



E D U K A F A R M

medinews

4/2011

ČASOPIS PRE LEKÁROV

MANAŽMENT STABILNEJ ANGÍNY PEKTORIS

PODÁVANIE INZULÍNU POMOCOU
INZULÍNOVEJ PUMPY

NOVÁ MOŽNOSŤ LIEČBY DIABETU
– LIRAGLUTID

MANAŽMENT LIEČBY PACIENTA S CHOCHP

SITAGLIPTÍN V TERAPII DIABETU

BACILLUS CLAUSII – PROBIOTIKUM
REZISTENTNÉ VOČI ANTIBIOTIKÁM

OPTIMÁLNA LIEKOVÁ FORMA PROBIOTÍK

ROZHOVOR
S prof. MUDr. LEONELLOM MILANIM

ROSUVASTATÍN A JEHO SÚČASNÁ POZÍCIA
V HYPOLIPIDEMICKEJ LIEČBE

RAKOVINA PROSTATY

LIEČBA BOLESTI PRI OSTEOPORÓZE

ANTIBIOTICKÁ LIEČBA INFEKCIÍ DOLNÝCH
CIEST DÝCHACÍCH A UROINFEKCIÍ

O MOŽNOSTIACH LIEČBY BOLESTI
V PRAXI NEUROLÓGA

ATORVASTATÍN – NAJUŽÍVANEJŠIE
HYPOLIPIDEMIKUM



Odborná redakcia mediNEWS:
PharmDr. Vladimír Végh
Mgr. Lucie Kotlářová
MUDr. Pavel Kostiuik, CSc.
MUDr. Jiří Slíva, 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

MANAŽMENT STABILNEJ ANGÍNY PEKTORIS

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

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

Stabilná angína pectoris (SAP) je častou chorobou, ktorej prevalencia sa zvyšuje vekom u obidvoch pohlaví, z 0,1 – 1,0 % u žien vo veku 45 – 54 rokov na 10 – 15 % u žien vo veku 65 – 74 rokov; a z 2,0 – 5,0 % u mužov vo veku 45 – 54 rokov na 10 – 20 % u mužov vo veku 65 – 74 rokov.¹ Výrazne ovplyvňuje morbiditu, invalidizáciu a mortalitu.

Autor analyzuje niekoľko klinických problémov SAP: objektívnu nutnosť komplexnej klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologickej (CEAP) diagnózy, ktorá je základným predpokladom efektívnej racionálnej kauzálnej liečby; nedostatky pri diferenciálnej diagnóze, prevencii a liečbe stabilnej angíny pectoris. Práca je Odporúčaním Sekcie angiológov SLK (2011).

ÚVOD

Stabilná angína pectoris (SAP) je bolestivý dyskomfort v hrudníku, ktorý vzniká pri rovnakej telesnej námahe a/alebo pri psychoemocionálnom strese, je retrosternálnej lokalizácie, zvieravého (tlakového, páľivého a i.) charakteru, často s vyžarovaním do ľavého ramena (krku, sánky a pod.), krátko trvania (do 5 minút) a ustupuje v pokoji alebo po užití nitroglycerínu.¹

