



# E D U K A F A R M

# mediNEWS

3/2011

ČASOPIS PRE LEKÁROV

AKTUÁLNE ODPORÚČANIA PRE MANAŽMENT  
FIBRILÁCIE PREDSIENÍ

PRADAXA SCHVÁLENÁ V EURÓPE

ALZHEIMEROVA CHOROBA A JEJ LIEČBA

BIPOLÁRNA AFEKTÍVNA PORUCHA

SCHIZOFRÉNIA – VÝSKYT, ETIOLÓGIA A LIEČBA

NEUROPATICKÁ BOLEŠŤ

INTERVIEW S LEKÁRKOU  
MUDr. T. GEISTOVOU

APLIKÁCIA MD INJEKCIÍ V AMBULANCIÍ  
ALGEZIOLÓGA – KAZUISTIKA

BIOLOGICKÁ LIEČBA REUMATOIDNEJ  
ARTRITÍDY VO VYŠŠOM VEKU

LIEČBA POSTMENOPAUZÁLNEJ OSTEOPORÓZY

MOŽNOSTI LIEČBY INKONTINENCIE

EREKTI LNÁ DYSFUNKCIA

LIDERIN– profil

VÝZNAM PODÁVANIA PROBIOTÍK *BACILLUS  
CLAUSII* POČAS ANTIBIOTICKEJ LIEČBY

PROBACIN – profil

SÚČASNÉ MOŽNOSTI LIEČBY CHOCHP

BIOLOGICKY AKTÍVNE POLYSACHARIDY



Odborná redakcia mediNEWS:  
PharmDr. Vladimír Végh  
Mgr. Lucie Kotlářová  
MUDr. Pavel Kostíuk, CSc.  
MUDr. Jiří Sliva, Ph.D.

Odbornú časť spracováva:  
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



# AKTUÁLNE ODPORÚČANIA PRE MANAŽMENT FIBRILÁCIE PREDSIENÍ A JEJ SYSTÉMOVÝCH ARTÉRIOVÝCH TROMBOEMBOLICKÝCH KOMPLIKÁCIÍ

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

II. interná klinika LFUK-UNB, Prvé angiologické pracovisko (PAP), Bratislava

**Vzhľadom na nové poznatky a postupy pri manažmente fibrilácie predsiení vydala Európska kardiologická spoločnosť (ESC) v roku 2010 nové odporúčania. Cieľom tohto dokumentu Sekcie angiológov SLK je poskytnúť čitateľovi aktuálne odporúčania v prehľadnejšej a stručnejšej forme.**

**F**ibrilácia predsiení je najčastejšou pretrvávajúcou srdcovou dysrytmiou, ktorej prevalencia a incidencia stúpa s vekom populácie. Prevažná morbidita a mortalita je pri fibrilácii predsiení spôsobená orgánovovaskulárnymi artériovými tromboembolickými komplikáciami, ktoré postihujú najmä cerebrovaskulárny artériový systém a spôsobujú ischemické cievne mozgové príhody. Limitácie súčasnej perorálnej antikoagulačnej liečby antagonistami vitamínu K upozorňujú na potrebu nových antitrombotických stratégií alebo nových antitrombotických liekov, ktoré spôsobia očakávanú odpoveď, budú bezpečné a nebude potrebné vykonávať koagulačný monitoring. Dabigatran má dôkazy o lepšom efekte na incidencia mozgových cievnych príhod a systémovej artériovej tromboembólie i menšom riziku veľkých krvácaní v porovnaní s warfarínom. Dronedarón je prvé antiarytmikum, ktoré znižuje kardio-vaskulárnu hospitalizáciu i mortalitu a zlepšuje prognózu quoad vitam.

**Kľúčové slová:** fibrilácia predsiení, artériová tromboembólia (ATE), mozgovocievne choroby, trombopropylaxia, kardioverzia, antiarytmická liečba.

**Fibrilácia predsiení (FP)** je klinicky najčastejšia srdcová dysrytmia, ktorej prevalencia aj incidencia stúpa s vekom populácie a ktorá sa významnou mierou podieľa na vysokej vaskulárnej morbidite a vaskulárnej mortalite v dôsledku orgánovovaskulárných artériových tromboembolických komplikácií (P10), najmä v cerebrovaskulárnej oblasti.<sup>1</sup> To je aj hlavným dôvodom pomerne častej aktualizácie odporúčaní pre manažment tejto dysrytmie v klinickej praxi.<sup>2,3</sup> Klinicky je vhodné rozlišovať **päť typov FP**: novodiagnostikovaná (FP1); paroxyzmálna (FP2); perzistujúca (FP3); dlhotrvajúco perzistujúca (FP4); permanentná (FP5). Dôležité je anamnestické a celkové fyzikálne interné vyšetrenie, z pomocných vyšetrení EKG a echokardiografia. Komplexná diagnóza musí mať vždy 4 komponenty: klinický, etiologický, anatomický a patofyziologický (CEAP).<sup>1</sup> Na určenie klinickej závažnosti symptómov spojených s FP sa používa **skóre (trieda) Európskej asociácie pre srdcový rytmus: EHRA I** (žiadne symptómy); EHRA II (mierne symptómy; bežné denné aktivity nie sú ovplyvnené); EHRA III (závažné symptómy; bežné denné aktivity sú postihnuté); EHRA IV (invalidizujúce symptómy; bežné denné aktivity sú prerušené).<sup>2</sup> Manažment FP zahŕňa dosiahnutie dvoch základných paralelných cieľov: 1. odstránenie alebo zmiernenie symptómov (symptomatická liečba; netýka sa všetkých chorých, mnohí sú totiž asymptomatickí); 2. prevencia tromboembolických komplikácií (trombopropylaxia; týka sa všetkých pacientov s FP).

**Trombopropylaxia (tromboembolopropylaxia)** je zásadnou súčasťou manažmentu každého individuálneho pacienta s FP.<sup>2,4,5</sup> Veľké množstvo epidemiologických a klinických štúdií v ostatných rokoch potvrdilo, že riziko artériovej tromboembólie (ATE; P10) a cievnych mozgových príhod (CMP), nie je závislé od typu FP, ale je podmienené prítomnosťou rôznych rizikových faktorov (RF ATE).<sup>1,2,3,4,5</sup> Stratégia prevencie ar-

tériovej tromboembólie musí pri FP vychádzať zo stratifikácie rizika ATE,<sup>2</sup> pričom sa používa **inovovaný skórovací systém rizika artériovej tromboembólie pri FP**. Tomuto skórovaciemu systému sa prideliť názov **CHA2DS2-VASc**.<sup>2,6,7</sup> Je to skratka zložená z prvých písmen anglického názvu jednotlivých RF a číslic 2, ktoré označujú tzv. hlavné RF ohodnotené 2 bodmi. Ostatné klinicky relevantné (nie hlavné) RF majú 1 bod. **C** – Congestive heart failure (Cardiac failure); srdcové zlyhávanie alebo systolická dysfunkcia ľavej komory (napr. EF LK ≤ 40 %), 1 bod; **H** – Hypertension; artériová hypertenzia, 1 bod; **A** – Age; vek ≥ 75 rokov, 2 body; **D** – Diabetes, 1 bod; **S** – Stroke; prekonanie CMP/TIA/iná systémovej artériová tromboembólia, 2 body; **VASc** – Vascular disease; aterosklerotická cievna choroba (prekonaný infarkt myokardu/končatinovocievna artériová choroba/aortoskleróza), 1 bod; **A** – Age; vek 65 – 74 rokov, 1 bod; **S** – Female Sex; ženské pohlavie, 1 bod. Maximálne bodové skóre: 9 bodov.<sup>2</sup> Použitie tohto skórovacieho systému u individuálneho pacienta umožňuje zaujať jednoznačné stanovisko k typu trombopropylaxie. Pri hodnote skóre 0 (žiadny RF) – žiadna farmakotrombopropylaxia alebo *kyselina acetylsalicylová* (ASA) 75 – 325 mg. Pri hodnote skóre 1 (jeden klinicky relevantný RF) – perorálna antikoagulačná liečba (*warfarín* alebo ekvivalent). Menej vhodná je ASA. Pri hodnote skóre 2 (jeden hlavný RF alebo dva a viac klinicky relevantné ďalšie RF) – perorálna antikoagulačná liečba (*warfarín* alebo ekvivalent).<sup>2</sup> Perorálna antikoagulačná liečba *warfarínom* znižuje riziko mozgovjej artériovej tromboembólie o 65 – 68 % pri súčasnom miernom zvýšení rizika závažného krvácania.<sup>2</sup> Vyžaduje disciplinovanosť pacienta i lekára tak, aby bola pravidelne kontrolovaná s cieľom dodržiavať optimálne tereapeutické okno s hodnotami INR 2-3. Významné rozšírenie indikácií pre perorálnu antikoagulačnú liečbu treba vidieť aj vo svetle dostupnosti nových molekúl pre takúto liečbu (*dabigatran*; *rivaroxaban*, *apixaban* a i.).<sup>2,4,5</sup> Priamy inhibitor trombínu *dabigatran* bol nedávno (20. 9. 2010) na základe priaznivých výsledkov štúdie RE-LY<sup>8</sup> odporúčaný expertmi americkej agentúry FDA pre klinické používanie prevencie cievnych mozgových príhod u chorých s FP. Dabigatran má dôkazy o lepšom efekte na incidencia mozgových cievnych príhod a systémovej artériovej tromboembólie i menšom riziku veľkých krvácaní v porovnaní s warfarínom.<sup>8</sup> V súčasnosti prebiehajú porovnávacie štúdie s ďalšími novými antitrombotikami. Ďalšou novou súčasťou manažmentu FP je používanie **skórovacieho systému rizika krvácania HAS-BLED**<sup>2</sup>, ktorý je odvodený z údajov štúdie EuroHeart Survey.<sup>9</sup> Krvácanie je obávanou komplikáciou každej antitrombotickej liečby, osobitne „viacnásobnej“ duálnej (ASA + *klopidogrel*), alebo dokonca tripletnej antitrombotickej formy (*warfarín* + ASA + *klopidogrel*). Princíp skórovacieho systému je postavený na prítomnosti rizikových faktorov (RF) krvácania. HAS-BLED je skratka zložená s prvých písmen anglického názvu jednotlivých RF krvácania. **H** – Hypertension; artériová hypertenzia, 1 bod; **A** – Abnormal renal and liver function; abnormálna obličková a pečeneňová funkcia, 1 bod za každý orgán (1 alebo 2 body); **S** – Stroke; CMP, 1 bod; **B** – Bleeding; krvácanie v anamnéze, 1 bod; **L** – Labile INR; labilné hod-





Skrátená informácia o lieku  
Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

## CLEXANE, CLEXANE FORTE

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika.

**Liečivo:** enoxaparín sodný. ATC kód: B01AB05. **Indikácie a dávkovanie:** Prevencia venózne tromboembolickej choroby u chirurgických pacientov: chirurgické výkony so stredným trombogénnym rizikom: 20 mg = 2000 anti-Xa IU (0,2 ml) enoxaparínu s.c. 1x denne. Chirurgické výkony s vysokým trombogénnym rizikom: 40 mg = 4000 anti-Xa IU (0,4 ml) enoxaparínu s.c. 1x denne. Prevencia venózne tromboembolickej choroby u pacientov pripútaných na lôžko: 40 mg = 4000 anti-Xa IU (0,4 ml) enoxaparínu s.c. 1x denne. Liečba hlbkej venózne trombozy s pľúcnou embolizáciou alebo bez nej; 1 mg = 100 anti-Xa IU/kg enoxaparínu s.c. 2x denne alebo 1,5 mg = 150 anti-Xa/kg enoxaparínu s.c. 1x denne. Liečba nestabilnej anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu: 1 mg = 100 anti-Xa IU/kg enoxaparínu každých 12 hodín s.c. pri súčasnom perorálnom podávaní kyseliny acetylsalicylovej (100 až 325 mg enoxaparínu 1x denne). Prevencia tvorby trombov v mimotelovom obehu počas dialýzy: enoxaparín sa podáva INTRAVASKULÁRNE do arteriálnej časti dialyzačného okruhu. Odporúčaná dávka je 100 anti-Xa IU/kg enoxaparínu. U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa musí dávka znížiť na 50 anti-Xa IU/kg enoxaparínu pri dvojitom cievnom prístupe alebo na 75 anti-Xa IU/kg enoxaparínu pri jednoduchom cievnom prístupe. Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu: odporúčaná dávka je jedna bolusová dávka 3000 anti-Xa IU (30 mg) enoxaparínu podaná i.v. plus dávka 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu podaná okamžite s.c. Následne sa podáva dávka 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu s.c. každých 12 hodín (s obmedzením na maximálne 10 000 anti-Xa IU (100 mg) enoxaparínu na prvé dve dávky, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) enoxaparínu. **Dávkovanie pre špeciálne skupiny pacientov:** Pediatrickí pacienti: bezpečnosť a účinnosť enoxaparínu nebola u detí stanovená. Liek vo viacdávkovej injekčnej liekovke obsahuje benzylalkohol ako konzervačný prostriedok a nesmie sa použiť u novorodencov. Starší pacienti: na liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu u pacientov vo veku 75 a viac rokov, nepodávajte počiatočnú intravenóznú bolusovú dávku. Začnite dávkovanie subkutánnou dávkou 75 anti-Xa IU/kg (0,75 mg/kg) enoxaparínu každých 12 hodín (s obmedzením na maximum 75 mg len pre prvé dve dávky, potom pre zostávajúce ďalšie dávky je odporúčané dávkovanie 75 anti-Xa IU/kg (0,75 mg/kg) enoxaparínu). U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je nutná úprava dávok. **Kontraindikácie:** precitlivosť na enoxaparín sodný a látky chemicky príbuzné, precitlivosť na benzylalkohol (pri použití viacdávkovej injekčnej liekovky), aktívne krvácanie väčšieho rozsahu a stavy s vysokým rizikom vzniku nekontrolovateľného krvácania vrátane nedávnej mozgovej príhody s krvácaním. **Špeciálne upozornenia a opatrenia pri podávaní:** Nepodávať intramuskulárne. Miesto podania sa nesmie masírovať. Nízko-molekulové heparíny nemožno navzájom zamieňať. V priebehu liečby pravidelne monitorovať počet krvných doštičiek. Gravidné ženy s umelou srdcovou chlopňou môžu byť vystavené vyššiemu riziku tromboembólie. **Nežiaduce účinky:** krvácanie, trombocytopenia, lokálne reakcie - hematóm, bolesť, kožné alebo systémové alergické prejavy, reverzibilný asymptomatický vzostup trombocytov a pečenej enzýmov. **Dostupné veľkosti balenia:** Clexane: naplnené injekčné striekačky s bezpečnostným systémom: 10 x 2000 anti-Xa IU/0,2 ml, 10 x 4000 anti-Xa IU/0,4 ml, 2 alebo 10 x 6000 anti-Xa IU/0,6 ml, 2 alebo 10 x 8000 anti-Xa IU/0,8 ml, 2 alebo 10 x 10000 anti-Xa IU/1,0 ml, viacdávková injekčná liekovka 1 x 30000 anti-Xa IU/3,0 ml. Clexane Forte: naplnené injekčné striekačky s bezpečnostným systémom: 10 x 12000 anti-Xa IU/0,8 ml, 10 x 15000 anti-Xa IU/1,0 ml. **Podrobné informácie o lieku sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku. Dátum poslednej revízie:** november 2010. **Dátum prípravy materiálu:** august 2011.



noty INR pri perorálnej antikoagulačnej liečbe; **E** – Erderly; starší vek  $\geq$  65 rokov; **D** – Drugs or alcohol; lieky alebo alkohol (každý RF po 1 bode). Maximálne bodové skóre 9 bodov. U pacientov s hodnotou HAS-BLED skóre  $\geq$  3, je potrebná maximálna opatrnosť a starostlivé monitorovanie nielen pri antikoagulačnej, ale pri akejkoľvek antitrombotickej liečbe, vrátane ASA.<sup>2,9,10,11</sup>

**Akútna kontrola srdcovej frekvencie** sa u stabilných pacientov dosahuje perorálnym podaním, u nestabilných pacientov intravenóznym podaním betablokátorov (*metoprolol*, *bisoprolol*, *atenolol*, *esmolol*, *propranolol*, *carvedilol*) alebo nondihydropyridínovými blokátormi kalciových kanálov (*verapamil*, *diltiazem*). U pacientov so zníženou funkciou ľavej komory alebo hypotenziou sa odporúča *digoxín* alebo *amiodarón*.<sup>2,11</sup> **Akútna kontrola rytmu (kardioverzia FP)** je možná dvomi spôsobmi. **Farmakokardioverzia** i.v. alebo p.o. podaním („pill in the pocket“) *flekainidu* alebo *propafenónu* u pacientov bez štruktúrnej choroby srdca. V prípade štruktúrneho poškodenia srdca i.v. podanie *amiodarónu* alebo novšieho *vernakalantu* (nie v štádiu NYHA III-IV). *Ibutilid* a *sotalol* sú účinnejšie v konverzii flutteru predsiení. **Elektrokardioverzia** je účinný spôsob vertovania FP na sínusový rytmus, najmä pri hemodynamickej nestabilite pacienta, ale spojený s možnosťami tromboembólie, arytmiami a rizikami celkovej anestézie.<sup>2,11</sup>

**Dlhotrvajúca kontrola srdcovej frekvencie** u symptomatických pacientov sa uskutočňuje perorálnym podávaním **antiarytmík**, používaných aj pri akútnej kontrole frekvencie, z novších liekov sa používa *dronedarón*.<sup>2</sup> U tých pacientov, u ktorých zlyhala medikamentová kontrola srdcovej frekvencie vrátane kombinácie antiarytmík a u ktorých nie je indikovaná kontrola rytmu, je indikovaná **ablácia AV uzla**. Tento paliatívny a ireverzibilný výkon umožňuje vysokoúčinnú kontrolu frekvencie komôr pri FP.<sup>2,11</sup> Pri **dlhotrvejúcej antiarytmickej farmakoterapii** na udržanie sínusového rytmu pri FP, treba myslieť na niekoľko hlavných faktov. Liečba má byť motivovaná pokusmi o redukciu symptómov spojených s FP; účinnosť antiarytmík na udržanie sínusového rytmu je slabá; antiarytmiká skôr redukujú, ako eliminujú rekurencie FP; pri zlyhaní liečby jedným antiarytmickým liekom môžeme dosiahnuť akceptovateľnú odpoveď iným antiarytmikom; antiarytmiká často indukujú proarytmie a často majú extrakardiálne nežiaduce účinky; hlavným faktorom pri výbere antiarytmika má byť bezpečnosť, až potom účinnosť.<sup>2,11</sup> *Dronedarón* je liekom prvej voľby pri žiadnom alebo minimálnom ochorení srdca, vrátane artériovej hypertenzie (AH) bez hypertrofiie ľavej komory, aj pri relevantnom ochorení srdca (AH s hypertrofiou ľavej komory, koronárna artériová choroba, chronické srdcové zlyhávanie NYHA I-II).<sup>2</sup> Kontraindikovaný je pri srdcovom zlyhávaní NYHA III-IV a v gravidite.<sup>12,13,14,15</sup> Porovnanie *dronedarónu* a *amiodarónu* ukazuje, že *amiodarón* je účinnejší v prevencii recidív FP, avšak *dronedarón* má menší výskyt nežiaducich účinkov, lepšie sa toleruje a liečbu nie je nutné tak často prerušovať.<sup>16,17</sup> *Dronedarón* je prvé antiarytmikum, ktoré znižuje kardio-vaskulárnu hospitalizáciu a mortalitu.<sup>12-15</sup> **Katétrová ablácia ľavej predsiene** je invazívna elektrofyziológická procedúra zameraná priamo proti substrátu a spúšťačom FP. Dôležitá je identifikácia pacientov s vysokým potenciálnym benefitom a nízkym rizikom tejto stratégie.<sup>2,11,18</sup> Vyžaduje si kombináciu komplexného periprocedurálneho a intraprocedurálneho antitrombotického manažmentu.<sup>2,18</sup> **Chirurgická ablácia ľavej predsiene** sa zvažuje u pacientov podstupujúcich kardiochirurgický výkon z inej indikácie, prípadne pri zlyhaní katétrovej ablácie.<sup>2,11</sup>

**Liečba modifikujúca substrát („upstream“)** je liečba chorôb vedúcich k FP, resp. sprevádzajúcich FP. Predchádza alebo spomaľuje remodeláciu myokardu spojenú s artériovou hypertenziou, zápalom, srdcovým zlyhávaním, a tým ovplyvňuje aj FP. Do tejto liečby patrí podávanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI), blokátorov an-

giotenzínového receptora (ARB), antagonistov aldosterónu, statínov a omega-3 mastných kyselín.<sup>2,11</sup>

## ZÁVER

Manažment fibrilácie predsiení nie je jednoduchý, vždy musíme zohľadniť všetky individuálne špecifiká každého človeka. Základnou podmienkou racionálnej kauzálnej liečby je rýchla a správna komplexná klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) diagnóza.

## LITERATÚRA

1. Gavorník P. Etiopatogenéza neurovaskulárnych ischemických chorôb (syndrémov). *Neurológia* 2010; 5 (2): 61-68.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) and Endorsed by The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369-2429.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/ AHA/ ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006; 27 (16): 1979-2030.
4. Gavorník P. Flebotrombopropylaxia v klinickej praxi. *Cardiology* 2010; 19 (2): 98-102.
5. Gavorník P. Artériotrombopropylaxia v klinickej praxi. *Cardiology* 2010; 19 (4): 293-299.
6. Lip GY, Nieuwlaar R, Pistetr R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk-factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137 (2): 263-272.
7. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010; 123 (6): 484-488.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139-1151.
9. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093-1100.
10. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011; 124 (2): 111-114.
11. Schmidt C, Kiselbach J, Schweizer PA, et al. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7 (3): 193-202.
12. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eckels M, et al for the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360 (7): 668-678.
13. Duray GZ, Schmitt J, Hohnloser SH. Dronedaron therapy in atrial fibrillation: A summary of recent controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15 (4 Suppl): 195-305.
14. Penugonda N, Mohmand-Borkowski A, Burke JF. Dronedaron for atrial fibrillation: How does it compare with amiodarone? *Cleve Clin J Med* 2011; 78 (3): 179-185.
15. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from ATHENA trial). *Am J Cardiol* 2011; 107 (7): 1019-1022.
16. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (12): 1089-1095.
17. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et al. A short-term, randomized, double blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21 (6): 597-605.
18. Hliviak P, Hatala R. Manažment antitrombotickej liečby pri katétrovej ablácii arytmií. *Kardiologická prax* 2010; 8 (3): 131-141.



# PRADAXA® (DABIGATRAN ETEXILÁT) SCHVÁLENÁ V EURÓPE AKO PRVÝ LIEK PO 50 ROKOCH NA PREVENCIU MOZGOVEJ PRÍHODY PRI FIBRILÁCII PREDSIENÍ

Tlačová správa  
6. septembra 2011, Bratislava  
Spracovala odborná redakcia Edukafarm

**Bratislava 6. septembra 2011: dňa 1. augusta 2011 – Európska lieková agentúra (EMA) schválila prelomové perorálne antikoagulans Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etexilát<sup>2</sup>) od spoločnosti Boehringer Ingelheim na prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (FP) a s najmenej jedným rizikovým faktorom mozgovej príhody. Toto rozšírenie indikácie pre EÚ znamená, že prvýkrát po takmer 50 rokoch získajú milióny európskych pacientov s FP prístup k novej forme liečby v rámci predchádzania mozgových príhod v dôsledku FP. Tento liek je účinný, s pohodlným užívaním<sup>3,4</sup> a preukázal priaznivý bezpečnostný profil.**

EMA schválila použitie dabigatran etexilátu v EÚ na prevenciu mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou FP s jedným či viacerými rizikovými faktormi.\* Pre väčšiu dostupnosť je k dispozícii dávkovanie 150 mg dvakrát denne, avšak pre starších pacientov nad 80 rokov, pacientov so zvýšeným rizikom krvácania a pacientov, ktorí súčasne užívajú dabigatran etexilát a blokátor kalciového kanála verapamil je k dispozícii aj dávka 110 mg dvakrát denne.

V roku 2008 schválili dabigatran etexilát v EÚ na primárnu prevenciu žilových tromboembolických príhod (krvné zrazeniny) u dospelých, ktorí podstúpili elektívnu operáciu úplnej náhrady bedrového alebo kolenného kĺbu. Rozšírenie indikácie pre EÚ na prevenciu mozgovej príhody u pacientov s FP komentoval Gregory Lip, konzultant pre kardiológiu a profesor pre kardiovaskulárnu medicínu z Centra pre kardiovaskulárne vedy na Univerzite v britskom Birminghame nasledovne: „Schválenie dabigatran etexilátu v Európe predstavuje významný pokrok pri liečbe tohto ochorenia. Lekári po celom svete počas ostatných 50 rokov čakali na alternatívu k liečbe warfarínom, ktorý je dlhodobým štandardom.“ Pokračoval: „Napriek svojej účinnosti má warfarín mnohé obmedzenia, ako napríklad potrebu pravidelného monitorovania a viaceré potravinové či liekové interakcie. Vďaka týmto obmedzeniam len polovica vhodných pacientov môže warfarín užívať, a menej ako polovica týchto pacientov je dobre kontrolovaných v rámci cieľného terapeutického rozpätia.“

Trudie Lobban, najvyššia predstaviteľka združenia Atrial Fibrillation Association, dodala: „Fibrilácia predsiení päťnásobne zvyšuje riziko mozgovej príhody, až tri milióny ľudí po celom svete utrpia každoročne v dôsledku tohto ochorenia mozgovú príhodu. Mozgové príhody spojené s fibriláciou predsiení sú mimoriadne závažné, vedú k pretrvávajúcim postihnutiam a polovica tejto populácie umiera do jedného roka po mozgovej príhode.“

Schválenie dabigatran etexilátu na prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s FP vychádza z prelomových výsledkov štúdie RE-LY<sup>®</sup>, jednej z najväčších štúdií realizovaných v oblasti FP na viac ako 18 000 pacientov. RE-LY<sup>®</sup> bola štúdiou typu PROBE (prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepenými cieľmi) porovnávajúca dve fixné dávky perorálneho priameho trombínového inhibítora dabigatran etexilátu (110 mg a 150 mg dvakrát denne) podávaného v zaslepenom režime, a warfarínu podávaného v otvorenom režime, ale hodnotenie príhod bolo pre oba lieky zaslepené.<sup>3-5</sup>

Dabigatran etexilát 150 mg dvakrát denne je jediným novým perorálnym antikoagulans schváleným na prevenciu mozgových príhod pri FP v EÚ, ktorý preukázal lepšie výsledky ako dobre kontrolovaný warfarín (medián TTR 67 %)⁵. Dabigatran etexilát 150 mg dvakrát denne znížil riziko mozgovej príhody a systémovej embolizácie o 35 % a súčasne významne znížil riziko život ohrozujúceho a intrakraniálneho krvácania

oproti dobre kontrolovanému warfarínu.<sup>3,4</sup> Dabigatran etexilát 110 mg dvakrát denne bol rovnako účinný ako warfarín pri znižovaní rizika mozgovej príhody a systémovej embolizácie s významne nižšou mierou výskytu veľkého krvácania.

Dr. Stuart Connolly, spoluautor štúdie RE-LY<sup>®</sup>, riaditeľ Kardiologickej divízie na McMaster Univerzite a člen Inštitútu pre výskum zdravia populácie v Hamiltone, štát Ontário, dodal: „Výsledky tejto prelomovej štúdie zároveň ukázali, že dabigatran etexilát je konzistentne účinný pri prevencii cievnych mozgových príhod v rámci širokej populácie pacientov s FP bez ohľadu na vek, pohlavie, riziko mozgovej príhody, typ fibrilácie predsiení, predchádzajúcu históriu mozgových príhod a komorbiditu vo forme hypertenzie či cukrovky.“ Okrem schválenia v Európe získal už dabigatran etexilát schválenie na prevenciu cievnej mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení v USA, Kanade, Japonsku, Austrálii a mnohých ďalších krajinách na štyroch kontinentoch.<sup>1,6-9</sup> V roku 2008 bol dabigatran etexilát schválený v EÚ ako liek na primárnu prevenciu žilových tromboembolických príhod u dospelých, ktorí podstúpili elektívnu operáciu úplnej náhrady bedrového alebo kolenného kĺbu.

„Schválenie dabigatran etexilátu v Európe znamená významný mílnik v histórii spoločnosti Boehringer Ingelheim a takisto aj v histórii prebiehajúceho boja za účinnejšiu prevenciu mozgových príhod, čo je ochorenie, kde vieme, že je stále veľký priestor na zlepšenie,“ povedal profesor Andreas Barner, predseda predstavenstva spoločnosti Boehringer Ingelheim. „Je to výsledok takmer 20 rokov inovatívneho vedeckého výskumu a vývoja. Teraz musíme zabezpečiť, aby sa táto nová prelomová liečba čo najskôr dostala k európskym lekárom a pacientom s fibriláciou predsiení.“

## O FIBRILÁCII PREDSIENÍ A MOZGOVEJ PRÍHODE

Fibrilácia predsiení (FP) je najbežnejšou poruchou srdcového rytmu, ktorá postihuje 1 % celkovej populácie. Ochorenie sa v priebehu života vyvinie u jedného zo štyroch ľudí nad 40 rokov<sup>11</sup>, pričom toto percento stúpa na 10 % pri ľuďoch nad 80 rokov.<sup>10</sup> Pacienti s FP majú vyššiu pravdepodobnosť výskytu krvných zrazenín, čo päťnásobne zvyšuje riziko mozgovej príhody.<sup>11,12</sup> Až tri milióny ľudí každoročne dostane mozgovú príhodu súvisiacu s FP.<sup>13-16</sup> Mozgové príhody v dôsledku FP bývajú väčšinou závažné, s vysokým rizikom úmrtia (20 %) a trvalého postihnutia (60 %).<sup>17</sup> Mnohým mozgovým príhodám súvisiacim s FP je možné zabrániť vhodnou antitrombotickou liečbou.<sup>18</sup> Mozgové príhody v dôsledku FP v súčasnosti predstavujú výraznú finančnú záťaž pre európske systémy zdravotnej starostlivosti. Keďže mozgové príhody súvisiace s FP sú závažnejšie, priame zdravotné náklady sú vyššie ako pri mozgových príhodách bez súvislosti s FP (11 799 eur vs. 8 817 eur, p < 0,001).<sup>19</sup>

# NA PREVENCIU MOZGOVEJ PRÍHODY A SYSTÉMOVEJ EMBOLIZÁCIE U PACIENTOV S NEVALVULÁRNOU FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ S JEDNÝM ALEBO VIACERÝMI RIZIKOVÝMI FAKTORMI \*(4)

## JEDNODUCHO ÚČINNÁ V PREVENCIÍ CMP\*\* (1,2)

\*Rizikové faktory: Prekonaná mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak alebo systémová embolizácia (SEE); Ejekčná frakcia ľavej komory < 40 %; Symptomatické srdcové zlyhanie ≥ New York Heart Association (NYHA) trieda 2; Vek ≥ 75 rokov; Vek ≥ 65 rokov spájajúci sa s jedným z nasledovného: diabetes mellitus, ochorenie koronárnych artérií alebo hypertenzia

\*\*CMP - Cievná mozgová príhoda u pacientov s fibriláciou predsiení, prírastková redukcia rizika o 35% vs warfarín

## Predstavujeme PRADAXU® 150 mg 2 x denne(4)

**35%** zníženie rizika cievnej mozgovej príhody alebo systémovej embolizácie v porovnaní s warfarínom<sup>(1,2)</sup>

**59%** zníženie rizika intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom<sup>(1,2)</sup>

Účinná u širokej populácie pacientov<sup>(1-3)</sup>

### Referencie:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010; 363:1875–1876 (letter to editor). 3. Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in a trial of fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY subgroup analysis. JACC 2010; 55:A1.E2; presentation number 0903-04 (abstract). 4. Súhrn charakteristických vlastností lieku Pradaxa®, august 2011.

### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**Názov lieku:** Pradaxa 75 mg, Pradaxa 110 mg, Pradaxa 150 mg. **Zloženie lieku:** 75 mg, 110 mg alebo 150 mg dabigatran etexilátu (ako mesliát). **Lieková forma:** Tvrdá kapsula. **Indikácie:** Príamna prevencia žilových tromboembolických príhod u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívnu totálnu chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo totálnu chirurgickú náhradu kolena. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s jedným alebo viacerými nasledovnými rizikovými faktormi: prekonaná mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak alebo systémová embolizácia (SEE), ejekčná frakcia ľavej komory < 40 %, symptomatické srdcové zlyhanie ≥ New York Heart Association (NYHA) trieda 2, vek ≥ 75 rokov, vek ≥ 65 rokov spájajúci sa s jedným z nasledovného: diabetes mellitus, ochorenie koronárnych artérií alebo hypertenzia. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Prevencia žilového tromboembolizmu (VTE) u pacientov po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu: 220 mg 1 x denne (2 kapsuly po 110 mg), perorálne, 1-4 hodiny po skončení chirurgického zákroku 1 kapsula, potom 2 kapsuly 1 x denne celkovo 10 dní. Prevencia žilového tromboembolizmu (VTE) u pacientov po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu: 220 mg 1 x denne (2 kapsuly po 110 mg), perorálne, 1-4 hodiny po skončení chirurgického zákroku 1 kapsula, potom 2 kapsuly 1 x denne celkovo 28-35 dní. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi: 300 mg. Žiadne jedno 150 mg kapsula, perorálne, dlhodobé. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorikolievk z pomocných látok, pacienti s ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min), aktívne klinicky významné krvácanie, orgánové lézie s rizikom krvácania, spontánne alebo farmakologická porucha hemostázy, poškodenie funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na predlie, súčasná liečba so systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itrazakonazolom a takrolimusom. **Osobitné upozornenia:** Poškodenie funkcie pečene: používať Pradaxu sa neodporiča. Riziko hemorágie: pri stavoch so zvýšeným rizikom krvácania používať s opatrnosťou, odporiča sa dôsledné sledovanie. Interakcia s indukčnými P-gp: znižuje koncentráciu liečiva. Chirurgický výkon a zákroky: odporiča sa dočasné prerušenie liečby. Predoperačná fáza: dočasné vysadenie lieku. Spínálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia podanie lieku 2 h, po odstránení katétra, pacienti po chirurgickom zákroku: odporiča sa dôsledné sledovanie. Infarkt myokardu: možné zvýšenie rizika. **Liekové interakcie:** Antikoagulačná a antiagregančná; klopidogrel; ASA; NSAID; LMWH; inhibitory P-gp: amiodarón, verapamil, chinidín, ketokonazol a klaritromycín; indukčtory P-gp: rifampicín, lubovník bodkovaný, karbamazepín, fenytoín; inhibitory proteázy: ritonavir. **Nežiaduce účinky:** Časté: anémia, pokles hemoglobínu, GIT krvácanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea. **Uchovávanie:** uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Nemecko. **Dátum revízie textu:** August 2011.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Učtené pre odbornú verejnosť. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na dole uvedenej adrese: Boehringer Ingelheim RCV GmbH& Co KG, Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava, Slovenská republika, tel.: 02/58101211, fax: 02/58101277



### O ŠTÚDII RE-LY®

Štúdia RE-LY® (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy, Randomizované hodnotenie dlhodobej antikoagulačnej liečby) bola globálna štúdia fázy III. s tzv. PROBE dizajnom (prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným hodnoteným cieľom) na vzorke 18 113 pacientov vo viac ako 900 centrách v 44 krajinách. Cieľom štúdie bolo porovnať dve fixné dávky perorálne podávaného priameho inhibítora trombínu dabigatranu (110 mg a 150 mg dvakrát denne) podávaného v zaslepenom režime, s upravovanou dávkou warfarínu (INR 2,0 – 3,0; medián TTR 67 %) otvoreným režimom.<sup>3-5</sup> Medián doby sledovania pacientov bol 2 roky, s minimálnym sledovaním 1 rok.<sup>3,4</sup>

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bol výskyt cievnej mozgovej príhody (vrátane hemoragickej CMP) alebo systémovej embolizácie. Sekundárnymi sledovanými ukazovateľmi boli: úmrtie z akejkoľvek príčiny, výskyt mozgovej príhody (vrátane hemoragickej CMP), systémovej embolizácie, pľúcnej embolizácie, akútneho infarktu myokardu a vaskulárna smrť (vrátane úmrtia v dôsledku krvácania).

Oproti dobre kontrolovanému warfarínu preukázal dabigatran etexilát v štúdiu:<sup>3,4</sup>

- Významné zníženie rizika mozgovej príhody a systémovej embolizácie – vrátane hemoragických CMP na dabigatran etexiláte 150 mg dvakrát denne.
- Podobný výskyt mozgových príhod či systémovej embolizácie na dabigatran etexiláte 110 mg dvakrát denne.
- Významne nižší výskyt veľkého krvácania na dabigatran etexiláte 110 mg dvakrát denne.
- Významne nižšiu mieru život ohrožujúceho a intrakraniálneho krvácania na oboch silách lieku.
- Významné zníženie vaskulárnej mortality na dabigatran etexiláte 150 mg dvakrát denne.

## O DABIGATRAN ETEXILÁTE

Dabigatran etexilát stojí na čele novej generácie perorálnych antikoagulancií/priamych inhibítov trombínu (Direct Thrombin Inhibitors, DTI)<sup>2</sup>, ktoré majú za cieľ naplniť vysokú mieru neuspokojených medicínskych potrieb v oblasti prevencie a liečby akútnych a chronických tromboembolických ochorení.

Silný antitrombotický účinok sa u priamych inhibítov trombínu dosahuje špecifickým blokovaním aktivity trombínu (voľného aj viazaného v koagule), centrálného enzýmu v procese zodpovednom za tvorbu trombov. Na rozdiel od antagonistov vitamínu K, ktoré spôsobujú depléciu viacerých koagulačných faktorov, dabigatran etexilát zabezpečuje účinnú, predpovedateľnú a konzistentnú antikoaguláciu s nízkym potenciálom liekových interakcií a žiadnymi interakciami s potravinami, bez potreby rutinného monitorovania koagulácie či úpravy dávky.

### O PROGRAME KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ DABIGATRAN ETEXILÁTU

Program klinických štúdií spoločnosti Boehringer Ingelheim zameraný na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti dabigatran etexilátu zahŕňa nasledujúce štúdie:

- Primárna prevencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u pacientov, ktorí podstupujú elektívnu operáciu celkovej náhrady bedrového a kolenného kĺbu.
- Liečba akútneho VTE.
- Sekundárna prevencia VTE.
- Prevencia mozgových príhod pri FP.

Viac informácií na [www.edukafarm.sk](http://www.edukafarm.sk)

### LITERATÚRA

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Pradaxa, august 2011
2. Di Nisio M, et al. Direct Thrombin Inhibitors. N Engl J Med 2005; 353:1028-40.
3. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-51.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L: Newly identified events in the RE-LY® trial. N Engl J Med 2010; 363(19): 1875-1876.
5. FDA Advisory Committee Briefing Document, September 2010, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226009.pdf>.
6. U.S. Food and Drug Administration – Pradaxa® Prescribing Information, Oct 19th, 2010.
7. Health Canada – PRADAX™ Product Monograph. Oct 26th, 2010.
8. Praxaxa® product information, January 2011, Japan.
9. Pradaxa®, Australian Product information, approved April 29th, 2011.
10. Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. Heart 2004; 90:286-92.
11. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110:1042-6.
12. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation – executive summary. Circulation 2006; 114:700-52.
13. Kannel WB, et al. Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. Med Clin North Am. 2008; 92(1): 17-40.
14. Atlas of Heart Disease and Stroke, World Health Organization, September 2004. Viewed Dec 2010 at [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_15\\_burden\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf).
15. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22(8):983-8.
16. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischaemic stroke: results from a population-based study. Stroke 2005; 36:1115-9.
17. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham study. Stroke 1996; 27:1760-4.
18. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-Analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-67.
19. Bruggenjurgen B et al. The Impact of Atrial Fibrillation on the Cost of Stroke: The Berlin Acute Stroke Study. Value Health 2007; 10: 137-43.

inzercia



info.sk@mejjobs.eu  
Tel. 0040 259 211 121  
**PRIHLÁSTE SA TERAZ!!!**

## STOVKY PRACOVNÝCH PONÚK PRE LEKÁROV V



NEMECKU



FRANCÚZSKU

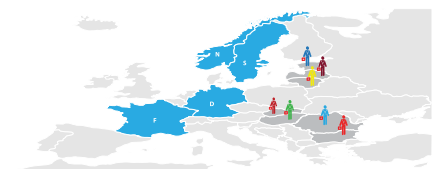


ŠVÉDSKU



NÓRSKU

[www.MeJobs.eu](http://www.MeJobs.eu)



- ♦ **Intenzívny kurz nemeckého jazyka v Berlíne**
- ♦ **Intenzívny kurz švédskeho / nórskeho jazyka pre celú rodinu.**
- ♦ **Prispôsobené vyhľadávanie práce.**
- ♦ **Získanie potrebných pracovných dokladov.**
- ♦ **Hľadanie bývania.**
- ♦ **Hľadanie škôlky alebo školy pre vaše deti.**

**PREČÍTAJTE SI PRÍBEH O ÚSPESHU NAŠICH KANDIDÁTOV**



# ALZHEIMEROVA CHOROBA A JEJ LIEČBA

MUDr. Elena Žigová

Gerontopsychiatrická klinika SZU, Psychiatrická nemocnica Philippa Pinela, Pezinok

*Alzheimerova choroba patrí medzi najčastejšie neurodegeneratívne choroby a ide o najčastejšiu príčinu rozvoja demencie (uvádza sa 50–60 % zastúpenie medzi demenciami).*

## ÚVOD

Alzheimerova choroba (ďalej AD – z angl. Alzheimer Disease) je primárne neurodegeneratívne ochorenie mozgu, ktoré vedie k zániku neurónov a v konečnej fáze k demencii Alzheimerovho typu (DAT) s devastáciou osobnosti postihnutého. Jej rozšírenie najmä vo vyšších vekových kategóriách je značné, ľudia vo veku nad 65 rokov majú asi 5 % pravdepodobnosť, že ňou ochorejú, avšak vo veku nad 85 rokov už viac ako 25 %. Môže sa objaviť aj v nižšom veku, najmä pri genetickom výskyte v rodine. Vzhľadom na predlžovanie ľudského veku je predpoklad, že celosvetový výskyt Alzheimerovej choroby v roku 2050 bude minimálne štvornásobný v porovnaní so súčasnosťou, t.j. asi 100 miliónov prípadov. Nákladnosť liečby, ale najmä starostlivosti o chorých, bude vysoká. Preto pokračuje intenzívny výskum príčin spustenia neurodegeneratívneho procesu a farmaceutický výskum možností medikamentózneho ovplyvnenia patologického procesu.

