktorej sa do kŕčovej žily podá sklerotická látka, ktorá spôsobí uzáver kŕčovej žily a tým aj jej zánik. Nevyhnutnosťou je následné nosenie kompresných pančúch II. kompresnej triedy.

Kompresívna terapia

Podieľa sa na znižovaní edémov, venózneho hypertenzie a zvyšovaní rýchlosti krvného prietoku, čím zlepšuje venóznú mikrocirkuláciu a iniciuje proces hojenia. V rámci kompresívnej terapie sa používajú kompresívne pančuchy alebo elastický obväz.

Transplantácia kože pomocou autotransplantátu

Transplantácia kože pomocou autograftov sa využíva pri ranách zasahujúcich hlboko do dermis. Hoja sa veľmi zle a pomaly. Keďže pacient je darcom vlastného tkaniva, nie je žiadne riziko rejekcie.

Transplantácia kože pomocou allotransplantátu

V prípade, že nemáme k dispozícii autograft, môžeme využiť na pokrytie rany allogénne štepy, ktoré slúžia len na dočasné prekrytie rany, keďže do týždňa ich telo príjemcu môže odmietnuť. Získavajú sa od mŕtvych darcov.

KMEŇOVÉ BUNKY

Možnú metódu budúcnosti v liečbe chronicky nehojajúcich sa rán kože a podkožia predstavujú kmeňové bunky. Kmeňové bunky sú nediferencované bunky, ktoré sa môžu neustále obnovovať a v priebehu vzniku, vývoja a počas života organizmu z nich vznikajú diferencovanejšie bunky, ktoré plnia v organizme špecializované funkcie. Z kmeňových buniek teda vznikajú všetky ostatné bunky a v podstate neexistuje iný prirodzený spôsob, ako by mohla špecializovaná bunka vzniknúť. Vzhľadom na to, že kmeňové bunky sú biologickým východiskom všetkých somatických štruktúr, možno ich perspektívne využiť skoro vo všetkých orgánových systémoch, a tým pádom takmer vo všetkých odboroch medicíny.

LITERATÚRA U AUTORA

TKANIVOVÉ INŽINIERSTVO

Matrix-based produkty

Prvé kožné náhrady, ktoré sa používajú dodnes sa skladajú z poréznych matíc, ktoré fungujú ako šablóny pre dermálnu regeneráciu. Matice sú umiestnené na spodine rany a umožňujú integráciu a vaskularizáciu tkaniva. Po dostatočnej revaskularizácii matrix, musia byť prekryté autograftmi. Integra je prvou komerčne dostupnou kožnou náhradou. Používa sa predovšetkým na liečbu hlbokých popálenín, ktoré sú náchylné k vytváraniu nežiaducich jaziev.

Cell-based produkty

Kultivácia kože sa začala, keď rozvoj metód na získanie keratinocytov od pacientov a proliferujúce bunky in vitro boli k dispozícii. To viedlo ku vzniku produktu nazývaného Epicel – kultivovaná autológna epidermis, prvýkrát vytvoreného v roku 1988. Ide o nákladný produkt, ktorý nemá dermis a je veľmi krehký. Preto je jeho použitie obmedzené len v prípade katastrofálnych popálenín, keď zostáva len veľmi málo autológnej životaschopnej kože.

NOVINKA

Migralgin® Váš spojenec proti migréne.



SPOLOČNE PÔSOBIA SILNEJŠIE A RÝCHLEJŠIE
PROTI BOLESTI HLAVY A MIGRÉNE



Určené pre odbornú verejnosť.
Skrátená informácia o lieku na druhej strane.
Dátum prípravy materiálu: február 2013

Zentiva, a.s.

Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika
Tel.: (+421) 233 100 100 – Fax: (+421) 233 100 199 – E-mail: zentiva@zentiva.sk
Internet: www.zentiva.sk

ZENTIVA
SPOLOČNOSŤ SKUPINY SANOFI

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Migralgin

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, kyselina acetylsalicylová, kombinácie s výnimkou psycholeptík, **ATC kód:** N02BA51. **Zloženie:** Každá tableta obsahuje kyselinu acetylsalicylovú 250 mg, paracetamol 250 mg, kofeín 50 mg a pomocnú látku monohydrát laktózy 21,08 mg. **Terapeutické indikácie:** Migralgin je indikovaný u dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších na akútnu liečbu miernej až strednej silnej bolesti hlavy pri záchvate migrény s aurou alebo bez aury a na liečbu tenznej bolesti hlavy. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Zvyčajná dávka je 1- 2 tablety Migralginu v najmenej 4-hodinových intervaloch až 3x denne, ak je to potrebné. Maximálna denná dávka je 6 tabliet v priebehu 24 hodín. U pacientov so zníženou funkciou obličiek sa odporúča upraviť interval medzi jednotlivými dávkami – klírens kreatinínu 10-50 ml/min minimálne 6 hodín, klírens kreatinínu <10 ml/min minimálne 8 hodín. U pacientov so stabilizovanou chronickou hepatálnou insuficienciou je vhodné aby neužívali maximálnu dávku a interval medzi jednotlivými dávkami bol najmenej 6 hodín. U starších ľudí je potrebná úprava dávkovania, ak je znížená funkcia obličiek alebo pečene. Tablety je potrebné užiť rozpustené v malom množstve tekutiny, alebo celé (nerozhryzené) s dostatočným množstvom tekutiny. **Kontraindikácie:** Migralgin sa nesmie používať u pacientov s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú, paracetamol, kofeín alebo na ktorúkoľvek inú pomocnú látku uvedenú v časti 6.1 úplného znenia Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC), s precitlivosťou na salicyláty alebo na iné NSAID s prejavmi ako astma, urtikária, nosové polypy alebo iné alergické reakcie; u pacientov s gastrointestinálnymi vredmi, s ťažkou nekontrolovanou srdcovou insuficienciou a s hemoragickou diatézou; ak sa súčasne užíva 15 mg alebo viac metotrexátu za týždeň; v poslednom trimestri gravidity; u detí a mladistvých vo veku do 17 rokov so súčasne prebiehajúcim horúčkovitým vírusovým ochorením (pozri časť 4.4 v úplnom znení SmPC). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Liek môže byť používaný len so zvláštnou opatrnosťou pod dohľadom lekára u pacientov s bronchiálnou astmou, alergickou nádchou, nosovými polypmi a ďalšími alergickými problémami, so žalúdočnými a črevnými ťažkosťami (aj chronickými a opakujúcimi sa), s anamnézou gastrointestinálnych vredov, s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou, s poruchou funkcie obličiek alebo s pretrvávajúcim ochorením obličiek, s poruchou funkcie pečene a pri súbežnom užívaní liekov ohrozujúcich pečeň, s poruchou srdca, s deficitom glukózo-6- fosfodehydrogenázy, s Gilbertovým syndrómom (M. Gilbert-Meulengracht); pred chirurgickým zákrokom; u pacientov s hypertyreózou a dnou. Migralgin nemá byť používaný v prípadoch súbežnej liečby s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol alebo kyselinu acetylsalicylovú. Pri užívaní tohto lieku je potrebné sa vyhnúť nadmernému príjmu kofeínu. S ďalšími osobitnými upozoreniami a opatreniami pri používaní tohto lieku sa oboznámte v úplnom znení SmPC. **Liekové a iné interakcie:** S liekovými a inými interakciami týkajúcich sa jednotlivých liečiv, ktoré obsahuje Migralgin, sa oboznámte v úplnom znení SmPC. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ak to nie je nevyhnutné, Migralgin sa nemá podávať u žien v prvom a druhom trimestri gravidity; užívanie počas tretieho trimestra gravidity je kontraindikované; nemá sa užívať počas dojčenia dlhšiu dobu a vo vyšších dávkach. Migralgin patrí do skupiny liekov, ktoré môžu u žien oslabiť schopnosť otehotnieť. Tento účinok sa po ukončení liečby stratí. **Nežiaduce účinky:** Ak sa pri užívaní Migralginu dodržiava odporúčané dávkovanie, tento liek je vo všeobecnosti dobre znášaný. K dispozícii nie sú žiadne údaje, že fixná kombinácia zväčšuje závažnosť a typ nežiaducich účinkov jednotlivých látok alebo rozširuje rozsah týchto účinkov za predpokladu, že boli použité v súlade s odporúčaným dávkovaním. Medzi časté nežiaduce účinky patrí: nervozita, závrat, bolesť brucha, dyspepsia, nauzea; menej časté: búšenie srdca a vracanie; zriedkavé: nepokoj, triaška, vertigo, tachykardia, hnačka, ezofagitída, hyperhidróza, vyčerpanie. S nežiaducimi účinkami týkajúcich sa jednotlivých liečiv, ktoré obsahuje Migralgin sa oboznámte v úplnom znení SmPC. **Veľkosť balenia:** 10, 12, 20 a 24 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika **Výdaj lieku nie je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku.**

Dátum schválenia textu SmPC: Október 2012.

STRATÉGIA LIEČBY NEUROPATICKEJ BOLESTI

MUDr. Denis Richter, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, FNŠP Bratislava – Ružinov

Bolesť je komplexná senzácia so zložitým patofyziologickým pozadím. Bolesť je tiež najčastejším dôvodom na návštevu ambulancie lekára. Neuropatická bolesť predstavuje neraz ťažko zvládnuteľný symptóm sprevádzajúci rôzne neurologické ochorenia, ako sú neuropatie, roztrúsená skleróza či porážka a poranenia nervového systému. Tento typ bolesti je špecifický nielen svojou etiológiou a charakterom, ale najmä liečbou. Manažment pacienta s NB je z dôvodu častej refraktérnosti a nedostatočnej efektivity mnohých existujúcich liekov náročný a patrí do rúk špecialistov. V našich podmienkach je liečba neuropatickej bolesti doménou neurológov a neurochirurgov.

NEUROPATICKÁ BOLEŠŤ

Bolesť zväčša vzniká podráždením nociceptívnych receptorov pri poškodení alebo reálnom poškodení tkaniva. Takáto bolesť je fyziologická a má chrániť jedinca pred poškodením alebo poranením. Bolesť však môže vzniknúť aktivitou alebo poškodením nervového systému bez aktivácie receptorov bolesti – nociceptorov. Tento typ bolesti sa označuje pojmom neuropatická bolesť (NB). Koncept NB vznikol v 90-tych rokoch minulého storočia. Medzinárodná asociácia pre štúdium bolesti (IASP) definovala NB ako „bolesť iniciovanú alebo spôsobenú primárnou léziou alebo dysfunkciou nervového systému“. Takáto definícia je však pomerne široká a neumožňuje jednoznačne odlišenie od iných typov bolesti. Preto bola v r. 2008 definícia upravená: „NB je bolesť, ktorá vznikla ako priamy následok poškodenia alebo ochorenia somatosenzorického systému.“ Uvedená definícia bola všeobecne akceptovaná a je v súčasnosti platná. Obmedzenie na somatosenzorický systém je potrebné, nakoľko aj poškodenie iných častí nervového systému môže

Tabuľka 1. Periférne a centrálné neuropatické bolestivé syndrómy, upravené

Periférna NB	
Kraniálne neuralgie	Neuralgia n.V, IX
Fokálne mononeuropatie	Posttraumatické/pooperačné, kompresívne, napríklad meralgia parestetica, Mortonova neuralgia, syndróm karpálneho alebo tarzálneho tunela a i.
Multifokálne neuropatie	Diabetická proximálna neuropatia, vaskulitída
Plexopatia	Amyotrofická neuralgia, postradiačné alebo neoplastické poškodenie plexu
Difúzne polyneuropatie	Metabolické (diabetická, uremická), zápalové, toxické a i.
Centrálna NB	
Radikulárny bolestivý syndróm	Kompresia miechového koreňa herniou disku, postherpetická neuralgia, syndróm kauda equina
Miechová lézia	Traumatická, tumor, roztrúsená skleróza, myelopatia a i.
Mozgové lézie (spinothalamický trakt): Thalamus Mesencefalon, medulla oblongata Parietálny lobulus	Rôzne príčiny: tumor, roztrúsená skleróza, iktus, trauma, neuroinfekcia

napodobňovať bolesť, ktorá však nemusí byť neuropatická. Napríklad, poškodenie motorického systému môže viesť k spasticite. Spasticita zväčša býva spojená s bolesťou, avšak táto je spôsobená stimuláciou nociceptorov v spastických svaloch.

NB sa nevyčlenila len z dôvodu rozdielnej patofyziológie. Z klinických skúseností bolo zrejme, že niektoré bolestivé stavy sú ťažko liečiteľné, resp. bežné analgetiká, či opiáty nemajú žiadny alebo len nedostatočný efekt. NB má iný charakter ako nociceptívna bolesť, vo všeobecnosti je vnímaná ako nepríjemnejšia (napríklad neuralgia trojklaného nervu je považovaná za jednu z najintenzívnejších bolestí vôbec) a najmä, vyžaduje iný spôsob liečby.

Rozdelenie syndrómov NB je založené na anatómii nervového systému, resp. zodpovedá poškodeniu niektorej časti somatosenzorického systému – dráh a centier bolesti, tabuľka 1.

ETIOLÓGIA NB

Neuropatická bolesť môže vzniknúť pri ľubovoľnom ochorení alebo poškodení somatosenzorického nervového systému. Typickým, našťastie však zriedkavým, príkladom NB sú tvárové neuralgie – najmä neuralgia trojklaného nervu. Oveľa častejšie sa s ňou stretávame pri vertebrogénnych syndrómoch s kompresiou nervového koreňa, polyneuropatiách, poraneniach periférnych nervov alebo miechy, ale aj pri porážkach či roztrúsenej skleróze. NB je však aj bolesť pri herpes zoster, či bolesti v ruke pri syndróme karpálneho kanála. Bežne býva súčasťou tzv. malígnej bolesti v dôsledku prerastania tumoru do nervového tkaniva. NB je mnohokrát nesprávne stotožňovaná s chronickou bolesťou. NB môže byť tak ako bolesť nociceptívna, akútna aj chronická.

DIAGNOSTIKA NB

Diagnostikovanie NB je založené najmä na klinickom obraze. Musia byť splnené dva základné predpoklady:

1. Bolesť, ktorá je distribuovaná v súlade s anatómiou nervového systému. To znamená, že rešpektuje inervačnú oblasť nervu, nervového koreňa, či inej nervovej štruktúry. Bolesť môže byť spontánna alebo vyvolaná podnetom, napríklad dotykom. NB môže mať rôzny charakter, často je opisovaná ako páľivá, bodavá alebo paroxyzmálna lancínujúca bolesť. Niekedy pacienti nevedia charakter NB vôbec opísať.
2. Je identifikovateľné klinicky relevantné ochorenie alebo poškodenie nervového systému, ktoré koreluje s lokalitou bolesti. Vznik ochorenia alebo poškodenia by mal predchádzať rozvoju bolesti. Časový interval však nemožno presne ohraničiť, nakoľko NB sa často objaví s odstupom aj niekoľkých týždňov.

Nakoľko je izolované poškodenie dráh bolesti pomerne zriedkavé, bežne sú prítomné aj ďalšie neurologické či laboratórne nálezy. Pravdepodobnosť, že ide o NB, ďalej zvyšujú abnormity motoriky (napríklad pa-



réza), citlivosti (hypestézia, hyperalgézia, parestézia, dyzestézia) alebo vazomotorické a dystrofické zmeny v rovnakej neuroanatomickej distribúcii. Napríklad, pri syndróme karpálneho tunela je bolesť lokalizovaná na plantárnej strane 1. až 3.(4.) prsta a je sprevádzaná hypotrofiou svalstva tenaru a hypestézou v tej istej oblasti. V stanovení diagnózy sú prínosom aj pomocné vyšetrovania, ktoré potvrdia poškodenie nervového systému, napríklad abnormálny elektromyografický nález (polyneuropatia, kompresia nervu), zobrazovacie metodiky – CT, MRI (hernia intervertebrálneho disku s útlakom miechového koreňa, mozgový infarkt, biopsie kože a nervu, niektoré laboratórne parametre). Jednoduchou a rýchlou pomôckou na identifikáciu NB sú aj rôzne dotazníky, v praxi sa používa najmä dotazník DN4.