KOMPLEXNÁ KLINICKO-ETIOLOGICKO-ANATOMICKO-PATOFYZIOLOGICKÁ (CEAP) DIAGNÓZA

Je to typický manifestný klinický syndróm (C2) spôsobený ischemiou myokardu pri koronárnej chorobe srdca-KCHS (ischemickej chorobe srdca-ICHHS; kardiovaskulárnej artériovej chorobe).² Efektívnou liečbou sa môže zmeniť na asymptomatickú formu (C1), alebo naopak, pri poruche integrity vaskulárneho poškodenia sa môže zhoršiť na instabilnú angínu pectoris (C3) až akútny infarkt myokardu (C4) alebo náhlu smrť (mors subita). Takmer všetky medzinárodné dokumenty zdôrazňujú, že najčastejšou cievnou základnou chorobou (morbus principalis) je ateroskleróza (E1), ale bohužiaľ, ostatnými chorobami artérií sa už obvykle nezaoberajú.^{1, 3, 4, 6–8, 10, 11, 13, 15–23} V praxi sa potom stáva, že niektorí lekári považujú aterosklerózu nesprávne za jedinú cievnú artériovú chorobu, ktorá spôsobuje kardiovaskulárne a iné **orgánovovaskulárne artériové choroby** (cerebrovaskulárne, extremiovaskulárne, renovaskulárne, genitovaskulárne, pulmovaskulárne, gastrointestinovaskulárne, okulovaskulárne, otovaskulárne, stomatovaskulárne a ďalšie).^{2, 5, 9, 12, 14}

Okrem aterosklerózy môže byť kauzálnou artériovou cievnou chorobou SAP a iných orgánovocievnych ischemických chorôb: arterioskleróza/arteriolonekróza (E2); diabetická makroangiopatia (E3a); diabetická mikroangiopatia (E3b); Mönckebergova medioskleróza/mediokalcinóza (E4); arteritídy – vaskulitídy (E5); kompresívne artériové syndrómy (E6); fibromuskulárna dysplázia artérií (E7); cystická degenerácia adventície artérií (E8); artériová trombóza (E9); artériová embólia, vrátane tromboembólie (E10); traumatické a posttraumatické

arteriopatie (E11); fyzikálne arteriopatie (E12); chemické a toxické arteriopatie (E13); iatrogénne oklúzie artérií (E14); disekcia artérií (E15); anomálie priebehu artérií (E16); komplikovaná artériová aneurizma (E17); artériovo-vénová fistula (E18); ojedinelé cievné choroby (E19), napr. amyloidová vaskulopatia, Fabryho choroba a ďalšie.^{2, 5, 9, 12, 14} Z anatomicko-morfologického hľadiska možno rozlišovať minimálne tri typy SAP: makrovaskulárny (AM), mikrovaskulárny (Am) a kombinovaný (AkMm).^{1, 2, 14} Nemalo by sa zabúdať na určenie patofyziologického štádia vaskulárneho poškodenia (P1-dysfunkcia endotelu; P2; P3) a vaskulárnych rizikových faktorov. Väčšina stenotizujúco-obliterujúcich artériových chorôb patrí medzi systémové, generalizované cievné choroby, takže izolovaná monoorgánová kardiovaskulárna artériová choroba je v skutočnosti zriedkavejšia ako multiorgánovovaskulárne choroby. Napríklad pre metabolický syndróm (MS) je typické vaskulárne poškodenie artérií a tkanív dvoch a viacerých orgánov (**multiorgánovovaskulárne artériové choroby**), čo niektorí autori nesprávne pomenovali ako „polyvaskulárna choroba (polyvascular disease)“. Typické je viacetážové vaskulárne postihnutie dvoma i viacerými artériovými chorobnými jednotkami (**multivaskulárne; polyvaskulárne artériové choroby**). Pre metabolický syndróm sú teda charakteristické multiorgánovo-multivaskulárne artériové choroby. Nie je potom prekvapením, že aj ischemické a nekrotické následky príslušných tkanív a orgánov sú závažnejšie a spojené s vyššou vaskulárnou morbiditou a mortalitou.^{2, 5, 9, 12, 14}

Je dobre známe, že včasná a presná diagnóza i stratifikácia rizika orgánovocievnych artériových chorôb, vrátane SAP, je možná iba vtedy, keď poznáme všetky nozologické jednotky, druhy a typy cievných chorôb a keď vôbec na ne myslíme! Každá diagnóza musí byť komplexná – má štyri komponenty (klinický, etiologický, anatomický a patofyziologický, vrátane rizikových faktorov). Treba zdôrazniť, že komplexná „CEAP“ diagnóza vychádza z nevyhnutnosti vždy urobiť anamnestické a základné i funkčné fyzikálne interné vyšetrenie, vrátane vyšetrenia srdca a ciev u každého pacienta. Každý lekár, ktorý sa zaoberá klinickou problematikou ciev, by mal ovládať nielen echovaskulografiu (ECHOVG) a pletyzmografiu (PG), ale aj funduskopiu (FS), pomocou ktorej možno najjednoduchšie neinvazívne vyšetriť simultánne prakticky všetky hlavné druhy ciev (artérie, arterioly, kapiláry, venuly, vény) a ich choroby.^{2, 5, 9, 12, 14}