Choroba nastupuje často nebadane a pomaly, niekoľko rokov. V trvaní choroby, doby nástupu demencie a úmrtia sú značné interindividuálne variability. Vzhľadom na to, že ešte stále nie je dostatočne objasnená kauzalita neurodegeneratívneho procesu, ktorý v štádiu klinickej manifestácie už predstavuje ireverzibilný a ďalej pokračujúci proces, končiaci nevyhnutne smrťou, Alzheimerova choroba sa často spája s postojmi terapeutického nihilizmu. Tieto postoje už nie sú opodstatnené. V súčasnosti už do detailov poznáme jednotlivé čiastkové patologické deje, do niektorých už vieme cielene terapeuticky zasiahnuť. Napriek tomu, že chorobný dej zatiaľ nedokážeme vyliečiť, alebo aspoň zastaviť na danom stupni lézie, možno ho spomaliť a dokonca dosiahnuť navrátenie niektorých spôsobilostí a funkcií. K tomu treba dodržať najmä niekoľko zásad – ochorenie zachytiť v čo najskoršom štádiu, správne ho zdiagnostikovať a zahájiť komplexnú farmakologickú i nefarmakologickú liečbu.

Vyvstáva najmä potreba vypracovania markerov na detekciu iniciálnej fázy spustenia neurodegeneratívneho procesu. Pri familiárnom výskyte by to mohlo priniesť účinné preventívne opatrenia, ak by sa včas vyšetrili členovia rizikových rodín. Avšak v drvivej väčšine (uvádza sa až 98 %) ide o sporadický výskyt.

V liečbe si treba stanoviť realistické terapeutické ciele na úrovni súčasných možností. Aj čiastkové úspechy, navrátenie niektorých schopností k samostatnej existencii, či odstráneniu najrušivejších sprievodných prejavov choroby môžeme považovať za významný efekt, o čom môžu hovoriť najmä tí, ktorí s chorými žijú a starajú sa o nich. Ide najmä o kvalitu života nielen chorého, chorobou je postihnutá celá rodina, často i jeho širšie okolie. Úloha lekárov prvého kontaktu a čo najširšia informovanosť odbornej a laickej verejnosti je nezameniteľná práve v záchytných fázach choroby, ktoré najlepšie reagujú na liečbu.

## DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ

Demencia Alzheimerovho typu podľa MKCH 10 kódovaná pod F00 pri G30, je definovaná ako syndróm, ktorý sa spája s chronickým priebehom a progresiou deteriorácie kognitívnych funkcií (kam patrí pamäť, myslenie, orientácia, chápanie, symbolické funkcie a úsudok). Kritériom MKCH 10 je trvanie najmenej 6 mesiacov. Demencia býva sprevádzaná rôznymi pridruženými symptómami (bludy, halucinácie, poruchy nálady, najmä depresia, často sú prítomné zmiešané príznaky), spoločne sú zahrnuté do pojmu behaviorálne a psychologické symptómy demencie (BPSD). Treba vylúčiť iné ochorenia, ktoré sa demencii podobajú: depresiu s ťažkým kognitívnym deficitom, mentálnu retardáciu, dôsledky mentálnej a senzorickej deprivácie, delírium, iatrogénnu poruchu po medikamentoch a iné. Zhoršenie úrovne kognitívnych funkcií býva obvykle sprevádzané zhoršením kontroly emócií, sociálneho správania, alebo motivácie, niekedy mu predchádza.

Diagnostické kritériá podľa DSM IV (tieto kritériá sú veľmi inštruktívne a poskytujú aj diferenciálne diagnostický pohľad):

- A. Vývoj mnohopočetných kognitívnych deficitov sa manifestuje:
  1. poškodením pamäti (schopnosti učiť sa nové informácie, alebo reprodukovať už naučené informácie),
  2. je prítomné jedno alebo viac nasledujúcich kognitívnych postihnutí: afázia, apraxia, agnózia, narušenie exekutívnych funkcií.
- B. Oslabenie kognitívnych funkcií spôsobuje významné poruchy v sociálnom a pracovnom fungovaní a predstavuje badateľný pokles proti predošlej úrovni fungovania.
- C. Priebeh charakterizuje postupný vývoj a kontinuálny pokles kognitívnych funkcií.
- D. Nie sú prítomné systémové poruchy, ktoré vedú k demencii (napr. hypotyreoidizmus, deficit B<sub>12</sub>, folátov, niacidu, hyperkalciémia, neurosyfilis, HIV infekcia...).
- E. Postihnutia nie sú prítomné výlučne iba pri poruche (kvality) vedomia.
- F. Porucha nie je lepšie vysvetliteľná iným ochorením (napr. veľká depresívna porucha, schizofrénia).

## ETIOPATOGENÉZA ALZHEIMEROVEJ CHOROBY

Je zložitá a aj napriek bohatému dlhoročnému výskumu nie je dostatočne objasnená, z akého dôvodu a akým primárnym mechanizmom sa spúšťa kaskáda neurodegeneratívnych procesov vedúcich k apoptóze neurónov. Podstatou neurodegeneratívnych zmien je najmä ukladanie patologických proteínov v určitých predilekčných lokalitách mozgu. Patologické morfológické zmeny na mozgu sú najmä trojaké: senilné plaky,





# Dobrý efekt liečby môže začať skôr

20 mg  
v 1 tablete

Lundbeck



20 mg 1x denne

**Ebixa**<sup>®</sup>  
memantín

**Ebixa<sup>®</sup> 10 mg, 20 mg** filmové tablety. **Terapeutické indikácie:** Liečba pacientov s Alzheimerovou chorobou stredného až ťažkého stupňa. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Ebixa<sup>®</sup> sa má podávať jedenkrát denne vždy v rovnakú dennú dobu. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov, udržiavacia dávka sa dosahuje vzostupnou titráciou o 5 mg týždenne počas prvých 3 týždňov liečby nasledovne: 1. týždeň – polovica 10 mg tablety (5 mg) denne počas 7 dní; 2. týždeň – jedna 10 mg tableta (10 mg) denne počas 7 dní; 3. týždeň jeden a pol 10 mg tablety (15 mg) denne. Od 4. týždňa má liečba pokračovať odporúčanou udržiavacou dávkou 20 mg vo forme dvoch 10 mg tabliet alebo jednej 20 mg tablety denne. U pacientov so stredne ťažkým obličkovým poškodením (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) má byť denná dávka 10 mg denne. Ak je dávka dobre tolerovaná minimálne 7 dní liečby, môže byť zvýšená až na 20 mg/deň podľa štandardnej titračnej schémy. U pacientov s vážne zníženou funkciou obličiek (klírens kreatinínu 5-29 ml/min) má byť denná dávka 10 mg denne. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** U pacientov s epilepsiou, so záchvatmi kŕčov v minulosti alebo s predispozičnými faktormi na epilepsiu sa odporúča opatrnosť. Súčasnému užívaniu N-metyl-D-aspartát (NMDA)-antagonistov ako je amantadín, ketamín alebo dextrometorfán s memantínom sa má vyhýbať. Tieto látky účinkujú na ten

istý receptorový systém ako memantín, preto pri ich súčasnom užívaní by mohli byť častejšie alebo výraznejšie nežiaduce liekové reakcie (najmä z oblasti CNS). Niektoré faktory, ktoré môžu zvýšiť pH moču, vyžadujú starostlivé sledovanie pacienta. Tieto faktory zahŕňajú drastické zmeny diéty, napr. z mäsovej na vegetariánsku, alebo masivný príjem alkalizujúcich žalúdočných pufrův. Močové pH sa môže zvýšiť tiež pri stavoch renálnej tubulárnej acidózy (RTA) alebo pri ťažkých infekciách močového traktu bakteriálnymi kmeňmi *Proteus*. Vo väčšine klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nedávnyim infarktom myokardu, dekompenzovaným kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA III-IV) alebo nekontrolovanou hypertenziou. Dôsledkom toho je fakt, že k dispozícii je len obmedzené množstvo údajov a pacienti s týmito ochoreniami majú byť starostlivo sledovaní. **Liekové a iné interakcie:** Mechanizmus účinku naznačuje, že účinky L-dopy, dopamínérgických agonistov a anticholinérgik môžu byť pri súčasnom užívaní NMDA-antagonistov, ako je memantín, zosilnené. Účinky barbiturátov alebo neuroleptík môžu byť naopak znížené. Súčasné podávanie memantínu a myorelaxancií, dantrolénu alebo baklofenu, môže modifikovať ich účinky a vyžadovať úpravu dávok. Musí sa vyhnúť súčasnému užitiu memantínu a amantadínu, a to pre riziko farmakotoxického psychózy. Obe látky sú chemicky príbuzné NMDA-antagonistom. To isté môže platiť pre ketamín a dextrometorfán. Existuje len jedna publikovaná kazuistika o možnom riziku

kombinácie memantínu a fenytoínu. Iné liečivá, ako sú cimetidín, ranitidín, prokainamid, chinidín, chinín a nikotín, ktoré používajú ten istý obličkový kationový transportný systém ako amantadín, môžu tiež interagovať s memantínom, a viesť tak k potenciálnemu riziku zvýšených plazmatických hladín. Ak sa memantín používa súčasne s hydrochlórrotiazidom (HCT) alebo akoukoľvek kombináciou HCT, je tu možnosť zníženia sérovej hladiny HCT. Memantín *in vitro* neinhibuje CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavín obsahujúcu monooxygenázu, epoxid hydrolázu alebo sulfatión. **Nežiaduce účinky:** V klinických štúdiách v miernej až ťažkej demencii sa celkový výskyt nežiaducich účinkov nelíšil od výskytu pri placebe a nežiaduce účinky boli obvykle miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky s vyšším výskytom v memantínovej skupine voči placebovej skupine boli závraty (6,3% voči 5,6%), bolesti hlavy (5,2% voči 3,9%), zápcha (4,6% voči 2,6%), ospalosť (3,4% voči 2,2%) a hypertenzia (4,1% voči 2,8%). **Dátum poslednej revízie textu:** 4. jún 2010. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dánsko. **Kontakt v SR:** Lundbeck Slovensko s.r.o., Zvolenská 19, 821 09 Bratislava 2

[www.ebixa.com](http://www.ebixa.com)

SK 10/2010



neurofibrilárne kľbká a granulovakuolárna degenerácia neurónov. Pre AD je typické zníženie množstva neurónov a synáps v mozgovej kôre a centrálnej subkortikálnej oblasti. Zánik neurónov vo veľkom rozsahu vedie postupne k atrofii mozgu.

Študujú sa rôzne vyvolávajúce príčiny a mechanizmy vzniku choroby – genetické, metabolické, infekčné, toxické, autoimúnne a ďalšie – napriek čiastkovým výsledkom však nedávajú uspokojivú odpoveď. Isté je, že ide o chorobu multifaktoriálnu, na podklade dedičných i získaných faktorov. Choroba postihuje mužov i ženy rovnako, v prevalencii prevažuje ženské pohlavie, pretože ženy sa dožívajú vyššieho veku. Z genetických faktorov sa najčastejšie uvádzajú mutácie v 4 génoch: APP (Amyloid precursor protein; 21q21), apoE (Apolipoprotein E; 19q13.2), PSEN1 (presenilin 1; 14q24.3) a PSEN2 (presenilin 2; 1q31-q42). Uvádza sa niekoľko ďalších génov, asociovaných s AD (označené ako AD5 - AD16). Sporadický výskyt sa vysvetľuje aj spontánnou mutáciou génov, či uplatnením rôznych inzultácií mozgu a neschopnosti organizmu eliminovať ich dopad. Pri AD ide pravdepodobne o skupinu príbuzných ochorení, ktoré sa líšia genetikou, predilekciou poškodenia, symptómami a priebehom.

Najstaršia – cholinergická hypotéza vychádzala z poruchy syntézy neurotransmitera acetylcholínu. Podľa amyloidnej hypotézy hlavnou príčinou AD je nadmerné ukladanie degeneratívneho proteínu beta-amyloidu v mozgu a nie je zatiaľ úplne jasné, z akého dôvodu dochádza k tvorbe patologického beta amyloidu, ktorý sa ukladá v okolí neurónov ako amyloidné plaky, pravdepodobne poškodzuje najmä výbežky neurónov, ukladá sa však aj intravaskulárne. V oblasti plakov sa pozoruje sterilný zápalový proces, v rámci ktorého sa uvoľňujú cytokíny a voľné kyslíkové radikály. Tieto poškodzujú bunkové membrány neurónov, čo vedie následne k ich zániku. V dôsledku zániku acetylcholinergných neurónov dochádza k zníženej tvorbe acetylcholínu a v konečnom dôsledku k oslabovaniu procesov učenia. Do popredia záujmu sa dostala úloha patologického tau-proteínu, ktorý s mikrotubulami tvorí neurofibrilárne kľbká. Tau-hypotéza vychádza z toho, že patogénny (hyperfosforylovaný) tau-proteín spôsobuje dezintegráciu a kolaps mikrotubulárneho transportného systému neurónu. Takýto tau-proteín sa môže vytvárať v dôsledku stresu, alebo rôzneho poškodenia mozgu. Ak je mozog a imunitný systém v dobrej kondícii, proteín je eliminovaný. Pri oslabenej imunitnej odpovedi (napr. aj u nositeľa apolipoproteínu E4) sa správa patologický tau-proteín ako „infekčný agens“ a modifikuje aj zdravý tau-proteín v okolí na patologický. Glutamátová teória vychádza z poznatkov, že v neurodegeneratívnej kaskáde sa uplatňuje ako závažný patogénny faktor excitotoxicita glutamátu v poškodenom neuróne. Aminokyselina glutamát je hlavným excitačným neurotransmitterom v mozgu, je ním stimulovaných asi 70 % všetkých excitačných synáps. Najvýznamnejšia je úloha glutamátu v procese neuroplasticity, čiže najmä v procesoch učenia a zapamätania. Zvýšenie ponuky glutamátu nad fyziologickú normu v priebehu degeneratívneho procesu vyvoláva dej nazývaný excitotoxicita, ktorý sprostredkujú najmä ionotropné receptory typu NMDA, ktoré sú napäťovo závislé. Nadmerná úroveň excitácie neurónov vedie k neurotoxite a po prestupe kalcia k ich následnej smrti, čo sa týka glutamátergnych, ako aj cholinergných neurónov.

Sledujú sa aj rizikové faktory, z ktorých najvýznamnejším je vek. Vo výskyte sa nezistil rozdiel podľa pohlavia, ženy však vzhľadom na vyšší priemerný vek dožitia mierne prevažujú. Genetický faktor – u blízkych príbuzných je pravdepodobnosť výskytu 3–4-krát vyššia. Fajčenie a pi-

tie alkoholu vo väčšom množstve zvyšuje riziko demencie. Malé množstvo, napr. vína (najmä červeného) môže mať naopak protektívny efekt pre vazodilatačný účinok, vplyv na hasenie kyslíkových radikálov a iné účinky. Riziko demencie zvyšuje aj poranenie hlavy – v anamnéze pacientov s AD sa poranenie hlavy vyskytuje dvojnásobne častejšie. Výskyt depresie v senu predstavuje 3–4-krát vyššie riziko vzniku demencie. K demencii môžu viesť aj dôsledky neliečenej hypertenzie, hypercholesterolemie, hyperlipidémie, diabetu. Aj sklon k zápalom, znížená imunita, sklon k autoimúnnym ochoreniam. Riziková je porucha činnosti endokrinných žliaz a zhoršenie produkcie ochranných hormónov, napríklad estrogénov, tyroxínu a aj celkovo znížená hladina antioxidantov z rôznych príčin. V literatúre sa spomína aj zvýšené riziko, ak v detstve nebol dostatočný prísun živín podporujúcich vývoj mozgu. Tiež to môže byť nižší prísun dôležitých živín v staršom veku – aminokyselín, vitamínov skupiny B, najmä kyseliny listovej a B<sub>12</sub> vitamínu, omega-3 mastných kyselín, fytosterolov, A, C, E vitamínov, koenzýmu Q, bioflavonoidov, trieslovín, polyfenolov, lecitínu a iných.

## DIAGNOSTIKA DAT

Nevyhnutná je dôkladná anamnéza vrátane objektívnej anamnézy. Už samotné klinické psychiatrické vyšetrenie podporené vyšetrením pamäti a neurologickým vyšetrením môže viesť k pomerne presnej diagnóze, pričom sa však treba oprieť aj o nález niektorého zobrazovacieho



ho vyšetrenia mozgu (CT vyšetrenie má byť samozrejmosťou, presnejšie je vyšetrenie magnetickou rezonanciou). Menej dostupnými u nás sú ešte stále podrobnejšie funkčné zobrazovacie vyšetrenia, či detekcia prítomnosti a koncentrácie beta amyloidu a tau-proteínu z likvoru. Tak isto je ešte málo dostupné genetické vyšetrenie. Včasná diagnostika neurodegeneratívnych zmien je možná aj vyšetrením oka, ktorého bunky sú postihnuté podobne ako mozog. Očný fluorescenčný test

spočíva v oftalmoskopickom vyšetrení očného pozadia, kde sa pomocou zeleného fluorescenčného farbiva označia neurodegeneratívne proteíny, porovnáva sa intenzita ich fluorescencie oproti zdravým jedincom. Tento nenáročný test sa pravdepodobne stane rutinným vyšetrením. Boli vyvinuté práce skúšky čuchovej ostrosti a diskriminácie, ktoré sa však v praxi širšie neosvedčili. Vhodné je neuropsychologické vyšetrenie. Na ambulancii možno vykonať test MMSE (Mini Mental State Examination), ktorý zvládne i zaškolená sestra a je vhodné ho doplniť dotazníkom vykonávania aktivít denného života (používaná skratka ADL z angl. názvu Activities of Daily Living), ktorý vyplní ošetrujúca osoba, v časovej tiesni možno použiť niekoľko otázok zameraných na orientáciu v čase, priestore, krátkodobú pamäť, orientáciu v spoločenskom dianí (pozri napr. dotazník na webovej stránke: [www.starobanaruby.sk](http://www.starobanaruby.sk)). Výborný a inštruktívny je Clock Test – kreslenie ciferníka hodín a určením času, pre AD špecifické poruchy zrakovej priestorovej orientácie odhalí aj kreslenie kocky, či špirály.

## KLINICKÉ PRÍZNAKY A ŠTÁDIÁ CHOROBY

Ochorenie v raných štádiách môže uniknúť pozornosti najbližšieho okolia, zvlášť z dôvodu pomalej, postupnej progresie. Ešte dávno pred manifestáciou porúch pamäti sa môžu objaviť poruchy čuchu, či zmeny motoriky a pády. Pri príznakoch ľahkého kognitívneho deficitu, ktorý





v budúcnosti prejde do AD, sa na MRI dá detegovať mediálna temporálna atrofia a redukcia objemu hmoty hippokampu. Osobnostné poruchy (dráždivosť, hašterivosť, úzkosť, apatia, alebo agresia, zníženie sociálneho kontaktu, karikovanie premorbídnej osobnosti so zvýraznením egoizmu, rôzne drobné neprístoynosti pri stolovaní atď.), môžu dlhodobo predchádzať poruchám pamäti.

**V štádiu ľahkej demencie** sa začínajú prejavovať poruchy krátkodobej pamäti, niekedy sú ťažkosti s vyjadrovaním sa rečou, zlyhávanie v riešení komplexných úloh. Strácanie založených vecí môže viesť k podozrievaniu a konfliktom. Na demenciu náhle môže upozorniť stratenie sa v meste, nevhodné obliekanie, zlyhanie pri obsluhu domácich prístrojov, zabudnutie telefónnych čísel. V tomto štádiu nebýva zriedkavosťou výskyt depresie, niekedy ťažkej, chronifikovanej, rezistentnej na liečbu. Redukuje sa schopnosť adaptácie na nové prostredie, záujem o rôzne činnosti, ale najmä o vstúpanie si nových poznatkov. Je sťažený rozhodovací proces, častá bezradnosť, stráca sa pružnosť reakcií, zvýrazňuje sa rigidné ulpievanie na stereotypoch. Pri oslabení novopamäti sa paradoxne zlepši vybavovanie starých zážitkov, dochádza k opakovaniu tých istých príhod.

**Stredne ťažká demencia** je spojená už s takým úbytkom pamäti (postupne aj staropamäti), že chorí strácajú schopnosti pre bežné činnosti, ako je nakupovanie, varenie. Treba ich usmerniť pri obliekaní, slabne záujem o hygienu, nedokážu obsluhovať domáce spotrebiče, k svojmu stavu nie sú kritickí, nedokážu komplexne posudzovať dianie okolo seba, sledovať televíziu, čítať, zabúdajú dejovú následnosť, uniká im kontext. Neidentifikujú správne známe osoby. Redukuje sa slovná zásoba. Ponechaní na seba sa strácajú v priestore mimo obydlia, v noci blúdia v byte, ich osobnosť sa degraduje. Častejšie sa vyskytujú BPSD – poruchy sociálneho správania, halucinácie, bludy – najmä paranoidné, zmätenosť, môžu sa dostávať stavy agitovanosti k večeru (sundown syndrome) a nočné delíria. Chorý stráca postupne schopnosť autonómne existovať, vyžaduje už pomoc a dohľad opatrovateľa.

**Ťažké štádium demencie** je spojené s tzv. bodkovitou pamäťou, keď chorý stratil schopnosť ukladať nové a vybavovať si staršie engramy. Nepoznáva ani blízke osoby, nechápe okolité dianie – často sa agresívne bráni pri manipulácii opatrujúcou osobou, pretože nechápe, čo sa s ním deje. Stráca schopnosť vyjadriť sa rečou. Časté sú stavy zmätenosti, nepokoja a úzkosti. Pretrvávajú prítomnosť perzistentných BPSD (najmä agitovanosť a poruchy spánku, častý je inverzný spánok). Zhoršuje sa postupne chôdza, dochádza k strate ovládania sfinkterových funkcií. V záverečných fázach chorý imobilizuje na lôžku, je plne odkázaný na starostlivosť, kachektizuje a zomiera prevažne buď na zápalové ochorenie, alebo na komplikácie imobilizačného syndrómu.

## LIEČBA

V súčasnosti vieme ovplyvniť čiastkové patogenetické mechanizmy a spomaliť rozvoj demencie. Vieme pozitívne ovplyvniť nedostatok acetylcholínu (ACH) inhibíciou acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy, ktoré sa podieľajú na degradácii ACH. Keďže účinok inhibície je možný iba pri zachovaní acetylcholínového metabolizmu a musia byť zachované nikotínové a muskarínové receptory, liečba môže byť úspešná v skorších a stredne pokročilých štádiách ochorenia. Inhibítory acetylcholinesterázy (ACHE-I), butyrylcholinesterázy (BUCHE-I) a modulatory nikotínových receptorov, ktoré sú v súčasnosti na trhu, pozitívne ovplyvňujú ľahké a stredne pokročilé prejavy choroby, sú však menej úspešné pri ťažších stupňoch DAT. U nás sú v súčasnosti dostupné tri molekuly inhibítorov acetylcholinesterázy (ACHE-I) – donepezil, rivastigmín a galantamín.

Rivastigmín má duálny účinok – po poklese zásob acetylcholinesterázy pri progresii neurodegeneratívnych zmien a vzostupe butyrylcholinesterázy inhibuje aj túto, a tým udržiava dostupnosť acetylcholínu. Duálny účinok galantamínu spočíva okrem inhibície ACHE v modulácii nikotínových receptorov. Vo vývoji sú aj selektívne inhibítory butyrylcholinesterázy, pretože sa ukazuje, že jej úloha pri maturácii patologického beta amyloidu pri DAT je významná (inhibícia BUCHE signifikantne koreluje so zlepšením verbálnej i priestorovej pamäti, reakčných časov úloh, ktoré mapujú frontálne, temporálne a limbické mozgové regióny). Galantamín okrem inhibície acetylcholinesterázy pôsobí duálne – moduluje nikotínové receptory. Všetky tieto kognitíva majú dokázaný priaznivý účinok v zmysle spomalenia progresie deteriorácie kognitívnych funkcií. Ako sa neskôr preukázalo, nielen pri DAT, ale aj pri vaskulárnych demenciách (ďalej VD). Skúma sa účinnosť aj pri iných typoch demencií. V ostatných rokoch sa stále viac hovorí o vysokej prevalencii DAT sporej s cerebrovaskulárnym ochorením najmä u vyšších vekových skupín a obidve demencie majú veľa spoločného. U oboch demencií dochádza k poruche v tvorbe a pôsobení neurotransmiterov, preto aj podávanie uvedených liekov vychádza v štúdiách pozitívne aj pre VD.

V stredných a ťažších fázach ochorenia, keď dochádza k deštrukcii neurónov s následnými prejavmi neurotoxicity glutamátu, dokážeme pozitívne pôsobiť na tento dej memantínom, ktorý sa klinicky osvedčil ako jediný spomedzi doteraz vyvinutých inhibítorov NMDA receptorov. Memantín je nekompetitívnym antagonistom NMDA receptorov so strednou afinitou, s voltáž dependentnými väzobnými charakteristikami, a preto má pozitívny účinok na ovplyvnenie nadmerného vstupu kalcia do poškodených neurónov a k apoptóze bunky. Jeho účinnosť sa uplatňuje v pokročilejších fázach chorobného procesu.

Podávanie memantínu súčasne s inhibítormi ACHE a ovplyvnením viacerých patologických dejov naraz, sa ukázalo ako výrazne efektívne v početných farmakologických štúdiách. U nás však zatiaľ kombinovaná liečba nie je hrazená poisťovňami.

Ako účinný liek na liečbu DAT sa na základe vedeckých štúdií ostatných rokov ukázal aj extrakt z rastliny Ginkgo biloba. Nootropiká – piracetam, pyritinol sa naopak u čistej DAT ukázali ako neúčinné.

Vývoj liekov pokračuje a niektoré rozpracované molekuly sa zdajú byť nádejné. Napríklad liek Rember (na báze metylénovej modrej), ktorý je v záverečných fázach klinického skúšania a ktorý likviduje patologický tau-proteín. Pokročilý vývoj látok na ovplyvnenie zápalového procesu a potlačenie autoimúnneho procesu. Tak isto pokročil vývoj očkovacích látok proti hyperfosforylovanému tau-proteínu, ako jedna zo sľubných ciest v liečbe tau-patií, kam sa radí podľa súčasných poznatkov AD, ale aj frontotemporálna demencia. Nádejný je vývoj peptidov, ktoré sú štruktúrou blízke beta amyloidu a dokážu proti nemu vyvolať žiaducu imunitnú reakciu bez nežiaducich zápalových či autoimunitných reakcií.

Namiesto je aj podávanie antioxidantov (vitamín E, koenzým Q, retinol, prírodné látky zo stravy – flavonoidy a mnohé iné), protizápalových liekov, vitamínov skupiny B. Tieto látky sa však lepšie uplatnia v prevencii, na rozvinutú demenciu už majú nepatrný vplyv. Treba zabezpečiť prísun biologicky bohatej stravy, pohyb, mentálnu stimuláciu – tréning kognitívnych funkcií, tréning kompenzačných funkcií nahrádzajúcich znižujúce kognitívne funkcie. V tomto sa osvedčujú denné centrá pre seniorov s vypracovaným režimom a aktivitami. Sprievodné príznaky demencie – BPSD liečime aj kognitívami (ktoré sa osvedčili aj ako lieky vedúce k redukcii intenzity nepokoja a iných BPSD) a symptomaticky vhodnými psychofarmakami.

## LITERATÚRA U AUTORKY

# BIPOLÁRNA AFEKTÍVNA PORUCHA – „HOJDAČKA“ V PSYCHIATRII?

MUDr. Dagmar Breznoščáková

1. psychiatrická klinika LF UPIŠ a UNLP Košice

**„Otec psychiatrie“ Emil Kraepelin rozlišoval dve základné, dnes už chronicky známe, skupiny duševných porúch: demenciu praecox (neskôr schizofrénia) s charakteristickým deteriorujúcim priebehom a manicko-depresívne „šialenstvo“ s typickými relapsami.**

Toto „šialenstvo“ v zmysle poruchy sa stalo autonómnym až v r. 1966, keď Angst a Perris preukázali jej o. i. genetickú dôležitosť a pomeňovali ju bipolárnou afektívnou poruchou. Falretov koncept „folie circulaire“ (po 150 rokoch existencie) sa stáva jedným z hlavných ťažísk psychiatrického výskumu. Bipolárna afektívna porucha (BAP) – predtým nazývaná *manicko-depresívna psychóza* – je **biologicky spôsobe- ná psychická porucha**. Je charakteristická výraznými výkyvmi nálady, myslenia, telesnej a psychickej aktivity a správania. V typickom prípade sa u chorého vyskytujú obdobia poruchy nálady pod obrazom depresie alebo mánie.

**Depresívna fáza:** je charakterizovaná **najmenej 2 týždne** trvajúcim obdobím, v ktorom sú u danej osoby prítomné **aspoň dva** z jadrových príznakov depresie:

- (1) depresívna nálada v miere jednoznačne abnormálnej pre daného jedinca, prítomná väčšinu dňa a takmer každý deň aspoň 2 týždne,
- (2) strata záujmov alebo potešenia pri aktivitách, ktoré sú inak príjemné,
- (3) pokles energie alebo zvýšená unaviteľnosť;

a **aspoň jeden** z ďalších príznakov depresie:

- (1) strata sebadôvery alebo sebaúcty,
- (2) bezpredmetné prežívania výčitiek proti sebe samému alebo pocitov nadmernej a bezdôvodnej viny,
- (3) opakované myšlienky na smrť či samovraždu/akékoľvek suicidálne správanie,
- (4) sťažnosti alebo dôkazy svedčiace o zníženom sústredení sa, nerozhodnosti, či zhoršenej schopnosti myslieť,
- (5) zmena psychomotorickej aktivity s agitáciou či spomalením (subjektívne alebo objektívne),
- (6) poruchy spánku akéhokoľvek typu, zmena chuti do jedla (zníženie alebo zvýšenie) s príslušnými zmenami hmotnosti.

**Manická fáza** je charakterizovaná **najmenej týždeň** trvajúcim obdobím, v ktorom sú prítomné tieto príznaky:

- A. Nálada musí byť prevažne zvýšená, expanzívna alebo podráždená a pre dotyčného jedinca celkom „vybočujúca z normy“. Zmena nálady musí byť výrazná a trvať **aspoň 1 týždeň** (pokiaľ nie je taká závažná, že vyžaduje hospitalizáciu).
- B. Musia byť prítomné **aspoň tri** z nasledujúcich znakov (štyri, pokiaľ je nálada iba podráždená, vedúca k ťažkému narušeniu každodenných aktivít):
  - (1) zvýšená aktivita alebo telesný nepokoj,
  - (2) zvýšená zhovorčivosť,
  - (3) trysk myšlienok alebo subjektívny pocit zrýchleného toku myšlienok,
  - (4) strata prirodzených sociálnych zábrán a z nej vyplývajúce správanie, ktoré je neprimerané daným okolnostiam,
  - (5) znížená potreba spánku,

- (6) zvýšené sebahodnotenie či veľikášstvo,
- (7) roztržitosť alebo zmeny aktivít a plánov,
- (8) správanie je zbytočne riskantné alebo ľahkomyselné a jedinec nerozpoznáva riziko jeho dôsledkov (napr. nezodpovedné obchodné investície, bezohľadná jazda),
- (9) zvýšená sexuálna energia alebo sexuálne indiskrétnosti.

Pre BAP typ I sú typické depresívne epizódy a aspoň jedna plne vyjadrená manická epizóda, tento typ poruchy zodpovedá už skôr popisovanej klasickému maniodepresívnej psychóze. BAP typ II sa charakteristicky prejavuje opakovanými depresívnymi epizódami a aspoň jednou epizódou hypomanickou, počas celého priebehu poruchy nie je plne vyjadrená manická epizóda. Táto porucha nepredstavuje „iba“ miernejšiu podobu BAP, ale súčasne poznatky svedčia o tom, že je svojím priebehom i reakciou na liečbu v mnohom odlišná od bipolárnej afektívnej poruchy typu I.

Plne vyjadrená BAP sa vyskytuje u približne **1 % populácie**, nezávisle na rase či národnosti. Pomer mužov a žien je približne 1:1. Pokiaľ sa však hodnotí výskyt aj menej vyjadrených obrazov BAP v celom bipolárnom spektre (prítomnosť hypománie namiesto mánie, cyklotýmia, atypické priebehy bipolárnej afektívnej poruchy), môže ísť až o **5 % populácie**.

Presný mechanizmus vzniku príznakov BAP nie je doteraz známy, predpokladá sa však, že je spôsobená nerovnováhou biochemických látok v mozgu – neurotransmitérov, predovšetkým sérotonínu, noradrenalínu, dopamínu, kyseliny gamaaminomaslovej (GABA) a glutamátu. Ide o jednoznačne biologicky podloženú poruchu, podobne ako je astma alebo diabetes. V žiadnom prípade nejde o rozmar, osobnostnú slabosť alebo nevychovanosť. Jej prepuknutie, prejavy a priebeh sú ovplyvnené genetickými, biochemickými, hormonálnymi vplyvmi a prostredím.

Prvá epizóda poruchy nálady pod obrazom plne vyjadrenej depresie alebo mánie sa najčastejšie objavuje **medzi 15. a 25. rokom života**. Napriek tomu sa v ktoromkoľvek životnom období môže objaviť epizóda BAP. Často možno identifikovať príznaky bipolárnej afektívnej poruchy už u detí a dospievajúcich. V týchto obdobiach najčastejšie pod obrazom zvýšenej dráždivosti dieťaťa, výchovných problémov, úzkostných stavov, výbuchov hnevu.

Prvé prejavy i obraz jednotlivých epizód aj životného priebehu epizód BAP je vysoko individuálny, zásadne je však ovplyvnený liečbou. U niektorých pacientov sa v priebehu celého života objavia iba sporadicky depresívne či manické epizódy, u iných osôb je týchto epizód veľa v priebehu jedného roka. Celkovo však možno povedať, že **depresívne epizódy sa vyskytujú zásadne častejšie** ako epizódy hypomanické či manické, približne v pomere 3:1.

Najjednoduchšie stanovenie diagnózy BAP je v prípade plne vyjadrenej manickej epizódy, keď sa chorý správa celkom odlišne ako zvyčajne, a príznaky sú natoľko zreteľné, že k pochybeniu väčšinou nedochádza. V iných prípadoch je často diagnóza neľahká, najmä na začiatku. Prvé prejavy bipolárnej afektívnej poruchy môžu byť nejasné, nešpecifické



# Orfiril® long

## Náskok

### v terapii valproátom



#### Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku:

**Názov lieku:** Orfiril long 150 mg, 300 mg, 500 mg, Orfiril long 1000 mg **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:** 1 vrecúško obsahuje 500 mg alebo 1000 mg natrii valproas. **Lieková forma:** minitabety s predĺženým uvoľňovaním. **Terapeutické indikácie:** Liečba generalizovaných záchvatov vo forme absencií, myoklonických a tonicko-klonických záchvatov, parciálnych a sekundárne generalizovaných záchvatov. Kombinovaná liečba ostatných foriem epileptických záchvatov, napr. parciálnych záchvatov s elementárnou a komplexnou symptomatológiou, ako aj fokálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou, ak tieto formy neodpovedajú na obvyklú antiepileptickú liečbu. Liečba manickej epizódy u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou, u ktorých je liečba lítium kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu akútnej mánie valproátom, sa môže zväziť pokračovanie liečby po manickej epizóde. **Upozornenie:** U malých detí sa natriumvalproát používa ako liek prvej voľby len vo výnimočných prípadoch; má sa indikovať len s mimoriadnou opatnosťou po prísnom zvážení rizika a prínosu liečby a pokiaľ možno v monoterapii. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Epilepsia: Dávkovanie je individuálne, upravované a kontrolované lekárom, pričom bezzáchvatové obdobie má byť dosiahnuté pri minimálnom dávkovaní, obzvlášť v tehotenstve. Pri liečbe natriumvalproátom sa odporúča postupné zvyšovanie dávky až do dosiahnutia optimálnej účinnej dávky. Pri monoterapii predstavuje začiatková dávka zvyčajne 5 – 10 mg/kg, ktorá sa má po 4 – 7 dňoch zvyšovať asi o 5 mg/kg. Udržiavacie dávky pri dlhodobej liečbe sú nasledovné: deti: 30 mg natriumvalproátu/kg, mladiství: 25 mg natriumvalproátu / kg, dospelí a starší pacienti: 20 mg natriumvalproátu/kg. Manické epizódy u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou: U dospelých: Úvodná odporúčaná denná dávka je 750 mg. Priemerná denná dávka sa pohybuje obvykle v rozsahu medzi 1 000 a 2 000 mg valproátu. U detí a dospievajúcich: Bezpečnosť a účinnosť Orfiril long na liečbu manických epizód bipolárnej afektívnej poruchy u pacientov vo veku do 18 rokov nebola stanovená. **Kontraindikácie:** Orfiril long nesmie byť podávaný pacientom s: precitlivosťou na natriumvalproát alebo na niektorú z pomocných látok, ochorením pečene alebo s ochorením pečene v anamnéze a/alebo prítomnou pečeneňovou alebo pankreatickou insuficienciou, rodinnou anamnézou ochorenia pečene, výskytom funkčných porúch pečene so smrteľným ukončením v priebehu liečby natriumvalproátom u súrodencov, porfyriou. **Nežiaduce účinky:** *Veľmi časté:* bolesť, nauzea, vracanie. *Časté:* trombocytopenia, leukopénia, hyperamoniémia, vzostup alebo pokles telesnej hmotnosti, zvýšenie alebo zníženie chuti do jedla, ospalosť, tremor, parestézia, zmeny pečeneňových testov, prechodná strata vlasov, blednutie vlasov a kučeravenie vlasov, amenorea. *Menej časté:* krvácanie, prechodná kóma, v niektorých prípadoch spojená so zvýšenou frekvenciou epileptických záchvatov. *Zriedkavé:* lupus erythematosus a vaskulitída, alergické reakcie, hyperandrogenizmus, hyperinzulinémia, nízke hladiny inzulínu podobného rastového faktoru viažuceho proteín I, opuchy, hypotermia, dráždivosť, halucinácie, konfúzia, bolesti hlavy, hyperaktivita, spasticita, ataxia, stupor, zvýšené slinenie, hnačky, pankreatitída, závažné poškodenie pečene, exantém, multiformný erytém. *Veľmi zriedkavé:* poľacenie funkcie kostnej drene, zníženie koncentrácie fibrinogénu a/alebo koagulačného faktora VIII, spomalenie sekundárnej fázy agregácie krvných doštičiek, predĺženie času krvácania, lymfocytopenia, neutropénia, pancytopenia, anémia, abnormálne nálezy v testoch funkcie štítnej žľazy, encefalopatia, demencia spojená s cerebrálnou atrofiou, extrapyramídové poruchy: napr. parkinsonovský syndróm (reverzibilný), zhoršenie sluchu, tinnitus, Stevenson-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm, Fanconiho syndróm, enuréza u detí. *Neznáme:* sedácia. **Držiteľ registračného rozhodnutia:** DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, Nemecko. **Registračné číslo:** Orfiril long 500 mg: 21/0076/01-S, Orfiril long 1000 mg: 21/0077/01-S. **Dátum revízie textu:** 03/2011. **Dátum prípravy:** 07/2011, pre viac informácií pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.**

**DESITIN**  
SUCCESS IN CNS

Informácie: DESITIN Pharma, s.r.o., Trojičné nám.13, 821 06 Bratislava  
desitin@desitin.sk, www.desitin.sk  
tel.: 00421 911640674



pre túto poruchu, napríklad pod obrazom nevýrazného kolísania nálady, úzkostných stavov, nutkavých prejavov, zhoršenia spánku, nesústreďnosti, nárazového zneužívania alkoholu či drog.

Napriek tomu správna a skorá diagnostika BAP patrí v psychiatrii k najzložitejším, asi u 34 % pacientov trvá dlhšie ako 10 rokov, kým dôjde k správnenému stanoveniu diagnózy BAP.

„Jadrové témy“ bipolárnej afektívnej poruchy:

1. zmeny nálady „ako na hojdačke“ – na jednej strane, eufória alebo podráždenosť, na druhej strane, depresia,
2. výrazné zmeny telesnej a psychickej energie a aktivity,
3. zmeny v myslení, vnímaní a rozhodovaní,
4. myšlienky na samovraždu,
5. poruchy spánku,
6. impulzívne alebo samodeštruktívne správanie.

Pacienti s BAP sú asi najčastejšie chybné diagnostikovaní diagnózou **rekurentnej depresívnej poruchy** (opakujúce sa epizódy depresie bez prítomnosti hypománií či mánií). Dochádza k tomu v tom prípade, keď sa nevenuje dostatočná pozornosť príznakom hypomanickým či manickým medzi depresívnymi epizódami. Pacient sa na ne nemusí spontánne sťažovať a k psychiatrovi prichádza iba v obdobiach depresie. U všetkých pacientov s opakovanými depresívnymi epizódami treba venovať zásadnú pozornosť obdobiam medzi depresiami. Antidepresívna liečba bez podávania stabilizátorov nálady, môže u pacientov s BAP viesť k zhoršeniu priebehu ich poruchy alebo k provokácii hypomanických či manických epizód. Inou možnosťou je chybná diagnóza **osobnostnej poruchy** (emočne nestabilná – hraničná porucha osobnosti), pri ktorej sú tiež prítomné príznaky nestabilnej nálady. Niektorí autori túto poruchu považujú za súčasť okruhu BAP, tiež terapeutický prístup u týchto pacientov čiastočne korešponduje s postupmi používanými v liečbe pacientov s BAP, ale sú tam určité zásadné odlišnosti oproti pacientom s BAP. Pacienti s BAP sú často chybné diagnostikovaní, ako osoby zneužívajúce **návykové látky** (alkohol a nelegálne drogy). Ide predovšetkým o epizodický, nárazový abúzus, zodpovedajúci rámcovo epizóde poruchy nálady, ktorá je u bipolárnych pacientov jeho podkladom a hovoríme o tzv. **duálnej poruche či diagnóze**. Pokiaľ je podkladom k ich požívaniu BAP, pri jej správnej diagnostike a liečbe často dôjde k vymiznutiu zneužívania. V niektorých prípadoch je chybná diagnóza stanovená z okruhu **schizofrénie**, zvlášť u pacientov, u ktorých sú pri závažnej epizóde BAP prítomné halucinácie, bludy či vzťahovačnosť. Pacienti s BAP však mimo období nezávažných epizód poruchy nálady nevykazujú príznaky schizofrénie, ako sú poruchy myslenia, vzťahovačnosť či halucinácie.