Existujú však aj syndrómy, kde nenachádzame žiadny objektívny korelát, a napriek tomu nepochybne ide o NB. Typickým príkladom je idiopatická neuralgia trigeminu.

MANAŽMENT LIEČBY NB

Liečba NB je komplikovaná z niekoľkých dôvodov. Vytvárajúca príčina je často trvalá a neodstrániteľná. Kompletná úľava je zriedkavá. Farmakoterapia má vysoké percento zlyhania, vysoký výskyt nežiaducich účinkov, problematickú toleranciu a je nákladná.

V posledných rokoch sú empirické skúsenosti a postupy nahrádzané odporúčaniami, ktoré sa zakladajú na dôkazoch a sú pravidelne aktualizované. Podrobnejšie bola skúmaná najmä liečba postherpetickej neuralgie a bolestivej diabetickej neuropatie. Pri ostatných bolestivých syndrómoch sú objektívne údaje menej početné, alebo úplne chýbajú. Tiež chýbajú tzv. „head to head“ porovnania preparátov s rozdielnym mechanizmom účinku.

Výber liečby je individuálny a závisí od viacerých faktoroch, vrátane potencionálnych nežiaducich účinkov, komorbidít (najmä depresie, porúch spánku), liekových interakciách, rizika rozvoja liekovej závislosti či zneužitia. Pretože mnohí pacienti nedosiahnu uspokojivú úľavu pri monoterapii, je možné kombinovať preparáty s rozdielnym mechanizmom účinku. Väčšina liekov vyžaduje titráciu a neraz vysoké dávkovanie. Plný efekt nastupuje v priebehu niekoľkých týždňov, s čím je potrebné pacienta oboznámiť. Manažment farmakologickej liečby je „postupný“, tabuľka 2. V prípade zlyhania farmakoterapie prichádza v niektorých prípadoch do úvahy chirurgické riešenie alebo semiinvasívny zákrok, ako je napríklad spinálna stimulácia a lokálne anestetické bloky. Vhodným doplnkom liečby je u vnímavých pacientov akupunktúra a behaviorálne psychologické programy. Uvedené postupy sú vysoko špecializované, vyžadujú spoluprácu rôznych odborov a presahujú tému článku. Hodnotenie liečby je samozrejme subjektívne. Odporúča sa efekt kvantifikovať. Napríklad, požiadať pacienta, aby zhodnotil úľavu od bolesti v percentách. Osvedčila sa aj tzv. vizuálna škála bolesti: pacient pri kontrole označí na 10 cm úsečke intenzitu bolesti počas sledovaného obdobia, obrázok 1.

Obrázok 1.



Tabuľka 2. Farmakologický manažment NB

1. Krok

Diagnostika NB a jej príčiny.

Identifikácia komorbidít, ktoré ovplyvnia liečbu (kardiovaskulárne, hepatálne a renálne ochorenia; depresia; instabilita, pády; abúzus. Pohovor s pacientom, vysvetlenie liečby, stanovenie realistických očakávaní.

2. Krok

Zahájenie liečby:

- Lieky 1. línie: antidepresíva (TCA, SNRI*), α 2- δ ligandy
- Pacienti s lokalizovanou NB: lokálne lidokaín, alebo kombinácia s liekmi 1. línie
- Pacienti s akútnou NB, NB kombinovanou s malígnou bolesťou alebo epizodickou NB: lieky 1. línie + tramadol alebo opiáty počas titrácie alebo na zvládnutie akútnych exacerbácií

3. krok

Hodnotenie liečby

- Podstatná úľava od bolesti ($\geq 70\%$), dobrá tolerancia: pokračovať v liečbe
- Čiastočná úľava pri dostatočnej dávke a trvaní liečby: prídanie ďalšieho lieku 1. línie
- Neadekvátna úľava ($< 30\%$) pri maximálnej tolerovanej dávke: zmena preparátu v rámci 1. línie

4. krok

Ak je doterajšia liečba neúčinná, zvážiť lieky 2. a 3. línie, prípadne multidisciplinárny postup

*TCA – tricyklické antidepresíva, SNRI – selektívny inhibitor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu

LIEKY 1. A 2. LÍNIE

Prehľad poskytuje tabuľka 3. **Tricyklické antidepresíva a SNRI.** S použitím antidepresív v liečbe NB existujú dlhodobé skúsenosti. V súčasnosti existuje aj dostatok štúdií, z ktorých je zrejmé, že účinné sú preparáty s duálnym efektom – znižujúce spätné vychytávanie sérotonínu a noradrenalínu. Efekt je sprostredkovaný cez ovplyvnenie aktivity modulačných okruhov bolesti. Okrem starších TCA (amitriptylín) sú účinné aj modernejšie antidepresíva označované ako SNRI (duloxetín, venlafaxín). Problémom TCA je najmä kardiotoxicita, čo limituje ich používanie. Tiež majú vyšší výskyt vedľajších účinkov a sú horšie tolerované ako SNRI. V našich podmienkach sa používa TCA amitriptylín. Jeho podávanie vyžaduje opatrné titrovanie dávky a sledovanie EKG. Duloxetín preukázal konzistentný a dlhodobý efekt a dobrú toleranciu pri liečbe NB asociovanej s diabeticou polyneuropatiou. Nie je potrebný monitoring srdcovej aktivity, krvného tlaku a hepatálnych funkcií. Venlafaxín sa využíva najmä v liečbe periférnej NB. Znášanlivosť je mierne horšia ako u duloxetínu, zriedkavo môže vyvolať zvýšenie krvného tlaku a prevodové poruchy. SNRI neboli testované v liečbe centrálnej NB a využívajú sa hlavne v liečbe periférnej NB. V liečbe centrálnej NB sú odporúčané len TCA – na základe empirických skúseností. V praxi sú antidepresíva vhodné pre pacientov s komorbiditami, ako je depresívna porucha, anxieta a poruchy spánku. Efekt liečby nie je okamžitý, ale nastupuje až po 4 – 8 týždňoch.



Tabuľka 3. Lieky 1. a 2. línie v liečbe NB, upravené

Preparát	Štartovacia dávka	Maximálna dávka	Očakávaný efekt
TCA amitriptylín	1x 25-50 mg na noc	300 mg/deň	6 – 8 týždňov, 2 týž. na maximálnej tolerovanej dávke
SNRI duloxetín venlafaxín	1x 30-60 mg 37,5 mg	120 mg/deň 225 mg/deň	4 týždne 4 – 6 týždňov
α 2- δ ligandy gabapentín pregabalín	3x 100-300 mg 2x75 mg	3600 mg/deň 600 mg/deň	3 – 8 týždne 4 týždne
antiepileptiká karbazepín, oxkarbazepín	2x 150 mg 2x 300 mg	1200 mg/deň 2400 mg/deň	2 týždne na maximálnej tolerovanej dávke
lidokaín náplast' 5 %, lokálne	max 3 náplasti/ deň	max 3 náplasti/deň	3 týždne
tramadol	1-3x 50 mg	400 mg	4 týždne
opioidy morfin, oxykodón	10 mg morfinu á 4 h alebo ekvivalentná dávka	podľa tolerancie	4 – 6 týždňov

α 2- δ ligandy (gabapentín, pregabalín) sú antiepileptiká, ktoré pôsobia na alfa-2-delta podjednotky napäťovo ovládaných Ca kanálov (L, P, N, R typ). Výsledkom je mierne zníženie synaptického uvoľňovania neurotransmiterov a zníženie excitability neurónov. Ďalšou výhodou je prevencia senzitivizácie, ktorá pri dlhotrvajúcej stimulácii somatosenzorických dráh vedie k chronifikácii bolesti. α 2- δ ligandy majú dokázateľnú účinnosť a skoro ideálnu farmakokinetiku, preto sú v súčasnosti liekmi 1. voľby liečby NB. Nežiaduce účinky, ako je sedácia, závrat a bolesť hlavy sú zriedkavé a mierne. Gabapentín a pregabalín sa jednoducho titrujú a nevyžadujú laboratórny monitoring. Sú dobre tolerované a bezpečné aj u starších pacientov. Majú aj náladu stabilizujúci efekt a zlepšujú spánok. Pregabalín má oproti gabapentínu lepšiu farmakokinetiku a pravdepodobne aj vyšší efekt. Napriek rovnakému mechanizmu účinku môže výmena gabapentínu za pregabalín priniesť dodatočný efekt. Pred zavedením α 2- δ ligandov sa v liečbe NB široko uplatňovali aj ďalšie antiepileptiká – karbamazepín a oxkarbazepín. V súčasnosti zostávajú liekmi voľby pri liečbe neuralgie trigeminu.

Lokálne prípravky. Lidokaín (5 %) v náplasti je účinný v liečbe periférnej lokalizovanej NB a alodýnie spôsobenej rôznymi typmi periférnych neuropatií. V dôsledku minimálnej absorpcie je bezpečný a dobre tolerovaný. V rovnakej indikácii je možné použitie kapsaicínových náplastí, avšak pre nejednoznačné výsledky štúdií ide o alternatívnu liečbu.

Opioidy (oxykodón, morfin) a tramadol redukovávajú NB pri diabetickej neuropatii. Vedľajšie účinky zahŕňajú najmä sedáciu, obštipáciu a nevoľnosť. Opatrnosť si vyžaduje podávanie starším pacientom z dôvodu rizika pádu a zhoršenia kognitívnych funkcií. Výhodou je relatívne nízke riziko liekových interakcií. Riziko zneužitia je u pacientov s NB rela-

tívne nízke. Napriek tomu sú opioidy a tramadol liekmi 2. voľby. Môžu sa však využívať aj ako „ad on“ terapia na tlmenie bolesti počas titrácie iných preparátov, na liečbu prelomovej bolesti alebo pri kombinovaných bolestiach (najmä pri onkologickom ochorení).

OSTATNÉ MOŽNOSTI V LIEČBE NB

V menšom rozsahu sa v liečbe NB uplatňujú aj ďalšie liečivá a postupy, tabuľka 4. Vzhľadom na chýbajúce alebo nejednoznačné dôkazy o efektívnosti sa mnohé lieky radia do 3. línie. V štádiu klinického skúšania je napríklad botulotoxín typu A, NMDA antagonista, ketamín a hlboká mozgová stimulácia.

Tabuľka 4. Lieky 3. línie a liečba zriedkavejších typov NB

Typ/etiológia NB	
Neuropatia pri HIV infekcii	8 % kapsaicín lokálne, lamotrigín, kanabinoidy
Posttraumatická pooperačná NB	amitriptylín, botulotoxín typu A
Fantómová bolesť	morfín, tramadol
Neuralgia trigeminu	operačné riešenie (po zlyhaní farmakoterapie)
Radikulárne a miechové lézie s NB	spinálna stimulácia, transkutánná elektrická stimulácia
3. línia	
bupropión	
kanabinoidy	
kapsaicín krém	
valproát	
lamotrigín	
mexiletín	
inhibítory COX 2	

ZHRNUTIE

NB vzniká pri poškodení alebo ochorení somatosenzorického systému. Pre svoj charakter, prognózu, a najmä špecifickú liečbu, vyžaduje iný prístup ako „bežná“ nociceptívna bolesť. Manažment pacienta s NB je náročný a patrí do rúk špecialistu. Liekmi 1. línie či už v liečbe periférnej alebo centrálnej NB sú α 2- δ ligandy, TCA a SNRI. Najmä pre vysokú účinnosť a bezpečnosť je zväčša liekom voľby pregabalín a gabapentín. V liečbe bolestivých neuropatií sú vysoko efektívne aj venlafaxín a duloxetín (obzvlášť v liečbe diabetickej polyneuropatie). Opiáty a tramadol sú prevažne liekmi 2. voľby alebo ako „ad on“ terapia. Lieky z rôznym mechanizmom účinku sa môžu kombinovať. Je však potrebné dosiahnuť maximálnu tolerovanú dávku a ponechať liečbu dostatočne dlhý čas. V špeciálnych prípadoch sú využiteľné aj ďalšie liečivá, ako sú lokálne náplasti, antiepileptiká či chirurgická liečba.

LITERATÚRA U AUTORA

LYRICA® ...

... pre komplexný manažment neuropatickej bolesti



www.bezbolesti.sk

- Rýchly nástup účinku
- významná redukcia bolesti počas 2-7 dní vs. placebo^{1,2}
- Výhodný bezpečnostný profil aj tolerabilita⁴
- Zlepšenie kvality života pacienta³

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

LYRICA 75 mg tvrdé kapsuly, LYRICA 150 mg tvrdé kapsuly, LYRICA 300 mg tvrdé kapsuly.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg, 150 mg alebo 300 mg pregabalínu. **Indikácie:** Neuropatická bolesť: Liečba periférnej a centrálnej neuropatickej bolesti u dospelých. Epilepsia: Prídavná liečba u dospelých s parciálnymi záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie. Generalizovaná úzkostná porucha: Liečba generalizovanej úzkostnej poruchy (GAD = Generalised Anxiety Disorder) u dospelých. **Dávkovanie:** Rozsah dávkovania je 150 až 600 mg denne, podáva sa rozdelené v dvoch alebo troch dávkach. Neuropatická bolesť: 1. deň: 150 mg denne, ak je to potrebné, po 3 až 7 dňoch možno dávku zvýšiť na 300 mg denne a po ďalšom 7dňovom intervale až na maximálnu dávku 600 mg denne. Epilepsia: 1. deň: 150 mg denne, ak je to potrebné, po 7 dňoch možno dávku zvýšiť na 300 mg denne a po ďalšom 7dňovom intervale až na maximálnu dávku 600 mg. Generalizovaná úzkostná porucha: Rozsah dávkovania je 150 až 600 mg denne. U pacientov s poškodenou funkciou obličiek sa dávka musí znižovať individuálne podľa klirensu kreatinínu. Lyrica sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov a adolescentov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. Starší pacienti (nad 65 rokov) môžu vyžadovať zníženie dávky z dôvodu zníženej renálnej funkcie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Osobitné upozornenia: U niektorých diabetických pacientov môže byť potrebné upraviť hypoglykemickú liečbu. Boli zaznamenané hlásenia o reakciách z precitlivosti vrátane prípadov angioedému. Liečba pregabalínom sa musí okamžite ukončiť, ak sa vyskytnú príznaky angioedému. Liečba pregabalínom sa dáva do súvisu so závratom a somnolenciou. Boli hlásené nežiaduce reakcie na zrak, vrátane straty zraku, rozmanitého videnia, mnohé boli prechodné. Po ukončení liečby pregabalínom boli u niektorých pacientov pozorované abstinénčné príznaky. Uvádzajú sa nasledujúce účinky: insomnie, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chripkový syndróm, nervozita, depresia, bolesť, potenie a závrat. Počas užívania pregabalínu alebo krátko po ukončení liečby pregabalínom sa môžu vyskytnúť kríže vrátane epileptických záchvatov a záchvatov typu grand mal. Boli hlásené prípady kongestívneho srdcového zlyhávania najčastejšie u starších pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami počas liečby pregabalínom na neuropatickú indikáciu. Pri liečbe centrálnej neuropatickej bolesti v dôsledku poškodenia miechy sa zaznamenali zvýšený výskyt nežiaducich reakcií všeobecne, nežiaducich reakcií centrálnej nervovej sústavy a zvlášť somnolencie. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady týkajúce sa zhoršenej funkcie dolného tráviaceho traktu, keď sa pregabalín podával

spolu s liekmi, ktoré môžu spôsobovať obštipáciu, ako sú napr. opioidné analgetiká. Keď sa bude pregabalín užívať v kombinácii s opioidmi, môžu sa zväziť opatrenia na predchádzanie obštipácii (zvlášť u žien a starších pacientov). Boli hlásené prípady nadmerného užívania liekov. Treba byť opatrný u pacientov s anamnézou nadmerného užívania drog. Boli hlásené prípady encefalopatie, hlavne u pacientov s pridruženými stavmi, ktoré môžu vyvolať encefalopatiu. Pacienti so zriedkavými dedičnými vrodenými poruchami galaktózovej intolerancie, laponským deficitom laktázy alebo glukózogalaktózovou malabsorpciou, nesmú tento liek užívať. Metaanalýza štúdií s antiepileptikami ukázala zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania, pacienti majú byť sledovaní kvôli znakom samovražedných myšlienok a správania. **Interakcie:** Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné farmakokinetické interakcie medzi pregabalínom a fenytoínom, karbamazepínom, kyselinou valproovou, lamotrigínom, gabapentínom, lorazepamom, oxykodónom alebo etanolom. Pri užívaní s perorálnymi kontraceptívami noretisterónom a/alebo etinylestradiolom nemá vplyv na ich farmakokinetiku. Pregabalín môže zosilňovať účinky etanolu a lorazepamu. Po uvedení lieku na trh existujú hlásenia o respiračnom zlyhaní a kóme u pacientov užívajúcich pregabalín a iné lieky utlmujúce CNS. **Gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pregabalínu u gravidných žien. Lyrica sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Počas liečby pregabalínom sa dojenie neodporúča. Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje: Lyrica môže vyvolať závraty a ospalosť, a preto môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: závraty, somnolencia. Časté: zvýšená chuť do jedla, euforická nálada, zmätenosť, pokles libida, iritabilita, dezorientácia, insomnie, ataxia, porucha koordinácie, tremor, dyzartria, poruchy pamäti, porucha koncentrácie, parestézie, sedácia, porucha rovnováhy, letargia, bolesť hlavy, zahmlené videnie, diplopia, vertigo, sucho v ústach, obštipácia, vracanie, flatulencia, erektilná dysfunkcia, únava, periférny edém, pocit opitosti, edém, abnormálna chôdza, zvýšená hmotnosť.