Každý chorý človek je postihnutý, vrátane každého cievného pacienta (angiaka; kardioangiaka), ale pacienti s ojedinelými cievnymi chorobami (rare vascular diseases; E19) sú postihnutí viacnásobne. Popri závažnej chorobe, ktorou trpia, ich postihujú aj mnohé ďalšie problémy súvisiace s jej oneskorenou diagnostikou, nedostatočnými vedomosťami o podstate chorobného procesu a nedostatočnou pripravenosťou na jej riešenie v bežnej klinickej praxi. Postihuje ich aj nedostupnosť speciali-



zovanej zdravotnej starostlivosti a často aj chýbanie špecifickej účinnej liečby – čiastočne pre nízku motiváciu farmakopriemyslu na prípravu špecifických liekov pre choroby, ktoré vzhľadom na malý počet pacientov neprinášajú adekvátny zisk.^{2,14}

Diferenciálno-diagnosticky treba presne stanoviť správnu komplexnú klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologickú (CEAP) diagnózu **angiogénnej (vaskulárnej; artériovej; lokálnej; regionálnej; ischemickej) hypoxie**, ktorú treba odlišiť od **nonangiogénnej (nonvaskulárnej; globálnej; nonischemickej) hypoxie**. Táto sa rozdeľuje prinajmenšom na päť podskupín: cirkulačná (hypoperfúzna; normoperfúzna až hyperperfúzna), hypoxemická, anemická, metabolická a histotoxická. Je samozrejme, že všetky chorobné stavy s neischemickou hypoxiou zhoršujú výslednú hypoxiu tkanív, ale ich pomenovanie za „ischemiu“ je chybné a zavádzajúce.^{2, 14} Antiischemická liečba necievnej hypoxie nemôže byť efektívna. Jedinou racionálnou možnosťou je kauzálna liečba základného ochorenia.¹⁴

PREVENCIA A LIEČBA

Keďže etiopatogenéza artériových cievnych chorôb je multifaktoriálna a mimoriadne zložitá, aj prevencia a liečba týchto chorôb musí byť mimoriadne komplexná. Cieľom prevencie cievnych chorôb je nielen predĺženie života (zníženie mortality) a zníženie morbidít, ale aj zlepšenie kvality života. V ostatných medzinárodných odporúčaniach a podľa VAS (Vascular Independent Research and Education European Organization) sa rozlišujú tri navzájom sa doplňujúce preventívne stratégie: populačná, vysokoriziková a sekundárna.^{1, 17, 18, 19}

Populačná globálna stratégia má viesť k zmene životného štýlu a k zmene tých sociálnych a ekonomických determinantov životného prostredia, ktoré sú v príčinnej súvislosti s pandemickým výskytom cievnych chorôb (angiopandémia tretieho milénia). Populačná stratégia má v primárnej prevencii rozhodujúci význam. Nefajčiť!; Menej a zdravo jesť!; Viac sa pohybovať! – sú tri základné nonfarmakoprotylaktické vaskuloprotektívne piliere (imperatívy) zdravého životného štýlu a prevencie nielen orgánovocievnych artériových ischemických chorôb, ale všetkých cievnych chorôb.¹⁴ Je potrebné zmeniť myslenie a konanie nielen zdravotníkov, ale celej spoločnosti, vrátane všetkých štátnych a medzinárodných inštitúcií. Úspech primárnych preventívnych opatrení spočíva iba asi v 20 % v rezorte zdravotníctva, ale až asi v 80 % v racionálnych aktivitách nezdravotníckych zložiek spoločnosti.^{1, 3, 4, 14, 17, 18, 19, 20} Pokroky v neinvasívnej, „konzervatívnej“ lekárskej starostlivosti, ktoré sa označujú ako **optimálne lekárske ošetrovanie (OLO)**, sú veľmi nádejné.¹⁻²⁴