Pokiaľ prevažujú v epizóde BAP (depresívnej alebo hypo/manickej) **úzkostné príznaky**, môže dôjsť k chybnéj diagnóze úzkostnej poruchy. Samotná úzkosť bez poruchy nálady však nie je pre bipolárnych pacientov typická.

Pokiaľ sa BAP vyskytuje u jedného rodiča, je pravdepodobnosť, že BAP bude trpieť niektoré z jeho detí asi v 5 %. (Napríklad v prípade schizofrénie je táto pravdepodobnosť vyššia, okolo 13 %.) Keď sa BAP vyskytuje u oboch rodičov, je táto pravdepodobnosť asi 30 %. Pravdepodobnosť, že sa BAP vyskytne u oboch dvojvaječných dvojčiat, je 13 %, pre jednovaječné je pravdepodobnosť 69 %. Z uvedeného vyplýva, že **dedičnosť je významným faktorom pre vznik BAP**, nie však jediným. V rodinách pacientov s BAP sa vyskytuje tiež vyšší počet osôb nie iba s BAP, ale aj s inými psychickými poruchami, ako je depresia, úzkostné poruchy, psychotické poruchy, závislosť od návykových látok a samovraždy.

**Liečbu** môžeme rozdeliť na **akútnu** s cieľom dosiahnuť plnú remisiu a adekvátne fungovanie, na ktorú nadväzuje **pokračovacia liečba** s cieľom zabrániť relapsu a prešmyku, a **udržiavacia liečba** (profylaktická) s cieľom prevencie rozvoja nových epizód. Napriek tomu, že dodnes

existujú určité kontroverzie vo farmakoterapii BAP, je zrejme, že **v každej fáze BAP by sa mal podávať stabilizátor nálady**, ktorý má antimanicke a/alebo antidepresívne účinky, neindukuje manické či depresívne epizódy a má profylaktický účinok. Medzi stabilizátory nálady sa zaraďujú: lítium, lamotrigín, valproát, karbamazepín (pre vedľajšie účinky len výnimočne) a v čoraz väčšej miere atypické antipsychotiká.

Medzi **faktory**, ktoré ovplyvňujú liečebný postup, patrí aktuálny súčasný klinický stav, zisky pre pacienta plynúce z liečby, vedľajšie účinky liečby, dlhodobé faktory choroby a celkové prehodnotenie liečebného plánu v priebehu dlhodobej a udržiavacej liečby.

**Prvotným cieľom liečby** pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou je ovplyvnenie symptómov do takej miery, ktorá umožní návrat k normálnej úrovni psychosociálneho fungovania. Obzvlášť dôležité je rýchle ovplyvnenie prípadnej agitovanosti a agresivity, bezpečnosť pacienta a jeho okolia. Z výsledkov rôznych štúdií vyplýva, že k najvhodnejšej profylaktickej liečbe pri prevahe manických epizód patrí: lítium, olanzapín, valproát, quetiapín a s veľkým odstupom z dôvodu možného výskytu závažných nežiaducich účinkov karbamazepín. Celkovo ako prvá voľba v dlhodobej liečbe BAP (vezmúc do úvahy konsenzus súčasne dostupných algoritmov liečby) je odporúčané lítium alebo valproát. Valproát môže byť podľa niektorých autorov efektívnejší ako lítium v prevencii predovšetkým manických relapsov, ale často je preferovaný najmä z dôvodu menšieho rizika možného výskytu nežiaducich vedľajších účinkov oproti lítiu.

Dnes je dostupných niekoľko postupov liečby, ktoré sa zhodujú v nasledujúcich liečebných krokoch v terapii **bipolárnej depresie**:

1. liečba **lítium** je na prvom mieste, potom prichádza do úvahy lamotrigín, valproát alebo antidepresívum (preferenčne zo skupiny SSRI) alebo **atypické antipsychotikum** (quetiapín, olanzapín, aripiprazol, risperidón),
2. pri nedostatočnom efekte – dvojkombinácia alebo zámena liekov prvého kroku,
3. pri nedostatočnom efekte – trojkombinácia lítium (lamotrigín) a antidepresívum a atypické antipsychotikum (olanzapín, quetiapín),
4. pri nedostatočnom efekte – iné kombinácie psychofarmák alebo ECT (elektrokonvulzívna liečba).

Treba dodržiavať určité **zásady pri liečbe bipolárnej depresie**, a síce, že podávanie samotného antidepresíva bez súčasného podávania stabilizátora nálady sa nielen neodporúča, ale považuje sa za vysoko rizikové. Z antidepresív je vhodný predovšetkým bupropión a venlafaxín, tiež SSRI, za rizikové z hľadiska prešmyku do hypománie sa považujú tricyklické antidepresíva a IMAO. K vysadeniu antidepresíva by malo dôjsť čo najskôr po dosiahnutí remisie, okrem pacientov, u ktorých vysadenie antidepresíva v minulosti viedlo k včasnému relapsu depresívnej epizódy BAP.

Antidepresívna liečba je často iniciálna liečba diagnostikovanej bipolárnej depresie, pričom jej schválenie nepodlieha FDA. Antidepresíva použité vo viacerých štúdiách podstatne nezlepšili bipolárnu depresiu, na druhej strane, sa nevyskytli ani významné prešmyky. Asi u 75 % pacientov s bipolárnou depresiou nenastalo zlepšenie ani po 26 týždňoch liečby. V naturalistickej štúdií bolo sledovaných 102 pacientov s BAP – depresívnou fázou, predtým diagnostikovanej a liečenej poruchy ako unipolárna depresia. U 55 % pacientov došlo k rozvoju hypo/manickej epizódy v priebehu liečby antidepresívami a u 23 % pacientov nastal rozvoj alebo zhoršenie rýchleho cyklovania jednotlivých epizód.

Prímárnym cieľom **psychoterapeutickej liečby** je zníženie reziduálnej symptomatiky a psychickej nepohody, zlepšenie psychosociálneho fungovania medzi epizódami a zníženie frekvencie a závažnosti budúcich epizód. Psychoterapia je nielen dôležitým doplnkom liečby BAP. V akútnej fáze významne neovplyvní výsledky farmakoterapie, ale krízová in-





tervencia a podporná psychoterapia môžu pomôcť pacientovi a rodine prekonať ambivalenciu k liekom a hospitalizácii, ak je nevyhnutná.

**Rodinne zameraná behaviorálna terapia** (psychoedukácia, nácvik sociálnych zručností a riešenia problémov) vedie k zníženiu počtu relapsov depresie. Zo štúdií vyplýva, že najväčší význam mala táto liečba pre pacientov z rodín s vysokou emočnou expresivitou. Rodinne zameraná psychoterapia a psychoedukácia je účinnejšia ako samotná individuálna psychoedukácia.

**Kognitívno-behaviorálna terapia** môže pomôcť najmä pacientom v remisii poruchy. Pacienti v rámci tejto terapie nadobudnú zručnosti, ako znížiť svoju zraniteľnosť pre riziko ďalších recidív. V štúdiách sa u pacientov oproti kontrolám preukázalo zníženie symptomatickej, zvýšenie kompliance, zníženie počtu a skrátenia epizód, relapsov a zlepšenie sociálneho fungovania i menší počet hospitalizácií.

**Remisia** je charakterizovaná stabilizáciou psychických pochodov, adekvátnou náladou, primeranou reaktivitou, realistickou súdnosťou, schopnosťou koncentrovať sa, pracovať, nadväzovať vzťahy.

**Relaps** je návrat akútnych príznakov epizódy BAP, teda tých ťažkostí, ktoré už boli akoby vyliečené. Pokúsme sa teraz vysvetliť, ako je možné, že k návratu ťažkostí dôjde a ako možno tomuto riziku predchádzať. Podľa štatistík má BAP **vysokú frekvenciu relapsov**. Nová fáza poruchy postihne približne 60 – 80 % pacientov počas prvého roka po odľacení epizódy BAP, pokiaľ pacient neužíva lieky, ako sa dnes štandardne odporúča, teda v každej fáze poruchy. Riziko relapsu je vyššie, najmä pri znižovaní dávky či vysadzovaní liekov. Priemerná medikácia zníži riziko relapsu o 10 až 15 % v prvom roku po odľacení epizódy a pri pozornom sledovaní stavu pacienta sa mu možno takmer vyhnúť. Pokiaľ sa teda profylaktická liečba preruší príliš skoro, riziko relapsu je takmer stopercentné. Je nesmierne dôležité pokračovať v liečbe dlhodobo, aj keď nie sú aktuálne manifestné príznaky. K opakovanému prepuknutiu (relapsu) poruchy dochádza často vtedy, keď **chorý prestane užívať lieky bez vedomia lekára**. Preto je také dôležité, aby medzi lekárom a pacientom bol taký vzťah, aby sa napr. pacient nemusel obávať zveriť lekárovi so svojimi prípadnými pochybnosťami o potrebe užívať lieky a nesnažil sa klamať. Len pevný vzťah dôvery medzi pacientom a terapeutom môže byť základom dlhodobej úspešnej liečby. Veľmi dôležité je venovať pozornosť **varovným príznakom**. Väčšine relapsov predchádza rozvoj viacerých príznakov, ktoré môžu byť včas ovplyvnené, napr. zvýšením dávky lieku.

Pri súčasných možnostiach terapie BAP dochádza u väčšiny pacientov pri správnej liečbe k odzneniu príznakov mánie či depresie a ich ďalších prejavov. Nasleduje štádium tzv. **stabilizácie**. Pri dodržaní zásad správnej liečby dochádza k stabilizácii takmer u 80 % pacientov do šiestich mesiacov od začiatku liečby; u 60 % dochádza k významnému zlepšeniu psychickej stability dokonca už do 4. – 6. týždňa od začiatku liečby. V štádiu stabilizácie je človek bez väčších ťažkostí, postupne sa dostáva do pôvodného fungovania a epizóda poruchy sa často stáva skutočne len „epizódou“, na ktorú by bolo možno najlepšie čo najrýchlejšie zabudnúť. Tendencia „zabudnúť“ na poruchu je z ľudského hľadiska celkom pochopiteľná, pretože obdobie trvania „epizódy“ a s tým súvisiacej liečby môže byť často spojené s viacerými nepríjemnosťami, ale z medicínskeho hľadiska je to jednoznačne chyba, keďže riziko relapsu je skutočne vysoké.

**Rozlíšenie unipolárnej a bipolárnej depresie** je dnes viac ako nevyhnutné vzhľadom k odlišnej liečbe. Práve dobrá diagnostika a diferenciálna diagnostika sa javí ako problémová, keďže bipolárne spektrum sa stále akoby „zjednocuje a nabera na obsah“, čo BAP posúva opäť smerom k „jednotnej psychóze“ (aj vzhľadom k liečbe). V liečbe je na prvom mieste lítium vo všetkých fázach BAP a stabilizátory nálady, ktoré majú byť taktiež podávané vo všetkých fázach BAP aj profylakticky. Ďal-

šou možnosťou sú atypické antipsychotiká, z ktorých sa niektoré zatiaľ (quetiapín, olanzapín) ukazujú ako účinné vo všetkých fázach BAP aj profylakticky. Otázka antidepresív je nejednoznačná, ale ukazuje sa skôr ich „nepotrebnosť“ ako „potrebnosť“, hoci nežiaduci účinnok v zmysle prešmykov sa nepotvrdil tak, ako sa predpokladalo. Ak sa pre ne rozhodneme, tak skôr vo vyšších dávkach a na krátky čas, najviac sa odporúča bupropión a niektoré SSRI. Z nefarmakologických postupov sa účinnou zdá rodinne zameraná behaviorálna terapia, psychoedukácia a kognitívno-behaviorálna, skôr skupinová psychoterapia. Elektrokonvulzívna liečba má svoje stále miesto v ďalších krokoch liečby v kombinácii s farmakologickou liečbou.

## LITERATÚRA

1. Akiskal HS, Tohen M. *Bipolar Psychopharmacotherapy*. Wiley, West Sussex 2006.
2. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)*. Am J Psychiatry, 2002, 159: 1-5.
3. Angst J, Gamma A, Benazzi F. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: Epidemiology and proposed criteria for bipolar II, minor bipolar disorders and hypomania. J Affect Disorders 2003, 73: 133-146.
4. Breznoščáková D., Pálová E.: The influence of medications changed long-term course of bipolar disorder I. 6th International Conference on Bipolar Disorder, 3. – 5. 8. 2006, Edinburgh, Veľká Británia /in European Journal of Bipolar Disorders, vol 6 suppl. 3, 2006.
5. Breznoščáková D., Novák T., Stopková P.: Ako sa vyrovnáť s mániou a depesiou – príručka pre pacientov s BAP a ich príbuzných, Maxdorf, Praha, 2008.
6. Fast JA, Preston J. *Take Charge of Bipolar Disorder*. Warner Wellness, New York, 2006: 111-128, 166-185.
7. Geddes JR et al. Lithium Plus Valproate More Likely Than Valproate Alone to Prevent Relapse in Bipolar Disorder. The Lancet 2009; 12: 354–368.
8. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. Bipolar Disorders 2003, 5: 421-433.
9. Ghaemi SN, Boima EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: A naturalistic study. J Clin Psychiatry 2000, 61: 804-808.
10. Goodwin FK, Jamison KR. *Maintenance Medical Treatment*. In: Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*, Oxford University Press, New York, 1990: 665–695.
11. Hirschfeld RM, Bowden CL, Gitlin MJ, et al. Practice guideline for the patients with bipolar disorder. Second edition. In: American Psychiatric Association Steering Committee on Practice Guidelines: Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2004: 525.
12. Hirschfeld RMA, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA. Screening for bipolar disorder in the community. J Clin Psychiatry 2003, 64: 51-59.
13. Hirschfeld RMA: Bipolar spectrum disorder: Improving its recognition and diagnosis. J of Clin Psychiatry 2001; 62 (suppl): 5–9.
14. Kupfer DJ, Frank E. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. J Clin Psychiatry 2002, 63: 120-125.
15. Lish JD, Leverich GS, Keck PE, et al: The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. J Affect Disorders 2004; 31: 281–294.
15. Mitchell PB, Gin MS. Treatment of bipolar depression: focus on pharmacologic therapies. Expert Rev. Neurotherapeutics 2005, 5 (1): 69-78.
16. Neil KS. Is Your Depressed Patient Bipolar? J Am Board Fam Pract. 2005, 18 (4): 271-281.
17. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicide risk. Clinical Approaches in Bipolar Disorders 2002;1:15-21.
19. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR. Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression. New Eng J Med, 2007, 17, vol 356: 1711 - 1722.
20. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM et al. The Texas Implementation of Medication Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of Bipolar I Disorder. J. Clin. Psychiatry, 66, 2005: 870 – 886.
21. Yatham L, Kennedy SH. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disord 2006; 8: 721–739.

# VY VIETE AKO SPOZNÁTE ZLEPŠENIE U PACIENTA SO SCHIZOFRÉNIOU

## MY VÁM HO POMÔŽEME DOSIAHNUŤ



### Skrátená informácia o lieku:

**Názov lieku:** INVEGA 3 mg, 6 mg a 9 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním.

**Účinná látka:** 1 tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3 mg, 6 mg alebo 9 mg paliperidónu.

**Indikácie:** liečba schizofrénie.

**Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo, risperidón, alebo na niektorú z pomocných látok.

**Osobitné upozornenia:** Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek (platí iba pre 3 mg tablety). Opatrnosť u pacientov so známymi kardiovaskulárnymi ochoreniami, rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu, resp. pri súčasnom užívaní iných liekov predlžujúcich QT interval, s neuroleptickým maligným syndrómom, s tardívnou dyskinézou, s hyperglykémiou, s ortostatickou hypotenziou, s anamnézou kŕčov alebo iných stavov, ktoré môžu znižovať prah kŕčov, u pacientov s možnosťou vzniku nepriechodnosti tráviaceho traktu alebo stavmi spojenými so skrátenou pasážou potravy tráviacim traktom, s poruchami funkcie obličiek, s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh tr. C), u starších pacientov s demenciou, u pacientov s Parkinsonovou chorobou a demenciou s prítomnosťou Lewyho telesiek. Ďalšie: viď úplná informácia o lieku (SmPC).

**Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách: bolesť hlavy, tachykardia, akatázia, sínusová tachykardia, extrapyramídová porucha, somnolencia, závraty, sedácia, tremor, hypertónia, dystónia, ortostatická hypotenzia a sucho v ústach. Nežiaduce reakcie na liek pravdepodobne závislé od dávky: zvýšenie telesnej hmotnosti, bolesť hlavy, zvýšená tvorba slín, vracanie,

dyskinézia, akatázia, dystónia, extrapyramídová porucha, hypertónia a parkinsonizmus. Ďalšie nežiaduce účinky: viď úplná informácia o lieku (SmPC).

**Interakcie:** Zvýšená opatrnosť v kombinácii s liekmi predlžujúcimi QT interval, niektorými antihistaminikami, niektorými inými antipsychotikami a niektorými antimalarikami (napr. meflochin). Opatrne používať v kombinácii s anxiolytikami, s väčšinou antipsychotík, hypnotikami, opiátmi alebo alkoholom. Môže inhibovať účinok levodopy alebo iných dopaminových agonistov. Zvýšená opatrnosť v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi prah kŕčov. Lieky ovplyvňujúce čas prechodu gastrointestinálnym traktom, môžu ovplyvniť absorpciu paliperidónu. Pri začatí ako aj ukončení liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku INVEGA.\* Súčasné užívanie INVEGA s perorálne užívaným risperidónom sa neodporúča. Podrobnejšie: viď úplná informácia o lieku (SmPC).

#### Dávkovanie:

**Spôsob podávania:** perorálne 1x denne, ráno vždy nalačno alebo vždy pri raňajkách, nestrádať užívanie nalačno a najedený, musí sa prehltnúť celý a zapíť nápojom, nesmie sa hrýzť, deliť ani drviť.

#### Dávkovanie u dospelých a starších pacientov:

Odporúčaná dávka INVEGA je 6 mg 1x denne. U niektorých pacientov môže byť vhodné zahájiť liečbu nižšou alebo vyššou dávkou v odporúčanom rozmedzí 3-12 mg 1x denne.

**Dávkovanie u detí:** Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí.

#### Poruchy pečene a obličkových funkcií:

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže INVEGA nebol sledovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, u týchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť. U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča zmenené dávkovanie - viď úplná informácia o lieku (SmPC). O pacientoch s klírensom kreatinínu pod 10 ml/min nie sú dostupné žiadne údaje, z toho dôvodu sa u týchto pacientov užívanie neodporúča.

#### Ťarchovosť a dojčenie:

INVEGA sa nesmie užívať počas gravidity pokiaľ to nie je nevyhnutné. INVEGA sa nesmie užívať počas laktácie.

**Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Paliperidón môže mať malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak.

**Veľkosť balenia:** *Blistre:* Veľkosť balenia 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

**Čas použiteľnosti:** 2 roky

**Dátum poslednej revízie textu:** november 2009

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko  
**Registračné čísla:** EU/1/07/395/001, EU/1/07/395/006, EU/1/07/395/011

\* Všímajte si prosím zmeny v informácii o lieku.

Liek je viazaný na lekársky predpis. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyžiadanie.

Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese:  
Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o.,  
Pribinova 25, 811 09 Bratislava,  
tel: +421 (0)2/3355 2600, fax: +421 (0)2/3355 2677.

**Janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson

**INVEGA™**  
**PALIPERIDÓN**  
Tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Skutočný úspech v liečbe



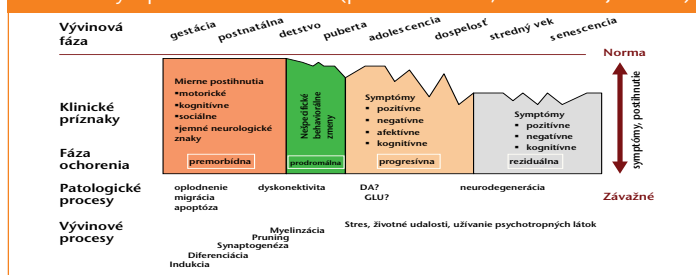
# SCHIZOFRÉNIA – VÝSKYT, ETIOLÓGIA A LIEČBA

Doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.  
Psychiatrická klinika LF UK a UN, Bratislava

*Schizofrénia je ochorenie so závažným vplyvom na osobnosť a funkčnosť pacienta.*

Väčšinou má chronický priebeh s rôzne vyjadrenou menlivosťou príznakov. Základným princípom liečby je užívanie antipsychotík, liečba má byť dlhodobá, často celoživotná. Okrem psychofarmakologickej liečby sú dôležité ďalšie postupy, ako psychoedukácia, podporná a cieľená psychoterapia, rehabilitácia a resocializácia. Cieľom liečby je, okrem kontroly celého spektra symptómov schizofrénie a zabráneniu relapsov, zachovať funkčnosť pacienta a zlepšiť kvalitu života. V článku uvádzame základné informácie o schizofrénii a základných liečebných postupoch so zameraním na prehľad dostupných antipsychotík.

Obr. 1. Fázy a priebeh schizofrénie (podľa Lewis DA, Lieberman JA. 2000)



vyjadrenej stanovením diagnózy je v treťom decéniu. Už predtým sú však identifikovateľné (a anamnesticky sa cielene overujú) viac či menej diskrétné odchýlky (obr. 1).

## KLINICKÉ PREJAVY

Schizofrénia patrí medzi psychotické poruchy. Termín psychóza označuje stav, keď je výrazne narušená schopnosť primerane reflektovať realitu a odlišiť objektívne javy a procesy od subjektívne produkovaných obsahov. Typickými prejavmi sú poruchy vnímania (halucinácie) a poruchy myslenia (bludy). Najčastejšie sa vyskytujú sluchové halucinácie alebo fenomén „hlasov v hlave“ (pacient registruje hlasy, ale tie nemajú zdroj mimo subjektu) a paranoidné bludy (presvedčenie o spiknutí, prenasledovaní, ohrozovaní). Schizofrénia je charakterizovaná dezintegráciou psychických procesov, čo sa odraža aj v kvalite psychotických prejavov – halucinácie a bludy sú často nekoherentné, útržkovité a nejasné. Postihnutý často nemá schopnosť alebo snahu integrovať tieto fenomény do zmysluplného celku. Okrem toho sú pre schizofréniu charakteristické „minusové“ príznaky, ktoré sa spájajú do tzv. negatívneho syndrómu. Patrí medzi ne ubúdanie spoločenských kontaktov až izolovanosť, nedostatočná komunikácia, chýbanie motivácie a vôľových pohnútok. Príznaky vedú k narušeniu funkčnosti, veľmi častá je invalidizácia. Ochorenie postihuje celú osobnosť. Základné dimenzie príznakov schizofrénie a náčrt liečebných postupov sú uvedené v tabuľke 1.

## LIEČBA SCHIZOFRÉNIE

Základným princípom liečby schizofrénie vo všetkých štádiách poruchy je farmakologická liečba antipsychotikami (starší názov neuroleptiká). Po prvej epizóde schizofrénie sa odporúča liečba v trvaní najmenej jedného roka,

Tab. 1: Symptómy schizofrénie a základné farmakologické liečebné postupy

SYMPTÓMOVÁ DIMENZIA	OPIS	KOMENTÁR	LIEČBA
Pozitívne symptómy	halucinácie, bludy, prejavy dezorganizácie (dezintegrácie)	primárne pre akútnu liečbu, najmä ak sú spojené s agresivitou, ohrozením okolia alebo sebaškodovaním	v akútnom štádiu často nutná i.m. medikácia; haloperidol, olanzapín, zuclopentixol, levopromazín
Negatívne symptómy	sociálna utiahnutosť, znížená komunikácia, zanedbávanie starostlivosti o seba, hypoaktivita, strata záujmov	dôležité je odlišiť primárne (súvisiace s ochorením) príznaky a sekundárne príznaky (spojené s možnými nežiaducimi účinkami liečby, stigmatizáciou, izoláciou, neschopnosťou základných aktivít)	horšia odpoveď na antipsychotickú liečbu, preferované atypické antipsychotiká; zväzanie liečby klopazínom; dôležitá resocializácia, psychoedukácia, rehabilitácia
Afektívne symptómy	depresívny syndróm	riziko suicidality; diferenciálna diagnostika od negatívneho syndrómu a NIDS*	preferované atypické antipsychotiká, zväziť kombináciu s antidepresívami pri dôsledných kontrolách stavu
Kognitívne symptómy	narušenie základných procesov pri spracovaní informácií – pracovná pamäť, exekutívne funkcie	hodnotené neuropsychologickým vyšetrením, majú úzky vzťah k funkčnosti pacienta	málo ovplyvniteľné liečbou, preferované atypické antipsychotiká

\* NIDS = deficitný syndróm navodený liečbou neuroleptikami (Neuroleptic Induced Deficit Syndrome)



pri opakovaných relapsoch a/alebo pretrvávajúcimi symptómami aj doživotne. Primárnym mechanizmom účinku antipsychotík je blokáda dopamínových receptorov. V súlade s tzv. dopamínovou teóriou schizofrénie sa ich účinok vysvetľuje blokádou dopamínom sprostredkovanej neurotransmisie v mezolimbickej dopamínovej dráhe. Blokáda dopamínových receptorov v bazálnych gangliách (nigro-striatová dráha) spôsobuje extrapyramídový syndróm (EPS), blokáda dopamínových receptorov v oblasti hypotalamu – hypofýzy spôsobuje zvýšenie hladín prolaktínu. Typické (konvenčné, antipsychotiká prvej generácie) boli v liečbe schizofrénie v ostatných desiatich rokoch v značnej miere nahradené atypickými antipsychotikami (antipsychotiká druhej generácie). Predpisy pre atypické antipsychotiká tvoria až 70 % predpisov (Aziri H., Pečeňák J., 2011). Od skupiny atypických antipsychotík sa očakáva menej extrapyramídových nežiaducich účinkov a širšie spektrum účinnosti na komplex symptómov schizofrénie.

Z typických antipsychotík sa najčastejšie využíva haloperidol, a to hlavne v akútnej liečbe. Výber atypického antipsychotika závisí od preferencie pacienta, anamnestických údajov o účinnosti pri predchádzajúcej liečbe a od spektra nežiaducich účinkov (tabuľka 4). Zvažujeme riziko pre výskyt extrapyramídového syndrómu, tardívnych dyskínéz (dyskínézy, ktoré sa objavujú po dlhodobej liečbe), riziko zvyšovania hmotnosti a rozvoja metabolického syndrómu a riziká predĺženia QT intervalu (Buchanan RW et al., 2010). Osobitné postavenie má klopazín. Je indikovaný v prípadoch rezistencie na predchádzajúcu liečbu alebo pri netolerancii predchádzajúcej liečby. Pri liečbe klopazínom treba kontrolovať diferenciálny krvný obraz týždenne počas prvých 18 týždňov liečby, neskôr jedenkrát za mesiac. V prípade poklesu neutrofilov (môže sa vyskytnúť život ohrozujúca agranulocytóza) sa postupuje podľa algoritmu, ktorý je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku (Leponex, 2011). Depotné antipsychotiká sú indikované v prípade, ak im dáva pacient prednosť pred každodenným užívaním perorálnej terapie, častejšie však v prípade nedostatočnej adherencie (kompliance) pacienta. Práve nedostatočná adherencia k liečbe zapríčinená rôznymi faktormi (chýbanie náhľadu na ochorenie, nežiaduce účinky, stigmatizácia) je jednou z hlavných príčin pre opakované relapsy a rehospitalizácie u pacientov so schizofréniou (Příkryl R, Kučerová H, 2009). Prehľad aktuálne dostupných antipsychotík v SR s ich stručnou charakteristikou je uvedený v tabuľkách 2 a 3.

## ĎALŠIE MOŽNOSTI LIEČBY SCHIZOFRÉNIE

Medzi ďalšie postupy biologickej liečby patrí stále elektrokonvulzívna terapia. Je indikovaná predovšetkým v prípadoch výskytu katatonického syndrómu (nepohyblivosť, odmietanie stravy), keď je jej účinnosť nenahraditeľná a v najťažších prípadoch môže sa považovať za liečbu s vitálnou indikáciou. V štádiu overovacích štúdií je liečba opakovane indukovaným slabým magnetickým poľom – repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia (rTMS) (Kolibáš et al., 2007). Psychoedukácia, resocializácia a rehabilitácia by mala byť súčasťou terapeutických postupov u všetkých pacientov so schizofréniou v stabilizovanej fáze ochorenia a popri liečbe antipsychotikami základnými postupmi v komunitnej starostlivosti, ktorá však u nás nie je rozvinutá. Čiastočnou náhradou je možnosťou absolvovať pobyt v zariadeniach dennej hospitalizácie, ktoré sú vytvorené pri niektorých psychiatrických oddeleniach, alebo v špecializovaných zariadeniach sociálnych služieb.

## ZÁVER

Vzhľadom na charakter ochorenia (chronický priebeh, riziko relapsov) je dlhodobá liečba antipsychotikami základným postupom pri liečbe schizofrénie. V klinickej praxi prevažuje liečba atypickými antipsychotikami, ich výber závisí od preferencie pacienta, prítomných symptómov a zvážených nežiaducich účinkov.

Tab. 2: Typické antipsychotiká dostupné v SR (podľa www.health.gov.sk, 2011)

Generický názov	Dostupné liekové formy	Komentár
haloperidol	p.o. tbl. a gtt., i.m., depot	incizívne antipsychotiká
flufenazín	depot	
flupentixol	depot	
zúklopentixol	p.o. tbl., depot	bazálne antipsychotiká
chlórpromazín	i.m.	
chlórprotixén	p.o. tbl.	
levomepromazín	p.o. tbl.	

Tab. 3: Atypické antipsychotiká dostupné v SR (podľa www.health.gov.sk, 2011)

Generický názov	Dostupné liekové formy	Komentár
aripirazol	p.o. tbl., i.m.	parciálny agonista D2 receptorov, prolaktín šetriace
risperidón	p.o. tbl. a roztok; depot	SDA AP
sertindol	p.o. tbl.	
ziprasidón	p.o. tbl., i.m.	
paliperidón	p.o. tbl.	metabolit risperidónu, tbl. vo forme OROS umožňujú podávanie 1-krát denne
olanzapín	p.o. tbl., i.m., depot	multireceptorové AP
kvetiapín	p.o. tbl.	
klopazín	p.o. tbl.	D2, D3 antagonisty
zotepín	p.o. tbl.	
amisulprid	p.o. tbl. a roztok	
sulpirid	p.o. tbl.	
tiaprid	p.o. tbl. a gtt., i.m.	

Vysvetlivky k tabuľkám 2 a 3: AP = antipsychotikum; SDA = sérotonínové a dopamínové antagonisty; D2, D3 = dopamínový receptor, podtyp 2 a 3; EPS = extrapyramídový syndróm; dif. KO = diferenciálny krvný obraz; OROS = Osmotic-controlled Release Oral delivery System

Tab. 4: Nežiaduce účinky antipsychotík (podľa Buchanan et al., 2010)

Nežiaduce účinky	Poradie
EPS	typické AP > typické AP so strednou potenciou = risperidón > typické AP s nízkou potenciou > olanzapín, ziprasidón > kvetiapín > klopazín
tardívne dyskínézy	typické antipsychotiká > atypické antipsychotiká > klopazín
zvyšovanie hmotnosti	klopazín = olanzapín > typické AP s nízkou potenciou > risperidón = paliperidón = kvetiapín > typické AP so strednou potenciou > typické AP s vysokou potenciou = aripirazol = ziprasidón
zvyšovanie hladiny prolaktínu	risperidón = paliperidón > typické AP > olanzapín > ziprasidón > kvetiapín = klopazín > aripirazol
QTc	thioridazín > ziprasidón > kvetiapín = risperidón = olanzapín = haloperidol ≥ klopazín

Vysvetlivky: EPS = extrapyramídový syndróm; AP = antipsychotikum; QTc – korigovaný QT interval

## LITERATÚRA

- Austin JC, Peay HL. Applications and limitations of empiric data in provision of recurrence risks for schizophrenia: a practical review for healthcare professionals providing clinical psychiatric genetics consultations. Clin Genet. 2006 Sep;70(3):177–87.
- Aziri H, Pečeňák J. Analýza hospitalizácií a predpisov psychofarmák u pacientov s diagnózou z okruhu schizofrénie v r. 2010 v SR. Čes a slov Psychiatr. Odoslané na publikáciu.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himmelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull. 2010 Jan;36(1):71–93.
- Kolibáš E a kol. Všeobecná psychiatria. Bratislava, Vydavateľstvo UK., 2007. 184 s.
- Leponex. Súhrn charakteristických vlastností lieku. www.sukl.sk. Prístup 8. 8. 2011.
- Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. Neuron. 2000 Nov;28(2):325–34.
- Malone DT, Hill MN, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. Br J Pharmacol. 2010 Jun;160(3):511–22.
- Příkryl R, Kučerová H. Adherence a postoje pacientů k medikaci antipsychotiky. Psychiatr. prax; 2009; 10 (4): 171–173.
- Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. Mol Psychiatry. 2005 Jan;10(1):27–39.
- www.health.gov.sk Opatrenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 22. júna 2011 č. OPL0211-S05397-OL-2011, ktorým sa vydáva Zoznam liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia k 1.7.2011. Prístup 7.8.2011.

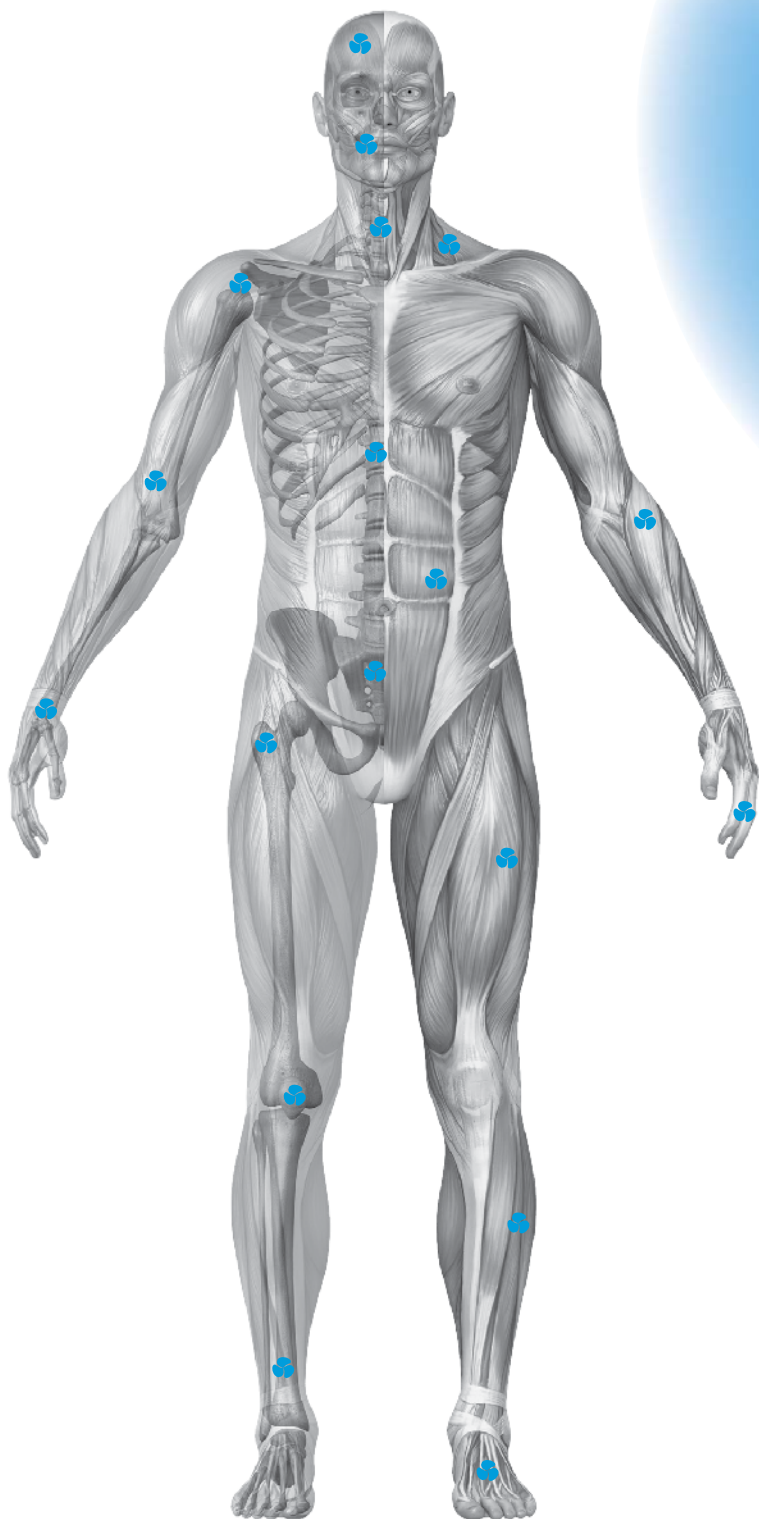


# ZARACET®

TRAMADOL / PARACETAMOL



## ...a bolesť ustupuje



- liečba strednej až silnej bolesti<sup>1</sup>
- dvojitá sila účinku<sup>1</sup>
- šetrný k žalúdku<sup>2</sup>
- vhodný aj pre starších pacientov<sup>1</sup>

#### BALENIE:

ZARACET tbl. 20 x 37,5 mg/325 mg

ZARACET tbl. 30 x 37,5 mg/325 mg



[www.belupo.sk](http://www.belupo.sk)

Belupo s.r.o.

Cukrová 14, 811 08 Bratislava

Tel.: 02/5932 4330, fax: 02/5932 4331

#### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**Zloženie:** ZARACET: Každá filmom obalená tableta obsahuje 37,5mg tramadoli hydrochloridum a 325 mg paracetamolum. **Terapeutické indikácie:** Dospelí a deti od 12 rokov: Zaracet je indikovaný na symptomatickú liečbu strednej až silnej bolesti. Použitie Zaracetu má byť vyhradené pacientom, ktorých stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadoliumchloridu a paracetamolu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávka sa má nastaviť individuálne podľa intenzity bolesti a odozvy u pacienta. Úvodná odporúčaná dávka sú dve filmom obalené tablety Zaracetu. Ak je to potrebné, môžu byť podané ďalšie dávky, neprekračujúc 8 filmom obalených tabliet za deň (ekvivalent 300 mg tramadoliumchloridu a 2 600 mg paracetamolu). Dávkovací interval nemá byť kratší ako 6 hodín. Perorálne podávanie. Filmom obalené tablety sa musia prehltnúť celé s dostatočným množstvom tekutiny. Nesmú sa drviť alebo žuvať. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na tramadoliumchloridu, paracetamol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku. Akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi. Pacienti, ktorí súčasne užívajú inhibítory MAO alebo v priebehu 14 dní po ich vysadení. Ťažká porucha funkcie pečene. Liečba nekontrolovanej epilepsie. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických štúdií uskutočnených s kombináciou paracetamol/tramadoliiumchlorid boli nauzea, závraty a spavosť, pozorované u viac ako 10 % pacientov. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Veľkosť balenia:** 20, 30 tabliet. V jednom blistri po 10 tabliet. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** Belupo, s.r.o., Cukrová 14, 811 08, Bratislava, Slovenská republika. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Október 2010. Liek sa vydáva len na lekárske predpis. Pred preskripciou si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Literatúra: 1. SPC, 2. I.Topcu,N.Z.Ekici, R.Isik, M.Sakarya: The effects of tramadol and fentanyl on gastrointestinal motility in septic rats. 2006; 102:876-81

# MOŽNOSTI LIEČBY PERIFÉRNEJ NEUROPATICKEJ BOLESTI

MUDr. Marta Kulichová, CSc.  
OCHB, Univerzitná nemocnica a JLF UK, Martin

*Kontrola neuropatickej bolesti je veľmi zložitá aj na základe všetkých dnes dostupných farmák.*

## ÚVOD

Podľa definície je neuropatická bolesť vyvolaná nenormálnymi somatosenzorickými procesmi v periférnom alebo centrálnom nervovom systéme, je ťažko liečiteľná a postihuje 7 – 8 % európskej populácie<sup>1,2</sup>. Pre pochopenie problematiky treba zohľadniť základnú terminológiu bolesti (obrázok 1).

Bolesť delíme z hľadiska patofyziológie, trvania a etiológie. Pritom nejde o vertikálne ani horizontálne delenie, ale skôr o ozubené koleso. Neuropatická bolesť môže byť tak akútna ako chronická, bazálna či prelomová, nádorovej aj nenádorovej etiológie.

Neuropatická bolesť sa delí na: centrálnu (deafferentčná a sympati- kom-udržiavaná bolesť, druhá sa nazýva aj dyzautonómna) a periférnu (vychádza z nervových koreňov, plexov alebo nervov). Centrálna neuropatická bolesť je vyvolaná poškodením centrálného nervového systému (mozog a miecha), príkladom je trigeminálna neuralgia, bolesť po náhlejšej mozgovej príhode cievnnej, či úraze mozgu alebo miechy, bolestivé radikulopatie reprezentujú bežné ochorenia všeobecnej populácie.<sup>2</sup> Na rozhraní je komplexný regionálny bolestivý syndrom a fantómová bolesť.

Periférna neuropatická bolesť je vyvolaná poškodením periférneho nervového systému, príkladom je postherpetická neuralgia (PHN) a diabetická polyneuropatia (PDN). Možnosti liečby týchto dvoch jednotiek sú predmetom tohto článku.