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Balenie dostupné v SR: 56 kapsúl v blisteroch. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum revízie textu:** 27. máj 2013. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel.: +421-2-3355 5500. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel.: +421-2-3355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného agentúrou EMA 17. 4. 2013.**

Referencie: 1. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double blind, multicentre, placebo controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005;115(3):254-63. 2. Freynhagen R, Busche P, Konrad C et al. Effectiveness and time to onset of pregabalin in patients with neuropathic pain. *Schmerz*. 2006;20(4):285-2. 3. Mallison R, Tilke C, Brasser M, et al. Pregabalin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen. *MMW Fortschr Med*. 2007 (149 j.):S13-20. 4. LYRICA® SPC (EMA 17JUN2011)



PFIZER Luxembourg SARL,
Príbinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: 02/33 55 55 00, fax: 02/33 55 54 99, www.pfizer.sk

LYRICA®
PREGABALIN

Rýchly nástup, nepretržitá kontrola

ŠETRNÉ MOŽNOSTI LIEČBY BOLESTI POHYBOVÉHO APARÁTU

PharmDr. Zdeněk Procházka, MUDr. Pavel KostiuK, CSc., PharmDr. Lucie Kotlářová,
Edukafarm, Praha

V poslednom čase sa v praxi lekárov presadzuje – okrem existujúcich postupov liečby – inovatívny prístup liečby bolesti pohybového aparátu založený na injekčnom podaní kolagénu, pričom podaním tohto biomateriálu do špecifických miest sa nielen umiestni kolagén tam, kde ho je nedostatok, ale výrazne sa zlepši aj jeho profil a mikroštruktúra.

Jednou z najdôležitejších príčin bolesti pohybového aparátu je ochabnutosť vnútorných a vonkajších stabilizačných kĺbových systémov. Príčinou môžu byť úrazy, pooperačné stavy, zlé držanie tela, fyziologické degeneratívne zmeny alebo reumatologické choroby. Ochabnuté podporné systémy vyvolávajú napr. kĺbovú hypermobilitu, predovšetkým v nefyziologickom smere a uhloch, pri ktorých dôjde z jednej strany k predčasnemu opotrebeniu a následne potom aj k opotrebeniu podporných systémov, čo pôsobí na progresívnu degeneráciu chrupky. Ochabnuté alebo hypermobilitné prvky kĺbovej podpory spôsobujú stimuláciu lokálnych receptorov bolesti, tenziu a nadmerné vypätie. Ich hlavné spevnenie nie je len otázkou regeneračnou, ale tiež antalgickým riešením.

Výsledkom je veľmi dobrý účinok v zmysle analgetického, protizápalového efektu a funkčného zlepšenia. Mechanický podklad, dodaný zvonka in loco kolagénom, tak predstavuje efektívnu prirodzenú oporu (bio-scaffold) a svojím regeneračným účinkom pôsobí aj analgeticky. Kolagén podaný injekčne nielenže zlepšuje kĺbovú mobilitu, ale prispieva aj k uvoľneniu a fyziologickej funkcii svalstva v danej oblasti. Odstraňuje tak príčinu bolesti a prispieva k jej odstráneniu. Kolagén je základnou stavebnou jednotkou spojivových tkanív kĺbových systémov, a preto jeho mikrosuplementácia zlepšuje profil kolagénového vlákna. Kolagén tak reprezentuje štruktúrny účinok, t.j. chráni a posilňuje kĺbové puzdro, väzy, šlachy, a preto spevňuje ochabnuté a hypermobilitné kĺbové systémy.

TERAPIA BOLESTI V ORTOPÉDII A REUMATOLÓGII A JEJ LIMITY

Na liečbu bolesti pohybového aparátu sa v ortopédii a reumatológii používa niekoľko skupín liekov. Ich použitie je limitované kontraindikáciami, nežiaducimi účinkami a interakciami týchto látok.

Analgetiká

Analgetiká sú základom liečby bolesti pohybového aparátu. Najčastejšie ide o zápalovú bolesť nociceptívnu, ale v niektorých prípadoch aj s neuropatickou zložkou. Medzi neopioidové analgetiká patria analgetiká-antipyretiká, napr. paracetamol (pozor na pacientov s preukázanými hepatopatiami, maximálna dávka 4g/deň) a nesteroidové anti-reumatiká. Paracetamol je liekom prvej voľby pri liečbe bolesti chrbta a osteoartrózy. Na liečbu bolesti možno zvýšiť analgetický účinok paracetamolu slabými opioidmi (kodeínom, tramadolom). Opioidy sa užívajú na liečbu chronickej bolesti v II. a III. stupni rebríčka WHO.

Klasické systémové nesteroidové antireumatiká (NSA)

Do tejto skupiny zaraďujeme salicyláty, tzv. neselektívne inhibítory cyklooxygenázy – deriváty kyseliny propiónovej (ibuprofén, ketoprofén), kyseliny fenylacetovej (diklofenak) a preferenčné inhibítory cyklooxygenázy 2 – napr. derivát sulfonanilidov – nimesulid. K najčastejším nežiaducim účinkom NSA patrí gastrointestinálna toxicita (ulcerácia,

krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu, perforácia alebo obštrukcia) a renálna toxicita (prejavuje sa retenciou nátrvia, intersticiálnou nefritídou, papilárnou nekrózou). Nevýznamná nie je ani hepatotoxicita NSA, kardiovaskulárna, dermatologická a hematologická toxicita. Kožné reakcie miznú väčšinou po vysadení lieku. Nie je zanedbateľné, že NSA ovplyvňujú krvný tlak, a to jeho zvýšenie. Nízke dávky NSA sa používajú pri osteoartróze len obmedzene počas zápalu, sú liekom druhej voľby pri bolesti chrbta. Efekt NSA pri reumatoidnej artritíde je len symptomatický, NSA znižujú bolestivosť, zlepšujú funkčné schopnosti, celkovú kvalitu života, nespomaľujú však röntgenovú progresiu choroby. Opatrne by sa mali podávať pri hypertónikoch, diabetikoch na PAD z rady sulfonylurey a pri warfarinizovaných pacientoch.

Koxiby

Tzv. selektívne inhibítory cyklooxygenázy 2, tvoria skupinu najnovších nesteroidových antireumatík s vylepšeným gastrointestinálnym bezpečnostným profilom. Majú menší počet endoskopicky zistiteľných lézií i nižší počet závažných komplikácií. Odporúčajú sa pacientom s vyšším stupňom rizika vzniku NSA indukovanej gastropatie.

Podľa vyhlásenia SÚKL je však užívanie koxibov spojené s rizikom vzniku gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, čo závisí od podanej dávky. Relatívne riziko je v porovnaní s konvenčnými NSA ako skupinou nižšie, avšak významná a konzistentná výhoda koxibov z pohľadu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov sa nepreukázala. Preto sa odporúča zvýšená opatrnosť u pacientov z rizikových skupín (starší pacienti, konkomitantné užívanie ďalších NSA alebo ochorenie gastrointestinálneho traktu v anamnéze). Pre všetky koxiby sa riziko vzniku gastrointestinálnych nežiaducich účinkov zvyšuje, ak sa podávajú súčasne s kyselinou acetylsalicylovou (a to aj v malej dávke), v porovnaní so samotnými koxibmi.

Všetky koxiby sú kontraindikované u chorých s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením, nevhodné je ich podávanie aj pri chorých s viacerými rizikovými faktormi aterosklerózy (najmä hypertenziou, hyperlipidémiou, diabetom melitus, fajčením). Menej jasná je situácia pri mladých zdravých osobách s nízkym rizikom.

ĎALŠIE LIEKY UŽÍVANÉ PRI LIEČBE BOLESTI POHYBOVÉHO APARÁTU

Ďalšie skupiny liekov, používané v ortopédii a v reumatológii, pôsobia rôznymi mechanizmami na patogenetický proces. **Bolesť neovplyvňujú priamo, ale prostredníctvom svojho vplyvu na patogenézu, napríklad reumatických chorôb.** Uvádzame ich preto len v prehľade.



DMARDs

Chorobu modifikujúce lieky u reumatoidnej artritídy. Tvoria hlavný arzenál liečby reumatoidnej artritídy. Do tejto skupiny patria antimalariá chlorochín a hydroxychlorochín, zlúčeniny zlata, sulfasalazín, methotrexát, azathioprin, cyklofosamid.

Biologické lieky

Predstavujú novú liekovú skupinu. Využívajú sa najmä monoklonálne protilátky proti kľúčovým prozápalovým cytokínom alebo ich receptorom. Patrí sem infliximab, golimumab, certolizumab, etanercept a adalimumab. Z bezpečnostných a ekonomických dôvodov biologická liečba v tejto fáze podlieha zatiaľ prísnemu protokolu, a je vyhradená len pre vybrané centrá. V súčasnej dobe Európska lieková agentúra (EMA) zamerala svoju pozornosť na bezpečnosť uvedenej biologickej farmakoterapie, pretože frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov relativizuje úžitok tejto liečby, a to na úrovni benefit/riziko.

Kortikosteroidy

Užívajú sa pre svoje protizápalové a imunosupresívne pôsobenie. Celkovo sa podávajú napr. pri systémovom lupus erythematoses, polymyozitídach a dermatomyozitídach. Intraartikulárna liečba kortikosteroidami sa uplatňuje napr. pri osteoartróze. Napriek spomínanej praxi je pri kortikosteroidoch veľmi diskutabilný úžitok, keďže s ohľadom na dĺžku podávania môžu prevážiť riziká. Z celého množstva nežiaducich účinkov sú najzávažnejšie imunosupresívne účinky (zníženie rezistencie proti vírusovým a bakteriálnym infekciám), zníženie fibroblastických procesov (spomalenie hojenia rán, atrofia podkožia a kože), ovplyvnenie CNS (nespavosť, depresia, cefalea, výkyvy nálady) a GIT (vredová choroba, črevná perforácia).

Chondroprotektíva

Kým vyššie spomenuté farmakoterapeutické prístupy reprezentujú liečbu podmienenú výskytom často závažných nežiaducich účinkov, šetrnú terapeutickú možnosť pre liečbu osteoartrózy predstavujú **chondroprotektíva** (označované aj skratkou SYSADOÁ), napr. chondroitín sulfát, glukozamín sulfát a kyselina hyaluronová. Tzv. viskosuplementácia kyselinou hyaluronovou (alebo hylanom G-F 20), podávanou predovšetkým do kolena, bedra alebo ramena, sa zakladá na doplnkovej výžive kĺbovej chrupky. Kyselina hyaluronová dodáva viskozitu a elasticitu len kĺbovej chrupke, nemá teda

účinnok štruktúrally na spojivové tkanivo kĺbového systému, a nie je tak schopná tento systém spevniť. Viskosuplementácia nahrádza zvyčajne degradovanú kyselinu hyaluronovú v synoviálnej tekutine kĺbov pacientov postihnutých osteoartrózou a zosilňuje tak kĺbovú chrupku, ktorá v kĺbe funguje ako tlmič nárazu. Napriek tomu liečivé účinky kyseliny hyaluronovej pri osteoartróze, resp. gonartróze sa považujú za doplnkové, keďže klinická evidencia je v tejto oblasti nejednoznačná. Napríklad na základe názorov 21 expertov Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR) sa použitie kyseliny hyaluronovej v liečbe gonartrózy umiestnilo až na 13. mieste z 23 hodnotených spôsobov liečby.

Alternatívou ku kyseline hyaluronovej je aplikácia rastových faktorov získaných z vlastnej krvnej plazmy odobratej pacientovi. Dobrých výsledkov možno dosiahnuť najmä pri mladších pacientoch a s menším postihnutím chrupky. Napriek tomu táto metóda liečby je limitovaná prípravou ad hoc z biologického materiálu pacienta, nejasným mechanizmom účinku a ťažko obhájitelnou vysokou cenou, pričom výsledný prípravok obsahuje účinné látky vo fyziologických, t.j. veľmi nízkych koncentráciách.

KOLAGÉNOVÉ MD INJEKcie – ŠETRná MOŽNOSŤ LIEČBY BOLESTI POHYBOVÉHO APARÁTU

Pre pacientov s bolestivým ochorením pohybového aparátu sú lieky zvyčajne užívané na liečbu, t.j. analgetiká a nesteroidové antireumatiká vrátane koxibov, zaťažujúce alebo dokonca kontraindikované, a to z dôvodov nežiaducich účinkov alebo liekových interakcií. Pre týchto pacientov môže predstavovať možnosť voľby injekčné podanie kolagénu. Kolagénové injekcie obsahujú okrem štruktúrálne pôsobiaceho kolagénu (telu vlastnej látky) ďalšie pomocné látky prírodného pôvodu. Cieľom injekčne podaného kolagénu je znovu umiestniť kolagén tam, kde ho je nedostatok, a tým posilniť, štruktúrovať a ochrániť chrupku, väzy, šľachy, kĺbové puzdrá. Konečný účinok kolagénu znižuje hypermobilitu bolestivého kĺbu, ktorá je častou príčinou vzniku bolestivých stavov. Pri degeneratívnych stavoch sprevádzaných fyziologickou down reguláciou metabolizmu kolagénu (starnutie) možno pravidelným podávaním/mikrosuplementáciou kolagénu spomaliť progresiu ochorenia (obrázok 1.).

Inercia

GUNA MD – prípravky

ŠETRná LIEČBA BOLESTÍ POHYBOVÉHO APARÁTU

Prípravky:

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

Benefity:

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



zdravotnícky prostriedok

Dostupnosť: vo všetkých lekárňach bez lekárskeho predpisu.