Vysokoriziková individuálna stratégia je preventívna starostlivosť zameraná na osoby, ktoré majú genetickú predispozíciu k cievnym chorobám a/alebo majú vaskulárne rizikové faktory (dyslipoproteinémie,^{6, 7} artériová hypertenzia,⁵ fajčenie,^{1, 14} metabolický syndróm, diabetes mellitus⁸ atď.), ktorá má viesť k ich eliminácii. Značnú časť rizikových faktorov nevieme adekvátne eliminovať, či aspoň redukovať nefarmakoprotylakticky, preto musíme použiť už v primárnej prevencii aj farmakoprotylaktické metódy. Ak má byť preventívna vaskulárna medicína (angioprevencia) efektívna, nemôže začínať až v dospelosti, ale musí začať pri narodení, resp. už v prenatalnom období. Ďalším imperatívom je zlepšiť spoluprácu angiológov a kardiológov s pediatriami, s inými špecialistami, aj so širokou verejnosťou.¹⁴

Sekundárna prevencia (liečba) by mala byť zásadne **etiopatogenetická (kauzálna)** s hlavným cieľom: zastaviť progresiu,^{3,4} či dosiahnuť regresiu základnej artériovej cievnej choroby a zlepšiť prognózu SAP.

Zásada eliminácie vaskulárnych rizikových faktorov je podobná ako v primárnej prevencii, musí však mať oveľa vyššiu mieru individualizácie. Vo farmakoterapii všetkých rizikových vaskulárnych faktorov uprednostňujeme tie liekové skupiny, ktoré majú dokázané aj endoteloprotektívne a orgánovoprotektívne účinky. Antilipidogénna (antidyslipidemická),^{6, 7, 14} antitrombotická (artériotromboprotylaktická)^{1, 14, 24} a vazoaktívna terapia (ACEI)^{1, 14} – sú tri základné farmakoprotylaktické angioprotektívne metódy všetkých orgánovovaskulárnych artériových chorôb. K tomu často v klinickej praxi pribúda problém redukcie reziduálneho rizika (3r), ktorý si bude vyžadovať aj nové liečebné prístupy.¹⁴ Základné metódy OLO sme z didaktických dôvodov pomenovali „**zá sada 3x3**“.^{2, 5, 9, 12, 14, 24} Liečebné postupy v určitých klinických situáciách (detský vek, staroba, diabetes mellitus,⁸ srdcové zlyhávanie,¹⁰ fibrilácia predsiení,⁹ SAP žien,⁵ gravidita,¹¹ erektilná dysfunkcia atď.) si vyžadujú niektoré špecifické liečebné postupy.¹