## MOŽNOSTI LIEČBY PERIFÉRNEJ NEUROPATICKEJ BOLESTI (NA ZÁKLADE ODPORÚČANÍ EVIDENCE BASED MEDICINE)

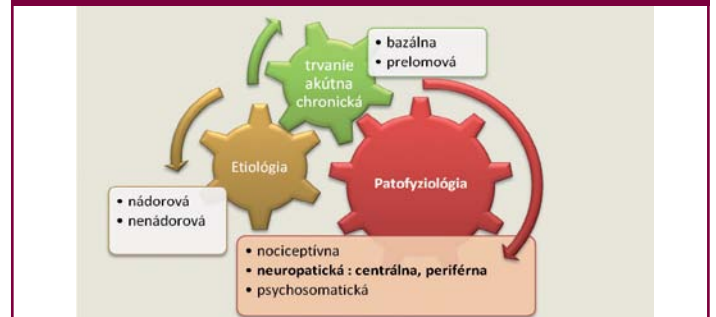
### 1. Tricyklické antidepresíva (TCA)

Účinnosť TCA bola hlavne preukázaná u PDN a PHN<sup>3-6</sup>, na prvom mieste sa využíva amitriptylín, odporúčaná dávka je 25 – 150 mg, priemerne 75 mg, so zníženým dávkovaním u pacientov nad 60 rokov. Jeho využívanie limitujú vedľajšie účinky. Patria sem: suchosť v ústach, zápcha, potenie, závraty, poruchy videnia, palpitácie, ortostatická hypotenzia a retencia moča. Vedľajšie účinky sú závažnejšie a horšie tolerovateľné u starých pacientov, kde sa môžu pridružiť aj kognitívne poruchy, nechutenstvo a pády, ako aj závažné interakcie s liekmi ordi- novanými pre ich multimorbiditu.

### 2. Sérotonín-noradrenalin reuptake inhibítory (SNRI)

Účinnosť SNRI (duloxetín, venlafaxín) bola hlavne špecifikovaná pre PDN<sup>3-6</sup>. Dávky duloxetínu sú 60–120 mg/deň, pri venlafaxíne bola účinnosť preukázaná až pri dávkach 150 – 225 mg/deň. Pri duloxetíne limitáciu liečby predstavujú vedľajšie účinky: nauzea, somnolencia, suchosť v ústach, obštipácia, zníženie chuti do jedla, diarhoe, zvýšené potenie v incidencii 15 – 20 %. V zriedkavých prípadoch boli zaznamenané aj elevácie hladiny glukózy, hepatálnych enzýmov alebo krvného tlaku. Preto je duloxetín kontraindikovaný u pacientov s hepatálnou dysfunkciou a pri nestabilnej hypertonickej chorobe.

Obr. 1: Delenie bolesti



Venlafaxín je lepšie tolerovaný v pomaly uvoľňujúcich sa formách. Limitujúce vedľajšie účinky sú: GIT-ťažkosti, avšak asi u 5 % pacientov bolo zaznamenané zvýšenie krvného tlaku a EKG zmeny.

### 3. Pregabalín, gabapentín

Účinnosť oboch liekov bola potvrdená u PDN aj PHN.<sup>3-6</sup> Účinné dávky pri gabapentíne sú 1 800 – 3 600 mg/deň, pri pregabalíne 150 – 600 mg/deň. U oboch liekov sa preferuje individuálna postupná titrácia, gabapentín sa obvyčajne aplikuje trikrát denne, pregabalín dvakrát denne. Limitujúce vedľajšie účinky sú: závraty, somnolencia, periférne edémy, priberanie na váhe, asténia, bolesti hlavy a suchosť v ústach pri gabapentíne. Pregabalín, hlavne pri pomalej titracii, má minimálne vedľajšie účinky.

### 4. Topický lidokaín

Je indikovaný pri PHN. Na základe metaanalýz je mierne účinnejší ako placebo. Náplaste lidokaínu sú bezpečné, s nízkou systémovou absorpciou, jediný nežiaduci účinok je možná lokálna reakcia. Maximálne možno použiť štyri náplaste na deň, aplikačný interval je 12 h, s 12 h pauzou. Titrácia sa nevyžaduje.

### 5. Tramadol

Účinnosť tramadolu, vrátane kombinácie s paracetamolom, je potvrdená u PDN. Účinná dávka je 200 – 400 mg/deň, titrácia je postupná, hlavne u starých pacientov, kde začíname od 50 mg/deň. Ďalšia redukcia je potrebná pri chorobách obličiek a cirhóze. Limitujúce vedľajšie účinky sú: závraty, suchosť v ústach, nauzea, zápcha, somnolencia, kognitívne poruchy, zvyšuje riziko kŕčov u pacientov s epilepsiou. Kombinácia s SSRI zvyšuje sérotonergné vedľajšie účinky.

### 6. Silné opioidy

V posledných rokoch sa v liečbe periférnej neuropatickej bolesti u zvýšenej miere využívajú silné opioidy, špeciálne oxykodón, metadón a morfín. Hoci ich použitie je stále kontroverzné, na základe randomizovaných kontrolovaných štúdií existujú pozitívne výsledky pre oxykodón v dávke 10 – 120 mg/deň pre PDN aj PHN. Najčastejšie vedľajšie účinky sú zápcha, sedácia, nauzea, závraty, vracanie. Účinnosť na úľavu neuropatickej bolesti nie je nevyhnutne spojená so zlepšením kvality života. Treba tiež zohľadniť aj imunologické dôsledky a hypogonadizmus, spojené s dlhodobou aplikáciou silných opioidov.



# s LYRICOU® môžete kontrolovať závažný problém vašich pacientov s diabetom

- Významné zmiernenie bolesti spojené s periférnou diabetickou neuropatiou<sup>1-3</sup>
- Významné zlepšenie v PGIC\*, porúch spánku a úzkosti pri celkovom pocite zdravia<sup>4-7</sup>
- Lyrica je odporúčaná EFNS<sup>§</sup> ako liečba **1. voľby pri bolestivej diabetickej neuropatii<sup>9</sup>**

www.bezbolesti.sk

## LYRICA® má ako jediná liečba odporúčanie od AAN<sup>‡</sup> na liečbu bolestivej diabetickej neuropatie so stupňom dôkazov A<sup>8</sup>

\* Patients' Global Impression of Change scale.

‡ American Academy of Neurology.

§ EFNS: European Federation of Neurological Societies.

### 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 paroxysmálnymi 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 7 dňovom 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 7 dňovom intervale až na maximálnu dávku 600 mg. **Generalizovaná úzkostná porucha:** 1. deň: 150 mg denne, ak je to potrebné, po 1 týždni možno zvýšiť dávku na 300 mg denne, po ďalšom týždni na 450 mg, maximálnu dennú dávku 600 mg možno dosiahnuť až po ďalšom týždni. Ak sa musí liečba pregabalínom prerušiť, odporúča sa, aby sa to urobilo postupne počas minimálne 1 týždňa. U pacientov s poškodenou funkciou obličiek sa dávka musí znížovať 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:** Pacienti so zriedkavými dedičnými vrodenými poruchami – galaktózovej intolerancie, s lapačným deficitom laktázy alebo glukózo galaktózovú malabsorpciou, nesmú tento liek užívať. U niektorých diabetických pacientov môže byť potrebné upraviť hypoglykemickú liečbu. Boli zaznamenané hlásenia o reakciách z precitlivosti vrátane prípadov angioedému. Liečba pregabalínom sa dáva do súvisu so závratom a somnolenciou. Boli hlásené nežiaduce reakcie na zrak, vrátane straty zraku, rozmazaného videnia, mnohé boli prechodné. Po ukončení liečby pregabalínom boli u niektorých pacientov pozorované abstinenčné príznaky. **Uvádzajú sa nasledujúce účinky:** insomnie, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chrípkový syndróm, nervozita, depresia, bolesť, potenie a závrat. 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 zvýšený výskyt nežiaducich reakcií všeobecne, nežiaducich reakcií centrálnej nervovej sústavy a zvlášť somnolencie. Počas užívania pregabalínu alebo krátko po

ukončení liečby pregabalínom sa môžu vyskytnúť krče vrátane epileptických záchvatov a záchvatov typu grand mal. Boli hlásené prípady nadmerného užívania liekov. Treba byť opatrný u pacientov s anamnézou nadmerného užívania drog a u takýchto pacientov majú byť sledované príznaky nadmerného užívania pregabalínu. Boli hlásené prípady encefalopatie, hlavne u pacientov s pridruženými stavmi, ktoré môžu vyvolať encefalopatiu. V metaanalýze z klinických skúšaní ukázala málo zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania, pacienti majú byť sledovaní kvôli znakom samovražedných myšlienok a správania. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady týkajúce sa zhoršenej funkcie dolného tráviaceho traktu (napr. intestinálna obštrukcia, paralytický ileus, obštipácia), 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). **Interakcie:** nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné farmakokinetické interakcie medzi pregabalínom a fenytoínom, karbamazepínom, kyselínou valproovou, lamotrigínom, gabapentínom, lorazepamom, oxycodónom alebo etanolom. Pri užívaní s perorálnymi kontraceptívmi 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 dojčenie neodporúča. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a 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, eufória, náhoda, zmätenosť, pokles libida, iritabilita, ataxia, porucha koordinácie, tremor, dyzartria, poruchy pamäte, porucha koncentrácie, parestézia, 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. Frekvencia nie je známa: agresivita, nevolnosť, krče. 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) \*Zmena v skrátenej informácii vykonaná v období do jedného roka\* Dátum poslednej revízie textu: Jún 2011, **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +421 2 3355 5500. Upravené podľa SPC schváleného agentúrou EMA 17.06.2011.

Referencie: 1. Freeman R, et al. Diabetes Care. 2008;31(7):1448-54. 2. Sharma U, et al. Am J Ther. 2010;17(6):577-85. 3. Freynhagen R, et al. Pain. 2005;115(3):254-63. 4. Baron R, et al. Pain. 2010;150(3):420-7. 5. Siddall PJ, et al. Neurology. 2006;67(10):1792-800. 6. Mallison R, et al. MMW Fortschr Med. 2007;149(14):46. 7. Saldana MT, et al. Rheumatol Int. 2010;30(8):1005-15. 8. Brii V, et al. Neurology. 2011;76:1-8. 9. Attal N, et al. Eur J Neurol. 2010;17(9):1113-888.



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



Tab. 1: Prehľad súčasných odporúčaní na liečbu periférnej NB

ETIOLÓGIA	LIEČEBNÉ ODPORÚČANIA	
	1. voľba	2. – 3. voľba
Diabetická polyneuropatia	Duloxetin Gabapentín Pregabalín TCA Venlafaxín	Opioidy Tramadol
Postherpetická neuralgia	Gabapentín Pregabalín TCA Lidokainové náplaste	Kapsaicín náplaste Opioidy

## ĎALŠIE MOŽNOSTI

K ďalším potencionálnym možnostiam patria dva druhy liekov:

### 1. Botulotoxín

K možným liekom na neuropatickú bolesť treba zaradiť aj botulotoxín A (BTX-A). Je to silný neurotoxín, obvyčajne využívaný na liečbu fokálnej svalovej hyperaktivity, ale má aj analgetické účinky. Pravdepodobne ovplyvňuje neurogénny zápal, a týmto mechanizmom môže ovplyvniť aj neuropatickú bolesť. Má výborný bezpečnostný profil, bez nežiaducich systémových účinkov. V ostrom kontraste sú nepublikované negatívne výsledky pri diabetickej polyneuropatii, kde jedným z dôvodov môže byť limitovaná aplikácia a rozsah postihnutej oblasti.

### 2. Kanabinoidy

Oromukozálne aplikované kanabinoidy sa ukázali byť účinné v liečbe refraktérnej periférnej neuroparickej bolesti spojenej s alodýniou (bolesť pri dotyku)<sup>5</sup>. Rizikom je možná alterácia psychického stavu, čo predstavuje aj kontraindikáciu ich použitia, hlavne pri dlhodobej aplikácii.

## ZÁVER

Treba zdvôrazniť fakt, že neuropatická bolesť, centrálna či periférna, je tým druhom bolesti, ktorá je najzložitejšie kontrolovateľná, bez ohľadu na použitý spôsob liečby, t.j. farmakologická, anesteziologická, neurochirurgická alebo iná.<sup>6</sup> Ak máme dnes k dispozícii možnosti liečby periférnej NB, t.j. 5% lidokaín či 8% kapsaicín, s prijateľným stupňom významnosti a s minimom nežiaducich systémových vedľajších účinkov, je to výzva a neskonálny pokrok. Je neospravedlňiteľnou chybou ju v rámci dostupných možností nevyužiť.

## LITERATÚRA:

1. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*, 2006; 7:281–9.
2. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–7.
3. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice AS, Schmauder KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(3Suppl):S3–14.
4. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.
5. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–123.
6. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573–81.
7. Doležal T.: Lidokain vo forme náplasti. *Farmakoterapie* 9, 2011; 7 (Supplementum 1): 9-18.
8. Doležal T.: Kapsaicín vo forme náplasti v liečbe neuropatickej bolesti. *Farmakoterapie* 9, 2011; 7 (Supplementum 1): 29-32.

## SÚHRN ODPORÚČANÍ NA LIEČBU PERIFÉRNEJ NB

Je sumarizovaný v tabuľke 1. Treba zohľadniť, že TCA, gabapentín, pregabalín, SNRI (duloxetin a venlafaxín) sa odporúčajú ako lieky prvej línie<sup>3,4</sup>. Lokálny lidokaín sa odporúča v prvej línii pre DPN a PHN, zvlášť u starých pacientov. Druhá línia zahŕňa silné opioidy a tramadol.

Na tomto mieste treba povedať viac o nových liekoch, uvedených v indikačných odporúčaníach pre periférnu NB, špeciálne treba venovať pozornosť náplastovým formám lidokaínu a kapsaicínu, ktoré sú uvedené ako prvá alebo druhá voľba pri PHN.

### 1. Lidokain – náplaste<sup>7</sup>

5% lidokaín vo forme náplasti je v súčasnosti v SR registrovaný ako preparát Versatis, fy Grunenthal, s indikáciou na liečbu PHN. V tejto indikácii boli publikované dve veľké štúdie, ktoré potvrdili jeho účinnosť, významne vyššiu v porovnaní s placebom. Pritom je bezpečný a má výbornú znášateľnosť, najčastejšie vedľajšie účinky boli lokálne kožné reakcie, až po dermatitídu a pruritus – asi u 16 % pacientov, väčšinou mali prechodné trvanie. Najväčšou výhodou je, že je v podstate bez systémového vedľajšieho účinku, a v priamych porovnávacích účinkoch so zlatým štandardom pregabalínom sú jeho účinky viac ako povzbudivé.

### 2. Kapsaicín – náplaste<sup>8</sup>

V poslednom období sme mohli do liečby periférnej NB aj v SR začleniť 8% kapsaicínové náplaste (preparát Qutenza, fy Astellas). Sú v preskripcionom obmedzení, určené na liečbu PHN. Náplast sa aplikuje v trvaní 30 – 120 minút, pri PHN účinok pretrváva až 12 týždňov. Ovplyvňuje viaceré symptómy, vrátane mechanickej alodýnie alebo páľivej bolesti. Nežiaduce účinky sú vo vzťahu k bolesti pri lokálnej aplikácii. Rizikovým faktorom je nestabilná hypertenzia.

Z patofyziologického hľadiska, je kapsaicín antagonistom vysoko selektívnych vaniloidných receptorov TRPV1. Tým, že ich kapsaicín aktivuje, vyvoláva pocity pálenia, erytém a zvýšenú citlivosť k ostatným podnetom. Po opakovanej aplikácii sú naopak tieto receptory desenzibilizované, a prenos bolestivých impulzov utmienený. Presný mechanizmus nie je známy, ale predpokladá sa, že je dôsledkom enzymatických zmien v senzoričných zakončeníach pri vysokej koncentrácii intracelulárneho kalcia, môže tiež ísť o narušenie retrográdneho transportu neurotrofických faktorov, ako jedného z mechanizmov zníženej hyperexcitability.

8% kapsaicín vo forme náplasti sa odporúča (na úrovni Based Evidence A) na liečbu postherpetickej neuralgie, ako aj HIV neuropatiu.<sup>5</sup>





# WELLNESS ODBÚRAVA STRES

*Rajský vplyv okolitej prírody Nízkych Tatier, bylinkami presiaknutý prírodný ozón, všetko snúbiace sa s dokonalou architektonickou súhrou materiálov použitých v interiéroch, pôsobia na návštevníkov naozaj blahodarné. Návštevník akoby prekročením prahu dvier Hotelu Partizán\*\*\*\* na Táloch zabudol, že jeho uponáhľaný životný štýl bol dovtedy jeho každodenným spoločníkom. Vracajú tu totiž ľuďom človeka samotného.*

**T**unajšie NATURE Wellness Center spĺňa všetky predpoklady wellness trendov ako životného štýlu súčasného človeka a jeho rodiny. Novozriadené Wellness ako aj samotný Hotel Partizán\*\*\*\* ponúka absolútnu spoluprácu tela, rozumu a duše, ktorá sa stala filozofiou jeho služieb. Dospeli si oddýchnu v panoramatickej whirlpool a rovnaký efekt

Hotel Partizán\*\*\*\* možno považovať za ozdobu Tálov, ktorého poloha v strede Slovenska je z pohľadu firemnej stratégie veľkou výhodou. Dokonalosť

HOTEL  
**PARTIZAN**  
WELLNESS CONGRESS



workshopov, konferencií, rokovacích, ale aj eventových možností predstavuje vysoký štandard hotelových priestorov v podobe kongresového centra s celkovou rozlohou 1 000 m<sup>2</sup>. Deväť plne vybavených klimatizovaných rokovacích sál a salónikov s kapacitou 450 miest, disponuje netradičnou variabilitou priestorov a najmodernejšou technikou.

dosiahnu v oddychovej zóne, kde svoj pokoj nájdu v náručí sáun. Bylinková terapia pookreje zmysly, tradičné rímske Laconium, dopomôže z tela vylúčiť škodlivé látky a k celkovej atmosfére v duchu návratu pohody prispievajú aj ďalšie wellness zastávky na zaujímavej túre za zdravím v NATURE Wellness Center. Všetko toto, je neuveriteľne nádherne presiaknuté podmanivou vôňou aromaterapie, ktorá sa vznáša vo vzduchu. Wellness filozofiou sa tu žije a ponúkané služby a možnosti kombinujú harmóniou oddychu s aktívnym relaxom, outdoorovým aktivitami, možnosťami time-buildingového charakteru, či pracovnou pohodou.

Zároveň mu však patrí právom aj prívlastok rodinný hotel, ktorý klientom ponúka pohodlie v izbách a apartmánoch moderného, elegantného dizajnu v netradične štýlovom prevedení s čarokrásnym panoramatickým výhľadom. Jednoducho vybrať si pobyt v Hoteli Partizán\*\*\*\* na Táloch, je krokom, ktorý prinesie úžitok klientom v ktoromkoľvek smere.

Nie je nič krajšie, ako keď vám ktosi ponúkne čosi, dnes naozaj výnimočné: Vrátiť samého seba. V Hoteli Partizán\*\*\*\* na Táloch tak radi urobia. Presvedčte sa sami...

Viac informácií nájdete na [www.partizan.sk](http://www.partizan.sk)





# MOŽNOSTI LIEČBY BOLESTI POHYBOVÉHO APARÁTU

– INTERVIEW S ALGEZIOLOGIČKOU MUDr. TATIANOU GEISTOVOU

Algeziologická klinika SZU a FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica



**Pani doktorka, môžete aspoň v stručnosti priblížiť našim čitateľom – lekárom Vaše pracovisko?**

Naše pracovisko sa podľa svojej náplne venuje diagnostike a liečbe ťažkých stavov bolesti nádorového i nenádorového pôvodu. Je to jediné samostatné algeziologické oddelenie s lôžkovou časťou na Slovensku. Okrem toho je to špecializované výučbové zariadenie SZU pre praktickú časť zdravotníckeho

vzdelávania v odbore algeziológie. V rámci modernej liečby sme v posledných rokoch zaviedli do praxe mnoho nových techník, o. i. neuro-modulačné techniky.

**Ako sú zastúpené – pokiaľ ide o frekvenciu výskytu v porovnaní s ostatnými – vo Vašej ambulancii bolesti pohybového ústrojenstva?**

Bolesti pohybového aparátu sú jednoznačne najfrekvencovanejšie zastúpené. Zo 7 500 pacientov ročne ošetrovaných na našom pracovisku, predstavujú približne 60 – 70 %. Vyplýva to zo súčasného spôsobu života, rýchleho životného štýlu, pre ktorý je paradoxne charakteristický práve nedostatok pohybu. Je smutné, že sa tomuto problému zatiaľ nevenuje dostatočná pozornosť. Mali by sme naň viac poukazovať, veď príčiny treba hľadať už v detskom veku. Avšak aj nadmerné, navyše nerovnomerné a neprimerané zaťažovanie jednotlivých svalových skupín, a tiež nevhodná životospráva vedú k predčasným degeneratívnym zmenám.

**Myslíte si, že sa bolesť pohybového ústrojenstva dnes dobre lieči? Zvyčajne sa liečba zakladá na podávaní liekov, ktoré obsahujú napr. paracetamol, nesteroidové antireumatiká, kortikosteroidy. Predpokladám, že tieto lieky tiež používate. Aké vidíte výhody a nevýhody takejto farmakoterapie?**

Liečba bolesti sa za posledné desaťročie výrazne skvalitnila a venuje sa jej omnoho väčšia pozornosť, ako tomu bolo v minulosti. Vždy zdôrazňujem, že by mala byť komplexná, pretože bolesť je jedinečný a komplexný fenomén.

Bolo by od nás veľmi nerozumné a nespravodlivé, keby sme farmakoterapiu zaznávali. V liečbe algických stavov má nezastupiteľné miesto, často je jediným spôsobom, ktorým sme schopní zmierniť utrpenie pacienta, zvlášť v prípadoch, keď kauzálna liečba nie je možná. Väčšina pacientov z nej profituje a vďaka analgetikám im výrazne dokážeme zlepšiť kvalitu života. Ako všetky terapeutické postupy má aj svoje vedľajšie

účinky, a nie každé analgetikum je vhodné pre akéhokoľvek pacienta. Pri dlhodobom užívaní sa samozrejme môžu prejavovať nežiaduce účinky, ktoré liečbu limitujú. Vtedy sme nútení situáciu prehodnotiť, pretože prvoradá je bezpečnosť pacienta.

**Z Vašich slov je zjavné, že v terapii rôznych kĺbových ťažkostí, bolestí chrbta (a pod.) – najmä pri dlhodobých bolestiach – nie je jednoduché zvoliť farmakoterapiu tak, aby nakoniec neprevládli nad liečivými účinkami nežiaduce účinky. Používate vo svojej lekárskej praxi nejakú novinku, ktorej účinky Vás pozitívne prekvapili? Ak áno, pokiaľ sa nám priblížiť svoje skúsenosti.**

V druhej polovici minulého roka som sa z odbornej literatúry dozvedela o možnostiach liečby bolesti pohybového aparátu aplikáciou Guna-MD injekcií. Zaujali ma už prvé publikované skúsenosti a úspechy tejto liečby, a preto som sa snažila dozvedieť sa o nej viac. Moja úvodná prirodzená nedôvera sa po naštudovaní dostupnej literatúry menila na zvedavosť, a práve tá bola dôvodom, že som chcela tento spôsob liečby vyskúšať, aby som tak sama mohla posúdiť jej efekt. Ďalším, nemenej závažným dôvodom bola bezradnosť, ktorú už zažil asi každý lekár u pacientov, ktorí nereagujú na akékoľvek liečebné procedúry, alebo sú pre nich kontraindikované. Práve z tejto skupiny boli neskôr i moji prví pacienti. Po počiatkových úspechoch pribudli ďalší, ktorí aj sami prejavili želanie, aby sa táto liečba stala súčasťou ich komplexnej liečby.

**Keď ste zaviedli Guna-MD injekcie, čítal som Vašu kazuistiku, kde v záverečnej správe uvádzate: „Kvitujem jednoduchosť aplikácie MD injekcií. Po 10. aplikáciách došlo k zmierneniu bolesti o 75 %, liečba prebehla bez alergických reakcií. Objektívne bolo možné konštatovať zlepšenie pohyblivosti a zlepšenie nálady“. O aký prípad išlo?**

Išlo o pacientku s 30-ročnou anamnézou bolesti chrbta. Možnosti analgetickej liečby obmedzovala u nej polyvalentná alergia na analgetiká. Počas rokov jej postupne zaradovali, alebo skôr „skúšali“ všetky skupiny analgetík vrátane opioidov. A všetky museli byť postupne vysadené pre závažnú intoleranciu, v prípade NSA až ohrozujúcu pacientkin život. S určitými obavami, v snahe pokúsiť sa zmierniť jej utrpenie, sme sa dohodli na aplikácii Guna-MD injekcií. Po 10 aplikáciách došlo k zmierneniu bolesti o 75 % (na škále VAS pokles intenzity z 8 b na 2 b). A čo bolo podstatné, bez akýchkoľvek alergických prejavov.

**30 rokov trvajúca intenzívna bolesť chrbta a 75 % zlepšenie po MD injekciách, a to všetko bez nežiaducich účinkov. To znie veľmi nádejne, ak sa preukázala liečba bolestí pohybového aparátu, kde jednoznačne prevláda benefit pre pacienta. Ako si to vysvetľujete?**

Mechanizmom účinku fyziologickej regulačnej medicíny. Ide o úpravu regulačných vzťahov do stavu „harmónie“. A asi ani nie je podstatné, ako si to ja vysvetľujem, skôr to, že mám radosť z toho, že to funguje.

**Táto otázka súvisí s predchádzajúcou. Máte viac takých pacientov, ktorým ste aplikovali MD injekcie s dobrými výsledkami?**



Po prvom úspechu prirodzene pribúdajú ďalší pacienti. Najčastejšie ide o chronické bolesti chrbtice a kĺbov. U všetkých sa nám podarilo dosiahnuť minimálne 50 % úľavu od bolesti. Výnimkou bol iba jeden pacient s bolesťou ramena, ktorého stav sa vôbec nezmenil. Doplnili sme MR vyšetrenie, ktoré ukázalo parciálnu ruptúru svalu a chrupky a pacient následne podstúpil chirurgický zákrok. Takže – ako to už bolo toľkokrát opakované v propedeutike – aj tu sa ukázalo, že prvým predpokladom úspešnej liečby je kvalitná diagnostika.

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

K slovenskej liekovej politike sa nemám chuť vyjadrovať, moje osobné znechutenie, žiaľ, v tomto biznise veľa nezmení. Možno by bolo dobré, keby sa vyjadřili pacienti, ich sa to dotýka predovšetkým. Viacmenej sa kalkuluje s tým, že chorý a trpiaci človek je ochotný dať niekoľko, len aby sa mal lepšie. Prijatie informácie o cene Guna-MD injekcií pacientom ovplyvňuje v prvom rade jeho finančná situácia. Aj keď jedna injekcia nie je drahá, lebo stojí zhruba 4 až 5 EUR, stretla som sa však už aj s tým, že pacientovi, keď si ich sám nemohol dovoliť, injekcie zaplatili príbuzní.

**Algeziológia je interdisciplinárny medicínsky odbor. Existuje dobrá spolupráca napr. medzi Vami, ortopédmi, reumatológmi a praktickými lekármi? Títo kolegovia liečia pacientov s bolesťami pohybového aparátu. Myslíte si, že by ich Vaše poznatky zaujímali? Odovzdávate si navzájom svoje skúsenosti?**

Liečba bolesti bez interdisciplinárnej spolupráce je podľa mňa odsúdená na neúspech. V našich podmienkach konzultujeme s neurológmi, chirurgmi i neurochirurgmi, lekármi fyziatricko-rehabilitačného oddelenia, reumatológmi, internistami, prakticky so všetkými odborníkmi. Spolupráca je výborná, pretože všetci máme záujem pacientovi pomôcť. Uskutočňuje sa aj výučba formou seminárov, a to nielen pre lekárov, ale aj farmaceutov a fyzioterapeutov. Mnohé bežné bolesti môže vo svojej ambulancii kvalitne liečiť aj praktický lekár. Edukácia je dostupná pre každého, kto má o túto problematiku záujem.

**Nedávno ste sa zúčastnili v Prahe na seminári, kde bol aj doc. Loberati, taliansky neurológ z Ríma, ktorý pracuje okrem iného s MD injek-**

**ciami. Je niečo, čo by ste chceli odkázať ďalším kolegom, čo by mohli využiť vo svojej praxi, čím Vás tento seminár obohatil?**

S doc. Loberatom som sa stretla už v októbri minulého roku v Banskej Bystrici a aj v Bratislave. Má bohaté skúsenosti a mnohé úspechy, ktoré potvrdzujú opodstatnenosť tejto liečby. Na seminári som ocenila predovšetkým praktické ukážky ošetrenia aplikáciou Guna-MD injekcií. Pán docent je veľmi ústretový, preto som stretnutie s ním využila i na konzultáciu svojej pacientky s neuralgiou trigeminu, ktorá o túto liečbu prejavila záujem.

**Vzájomnej komunikácie medzi odborníkmi nie je nikdy dosť. Nechcem príliš zjednodušovať, ale keď hovoríme napríklad o veľmi obľúbených obstrekoch lokálnym anestetikom (pri bolesti chrbta a pod.), ide predsa len o úľavovú „terapiu“, ktorej účinok netrvá dlhšie ako 2 hodiny. Tak znie farmakologická pravda, ktorá nie je vždy v praxi zrejme. Majú napríklad aj tu MD injekcie svoje uplatnenie?**

Obstreky lokálnym anestetikom používame na našom pracovisku denne, napríklad na ošetrenie trigger a tender bodov, na zvládnutie akútneho i chronického stavu s následnou úľavou v celej bolestivej oblasti. Máme s nimi dlhoročné dobré skúsenosti. A aj tu majú Guna-MD injekcie určité perspektívne využitie.

**Čo by ste na záver odkázali všetkým kolegom v ordináciách, ktorí liečia bolesti pohybového aparátu svojich pacientov?**

K liečbe pohybového aparátu treba pristupovať komplexne. Je nevyhnutné pacientovi neustále pripomínať, že pohybový systém slúži na vykonávanie POHYBU. Mnohí totiž, najmä po odznení najhoršieho, nerešpektujú naše dobre mienené rady smerom k aktívnej individuálnej pohybovej liečbe.

Verím, že každý lekár chce pacientovi pomôcť a snaží sa využiť všetky vedomosti, ktoré má. Svojim kolegom by som priala, aby ich situácia v zdravotníctve neobrala o chuť stále hľadať ďalšie a ďalšie možnosti. Prajem im, aby boli čo najúspešnejší a dokázali využiť všetko dostupné. A aby nezabúdali na fakt, že trpiaci pacient očakáva nefalšovaný empatický prístup, ktorý je niekedy už sám osebe pre neho analgetikom. Prípúšťam, že nie vždy je možný. Ak však nie je možné byť empatický, buďme aspoň ľudskí, pretože to je možné vždy.

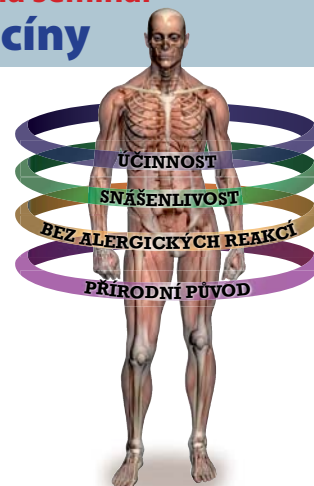
*Za rozhovor ďakuje PharmDr. Z. Procházka, riaditeľ Edukafarmu*

inzercia

## Edukafarm v spolupráci so Slovenskou lekárskou komorou vás srdečne pozýva na seminár Liečba bolesti z pohľadu fyziologickej regulačnej medicíny

### Program

14.30	<b>Registrácia účastníkov</b>
14.50	<b>Začiatok programu</b>
15.00-16.30	<b>Liečba bolesti pohybového aparátu</b> <i>Prof. MUDr. Leonello Milani, Vice President of The International Academy of PRM, Milano (Taliansko)</i>
16.30-17.00	<b>Prestávka</b>
17.00-19.00	<b>Praktické ukážky infiltračných techník</b> <i>Prof. MUDr. Leonello Milani, Vice President of The International Academy of PRM, Milano (Taliansko)</i>
19.00-19.30	<b>Možnosti FRM v reumatológii – klinické skúsenosti</b> <i>Prim. MUDr. Hana Jarošová, Revmatologický ústav, Praha</i>
19.30-20.00	<b>Možnosti FRM v ortopédii – klinické skúsenosti</b> <i>MUDr. Alexander Murgaš, NZZ, Ortopedická ambulancia, Žiar nad Hronom</i>
20.00	<b>Záver, občerstvenie</b>



**20. 10. 2011 Chopin Hotel Bratislava, Galvaniho ulica 28, Bratislava**  
(oproti Avionu, možnosť parkovania priamo pri hoteli)

**21. 10. 2011 Hotel Yasmin, Tyršovo nábřežie 1, Košice**

Určené: lekárom a odbornej verejnosti  
Odborný garant: Slovenská lekárska komora  
Poskytovateľ edukačného grantu: Guna-bioterapeutics (v.z. inPHARM-clinic)  
Kredity SLK: seminár je zaradený do sústavného vzdelávania SLK a je ohodnotený kreditmi  
SLK pridelila podujatiu 5 kreditov

Príhlásiť sa môžete telefonicky (02/ 44 630 400), faxom (02/44 630 401), e-mailom: [edukafarm@edukafarm.sk](mailto:edukafarm@edukafarm.sk), prípadne na našej webovej stránke – [www.edukafarm.sk](http://www.edukafarm.sk)

Pozn. účastníci seminára dostanú pri registrácii Zborník prednášok a na záver potvrdenia o účasti s príslušným počtom kreditov!

# APLIKÁCIA MD INJEKCIÍ V AMBULANCIÍ ALGEZIOLÓGA – CHRONICKÝ VERTEBROGÉNNY ALGICKÝ SYNDRÓM

MUDr. Tatiana Geistová

Algeziologická klinika SZU a FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

**Chronickej bolesti chýba zo subjektívneho aj objektívneho pohľadu funkcia varovania alebo upozornenia na potenciálne alebo skutočné poškodenie tkanív, orgánov a orgánových sústav.**

Pre lekára predstavuje tak priestor pre starostlivé terapeutické rozhodnutie, najmä, ak ide o polymorbidného a polypragmatického pacienta, prípadne o pacienta trpiaceho polyvalentnou liekovou alergiou. Fyziologická regulačná medicína ponúka aj v tejto oblasti alternatívy riešenia.

## KAZUISTIKA

54-ročná pacientka, nefajčiarka, s váhou 110 kg a výškou 168 cm prišla do algeziologickej ambulancie. Invalidná dochodkyňa (od r. 1996), predtým krajčíarka a robotníčka v JRD, s polyvalentnou liekovou alergiou na paracetamol, metamizol, ketoprofén, ibuprofén, nimesulid, celekoxib, tolperison (kožná reakcia), na diklofenak (bronchospasmus) a tramadol, kodeín, hydromorfón, fentanyl (pruritus). Sťažovala sa na 30 rokov trvajúce intenzívne bolesti chrbta v celom rozsahu s maximom v LS s propagáciou do oboch DKK, viac vľavo po laterálnej ploche stehna a predkolenia, parestézia všetkých prstov PDK s anestéziou palca, 2. a 3. prsta a allodýnií v dermatóme L5 vpravo, 14 rokov nespala na ľavom boku; bez sfinkterových porúch. Tupá, bolesť po záťaži s propagáciou na prednú stenu hrudníka. Tupá aj páľivá bolesť v C oblasti s propagáciou do oboch HKK laterálne až k prstom, parestézia všetkých prstov HKK.

Z osobnej anamnézy: r. 1978 cholecystektómia, r. 1996 HEDI L5-S1, r. 1997 incízia paravertebrálneho abscesu, liečila sa ATB; r. 1997 extirpácia fistuly, opäť sa liečila ATB, v r. 1985 pád z bicykla s fraktúrou kostrče, v r. 2009 fraktúra klavikuly.

### Súčasná diagnóza:

- chronický polytopný VAS, praec. LS a C,
- chronický LIS L<sub>5</sub> l.sin.,
- coxarthrosis gr. III bilat.,
- obezita (BMI 39),
- varices cruris,

- st. p. fraktúry kostrče a klavikuly,
- st. p. oper. HEDI L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>, s pooperačnou zápalovou komplikáciou.

Urobené MRI (4/2010): osteochondróza IVD L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>, stav po operácii L<sub>4,5</sub> a L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub> s obrazom stacionárneho reziduálneho bulging disku L4/5 a reziduálnej protrúzie L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub>; fazetová artróza so zúžením laterálneho recesu L<sub>4</sub>/5 vľavo, progresia foraminostenózy L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub> vľavo s deformáciou koreňa L<sub>5</sub> vľavo;

**RTG C chrbtice:** zníženie IV priestoru C5/6, C6/7, difúzne spondylartrótické zmeny;

**RTG Th chrbtice:** ventrálne a laterálne osteofyty, difúzne spondylartrótické zmeny;

Neurologické vyšetrenie: spastické PVS v celom rozsahu, viaznu rotácie a inklinácie C chrbtice, spastické PVS v Th oblasti, Lassegue bilat. od 80 st., Thomayer 50 cm, allodýnie v dermatóme L<sub>5</sub> vľavo.

### Lieková anamnéza:

sine

Nasadená liečba pomocou MD injekcií:

**MD-Neck**

**MD-Thoracic**

**MD-Muscle** do trigger pointov, celkom 10 aplikácií, pri monitorovaní vitálnych funkcií.

**Priebeh liečby:** bez komplikácií a alergických reakcií.

## ZÁVER

Po 10 aplikáciách sa dosiahlo zmiernenie bolesti o 75 %. Objektívne možno konštatovať zlepšenie pohyblivosti a aj zlepšenie nálady.

Pacientka pokračuje v aplikáciách 1-krát mesačne.

Kvitujem jednoduchosť aplikácie injekcií.

### Zo životopisu MUDr. Tatiany Geistovej:

MUDr. Tatiana Geistová v roku 1991 ukončila štúdium na Jeseniovej Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Martine. V rokoch 1991 – 1993 pracovala na oddelení anestéziológie a resuscitácie v Nemocnici s poliklinikou v Lučenci. Od roku 1994, keď získala špecializáciu v odbore anestéziológia a resuscitácia, pracuje na oddelení anestéziológie a intenzívnej medicíny Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici ako sekundárny lekár. Od roku 1998 sa venuje problematike liečby bolesti, pracuje na Algeziologickej klinike FNŠP F.D. Roosevelta. V roku 2005 atestovala v odbore algeziológia.



# FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÁ MEDICÍNA V TERAPII BOLESTI



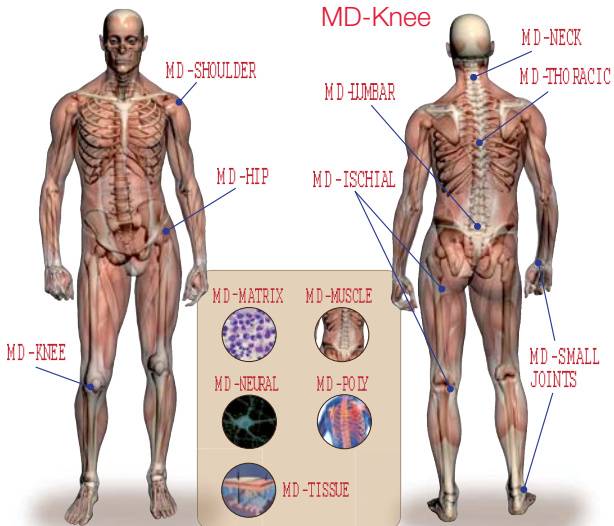
Benefity:

- ✓ Bez nežiaducich účinkov
- ✓ Bez liekových interakcií
- ✓ Kombinácia s analgetikami vedie k zníženiu nežiaducich účinkov analgetík

Prípravky:

MD-Neck  
MD-Neural  
MD-Thoracic  
MD-Lumbar  
MD-Ischial  
MD-Shoulder

MD-Small Joints  
MD-Hip  
MD-Poly  
MD-Muscle  
MD-Matrix  
MD-Tissue  
MD-Knee



**Klinická účinnosť a bezpečnosť prípravkov bola potvrdená radom klinických štúdií a registračných dokumentácií.**



#### Indikácie:

Guna MD prípravky pôsobia analgeticky, antiflogisticky a fyziologickou regeneráciou zlepšujú pohyblivosť kĺbov a prídružených tkanív, a to vždy v tej oblasti, pre ktorú sú určené. Zároveň zmiernujú poškodenie spôsobené starnutím, nesprávnym držaním tela, sprievodnými chronickými ochoreniami, poraneniami a úrazmi.

#### Terapeutický protokol:

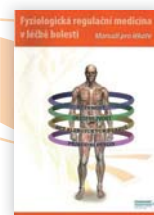
Štandardný protokol je použitie 1 – 2 ampuliek 1 – 3-krát týždenne počas prvých dvoch týždňov podľa závažnosti a klinického stavu; následne jedno ošetrenie týždenne až do úľavy od bolesti.

**Forma aplikácie:** injekčná forma na subkutánne, intradermálne a intraartikulárne podanie.

**Štatút:** zdravotnícky prostriedok (medical device).



Informačný servis zabezpečuje spoločnosť InPharm,  
Tel.: 02 44 630 402, [inpharm@inpharm.sk](mailto:inpharm@inpharm.sk)



**Pozn:** Pre lekára je k dispozícii Manuál liečby bolesti s Guna MD prípravkami. Obsahuje nielen spôsob použitia, dávkovanie a aplikačné body pre jednotlivé indikácie, ale aj ilustratívne kazuistiky. Manuál je dostupný na vyžiadanie zadarmo v spoločnosti inPHARM.

Distribučný kanál pre lekárne



# BIOLOGICKÁ LIEČBA REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY VO VYŠŠOM VEKU

Prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc., FRCP,<sup>1,2</sup>, MUDr. Dagmar Mičeková, PhD.<sup>1,2</sup>,  
MUDr. Vanda Mlynáriková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

<sup>2</sup>Ústav fyzioterapie a liečebnej rehabilitácie, Univerzita sv. Cyrila a Metoda, Piešťany

**Jedným z najzávažnejších a najčastejších zápalových reumatických ochorení je reumatoidná artritída. O reumatoidnej artritíde vyššieho veku hovoríme vtedy, ak sa ochorenie začína vo veku nad 60 rokov.**

Reumatoidná artritída (RA) patrí medzi najzávažnejšie a najčastejšie zápalové reumatické ochorenia. Ochorenie sa môže začať v každom veku.

O RA vyššieho veku hovoríme vtedy, ak sa choroba začína vo veku nad 60 rokov. Vekový faktor je veľmi dôležitý, pretože ochorenie reprezentuje 10 – 33 % všetkých prípadov s RA. RA vo vyššom veku je charakteristická tým, že má niektoré osobitosti v klinickom obraze, preto si dovoľme túto problematiku uviesť v našom článku a zamerať sa aj na otázku cieľovej terapie (biologickej liečby) pri RA vo vyššom veku.