Informačný servis zabezpečuje spoločnosť inPHARM, tel.: +421 2 44 630 402, inpharm@inpharm.sk, www.inpharm.sk

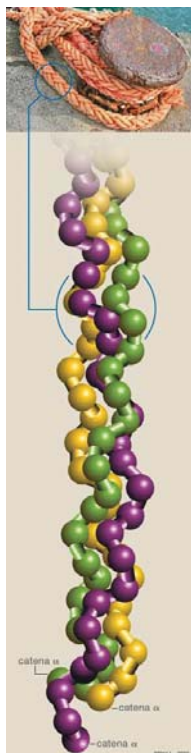


**Obrázok 1.**

A – Integrita kolagénových vlákien

B – Posttraumatická obnova kolagénových vlákien

Fotografie sú vyhotovené elektrónovým mikroskopom



MD injekcie sa aplikujú subkutánne, intradermálne, periartikulárne alebo intraartikulárne, a to do spúšťacích bodov (tzv. trigger pointov). K indikáciám patrí napríklad: artralgia veľkých i drobných kĺbov horných a dolných končatín, rizartróza palca, koxartróza, gonartróza, bolesti chrbta degeneratívneho pôvodu, koreňová bolesť v oblasti krčnej a hrudnej chrbtice, syndróm karpálneho tunela, epikondilitída, neuralgia trigeminu, syndróm bolestivého ramena, bolesť spôsobená osteoporózou hrudnej chrbtice. Pre konkrétne indikácie sú určené konkrétne kolagénové injekcie (napr. gonartróza MD-Knee, koxartróza MD-Hip, syndróm zmrznutého ramena MD-Shoulder, lumbalgie MD-Lumbar, svalová bolesť MD-Muscle, neuropatická bolesť MD-Neural). Kolagénové injekcie sa podávajú samostatne, alebo sa výhodne kombinujú s ďalšími liekmi, v prípade predpokladanej synergie v mechanizme pôsobenia. Príkladom je súčasné podávanie s viskosuplementáciou (kyselinou hyalurónovou – HA), kde sa dosahuje synergický účinok na úrovni lubrikácie kĺbovej chrupky v kombinácii so štrukturálnym posilnením kĺbu prostredníctvom kolagénovej mikrosuplementácie. Zásadným benefitom daného terapeutického prístupu je liečba bolesti bez rizika liekových interakcií nežiaducich účinkov (kolagén nezasahuje do farmakokinetiky ostatných liekov, napr. warfarínu), bez významných nežiaducich účinkov (kolagén je telu vlastná látka dodávaná v mikrosuplementačnej dávke), bez alergických reakcií (nezaznamenali sa žiadne alergické reakcie ani pri polyalergických jedincoch). Výhodou kombinovanej liečby NSA s kolagénom je následné možné zníženie spotreby analgetík, čím sa znižuje zaťaženie organizmu nežiaducimi účinkami uvedenými vyššie pri jednotlivých skupinách. Túto skutočnosť potvrdila tiež nedávno skončená postregistračná, jednoducho zaslepená klinická štúdia v Reumatologickom ústave v Prahe, realizovaná na súbore 100 probandov s indikáciou „low back pain“. Na dosiahnutie dlhodobej a v oboch skupinách porovnateľnej úľavy bolesti chrbta sa

v skupine s trimekaínom spotrebovalo dvojnásobné množstvo záchranej medicíny (paracetamolu), ako v skupine s kolagénovými MD injekciami.

SKÚSENOSTI ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH LEKÁROV

POTVRDZUJÚ PRAX KOLEGOV V ZAHRANIČÍ

O svojich povzbudivých skúsenostiach s MD prípravkami referoval nedávno slovenský ortopéd MUDr. Alexander Murgaš v časopise Slovenskej lekárskej komory. V období 9/2010 – 3/2013 vyšetřil súbor 1 637 pacientov (M a Ž v pomere 1:3, priemerný vek 63 r., najmladší 19 rokov, najstarší 90 rokov), ktorí podstúpili liečbu kolagénovými MD injekciami. Výsledkom je pozitívne konštatovanie, že už po 4., príp. 5. aplikácii dochádzalo k zmierneniu ťažkostí a ústupu bolesti, signifikantne sa zlepšila kvalita života pacientov a počas liečby sa nevyskytli žiadne závažné NÚ. Zároveň sa pozorovalo významné zníženie potreby užívania aj celkovej spotreby základnej analgeticko-antiflogistickej liečby MD-injekcie tolerovali aj polymorbidní chorí.

Zaujímavé skúsenosti prezentovala na niekoľkých seminároch a tiež v odborných publikáciách MUDr. Hana Jarošová, primárka Reumatologického ústavu v Prahe. Vo svojej praxi aplikovala kolagénové MD injekcie viac ako 1 500 pacientom najčastejšie pri diagnóze bolestivého syndrómu krčnej a hornej hrudnej oblasti, syndrómu bolestivého ramena, gonartrózy, artrózy drobných kĺbov rúk a koxartrózy s veľmi dobrým účinkom už po 4. – 5. injekčnej aplikácii. Ďalej pani primárka publikovala mnoho kauzistik pacientov s fibromyaliou, ktorých liečila obštrukciami MD-Neural a MD-Muscle do spúšťacích bodov (trigger pointov) s pozitívnym, klinicky významným výsledkom na vizuálnej analógovej škále.

ZÁVER

Liečba bolesti pohybového aparátu je často ťažká a dlhodobá, preto by sa profil podávaného lieku mal vyhovovať nielen z hľadiska účinnosti, ale aj vysokej bezpečnosti liečby. Do ortopedickej a reumatologickej praxe vstupujú často pacienti polymorbidní a s polypragmáziou, u ktorých treba zohľadňovať nielen samotný zdravotný stav, ale aj riziko liekových interakcií a možné ďalšie nežiaduce účinky. Lieky užívané bežne na liečbu bolesti (analgetiká, nesteroidové antireumatiká, kortikosteroidy) sú účinné, majú však svoje nežiaduce účinky, a preto ich dlhodobé podávanie je pre pacienta zafažujúce, príp. kontraindikované. Preto by sa mala vždy preferovať liečba šetrná, ktorá nevykazuje závažné nežiaduce účinky a ani riziko liekových interakcií, a to dodaním telu vlastných látok, ktoré prispievajú k fyziologickej regenerácii oporného aparátu a k ústupu bolesti. Takú možnosť predstavujú kolagénové injekcie, ktoré možno použiť pri bolestiach pohybového aparátu samostatne alebo v kombinácii s analgetickou liečbou. Pomer prínosu a rizika liečby sa významne posunul pri kolagénových injekciách v prospech prínosu, na rozdiel od nesteroidových analgetík (riziko gastropatie), prípadne opioidovej liečby (obštipácia, útlm dychového centra) alebo kortikosteroidov (imunosupresia, vredová choroba, spomalenie hojenia rán). Svoje opodstatnenie má už spomenutá kombinovaná liečba analgetík a kolagénových injekcií, ktorá vedie k zníženiu nutných podávaných dávok analgetík, a tým aj k zníženiu nežiaducich účinkov používaných analgetík. Toto je veľmi podstatné hľadisko terapie napríklad u seniorov.

Z podkladov: Prof. MUDr. Leonello Milani, Neurologická klinika A.I.O.T., Miláno, Prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA, Klinika detskej a dospelé ortopedie a traumatologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., prim. MUDr. Hana Jarošová, Revmatologický ústav, Praha, MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha.

LIEČBA POKROČILÉHO ŠTÁDIA PARKINSONOVEJ CHOROBY

MUDr. Katarína Kračunová, PhD.

Klinika neurológie Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice, Bratislava

Parkinsonova choroba (PCH) sa tradične považuje za ochorenie, ktoré sa prejavuje prevažne príznakmi poruchy motorického systému v dôsledku predčasnej straty pigmentovaných dopamínergických neurónov v pars compacta substantiae nigrae. Dnes však vieme, že okrem motorických príznakov sa u pacientov s PCH pravidelne vyskytujú aj nemotorické príznaky. Tie postihujú rôzne funkcie, napr. psychiku, spánok, vegetatívny systém, gastrointestinálnu motilitu a zmysly. Prítomnosť viacerých z týchto príznakov môže o mnohé roky predchádzať objaveniu prvých motorických príznakov. Dodnes nie je jednoznačný konsenzus v kritériách rozdelenia PCH na počiatočné (včasné, skoré) a pokročilé štádium. Zjednodušene možno povedať, že v počiatočnom štádiu nemá pacient výrazné klinické ťažkosti s posturálnou instabilitou a jeho motorický stav je dobre kompenzovaný liečbou. Pokročilé štádium charakterizuje postupné zlyhávanie dopamínergickej liečby s motorickými a nemotorickými fluktuáciami, posturálne poruchy a zhoršenie sebačinnosti. Začína sa prejavovať alebo zvyrazňovať autonómna dysfunkcia, neuropsychiatrické problémy (kognitívna deteriorácia, poruchy nálady, poruchy správania), poruchy spánku a ďalšie ťažkosti, ktoré sa v úvode ochorenia nevyskytovali, alebo si ich pacient a ani jeho lekár neuvedomovali (tabuľka 1). Tieto ťažkosti podstatným spôsobom ovplyvňujú kvalitu života pacienta a jeho okolia a často predstavujú hlavný terapeutický problém.¹

Tabuľka 1. Prehľad komplikácií Parkinsonovej choroby

Motorické komplikácie	
fluktuácie	wearing off ranná/nočná akinéza nepredvídateľné on-off fluktuácie oneskorený on, žiaden on
dyskinézy	peak of dose difázické dyskinézy off dystónia
poruchy postoja a chôdze	freezing pády
Nemotorické komplikácie	
nemotorický wearing off	anxieta únava spomalené myslenie zvýšené potenie
neuropsychiatrické	kognitívna deteriorácia poruchy nálad poruchy správania halucinácie a psychóza
Senzitívne a senzorické príznaky, bolesť	
poruchy spánku	poruchy správania v REM spánku insomnia denná spavosť syndróm nepokojných nôh ataky náhleho spánku
autonómna dysfunkcia	ortostatická hypotenzia poruchy motility GIT urogenitálna dysfunkcia hyperhidróza hypersalivácia

trváva po celý deň a nevyskytujú sa závažné komplikácie. Pri liečbe levodopou 4 – 6 rokov je však 40% pravdepodobnosť, že sa u pacienta objavia motorické fluktuácie a približne 40% pravdepodobnosť, že sa objavia dyskinézy.² Motorické fluktuácie sa vo všeobecnosti spájajú s liečbou levodopou. Agonisty dopamínových receptorov, ktoré majú dlhší polčas eliminácie ako levodopa a inú afinitu k jednotlivým subtypom dopamínových receptorov, majú podstatne nižší potenciál vyvolať motorické fluktuácie.^{3,4,5} Realitou však je, že takmer každý pacient s PCH skôr alebo neskôr potrebuje liečbu levodopou.



Motorické fluktuácie predstavujú kolísanie a zmeny stavu hybnosti v priebehu dňa. Zahŕňajú wearing-off fenomén (relatívne predvídateľné zhoršenie stavu na konci dávky, skrátenie terapeutického účinku levodopy), no-on alebo delay on (intermitentná neúčinnosť dávky alebo oneskorený efekt levodopy, súvisí s nedostatočnou dostupnosťou levodopy pri zhoršenom vyprázdňovaní žalúdka, kompetícii levodopy s bielkovinami potravy), on-off (náhle, chaotické, nepredvídateľné kolísanie stavu), akinetický freezing (náhle zárazy a pohybové blokády nápadné hlavne pri chôdzi). Dyskinézy, spontánne mimovoľné pohyby, zahŕňajú peak of dose dyskinézy (majú choreatiformný charakter, objavujú sa na vrchole plazmatickej hladiny levodopy), bifázické dyskinézy (na začiatku a na konci účinku jednotlivej dávky levodopy) a dystónie (vyvolané hypodopamínerným stavom, prejavujú sa krúživými, zväčša bolestivými kŕčmi prstov, končatín).⁶

POKROČILÉ ŠTÁDIÁ OCHORENIA

V súčasnosti nemáme liečbu, ktorá by pri PCH jednoznačne mohla zásadným spôsobom spomaliť neurodegeneratívny proces, alebo dokonca navodiť obnovu poškodených neurónov. Na druhej strane, existujú však

Po nasadení dopamínergickej liečby v počiatočných štádiách PCH niekoľko rokov trvá obdobie, keď je odpoveď na liečbu stabilná, pre-

určité teoretické predpoklady, ale aj dôkazy z klinických štúdií, ktoré nám môžu pomôcť pri výbere najoptimálnejšej liečby pre pacienta. Pohľad na výber vhodnej liečby sa v posledných rokoch pomerne výrazne menil. Prispelo k tomu lepšie poznanie dlhodobých účinkov levodopy a príčin neskorých motorických komplikácií. Lepšie sa spoznali zmeny v dopamínergickej neurotransmisii v priebehu ochorenia a vplyv liečby na ňu. V súvislosti s týmito poznatkami vznikla aj koncepcia tzv. „kontinuálnej dopamínergickej stimulácie“.^{7, 8, 9} Klinické skúsenosti aj kontrolované klinické štúdie ukazujú, že dosiahnutie vyrovnejšej úrovne dopamínergickej stimulácie v priebehu dňa v úvodných štádiách PCH odďaľuje vznik motorických komplikácií a v pokročilých štádiách vedie k lepšej kompenzácii príznakov ochorenia. Preto sa pri plánovaní dopamínergickej liečby pridrižujeme tejto koncepcie.

Pokročilé štádium charakterizuje postupné zlyhávanie dopamínergickej liečby s motorickými fluktuáciami, posturálne poruchy a zhoršenie sebaččnosti. Začínajú sa objavovať alebo zvyrazňovať aj nemotorické príznaky. V tomto štádiu je prítomný už výrazný deficit dopamínových neurónov a následné zmeny farmakokinetiky a farmakodynamiky levodopy a dopamínu. Stráca sa dlhodobá terapeutická odpoveď na levodopu a efekt podávania závisí od jej sérových hladín, resp. dostupnosti v mozgu. Farmakoterapia v tomto štádiu je podstatne zložitejšia ako v úvodných štádiách. Základom liečby motorických príznakov je levodopa, väčšinou v kombinácii s agonistami dopamínových receptorov, inhibítormi katechol-O-metyl transferázy (COMT) a inhibítormi monoaminoxidázy B (MAO B). Pri výbere liečiv a určovaní dávkovacej schémy sa vychádza z koncepcie kontinuálnej dopamínergickej stimulácie. Liečba pokročilých štádií ochorenia si vyžaduje okrem teoretických znalostí aj klinickú skúsenosť. Pri optimalizácii liečby pokročilého štádia je preto užitočné, ak ošetrojúci lekár a pacient môžu konzultovať špecializované centrum zamerané na PCH.¹ Pri výraznejších motorických fluktuáciách a dyskinézach v pokročilom štádiu ochorenia skúšame všetky dostupné metódy na dosiahnutie stabilnejšej stimulácie dopamínových receptorov. Pacient, ak to toleruje, užíva kombinácie viacerých antiparkinsoník. Ak tieto zmeny terapeutického režimu nepomáhajú, prichádza do úvahy infúzna liečba (kontinuálne podávanie apomorfínu subkutánne, kontinuálne enterálne podávanie levodopy), alebo chirurgická liečba so zavedením hlbokoj mozgovej stimulácie.