Spektrum klinických prejavov pri RA vyššieho veku je charakteristické v tom, že pomer muži ženy je 1:1, pričom pri klasickej RA stredného veku je pomer muži ženy 1:2. Kým pri klasickej RA je začiatok postupný, pri RA vyššieho veku je častejší akútny nástup spojený aj s orgánovými prejavmi. Pri RA stredného veku je ochorenie najčastejšie polyartikulárne (postihnutie viacerých kĺbov), pri vyššom veku je často oligoartikulárne (teda je zápalom postihnutých menej kĺbov). Pri RA vo vyššom veku bývajú často postihnuté ramená a bedrové kĺby, to znamená veľké kĺby. Lokalizácia postihnutej pri klasickej RA sú skôr malé kĺby rúk a nôh. Problém je v tom, že RA vyššieho veku má často ťažký priebeh a jej prognóza je závažná.

## LIEČBA REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY

Cieľom liečby pri RA je potlačenie zápalových prejavov choroby, zmierňovanie opuchov, bolesti kĺbov, zastavenie rádiografickej progresie (poškodenie viditeľné na RTG), zlepšenie kvality života, odstránenie únavy, depresie u chorých. V liečbe RA sa uplatňujú v prvom rade nesteroidové antireumatiká. Následne sa pacientovi aplikujú tzv. bazálne, alebo tiež „chorobu modifikujúce lieky“, kam patrí napríklad metotrexát, sulfasalazín, soli zlata, antimalariká, leflunomid a ďalšie. Posledných desať rokov môžeme závažné, tzv. rezistentné formy RA liečiť cieľovou liečbou proti zápalovým faktorom, odborne nazývaným „prozápalové cytokíny“. Je ich niekoľko, ale najdôležitejší je faktor spôsobujúci odumretie nádorov (tumor nekrotizujúci faktor alfa/TNF-alfa). TNF-alfa je rozhodujúcim činiteľom, ktorý vedie bunky imunitného systému k tvorbe ďalších zápalových faktorov, podieľajúcich sa nielen na zápalovom poškodení štruktúr kĺbu, ale aj na orgánových prejavoch, teda mimokĺbových prejavoch pri RA.

**Je možné biologické lieky podávať aj pri RA vyššieho veku?** Podľa prác špičkových reumatológov, je to možné, a výsledky sú veľmi dobré. U starších ľudí je však potrebná opatrnosť, obzvlášť u pacientov s vysokým krvným tlakom, ischemickou chorobou srdca, nádorovou chorobou alebo infekciami. Pred začatím uvedenej liečby je nutné tiež vylúčiť skrytú formu tuberkulózy. Keď sa tieto kritériá rešpektujú, je podávanie biologickej liečby bezpečné, nejaví sa ako rizikové a dosahuje dobré

výsledky, podobne ako pri RA stredného veku. Liečba RA inhibítormi TNF-alfa vedie jednoznačne k potlačeniu zápalovej aktivity, zastaveniu rádiologickej progresie a podstatnému zlepšeniu kvality života aj u pacientov s RA vo vyššom veku.

## ANTICYTOKÍNOVÁ TERAPIA

V súčasnosti používame 9 biologických liekov. K dispozícii máme 5 anti-TNF inhibítorov (infiximab, adalimumab a etanercept, golimumab, certolizumab), 1 preparát anti-IL6-tocilizumab, 1 preparát anti-CTL4-abatacept, 1 anti-CD20 rituximab a 1 preparát anti-IL1-anakinra v liečbe RA. Najväčšie skúsenosti sú u starších pacientov s anti-TNF preparátmi, hlavne etanerceptom, infiximabom a adalimumabom.

V skupine pacientov na 60 rokov treba bezpečne vylúčiť aktívnu infekciu, pretože pacienti vo vyššom veku majú zvýšenú vnímavosť na sekundárnu infekciu, vrátane výskytu aktivácie latentnej tuberkulózy. Treba si uvedomiť, že nešpecifická imunita býva u starších ľudí znížená, zvýšená býva komorbidita a taktiež permanentný katéter môže byť zdrojom infekcie.

Ďalej treba upozorniť, že TNF antagonisty môžu mať škodlivý účinok vo vyšších dávkach u pacientov NYHA triedy III. alebo IV. z hľadiska srdcového zlyhania. Frekvencia srdcového zlyhania u pacientov liečených TNF antagonistami sa zistovala u 13 171 pacientov s RA a 2 568 pacientov s osteoartrózou. Zistilo sa, že okrem spoločných rizikových faktorov pre srdcovú chorobu, ako je pohlavie, hypertenzia, ischemická choroba srdca, predstavovala ročná incidencia srdcového zlyhania 0,2 % u pacientov liečených etanerceptom alebo infiximabom oproti tým, ktorí nedostávali tieto lieky.<sup>11</sup>

Fleischmann a spol.<sup>4</sup> poukázali na to, že dlhodobé použitie etanerceptu pri zápalových reumatických chorobách sa neodlišovalo z hľadiska výskytu nežiaducich účinkov, čo sa týka mladších a starších osôb. Celkovo sa vyhodnotilo 3 296 osôb mladších ako 65 rokov a 597 osôb starších ako 65 rokov. U mladších osôb s RA bol výskyt demyelinizujúcich ochorení prítomný, naproti tomu u starších osôb nad 65 rokov sa demyelinizačný proces nevyskytoval. Frekvencia respiračných infekcií bola však vyššia u pacientov mladších ako 65 rokov. Išlo o vyhodnotenie 18 klinických štúdií s RA, 2 so psoriatickou artritídou (PsA) a 2 s ankylozujúcou spondylitídou (AS). Pacienti s RA starší ako 65 rokov tvorili 17,3 %, PsA 5,3 % a AS 1,4 %, frekvencia respiračných infekcií bola však vyššia u pacientov mladších ako 65 rokov. RA, PsA, AS sú choroby, ktoré sú spojené so zvýšenou mortalitou. Predovšetkým ide o choroby kardiovaskulárne, nádorové choroby a infekcie. Skrátenie strednej dĺžky života je v rozsahu 5 – 15 rokov.<sup>11</sup>

V štúdiách Fleischmanna a spol.<sup>4</sup> a Bathona a spol.<sup>1</sup> sa zistilo, že podávanie etanerceptu je bezpečné a jeho podávanie osobám starším ako 65



**Jednoduché použitie** • Aplikácia stlačením jedného tlačidla zjednodušuje podanie lieku Enbrel  
• Vhodný aj pre ľudí s postihnutím alebo ľavákov

**Bezpečnosť** • Bezpečnostný kryt ochraňuje aplikačnú ihlu pred a po podaní lieku  
• Poistný mechanizmus zabraňuje náhodnému, nechcenému podaniu

**Istota** • Zvukový efekt – klik, nezameniteľne označuje začiatok a koniec aplikácie injekčného roztoku  
• Priehľadné okienko v tele pera zaručuje pacientovi možnosť overenia aplikácie celej dávky lieku

Pre pacientov s reumatoidnou artritídou (**RA**), polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (**JIA**), psoriatickou artritídou (**PsA**), ankylozujúcou spondylitídou (**AS**), psoriázou a pediatrickou psoriázou s plakmi (**PsO**).



**MYCLIC**<sup>®</sup>



**SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:** Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie, Enbrel 25 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie, Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Terapeutické

**indikácie:** Reumatoidná artritída, polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, psoriáza s plakmi, pediatricka psoriáza s plakmi.  
**Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Deťi a dospievajúci: Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (vek  $\geq$  4 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke). 10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Pediatricka psoriáza s plakmi (vek  $\geq$  8 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbe TNF antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignity, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach po uvedení lieku na trh u deťi a dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov liečených TNF antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu s Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli deti a dospelí imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukcii antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Používanie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnil sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitída, cystitída, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. Časté: alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, pruritus, horúčka. Benígne a maligne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy): Menej časté: nemelanómový karcinóm kože, zápal dýchovky (uveitída), systémová vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)\*. Zriedkavé: lymfóm, melanóm. Neznáme: leukémia, karcinóm s Merkelových buniek. Veľmi zriedkavé: Periférne demyelinizačné ochorenia (vrátane Guillain-Barreho syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie), autoimunitná hepatitída, sarkoidóza. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C), neuchovávať v mrazničke. **Balenie:** Balenie s 10 mg alebo 25 mg prášku s rozpúšťadlom na injekčný roztok obsahuje: 4 injekčné liekovky, 4 naplnené injekčné striekačky s rozpúšťadlom, 4 alebo 20 injekčných ihlích, 4 adaptéry injekčnej liekovky, 8 alebo 20 alkoholových tampónov. Balenie s 25 mg alebo 50 mg injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke alebo naplnenom pere obsahuje: 4 naplnené injekčné striekačky s injekčným roztokom, 8 alkoholových tampónov a 4 naplnené pera. Pred podaním lieku sa zoznámiť s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. \*Všimnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku.\* **Datum revízie textu:** Jún 2011. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Wyeth Europa Ltd., Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, SL6 0PH, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel.: +421-2-3355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného EMA 29.06.2011.**

[www.reuma.sk](http://www.reuma.sk), [www.psoiaza.sk](http://www.psoiaza.sk)

PFIZER LUXEMBOURG SARL, o.z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava, Tel.: (+421) 2 33 55 55 00, Fax: (+421) 2 33 55 54 99  
[www.pfizer.sk](http://www.pfizer.sk)







rokov sa nejavi ako rizikové. Bathonova práca<sup>1</sup> sa sústredila aj na účinnosť liečby. Výsledky aplikácie etanerceptu u oboch skupín potvrdili, že etanercept a MTX potláča aktivitu RA u oboch skupín, tak v staršej, ako aj v mladšej skupine. V staršej skupine pozitívny účinok liečby pretrvával do 6 rokov. Rádiografická progresia bola nízka v oboch skupinách chorých liečených kombináciou metotrexát a etanercept oproti placebo (MTX), kde sa podal samotný metotrexát.

V ďalších prácach sa autori<sup>1</sup> zamerali na sledovanie bezpečnosti a účinnosti etanerceptu v skupine pacientov s RA z pohľadu rozdelenia pacientov na skupinu starších a mladších. Výsledky ukázali vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov v skupine starších pacientov, ktorý sa však v tejto skupine nelíšil od skupiny na placebo alebo MTX. U starších pacientov sa zaznamenala menej rýchla odpoveď v hodnotách ACR20, ACR50, ACR70. V oboch skupinách však bolo zaznamenané zníženie aktivity ochorenia a zlepšenie funkcií v porovnaní s kontrolnou skupinou. Kombinácia s MTX bola v oboch skupinách účinnejšia ako monoterapia. Účinnosť liečby u starších pacientov pretrvávala v sledovanom období 6 mesiacov, pričom rádiologická progresia sa nelíšila v oboch skupinách a bola menšia pri kombinovanej liečbe v porovnaní s monoterapiou.

Riziko infekcie je nižšie pri preparáte anakinra (anti-IL-1). Na druhej strane, účinnosť tohto biologického agensu na redukciiu príznakov a symptómov a spomalenie rádiografickej progresie je však miernejší ako účinok TNF antagonistov. Výskyt infekcie, ktorý vyžadoval antibakteriálnu terapiu, bol 12 % v placebovej skupine a 16 % pri preparáte anakinra. Anakinra sa nesmie používať s etanerceptom kvôli výskytu vážnych a častých infekcií, pričom incidencia pľúcnych infekcií u pacientov, ktorí dostávajú anakinru, je hlavne u pacientov astmatikov.<sup>2</sup> V SR je anakinra registrovaná až v tomto roku.

Tutuncu a spol.<sup>9</sup> sledovali dve skupiny pacientov s reumatoidnou artritídou – Elderly onset rheumatoid arthritis (EORA) a Young onset rheumatoid arthritis (YORA), pričom použili register amerického konzorcia pre výskum v reumatológii v Severnej Amerike (CORONA). Z 9 381 pacientov s RA bolo 2 101 s EORA. Skupina 2 101 pacientov s EORA sa porovnávala s takým istým počtom 2 101 pacientov s YORA. Medzi oboma formami chorôb sú rozdiely HAQ pri EORA bol 0,30 oproti YORA, kde predstavoval 0,35, citlivosť kĺbov bola pri EORA 3,7 oproti YORA 4,7, opuch kĺbov bol pri EORA 5,3, pri YORA to bolo 5,2. DAS28 bol pri EORA 3,8 oproti YORA 3,6. Hodnotenie celkového skóre choroby pacientov bolo pri EORA 29,1, naproti tomu pri YORA to bolo 30,9. Hodnotenie aktivity choroby lekárom bolo pri EORA 24,9 oproti hodnoteniu pri YORA 26,3. Hodnotenie bolesti pacientom na vizuálnej analógovej škále bolo 31,4 EORA oproti 34,4 YORA. Priemerná dávka MTX pri EORA bola vyššia ako pri YORA. Percento pacientov, ktorí boli liečení viacerými DMARDs, bolo nižšie pri EORA (DMARD 30,9 %), alebo biologickými prostriedkami (25 %), pri YORA to bolo (DMARDs 40,5 %, biologické prostriedky 33 %). Rozdiel bol štatisticky preukázaný ( $p < 0,001$ ). U pacientov, ktorým sa aplikoval prednizón, bol častejší pri EORA (41 %), ako pri YORA (37,64 %  $p < 0,05$ ).

Minimálne rozdiely z hľadiska toxického účinku boli medzi oboma skupinami. Na druhej strane, toxické účinky boli častejšie z hľadiska MTX pri YORA. Z MTX toxicity sa pozorovalo poškodenie pečene (34 chorých), pľúcne poškodenie (17 chorých), nauzea (15 chorých), hematologické zmeny (15 chorých), alopecia (7 chorých), dyspepsia (7 chorých), raš (4 chorí), hnačka (4 chorí), peptický vred (1 chorý). Pritom použitie MTX pri EORA bolo častejšie 63,9 %, oproti 59,6 % pri YORA ( $p < 01$ ). Pacienti s EORA mali častejšie monoterapiu biologickej liečby bez kombinácie s inými DMARDs.

Komorbidity bola častejšia pri EORA ako pri YORA. Postihnutie koronárnych artérií bolo 8,9 % oproti 3,7 %, infarkt myokardu bol 5,9 %



oproti 3,0 %, hypertenzia sa vyskytla v 41,7 % oproti 27,4 %, náhla cievna príhoda bola 3,8 % oproti 1,4 %.

Autori použili regresnú analýzu použitia MTX, viacerých DMARDs a biologických liekov. Pri EORA to bol nízky HAQ, citlivosť kĺbov, opuch kĺbov a pacientovo hodnotenie aktivity korelovalo s podávaním MTX. Naproti tomu pri YORA to boli vysoké hodnoty HAQ, DAS28, citlivosť kĺbov, opuch kĺbov, hodnotenie aktivity lekárom a pacientom, použitie prednizónu a biologickej liečby. Pri YORA kombinácia prednizónu s mnohopočetnými DMARDs korelovala s vysokou hodnotou HAQ, DAS28, citlivosťou kĺbov, opuchom kĺbov – hodnotenie aktivity ochorenia pacientom.

Z hľadiska komorbidity sa ukázalo, že jedine hypertenzia má negatívnu prediktívnu hodnotu pre použitie biologických prostriedkov a prednizónu. Pritomnosť iných faktorov komorbidity nemalo vplyv na výber terapie.

Hoci MTX sa častejšie používal pri EORA, dávka lieku bola podstatne nižšia (priemer 11,96 mg), ako pri YORA 16,25 mg. Dávka MTX korelovala s váhou, citlivosťou a použitím prednizónu.<sup>9</sup>

V zaujímavej práci z reálneho života<sup>3</sup> bolo sledovaných 295 pacientov s RA na biologickej liečbe anti-TNF rozdelených podľa veku, z toho 190 pacientov vo veku 17–65 rokov a 105 pacientov vo veku nad 65 rokov. V tomto sledovaní sa nedokázal rozdiel v zmenách DAS28, DAS44, SDAI. HAQ sa menej zlepšil u pacientov starších ako mladších ( $p < 0,05$ ) a bol zaznamenaný menší pokles CRP ( $p < 0,05$ ) u starších pacientov. Počas 2 rokov bola liečba prerušená u 38,05 % pacientov vo veku od 17 do 65 rokov a u 38,95 % pacientov nad 65 rokov. Nevyskytli sa signifikantné rozdiely ( $p < 0,05$ ) pri prerušení liečby medzi oboma skupinami z dôvodu straty účinnosti (11,42 % vs. 20,52 %), závažných nežiaducich účinkov (25,67 % vs. 17,54 %), dobrovoľného prerušenia liečby alebo z dôvodu prerušenia pre remisiu (0,95 % vs. 1 %).

Autori Villa-Blanco a Calvo-Alén<sup>10</sup> na základe svojho výskumu odporúčajú u pacientov s EORA použitie rovnakých terapeutických postupov ako u mladších pacientov, so zohľadnením komorbidity a toxicity liekov. Neexistujú špeciálne kontraindikácie pre použitie DMARD a biologických liekov u pacientov vyššieho veku.

Na biologickú liečbu u starších pacientov sa zamerali aj talianski autori<sup>6</sup>, ktorí sledovali aplikáciu biologickej liečby u pacientov s RA, PsA a AS nad 65 rokov v reálnom živote. Táto retrospektívna štúdia bola zameraná na bezpečnostný profil etanerceptu, adalimumabu a infliximabu. Bolo dokázané, že aplikácia uvedených liekov je bezpečnou možnosťou ako dosiahnuť terapeutický úspech a zlepšenie kvality života. Dodržiavanie platných zásad pri skrýningu pacientov na biologickú liečbu minimalizuje riziko závažných nežiaducich účinkov.

Köller a spol.<sup>5</sup> sledovali 2 lieky – adalimumab a infliximab. Išlo o spracovanie údajov z dvoch randomizovaných, kontrolovaných dvojito sle-



pých klinických štúdií u 1 236 pacientov s včasnou RA liečených adalimumabom alebo infliximabom + MTX alebo MTX samostatne, pričom na kombinácii TNF + MTX bolo 788 pacientov a na MTX monoterapii 448 pacientov. Autori dokázali, že účinnosť MTX bola rovnaká vo všetkých skupinách (kompozitné indexy, fyzické funkcie, RTG progresia). Efekt anti-TNF inhibítorov + MTX bol rovnaký vo všetkých skupinách, pričom kombinácia bola vždy účinnejšia ako monoterapia MTX. V skupine najstarších pacientov (61 – 82 rokov, skupina tvorila 10 % súboru) sa dosiahol rovnaký efekt liečby ako v ostatných skupinách.

V súčasnosti už bolo publikovaných niekoľko prác venovaných možnostiam liečby RA v staršom veku. Jednou z nich je napríklad práca japonských autorov,<sup>8</sup> podľa ktorej nárast počtu starších ľudí s RA je paradoxne aj dôsledkom vývoja nových liečebných postupov. Dokumentovaný je aj samotný vyšší výskyt začiatku RA vo vyššom veku (EO-RA – definovaný so začiatkom po 60. roku). V tejto práci sa ukázalo, že v skupine starších pacientov sa kombinovaná liečba a biologické lieky aplikujú veľmi opatrne. Prílišná opatrnosť však môže viesť k nesprávnej a nedostatočnej terapii. U pacientov s EORA je dokumentované častejšie používanie kortikoidov a menej časté používanie kombinácii DMARD a biologickej liečby. Časť pacientov nedostáva adekvátnu liečbu v čase začiatku, keď je ochorenie aktívne a rýchlo dochádza k rozvoju deštrukcií. Podľa autorov by mali byť pacienti s EORA namiesto kortikoidmi adekvátne liečení použitím DMARD i biologickej liečby.

V ďalšej japonskej štúdií<sup>7</sup> bolo sledovaných 969 pacientov s RA. Ukázalo sa, že starší pacienti dostávali menej DMARD, menšie percento dostávalo metotrexát (MTX), pričom priemerné dávky MTX boli nižšie. Starší pacienti menej často dostávali biologické lieky a boli nedostatočne liečení i napriek dôkazom o nedostatočnej kontrole, čo sa tiež môže podieľať na častejšom výskyte komplikácií tohto ochorenia.

Každoročne sa uskutoční vo svete niekoľko desiatok randomizovaných klinických štúdií s cieľom sledovať účinnosť a bezpečnosť nových liekov. Tieto štúdie však sledujú starostlivo vybrané kohorty pacientov, a preto sa ich výsledky niekedy nedajú dosť dobre aplikovať na širšiu populáciu. V skutočnosti by väčšina pacientov navštevujúcich lekára kritéria vstupu do randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie nespĺnila. Napríklad pri zaradovaní do štúdií sú exklúznymi kritériami vyradení pacienti s komorbiditami, čo je zároveň väčšina pacientov vo vyššom veku. Údaje o účinnosti a hlavne bezpečnosti zo štúdií preto nemôžu byť paušálne prenášané do každodennej praxe. Veľký význam pre sledovanie starších pacientov v reálnom živote majú preto registre pacientov na biologickej liečbe. Jedným z nich je napríklad tzv. Swiss Clinical Quality Management program for RA – SCQM-RA, ktorý od januára 1997 do novembra 2005 obsahoval údaje o 1571 pacientoch, z toho 334 pacientov malo viac ako 65 rokov. Z tohto registra vyplynulo, že v skupine starších pacientov bolo viac séropozitívnych (89 % vs 79 %), ochorenie trvalo dlhšie (14,3 vs 11,5 roka), viac pacientov dostávalo glukokortikoidy (60 % vs 49 %), častejšie im bol aplikovaný sulfasalazín (7,6 % vs 3,3 %), menej pacientov bolo na MTX (35,2 % vs 42 %). Medián zotrvania na biologickej liečbe bol rovnaký u oboch skupín a pokles DAS28 sa nelíšil u oboch skupín (hodnotený za 6, 12 a 24 mesiacov), i keď menšie percento starších pacientov dosiahlo dobrú EULAR odpoveď (7,2 % vs 11,2 %). Stredná EULAR odpoveď sa nelíšila u oboch skupín (32 % vs 37 %). Zmeny HAQ boli výraznejšie v skupine mladších, avšak po vyňatí pacientov nad 75 rokov neboli prítomné rozdiely. V skupine starších pacientov bol častejší výskyt nádorov (2 vs. 0). Infekcie neboli častejšie v skupine starších pacientov a alergické reakcie sa častejšie zjavovali v skupine mladších pacientov (10,7 % vs. 20 %).

Ďalšie práce navyše dokázali ďalšie benefity biologickej liečby u starších pacientov. Jedným z nich bol dôkaz pozitívneho efektu anti-TNF

terapie na lipidy zmenou antioxidantnej kapacity HDL-C, čo môže byť klinicky relevantné, s dokumentovaným protektívnym efektom anti-TNF liečby na kardiovaskulárnu morbiditu. V inej štúdií bolo dokázané, že liečba etanerceptom vedie k významnému a pretrvávajúcemu poklesu pomeru apoB/apoA-I u pacientov s dobrou a strednou EULAR odpoveďou na etanercept. Toto môže mať pozitívny efekt na kardiovaskulárne riziko u týchto pacientov. Nové poznatky poukazujú na možnú úlohu vysokých hladín TNF- $\alpha$  v patogenéze Alzheimerovej choroby. RA sama akceleruje aterosklerózu a zvyšuje riziko. Prevalencia kognitívneho zlepšenia u pacientov s RA je pritom vyššia ako u ostatných pacientov.

## LITERATÚRA

1. Bathon, J.M., Fleischmann, R.M., Van der Heijde, D.M. et al.: Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 33, 2006, č. 2, s. 234-242.
2. Bresnihan, B., Alvaro-Garcia, J.M., Cobby, M. et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*, 41, 1998, s. 2196-3004.
3. Filippini, M., Bazzani, C., Zingarelli, S. et al.: Anti-TNF-alpha agents in elderly patients with rheumatoid arthritis: a study of a group of 105 over sixty five years old patients. *Reumatismo*, 60, 2008, č. 1, s. 41-49.
4. Fleischmann, R., Baumgartner, S.W., Weisman, M.H. et al.: Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 65, 2006, s. 379-478.
5. Köller, M.D., Aletaha, D., Funovits, J. et al.: Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate and TNF inhibitors compared with younger patients. *Rheumatology*, 48, 2009, s. 1575-1580.
6. Migliore, A., Bizzi, E., Laganá, B. et al.: The safety of anti-TNF agents in the elderly. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 22, 2009, č. 2, s. 415-426.
7. Ogasawara, M., Tamura, N., Onuma, S. et al.: Observational cross-sectional study revealing less aggressive treatment in japanese elderly than nonelderly patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*, 16, 2010, č. 8, s. 370-374.
8. Onishi, S., Iwamoto, M., Minota, S.: Management of elderly-onset rheumatoid arthritis. *Jpn J Clin Immunol*, 33, 2010, č. 1, s. 1-7.
9. Tutuncu, Z., Reed, G., Kremer, J. et al.: Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*, 65, 2006, s. 1226-1229.
10. Villa-Blanco, J.I., Calvo-Alén, J.: Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging*, 26, 2009, č. 9, s. 739-750.
11. Wolfe, F., Michaud, K.: Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*, 116, 2004, s. 305-311.

# SÚČASNÉ MOŽNOSTI LIEČBY POSTMENOPAUZÁLNEJ OSTEOPORÓZY

MUDr. Daniel Čierny, prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

V. interná klinika LFUK a UN Bratislava

***Osteoporózu môžeme podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) charakterizovať ako metabolické ochorenie skeletu vyznačujúce sa nízkou kostnou denzitou a poruchami kostnej mikroarchitektoniky, s následným zvýšením kostnej fragility a rizikom zlomenín.<sup>1</sup>***

Toto ochorenie predstavuje závažný medicínsky a medicínsko-ekonomický problém súčasnosti. Registrujeme kontinuálny vzostup počtu novodiagnostikovaných prípadov osteoporózy, vrátane ich komplikácií. Na tejto skutočnosti sa spolupodieľa zlepšenie diagnostických možností, ako aj predĺženie dĺžky života populácie, najmä vo vyspelých krajinách. Predpokladá sa, že osteoporózou trpí celosvetovo okolo dvesto miliónov ľudí. V Európe a v USA sa odhaduje 30% výskyt osteoporózy medzi postmenopauzálnymi ženami. Komplikácie osteoporózy, najmä osteoporotické fraktúry, predstavujú závažný rizikový faktor pre nasledujúce vertebrálne i nevertebrálne fraktúry.<sup>2</sup>

Včasná diagnóza a správne zhodnotenie rizikového profilu pacienta hrá kľúčovú úlohu v rozhodovaní o začatí liečby. Individuálny výber terapie má zásadný význam pre dobrú kompliance a dosiahnutie požadovaného efektu na redukcii rizika vzniku zlomenín. Skôr ako rozhodneme čím liečiť, treba zvážiť a u každého pacienta individuálne posúdiť, či je indikované nasadenie antiporotickéj terapie, alebo či stačia preventívne opatrenia s úpravou životného štýlu, odstránením rizikových faktorov a monitorovaním dynamiky zmien kostnej denzity.

## PREVENTÍVNE A NEFARMAKOLOGICKÉ OPATRENIA

**Primárna prevencia.** Zmyslom je nadobudnúť čo najväčšie množstvo kostnej hmoty, preto sa tieto opatrenia týkajú hlavne detstva a veku do 30 rokov. Súčasný životný štýl so svojimi stravovacími návykmi a nedostatkom pohybu a fyzickej aktivity zvyšuje riziko vzniku osteoporózy so všetkými jej dôsledkami. Preto by sa na preventívne opatrenia malo myslieť už v mladosti. Hlavnú úlohu hrá primeraná strava s obsahom vápnika, prísun D vitamínu a fyzická aktivita.<sup>3</sup>

**Sekundárna prevencia** sa týka obdobia dospelosti a u žien zvlášť obdobia menopauzy. Cieľom je spomaliť odbúravanie kosti a obmedziť straty kostnej hmoty. Spočíva takisto v primeranom zložení stravy, dostatočnej pohybovej aktivite a prípadnom zvládnutí abúзов (kofeín, nikotín, alkohol).<sup>4</sup>

**Terciárna prevencia** sa týka osôb s už prítomnými komplikáciami osteoporózy. Zmyslom je redukcia rizika následných fraktúr a aspoň udržanie aktuálnej kostnej hmoty. Okrem prostriedkov, spomínaných pri primárnej a sekundárnej prevencii, patrí sem liečba pridružených chorôb a opatrenia na zníženie rizika pádov.<sup>5</sup>

Základným preventívnym a sčasti i liečebným prístupom je zabezpečenie dostatočného prívodu vápnika. V súčasnosti sa intenzívne skúma vzťah medzi suplementáciou kalcium a rizikom kardiovaskulárnej morbidity, vrátane akútnych koronárnych príhod a ischemických cievnych mozgových príhod. Jednotný názor a odporúčania v súčasnosti ne-

existujú. Podľa recentne publikovaných údajov sa pokladá za optimálnu dávka kalcia 500 – 800 mg denne.

Fyzická a pohybová aktivita napomáha stimulácii osteoblastov, vedie k akcelerácii remodelačných procesov, dochádza pri nej k zmenám hladín niektorých hormónov a v neposlednom rade dlhodobo zachovávaná fyzická aktivita a cvičenie vedie k lepšej koordinácii pohybov v starobe, a tým k prevencii pádov. Inaktivita so stratou stimulácie kosti vedie k rýchlejšiemu rozvoju osteoporózy a je jedným z jej rizikových faktorov.

## FARMAKOTERAPIA OSTEOPORÓZY

V súčasnosti sa pri liečbe osteoporózy používa niekoľko liekových skupín. Podľa mechanizmu účinku ich môžeme rozdeliť na lieky potláčajúce odbúravanie kostí, čiže antiresorpčné (bisfosfonáty, kalcitonín, SERMy), na lieky stimulujúce novotvorbu kostí, čiže osteoformačné (parathormón, teriparatid) a lieky s duálnym, osteoformačným i antiresorpčným účinkom (stroncium ranelát). Najnovšou modalitou je použitie monoklonálnej protilátky denosumabu, ktorá zasahuje do systému osteoprotegerín-RANKL-RANK.

## VITAMÍN D

Vitamín D komplexne ovplyvňuje kostný metabolizmus a má esenciálny význam pre správny vývoj skeletu. Jeho nedostatok v detstve má za následok nedostatočný rast a vznik rachitídy. V dospelom veku nedostatok vitamínu D vedie ku vzniku sekundárnej hyperparathyreózy s následnou mobilizáciou vápnika z kostí. Dôsledkom býva vznik osteoporózy alebo osteomalácie, resp. ich kombinácie. V enterocytoch stimuluje absorpciu vápnika a fosforu. V obličkách stimuluje spätnú resorpciu vápnika. V kosti kalcitriol zvyšuje mineralizáciu, ale aj osteoresorpciu. 24,25-dihydroxy vitamín D naproti tomu inhibuje resorpciu kostí, podmienuje PTH. Odporúčané dávky vitamínu D sú podľa odporúčania IOF (International Osteoporosis Foundation) a NOF (National Osteoporosis Foundation) 800 – 1000 IU za deň, či podľa WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agricultural Organization of United Nations) 600 – 800 IU za deň. V roku 2011 boli však v USA publikované odporúčania s dávkami vitamínu D 400 – 600 IU za deň. Možno podávať aj kumulatívne dávky vitamínu D, a to 15 000 – 20 000 IU za týždeň. Využíva sa u pacientov s horšou komplainciou k liečbe.<sup>6</sup>

K dispozícii sú aj aktívne metabolity vitamínu D<sub>3</sub> (alfakalcidol, nevyžadujúci endogénnu hydroxyláciu v pečeni a v obličkách, prípravok AlphaD3). Ide o syntetický 1-OH vitamín D<sub>3</sub>. Jeho účinky spočívajú vo zvýšení intestinálnej absorpcie vápnika, znížení sekrécie parathormónu a v zlepšení mineralizácie kosti. Okrem pozitívneho vplyvu na kosť, využívaného v liečbe osteoporózy, sa popisuje aj zlepšenie svalovej sily, koordinácie chôdze a posturálnej stability, čo vedie k redukcii rizika pádov.



REVOLUČNÁ LIEČBA  
PRE ŽENY  
S POSTMENOPAUZÁLNOU  
OSTEOPORÓZOU

# NOVÁ SILA PROTI ZLOMENINÁM

ZASTAVÍ OSTEOKLASTY SKÔR AKO DOSIAHNU KOŠŤ

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

 **prolia**<sup>®</sup>  
denosumab

SILA PROTI ZLOMENINÁM

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Prolia<sup>®</sup>, 26. máj 2010

## Prolia<sup>®</sup> (denosumab) SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

### Prolia<sup>®</sup> 60 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

**Zloženie:** Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 60 mg denosumabu v 1 ml roztoku (60 mg/ml). Pomocné látky: ľadová kyselina octová, hydroxid sodný (na úpravu pH), sorbitol [E420], polysorbát 20, voda na injekciu. **Indikácie:** Liečba osteoporózy u žien po menopauze, ktoré sú vystavené zvýšenému riziku fraktúr. Prolia<sup>®</sup> významne znižuje riziko vertebrálnych, nevertebrálnych fraktúr a fraktúr bedrového kĺbu. Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti s hormonálnou abláciou u mužov s karcinómom prostaty, ktorí sú vystavení zvýšenému riziku fraktúr. U mužov s karcinómom prostaty, ktorí podstupujú hormonálnu abláciu, Prolia<sup>®</sup> významne znižuje riziko vertebrálnych fraktúr. **Dávkovanie a spôsob podávania:** 60 mg vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie jedenkrát každých 6 mesiacov do stehna, brucha alebo zadnej časti ramena. Pacienti musia užívať primerané doplnky vápnika a vitamínu D. **Kontraindikácie:** hypokalcémia, precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začiatkom liečby sa musí hypokalcémia upraviť primeraným príjmom vápnika a vitamínu D. Pacienti so závažnou

poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pacienti na dialýze sú vystavení vyššiemu riziku rozvoja hypokalcémie. U pacientov s predispozíciou k hypokalcémii sa odporúča klinické sledovanie hladín vápnika. U pacientov liečených Proliou sa môžu objaviť kožné infekcie (predovšetkým celulitída), ktoré majú za následok hospitalizáciu. U pacientov liečených denosumabom alebo bisfosfonátmi bola zaznamenaná osteonekróza čeľuste. Väčšina prípadov sa zaznamenala u pacientov s rakovinou; niektoré prípady sa však objavili u pacientov s osteoporózou. Pred liečbou Proliou u pacientov so súbežnými rizikovými faktormi sa má zvážiť stomatologické vyšetrenie s primeranou preventívnou stomatologickou starostlivosťou. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchý prírodný kaučuk (derivát latexu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú používať Proliu. **Liekové a iné interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. U žien po menopauze s osteoporózou nebola farmakokinetika ani farmakodynamika zmenená predchádzajúcou liečbou alendronátom. **Fertilita, gravidita a laktácia:** **Gravidita:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Prolie u gravidných žien. Prolia<sup>®</sup> sa neodporúča používať u gravidných žien. **Laktácia:** Nie

je známe, či sa denosumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Je potrebné rozhodnúť, či nedojsť alebo nepodávať liečbu Proliou, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre novorodenca/dojča a prínos liečby Proliou pre ženu. **Fertilita:** Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve denosumabu na fertilitu u ľudí. **Nežiaduce účinky:** **Časté:** infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, ischias, katarakty, zápcha, vyrážka, bolesť končatiny. **Menej časté:** divertikulitída, celulitída, infekcia ucha, ekzém. **Zriedkavé:** osteonekróza čeľuste. **Veľmi zriedkavé:** hypokalcémia. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Príliš netraсте. Prolia<sup>®</sup> sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) do 30 dní v pôvodnom obale. Po vybratí z chladničky sa musí Prolia<sup>®</sup> použiť v priebehu 30 dní.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Holandsko.

**Registračné číslo:** EU/1/10/618/003. **Dátum revízie textu:** 26. máj 2010. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku Prolia<sup>®</sup>.

**AMGEN**<sup>®</sup>

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

 GlaxoSmithKline

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



Pri liečbe sa odporúča monitorovanie koncentrácie vápnika a fosfátov v krvi a 24-hodinovej kalcitúrie.<sup>7</sup>

### HORMONÁLNA SUBSTITUČNÁ LIEČBA (HSL)

HSL znižuje rýchlosť kostnej resorpcie a redukuje riziko fraktúr. Dnes, s ohľadom na výsledky viacerých epidemiologických štúdií, ktoré síce potvrdili signifikantný efekt na redukcii vertebrálnych i nonvertebrálnych fraktúr, ale registrovali vzostup kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod, ako aj zvýšený výskyt karcinómov prsníka, je indikovaná na ovplyvnenie klimakterického syndrómu, a nie prevenciu a liečbu osteoporózy. Pred nasadením treba zohľadniť všetky kontraindikácie, ako aj potenciálne riziká tejto liečby. Liečbu spravidla nasadzuje a jej bezpečnosť monitoruje gynekológ.<sup>8</sup>

### SELEKTÍVNE MODULÁTORY ESTROGÉNOVÝCH RECEPTOROV (SERMY)

Ide o skupinu nehormonálnych prípravkov so selektívnym účinkom na alfa a beta estrogénne receptory. Najdôležitejším predstaviteľom tejto skupiny je raloxifén. Má dobre dokumentovaný efekt na redukcii rizika fraktúr v oblasti chrbtice. V štúdiu MORE bolo počas troch rokov dokumentované zníženie relatívneho rizika kompresívnej fraktúry až o 50 % (pri dávke 120 mg raloxifénu) oproti placebo. Raloxifén má pozitívny vplyv na redukcii rizika karcinómu prsníka, preto je vhodný najmä u pacientok s vyšším rizikom tohto ochorenia. Neodporúča sa podávanie tohto lieku u pacientok s klimakterickým syndrómom (môže ho zhoršiť) a rizikom tromboembolickej choroby. Trombogénny potenciál liečby je obdobný ako u estrogénov. Raloxifén sa podáva v dennej dávke 60 mg.<sup>9</sup>

### KALCITONÍN

Patrí k inhibítorom kostnej resorpcie. Jeho nasadenie sa odporúča najmä pri akútnych osteoporotických fraktúrach a stavoch po prekonalných osteoporotických fraktúrach. Lososí kalcitonín je najdlhšie používaným liekom pri osteoporóze. Aplikuje sa formou nazálneho spreja. Táto forma sa stala veľmi obľúbenou pre svoju jednoduchosť, minimum nežiaducich účinkov a výbornú spoluprácu pacienta. Dlhodobá liečba 200 IU kalcitonínu redukuje výskyt vertebrálnych fraktúr o 36 %. Efekt na fraktúry krčka femuru sa zatiaľ nepreukázal. Kalcitonín sa používa s úspechom aj pri liečbe sekundárnej osteoporózy a pri náleze kostných metastáz. Výhodou liečby je silný analgetický efekt a neprítomnosť závažnejších nežiaducich účinkov. V liečbe osteoporózy sa však v súčasnosti uprednostňujú iné liekové skupiny, najmä pre lepšie dokumentovaný efekt liečby.<sup>10</sup>

### BISFOSFONÁTY

K dispozícii sú perorálne prípravky alendronát, rizedronát a ibandronát (ten má aj parenterálnu intravenóznou formu) a k parenterálnej aplikácii zoledronát. Bisfosfonáty patria k najpotentnejším inhibítorom kostnej resorpcie. Ich účinok je založený na inhibícii enzýmu farnesylpyrofosfátsyntázy, ktorý je kľúčovým enzýmom ďalšieho metabolického reťazca, čo v konečnom dôsledku vedie k apoptóze osteoklastov. Pre všetky perorálne bisfosfonáty je charakteristická zlá vstrebateľnosť z GIT-u, ktorá nepresahuje 5 % podanej dávky a klesá, pokiaľ sa liek podáva so stravou. Preto sa odporúča podávať bisfosfonáty nalačno ráno po prebudení a vzhľadom na ich dráždivý vplyv na horný GIT by mal pacient minimálne 30 minút po požití zostať vo vertikálnej polohe. Z nežiaducich účinkov perorálnych bisfosfonátov je v popredí vplyv na sliznicu horného GIT-u v zmysle ezofagitídy, erózií až ulcerácií ezofágu. Preto je potrebné u pacientov, u ktorých je podozrenie na spomínané ochorenia,

prirodne je známy údaj o ich prítomnosti v anamnéze, indikovať bisfosfonáty až po vylúčení závažnejšieho postihnutia tráviaceho traktu, prípadne zväžiť intravenóznou formu podania bisfosfonátov. K ďalším závažným, i keď zriedkavým nežiaducim účinkom bisfosfonátov, patrí osteonekróza čelustných kostí.<sup>11</sup> Treba však spomenúť, že tieto prípady boli popísané najmä pri parenterálnom podaní bisfosfonátov v niekoľkonásobne vyšších dávkach u onkologických pacientov. V poslednom čase sa objavili údaje o tzv. syndróme zmrazenej kosti (frozen bone syndróme). Niektorí experti predpokladajú, že prolongované potlačenie osteoresorpcie pri dlhodobej liečbe bisfosfonátmi môže z dlhodobého hľadiska potlačiť kostnú remodeláciu a zabrániť reštaurovaniu mikrofraktúr, čo má za následok zvýšenú fragilitu a náchylnosť na fraktúry. Boli popísané prípady osôb na dlhodobej liečbe bisfosfonátmi, ktoré utrpeli po minimálnej traume fraktúru femuru, avšak nie v typických lokalitách pre fraktúry pri postmenopauzálnnej osteoporóze. Tieto údaje však vyžadujú ďalšie skúmanie. Z týchto dôvodov nie je jednoznačný názor, respektíve konsenzus k dĺžke liečby bisfosfonátmi. Vo všeobecnosti sa odporúča trvanie 4–5 rokov. Podmienkou liečby bisfosfonátmi je súčasná suplementácia vápnikom a D vitamínom.<sup>12</sup>

Najdlhšie používaným bisfosfonátom v liečbe osteoporózy je alendronát. Jeho efektivita na redukcii vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr bola potvrdená štúdiami. V štúdiách FIT I a FIT II bola dokázaná redukcii relatívneho rizika vertebrálnych fraktúr. Alendronát signifikantne zvyšuje kostnú densitu v sledovaných oblastiach, redukuje kostný obrat a znižuje riziko osteoporotických zlomenín okrem postmenopauzálnych žien aj u mužov a u pacientov užívajúcich dlhodobo glukokortikoidy. V súčasnosti sa preparát podáva týždenne 70 mg per os. Nežiaduce účinky pri liečbe alendronátom nie sú frekventné.<sup>13</sup>

Rizedronát je ďalší potentný bisfosfonát, ktorý má výborne dokumentovanú účinnosť na redukcii rizika osteoporotických vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr (VERT-NA a VERT-MN). Nástup efektu na redukcii fraktúr je rýchly. Rizedronát bol s úspechom použitý i v prevencii a liečbe glukokortikoidnej osteoporózy a osteoporózy u mužov. Dávkovanie je v súčasnosti 35 mg týždenne alebo 75 mg dva dni každý mesiac. Nežiaduce účinky sú porovnateľné s alendronátom.<sup>14</sup>

Ďalším v praxi úspešne používaným bisfosfonátom je ibandronát. Podáva sa 1-krát mesačne alebo i.v. forma 1-krát za 3 mesiace. Ibandronát má potvrdenú účinnosť v znížení redukcii rizika vertebrálnych fraktúr (štúdia BONE) a oproti ostatným anti-resorpčným liekom sú údaje aj o pretrvávaní jeho účinku počas trvania liečby (pri ostatných liekoch s anti-resorpčným účinkom bol popisovaný v priebehu sledovania postupný pokles v účinnosti prevencie vertebrálnych fraktúr).<sup>15</sup>

Zoledronát sa podáva 1-krát ročne vo forme infúzie, čo predstavuje veľmi komfortnú možnosť pre pacienta. Bol dokumentovaný pozitívny vplyv na redukcii vertebrálnych fraktúr symptomatických i asymptomatických a na redukcii nonvertebrálnych fraktúr. Efekt liečby sa prejavuje aj v prípade glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy.<sup>16</sup>

Z nežiaducich účinkov je najčastejšie popisovaný flu-like syndróm prejavujúci sa niekoľko dní po podaní infúzie (teploty, myalgie, artralgie). Vo všeobecnosti je liečba dobre tolerovaná. Pred podaním lieku treba skontrolovať renálne funkcie, nakoľko je pri renálnej insuficiencii podanie kontraindikované.

### PARATHORMÓN, TERIPARATID

Liečba osteoporózy teriparatidom a parathormónom je založená na odlišnom, osteoformačnom efekte a patrí k novším modalitám liečby osteoporózy. Endogénny parathormón sa skladá z reťazca 84 ami-



nokyselín a je hlavným regulátorom kalcio-fosfátového metabolizmu. V obličkách zvyšuje tubulárnu reabsorpciu vápnika a nepriamo účinkuje aj na črevný trakt, kde zlepšuje vstrebávanie vápnika. V kosti reguluje remodeláciu. Intermittentné podávanie (jedenkrát denne) vedie k prechodnému zvýšeniu sérových koncentrácií a preferenčne stimuluje aktivitu osteoblastov, čo vedie k stimulácii kostnej formácie. Anabolické efekty parathormónu spočívajú v náraste kostnej hmoty, zvýšení počtu osteoblastov a zvýšení pevnosti kosti. V klinických štúdiách bol dokumentovaný pozitívny efekt teriparatidu i parathormónu na redukcii rizika vertebrálnych fraktúr i na vzostup BMD. Liek sa aplikuje formou denných subkutánnych injekcií, trvanie liečby je 18 mesiacov. K vedľajším účinkom liečby patrí najmä cefalea, nauzea a hyperkalcémia. V štúdiách so zvieracími modelmi bol popisovaný i vznik osteosarkómu, avšak boli používané vyššie dávky lieku a liečba trvala dlhšie. V prípade ľudí táto komplikácia popísaná nebola. Liečba je však finančne náročná, a preto je rezervovaná pre vybranú skupinu pacientov, ktorí spĺňajú indikačné kritériá.<sup>17</sup>

### STRONCIUM RANELÁT

Stroncium ranelát je prípravok s duálnym, osteoformačným a antiresorpčným efektom, čím sa odlišuje od ostatných liekov, používaných pri liečbe postmenopauzálny osteoporózy. Potlačenie resorpcie kosti sa deje vďaka inhibícii diferenciácie preosteoklastov na osteoklasty spolu so znížením aktivity už zreých osteoklastov. K stimulácii kostnej novotvorby dochádza v dôsledku podpory replikácie preosteoblastov. Výsledkom je tak obnovenie rovnováhy kostného obratu v prospech kostnej formácie. Toto priaznivé ovplyvnenie remodelácie a dosiahnutie uncoupling efektu je sprostredkované jednak vplyvom stroncium na Calcium sensing receptor, ako aj vplyvom na osteoprotegerín a RANK a jeho ligand RANKL. Pozitívny efekt liečby stroncium ranelátom a vplyv na redukcii vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr bol potvrdený viacerými klinickými štúdiami (SOTI, TROPOS). Liek sa užíva v jednej dennej dávke za súčasného užívania vápnika a D vitamínu. K najčastejším nežiaducim účinkom liečby stroncium ranelátom patria dyspeptické ťažkosti prejavujúce sa nauzeou, prípadne hnačkami.<sup>18</sup>

### DENOSUMAB

V súčasnosti sa pozornosť venuje i možnosti využitia biologických prípravkov v liečbe postmenopauzálny osteoporózy. Denosumab je plne humánna monoklonálna protilátka, inhibítor RANKL, čím zasahuje do ďalšej diferenciácie a zrenia osteoklastov a vedie k inhibícii osteoresorpcie. Podľa štúdie DECIDE vykazoval denosumab výraznejší efekt na zlepšenie kostnej denzity a ukazovatele kostného obratu ako alendronát podávaný v týždennej dávke. Išlo však o pacientky s miernou osteoporózou. Tento efekt bol potvrdený i štúdiou STAND. Štúdia FREEDOM preukázala pozitívny vplyv denosumabu na redukcii vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr vrátane fraktúr proximálneho femuru. Liečba prebieha vo forme subkutánnych injekcií, podávaných v polročných intervaloch. Liek je dobre tolerovaný. Jedným z najčastejších nežiaducich účinkov bol popisovaný vznik celulitídy v miestach aplikácie.<sup>19</sup>

### HODNOTENIE ÚČINNOSTI LIEČBY

Dispenzarizácia a pravidelné sledovanie je neodmysliteľnou súčasťou manažmentu pacienta s osteoporózou. Periodické klinické kontroly (vrátane kontroly výšky, hodnotenie rizikových faktorov, nových zlomenín a prípadne bočného RTG snímky chrbtice pri akútnej a neustupujúcej bolesti chrbta) prispievajú k odhaleniu prípadných nežiaducich účinkov liečby, k posúdeniu kompliance a k záchytu prípadných nových komplikácií. Biochemické vyšetrenie markerov kostného obratu je vhodné kontrolovať cca 3 mesiace po nasadení liečby a potom každých

6 mesiacov. Pokles markerov kostného obratu o cca 40 – 70 % podľa typu antiresorpčnej liečby je signálom efektivity terapie a dobrej compliance pacienta (209). Pri liečbe teriparatidom a parathormónom sa očakáva akcelerácia kostného obratu. Pri indikácii kontrolného denzitometrického vyšetrenia treba zväžiť predpokladanú rýchlosť kostného úbytku za rok a chybu reprodukovateľnosti merania použitého denzitometra.<sup>20</sup>

## ZÁVER

Terapeutické možnosti osteoporózy sa neustále rozširujú, skúmajú sa nové liečebné postupy, vyvíjajú sa lieky s novými mechanizmami účinku. Preto je v súčasnosti dostatok možností, aby sme adekvátnymi preventívnymi a liečebnými opatreniami mohli znížiť riziko vzniku osteoporózy, jej komplikácií a zlepšiť kvalitu života pacientov.

## LITERATÚRA:

- Rizzoli R. Atlas of postmenopausal osteoporosis, 3rd edition. Current Medicine Group, London, 2010, 1-31.
- Dennison E, Cole Z, Cooper C. Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 456-461.
- Loomba-Albrecht LA, Styne DM. Effect of puberty on body composition. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(1):10-5
- Sunycz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(4):827-36.
- Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008; 56 (5): 935–41.
- Jackuliak P, Killinger Z, Payer J. Farmakoterapia osteoporózy. *Klimakterická medicína* 2011; 16:7-13.
- Čierny D, Killinger Z, Payer J. Farmakologická liečba osteoporózy. *Via pract* 2008;5(11):462-464.
- Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. *BMC Womens Health.* 2008 27;8:22.
- Rosa J, Vanuga P, Payer J. Raloxifene in clinical practice. Results of the non-interventional study CORAL (COmpliance with RALoxifene). *Vnitr Lek* 2008; 54: 217-219, 221-224.
- Arnala I, Saastamoinen J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone* 1996; 18:629-632.
- Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2010 18;363(21):2027-35.
- Payer J, Čierny D, Killinger Z, Šulková I, Behuliak M, Celec P. Preferences of patients with postmenopausal osteoporosis treated with bisphosphonates – the VIVA II study. *JIMR* 2009;37:1225-1229.
- Rovenský J, Masaryk P, Stančíková M et al. Prediction of changes in bone density during alendronate treatment in postmenopausal women. *Vnitr Lek.* 2002;48(10):943-7.
- Casadei K, Becker C. Once-monthly risedronate for postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health.* 2010; 9:1-9.
- Reginster JY, Neuprez A, Bruyere O. Ibandronate in profile: drug characteristic and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4 (7): 941-951.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-1822.
- Čierny D, Killinger Z, Payer J. Postavenie teriparatidu a intaktného parathormónu v liečbe osteoporózy, *Slovenský lekár* 2007; 17(31):226-230.
- Killinger Z, Čierny D, Payer J. Stroncium ranelát v liečbe postmenopauzálny Osteoporózy. *Via Practica* 2007; 4:185-188.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adams S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 20;361(8):756-65.
- Lewiecki EM, Watts NB. New Guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *South Med J* 2009;102(2):175-9.



# SÚČASNÉ MOŽNOSTI V LIEČBE INKONTINENCIE

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

***Nechcený a vôľou neovládateľný unik moču (z lat. in – zápor; contineo – držať pohromade) je symptóm, ktorý postihuje takmer polovicu žien v bežnej populácii. Príčiny takého stavu však môžu byť veľmi rozmanité, a preto až dôkladne vykonané klinické vyšetrenie je schopné objaviť príčinu.***

V súvislosti s organickými príčinami treba spomenúť vrodené vývojové chyby, operácie alebo úrazy malej panvy alebo chrbtice, neurologické ochorenia – skleróza multiplex, poliomyelitis, infekcie alebo degeneratívne stavy spojené so starnutím organizmu. Inkontinencia sa môže takisto objaviť ako sprievodný jav pri tehotenstve, príp. po pôrode, a to ako dôsledok zmenených anatomických pomerov v malej panve.

## EPIDEMIOLOGIA

Z bežnej klinickej praxe vieme, že inkontinencia postihuje oveľa častejšie ženy ako mužov (asi 85 % z celkového počtu), čo je prirodzene dané rozdielnymi anatomickými pomermi u oboch pohlaví. V štatistikách sa uvádza, že s poruchami inkontinencie má vlastnú skúsenosť každá štvrtá žena staršia ako 18 rokov. Problém je taktiež veľmi aktuálny u pacientov v domácej starostlivosti (*home care*), kde tento sprievodný príznak postihuje až polovicu z nich, a to veľmi často i spolu s inkontinenciou stolice. Problematika inkontinencie presahuje hranice všetkých krajín a postihuje pacientov všetkých vekových kategórií. Údaje NAFC (*National Association For Continence*) uvádzajú, že len v Spojených štátoch má s problémom prechodnej alebo chronickej inkontinencie skúsenosť asi 25 miliónov obyvateľov. Vzhľadom na podobný životný štýl možno analogickú prevalenciu inkontinencie očakávať aj na Slovensku.

## ROZDELENIE

Inkontinenciu delíme do niekoľkých kategórií v závislosti od jej etiopatogenézy: na inkontinenciu stresovú (únik moču v dôsledku náhleho zvýšenia tlaku v brušnej dutine pri fyzickej námahe, kašli, smiechu a kýchaní), urgentnú (unik moču následkom nedostatku koordinácie impulzov mozgu a činnosti močového mechúra, keď dochádza k silnému a náhlemu nutkaniu na močenie), z pretekania (pozdolné unikanie moču pri prepĺnenom močovým mechúre – ischuria paradoxa – pri zúžení močovej trubice) a zmiešanú (kombinácia urgentnej a stresovej). Podľa intenzity močových strát sa inkontinencia delí na tri stupne: I. stupeň (50 – 100 ml/4 h) II. stupeň (100 – 200 ml/4 h), III. stupeň (>200 ml/4 h). Zaradenie do skupiny taktiež závisí od frekvencie, prípadne kontinuity úniku moču. V prípade I. stupňa moč uniká len pri náhlom zvýšení intraabdominálneho tlaku (kýchanie, kašeľ, smiech, dvíhanie ťažkých predmetov). Pri II. stupni moč uniká pri zmene polohy, behu, chôdzi a pod. a pri III. stupni moč odteká prakticky kontinuálne. Dôležitým faktorom, ktorý pacientov zvlášť obťažuje, je aj fyzický diskomfort a zaiste nemalá psychická záťaž. To je príčina, pre ktorú sa pacienti často zbytočne dostávajú do sociálnej izolácie, a snažia sa vyhľadávať aj menej rizikové zamestnanie, čo je z hľadiska súčasných terapeutických možností a ľahkej dostupnosti zdravotných pomôcok do istej miery neopodstatnené. Ako sme už spomenuli, problémy s udržaním moču nepostihujú len seniorov a pacientov po úraze spojenom s postihnutím inervácie močového mechúra a uretry. Stretávame sa s nimi aj u malých detí. Z rôznych štatistík vyplýva, že asi 10 % detí starších ako 5 rokov, prípadne 1 % adolescentov nad 16 rokov má problémy s kontinenciou. Práve v tejto vekovej kategórii sa pomočovanie (najmä v noci – *enuresis nocturna*) vníma ako veľmi trápne a ponížujúce, a to nielen pre samotné dieťa, žiaľ, často i pre rodičov, ktorí sa hanbia a váhajú s vyhľadaním odbornej pomoci.

## DIAGNOSTIKA

Ako pri iných klinických diagnózach aj v tomto prípade je na prvom mieste dôkladne vykonaná anamnéza so zameraním na vyvolávajúce faktory, príp. situáciu, intenzitu úniku moču, sprievodné prejavy (pálenie, rezanie pri močení a pod.) a i. Treba spomenúť aj objektívne zistenie kvality života – napr. pomocou dotazníka QOL (*quality of life*). Zvyčajne nasleduje základné fyzikálne vyšetrenie zamerané na inšpekciu vonkajšieho ústia uretry a jej blízkeho okolia (stav hrádze, jazvy po epiziotómiách, ruptúry a pod.), sondáž uretry (zistenie prípadných striktúr, zistenie kontrakčnej schopnosti svaloviny panvového dna a nakoniec aj neurologické vyšetrenie zamerané na perineálne a perianálne vnímanie v oblasti S2-S5. K dispozícii je aj niekoľko diagnostických testov (Marshalllov, Q-tip, Pad-weight a i.), špecifických laboratórnych a endoskopických vyšetrení, alebo zisťovanie hodnoty tlaku, pri ktorom uniká moč z uretry (tzv. *leak point pressure*). Na záver treba spomenúť zobrazovacie a urodynamické vyšetrovacie metódy (cystometria, uretrálny tlakový profil, uroflowmetria alebo elektromyografia), uretrálnu elektrickú vodivosť a sledovanie latencie reflexov alebo evokovaných potenciálov.

## REHABILITAČNÁ LIEČBA A ELEKTROLIEČBA

Liečba močovej inkontinencie je značne komplexná a veľmi často spada do rúk viacerých odborníkov s rôznou špecializáciou (najmä urológie, gynekológie, fyzioterapie, psychológie a pod.). Veľmi obľúbené a odporúčané, najmä v začiatkových štádiách, príp. pri ľahších formách inkontinencie, sú rôzne rehabilitačné cvičenia zamerané na posilnenie panvového dna. Zrejme najčastejšie sa v tejto súvislosti spomínajú tzv. Kegelove cviky. Ich autorom, po ktorom boli aj pomenované, je lekár Arnold Kegel. Základným princípom týchto cvikov je striedavé zatínanie a uvoľňovanie (rýchlo alebo pomaly v intervaloch 5 – 10 sekúnd) panvových svalov za účelom obnovenie ich prirodzeného tonusu. Okrem porúch kontinencie sa tieto cviky odporúčajú ženám s hroziacim prolapsom pošvy alebo maternice. Okrem štandardnej gymnastiky panvového dna možno vyskúšať rôzne vaginálne kónusy posilňujúce svalovinu. Analogicky pracujú aj elektródy dočasne umiestnené v pošve alebo konečníku stimulujúce svalové vlákna vo svojom okolí. Takáto stimulácia tak môže stabilizovať hyperaktívnu svalovinu a zároveň stimulovať kontrakciu hladkých svalových buniek močovej rúry. Preto ju možno použiť pri stresovej a urgentnej inkontinencii. Veľmi blízka predchádzajúcim metódam je aj metóda biofeedbacku, ktorá spočíva v zázname kontrakcií močového mechúra a uretry, ktorá pacientovi uľahčí ich cieľnú voľnú kontrolu, prípadne oznámi, že treba navštíviť toaletu, lebo čoskoro bude celkom určite nasledovať samovoľný unik moču.

## MEDIKAMENTÓZNA LIEČBA

Stresová inkontinencia je obvyčajne dôsledkom pozmenených anatomických pomerov v malej panve, a preto sú možnosti jej medikamentózneho ovplyvnenia veľmi obmedzené. Napriek tomu však treba poukázať na úplne zásadný význam alfa1-sympatomimetík (v močovom ústrojenstve človeka prevažujú receptory typu alfa1A) zvyšujúcich intauretrálny

# Seni Active

BUĎTE AKTÍVNI KAŽDÝ DEŇ

# seni

SENI ACTIVE – priedušné elastické  
absorpčné navliekacie nohavičky

PREMIUM Quality

## DISKRÉTNOSŤ

podobajú sa bežnej spodnej bielizni, sú diskkrétne a pohodlné

## JEDNODUCHÉ NASADZOVANIE

bočné švy, ktoré stačí roztrhnúť, zabezpečujú ľahké vyzliekanie

## PRE AKTÍVNYCH

odporúčajú sa najmä tým, ktorí vedú aktívny život a zapájajú sa do rôznych pohybových aktivít



pokožka môže voľne dýchať



prevencia vzniku nepríjemného zápachu

latex free

minimalizácia rizika podráždenia pokožky



pocit sucha



## TERAZ V NOVÝCH BALENIACH!

UPOZORNENIE: Zmena v rozmeroch obvodu pásu!







tlak – ide predovšetkým o efedrín, norfenefrín, midodrín, phenylpropolanolín či methoxamín. Aj keď tieto látky prinášajú pacientom pomerne spoľahlivý účinok, ich užívanie býva spojené s mnohými nežiaducimi účinkami spojenými s ich mechanizmom pôsobenia (najmä cefalea, palpitácia, nevoľnosť, sucho v ústach, trasenie, arytmia, poruchy spánku a pod.). Selektívnejšie pôsobiaci zástupca, midodrín, okrem toho spôsobuje pomerne výrazné zvýšenie systolického tlaku. Súčasná medicína nemá zatiaľ žiaľ k dispozícii žiadne selektívne pôsobiace agonisty receptorov alfa1A, (testované napr. NS-49 či ABT-866 s agonistickým pôsobením na 1A, ale antagonistickým účinkom na podtypoch 1B a 1D alfa-receptorov), a preto treba tento spôsob liečby vnímať spoločne s evidentným rizikom vedľajších reakcií. Je zaujímavé, že účinnosť týchto látok sa takisto sledovala pri ich kombinovaní s estrogénmi, a to pri znížení samovoľného úniku moču a signifikantného subjektívneho zlepšenia. Samotný mechanizmus pôsobenia estrogénov však zostáva prinajmenšom trochu nejasný (možný senzitivizujúci vplyv na alfa-receptory, zvýšenie počtu epiteliálnych buniek v uretre a pod.). Tricyklické antidepresíva pôsobia pozitívne na výtokový odpor v uretre, a okrem toho znižujú kontraktilitu močového mechúra (pravdepodobne inhibíciu spätného vychytávania noradrenalínu na synapsách uretry). Podobne ako sympatomimetiká aj tieto látky sú spojené s nežiaducimi účinkami (predovšetkým sucho v ústach, zápcha, hypotenzia, nejasné videnie, arytmia a i.). Najnovšie sa v tejto indikácii rysuje nová molekula duloxetín, pôsobiaci ako inhibitor spätného vychytávania nielen noradrenalínu, ale zároveň i sérotonínu (účinný tiež ako antidepresívum – jeho hlavná indikácia – a ďalej sa testuje pri liečbe neuropatickej bolesti). Hlavným terapeutickým cieľom pri urgentnom type inkontinencie je obnoviť voľnú kontrolu mikcie cestou ovplyvnenia inervácie. Vzhľadom na hojné zásobenie parasympatickými vláknami je využívanie najmä parasympatolytík, a to so selektivitou k muskarínovým receptorom  $M_3$  a  $M_2$ . Kým receptory  $M_3$  sú dôležité pre fyziologickú kontrakciu močového mechúra, typ  $M_2$  sa uplatňuje najmä pri patologických stavoch. Z týchto látok spomeňme darifenacín, solifenacín, tolterodín, fesoterodín a trospium.

K liečivým prípravkom so zvýrazneným spazmolytickým účinkom patrí oxybutynín a propiverín. Oxybutynín sa začína najnovšie adjustovať aj do náplastevej transdermálnej formy, ktorej aplikácia je spojená s nižším výskytom nežiaducich účinkov (v SR táto forma nie je registrovaná). Podobne ako pri stresovom type inkontinencie môžu sa aj tu podávať tricyklické antidepresíva, pričom najväčšie skúsenosti sú s imipramínom, ktorý okrem synaptických hladín noradrenalínu a sérotonínu pôsobí aj parasympatologicky a sympatomimeticky. Pri oboch typoch inkontinencie (majmä však pri stresovej inkontinencii) je vhodné zapojiť do liečby podávanie estrogénov, ktorých receptory sa nachádzajú nielen v močovej rúre, ale okrem toho aj v trigóne močového mechúra. Na oboch miestach pozitívne ovplyvňujú trofiku a senzitivitu adrenergnych receptorov, a môžu tak významne znižovať frekvenciu močenia, prípadne i dyzurické ťažkosti. Aktuálnou otázkou však stále zostáva zhodnotenie pomeru ich prínosu a rizika vzhľadom na nedávno preukázaný vzťah hormonálnej liečby a zvýšeného rizika karcinómu mliečnej žľazy.

## POMÔCKY PRE KAŽDODENNÚ STAROSTLIVOSŤ

Aj napriek všetkej dostupnej liečbe, či už medikamentóznej, chirurgickej, fyzioterapeutickej a inej, treba dbať o aktuálne pohodlie pacienta, a to nielen psychické, ale aj o jeho pohodlie po stránke telesnej. Treba vedieť pacientovi pomôcť vybrať optimálnu zdravotnú pomôcku (vločky, vložkové plienky, fixačné nohavičky, plienkové nohavičky, absorpčné podložky a i.), ktorá je schopná zachytávať samovoľne unikajúci moč a zároveň ho nebude významnejšie obmedzovať v bežných denných aktivitách. Dôležité je zvoliť nielen pomôcku s vhodným absorpčným potenciálom, ale zároveň takú pomôcku, s ktorou sa bude pacient cítiť maximálne pohodlne, a ktorá bude zachytávať i riedke zložky moču.

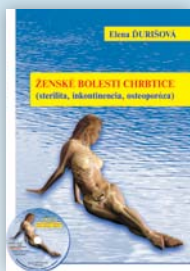
## LITERATÚRA U AUTORA

## ELENA ĎURIŠOVÁ: „ŽENSKÉ BOLESTI CHRBTICE (STERILITA, INKONTINENCIA, OSTEOPORÓZA)“

Každé životné obdobie ženy má svoje úskalía, ktoré sa môžu prejavovať poruchou v oblasti chrbtice a močovo-pohlavných orgánov. Preto je táto publikácia určená ženám bez rozdielu veku. Kniha je rozdelená na 3 časti. V úvode sú informácie o malej panve a jej orgánoch (maternici a močovom mechúre), o svaloch, ktoré ich obklopujú a ovplyvňujú ich polohu a funkciu, o chrbtici, ktorá je osovým orgánom nášho tela. Popisuje sa, že 80 % všetkých bolestí spôsobuje svalová bolesť. Preto správnu pohybovou aktivitou môžeme ovplyvniť i funkciu orgánov pohlavno-močového traktu.

Prvá časť knihy rozoberá problematiku mladej ženy – **sterilitu** – **neplodnosť** (jej možné príčiny a liečbu). Súčasťou kapitoly je i cvičebná zostava podľa Mojžišovej, ktorou možno upraviť svalovú nerovnováhu v panvovej oblasti, nesprávny sklon panvy, a tým aj polohu vnútorných orgánov, uvoľniť a prekrviť orgány malej panvy (vajčníky, maternicu) a zlepšiť ich funkciu.

Druhá časť publikácie sa venuje **inkontinencii** – **nechcenému unikaniu moču**, ktorá trápi 30 – 50 % žien. Popisuje rôzne lieky a špeciálne cvičenie panvového dna „Lúčky“ zameraného na zlepšenie stavu zvieračov, sklonu močového mechúra a močovej trubice, aby posilnené svaly boli dostatočnou oporou, a najmä pri námahe nedochádzalo k mimovoľnému unikaniu moču.



Tretia časť knihy podrobne spracováva problematiku **osteoporózy** – **rednutia kostí**, ktoré je závažným civilizačným ochorením spojeným s bolesťami a rizikom zlomeniny i po najmenšom úraze (hlavne v oblasti stavcov chrbtice, krčku stehnovej kosti, zápästí). Výskyt ochorenia na Slovensku sa odhaduje na 8 % obyvateľstva, t.j. približne 400 000 obyvateľov a je predpoklad nárastu počtu pacientov s osteoporózou i počtu zlomenín na podklade rednutia kostí so závažnými zdravotnými, sociálnymi i ekonomickými dopadmi. Súčasťou knihy je i špeciálna zostava cvičení podľa Ďurišovej, ktorá upravením svalovej nerovnováhy nielen znižuje bolesť v oblasti pohybového aparátu, ale aj zlepšuje kostné parametre. Publikácia je určená pre pacientov i zdravotníkov, venuje sa epidemiológii, diagnostike a komplexnej **liečbe sterility, inkontinencie a osteoporózy** (diétne opatrenia, liečba chemická, nechemické metódy). Je určená ženám od mladého, cez stredný až do vyššieho veku (i keď unikanie moču a rednutie kostí sa môže vyskytnúť aj u žien mladších ročníkov, pričom problematika porúch panvového dna a osteoporózy sa týka i druhého pohlavia – mužov).

CD obsahuje nahraté všetky tri špeciálne cvičebné zostavy (bližšie informácie a predaj: tel./fax: 033 73 01 820, formou SMS: 0949 444 444).

*Autorka MUDr. Elena Ďurišová, špecialistka v reumatológii – osteológii – fyziatrii, balneológii a liečebnej rehabilitácii, je primárkou Reumatologicko-rehabilitačného centra pre liečbu bolesti pohybového aparátu v Hlohovci. Má vzdelanie v akupunktúre i rôznych typoch naturálnej medicíny, prednáša na odborných fórach i laikom najmä problematiku osteoporózy, publikuje v odborných časopisoch. Osteologická ambulancia (v Hlohovci, Trnave a Galante) pod jej vedením vykonáva diagnostiku (celotelovým denzitometrickým prístrojom) a komplexnú liečbu osteoporózy (s využitím liekov chemických i rôznych nechemických metódik).*



# EREKTILNÁ DYSFUNKCIA

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.  
Urologické oddelenie NsP, Skalica

**Erektílňá dysfunkcia (ED) je definovaná ako trvalá, minimálne počas 6 mesiacov trvajúca neschopnosť dosiahnuť a udržať erekciu umožňujúcu uspokojivý pohlavný sexuálny styk.**

V poslednom desaťročí sa významne zlepšili naše poznatky v oblasti erektilnej dysfunkcie. Epidemiologické štúdie dávajú presnejší pohľad na skutočnú prevalenciu a incidenciu mužskej ED v populácii a viac vieme aj o jej rizikových faktoroch. ED je významný medicínsky problém – aj keď ide o benigne ochorenie, ovplyvňuje fyzické aj psychické zdravie, a má významný vplyv (dopad) na kvalitu života nielen postihnutého jedinca, ale aj jeho partnera a celú rodinu. Nedávne epidemiologické štúdie ukazujú, že 5 – 20 % mužov trpí stredne závažnými až závažnými formami ED. Etiopatogenéza ED môže byť rôzna, zahŕňa organické i psychogénne príčiny. Diagnostika i liečba mužov s poruchami erekcie sa riadi bežnými pravidlami, ktoré odporúčajú smernice európskej ako aj americkej urologickej spoločnosti. ED môže často predchádzať klinickej manifestácii ochorenia, ktoré ju spôsobuje. Vysoko účinnou a bezpečnou metódou liečby prvej voľby je pre väčšinu pacientov perorálna farmakoterapia. Inhibitory fosfodiesterázy 5. typu liečia poruchy erekcie v väčšine prípadov. Lekári (najmä praktickí) by sa mali aktívnejšie, systematickejšie venovať vyhľadávaniu nielen pacientov s poruchami erekcie, ale aj tých, ktorí majú zvýšené riziko vzniku ED.

## ETIOLÓGIA A RIZIKOVÉ FAKTORY

Príčiny ED sú vo väčšine (80 %) prípadov organického pôvodu (vaskulogénne, neurogénne, endokrinné, anatomické a pod.), približne v 20 % ide o čisto psychogénnu etiológiu (tab. 1).<sup>1,2,4,7</sup> Psychická nadstavba sa vyskytuje prakticky u všetkých jedincov s ED a problémy ešte zhoršuje. V takých prípadoch hovoríme o sekundárnej psychogénnej príčine. ED má spoločné rizikové faktory s kardiovaskulárnymi chorobami: nedostatok pohybu, obezita, fajčenie, hypercholesterolémia, metabolický syndróm a pod. Celkom nedávno bolo dokázané, že ED nie je markerom subklinického aterosklerotického procesu, ale je prvou, včasnou klinickou manifestáciou systémového postihnutia aterosklerózou.<sup>1,2,4,7,8,9</sup> Dôvody pre toto tvrdenie sú: 1. Rovnako rýchlo prebiehajúci proces aterosklerózy dosiahne klinický význam oveľa skôr v menších artériách penisu v porovnaní s väčšími cievmi na inom mieste v organizme; 2. V cievnom riečisku penisu je väčšie zastúpenie (koncentrácia) endotelových buniek a začínajúca porucha funkcie endotelu sa tak prejaví výraznejším nedostatkom významného neurotransmitera NO (kyslíčnika dusnatého).<sup>1,2,4,7,8,9</sup>

Postoperačnú ED udáva 25 až 75 % mužov, ktorí sa podrobili radikálnej prostatektómii pre karcinóm prostaty.<sup>1,2,4</sup> Riziko vzniku ED po takejto operácii však významne znižujú moderné chirurgické postupy (napr. nervy šetriace zákroky s využitím robotickej techniky) (tab. 1).<sup>1,2,4</sup>

## ÚVOD A DEFINÍCIA

Erekcia je komplexný neurovaskulárny dej, na ktorom sa podieľajú hladké svaly stien arteriol a kavernózneho parenchýmu, nervy, neurotransmitery, venuly, žilové pletene, tunicaalbuginea a tiež priečne pruhované svalstvo perinea. Mužská erektilná dysfunkcia (ED – impotencia) je definovaná ako trvalá (najmenej 6 mesiacov) neschopnosť dosiahnuť a/ alebo udržať erekciu dostatočnú pre uspokojivý pohlavný styk.<sup>1,2</sup> Jednorazové situačné zlyhania alebo tranzitórne poruchy stoporenia penisu nepredstavujú vážny problém a nevyžadujú terapiu.

## EPIDEMIOLOGIA

Erektílňá dysfunkcia (ED) je významný medicínsky problém, ktorý v súčasnosti postihuje približne 5 – 20 % (150 – 300 miliónov) mužov na celom svete.<sup>1,2</sup> Štúdia, ktorá bola urobená v Massachusetts (MMAS – Massachusetts Male Aging Study) v populácii zdravých mužov a zaoberala sa starnutím muža, dokázala, že až 52% mužov vo veku 40 – 70 rokov trpí nejakou formou ED.<sup>3</sup> 17, 2% sledovaných jedincov bolo postihnutých minimálnou ED, 25, 2% ED strednej intenzity a 9, 6% absolútnou (ťažkou) formou ED. Najťažšie formy ED boli prítomné signifikantne častejšie u starších mužov (nad 70 rokov). Na Slovensku je podľa odhadov asi 500 000 mužov postihnutých ED, v Českej republike trpí niektorou formou ED každý druhý muž vo veku od 35 do 65 rokov.<sup>4,5</sup> Zarazajúci je preto údaj, že praktický lekár sa na poruchy erekcie aktívne opýta len 9% svojich pacientov.<sup>6</sup>

Tab. 1: Etiológia a rizikové faktory erektilnej dysfunkcie<sup>1, 2, 4</sup>

PRÍČINY	RIZIKOVÉ FAKTORY/ CHOROBY
CIEVNE (VASKULOGENNE)	– Dysfunkcia endotelu: hypertenzia, fajčenie, hypercholesterolémia, diabetes mellitus – Nedostatok (deficiencia) NO: ateroskleróza, diabetes mellitus, vyšší vek...
	– Venookluzívna dysfunkcia – charakterizovaná venóznou nedostatočnosťou, napriek primeranému prítoku arteriálnej krvi do penisu
NEUROGENNE	Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, cerebrovaskulárna príhoda, skleróza multiplex, poranenie hlavy, nádorové ochorenia, epilepsia vychádzajúca zo spánkovej oblasti, periférna neuropatia (napr. diabetická autonómna neuropatia, deficit vitamínu B <sub>6</sub> pri chronickom alkoholizme)
ENDOKRINNÉ	Metabolický syndróm/hypogonadizmus, hyperprolaktinémia, hyper – alebo hypotyroidizmus, Cushingova choroba...
ANATOMICKÉ	Po operácii prostaty (radikálna operácia/TURP), abdominálna alebo panvová operácia (abdomino-perineálna resekcia, aorto-iliacký bypass...), panvová rádioterapia, úraz/ poranenie miechy, fraktúra penisu, induratio penis plastica (Peyronova choroba), epispádia, hypospádia, mikropenis a pod.
LIEKOVÉ*	Tiazidové diuretiká (spironolaktóny), centrálné účinkujúce lieky (alfametyldopa, rezepín, chlórpromazín, haloperidol, cimetidín, verapamil, kokain, heroín, metadón a pod.)
PSYCHOGENNE	Stres, úzkosť, depresia

NO – kyslíčnik dusnatý (nitric oxide)

TURP – transuretrálna resekcia prostaty

\*dnes je známych viac ako 200 druhov liekov, ktoré môžu negatívne ovplyvniť erekciu



## DIAGNOSTIKA

Diagnostika ED má tieto ciele: 1. Potvrdiť, že postihnutý muž vôbec „trpí“ ED; 2. Zhodnotiť závažnosť (stupeň) ED; 3. Určiť príčinu ED (psychogénny a/alebo organický pôvod, identifikácia rizikových faktorov ED); 4. Rešpektovať želanie pacienta i jeho partnerky. **Prehľad diagnostiky ED je ukázaný v tab. 2.**<sup>1, 2, 4, 7</sup> Pre skrining a orientačné informácie o pacientovi s ED sa v klinickej praxi osvedčili viaceré dotazníky - napr. IIEF (*Interantional Index of Erectile Function*, tab. 3a 10), EHS (*Erectile Hardness Scale*), SHIM (*Sexual Health Inventory of Men*) a pod.<sup>1, 2, 4, 7, 10</sup> Súčasťou **základného (minimálneho) vyšetrenia** pacientov s ED je sexuálna, osobná, psychosociálna a lieková anamnéza, fyzikálne vyšetrenie a základné laboratórne vyšetrenia (schéma 1).<sup>1, 2, 4</sup> **Špeciálne diagnostické testy** sú dnes väčšinou indikované: až po zlyhaní medikamentózne liečby ED a v tzv. *špecifických prípadoch (pacienti s primárnymi erektilnými ťažkosťami na potvrdenie psychogénnych a vylúčenie organických príčin ED; mladí muži s anamnézou úrazu v panvovej alebo perineálnej oblasti, ktorí by mohli mať úžitok z potenciálne kuraatívnej vaskulárnej chirurgie; pacienti s deformitami penisu (napr. Peyronova choroba, kongenitálne zakrivenia pohlavného údu a pod.); jedinci pred implantáciou penilných protéz; na žiadosť pacienta/jeho partnera; pre medicínsko-forenzné dôvody a pod.)*.<sup>1, 2, 4, 7</sup>

## LIEČBA

Liečba ED je zatiaľ stále ešte symptomatická a je indikovaná najmä v prípadoch, keď dochádza k poruche vo viac ako štvrtine pokusov o uskutočnenie pohlavného styku. Na základe bezpečnosti, efektivity a rizika vedľajších účinkov možno rozdeliť terapiu ED do troch skupín (tab. 4).<sup>1, 2, 4, 7, 11, 12</sup>

Pri terapii porúch erekcie sa najčastejšie používajú **preparáty (inhibitory) blokujúce aktivitu enzýmu fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5)** – čím podporujú relaxáciu hladkej svaloviny kavernózných telies penisu a priaznivo ovplyvňujú hemodynamiku erekcie (obr. 1).<sup>1, 2, 4</sup> Dávkovanie, účinnosť, obdobie nástupu a trvanie efektu preparátov **sildenafil (VIAGRA®), tadalafil (CIALIS®) a vardenafil (LEVITRA®)** sú uvedené v tab. 5.<sup>1, 2, 4, 5, 7, 12</sup> I-PDE5 sú účinné v 40 – 80 % v závislosti od etiológie/stupňa („ťažkosti“) ED, ale aj na základe spôsobu hodnotenia ich účinnosti – druh dotazníka a pod. Najnovšie sa s úspechom využíva **dlhodobá, denná aplikácia tadalafilu (CIALIS®) v nízkych dávkach (2, 5 – 5 mg)** u viacerých jedincov s ED (napr. aj s diabetes mellitus) (tab. 5).<sup>1, 2, 5, 12</sup> Park a spol.<sup>13</sup> referovali o sľubných výsledkoch novo vyvinutého selektívneho inhibítora PDE5 **udenafilu**. Najčastejšie vedľajšie účinky pozorova-

né pri aplikácii IPDE5: bolesti hlavy, začervenanie a návaly tepla do tváre, dyspepsia, „plný nos“, menej často myalgie, poruchy zraku (vizuálne problémy). Všetky vedľajšie účinky však nie sú veľmi frekventné, sú skôr mierne a takmer vždy bývajú len prechodného rázu. Rizikové môže byť predpísanie IPDE5 pacientom s: aktívnou koronárnou ischémiou, kongestívnou srdcovou slabosťou a s hranične nízkymi hodnotami krvného tlaku, s hranične nízkym stavom objemovej srdcovej intenzity, s komplikovaným antihypertenzívnym programom pri kombinácii viacerých liekov a pod.<sup>1, 2, 4, 5, 11, 12, 14, 15</sup> **Absolútnou kontraindikáciou** používania IPDE5 je **súčasná aplikácia liekov obsahujúcich nitráty** (nevynímajúc krátkodobo alebo dlhodobo pôsobiace lieky – bez rozdielu).<sup>1, 2, 4, 11, 12</sup>

Sublingválne aplikovaný **apomorfin** v prvom rade zvyšuje normálnu neurologickú stimuláciu sexuálnej reakcie (citlivosti) produkujúca a zvyšujúca prietok v cievnom systéme penisu. Aj pre vedľajšie účinky (nevoľ-

Tab. 2: Diagnostika erektilnej dysfunkcie<sup>1, 2, 4, 7</sup>

1.	Anamnéza (podrobná, dotazníky).
2.	Klinické a fyzikálne vyšetrenie (sekundárne pohlavné znaky, krvný tlak, pulzy na dolných končatinách, vonkajší genitál, digitálne rektálne vyšetrenie – najmä prostaty...).
3.	Laboratórne vyšetrenia (glykémia, lipidy, testosterón, PSA, prolaktín...).
4.	Špeciálne diagnostické testy (vyšetrenie nočných erekcií/NPT, resp. NPTR*; vaskulárne štúdie/intrakavernózne vazoaktívne injekcie, dopplerovské USG vyšetrenie/duplexný ultrazvuk penilných artérií**/ doplnené o kavernózetometriu, resp. kavernózografiu, artériografiu a. pudendalisint...;/ neurologické štúdie/zistenie bulbokavernózných reflexov, vyšetrenie vodivosti nervov...;/ endokrinologické vyšetrenie; špecializované psychodiagnostické zhodnotenie a psychiatrické vyšetrenie a pod.)

PSA – prostatický špecifický antigén

NPT – nočná penilná tumescencia (*Nocturnal Penis Tumescence*)NPTR – rigidita (pevnosť, tuhosť) nočnej penilnej tumescencie (*Nocturnal Penis Tumescence Rigidity*)

\* NPTR by sa mala vykonať najmenej počas dvoch nocí

USG – ultrasonografia

\*\*dopplerovské ultrazvukové meranie (B mode) s využitím 7, 5 MHz sondy počas farmakologicky navodenej erekcie na zistenie priemerov kavernózných artérií a stanovenie rýchlosti prietoku krvi

Tab. 4: Liečba erektilnej dysfunkcie<sup>1, 2, 4, 7, 11, 12</sup>

I. línie:	– Orálna (medikamentózna)/sildenafil*, tadalafil*, vardenafil*, apomorfin, testosterón...
	– Psychosexuálna terapia
	– Vákuový (podtlakový) prístroj
II. línie:	Intrauretrová terapia
	Intrakavernózna injekčná liečba (ICI)
III. línie:	Penilné protézy
	Chirurgická liečba cievnych porúch

\*inhibitory fosfodiesterázy 5. typu

ICI – IntraCorporealInjection

Tab. 3: Dotazník sexuálneho zdravia muža: IIEF – 5 (10)

Zhodnotte obdobie uplynulých 6 mesiacov a pri každej otázke zvolte jednu odpoveď!