Hlboká mozgová stimulácia (DBS, deep brain stimulation) je neuro-modulačná technika, ktorej podstatou je stimulácia príslušnej mozgovej štruktúry pomocou zavedenej elektródy nízkovoltážnym elektrickým signálom. Najosvedčenejšími anatomickými cieľmi DBS sú nucleus subthalamicus a globus pallidus internus. Mechanizmus pôsobenia DBS je nejasný, v každom prípade však u správne indikovaných pacientov možno očakávať výrazné zlepšenie hybnosti, redukciu dyskinéz a „off“ času, podstatnú redukciu farmakoterapie a celkové zlepšenie kvality života.^{1,10}

Apomorfín je dopamínovým agonistom, ktorý našiel svoje uplatnenie pri parenterálnom podávaní (pri perorálnom užití je veľmi rýchle metabolizovaný v GIT-e). Možno ho podávať vo forme kontinuálnych subkutánnych infúzií, alebo vo forme jednorazových „rescue“ injekcií u pacientov s častými, nepredvídateľnými a invalidujúcimi „off“ stavmi.¹¹ Pri uvedenej liečbe sa podáva pumpou, ktorú má pacient zapojenú v priebehu bdelého dňa. Cieľom je redukcia perorálnej medikácie, a tým aj vyhnutie sa pulzatilej stimulácii. V praxi väčšina pacientov pri tejto liečbe zostáva na nízkej dávke levodopy.¹²

Infúzia intestinálneho gélu levodopa/karbidopa preukázala skrátenie času v „off“ fáze, zlepšenie motorického stavu a kvality života bez zvýšenia výskytu dyskinéz u pacientov s pokročilou PCH.⁸ Gél sa podáva plynule prenosnou pumpou priamo do duodéna, kde sa účinná látka vstrebaáva do krvi. Pri tejto liečbe má pacient trvalo zavedenú gastrostómiu

a intestinálnu sondu. Na rozdiel od štandardnej medikácie sa gél nehromadí v žalúdku, a tak je zabezpečené jeho okamžité a plynulé vstrebanie. Táto liečba pacientom umožňuje prakticky úplné vysadenie perorálnej liečby.¹²

Pokročilé štádium PCH značne obmedzuje sebačnosť pacienta. Po vyčerpaní možností perorálnej terapie prichádzajú do úvahy modernejšie postupy v podobe DBS alebo kontinuálnej parenterálnej liečby. Je potrebné uviesť, že všetky tri typy intervencie sú ekonomicky náročné a vyžadujú aj značnú opatrovateľskú podporu. Pri liečbe apomorfínom a intestinálnym gélom levodopa/karbidopa je nevyhnutnosťou každodenná pomoc pri zapínaní/vypínaní pumpy, pri DBS neurologická starostlivosť po zákroku v podobe kalibrácie generátora na optimalizáciu stimulácie.¹² Uvedená liečba je na Slovensku vykonávaná v špecializovaných centrách v rámci neurologických kliník univerzitných nemocníc (Bratislava, Martin, Košice).

LITERATÚRA

1. Benetin J, Valkovič P. Parkinsonova choroba. Bratislava: Herba 2009.
2. Ahlskog, JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*, 2001, 16: 448 – 458.
3. Hauser R A, Zesiewicz T A, Lyons K E, Pahwa R, Golbe L, Stacy M, Oertel W H, Möller J G, Poewe W, Wolf E. Parkinson's disease Questions and Answers. Merit Publishing International, 2006.
4. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, Abdalla M. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord* 2006, 21: 1844-1850.
5. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, Grosset DG, Arnold G, Leenders KL, Hundemer HP, Lledo A, Wood A, Frewer P, Schwarz J. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PEL-MOPET study. *Mov Disord*, 2006, 21: 343 – 353.
6. Růžička E. Parkinsonova nemoc. *Čes a slov. Neurol. Neurochir*, 2006: 241-258.
7. Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004, 62: S56-S63.
8. Nyholm D. The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, Suppl. 13: S13 – S17.
9. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation – from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, Suppl. 13: S24 – S28.
10. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). Report of the quality standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006, 66: 983–95.
11. Kaňovský P, Nestražil I, Nevrlý M, Rössner P: Farmakoterapie pokročilé Parkinsonovy nemoci. *Neurol pro praxi* 2006, 2: 108 – 110.
12. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009, 15: 728–741.

MECHANIZMY CYTOTOXICKÉHO PÔSOBENIA VYSOKODÁVKOVANÉHO VITAMÍNU C NA NÁDOROVÉ BUNKY

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Medicínske odd. Edukafarm, Praha
PharmDr. Lucie Kotlářová, Odd. farmakovigilancie a klinickej farmácie Edukafarm, Praha

V ostatných rokoch sa v odbornej literatúre objavujú práce, ktoré dokumentujú cytotoxické pôsobenie milimolárnych sérových koncentrácií askorbátu (dosiahnuteľných intravenóznym podaním vysokých dávok vitamínu C) na bunky malígnych nádorov.

Nedávno boli publikované dve štúdie, ktoré sa zaoberali mechanizmi cytotoxického účinku askorbátu. Štúdiá uverejnená v roku 2010 dokumentovala cytotoxické pôsobenie askorbátu na bunky neuroblastómu a zamerala sa aj na niektoré komponenty mechanizmu tohto účinku¹. V ďalšej štúdií, publikovanej v roku 2012², autori skúmali, akú úlohu má v protinádorovej účinnosti vitamínu C prítomnosť proteínu p53 v nádorových bunkách¹.

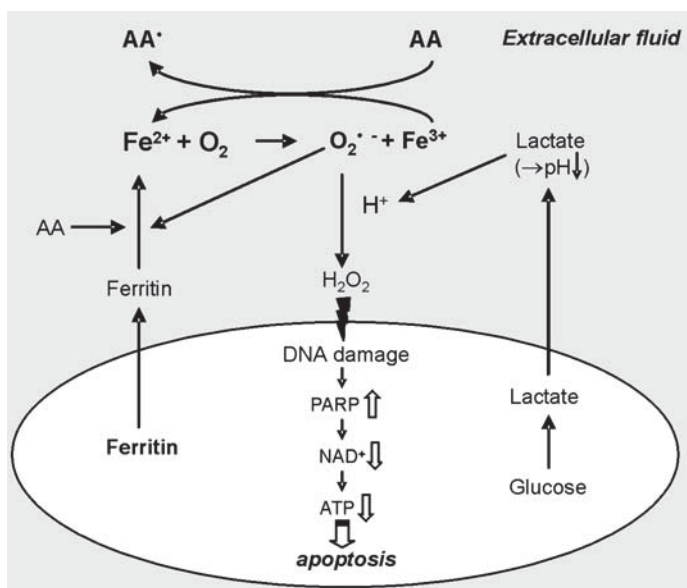
V článkoch sú zároveň zhrnuté niektoré doteraz známe poznatky o mechanizme cytotoxického účinku vysokodávkovaného vitamínu C proti malígnym bunkám.

PROTINÁDOROVÉ PÔSOBENIE ASKORBÁTU

Je známe, že vitamín C je pre ľudský organizmus z mnohých dôvodov nepostrádateľnou látkou. Predovšetkým má úlohu kofaktora v celom rade dôležitých metabolických reakcií, ďalšou veľmi významnou úlohou vitamínu C (askorbátu) je antioxidačné pôsobenie, ktorým chráni tkanivá, prípadne bunky (nenádorové) pred oxidačným stresom a vytvára podmienky pre ich fyziologickú funkciu.

Menej známy, ale veľmi dôležitý je ďalší typ účinku vitamínu C – cytotoxické pôsobenie askorbátu na nádorové bunky. Na rozdiel od antioxidačného pôsobenia na zdravé bunky pôsobí askorbát na malígne bunky

Obrázok 1. Schéma syntézy peroxidu vodíka v okolí nádorových buniek v prítomnosti askorbátu



prooxidatívne. Už v 70. rokoch 20. storočia Ewan Cameron a Linus Pauling referovali o výsledkoch štúdie, v ktorej skúmali vplyv podávania vitamínu C na dĺžku prežitia onkologických pacientov v terminálnom štádiu³. Pacienti, ktorým sa podával vitamín C (v dávke 10 g denne parenterálne a následne 10 g denne perorálne), preživali dlhšie a s lepšou kvalitou života ako tí, ktorí vitamín nedostávali. Tieto výsledky sa však nepotvrdili v nasledujúcich dvoch dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách, ktoré sa uskutočnili na Mayo Clinic^{4,5}. V týchto štúdiách sa však vitamín C podával len perorálne. Pri porovnávacích analýzach uvedených v štúdií sa ukázalo, že rozdiely medzi výsledkami Camerona/Paulinga a štúdiami uskutočnenými na Mayo Clinic boli spôsobené odlišným spôsobom podania vitamínu C. Sérové hladiny dosiahnuteľné intravenóznym podaním sú totiž niekoľkonásobne vyššie ako hladiny dosiahnuteľné perorálnou aplikáciou⁶.

Bunky neuroblastómu produkujú a do svojho okolia uvoľňujú ferritín. Pôsobením superoxidu ($O_2\bullet^-$) sa môže z ferritínu uvoľňovať dvojmocné železo. V prítomnosti kyslíka sa dvojmocné železo oxiduje na trojmocné za vzniku superoxidu. Superoxid sa môže premeniť na peroxid vodíka, ktorý preniká do buniek a spôsobuje v nich oxidatívny stres. Ak nedôjde k jeho detoxikácii, ako je to pri niektorých malígnych bunkách, peroxid vodíka spôsobuje oxidatívne poškodenie, napr. zlomy retazcov DNA a hyperaktiváciu poly-(ADP-ribozo)-polymerázy (PARP), enzýmu, ktorý signalizuje poškodenie DNA. Táto hyperaktivácia vedie k vyčerpaniu bunkových energetických zásob (ATP) a apoptóze. Vzniknuté trojmocné železo môže byť pôsobením askorbátu (AA), resp. askorbylového radikálu ($AA\bullet$) premenené na dvojmocné a proces tak môže pokračovať. Mnoho nádorových buniek okysluje svoje okolie uvoľňovaním laktátu, vzniknutého v bunkách aeróbnou glykolýzou, čo bráni vzniku inaktívnej, nerozpustnej formy železa – hydroxidu železitého $Fe(OH)_3$ - a podporuje vznik reaktívneho dvojmocného železa.

Predpokladá sa, že tieto reakcie, ktoré prebiehajú v extracelulárnom priestore v bezprostrednom okolí nádorových buniek, sa v kompartmente krvi inhibujú. Produkcia askorbylového radikálu sa v krvi inhibuje redukujúcimi proteínmi erytrocytarnej membrány alebo plazmatickými proteínmi s veľkou molekulou, ktoré neprestupujú do ECT. Ak napriek tomu dôjde v krvi ku vzniku peroxidu vodíka, je odstránený, resp. premenený na vodu a kyslík v reakcii katalyzovanej v plazme katalázou a v erytrocytoch GSH peroxidázou (GPx).

Autori citovanej štúdie z roka 2012² uvádzajú, že askorbát je dôležitý antioxidant, v súčasnej dobe považovaný za potencionálny liek využiteľný v onkologickej terapii. Na dosiahnutie cytotoxicity nutnej pre tento typ účinku sú potrebné farmakologické hladiny askorbátu dosiahnuteľné intravenóznou aplikáciou dostatočných dávok vitamínu C^{6,7}. Askorbát vo farmakologickej koncentrácii selektívne poškodzuje bunky niektorých zhubných nádorov, ale nie normálne bunky, čo sú vlastnos-



ti výhodné pre onkologickú terapiu⁸. Účinnosť askorbátu v onkologickej klinickej praxi je ovplyvnená skutočnosťou, že protinádorový účinok askorbátu je pri rôznych bunkových líniách rozdielny^{7,9-11}. Poukázalo sa na to, že bunková smrť spôsobená askorbátom môže mať rôzny mechanizmus, napríklad apoptózu, nekrózu a zastavenie bunkového cyklu¹²⁻¹⁴. Tieto mechanizmy sa môžu pri rôznych typoch malígnych nádorov odlišovať.

ÚLOHA PEROXIDU VODÍKA, LAKTÁTU A FERRITÍNU

Podľa súčasných názorov sú toxické účinky farmakologických hladín askorbátu na malígne bunky spôsobené prooxidatívnym pôsobením¹. Tento účinok je sprostredkovaný špecifickým javom pre niektoré malígne bunky – tvorbou peroxidu vodíka v ich okolí, následným prienikom peroxidu do buniek a ich poškodením vzniknutým oxidatívnym stresom. Vytváranie peroxidu vodíka závisí od prítomnosti zlúčenín prechodných kovov, napríklad nestabilného dvojmocného železa, ale aj od ďalších faktorov, väčšinou produktov samotných malígnych buniek.

V štúdiu z roka 2010¹ sa skúmal vplyv dvoch produktov tohto typu – ferritínu (látky obsahujúcej nestabilné dvojmocné železo, umožňujúce syntézu peroxidu vodíka) a laktátu – na cytotoxické pôsobenie askorbátu na bunky neuroblastómu (bunkové línie Kelly a SK-N-SH). Malígne bunky sa v tomto smere porovnávali so zdravými bunkami – fibroblastmi. Je známe, že hladiny laktátu a ferritínu sú v okolí buniek niektorých malígnych tumorov, napríklad neuroblastómu zvýšené, laktát je produkt aeróbnej glykolýzy a ferritín ako tumorový marker vytváraný v malígnych bunkách a uvoľňovaný v signifikantnom množstve do ich okolia. Aeróbna glykolýza je charakteristickým procesom, ktorý prebieha v mnohých typoch malígnych buniek.

Výsledky ukázali, že askorbát vo farmakologickej koncentrácii a peroxid vodíka predstavujú faktory cytotoxické pre malígne bunky, nie však pre bunky zdravé. Podľa autorov kyslá reakcia spôsobená zvýšenou hladinou laktátu a prítomnosť železa vo forme ferritínu v okolí malígnych buniek umožňuje tvorbu peroxidu vodíka a ním spôsobenú selektívnu toxicitu askorbátu voči malígnym bunkám. Tieto bunky sú okrem toho citlivé voči peroxidu vodíka vďaka nefunkčnosti, prípadne neprítomnosti ochranného antioxidantného systému, napríklad enzýmu katalázy, superoxiddizmutázy a systému glutathión (GSH) glutathiónreduktáza. Znížená aktivita tohto systému je charakteristická pre niektoré malígne bunky. Autori uvádzajú, že pre citlivosť malígnych buniek na askorbát sú dôležité rôzne faktory, ku ktorým patrí produkcia a uvoľňovanie ferritínu ako aj vysoká aktivita vnútrobunkovej aeróbnej glykolýzy, ktorej produktom je laktát – obrázok 1.

Pre cytotoxický účinok askorbátu na nádorové bunky je rozhodujúci vznik peroxidu vodíka, ktorý difúziou prešľapuje do senzitivnej malígnej bunky, spôsobuje v nej depléciu ATP a následne bunkovú smrť. K deplécii ATP môže dôjsť tromi mechanizmami:

1. Poškodenie DNA spôsobené peroxidom vodíka sa aktivuje enzým PARP, ktorého pôsobením dochádza ku katabolizmu NAD. Tým sa znižuje substrát pre vznik NADH a následnú syntézu ATP.
2. Peroxid vodíka je katabolizovaný súbežne prebiehajúcou oxidáciou redukovanej formy glutathiónu (GSH) na GSSG. Ku spätnej redukcii na GSH sa spotrebúva NADPH, ktorý vzniká v pentózovom cykle z glukózy. Glukóza spotrebovaná v tomto cykle nemôže byť zdrojom pre produkciu NADPH, čo opäť vedie ku zníženiu tvorby ATP, t.j. k vyčerpaniu energetických zásob bunky.
3. Peroxid vodíka môže poškodzovať priamo mitochondrie, najmä ATP-syntézu, čo opäť vedie k zníženiu syntézy ATP.

Znížená tolerancia malígnych buniek na oxidatívny stres súvisí tiež s vysokou intenzitou aeróbnej glykolýzy v týchto bunkách. Ak ide o cytotoxicitu askorbátu, dôležité sú dva aspekty. Predovšetkým je to vysoká produkcia laktátu, ktorá vedie ku zníženiu pH v okolí týchto buniek. Kyslé prostredie spôsobuje uvoľňovanie reaktívneho dvojmocného železa. Druhým významným aspektom je skutočnosť, že v bunkách so zvýšenou intenzitou aeróbnej glykolýzy je znížená produkcia vlastných reaktívnych zlúčenín kyslíka, a preto tieto bunky majú i menej aktívny obranný antioxidantný systém. Z tohto dôvodu sú nadmerne citlivé voči oxidatívnejmu stresu, ktorý môže viesť až k apoptóze.

ÚLOHA PROTEÍNU P53

Podľa mnohých štúdií askorbát vo farmakologických koncentráciách môže v nádorových bunkách pôsobiť ako faktor poškodzujúci DNA a ako prooxidatívny faktor^{12,15,16}. Autori štúdie z r. 2012¹ vychádzali z tohto predpokladu a overovali tézu, že proteín p53 – transkripčný faktor reagujúci na poškodenie DNA a regulujúci oxidatívny stres v bunke – sa významne podieľa na cytotoxicite askorbátu. Proteín p53 riadi transkripciu génov zúčastňujúcich sa na blokovanií bunkového cyklu (delecie buniek), bunkového starnutia a apoptózy¹⁷. Preukázalo sa, že jednou z funkcií p53 je stimulácia procesov spôsobujúcich oxidatívny stres¹⁸. Hladina p53 je pri fyziologických okolnostiach regulovaná pôsobením MDM2 – molekuly, ktorá znižuje množstvo p53 v bunke. Gén kódujúci proteín p53 (TP 53) v bunkách takmer polovice všetkých ľudských malígnych nádorov je zmutovaný. Preto sa rôzne malígne bunky vyznačujú odlišnou expresiou proteínu p53.

Práve z tohto zistenia (rozdielna expresia proteínu 53 v rôznych typoch malígnych buniek) vychádzali autori citovanej štúdie², v ktorej sa porovnával cytotoxický účinok askorbátu na nádorové bunky obsahujúce proteín p53 (bunková línia HCT116+/, MCF7, HeLa, A549) a bunky s chýbajúcim p53 (HCT116-/, SKOV3, H1299). Výsledky ukázali, že bunky exprimujúce p53 zanikali pôsobením porovnateľnej koncentrácie askorbátu vo výrazne väčšej miere ako bunky neobsahujúce tento proteín a ďalej, že prítomnosť p53 v nádorových bunkách zvyšuje vnútrobunkový oxidatívny stres (i bez podania antioxidantu). Askorbát taktiež zabezpečuje ochranu p53 tým, že podporuje degradáciu MDM2, t.j. molekuly, ktorá znižuje množstvo p53 v bunke. Tieto zistenia in vitro sa potvrdili aj v následnej animálnej štúdiu, v ktorej sa ukázalo, že tumory exprimujúce p53 sú citlivejšie na cytotoxické pôsobenie askorbátu ako tumory neexprimujúce p53. Porovnávala sa reakcia na vysokodávkovaný askorbát pri nádoroch odvodených z izogénnych buniek HCT 116 p53+/+ a p53-/. Objem tumorov z buniek exprimujúcich p53 sa výrazne zmenšil, po 9-dennom podávaní vitamínu C zodpovedal priemerne 64,4 % objemu tumoru v kontrolnej skupine. Pri nádoroch, ktorých bunky neexprimovali p53, bol objem len o niečo menší ako u kontrolnej skupiny (94 %).

ĎALŠIE ŠTÚDIE

Publikovali sa aj ďalšie štúdie na ľudských alebo zvieracích nádorových bunkách, ktoré ukázali, že vitamín C potláča množenie buniek niektorých malígnych tumorov (napr. adenokarcinómu žalúdka¹⁹, karcinómu pankreasu, ovária, prostaty, maternice, pľúc²⁰) a usmrcuje ich. Pri bunkách animálneho karcinómu prostaty vitamín C znížil hmotu tumoru i počet a veľkosť metastáz²¹. V preklinických modeloch sa preukázalo, že vitamín C zosilňuje účinok niektorých štandardne používaných cytostatík, napríklad doxorubicínu, cisplatiny a paklitaxelu u bunkových línií ľudského karcinómu mammy²² alebo gemcitabínu pri karcinóme pankreasu²³. V ďalšej štúdiu²⁴ sa skúmal vplyv vysokých dávok vitamínu C na



bunky rôznych ľudských malígnych tumorov (karcinómu hrubého čreva, ovária, prostaty a prsníka). Askorbát zvyšoval senzitivitu buniek voči pôsobeniu docetaxelu, epirubicínu, irinotekanu a 5-fluorouracilu.

V niekoľkých štúdiách sa preukázalo, že vysokodávkovaná infúzna terapia vitamínom C, podávaná ako súčasť adjuvantnej a paliatívnej protinádorovej terapie, zvyšuje kvalitu života pacientov. Napríklad v štúdiu, v ktorej sa 39 onkologickým pacientom v terminálnom štádiu podával vitamín C s vysokou dávkou, sa významne zlepšili parametre kvality života a zmiernili sa nežiaduce účinky liečby²⁵. Podobné výsledky priniesla iná štúdia, do ktorej boli zaradené pacientky s karcinómom prsníka. Pridanie vysokodávkovaného vitamínu C ku štandardnej liečbe viedlo k významnému zmierneniu prejavov ochorenia a nežiaducich účinkov liečby, napríklad nauzey, nechutenstva, únavy, depresie alebo hemoragickej diatézy²⁶.

ZÁVER

Vitamín C sa dnes podľa mnohých autorov považuje za liek potencionálne využiteľný v onkologickej terapii². Na dosiahnutie cytotoxického účinku na niektoré druhy malígnych buniek sú potrebné farmakologické hladiny askorbátu, ktoré možno zabezpečiť intravenóznou aplikáciou dostatočných dávok vitamínu C (nemožno ich dosiahnuť perorálnou aplikáciou)^{4,5}.

Askorbát vo farmakologickej koncentrácii selektívne poškodzuje bunky zhubných nádorov, nie však normálne bunky, čo sú vlastnosti mimoriadne výhodné pre onkologickú terapiu⁶.

Protinádorový účinok askorbátu je pri rôznych bunkových líniiach rozdielny. Ako ukázali citované štúdie, tieto rozdiely v účinku závisia od mnohých vlastností týchto buniek, napríklad schopnosti produkovať laktát, ferritín¹ a exprimovať proteín p53². Bez ohľadu na tieto rozdiely a tiež na súčasnú mieru pokroku v evidencii based medicine v onkologickej oblasti, prípadne farmakologickej evidencii všetkých možných účinkov vitamínu C, je pre onkologickú prax zaujímavý pomer benefit/riziko, prípadne účinnosť/bezpečnosť.

V prípade vitamínu C ide o účinnú fyziologickú látku, ktorá je ko-faktorom mnohých biochemických reakcií, má antioxidačnú kapacitu a na imunitný systém pôsobí imunomodulačne. Pretože je rozpustná vo vode, jej podávanie aj vo vyšších dávkach (s výnimkou pacientov, ktorí majú v anamnéze renálnu insuficienciu) je vysoko bezpečné, nemožno ňou organizmus poškodiť, a preto je jej široké využitie v onkologickej praxi žiaduce, a to spolu so základnou onkologickou terapiou i v dobe remisie alebo rekonvalescencie po tejto liečbe.

LITERATÚRA

- Deubzer B, Mayer F, Kuci 7, et al. H2O2-mediated cytotoxicity of pharmacologic ascorbate concentrations to neuroblastoma cells: potential role of lactate and ferritin. *Cell Physiol Biochem* 2010;25:767-774.
- Kim J, Lee SD, Chang B, et al. Enhanced antitumor activity of vitamin C via p53 in cancer cells. *Free Radical Biology and Medicine* 2012;53:1607-1615.
- Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75:4538-4542.
- Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979;301:687-690.
- Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, et al. High dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985;312:137-141.
- Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140:533-7.
- Verrax J, Calderon PB. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med* 2009;47:32-40.
- Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:8749-8754.
- Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a pro-oxidant and decrease growth of aggressive tumor xenograft in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:11105-11109.
- Prasad KN. Modulation of the effects of tumor therapeutic agents by vitamin C. *Life Sci* 1980;27:275-280.
- DeLaurenzi V, Melino G, Savini I, et al. Cell death by oxidative stress and ascorbic acid regeneration in human neuroectodermal cell lines. *Eur J Cancer* 1995;31A:463-466.
- Chen Q, Espey MG, Krishna MC et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13604-13609.
- Naidu KA, Fang Q, Cheng JQ, et al. p53enhances ascorbyl stearate-induced G2/M arrest of human ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 2007;6B:3927-3934.
- Takemura Y, Satoh M, Satoh K, et al. High dose of ascorbic acid induces cell death in mesothelioma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;394:249-253.
- Cheung FW, Che CT, Sakagami H, et al. Sodium 5,6- benzylidene-L-ascorbate induces oxidative stress, autophagy, and growth arrest in human colon cancer HT-29 cells. *J Cell Biochem* 2010;111:412-424.
- Riviere J, Ravanat JL, Wagner JR. Ascorbate and H2O2 induced oxidative DNA damage in Jurkat cells. *Free Radic Biol Med* 2006;40:2071-2079.
- Eledge RM, Lee WH. Life and death by p53. *Bioessays* 1995;17:923-930.
- Velez JM, Miriyala S, Nithipongvanitch R, et al. p53 regulates oxidative stress-mediated retrograde signaling: a novel mechanism for chemotherapy-induced cardiac injury. *PLoS One* 2011;6:e18005.
- Zhang ZW, Abdullahi M, Farthing MJ. Effect of physiological concentrations of vitamin C on gastric cancer cells and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002;50:165-9.
- Chen P, Stone J, Sullivan G, et al. Anticancer effect of pharmacologic ascorbate and its interaction with supplementary parenteral glutathione in preclinical cancer models. *Free Radic Biol Med* 2011;51:681-7.
- Pollard HB, Levine MA, Eidelman O, et al. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo* 2010;24:249-55.
- Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B, et al. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells *in vitro*. *Cancer Lett* 1996;103:183-9.
- Espey MG, Chen P, Chalmers B, et al. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med* 2011;50:1610-9.
- Frömberg A, Gutsch D, Schulze D, et al. Ascorbat exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:1157-1166.
- Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 2007;22:7-11.
- Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration of vitamin C improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multi-centre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011;25:983-90.

ZNOVUOBJAVENÝ VITAMÍN D

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., III. interná klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Vitamín D nie je pravý vitamín, ide o nutričný faktor, ktorý je biologicky neaktívny. Jeho príjem v strave sa nevyžaduje u ľudí, ktorí majú dostatok slnečného žiarenia. Po vystavení pokožky ultrafialovému žiareniu prekurzor vitamínu D – 7-dehydrocholesterol prechádza fotochemickou reakciou, ktorej výsledným produktom je provitamín D. Tento termolabilný produkt sa počas nasledujúcich 48 hodín premení na vitamín D. Alternatívne tento provitamín môže prejsť do dvoch biologicky inertných produktov, a to luminosterol a tachysterol. Spomenutá alternatívna cesta predchádza produkcii excesívneho množstva vitamínu D pri prolongovanej expozícii slnku. Ochrana proti intoxikácii poskytuje aj pigmentácia pokožky, ktorá blokuje penetráciu ultrafialových lúčov. Ďalším zdrojom vitamínu D je strava. Pre seniorov, klientov opatrovateľských domovov a ľudí žijúcich v severných krajinách s nedostatkom slnečného svitu strava predstavuje jeho jediný zdroj. Vitamín D₃ (cholecalciferol) sa v živočíšnych produktoch nachádza len v malom množstve. Ide predovšetkým o morské ryby, ale tiež mlieko, vaječné žĺtky a pečenie. U starých ľudí enzymatický aparát v pokožke nie je schopný vytvoriť vitamín D. Deficit vitamínu D u seniorov vedie k rozvoju osteoporózy so zvýšeným rizikom zlomenín. Ďalšou formou vitamínu D je vitamín D₂ (ergocalciferol), ktorý pochádza z rastlín a plesní. V typickej európskej strave v podstate chýba, nepatrne ho obsahujú huby. Obe formy vitamínu D sú rovnako hydroxylované u ľudí v pečeni a obličkách.

Vitamín D resorbujú lymfatické cievy a do cirkulácie sa dostáva viazaný na vitamín D viažuci proteín. Vitamín D viažuci proteín je globulín, ktorý sa syntetizuje v pečeni. Tento proteín má vysokú afinitu ku kalcidiolu (metabolit vitamínu D 25-hydroxycholecalciferol), ale tiež viaže vitamín D a kalcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol). Asi 88 % kalcidiolu 25-(OH)D koluje v cirkulácii viazane na vitamín D viažuci proteín. Pre zaujímavosť: myši nemajú vitamín D viažuci proteín, sú jednoducho vystavené zvýšenej možnosti intoxikácie kalcitriolom.

V pečeni dochádza k hydroxylácii vitamínu D na 25 uhlíku. Táto hydroxylácia sa spätne nereguluje, takže čím viac vitamínu D sa syntetizuje alebo prehltnie, tým viac je 25-hydroxycholecalciferolu (kalcidiolu) v plazme.

Koncentrácia kalcidiolu v plazme je dobrým ukazovateľom hladiny vitamínu D v organizme. Počas tohto metabolitu je 2 až 3 týždne a ukladá sa v pečeni do zásoby.

Ďalšia hydroxylácia sa uskutočňuje prevažne v obličkách, mitochondriách v proximálnom obličkovom tubule, kde 25-(OH)D-1-alfa hydroxyláza mení kalcidiol na vysoko aktívny vitamín 1,25-(OH)₂D – kalcitriol – hormonálne aktívnu formu vitamínu D. Kalcitriol – vitamín 1,25-(OH)₂D₃ – má počas v cirkulácii 5-6 hodín. 1-alfa-hydroxyláza je prítomná tiež v placentе, v bunkách granulomatózneho tkaniva a kostiach. Kapacita obličkovej tvorby kalcitriolu je obmedzená a riadená je hladinou sérového kalcia a fosforu, ako aj množstvom hormónov. Cirkuluje v nižšej koncentrácii ako kalcidiol, ale má väčšiu schopnosť viazať sa na receptory pre vitamín D. Počas tohto metabolitu je 6 až 8 hodín. Tvorbu kalcitriolu vplyvom na 1-alfa-hydroxylázu má parathormón a hypofosfatémia, kým kalcitriol a kalcium tvorbu potláčajú. V granulomatózných tkanivách gén pre 1-alfa hydroxylázu je úplne rovnaký ako v obličkách, ale nie je regulovaný parathormónom, fosfátmi, kalcium alebo metabolitmi vitamínu D. Aktivácia receptora pre vitamín D v makrofázach indukuje tvorbu antimikrobiálneho peptidu cathelicidinu, ktorý ničí intracelulárne bacil *Mycobacterium tuberculosis*.



Ako kalcidiol, tak aj kalcitriol môžu byť tiež hydroxylované vitamínom D-24-hydroxylázou, ktorá je prítomná v mnohých tkanivách vrátane obličiek, chrupky alebo čreva. 24-hydroxylované metabolity nemajú žiadny väčší biologický účinok.

Kalcitriol účinkuje väzbou na nukleárne receptory. Receptory pre vitamín D sú prítomné v mnohých tkanivách v tele a majú vplyv na bunkovú diferenciáciu a funkciu mnohých buniek. Každá bunka v tele, ktorá vlastní receptor pre vitamín D, sa môže stať cieľom pre cirkulujúci kalcitriol. Po naviazaní kalcitriolu na receptor pre vitamín D dochádza k modulácii géovej transkripcie cieľových oblastí genómu. Tento receptor má účasť v expresii viac ako 500 z celkových 20 488 génov genómu.

Najdôležitejšou funkciou vitamínu D je resorpcia kalcia črevom. Jednu z možných troch ciest vstrebávania kalcia črevom predstavuje kalcium viažuci proteín. Táto cesta závisí od vitamínu D. Ďalšia veľmi dôležitá akcia kalcitriolu je regulácia géovej transkripcie a proliferácie v bunkách prišitých teliesok. Táto aktivita sa využíva u chorých s chronic-

Vigantol®

PREVENCIA A LIEČBA PRE MALÝCH I VEĽKÝCH¹



Od mája jednoduchšie dávkovanie

Vigantol s novou kvapkou 500 I.U.