Aká je Vaša dôvera v možnosť dosiahnutia a udržania erekcie?	veľmi nízka 1	nízka 2	stredná 3	vysoká 4	úplná 5
Pokiaľ ste dosiahli erekciu, ako často bola dostatočná k pohlavnému styku?	takmer nikdy 1	len ojedinele 2	občas 3	väčšinou 4	takmer vždy 5
Pokiaľ ste dosiahli erekciu, ako ste boli schopný udržať erekciu aj po zavedení penisu do pošvy?	takmer nikdy 1	len ojedinele 2	občas 3	väčšinou 4	takmer vždy 5
Pokiaľ prišlo k pohlavnému styku, ako „ťažké“ bolo udržať erekciu až do Vášho vyvrcholenia – ejakulácie?	mimoriadne „ťažko“ 1	veľmi „ťažko“ 2	„ťažko“ 3	nie veľmi „ťažko“ 4	ľahko 5
Pokiaľ prišlo k pohlavnému styku, ako často bol pre Vás uspokojivý?	takmer nikdy 1	len ojedinele 2	občas 3	väčšinou 4	takmer vždy 5
Pokiaľ je súčet bodov ≤ 21, mohlo by ísť o určitý stupeň erektilnej dysfunkcie (vyhľadajte svojho lekára)	Súčet bodov				

IIEF – International Index of Erectile Function

Klasifikácia stupňa erektilnej dysfunkcie (ED) podľa dotazníka IIEF:

1. stupeň (kompletná ED): ≤ 4 body

2. stupeň (závažná ED): 5 – 10 bodov

3. stupeň (stredne závažná ED): 11 – 14 bodov

4. stupeň (mierna ED): 15 – 20 bodov


**Tab. 5: Perorálne preparáty inhibítorov fosfodiesterázy 5. typu používané v liečbe erektilnej dysfunkcie<sup>1, 2, 4, 5, 7, 12</sup>**

PREPARÁT	Odporúčania na užívanie	Ovplyvnenie absorpcie lieku, „mastným“ jedlom	Najrýchlejší nástup účinku (v minútach)	Čas trvania účinku (v hodinách)
<b>Krátkodobo pôsobiace I-PDE5</b>				
<b>Sildenafil (VIAGRA®)</b> 25, 50, 100 mg tbl.	asi 60 minút pred sexuálnou aktivitou, s jedlom môže prísť k oneskoreniu nástupu efektu	áno	12	4 – 5
<b>Vardenafil (LEVITRA®)</b> 5, 10, 20 mg tbl.	25 – 60 minút pred sexuálnou aktivitou, po „mastnom“ jedle môže byť nástup účinku oddialený	áno	15	4 – 5
<b>Dlhodobo pôsobiace I-PDE5</b>				
<b>Tadalafil (CIALIS®)</b> 10, 20 mg tbl.	30 minút pred sexuálnou aktivitou, nezávisle od jedla	nie	15	24 – 36
<b>Dlhodobo pôsobiace I-PDE5 určené na každodenné užívanie</b>				
<b>Tadalafil (CIALIS®)</b> 5 mg tbl.	5 mg raz denne približne v rovnakom čase (24-hodinový interval)	nie	stále účinný	24 – 36

I-PDE5 – inhibítor fosfodiesterázy 5. typu (inhibitorphosphodiesterase type 5)  
tbl. – tableta

nosť, bolesti hlavy, závraty) sa až tak nevyužíva v liečbe ED ako liečivá zo skupiny IPDE5.<sup>1, 4, 11, 16</sup> Pri **intrauretrovej farmakoterapii** si pacienti zavedú do distálnej časti močovej rúry čapík s vazoaktívnou látkou. Klinické skúšky ukázali, že účinnosť intrauretrálnej farmakoterapie ED je asi 40 % (tab. 6).<sup>1, 2, 4, 12</sup> Na **intrakavernóznú injekčnú liečbu** ED sa odporúča mnoho liekov, buď samostatne, alebo v kombinácii (prostaglandín E1, fentolamín – vazointestinálny polypeptid, fentolamín – papaverín, maxisilitrimix...) (tab. 6).<sup>1, 2, 4, 5, 7, 12</sup> Aplikácia liečiva: tenkou ihlou z boku penisu do kavernózných telies. Priaznivý účinok možno očakávať u 60 – 90 % pacientov. **Androgénna substitučná terapia** (rôzne preparáty testosterónu) je indikovaná u starnúceho muža s dokázaným hypogonadizmom (tzv. syndróm nedostatku testosterónu – TDS – Testosterone Deficiency Syndrome). Často sa kombinuje so súčasťou aplikáciou IPDE5. Absolútne kontraindikácie podávania preparátov testosterónu predstavujú: dokázaný alebo suspektný karcinóm prostaty, karcinóm prsnej žľazy.<sup>1, 2, 4, 5, 7, 12, 16, 17</sup>

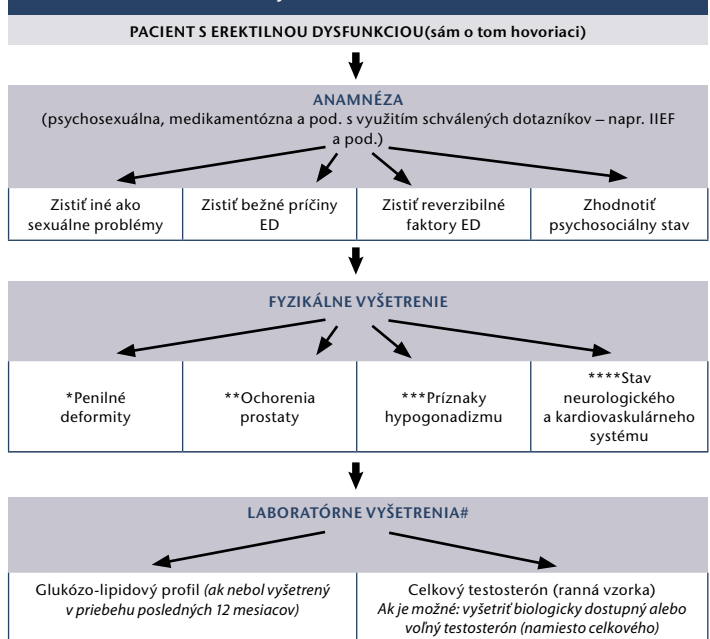
**Psychosexuálna terapia** je indikovaná najmä pri psychogénnych poruchách erekcie, ale aj ako podporná liečba pri organických príčinách ED; tento postup je však náročný na čas a prináša variabilné výsledky. Po **vákuových podtlakových zariadeniach** („vákuové pumpy“) sa dosiahla účinná erekcia u 55% pacientov.<sup>1, 2, 4, 5, 7</sup> Úspech **chirurgickej liečby vaskulárnych porúch** (arteriálna revaskularizácia, ligatúra vén penisu) ovplyvňuje výber pacientov. Optimálnym kandidátom je mladý pacient s poúrazovou poruchou krvného zásobenia penisu. Pacienti so systémovým ochorením ciev nie sú vhodní na **rekonštrukciu ciev penisu**.<sup>1, 2, 4, 5, 7</sup> Implantácia protéz penisu je indikovaná až po zlyhaní všetkých ostatných postupov, lebo predstavuje ireverzibilný postup. Úspech implantácie sa udáva približne v 95 % prípadov. Príčiny neúspechu sú spravidla dôsledkom lokálnej infekcie, alebo mechanického zlyhania aplikovanej protézy.<sup>1, 2, 4, 5, 7</sup>

Súčasný **komplexný pohľad na liečbu erektilnej dysfunkcie** ukazuje schéma 2.<sup>1, 2, 4, 7</sup>

**Tab. 6: Intrakavernózna a intrauretrová medikamentózna liečba erektilnej dysfunkcie<sup>1, 2, 4, 5, 12</sup>**

PREPARÁT	Spôsob účinku	Dávka	Najčastejšie vedľajšie účinky	Interakcie a kontraindikácie
Alprostadil inj. (CAVERJECT®)	Prostaglandín E <sub>1</sub> analóg	5 µg 10 µg 20 µg	hypotenzia, hypertenzia, v mieste injekcie: infekcia, krvácanie, penilný hematóm, fibróza kavernózných telies, priapizmus!	kosáčikovitá anémia, mnohočetný myelóm, leukémia, pacienti s implantovanou penilnou protézou,...
Alprostadil inj. (VIRDAL®, KARON®)	Prostaglandín E <sub>1</sub> analóg	10 µg 20 µg 40 µg		
Intrauretrálny čapík (MUSE®)	Prostaglandín E <sub>1</sub> analóg	250 µg (titrovať odpoveď do < 1 mg)	pálenie močovej rúry, krvácanie z močovej rúry, priapizmus	striktúra uretry, závažné zakrivenie penisu, balanitída, uretritída

E<sub>1</sub> – endotelín 1  
Inj. – injekcia (aplikácia do penisu)  
µg – mikrogram  
mg – miligram

**Schéma 1: Minimálne diagnostické zhodnotenie pacienta s erektilnou dysfunkciou<sup>1, 2, 4</sup>**


IIEF – International Index for Erectile Function (dotazník na zhodnotenie nielen všetkých sexuálnych aspektov – erekcie a orgazmu, sexuálnej túžby, ejakulácie, pohlavného styku a celkovej spokojnosti, ale aj na posúdenie efektu liečby erektilnej dysfunkcie u muža)

ED – erektilná dysfunkcia

\* najmä induratio penis plastica (tzv. Peyronova choroba)

\*\* digitálnym rektálnym vyšetrením (DRV) vylúčiť/potvrdiť benignú hyperpláziu prostaty alebo karcinóm prostaty; DRV by sa malo urobiť u každého muža staršieho ako 50 rokov

\*\*\* prítomnosť malých semenníkov, zmeny v sekundárnych pohlavných znakoch, znížené libido a zmeny náldy

\*\*\*\* minimálne vyšetrenie: krvného tlaku (TK) a pulzovej frekvencie (p); zvýšenú starostlivosť venovať pacientom s dokázanými kardiovaskulárnymi ochoreniami

# ďalšie laboratorné vyšetrenia sú indikované podľa konkrétneho pacienta a zahŕňajú napr. určenie: sérovej hladiny PSA (prostatického špecifického antigénu) na zistenie karcinómu prostaty; prolaktínu, folikuly stimulujúceho hormónu (FSH), prípadne luteinizačného hormónu (LH) pri podozrení na ochorenie hypotalamo-hypofyzárnej oblasti a pod.

**tózna liečba ED (inhibitory PDE5) povzbudila veľké množstvo mužov aktuálne vyhľadať lekársku pomoc. ED môže byť prvým (včasným) príznakom celkovej systémovej (najmä cievnej) choroby.** Preto by nielen urológovia, ale aj všeobecní lekári, internisti a ďalší špecialisti mali venovať podstatne väčšiu pozornosť otázkam sexuálneho zdravia. Až 90% pacientov s ED si želá, aby rozhovor o ich ťažkostiach začal lekár. Minimálne invazívne postupy v diagnostike a liečbe ED umožňujú **lekárom prvej línie** prevziať aktívnu úlohu v „manažmente“ mužov, ktorí majú problémy s erekciou. Napriek všetkej snahe o čo najjednoduchšiu liečbu ED sú skupiny pacientov (napr. ED po poranení miechy,

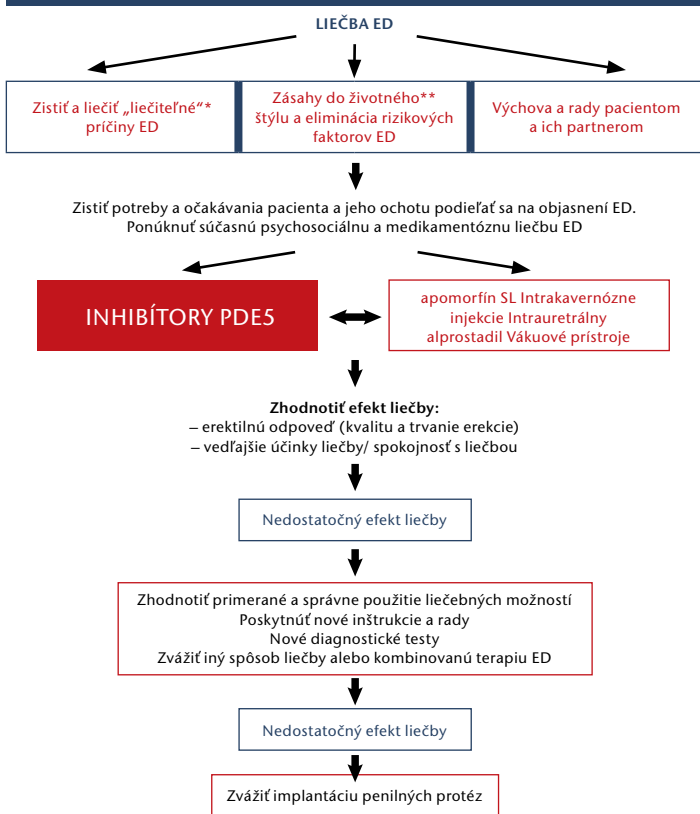
## ZÁVER

Je len potešiteľné, že pokroky v základnom a klinickom výskume za posledných 15 rokov a **nová vysoko účinná a neinvasívna medikamen-**





Schéma 2: Algoritmus liečby erektilnej dysfunkcie<sup>1, 2, 4, 7</sup>



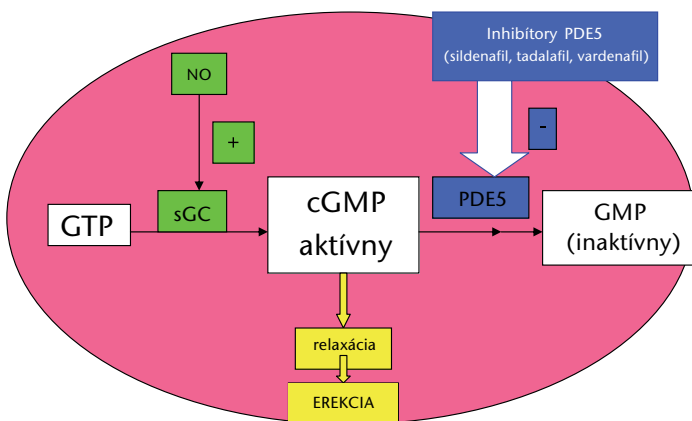
ED – erektilná dysfunkcia  
 \*tzv. liečiteľné príčiny ED: hormonálne abnormality (nedostatok testosterónu v dôsledku primárnej testikulárnej insuficencie, alebo v dôsledku porúch v oblasti hypotalamo-hypofyzárnej); posttraumatická arteriogénna ED u mladých mužov a pod.  
 \*\*pravidelné telesné cvičenie, úbytok hmotnosti, zákaz fajčenia a pod.  
 Inhibitory PDE5 – inhibitory fosfodiesterázy 5. typu  
 Apomorfin SL – sublinguálny apomorfin

alebo po operácii, prípadne po aktinoterapii pre karcinóm prostaty, pacienti s „ťažkým“ diabetom a pod. ), u ktorých základné ochorenie je príčinou nie celkom uspokojivej efektivity súčasných možností terapie ED.<sup>1, 2, 4, 5, 7, 9</sup> **Komplikovanejšie stavy** vždy zostanú doménou **špecialistov** na liečbu ED.

LITERATÚRA

- Wespes, E., Amar, E., Eardley, I. et al.: Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation, EAU 2009, Arnhem, ISBN: 978-90-79754-09-0, s. 1 – 50.
- Hatzimouratidis, K., Amar, E., Eardley, I. et al.: Erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur. Urol., 57, 2010, č. 3, s. 804 – 814.
- Feldman, H., Goldstien, I., Hatzichristou, D. et al.: Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J. Urol., 150, 1994, č. 1, s. 54 – 61.
- Marenčák, J.: Erektílная dysfunkcia. Súčasná klinická prax, 4, 2007, č. 3, s. 29 – 34.
- Pastor, Z.: Erektílная dysfunkcia – etiologie, diagnostika a možnosti terapie. Postgraduálna medicína, 13, 2011, č. 1, s. 20 – 25.
- Brock, G., Nicolosi, A., Glasser, D. et al.: Sexual problems in mature men and women: results of global study. Int. J. Impot. Res., 14, 2002, č. 1, s. 57 – 58.
- Zámečník, L. a kol.: Praktická andrologia dospelých. Mladá fronta, Praha, 2010, ISBN 978-80-204-2020-6, 254 s.
- Kirby, M.: Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. Int. J. Clin. Pract., 59, 2005, č. 4, s. 225 – 229.
- Prusíková, M., Vrablík, M., Janotová, M.: Erektílная dysfunkcia z pohľadu internisty. Postgraduálna medicína, 13, 2011, č. 1, s. 26 – 29.
- Rosen, R.: Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int. J. Impot. Res., 11, 1999, č. 5, s. 319 – 326.
- Marenčák, J.: Erektílная dysfunkcia – prevencia, diagnostika, liečba. Via Practica, 3, 2006, č. 4, s. 185 – 189.
- Li, CH., Ralph D.: Erectile dysfunction. In: Shergill, I. Arya, M., Grange, P. et al.: Medical therapy in urology. Springer Verlag, London 2010, s. 163 – 179, ISBN 978-1-84882-704-2.
- Park, H., Park, J., Park, K. et al.: Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction up to 12 hours after dosing: a randomised placebo – controlled trial. Eur. Urol. Suppl., 9, 2010, č. 1, s. 123.
- Tsertsvadze, A.: Oral phosphodiesterase – 5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta – analysis. Ann. Intern. Med., 151, 2009, č. 6, s. 650 – 661.
- Nehra, A.: Erectile dysfunction and cardiovascular disease: efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with both conditions. Mayo Clin. Proc., 84, 2009, č. 2, s. 139 – 148.
- Marenčák, J.: Adult onset hypogonadism: current trends of therapy. Urologické listy, 4, 2006, č. 1, s. 89.
- Marenčák, J.: Andropauza. Súčasná klinická prax, 3, 2006, supplementum 1, s. 4 – 14.

Obr. 1: Mechanizmus účinku inhibítorov fosfodiesterázy 5. typu<sup>1, 2, 4</sup>



NO – kyslíčnik dusnatý (nitric oxide) uvoľňovaný z kavernózných nervov a z buniek endotelu vystielajúcej dutinkatej telesá penisu  
 GTP – guanozíntrifosfát  
 sGC – rozpustná (solubilná) guanylátcykláza  
 cGMP – cyklický guanozínmonofosfát; intracelulárne aktívny spôsobujúci relaxáciu hladkých svalových buniek dutinkatej telesá penisu a udržiavajúci erekciu penisu  
 PDE5 – fosfodiesteráza 5. typu: enzým „napomáhajúci“ ukončeniu erekcie (metabolizáciou aktívneho cGMP na inaktívny GMP)  
 GMP – guanozínmonofosfát  
 Inhibitory PDE5 – sildenafil, tadalafil, vardenafil; tlmia účinok enzýmu PDE5, a tým predlžujú pôsobenie aktívneho cGMP v tkanivách penisu, čo má za následok umožnenie a aj predĺženie erektilnej odpovede

# LIDERIN®

Pycnogenolum, L-arginini hydrochloridum



výživový doplnok

PROFIL PRÍPRAVKU

Erektilnú dysfunkciu (ED) obvyčajne definujeme ako neschopnosť dosiahnuť a udržať stvrdnutie penisu na čas potrebný k realizácii pohlavného styku, pričom sa tu spomína úzka korelácia s vekom pacienta. Za účelom boja proti tomuto problému sa na našom parafarmaceutickom trhu objavilo mnoho látok, najmä výťažkov z rastlín, pri ktorých sa spomína schopnosť povzbudenie erekcie. Z rastlín sa najčastejšie využíva borovica prímoorská (*Pinus pinaster*), kotvičník zemný (*Tribulus terrestris*), ženšen (*Panax ginseng*), ginko dvojľaločné (*Ginkgo biloba*), africký strom Pausinystalia yohimbe alebo juhoamerická rastlina s pomenovaním Maca (*Lepidium meyenii*). Často sa využíva tiež L-arginín.

## ZLOŽENIE

V jednej odporúčanej dávke prípravku (t. j. 3 tabletky) sa nachádza 80 mg extraktu z kôry francúzskej pobrežnej borovice Pycnogenol® a 1 814 mg L-arginín hydrochloridu.

## CHARAKTERISTIKA

L-arginín je aminokyselina s vazodilatačnými účinkami, lebo slúži ako prekurzor oxidu dusnatého (NO). Ten je okrem iného nevyhnutný na dosiahnutie stvrdnutia pohlavného údu a súčasne má významnú úlohu v procese spermatogenézie. Pycnogenol® je účinná látka izolovaná z francúzskej pobrežnej borovice (*Pinus pinaster*). Poukazuje sa na jeho možný synergizmus práve s L-arginínom, lebo je schopný zvýšiť aktivitu NO syntázy, a teda i tvorbu oxidu dusnatého.

## KLINICKÉ ŠTÚDIE

O extrakte z kôry francúzskej pobrežnej borovice (Pycnogenol®) bolo publikovaných niekoľko klinických štúdií. V rámci 3-mesačnej štúdie sa sledovali muži stredného veku (n = 40) trpiaci erektilnou dysfunkciou, u ktorých sa vylúčila organická príčina tohto stavu. Prvý mesiac sa podával len L-arginín s dávkou 1,7 g/deň, v 2. mesiaci sa pridal extrakt z kôry francúzskej pobrežnej borovice (Pycnogenol®) s dávkou až 40 mg 2-krát denne a 3. mesiac dokonca 3-krát denne. Kým samotný L-arginín v tejto skupine chorých signifikantne erekciu nezlepšil, jeho kombinácia s extraktom z kôry francúzskej pobrežnej borovice (Pycnogenol®) na konci 2. mesiaca viedla k významnému zlepšeniu až u 80 % osôb. Na konci štúdie výrazné zlepšenie zaznamenalo 92,5 % mužov, a to bez toho, aby sa pozorovali akékoľvek nežiaduce účinky.<sup>1</sup> Podobné výsledky sa dosiahli i v ďalšej randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdií (n = 50), keď sa tá istá kombinácia podávala počas 1 mesiaca. Na konci tohto obdobia pacienti opisovali významné zlepšenie a udávali vyšší počet pohlavných stykov. Pozorovala sa aj vyššia hodnota endotelialnej syntázy NO v spermatozoidoch a sérová hladina testosterónu; naopak, zaznamenal sa pokles cholesterolu alebo zníženie krvného tlaku.<sup>2</sup> Zvýšilo sa tiež celkové množstvo ejakulátu, množstvo spermií a percento pohyblivých spermií alebo percento morfoloicky nepoškodených spermií. Zlepšil sa tak index fertility, ktorý sa však po skončení kúry opäť vrátil k pôvodným hodnotám.<sup>3</sup>

Vplyv kombinácie L-arginínu a extraktu z kôry francúzskej pobrežnej borovice (Pycnogenol®) sa pri využití Medzinárodného indexu erektilnej funkcie (IIEF) hodnotil i v dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej klinickej štúdií, v rámci ktorej sa táto kombinácia alebo placebo

podávali počas 6. mesiacov 124 mužom s poruchami erekcie vo veku 30-50 rokov. Kým v skupine placebo erektilná doména IIEF stúpla z pôvodnej hodnoty 15,1 na 19,1 po 3. a 19,0 po 6. mesiaci (n.s.), u mužov užívajúcich aktívnu liečbu bol rozdiel štatisticky signifikantný – 15,2 vs. 25,2 a 27,1 (p < 0,05 verus placebo). V aktívne liečenej skupine bolo zreteľné aj zvýšenie plazmatickej koncentrácie testosterónu na konci 6. mesiaca – 15,9 vs. 18,9 nmol/l (p < 0,05).<sup>4</sup> Najnovšie sa účinkami tejto kombinácie zaoberá dvojito zaslepená štúdia, ktorá skúma japonských mužov, kde sa okrem toho k extraktu z kôry francúzskej pobrežnej borovice (Pycnogenol®) 60 mg/deň a L-arginínu 690 mg/deň pridal aspartát s dávkou 552 mg/deň. V porovnaní s placebom a odstupom 8. týždňov sa zistilo taktiež signifikantné zlepšenie oproti placebu, predovšetkým však v parametroch tvrdosti stoporenia a uspokojenia po vykonanom pohlavnom styku.<sup>5</sup> V súvislosti s užívaním L-arginínu sa poukazuje na možný prínos u pacientov so súčasným výskytom ischemickej choroby srdca (vzhľadom na jeho dilatčný účinok možno pri systémovej podaní očakávať aj dilatáciu ciev koronárneho riečiska).<sup>6</sup>

## INDIKÁCIE

Prípravok sa odporúča za účelom zlepšenia erekcie v zmysle jej dĺžky a kvality.

## NEŽIADUCE ÚČINKY, KONTRAIKÁCIE

Vzhľadom na opisovaný mechanizmus účinku spomínaných látok, ktorým je tvorba NO, môže u citlivejších jedincov dôjsť k poklesu krvného tlaku. Kontraindikáciou je len známa precitlivenosť na ktorúkoľvek zo spomenutých zložiek.

## DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODANIA

3 tabletky užiť per os najmenej 60 minút pred pohlavným stykom.

## BALENIE

Dostať balenia s obsahom 6 alebo 18 tabliet.

## VÝROBCA

WALMARK a.s.

## LITERATÚRA

1. Stanislavov R, Nikolova V. Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine. J Sex Marital Ther. 2003; 29:207–213.
2. Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of erectile function with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Int J Impot. Res. 2008; 20:173–180.
3. Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of seminal parameters with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Phytother. Res. 2009; 23:297–302.
4. Ledda A, Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Schonlau F. Investigation of a complex plant extract for mild to moderate erectile dysfunction in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm study. BJU. Int. 2010; 106:1030–1033.
5. Aoki H, Nagao J, Ueda T et al. Clinical Assessment of a Supplement of Pycnogenol(R) and L-arginine in Japanese Patients with Mild to Moderate Erectile Dysfunction. Phytother. Res. 2011;10.
6. McKay D. Nutrients and botanicals for erectile dysfunction: examining the evidence. Altern. Med. Rev. 2004; 9:4–16.

Poznámka: Štátut prípravku: výživový doplnok schválený hl. hyg. MZ SR. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie je hrađený. Profil prípravku spracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. Jiřího Šliva, Ph.D. s využitím odbornej literatúry.

# VÝZNAM PODÁVANIA PROBIOTÍK *BACILLUS CLAUSII* POČAS ANTIBIOTICKEJ TERAPIE

MUDr. Pavel Frühauf, CSc.,<sup>1</sup> MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.,<sup>2</sup>  
MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D.,<sup>3</sup> Mgr. Lucie Kotlářová<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Infekční klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Na Bulovce, Praha

<sup>4</sup>Edukafarm, Praha

**Probiotiká sú živé organizmy užitočné pre zdravie hostiteľa. Špecifické vlastnosti konkrétnych probiotík predurčujú využitie probiotík pri určitých zdravotných indikáciách.**

## ÚVOD

V oblasti riešenia komplikácií spojených s antibiotickými hnačkami sa diskutuje a odporúča množstvo rôznych kmeňov a typov probiotík, zďaleka nie všetky majú klinickými štúdiami preukázanú odolnosť voči samotnej antibiotickej liečbe. Len dokumentácia odolnosti daného probiotika proti antibiotiku však nie je postačujúca z hľadiska bezpečnostného profilu. Treba dokázať zároveň neprenositelnosť génov kódujúcich rezistenciu na iné organizmy. Kritériá výberu účinného probiotika, ktoré je prevenciou komplikácií počas antibiotickej liečby, sú nastavené nielen na hodnotenie účinnosti, ale aj bezpečnosti voči šíreniu rezistencie v populácii. Sporujúce probiotiká *Bacillus clausii* vykazujú vysokú rezistenciu voči antibiotikám, ktoré nie sú transferabilné na ostatné mikroorganizmy, čím spĺňajú vysoké nároky nielen na účinnosť, ale aj bezpečnosť racionálnej farmakoterapie.

Probiotiká sú podľa definície Organizácie pre výživu a poľnohospodárstvo, OSN a Svetovej zdravotníckej organizácie živé organizmy, ktoré pri podávaní v primeranom množstve prinášajú zdravotný úžitok hostiteľovi. Ide buď o monokultúry, alebo zmiešané kultúry (až 9 kmeňov) nepatogénnych živých mikroorganizmov zvyčajne ľudského pôvodu, ktoré priaznivo ovplyvňujú zdravotný stav hostiteľa zlepšením jeho črevnej mikroflóry. Najviac používané probiotiká sú laktobacily a bifidobaktérie, dobré skúsenosti sú aj s kvasinkou *Saccharomyces boulardii*. K probiotikám sa však zaraďujú aj niektoré koky (enterokoky a streptokoky), gramnegatívne tyčinky (*Escherichia coli* kmeň Nissle) a tiež sporujúce bacily.

### Efektívne podávanie probiotík v pediatrii

Užívanie probiotík v pediatrii sa na základe randomizovaných štúdií považuje za efektívne:

- 1) v liečbe akútnej vírusovej gastroenteritídy u inak zdravých detí.
- 2) v prevencii postantibiotických hnačiek u imunologicky nekompromitovaných detí.
- 3) sú dôkazy, že podávanie probiotík má preventívny vplyv na výskyt nekrotizujúcej enterokolitídy u nedonosených detí (odporúča sa použitie u nedonosených s hmotnosťou od 1 000 – 1 500 g).

Práce, ktoré sa týkajú ďalších indikácií probiotík v pediatrii (liečba infekcie *Helicobacter pylori*, dráždivého hrubého čreva, ulceróznej proktokolitídy a dojčenských kolík, prevencia alergií), sú nádejné, ale vyžadujú si ďalšie potvrdzujúce randomizované štúdie. Nepreukázal sa efekt v liečbe detí s morbus Crohn.<sup>1</sup>

### AKÚTNA INFEKČNÁ HNAČKA

Randomizované placebo kontrolované štúdie vykonané v rozvinutých krajinách preukazujú skrátenie rotavírusovej hnačky v priemere

o 40 hodín a skrátenie času potrebného na intravenóznou ryhydratáciu o 18 hodín. Možno urobiť záver, že podanie probiotika skracuje priebeh hnačkového ataku o 1 deň. Ide o priaznivý efekt kmeňa *Lactobacillus GG* s dávkou 10<sup>10</sup> CFU.<sup>2</sup> Podanie probiotík nie je žiaľ efektívne v liečbe bakteriálnych hnačkových ochorení.

### HNAČKA SPOJENÁ S PODÁVANÍM ANTIBIOTÍK

Existujú dôkazy o priaznivom efekte preventívneho podávania probiotík v súvislosti s antibiotickou liečbou detí, ktoré preukazujú redukciu hnačky v súvislosti s liečbou antibiotikami.<sup>3</sup> Randomizované štúdie, ktoré sa zaoberajú terapeutickým použitím probiotík pri hnačkách vyvolaných *Clostridium difficile* po antibiotickej liečbe, neboli publikované.

### VÝZNAM PROBIOTÍK POČAS PODÁVANIA ANTIBIOTÍK

Pri hnačkách po antibiotickej terapii môže ísť buď o obyčajnú dysmikrobiu alebo o postantibiotickú kolitídu vyvolanú obyčajne toxínmi *Clostridium difficile* alebo vzácné toxínom *Staphylococcus pyogenes aureus*. Dysmikrobia sa objavuje asi v 5 – 30 %, napr. po aminopenicilínoch, makrolidoch, cefalosporínoch alebo chinolónoch. Podanie probiotík bolo úspešné ako v terapii, tak v prevencii.<sup>4</sup> Postantibiotická kolitída vyvolaná toxínom *Clostridium difficile* vzniká hlavne po fluorochinolónoch, cefalosporínoch, klindamicíne alebo širokospektrálnych penicilínoch. Postihuje častejšie dospelých ako deti a môže mať závažný až fatálny priebeh. Môže ísť o endogénnu aj exogénnu nákazu (často nozokomiálnu), infekčná dávka je veľmi malá a ochorenie sa rozvinie 3 – 30 dní po infekcii. V klinickom obraze prevažuje hemoragická kolitída, často s afebrilným priebehom. Ochorenie inklinuje aj pri správnej liečbe k častým relapsom.

### BAKTÉRIE Z RODU *BACILLUS*

Aj keď sa najväčšiemu záujmu na predklinickej i klinickej úrovni výskumu tešia baktérie z rodu *Lactobacillus* alebo *Bifidobacterium*, ako veľmi zaujímavé z hľadiska možného využitia sa javí baktéria z rodu *Bacillus* – *B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. coagulans*, *B. toyoi (cereus)*, *B. natto (stibtilis)*, *B. polyfermentans* alebo *B. clausii*.

### REZISTENCIA *BACILLUS CLAUSII* PROTI PÔSOBENIU ANTIBIOTÍK

Spóry *Bacillus spp.* sa okrem iného podobne ako ostatné probiotiká užívajú v prevencii gastrointestinálnych ťažkostí, ktoré vznikli v dôsledku podávania širokospektrálnych antibiotík, s cieľom znovu obnoviť poškodenú črevnú mikroflóru. Úplne logicky však vzniká otázka, do akej miery je prítomným antibiotikom ovplyvnená životaschopnosť samotného probiotika, ktoré by teda malo zostať antibiotikom viac-menej ne-





ovplyvnené. Rezistencia je tak veľmi aktuálnou témou, ktorej sa venovalo mnoho štúdií.

Dobre opísaná je napr. rezistencia *B. clausii* na erythromycín, prípadne makrolidy. Nielen, že pri difúzii diskom nedošlo k vytvoreniu inhibičnej zóny pri erythromycíne, ale tá sa nevytvorila ani v prípade spiramycínu, azithromycínu alebo streptogramínu B a linkosamidov, ako je linkomycín alebo klindamycín (kmene DSM8716, ATCC 21536 a ATCC 21537).<sup>6</sup> Z hľadiska racionálnej farmakoterapie treba si však položiť aj ďalšiu otázku týkajúcu sa možného prenosu génov, ktoré by mohli byť zodpovedné za rezistenciu pri rôznych bakteriálnych druhoch. Avšak ani pri opakovanej snahe preniesť cestou konjugácie gén *erm* (34) (846 bp), ktorý sa označuje za kľúčový na rezistenciu proti antibiotikám pôsobiacim na ribozomálnej úrovni, nedošlo k prenosu rezistencie na žiadny zo skúmaných mikroorganizmov (*Enterococcus faecalis* JH2-2, *E. faecium* HM1070 a *B. subtilis* UCN19).<sup>2</sup>

Kým v prípade rezistencie voči makrolidom alebo linkosamidom sa uplatňuje gén *erm*, v prostredí aminoglykozidov bola nedávno opísaná existencia enzýmu kódovaného tiež génom *aad2*, ktorý je lokalizovaný taktiež na chromozóme. Konkrétne išlo o rezistenciu na kanamycín, tobramycín a amikacín. Autori vo svojej štúdií zdôrazňujú, že tento gén nebol transferabilný v rámci konjugácie medzi ostatnými, už vyššie spomenutými mikroorganizmami.<sup>7</sup> Klonovaním sa ďalej zistilo, že *B. clausii* obsahuje vo svojom génome takisto gén pre chlórampfenikol acetyltransferázu, *cat* (*Bcl*), ktorej štruktúra bola na 31 – 85 % identická s tým istým enzýmom pochádzajúcim z grampozitívnych bakteriálnych kmeňov. Pripomeňme, že ide o enzým, ktorý inaktivuje chlórampfenikol cestou jeho acetylácie a prevažne sa lokalizuje v transferabilných plazmidoch. Aj v tomto prípade zlyhali všetky snahy o prenos tohto génu pri konjugácii na ostatné mikroorganizmy, čo znova svedčí o jeho chromozomálnej lokalizácii.<sup>8</sup>

V neposlednom rade spomeňme ešte aspoň gén, kódujúci laktamázu BCL-1, ktorý sa zhoduje s génmi kódujúcimi penicilinázu PenP, ktorý pochádza od *B. clausii* KSM-K16 (zhoda v 91 % aminokyselín) a *Bacillus licheniformis* (zhoda v 62 % zloženia aminokyselín). Prítomnosť génov pre penicilinázu v tomto probiotickom kmeni fakticky predučuje jeho odolnosť nielen voči penicilínovým antibiotikám, ale súčasne aj voči cefalosporínom s úzkym spektrom účinku alebo cefpirómu. Konkrétny gén *blaBCL-1* bol lokalizovaný v blízkosti už vyššie opísaných génov *aad2* a *erm34*.<sup>9</sup>

## BAKTERIOCÍNY PRODUKOVANÉ BACILOM CLAUSII

Pri hodnotení terapeutického potenciálu konkrétneho probiotického kmeňa, rodu alebo druhu je nevyhnutné súčasne pozeráť na jeho schopnosť inhibovať rast iných baktérií, čo sa dosahuje najrôznejšími mechanizmami. Jedným z nich je schopnosť produkovať látky s antimikrobiálnym účinkom, akými sú napr. organické kyseliny, peroxid vodíka alebo tzv. bakteriocíny.

Takzvané lantibiotiká (I. trieda bakteriocínov) sú peptidy kódované štruktúrnymi génmi a syntetizované na ribozómoch. Následne podstupujú posttranslačné úpravy, ktoré sú zodpovedné za začlenenie thioéterových (napr. lanthionín alebo B-methylanthionín) alebo dehydratovaných aminokyselín (dehydroalanín a dehydrobutyrín) do ich reťazca, prípadne thioéterových cyklov. Veľká časť lantibiotík je namierená proti peptidoglykanlipidom, iné, ako napr. nisín, vyvolávajú vznik pórov v cytoplazmatickej membráne grampozitívnych baktérií, čo v konečnom dôsledku môže viesť k bakteriolyze. Pripomeňme, že bakteriál-

ny peptidoglykán vytvára sieť zloženú z N-acetylglukozaminy-p-1,4-N-acetylmuramyl disacharidových jednotiek, navzájom spojených práve peptidovými reťazcami. Takáto štruktúra umožňuje bakteriálnej bunke odolávať lýze z dôvodu prítomného osmotického gradientu v porovnaní s vonkajším prostredím. Syntéza peptidoglykánu sa uskutočňuje v troch krokoch: 1. syntéza nukleotidových prekurzorov UDP-GlcNAc a UDP-MurNAc-pentapeptid vo vnútri cytoplazmy; 2. na membránu viazané enzýmy MraY a MurG umožňujú vznik undekaprenyl-pyrophosphoryl-MurNAc-pentapeptidu (lipid I) a undekaprenyl-pyrophosphoryl-MurNAc-(pentapeptid)-GlcNAc (lipid II); 3. polymerizácia glykosyltransferázami a transpeptidázami s premiestnením na vonkajšiu stranu cytoplazmatickej membrány.

Najnovšie opisované lantibiotiká, akým je napr. clausín, sú schopné výrazne interferovať so syntézou vyššie spomenutých prekurzorov a fakticky tak priamo ovplyvňovať životaschopnosť mnohých mikroorganizmov. Clausín tvorí baktéria *Bacillus clausii*, pričom najmenej v 75 % má podobnú sekvenciu ako maticín – 1140 a len asi 30 % identických sekvencií s nísinom. V recentnej štúdií sa zistilo, že clausín významne interaguje s undekaprenylpyrofosfát-GlcNAc, na základe čoho možno odvodiť interakciu aj s komponentmi bunkovej steny, akou je napr. teichoová kyselina pri grampozitívnych baktériách.<sup>5</sup>

## ZÁVER

Probiotický kmeň *Bacillus clausii* disponuje nielen rezistenciou voči väčšine bežne podávaných antibiotík, ale aj schopnosťou inhibovať rast mnohých ostatných mikroorganizmov, zväčša patogénnych. Z hľadiska bezpečnosti má dôležitú úlohu skutočnosť, že spomenutá odolnosť voči antibiotikám sa neviaže plazmidovo, ale chromozomálne, čo znemožňuje transfer zodpovedajúcich génov do populácie iných mikroorganizmov, ktoré sú patogénne pre náš organizmus.

## LITERATÚRA

1. Thomas DW, Greer FR. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Pediatrics*. 2010;126(6):1217-31.
2. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*.2004;(2):CD003048.
3. Szajewska H, Rusczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhoea in children; a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006;149(3):367-372.
4. Vanderhoof JA, Whitney DB., Anderson DL. et al.: Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic – associated diarrhoea in children. *J. Pediatr*.1999;135, str. 564 – 568
5. Bouhss A, Al Dabbagh B, Vincent M et al. Specific interactions of clausin, a new lantibiotic, with lipid precursors of the bacterial cell wall. *Biophys.J* 2009; 97:1390-1397.
6. Bozdogan B, Galopin S, Leclercq R. Characterization of a new *erm*-related macrolide resistance gene present in probiotic strains of *Bacillus clausii*. *Appl.Environ.Microbiol*. 2004; 70:280-284.
7. Bozdogan B, Galopin S, Gerbaud G, Courvalin P, Leclercq R. Chromosomal *aad2* encodes an aminoglycoside nucleotidyltransferase in *Bacillus clausii*. *Antimicrob.Agents Chemother*. 2003; 47:1343-1346.
8. Galopin S, Cattoir V, Leclercq R. A chromosomal chloramphenicol acetyltransferase determinant from a probiotic strain of *Bacillus clausii*. *FEMS Microbiol.Lett*. 2009; 296:185-189.
9. Girlich D, Leclercq R, Naas T, Nordmann P. Molecular and biochemical characterization of the chromosome-encoded class A beta-lactamase BCL-1 from *Bacillus clausii*. *Antimicrob.Agents Chemother*. 2007; 51:4009-4014.

# PROBACIN

Prípravok s obsahom  
životaschopných spór  
probiotického kmeňa  
*Bacillus clausii*



## ÚVOD

Črevná mikroflóra predstavuje veľmi významnú súčasť ľudského organizmu a jej narušenie má za následok rôzne zdravotné problémy. Závažnosť týchto následkov závisí od miery poruchy črevnej mikroflóry a následného rozmnoženia patogénnych mikroorganizmov a zahŕňa široké spektrum stavov od brušného dyskomfortu, cez hnačku až po stavy ohrozujúce život pri výraznom premožení patogénnych baktérií. Najčastejšou príčinou narušenia prirodzenej črevnej mikroflóry sú črevné infekcie a užívanie širokospektrálnych antibiotík. Na základe rastúcich vedomostí o zdravotnom význame fyziologickej črevnej flóry boli znovuobjavené probiotiká – mikroorganizmy, ktoré sú užitočné pre zdravie hostiteľa. Spektrum indikácií probiotík sa odvíja predovšetkým od stavov, pri ktorých je narušená črevná mikroflóra; dlhé skúsenosti s ich podávaním sú napr. pri infekčných hnačkách a postantibiotickej dysmikrobií. Prejavom tejto dysmikrobií sú zvyčajne hnačky, ktoré môžu mať závažný až fatálny priebeh. Ich základom je obyčajne postantibiotická kolitída vyvolaná toxínom *Clostridium difficile* a vzniká predovšetkým po širokospektrálnych antibiotikách. Užitočnosť podávania probiotík sa preukázala v rámci prevencie a terapie týchto stavov.<sup>1</sup>

Ako probiotiká sa používajú rôzne mikroorganizmy, napríklad laktobacily, bifidobaktérie a baktérie rodu *Bacillus*. Pre užitočnosť aplikácie probiotík počas antibiotickej liečby je dôležitá nielen ich účinnosť, ale aj odolnosť zvoleného probiotika proti užívaným antibiotikám. Len niektoré z probiotických kmeňov majú preukázanú túto rezistenciu a sú pritom aj bezpečné z hľadiska šírenia rezistencie proti antibiotikám na patogénne mikroorganizmy. K probiotickým kmeňom vyhovujúcim týmto požiadavkám patrí *Bacillus clausii*, dostupný v prípravku Probacin.

## CHARAKTERISTIKA

Prípravok Probacin obsahuje spóry probiotického kmeňa *Bacillus clausii* doplnené arabinogalaktanom (probiotikom, ktorý podporuje rast a aktivitu probiotík v čreve). Spóry *B. clausii* sú vysoko odolné voči kyslému žalúdočnému prostrediu a po vyklíčení v čreve pôsobia priaznivo na obnovu prirodzenej črevnej mikroflóry. *B. clausii* vykazuje vysokú adhezivitu k bunkám črevnej sliznice a vyznačuje sa významnou účinnosťou v inhibícii rastu patogénnych mikroorganizmov a vysokou perzistenciou v čreve.<sup>2,3</sup> Mechanizmom účinku *B. clausii* v inhibícii patogénnych mikroorganizmov je okrem iného produkcia tzv. lantobiotík, ktoré patria do skupiny bakteriocínov – látok s antimikrobiálnym účinkom. K lantobiotikám patrí napr. clausín, ktorý výrazne interaguje s komponentmi bunkovej steny grampozitívnych baktérií, a tým inhibuje ich rast.<sup>4</sup>

*B. clausii* je rezistentný voči širokému spektru antibiotík, a to voči penicilínovému, cefalosporínovému, tetracyklínovému, makrolidovému, aminoglykozidovému, linkosamidovému radu, ďalej voči metronizadolu, streptomycínu, kolistínu, kyseline nalidoxovej, pipemidovej a kyseline fusidovej. Odolnosť voči aj tak širokému spektru antibiotík poskytuje *B. clausii* výnimočnú schopnosť obnovy narušenej črevnej mikroflóry počas antibiotickej terapie. Významnou vlastnosťou *B. clausii* je skutočnosť, že rezistencia tohto probiotika voči antibiotikám sa neviaže plazmidovo, ale chromozomálne, preto nie je prenosná na patogénne mik-

roorganizmy. Z tohto dôvodu podávanie *B. clausii* počas antibiotickej liečby neznižuje citlivosť patogénov na antibiotiká.<sup>5</sup>

## POUŽITIE

Obnova narušenej črevnej mikroflóry pri nadúvaní, hnačkách a pri užívaní antibiotík.

## KLINICKÉ ŠTÚDIE

V odporúčaní Európskej spoločnosti pre pediatrickú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (ESPGHAN) z roku 2008 sa probiotiká na základe mnohých klinických štúdií, v ktorých sa preukázal ich vplyv na potlačenie patogénnych kmeňov a obnovu fyziologickej mikroflóry, uvádzajú ako účinný doplnok liečby akútnych hnačkových ochorení.<sup>6</sup> Metaanalýza Cochrane, zameraná na účinnosť probiotík v prevencii postantibiotických hnačiek, medzi účinnými probiotikami uvádza aj sporujúce baktérie rodu *Bacillus* (predtým označované ako *Lactobacillus sporogenes*).<sup>7</sup> Významné pôsobenie *Bacillus clausii* na patogénne mikroorganizmy mapuje štúdia, sledujúca inhibičnú aktivitu tohto probiotického kmeňa voči širokému spektru patogénov.<sup>2</sup>

Veľmi dôležitá je klinická evidencia preukazujúca význačnú vlastnosť *B. clausii* – polyrezistenciu na antibiotiká. Rezistencia probiotík voči antibiotikám je základným predpokladom účinnosti v obnove črevnej mikroflóry počas antibiotickej terapie. Splnenie tejto požiadavky nie je u mnohých bežne používaných probiotík doložené, kým *B. clausii* spĺňa požiadavku rezistencie na antibiotiká vo vysokej miere. Dobre opísaná je napr. rezistencia *B. clausii* na makrolidy. V štúdiu tejto rezistencie nedošlo k vytvoreniu inhibičnej zóny pri erytromycíne, spiramycíne, azitromycíne alebo streptogramíne B a linkosamidoch, ako sú linkomycín alebo klindamycín. Pri sledovaní génu „erm“ pri *B. clausii*, ktorý je kľúčový pri rezistencii voči antibiotikám pôsobiacim na ribozomálnej úrovni, nedošlo k prenosu rezistencie na žiadny zo skúmaných patogénnych mikroorganizmov (napr. *Enterococcus faecalis*).<sup>8</sup> Ďalšia štúdia sa zaoberala génom „aadD2“, kódujúcom rezistenciu *B. clausii* voči aminoglykozidom. Tento gén nebol transferabilný na patogénne mikroorganizmy.<sup>9</sup> V inej štúdiu sa zistilo, že *B. clausii* obsahuje vo svojom genóme aj gén *cat*(*Bcl*) pre chlórarnfenikol-acetyltransferázu, enzým, ktorý inaktívuje chlórarnfenikol. Tento gén nebol tiež prenosný na ďalšie mikroorganizmy.<sup>10</sup> Podobne bol zdokumentovaný gén „bla BCL-1“, kódujúci aktivitu β-laktamázy, ktorý dodáva kmeňu *B. clausii* rezistenciu voči penicilínom, cefalosporínom a cefpiromu.<sup>11</sup>

Na základe týchto štúdií sa *Bacillus clausii* považuje za probiotický kmeň, odolný voči širokému spektru antibiotík s preukázanou klinickou účinnosťou, pričom táto rezistencia nie je transferabilná na skúmané patogénne mikroorganizmy.

## BEZPEČNOSTNÝ PROFIL

Empirická skúsenosť s *B. clausii* je mnohoročná, predovšetkým v Taliansku. Prvé odborné práce sa objavili v roku 1984. Už dlho predtým



však tvoril *B. clausii* neodmysliteľnú súčasť talianskej domácej lekárníčky pre svoj výnimočný regeneračný účinok pri gastrointestinálnych ťažkostiach. Práve z dôvodu dlhodobej skúsenosti s týmto probiotikom sa *B. clausii* v Taliansku podáva deťom už od veku 3. mesiacov. Vysoká účinnosť a bezpečnosť prispeli k tomu, že prípravok s obsahom *B. clausii* sa v roku 1999 stal v Taliansku víťazom v oblasti OTC.

## KONTRAINDIKÁCIE, NEŽIADUCE ÚČINKY

Prípravok sa v odporúčanom dávkovaní obvyčajne dobre znáša. Nežiaduce účinky sa nepozorovali.

## DÁVKOVANIE

**Probacin® fľaštičková forma:** 1 fľaštička 2-krát týždenne pri preventívnom podávaní. 1 fľaštička 1-krát denne pri akútnych ťažkostiach. Vhodné pre deti od veku 6. mesiacov (schválené Českou pediatrickou spoločnosťou – pracovnou skupinou pre detskú gastroenterológiu a výživu). U detí mladších ako 6 mesiacov len na základe odporúčania lekára pediatra.

**Probacin® kapsuly:** Dospelí a deti od 12 rokov 1 kapsula denne (dostupné od 11/2011)

## USCHOVÁVANIE

Prípravok sa uschováva pri izbovej teplote.

## BALENIE

**Probacin® fľaštičková forma:** 7 jednorazových fľaštičiek po 10 ml s obsahom 5 miliárd spór probiotického kmeňa *Bacillus clausii*.

**Probacin® kapsuly:** 12 kapsúl, 1 kapsula 303 mg (5 mld v 1 cps). Hmotnosť balenia: 36,36 g. (dostupné od 11/2011)

## VÝROBCA

LABOMAR, Taliansko

Informačný servis zabezpečuje: spoločnosť inPHARM s.r.o., tel. +421 44 630 402, inpharm@inpharm.sk.

## LITERATÚRA

1. Surawicz CM. Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:64-70.
2. Urdaci MC. Bacillus clausii probiotic strains antimicrobial and immunomodulatory activities. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(suppl 2):86-90.
3. Duc le H, Hong HA, Barbosa TM, et al. Characterization of Bacillus probiotics available for human use. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:2161-2171.
4. Bouhss A, Al Dabbagh B, Vincent M et al. Specific interactions of clausin, a new lantibiotic, with lipid precursors of the bacterial cell wall. *Biophys J* 2009; 97:1390-1397.
5. Slíva J. Význam Bacillus clausii během antibiotické terapie. *Edukafarm MediNews* 2010;9(1):23.
6. Guarino A. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:619-621.
7. Johnston BC, Supina AL, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub2.
8. Bozdogan B. Characterization of a new erm-related macrolide resistance gene present in probiotic strains of Bacillus clausii. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:280-284.
9. Bozdogan B, Galopin S. Chromosomal aadD2 encodes an aminoglycoside nucleotidyltransferase in Bacillus clausii. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1343-1346.
10. Galopin S, Cattoir V, et al. A chromosomal chloramphenicol acetyltransferase determinant from a probiotic strain of Bacillus clausii. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 296:185-189.
11. Girlich D. Molecular and biochemical characterization of the chromosome-encoded class A beta-lactamase BCL-1 from Bacillus clausii. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4009-4014.

**Poznámka:**

Štatút prípravku: výživový doplnok. Profil spracoval kolektív autorov pod vedením Mgr. Lucie Kotlárovej a MUDr. Pavla Kostiuksa, CSc., s využitím odbornej literatúry.

inzercia

## Najlepšia investícia

Ak sa v súčasnej situácii (zadĺženost USA, Južnej Európy, nestabilita \$ a €...) rozhodujete, do čoho investovať svoje úspory, tak mimo zlata a diamantov vám ponúkame rovnako zaujímavú investíciu.

**Stavebné pozemky v najlepšie pripravenej lokalite Prešova** so stabilnými cenami od 48 €/m<sup>2</sup> (aj počas krízy) sú vhodnou investíciou pre ľudí uvažujúcich nad stavbou rodinného domu, ale aj pre zabezpečenie svojich úspor.

**TICHÁ DOLINA - nezamieňať za Vlčie doly v Dulovej Vsi!!!** Tichá dolina má vlastnú prístupovú komunikáciu (odbočka pred Vlčímí dolami), vnútroreálové spevnené komunikácie, vodovodný rozvod, silnoprávový rozvod, plynový rozvod, dažďovú kanalizáciu, splaškovú kanalizáciu a verejné osvetlenie.

V lokalite, v ktorej už prebieha výstavba domov, je plánovaná mestom Prešov MHD a ako mestská lokalita bude zabezpečovaná komplexom služieb. Na skok od lokality sa nachádzajú nákupné centrá Hypertesco, NAY, Baumax, ale aj Kaufland a OC MAX.



## INVESTUJTE DO STAVEBNÝCH POZEMKOV!

- ✓ zosuvy pôdy **NIE**
- ✓ záplavy **NIE**
- ✓ všetky siete **ÁNO**
- ✓ MHD **ÁNO**
- ✓ nová mestská štvrť so všetkými výhodami mesta



tel: 0915 571 131, 0918 626 119 [www.tichadolina.sk](http://www.tichadolina.sk)

**Tel.: 0915 571 131, 0918 626 119, 0903 661 085**  
**[www.tichadolina.sk](http://www.tichadolina.sk)**





# SÚČASNÉ MOŽNOSTI LIEČBY STABILIZOVANEJ CHOCHP

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.  
Edukafarm, Praha

*Chronická obštrukčná pľúcna choroba (CHOCHP) patrí celosvetovo medzi významné príčiny chronickej morbidity a mortality, je dnes štvrtou najčastejšou príčinou úmrtí vo svete.*

**CHOCHP** je relatívne časté ochorenie (osobitne v civilizovaných krajinách), výskyt tejto choroby stúpa a možno predpokladať ďalší vzostup prevalencie a mortality v najbližších desaťročiach.

## ETIOPATOGENÉZA, DIAGNOSTIKA

CHOCHP je zápalové ochorenie dolných dýchacích ciest (chronická bronchitída), spojené s deštrukciou pľúcneho tkaniva – emfyzémom. Začína zvyčajne v strednom veku. Vyvolávajúcimi faktormi je vo väčšine prípadov fajčenie tabaku, niekedy i zamestnanie v prašnom prostredí (uholné bane, výroba azbestu, brusiarske skla a pod.). Svoju úlohu majú aj genetické dispozície. Základným patofyziologickým procesom pri CHOCHP je zápal dýchacích ciest, ktorý vzniká predovšetkým ako reakcia na zložky vdychovaného tabakového dymu a ďalšie škodliviny. U pacientov s CHOCHP sú pľúca postihnuté dvomi patologickými procesmi: chronickou bronchitídou a emfyzémom, ktorý sa rozvíja následkom bronchiálnej obštrukcie a pľúcnej hyperinflácie. Chronická bronchitída sa prejavuje zvýšenou sekréciou hlienu, chronickým kašľom (prejav bronchiálnej heperreaktivity) a dýchavičnosťou (prejav obštrukčnej poruchy). Alveoly, potrebné na výmenu dýchacích plynov, pri CHOCHP zanikajú a vznikajú veľké nefunkčné priestory. To je príčinou zníženej oxygenácie hemoglobínu, ktorá sa prejavuje cyanózou. Choroba môže viesť ku kardiálnym komplikáciám, a ak sa včas a správne nelieči, môže skončiť fatálne. Pre symptomatológiu CHOCHP je charakteristický vlhký kašeľ, predovšetkým ranné odkašliavanie hlienu nahromadeného počas spánku. Ďalším prejavom je dýchavičnosť, najprv pri pohybe alebo ťažkej fyzickej záťaži, neskoršie i pri bežných činnostiach alebo v pokoji. Ďalšími príznakmi sú únava, pocit ťažoby na hrudníku, najmä po záťaži. Pri posluchovom vyšetrení pľúc sú počuteľné pískania a vŕzgania. V spirometrickom náleze sa objavuje obštrukčná porucha, ktorá sa postupne s progresiou choroby prehľbuje, a hyperinflácia. Charakteristická je ireverzibilita obštrukčnej poruchy, dokázaná bronchodilatačným testom. Na základe spirometrického nálezu a podľa závažnosti príznakov rozoznávame štyri štádiá CHOCHP, definované predovšetkým podľa závažnosti obštrukčnej poruchy v spirometrickom vyšetrení a podľa prítomnosti a závažnosti príznakov (štádium 0 – rizikové, I – ľahké, II – stredne ťažké, III – II, ťažké – III a veľmi ťažké – IV).

## MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE

Pre úspešnosť liečby CHOCHP u fajčiarov je nevyhnutným predpokladom okamžité ukončenie fajčenia. Podobne pri pacientoch, ktorí pracujú v prašnom prostredí, treba toto patogénne prostredie zanechať. Tieto opatrenia sa vykonávajú už v štádiu 0 (rizikové). Terapiu CHOCHP rozdeľujeme na terapiu stabilizovanej choroby a terapiu exacerbácií. Liečebná schéma stabilizovanej CHOCHP je stupňovitá, podľa štádia choroby. Základnou skupinou liekov sú **bronchodilatanciá**. Uprednostňuje sa inhalačné podávanie, u niektorých existujú aj iné formy. Do tejto skupiny patria predovšetkým beta-sympatomimetiká – krátkodobo pôsobiace (SABA, napr. salbutamol, terbutalín, fenoterol). Krátkodobo pôsobiace bronchodilatanciami sa začína terapia I. stupňa choroby. Dlhodobo pôsobiace beta-sympatomimetiká (LABA), ku ktorým patrí salmeterol a formoterol, majú v porovnaní so SABA výhodu ďalšieho účinku. LABA sa nasadzuje pacientom s CHOCHP II. štádia. K ďalším bronchodilatanciám patria anticholinergiká – krátkodobo pô-

sobiace (ipratropium) a dlhodobo pôsobiace (tiotropium). Do skupiny bronchodilatancií, užívaných pri CHOCHP, patria i methylxantíny (teofylín), ktoré sa užívajú od CHOCHP II. stupňa. Pri ťažších formách CHOCHP (štádium III a IV), pri intenzívnych príznakoch a častých exacerbáciách, sa pridávajú inhalačné kortikosteroidy (IKS, napr. budesonid, beklometazón, flutikazón, ciclesonid), ktoré pôsobia protizápalovo a znižujú závažnosť a množstvo exacerbácií. Niektorí pacienti sú však kortikorezistentní. K dispozícii sú aj fixné kombinácie IKS/LABA (salmeterol/flutikazón, budesonid/formoterol). K protizápalovým liekom patria aj **selektívne inhibítory fosfodiesterázy 4** (v SR je registrovaný roflumilast). Pri pacientoch s expektoráciou viskózneho spúta majú svoj značný význam **mukolytiká**. Ich predstaviteľmi používanými pri tomto type CHOCHP sú N-acetylcysteín a erdoesteín, vyznačujúci sa i anti-oxidačným pôsobením. V pokročilých štádiách s nedostatočným oksyficiením organizmu treba pridať k farmakoterapii podávanie kyslíka. Ak nestačí podávanie kyslíka doma, sú ďalšie možnosti, ktoré vyžadujú hospitalizáciu – napr. mechanická ventilácia, prípadne chirurgické riešenie, napr. resekcia emfyzémom najviac postihnutých častí pľúc. Najradikálnejším riešením je transplantácia pľúc. Dôležitou súčasťou liečby je dychová rehabilitácia a úprava životoprávy. Liečba exacerbácií CHOCHP je samostatnou kapitolou, ktorou sa pre rozsah článku nemôžeme podrobne zaoberať. Celkovo ide o zintenzívnenie terapie, svoje miesto tu nachádzajú aj ďalšie skupiny liekov, napr. systémové kortikosteroidy a antibiotiká.

## INOVÁCIA V LIEČBE: ULTRA-LABA

Moderný farmaceutický výskum umožňuje vývoj účinných liekov, ktoré majú výhodu dlhodobého pôsobenia, vďaka ktorému nemusí pacient liek užívať často. Tým sa znižuje aj nebezpečenstvo, že chorý dávku vynechá a príznaky choroby sa zhoršia. Novou skupinou takýchto látok sú **bronchodilatanciá s ultradlhodobým pôsobením** (ultra-LABA), napríklad u nás registrovaný indakaterol. Jeho výhodou je, že ho možno aplikovať len jedenkrát denne, účinok trvá 24 hodín. Vyznačuje sa okrem toho rýchlym nástupom účinku. Používa sa na udržiaciu (dlhodobú) bronchodilatačnú liečbu u dospelých pacientov s CHOCHP.

## ZÁVER

Chronická obštrukčná pľúcna choroba je závažné, celoživotné ochorenie dýchacích ciest, ktoré má tendenciu k progresii a môže skončiť fatálne. Prvé príznaky tejto choroby obvykle zachytí praktický lekár. K nemu by mal pacient dochádzať na bežné kontroly. Dôležitá je dispenzarizácia pacientov s CHOCHP v pneumologickej ambulancii, do ktorej by ho mal praktický lekár poslať na kontrolu raz za štvrťrok až polrok. Pre farmakoterapiu pacientov s CHOCHP je k dispozícii celý rad liekov, ktorých nasadenie sa riadi stupňovitou schémou podľa závažnosti ochorenia, predovšetkým podľa závažnosti obštrukčnej poruchy. Moderný výskum umožňuje ponuku liekov s výhodnými vlastnosťami, napríklad bronchodilatancií s ultradlhodobým pôsobením. Pre prognózu pacientov je dôležitá včasná diagnóza, zanechanie fajčenia a včasná komplexná farmakoterapia.

## LITERATÚRA

· Kašák V. Chronická obštrukčná pľúcna choroba. Praha: Maxdorf, 2006.

ĎALŠIA LITERATÚRA U AUTORA

# Solmucol<sup>®</sup>

gra 200 mg

## N-acetylcysteín



## Účinné mukolytikum v liečbe zahlienených stavov pri CHOCHP

### Účinky:

- redukuje bakteriálnu kolonizáciu bronchov<sup>2</sup>
- zvyšuje účinnosť amoxicilínových ATB v pľúcnom tkanive<sup>3</sup>
- dvojitý antioxidantný účinok - účinne vychytáva voľné kyslíkové radikály

### Solmucol<sup>®</sup> gra 200 mg:

- pri CHOCHP je plne hrađený na základe verejného zdravotného poistenia (pri dodržaní indikačných a preskripčných obmedzení)
- redukuje exacerbáciu respiračných ochorení s hypersekreciou hlienu v priemere takmer o 60%<sup>1</sup>
- redukuje spotrebu ATB
- nie je zdrojom homocysteínu

### Skrátený súhrn charakteristických vlastností

#### Solmucol<sup>®</sup> gra 200 mg:

**Liečivo:** N-acetylcysteín 200 mg v jednom vrecku. **Indikácie:** Všetky druhy ochorení dýchacích ciest sprevádzaných zvýšenou tvorbou hustého a väzkého hlienu, ktorý sa nedostatočne vykašľava, ako: akútna a chronická bronchitída, bronchiálna astma, sinusitída, laryngitída, tracheitída a chrípka. **Mukoviscidóza** (ako doplnková liečba). **Dávkovanie a spôsob podávania:** *Obvyklé dávkovanie:* Solmucol<sup>®</sup> gra: Deti od 1 do 2 rokov – 3x denne 50 mg N-acetylcysteínu, t.j. 3x denne ½ vrecka granulátu 100 mg. Deti od 2 do 12 rokov – 3x denne 100 mg N-acetylcysteínu, t.j. 3x denne 1 vrecko granulátu 100 mg. Dospelí a deti nad 12 rokov – 600 mg N-acetylcysteínu denne. Táto denná dávka môže byť rozdelená na 3 dávky denne alebo ako 1 podanie (vhodné večer), t.j. 3x denne 1 vrecko granulátu 200 mg, alebo 1x denne 1 vrecko granulátu 600 mg. *Dlhodobá liečba chronickej bronchitídy:* 400 mg N-acetylcysteínu denne rozdelené na 2 dávky. Liečba by mala byť obmedzená na maximálne 3-6 mesiacov. **Mukoviscidóza:** Deti do 2 rokov - 3x denne 50 mg N-acetylcysteínu, deti od 2 do 6 rokov - 3x denne 100 mg N-acetylcysteínu, dospelí a deti nad 6 rokov - 600 mg N-acetylcysteínu denne. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na N-acetylcysteín alebo inú pomocnú látku podľa zloženia. Aktívny peptický vred. **Liekové a iné interakcie:** Pri súčasnom podávaní N-acetylcysteínu sa pri určitých indikáciách môže zvýšiť tkanivová koncentrácia amoxicilínu. Vzhľadom na voľnú SH skupinu môže N-acetylcysteín rôzne chemicky interferovať s penicilínmi, tetracyklínmi, cefalosporínmi, aminoglykozidmi, makrolidmi a amfotericínom B, ak sú tieto podávané v tom istom roztoku. Pri súčasnom podaní lieku Solmucol<sup>®</sup> s perorálnymi formami hore uvedených antibiotík sa odporúča dodržať časový odstup v rozsahu minimálne 2 hodín. Je potrebné sa vyhýbať súčasnému podávaniu centrálne pôsobiaceho antitusika. **Nežiaduce účinky:** Solmucol<sup>®</sup> sa všeobecne dobre znáša. Ojedinele sa môžu vyskytnúť žalúdočné ťažkosti, bolesť hlavy, závrat, žihlavka, zvýšená teplota a hučanie v ušiach, u astmatikov bronchospazmus. Okrem prerušenia podávania sa zvláštne opatrenia nevyžadujú. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** IBSA Slovakia s.r.o., Šancová 72, 811 05 Bratislava. **Dátum poslednej revízie textu:** február 2009. **Výdaj liekov:** Výdaj liekov Solmucol<sup>®</sup> 200 mg nie je viazaný na lekársky predpis. Výdaj lieku s úhradou z verejného zdravotného poistenia je viazaný na lekársky predpis pri dodržaní preskripčných obmedzení v prípade cystickej fibrózy, bronchiektázií, abscesu pľúc a CHOCHP. **Informácie pre zdravotníckych pracovníkov:** Pred predpísaním lieku sa oboznáňte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

**Literatúra:** 1. Stey C. et al.: The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review, Eur Respir J 2000; 16: 253-262. 2. Riise G.C. et al.: The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy?, Eur Respir J, 1994, 7, 94-101. 3. SPC lieku

**Výrobca:** IBSA Institut Biochimique SA, Lugano, Švajčiarsko,  
Zastúpenie pre SR: IBSA Slovakia s.r.o., Šancová 72, 811 05 Bratislava,  
Tel.: 02/5262 0978, Fax: 02/5262 0979, E-mail: ibsa@ibsa.sk, www.ibsa.sk





# BIOLOGICKY AKTÍVNE POLYSACHARIDY A MOŽNOSTI ICH VYUŽITIA PRI ALERGICKÝCH OCHORENIACH

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.<sup>1</sup>

MUDr. Pavel Kostiuč<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Edukafarm

**Polysacharidy izolované z rôznych húb sú zaujímavé najmä svojim komplexným pôsobením na imunitný systém.**

Ich používanie síce vychádza z tradičnej, najmä orientálnej medicíny, jednako však poznatky modernej imunológie pomáhajú identifikovať účinné zložky, ako aj mechanizmus ich účinku. Účinok týchto polysacharidov je imunomodulačný, najčastejšie sa využívajú pri podopre oslabeného organizmu a ako prevencia infekcií. Ich pôsobenie je však širšie a najnovšie poznatky naznačujú i možnosti ich použitia pri poruchách imunitného systému alergického typu.

## HYGIENICKÁ HYPOTÉZA

Pomerne široko diskutovaná „hygienická hypotéza“ predpokladá, že pre správny rozvoj imunitného systému dieťaťa (i adekvátnej funkcie imunity u dospelého) treba dostatočné množstvo prirodzených antigénnych stimulov. Do istej miery možno povedať, že tento princíp dnes využíva rad prirodzených imunomodulátorov, ako sú bakteriálne lyzáty, probiotiká alebo práve spomínané polysacharidové štruktúry, ktoré obsahuje bunková stena niektorých húb.

Zaujímavé pozorovanie prináša z tohto hľadiska nedávno publikovaná metaanalýza epidemiologických štúdií z rokov 1980 – 2010, sledujúca vplyv fungálnej kontaminácie životného prostredia na stav imunity. Mnohé štúdie z minulých rokov poukazovali na zvýšenie rizika alergických ochorení u detí vyrastajúcich vo vlhkých a plesnivých domácnostiach. Spóry a výtrusy plesní sa považujú za pomerne agresívny faktor podporujúci vznik alergických ochorení. To napokon potvrdila aj táto metaanalýza: pri výskyte viditeľných plesní v domácnosti, fungujúcich ako intenzívny zdroj spór a výtrusov, dochádzalo k významnému zvýšeniu výskytu alergickej astmy a alergickej nádchy. Prekvapujúce výsledky však prinieslo sledovanie súvislosti prítomných zložiek bunkovej steny húb – najčastejšie beta-glukánov – a extracelulárnych polysacharidov (EPS) v danom prostredí a výskytu alergických ochorení. Ak sa tieto látky vyskytovali v domácnostiach vo zvýšenej miere, bolo naopak riziko rozvoja alergických ochorení u detí nižšie.

Metaanalýza ukázala, že podobne ako ostatné prirodzené imunomodulátory, patria tieto polysacharidové štruktúry k dôležitým zložkám z vonkajšieho prostredia, ktoré ovplyvňujú rovnováhu imunitného systému.

## BIOLOGICKY AKTÍVNE POLYSACHARIDY HUBOVÉHO PÔVODU

Polysacharidy charakteristické pre bunkovú stenu húb sú pre väčšinu organizmov typickými látkami zo skupiny molekulárnych vzorov asociovaných s patogénom (PAMPs – *pathogen-associated molecular patterns*). Do istej miery možno povedať, že tieto látky rozpoznáva imunitný systém ako znak napadnutia organizmu fungálnou (plesňovou/kvasinkovou) infekciou a tak aktivujú imunitnú odozvu. Ich konzervatívne štruktúry rozoznávajú najmä zložky nešpecifickej imunity (makrofágy a zložky komplementu), ktoré obsahujú charakteristické receptory (PRRs – *pattern recognition receptors*) rozpoznávajúce tieto molekulové vzory. Z hľadiska chemického zloženia ide väčšinou o homopolyméry glukózy s lineárnou molekulou obsahujúcou (1,3)- $\beta$ -D-glykozidové väz-

by a vetvením do postranných reťazcov (1,6)- $\beta$ -D-glykozidovými väzbami. Často sa súhrnne označujú ako beta-glukány. Ak ide o ich pôsobenie na imunitu, nemožno hovoriť paušálne o celej skupine: imunomodulačný účinok závisí od konkrétnej štruktúry (veľkosť molekuly, rozsah vetvenia), ktorá je špecifická pre jednotlivé zdroje, ako aj pre spôsob ich spracovania. Pozorované účinky sa tak vzťahujú vždy len na daný špecifický typ polysacharidovej štruktúry.

## EXPERIMENTÁLNE PODKLADY PROTIALERGICKÉHO PÔSOBNIA

Pôsobenie polysacharidov fungálneho pôvodu zasahuje vývojovo najstaršie zložky imunity, a preto je ich pôsobenie veľmi komplexné. Reťazovou reakciou dochádza k ovplyvneniu celého radu cytokínov a bunkových línií. Z hľadiska alergických ochorení sa najdôležitejšie zdá byť ovplyvnenie diferenciacie lymfocytov Th1/Th2 v zmysle podpory línie Th1. Lymfocyty Th1 produkujú napr. cytokíny IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ . Lymfocyty Th2 zasa produkujú najmä protizápalové cytokíny IL-4, IL-5, IL-6, IL-13; niektoré z týchto cytokínov aktivujú mastocyty a eozinofily a vedú k zvýšeniu hladiny IgE. Prevaha Th2 tým prispieva ku vzniku alergických prejavov.

Experimenty vykonané v rámci modelového alergického respiračného ochorenia naznačujú, že pôsobením polysacharidov hubového pôvodu dochádza ku zníženiu eozinofílie v pľúcnom tkanive, ako aj ku zvýšeniu počtu T regulačných lymfocytov a hladiny interleukínu-10, ktorý má významné protizápalové pôsobenie.

Zvýšenie tvorby IL-10 pôsobením beta-glukánov prostredníctvom toll-like receptorov je pritom špecifické (TLR – receptory patriace do oblasti vrodenej, nešpecifickej imunity, ktoré sa nachádzajú na povrchu alebo v cytoplazme buniek a organizmus nimi dokáže nešpecificky rozpoznať štruktúru a prítomnosť prakticky všetkých druhov mikroorganizmov). Tento efekt sa nepozoruje napr. pri pôsobení typického imunostimulátora, ako je napr. lipopolysacharid (LPS). Ako ukazuje zaujímavá klinická práca Sanisla a kol. rozhodujúci význam pre alergické ochorenie má zrejme odlišný profil stimulácie cytokínovej tvorby po podaní jednotlivých imunostimulátorov. Kým v prvej fáze reakcie dochádza po podaní imunogluukanu i LPS k rýchlemu zvýšeniu produkcie protizápalového tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- $\alpha$ ), po podaní imunogluukanu dochádza okrem toho asi do 24. hodín k intenzívnemu navýšeniu tvorby IL-10, ktorý naopak zápalové pôsobenie TNF- $\alpha$  potláča. Zachovaná tak zostáva akútna zápalová odozva, avšak potlačená je neskorá fáza reakcie.

## KLINICKÉ SKÚSENOSTI PRI ALERGICKÝCH OCHORENIACH

V súčasnosti sa v renomovaných časopisoch publikuje niekoľko klinických štúdií sledujúcich účinok biologicky aktívnych látok polysacharidov pri alergických ochoreniach. V klinických podmienkach sa napr.





potvrdili predchádzajúce experimentálne poznatky o vplyve týchto látok na rovnováhu Th1 a Th2 lymfocytov. Pacientom s alergickou rinitídou sa počas 12 týždňov podával beta-1,3-D-glukán alebo placebo. Následne sa u nich v tekutine získanej nosovej laváže určovali koncentrácie cytokínov a celkový počet eozinofilov. V skupine užívajúcej beta-glukán sa na konci štúdie preukázali významne nižšie hladiny cytokínov produkovaných v Th2 (IL-4 a IL-5); naopak hladina IL-12, produkovaného najmä líniou Th1 lymfocytov významne stúpala. Množstvo eozinofilov, považovaných za veľmi dôležité faktory v patogenéze alergického zápalu, po pôsobení beta-glukánu signifikantne kleslo. Beta-glukán tak významne znížil markery alergického zápalu a autori ho považujú za vhodný doplnok k štandardnej terapii alergickej rhinitídy.

Ďalšia štúdia sledovala účinok perorálneho podávania mikronizovaného beta-glukánu izolovaného z huby *Lentinus edodes* (lentinan) na alergické príznaky peľovej rinitídy a rinokonjunktivitídy. Preventívne podávanie počas 8. týždňov viedlo ku zníženiu závažnosti alergických symptómov (sekrécia z nosa, kýchanie, nazálna kongescia a slzenie) a znížilo titer alergén-špecifických aj celkových IgE protilátok. Nástup účinku, ak ide o potlačenie symptómov alergie, sa zaznamenal už po 1. až 2. týždňoch užívania. Priaznivý účinok u niektorých pacientov pretrvával až počas 6 mesiacov od ukončenia aktívneho podávania beta-glukánu, čo naznačuje dlhodobý charakter regulácie imunitnej odpovede.

Najnovšia klinická štúdia na túto tému sa venuje špecifickej úlohe IL-10, ako dôležitého protizápalového cytokínu. Beta-glukán sa v tomto prípade podával subkutánne. Do štúdie sa zapojilo 20 detí vo veku 6 až 12 rokov s alergickou astmou nedostatočne kontrolovanou pri základnej liečbe budesonidom. Stav pacientov vyžadoval záchrannú medicínu častejšie ako dvakrát týždenne. Beta-glukán sa podával subkutánno injekciou počas 4. týždňov vždy v intervale 1-krát týždenne. Počas

podávania beta-glukánu došlo k nárastu systémových hladín IL-10 zo 6,4 pg/ml na 11,3 pg/ml. Aj keď sa štúdie primárne nezamerali na klinické symptómy, zaznamenal sa pokles symptómového skóre pri prejavoch obštrukcie a denného i nočného kašľa.

V našich klinických podmienkach sa práve dokončila randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia biologicky aktívneho polysacharidu imunoglukanu izolovaného z *Pleurotus ostreatus*. Do štúdie bolo zaradených viac ako 150 detských pacientov, liečených v špecializovaných imunologicko-alergologických ambulanciách v r. 2009 – 2011. Kompletne spracované výsledky možno očakávať v septembri 2011, predbežne však možno konštatovať, že spomenutá štúdia potvrdzuje veľmi dobré skúsenosti z klinickej praxe nielen na úrovni účinnosti, ale najmä bezpečnosti.

## ZÁVER

Polysacharidy fungálneho pôvodu predstavujú veľmi perspektívnu skupinu imunomodulátorov, využiteľných vďaka ich imunomodulačným účinkom pri nedostatočnej aktivite imunitného systému, ako aj pri ochorení s alergickým podkladom. Dysbalancia imunitných regulácií, ktorá je podkladom alergických ochorení, je v prípade podávania beta-glukánu pozitívne ovplyvňovaná posunom pomeru Th1 a Th2 lymfocytov smerom k fyziologickému stavu a zvýšenou tvorbou protizápalového cytokínu IL-10. Aj keď v prípade glukánov ide o prípravky doplnujúce základné lieky, najmä pri účinnej látke imunoglukan existujú klinické poznatky, ktoré reprezentujú významný potenciál využiteľný pre normalizáciu narušenej imunitnej odozvy.

## LITERATÚRA U AUTOROV

inzercia

# Imunoglukan P4H®

**Imunoglukan + vitamín C  
posilní vašu imunitu:**

- pri citlivosti na alergény
- v období zvýšenej chorobnosti a strese
- pri opakovaných infekciách
- pri stavoch vyčerpania
- pri psychickej a fyzickej záťaži

klinicky  
overené  
účinky



Imunoglukan P4H® sirup je voľnopredajný výživový doplnok dostupný v každej lekární bez predpisu. Vhodné aj pre alergikov a diabetikov. Neobsahuje lepek.



**Imunoglukan**  
P4H

Výrobca: PLEURAN, s.r.o.  
Obchod.zastúpenie: IMUNOGLUKAN,s.r.o. Bratislava  
Tel.: +421 2 5341 5577, E-mail: info@imunoglukan.com  
www.imunoglukan.com, www.imunita.sk

# GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST HODNOTENÝ 2 KREDITMI CME

## 1. V liečbe CHOCHP sa uplatňujú:

- a) inhibítory fosfodiesterázy 5
- b) inhibítory acetylcholinesterázy
- c) inhibítory fosfodiesterázy 4
- d) antitusiká

## 2. Vyberte správne tvrdenie:

- a) salbutamol patrí medzi LABA
- b) salmeterol patrí medzi SABA
- c) ipratropium má dlhší biologický polčas ako tiotropium
- d) tiotropium má parasymptolytické účinky

## 3. Stroncium ranelát pôsobí:

- a) stimuláciu osteoklastov
- b) inhibíciu osteoblastov
- c) účinkuje len pri súčasnom užití s teriparatidom
- d) má duálny mechanizmus účinku

## 4. Vyberte správne tvrdenie:

- a) denosumab je inhibítorom PDGF
- b) denosumab je inhibítorom RANKL
- c) denosumab je inhibítorom VEGF
- d) denosumab je inhibítorom EGF

## 5. Mechanizmus účinku memantínu spočíva v/vo:

- a) inhibíciu acetylcholinesterázy
- b) antagonizáciu NMDA receptorov
- c) stimuláciu acetylcholinesterázy
- d) stimulácii AMPA receptorov

## 6. U chorých s Alzheimerovou chorobou je prospešná kombinácia:

- a) inhibítorov ACHE a beta-blokátorov
- b) antagonistov NMDA a beta-blokátorov
- c) inhibítorov ACHE a ACEI
- d) antagonistov NMDA a ACEI

## 7. Dabigatran je:

- a) priamym inhibítorom trombínu
- b) nepriamym inhibítorom trombínu
- c) priamym inhibítorom faktora X
- d) nepriamym inhibítorom faktoru X

## 8. Dabigatran bol EMA teraz novo schválený na:

- a) prevenciu hlbokéj žilovej trombózy
- b) prevenciu cievnej mozgovej príhody
- c) liečbu pľúcnej embólie
- d) liečbu diabetickej nohy

## 9. Vyberte správne tvrdenie o beta-glukánoch:

- a) zvyšuje tvorbu protizápalového interleukínu IL-10
- b) znižuje tvorbu protizápalového IL-10
- c) zvyšuje tvorbu protizápalového IL-10
- d) znižuje tvorbu protizápalového IL-10

## 10. Pri užívaní beta-glukánu dochádza:

- a) k zvýšeniu aktivity Th1 lymfocytov
- b) k zvýšeniu aktivity Th2 lymfocytov
- c) k zníženiu aktivity Th1 lymfocytov
- d) k zníženiu aktivity Th2 lymfocytov

## 11. V liečbe neuropatickej bolesti sa bežne neuplatňujú:

- a) tricyklické antidepresíva
- b) SNRI
- c) SSRI
- d) opioidy

## 12. Vyberte správne tvrdenie:

- a) pregabalín je liekom voľby u neuralgie trigeminu
- b) TCA sú liekom voľby u neuralgie trigeminu
- c) pregabalín je liekom voľby u diabetickej neuropatickej bolesti
- d) kapsaicín je liekom voľby u diabetickej neuropatickej bolesti

## 13. Vyberte správne tvrdenie o bipolárnej afektívnej poruche:

- a) na rozdiel od depresívnej poruchy je výhodné užitie inhibítorov MAO
- b) na rozdiel od depresívnej poruchy nie je vhodné užitie inhibítorov MAO
- c) z antidepresív sa v liečbe uplatňuje len SNRI
- d) v liečbe sa uplatňuje DNRI, SNRI i SSRI

## 14. Valproát využívaný v liečbe BAP je primárne:

- a) antidepresívom

- b) antimanikom
- c) atypickým antipsychotikom
- d) antiepileptikom

## 15. Pri stresovej inkontinencii sa uplatňujú predovšetkým:

- a) alfa-1 mimetiká
- b) parasymptolytiká
- c) alfa-2 mimetiká
- d) parasymptomimetiká

## 16. Pri urgentnej inkontinencii sa uplatňuje:

- a) fentermin
- b) fesoterodín
- c) fexofenadín
- d) felbamát

## 17. Vyberte správne tvrdenie o *Bacillus clausii*:

- a) je vysoko senzitívny ku väčšine bežne používaných ATB
- b) nie je vhodný na liečbu post-ATB hnačiek
- c) nie je vhodný v pediatrických indikáciách
- d) je probiotikom polyrezistentným voči ATB

## 18. *Bacillus clausii* vo svojom génome neobsahuje gén zaisťujúci rezistenciu voči:

- a) beta-laktámom
- b) linezolidu
- c) aminoglykozidom
- b) makrolidom

## 19. Erektálna dysfunkcia nie je pravdepodobná pri užívaní:

- a) thiazidových diuretik
- b) parasymptomimetik
- c) antipsychotik
- d) antidepresív

## 20. Sildenafil je inhibítorom:

- a) fosfodiesteráz 1-5
- b) fosfodiesterázy 3
- c) fosfodiesterázy 4
- d) fosfodiesterázy 5

## NÁVRATKA

Jednu správnu odpoveď zakrúžkujte. Odpovede nie je možné opravovať.

Návratku odošlite najneskôr 31. 10. 2011 v obálke na adresu:

MEDIKOM,  
Slovenská lekárska komora  
Dobšinského 12,  
811 05 Bratislava

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

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

Meno: .....

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

PSČ: .....ID: .....

Dátum: .....Podpis: .....

Garantovaný autodidaktický test hodnotený 2 kreditmi CME  
MEDIKOM 3/2011

Lekárska pečiatka