1. SPC Vigantol, dátum poslednej revízie textu október 2012.

Skrátená informácia o lieku: Vigantol®

• **Zloženie:** 1 ml roztoku (približne 40 kvapiek) obsahuje 0,5 mg cholekalciferolu. • **Indikácie:** Profylaxia krivice u detí, pri zreteľnom riziku ochorenia zapríčinených deficienciou vitamínu D, prípadne malabsorbcie, liečba krivice a osteomalácie, podporná liečba osteoporózy, liečba hypoparatyreoidizmu a pseudohypoparatyreoidizmu. • **Dávkovanie a spôsob podávania:** Pri prevencii rachitidy u dojčiat: 1 kvapku denne. U prenatálnych novorodencov a dojčiat: 2 kvapky denne. Pri liečbe osteomalácie: Užíva sa denne 2 až 10 kvapiek. Pri podpornej liečbe osteoporózy: Podáva sa 2 až 6 kvapiek. V profylaktickej indikácii pri zreteľnom riziku ochorenia zapríčinených deficienciou vitamínu D: podáva sa 1-2 kvapky denne. V profylaktickej indikácii pri malabsorbci: Podáva sa 6 až 10 kvapiek denne. Pri liečbe hypoparatyreoidizmu a pseudohypoparatyreoidizmu je odporúčaný rozsah dávkovania od 10 000 do 200 000 I. U. vitamínu D na deň. Denná dávka je v závislosti od plazmatických hladín kalcia 20 až 40 kvapiek. • **Kontraindikácie:** Hyperkalcémia. • **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Ak denná dávka vitamínu D3 presiahne 1 000 I. U. alebo pri prolongovanom podávaní vitamínu D3 je nutné sledovať sérové hladiny kalcia. • **Fertilita, gravidita a laktácia:** Predávkovanie môže mať teratogénne účinky. • **Liekové a iné interakcie:** Fenytoín, barbituráty, kortikoidy, kardiálne glykozidy, tiažidové deriváty, analógy cholekalciferolu, rifampicín, izoniazid. • **Nežiaduce účinky:** poruchy gastrointestinálneho traktu (zápcha, plynatosť, nauzea), poruchy kože (svrbenie, vyrážka), poruchy metabolizmu a výživy (hyperkalcémia a hyperkalcúria). • **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Merck KGaA Darmstadt, Nemecko. • **Dátum poslednej revízie textu:** október 2012. • Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. • Liek je uhrádzaný na základe verejného zdravotného poistenia. • Pred použitím lieku sa oboznáňte s kompletnou informáciou v SPC. • MERCK, spol. s r.o., Dvořákovo nábřeží 4, 810 06 Bratislava 16, Slovensko

MERCK spol. s r.o., Dvořákovo nábřeží 4, 810 06, Bratislava 16, Slovensko.

Merck Serono
Viac informácií na www.edukafarm.sk

Merck Serono is a
division of Merck.

MERCK
53



kou obličkovou insuficienciou. Kalcitriol pôsobí na kostné proteíny a indukuje syntézu osteokalcínu. Vo vyšších dávkach však stimuluje produkciu RANKL (osteoklastmi diferencujúci faktor) v osteooblastoch. Nedostatok vitamínu D spôsobuje výraznú svalovú slabosť v končatinách. Vitamín D preukázateľne zasahuje do fungovania neurónov, do autoreparácie DNA, do imunitných procesov, do inzulínovej reaktivity, do procesu proliferácie, diferenciacie a apoptózy buniek.



Pri diabete 2. typu deficit vitamínu D vedie k zvýšeniu inzulínovej rezistencie a k zvýšeniu glykémie.

So starnutím dochádza k určitému stupňu malnutricie vedúcej k poškodeniu muskuloskeletálnych funkcií. Tu má dôležitú úlohu vitamín D a jeho príjem. V starobe pokožka nie je schopná vytvoriť dostatočné množstvo vitamínu D, tým dochádza k zníženiu resorpcie kalcia črevom, k miernej hypokalcémii a stimulácii prištítnych teliesok na výdaj parathormónu. Mlieko a mliečne výrobky obsahujú dostatočné množstvo kalcia, fosforu, proteínov, avšak nie vitamínu D. Vitamín D a kalcium v optimálnej kombinácii znižujú kostnú stratu a predchádzajú fraktúram. Klasickou manifestáciou závažného nedostatku vitamínu D je u detí rachitída a u dospelých osteomalácia. Ide o kombináciu nedostatočného slnenia a nedostatočného príjmu vitamínu D v strave. Nedostatok vitamínu D môže byť taktiež spôsobený genetickými defektmi receptorov pre vitamín D. Ťažké ochorenia pečene môžu spôsobiť poruchu hydroxylácie vitamínu D na kalcidiol. Znovu treba upozorniť na to, že starí ľudia nie sú schopní tvoriť vo svojej pokožke vitamín D. 30 až 80 % chorých vo veku 83 + 8 rokov má plazmatickú hladinu 25-(OH)D nižšiu ako 10 ng/ml. Faktor 8 redukuje produkciu vitamínu D v pokožke až o 97 %.

Optimálne množstvo kalcia je 500 až 1000 mg denne. Optimálne množstvo vitamínu D₃ je 800 jednotiek denne.

Na trhu máme teraz predovšetkým Vigantol kvapky (vitamín D₃), ktorý sa podáva raz týždenne, čo je podstatne komfortnejšie ako denne, a to podľa stavu kalciového metabolizmu (najčastejšie 20 gtt raz týždenne po jedle). Vitamín D₂ je podstatne menej účinný ako vitamín D₃. Po vi-

tamíne D₃ sa hladina kalcidiolu udrží počas 14 dní, kým po vitamíne D₂ dochádza po počiatočnom vzostupe k rýchlemu poklesu. Účinnosť vitamínu D₂ je o 30 % menšia ako vitamínu D₃. Na českom trhu máme k dispozícii vitamín D₂ (ergokalciferol) ako Calciferol Biotika forte amp. (300 tis. IU). Je možné takisto podávať metabolity vitamínu D, a to kalcitriol- Rocaltrol cps. 0,25 µg alebo 0,5 µg, alebo 1-alfa hydroxyvitamín D (Alpha D3 Teva Pharmaceuticals po 0,25 a 1,0 µg).

Kalcitriol alebo alpha D₃ má začiatok účinku o 1–2 dni a biologický polčas 4–8 hodín u zdravých osôb. Účinok posudzovaný mierou potlačenia aktivity prištítnych teliesok trvá 3–4 dni. Je tu však určité nebezpečenstvo pri ich podávaní, pretože terapeutická dávka je v úzkom rozhraní vo vzťahu k dávke aktivizujúcej osteoklasty v kosti. Tieto aktívne metabolity vitamínu D by sa mali podávať len chorým s postihnutím obličiek, kde chýba aktívna hydroxylácia na 1. uhlíku. Dávka vitamínu D, ktorá by bola pre pacienta toxická, je viac ako 10 000 IU denne spojená s hladinou kalcidiolu, ktorá by bola väčšia ako 150 ng/ml.

Je úplne jasné, že väčšina ľudskej populácie nemá dostatok vitamínu D, ktorý by bol dostatočný pre zdravý metabolizmus kostí, a tým by minimalizoval riziko zlomenín.

LITERATÚRA

1. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:381-400.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-1930.
3. Engelman CD. Vitamin D Recommendations: The Saga Continues. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3065-3066.
4. Ferrari HAB, Willett WC, Oray EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirement for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367:40-78.
5. Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Praha: Maxdorf, 2009.

Inzercia

Izoflavóny Duo s vitamínom D

Nehormonálny prípravok s obsahom izoflavónov z červenej ďateliny a sóje a s vitamínom D.

Výživový doplnok Izoflavóny Duo s vitamínom D predstavuje vhodnú alternatívu pre ženy, ktoré z rôznych dôvodov nemôžu alebo nechcú riešiť klimakterické ťažkosti hormonálnou substitučnou terapiou. Prípravok je obohatený o vitamín D, ktorý ovplyvňuje metabolizmus vápnika a fosforu a je veľmi dôležitý pre správnu mineralizáciu kostí.



„Z menopauzy som mala veľkú obavu.
Teraz ale viem, že na ňu nie som sama...“

Zloženie náplne 1 kapsuly:
300 mg rybieho oleja Omega-3, 30 mg izoflavónov z červenej ďateliny, 10 mg sójových izoflavónov, 2 µg vitamínu D (40% ODD).

PRE KVALITU ŽIVOTA

www.izoflavony.cz

Noventis Naša starostlivosť - Vaše zdravie



VÝZNAM ADHERENCIE PRI ANTIEPILEPTICKEJ LIEČBE A NOVÉ LIEKOVÉ FORMY

Spracovala odborná redakcia Edukafarm

Vo februári tohto roku pod záštitou pána doc. MUDr. Vladimíra Donátha, CSc., prebehol v hoteli Kaskády na Sliachi odborný vzdelávací seminár pod názvom "Compliance pacienta s epilepsiou". Z úst popredných slovenských neuroológov tu odzneli prednášky týkajúce sa ich vlastných skúseností a pohľadu na danú problematiku. Záverom zaznela prednáška: „Význam adherencie pri antiepileptickej liečbe a nové liekové formy“ MUDr. Jiřího Slívy, Ph.D., zameralá na vzťah a význam kompliance chorého k voľbe antiepileptík so zohľadnením významu liekových foriem.

Výraz kompliance v sebe skrýva jednak adherenciu, jednak perzistenciu. Kým sa adherencia všeobecne definuje ako rozsah zhody pacientovho správania (užívanie liekov, dodržiavanie režimových opatrení) s radami zdravotníka alebo s liečebnými štandardmi, perzistencia je doba od začiatku do konca liečby (alebo doby sledovania) v terapii chronických ochorení, kde je žiaduce pokračovať v terapii roky, ba dokonca celoživotne. Z hľadiska dosiahnutia nastaveného terapeutického cieľa je vysoká úroveň kompliance veľmi žiaduca, avšak jedným dychom treba dodať, že v prípade chronických ochorení jej hodnota klesá úmerne s dĺžkou liečby. Možno tiež konštatovať, že kompliance je zvyčajne nižšia pri ochorení, ktoré chorému nespôsobuje aktuálne ťažkosti, t.j. nebolí a nijako ho neobmedzuje v bežných denných aktivitách (napr. vysoký krvný tlak, dislipidémia a prirodzene aj epilepsia, ak počet záchvatov nie je príliš vysoký).

Adherenciou, ako významnou medicínskou témou, sa v odbornej literatúre zaoberá mnoho štúdií. K významnejším nesporne patrí medzinárodná (11 krajín) práca AdHOC (n = 3 881). Z jej výsledkov je zrejmé, že v rôznych liekových skupinách dosahuje non-adherencia v predpísanej medikácii až 12,5 % (n = 456), pričom výrazne vyššia sa zistila u alkoholikov (OR = 3,6), dostatočne needukovaných osôb (OR = 3,3), osôb s kognitívnou poruchou (OR = 1,4), osôb s dobrou telesnou kondíciou (OR = 1,2), osôb slobodných/rozvedených/ovdovelých (OR = 2,3) alebo osôb žijúcich v ČR (OR = 4,7) a v Nemecku (OR = 1,4)¹.

Zaujímavá je aj štúdia Larsena (n = 45 678), z ktorej vyplýva všeobecne vysoká úroveň kompliance (82 %), avšak s veľkou heterogenitou; v priemere 3,2 osôb si neprevzalo predpísaný liek; 13,6 % neužívalo predpísanú liečbu². Mimoriadne negatívne vyznieva adherencia u osôb po prekonanom infarkte myokardu (n = 30 028), kde po 5 rokoch inhibitory ACE alebo beta-blokátory užívalo asi len 1/3 chorých; v prípade statínov alebo antiagregačne pôsobiacej kyseliny acetylsalicylovej bola daná adherencia ešte nižšia³.

Non-adherencia je osobitne riziková pri epilepsii. Z prierezovej štúdie sledujúcej adherenciu u 75 epileptikov s využitím Moriskyho



škály adherencie k liečbe (MMAS) sa zistilo, že u 64 % osôb non-adherencia k liečbe pozitívne korelovala s vekom (p = 0,02) a dĺžkou liečby (p = 0,01) a nesignifikantné rozdiely sa dosiahli u chorých s dobre a horšie kontrolovanou epilepsiou a u osôb liečených monoterapiou, resp. viacerými prípravkami. Pri monoterapii sa zistila väčšia spokojnosť s liečbou, a to aj s ohľadom na jej účinnosť (p = 0,04)⁴. Podobne i v ďalšej prierezovej štúdiu sa zaznamenal priamy vzťah medzi účinnosťou liečby a adherenciou⁵.

Non-adherencia prináša so sebou mnoho rizík. Ide o akútne riziko z neliečenia (oneskorenej liečby), rebound fenomén pri náhlom prerušení, zníženú terapeutickú odpoveď, zvýšenie rizika NÚ a interakciu alebo riziko z predávkovania. Dôsledkom je nárast morbidít a hospitalizácie, čo napokon sprevádzajú aj rastúce náklady na liečbu, klesajúca kvalita života a v neposlednom rade i zvýšenie mortality.

Príčina non-adherencie na liečbu nie je jediná. Možno zistiť obavy z nežiaducich účinkov, nechť užívať liečivé prípravky (je to neprirodzené!), neprítomnosť symptómov ochorenia, smutná nálada až depresia, zásah do bežných denných aktivít, doplatky za liečbu, zabúdanie, obava z interakcií s alkoholom, obava zo vzniku závislosti

a pod. Skupina antiepileptík sa v ostatných niekoľkých rokoch rozšírila o mnoho nových látok s výrazne priaznivejším bezpečnostným profilom. Jednou z takýchto látok je aj pyrrolidínový derivát levetiracetam, ktorý je štruktúrne príbuzný, napr. s nootropicky pôsobiacim piracetamom. Z farmakokinetického hľadiska ho charakterizuje lineárna kinetika s nízkou inter- a intraindividuálnou variabilitou,

Podstatné je taktiež to, že minitablety neobsahujú laktózu (ani iné jednoduché sacharidy), glutén a ani farbivá. Je teda ľahké ich presne a jednoducho aplikovať, a to nielen jednoduchým prehĺtnutím, ale aj rozpustením vo vode (ale i v jogurte a pod.), alebo možno ich ľahko podať napr. nazogastrickou sondou. Prípravok je pritom k dispozícii vo vrecúškach s 3 rôznymi veľkosťami – 250, 500 a 1 000 mg, pričom u každej z dávok sa prirodzene preukázala bioekvivalencia s originálnym levetiracetamom⁷.

Táto unikátna lieková forma tak ponúka veľmi ľahký, presný a flexibilný spôsob dávkovania, čo je predpokladom vyššej úrovne compliance a v konečnom dôsledku kvalitnejšej kontroly choroby a dosiahnutia terapeutického cieľa.

Farmakokinetika nových antiepileptík

Drug	Absorption	Binding	Elimination	T _{1/2} (hrs)	Cause Interactions ?
GBP	≤ 60%	0%	100% renal	5-9	No
LTG	100%	55%	100% hepatic	18-30	No
LEV	~100%	<10%	66% renal	4-8	No
TGB	~100%	96%	100% hepatic	5-13	No
TPM	≥80%	15%	30-55% renal	20-30	Yes/No
ZNS	80-100%	40-60%	50-70% hepatic	50-80	No
OXC/MHD	100%	40%	100% hepatic	5-11	Yes/No

American Epileptic Society, 2008

nulové farmakokinetické rozdiely medzi etnikami, žiadne rozdiely medzi zdravými a chorými, vo vzťahu k pohlaviu alebo k cirka-diánnym rytmom. Trochu rýchlejšiu elimináciu možno pozorovať u detí, avšak v porovnaní s dospelými tu zisťujeme nižšiu dávkovú účinnosť.

FARMAKOKINETIKA NOVÝCH ANTIEPILEPTÍK

Mechanizmus účinku levetiracetamu nie je presne známy – hovorí sa o možnej inhibícii T-typu vápnikových kanálov, modulácii napäťovo riadených sodíkových kanálov, ovplyvnení influxu draslíka do buniek, inhibícii excitatórnych systémov alebo o potenciácii inhibičných systémov. Opísaná je jeho interakcia s vezikulárnym proteínom SV2A, čo je sprevádzané moduláciou uvoľňovania mediátorov na synaptickú štrbinu.

Najnovšie je levetiracetam k dispozícii vo forme potiahnutých granúl, označovaných ako mikrotablety s presne definovanou veľkosťou a obsahom účinnej látky. Koncept mikrotabliet bol pôvodne vyvinutý na liečbu detských pacientov („small tablets for small patients“) za účelom možnosti presného a flexibilného dávkovania v závislosti od veku a telesnej hmotnosti⁶. Výhodou je okrem iného nižší počet excipientov s potenciálne nežiaducimi účinkami/interakciami a lepšia stabilita v porovnaní s tekutou liekovou formou.

MINITABLETY

- Každá minitablleta má priemer 2 mm a obsahuje 5 mg účinnej látky,
- pôvodne navrhnuté na liečbu pediatrických pacientov, v súčasnosti odporúčanie „small tablets for all patients“ – pre všetkých pacientov,
- podanie presnej dávky,
- možnosť flexibilného dávkovania v závislosti od veku, telesnej hmotnosti a pod.,
- treba menej excipientov s potenciálne nežiaducimi účinkami/interakciami,
- lepšia stabilita v porovnaní s tekutou liekovou formou.

ZÁVER

- 1. krok ku zvýšeniu adherencie: porozumenie dôvodom nonadherencie
- LEV vo forme minitabliet:
 - od 5/2011,
 - LEV = osvedčené antiepileptikum,
 - veľmi dobré závery BES,
 - ľahká titrácia dávky,
 - rýchle uvoľnenie účinnej látky,
 - dobrá znášanosť,
 - 0/LI/potravinové IT,
 - možné prehĺtnutie alebo rozpustenie vopred vo vode, v jogurte a pod.,
 - dobré prehĺtanie/užívanie bez ohľadu na súčasný príjem stravy,
 - farebné rozlíšenie vrecúšok s rôznou veľkosťou dávky.

LITERATÚRA

1. Cooper C, Carpenter I, Katona C et al. The AdHOC Study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr.Psychiatry* 2005; 13: 1067-1076.
2. Larsen J, Stovring H, Kragstrup J, Hansen DG. Can differences in medical drug compliance between European countries be explained by social factors: analyses based on data from the European Social Survey, round 2. *BMC.Public Health* 2009; 9: 145.
3. Mangiapane S, Busse R. Prescription prevalence and continuing medication use for secondary prevention after myocardial infarction: the reality of care revealed by claims data analysis. *Dtsch.Arztbl.Int* 2011; 108: 856-862.
4. Sweileh WM, Ihabesheh MS, Jarar IS et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011; 21: 301-305.
5. Nakhutina L, Gonzalez JS, Margolis SA, Spada A, Grant A. Adherence to antiepileptic drugs and beliefs about medication among predominantly ethnic minority patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011; 22: 584-586.
6. Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics* 2009; 123: e235-e238.
7. de MC, Dimitrova V, Lennartz P, Wangemann M. Bioequivalence of a novel minitabllet formulation of levetiracetam. *Arzneimittelforschung.* 2012; 62: 94-98.

Levetiracetam DESITIN®

Jediný iný levetiracetam.

Malé veci robia veľký rozdiel.

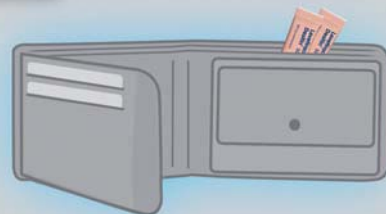
- každá „minitableta“ má priemer 2 mm a obsahuje 5 mg účinnej látky²
- jednoduchá možnosť titrácie dávky podľa individuálnej potreby pacienta až do 1 500 mg²
- dostupnosť v rôznych silách a veľkostiach balení²



Z hľadiska bezpečnosti pre pacienta je dôležité farebné rozlíšenie sáčkov pre jednotlivé koncentrácie^{1,3}

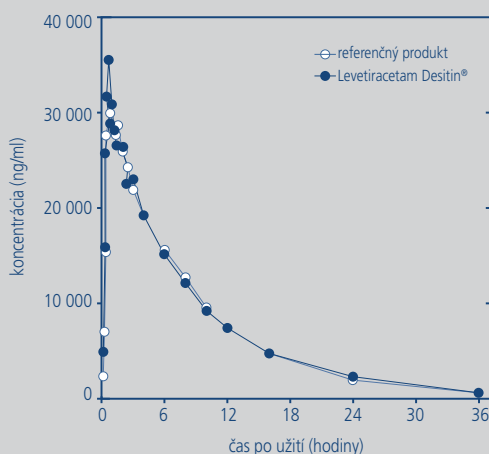
Neobsahuje laktózu, glutén ani farbivá²

Jednoduché umiestnenie do kabelky, vrecka, či peňaženky³



Bioekvivalencia

Porovnanie plazmatických koncentrácií – ako geometrické priemery prípravku Levetiracetam Desitin® a referenčného prípravku vo forme potáhaných tabliet s obsahom 1 000 mg účinnej látky.²



Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku

Názov lieku: Levetiracetam DESITIN 250/500/1000 mg obalené granuly vo vrecku. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:** Jedno vrecko s obalenými granulami obsahuje 250/500/1000 mg levetiracetamu. **Lieková forma:** Vrecká s okrúhlymi obalenými granulami (priemer približne 2 mm), bielej alebo takmer bielej farby. **Terapeutické indikácie:** Monoterapia parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u pacientov vo veku 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou. Prídavná liečba pri liečbe parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých a detí s epilepsiou, ktorých telesná hmotnosť dosahuje aspoň 25 kg; pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich od veku 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou; pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko- klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich od veku 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Monoterapia dospelých a dospievajúcich vo veku 16 rokov a starších: Odporúčaná úvodná dávka je 250 mg dvakrát denne, ktorá sa má po 2 týždňoch zvýšiť na začiatočnú terapeutickú dávku 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné ďalej zvyšovať o 250 mg dvakrát denne každé dva týždne v závislosti od klinickej odpovede. Maximálna dávka je 1500 mg dvakrát denne. Prídavná liečba pre dospelých (viac ako 18) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou: Začiatočná terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne. Starší pacienti: U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky. Obalené granuly sa musia užívať perorálne, prehĺtať s dostatočným množstvom tekutiny a možno ich užívať s jedlom alebo bez jedla. Denná dávka sa podáva v dvoch rovnakých časťkových dávkach. Obalené granuly je možné suspendovať pretrepaním po dobu minimálne 2 minút v aspoň v 10 ml vody a podať sondou pre enterálnu výživu, je však potrebné ju bezprostredne po každom podaní dva razy prepláchnuť 10 ml vody. Ak sa použije tento spôsob podania, suspenzia sa musí pripraviť bezprostredne pred podaním. **Kontraindikácie, osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Precitlivosť na levetiracetam, pyrrolidónové deriváty alebo iné pomocné látky. U detí – telesná hmotnosť nižšia ako 25 kg. Renálna insuficiencia – u pacientov s renálnymi alebo závažnými hepatálnymi dysfunkciami sa odporúča úprava dávky. Vysadenie - liek sa odporúča vysadzovať postupne. Deti a dospievajúci - dostupné údaje u detí naznačujú vplyv na rast a pubertu, dlhodobé efekty sú zatiaľ neznáme. Samovražda – u pacientov liečených antiepileptickými zložkami (vrátane levetiracetamu) boli zaznamenané samovraždy, pokusy o samovraždu, samovražedné myšlienky a správanie sa. Meta- analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správanie sa. Preto sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a /alebo samovražedných myšlienok a správania, v prípade sa má zvoliť vhodná liečba. Schopnosť viesť vozidlo/reakcie - reakcie môžu byť narušené. Tehotenstvo/dojčenie - ak to nie je nevyhnutné používanie lieku počas tehotenstva, dojčenia a u žien vo fertilitnom veku bez antikoncepcie sa neodporúča. Plazmatická hladina levetiracetamu počas tehotenstva, zvlášť v treťom trimestri klesá. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté vedľajšie účinky – ospalosť, únava, pocit slabosti. Časté vedľajšie účinky - závrat, krče, bolesť hlavy, hyperkinéza, mimovoľné chvenie, amnézia, zábudlivosť, porucha rovnováhy, narušená schopnosť sústrediť sa, ťažkosť s myslením, nespavosť, nepokoj, poruchy osobnosti (zmeny myšlienok, pocitov a správania), depresia, emocionálna labilita, zmeny nálady, nepriateľstvo, agresivita, nervozita, podráždenosť, bolesť brucha, dyspepsia (trávacie ťažkosťi), hnačka, vracanie, nutkanie na vracanie, anorexia (strata chuti do jedla), nárast telesnej hmotnosti, vertigo (pocit točenia), dvojité videnie, rozmazané videnie, bolesť svalov, náhodné úrazy, infekcia, nazofaryngitída (zápal nosohltana), kašeľ (zhoršenie existujúceho kašľa), vyrážka, ekzém, svrbenie, znížený počet krvných doštičiek. Frekvencia vedľajších účinkov je neznáma: parestézia (pocit na koži ako pálenie, pichanie, svrbenie alebo šteklenie, bez zjavnej fyzickej príčiny), abnormálne správanie, hnev, úzkosť, zmätenosť, halucinácie, duševné poruchy (abnormálne myšlienky a vnímanie), samovražda, pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky, zápal podžalúdkovej žľazy, zlyhanie pečene, zápal pečene, abnormálne funkčné pečenevé testy, zníženie telesnej hmotnosti, vypadávanie vlasov, zníženie počtu bielych krviniek alebo všetkých typov krviniek, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, Multiformná erytematóza. **Držiteľ registračného rozhodnutia:** Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, Nemecko. **Dátum revízie textu:** 04/2011. **Dátum prípravy:** 1/2012, pre viac informácií pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Informácie:** Desitin Pharma, s.r.o., Trojičné námestie 13, 821 06 Bratislava, desitin@desitin.sk, www.desitin.sk

GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST HODNOTENÝ 2 KREDITMI CME

1. Vyberte správne tvrdenie o intravaginálnej hormonálnej kontracepcii:

- využíva kombináciu ethinylestradiolu a levonorgestrelu
- využíva kombináciu ethinylestradiolu a etonogestrelu
- využíva kombináciu ethinylestradiolu a gestodenu
- využíva kombináciu ethinylestradiolu a drospirenonu.

2. V porovnaní s COC sa pri použití vaginálneho krúžku dosiahlo:

- vyšších pl. hladín obsiahnutých hormónov
- nižších pl. hladín obsiahnutých hormónov
- približne rovnakých pl. hladín obsiahnutých hormónov
- do krvi sa obsiahnuté hormóny vôbec nedostávajú.

3. Používanie intravaginálneho krúžku v porovnaní s COC spravidla:

- nižšia suchosť pošvy, a teda dyspareúzia
- nižšia kompliance
- vyšší počet peroxid produkujúcich laktobacilov
- negatívne ovplyvnenie inzulínovej senzitivity.

4. Stanovenie kardiovaskulárneho rizika podľa ESC/EAS založené na modeli SCORE najnovšie zohľadňuje:

- hladinu C-reaktívneho proteínu
- hladinu homocysteínu
- hladinu apolipoproteínu B
- hladinu HDL.

5. K vŕhľadovým novým hypolipidémikám patria:

- lorcaserín
- mipomersen
- lasmiditan
- aflibercept.

6. K chorobu modifikujúcim liečivám 1. línie pri roztrúsenej skleróze patria:

- omalizumab
- natalizumab
- adalimumab
- glatiramer acetát.

7. Vyberte správne tvrdenie o glatiramere acetáte:

- podáva sa per os
- podáva sa s.c. raz týždenne
- k nežiaducim účinkom patrí hlavne lokálna kožná reakcia
- aplikácia zvyšuje riziko bradyarytmii a lymfopénie.

8. K najvýznamnejším alergénom kozmetických prípravkov patria:

- parabény
- neomycín
- parafenylenlamiín
- lanolín.

9. V liečbe rekurentných infekcií močových ciest sa využíva fixná kombinácia:

- kyseliny hyalurónovej a glukozamín sulfátu
- glukozamín chloridu a kyseliny hyalurónovej
- chondroitín sulfátu a kyseliny hyalurónovej
- chondroitín sulfátu a glukozamín chloridu.

10. Súčasné užívanie klopidogrelu s inhibítormi protónovej pumpy môže:

- zvyšiť účinok klopidogrelu
- znižiť účinok klopidogrelu
- tieto látky vzájomne neinteragujú
- zvyšuje riziko krvácania.

11. Vyberte správne tvrdenie o dermazíne:

- obsahuje antibakteriálne látky na báze striebra
- obsahuje antibakteriálne látky na báze medi
- obsahuje antibakteriálne látky na báze chlóru
- podporuje regeneráciu bez vlastného antibakteriálneho pôsobenia.

12. V liečbe neuropatickej bolesti sa uplatňujú antidepresíva zo skupiny:

- SSRI
- SARI
- IMAO
- SNRI.

13. K $\alpha 2$ - δ ligandom využívaným v liečbe neuropatickej bolesti zaraďujeme:

- zikonotid
- oxkarbazepín
- venlafaxín
- pregabalin.

14. Zdravotnícke prostriedky v injekčnej forme určené na liečbu bolesti (GUNA-MD) obsahujú:

- kyselinu hyalurónovú
- kolagén
- elastín
- fibronektín.

15. Základom liečby Parkinsonovej choroby je väčšinou:

- levodopa v kombinácii s agonistami dopamínových receptorov, IMAO-A alebo inhibítory COMT
- levodopa v kombinácii s agonistami dopamínových receptorov, IMAO-B alebo inhibítory COMT
- karbidopa v kombinácii s agonistami dopamínových receptorov, IMAO-A alebo inhibítory COMT
- karbidopa v kombinácii s agonistami dopamínových receptorov, IMAO-B alebo inhibítory COMT.

16. V liečbe Parkinsonovej choroby možno využiť:

- apomorfin
- agomelatin
- amorfolín
- anandamid.

17. Vyberte správne tvrdenie o vitamíne C:

- na dosiahnutie vyšších plazmatických koncentrácií sa využívajú retardované tabletky zaručujúce pozvoľné uvoľňovanie v GIT-e, a teda aj kontinuálnu absorpciu
- pre jeho cytotoxický účinok na nádorové bunky je dôležitá genéza hydroxylu
- zosilňuje cytotoxický účinok niektorých alkylácií
- môže znižovať účinok doxorubicínu, vzájomné podanie je preto kontraindikované.

18. Vyberte správne tvrdenie o vitamíne D:

- kalcitriol indukuje syntézu osteokalcínu
- kalcitriol v nižších dávkach stimuluje RANKL
- kalcitriol vo vyšších dávkach inhibuje RANKL
- pri diabete sa zisťuje zvýšená tvorba kalcitriolu.

19. Vyberte správne tvrdenie o levetiracetame:

- využíva sa ako nootropikum
- ide o lavotočivý izomér piracetamu
- viazá sa na SV2A
- využíva sa ako kognitívum.

20. Štúdia AdHOC preukázala:

- vyššiu adhérenciu u osôb žijúcich samostatne v domácnosti
- prekvapivo vysokú adhérenciu u nedostatočne edukovaných osôb
- vyššiu adhérenciu k liečbe u nemeckých chorých v porovnaní s českými
- nízkú non-adhérenciu u alkoholikov.

NÁVRATKA

Správne odpovede zakrúžkujte!
Správna odpoveď je len jedna.

Návratku odošlite najneskôr
31. 7. 2013 v obálke na adresu:

LEKÁR a.s., AD TEST 2/2013,
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 2/2013

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 1/2013: c,b,a,d,b,d,c,d,d,d,a,c,d,c,c,d,b,a,b