Symptomatickú liečbu ischemie myokardu možno uskutočniť dvoma hlavnými spôsobmi. Prvým je **antianginózna, antiischemická farmakoterapia**, pri ktorej sa používajú lieky zvyšujúce prietok krvi v ischemickej oblasti a/alebo znižujúce požiadavky myokardu na kyslík. Používajú sa *krátkotrvajúce účinkujúce nitráty, dlhotrvajúce pôsobiace nitráty, betablokátory, blokátory kalciových kanálov, ACEI, trimetazidín, ranolazín, modulátory angiogenézy* a ďalšie. **Ivabradín** (inhibitor pacemakerového I_f prúdu), ktorý optimálne znižuje frekvenciu srdca, má nové dôkazy o zlepšení kvality života, zníženia mortality a remodelácii i funkcie myokardu aj pri zlyhávaní srdca.^{21, 22, 23} Druhým hlavným spôsobom je **radikálna liečba – revaskularizácia myokardu**,¹⁵ ktorá sa robí dvoma postupmi: chirurgickou revaskularizáciou (CABS) a perkutánnou koronárnou intervenciou (PKI). Významným posunom v indikáciách v porovnaní s predchádzajúcimi odporúčaniami pre perkutánnu koronárnou intervenciu je používanie stentov uvoľňujúcich lieky (SUL; DES). Realitou už sú aj biodegradabilné stenty. Autori ostatných odporúčaní oživilí pojmy „heart team“¹⁵ a „vascular team“.^{13, 14, 16, 19, 20} Indikácia k revaskularizácii a výber najvhodnejšieho terapeutického postupu by nemali byť výsadou jednotlivca. Je výsledkom vzájomnej diskusie referujúceho (ošetrojúceho) kardiológa/angiológa, kardiouchirurga/angiochirurga a intervenčného kardiológa/angiológa a podľa nášho názoru aj internistu, anesteziológa a podľa potreby príslušných ďalších orgánových špecialistov. Na jej konci by malo byť odporúčanie pre pacienta. Pacient ho môže, ale nemusí akceptovať. A tu je ďalší významný odkaz. Veľký dôraz sa kladie na práva pacienta, jeho pocienie o výhodách, ale aj možných komplikáciách každého postupu. Pacient má významnou mierou participovať na rozhodovaní. Len dobre pociený pacient sa môže správne rozhodnúť.

ZÁVER

Doterajšie medzinárodné odporúčania manažmentu stabilnej angíny pektoris a iných foriem kardiovaskulárnych artériových chorôb, ako aj ďalších orgánovovaskulárnych artériových ischemických chorôb vychádzali predovšetkým z klinickej diagnózy a klasifikácie. Základným predpokladom kauzálnej racionálnej prevencie a liečby je rýchla a správna komplexná klinická (C0-C4), etiologická (E1-E19), anatomická (AM, Am, AkMm) a patofyziologická (P1, P2, P3) diagnóza. Interná medicína je dobrým príkladom i dôkazom toho, že efektívny manažment cievnych chorôb, ktoré sa vyznačujú polymorbiditou, sa nezaobíde bez jej významných generalizačných, integračných a kordinačných funkcií. V klinickej praxi nesmie byť stredobodom liečby len určitý systém, orgán či tkanivo, ale celý človek. Pacient so stabilnou angínou pektoris je nositeľom vysokého globálneho multiorgánového vaskulárneho rizika, a naopak. Nelieči sa klinický nález, ani sa nelieči akýkoľvek prístrojový či laboratórny výsledok alebo diagnóza, ale človek – pacient.



LITERATÚRA

1. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management on stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27 (11): 1341-1381.
2. Gavorník P. Obliterujúce choroby artérií a končatinovocievna ischemická choroba. Nová klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia. *Cardiology* 2010; 19 (3): 201-213.
3. Hamm ChW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29 (23): 2909-2945.
5. Gavorník P. Nevyhnutnosť neustáleho prehodnocovania manažmentu artériovej hypertenzie ako cievných chorôb. *Medikom/Medinews* 2011; 1 (2): 12-13
6. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32 (14): 1769-1818.
7. Chapman MJ, Ginsberg NH, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32 (11): 1345-1361.
8. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28 (1): 88-136.
9. Gavorník P. Aktuálne odporúčania pre manažment fibrilácie predsiení a jej systémových artériových tromboembolických komplikácií. *Medikom/Medinews* 2011; 1 (3): 12-14.
10. Diskstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29 (19): 2388-2442.
11. Regitz-Zagrosek V, Lundquist CB, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 doi:10.1093/eurheartj/ehr218
12. Gavorník P. Etiopatogenéza neurovaskulárnych ischemických chorôb (syndrómov). *Neurologia* 2010; 5 (2): 61-68.
13. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; doi:10.1093/eurheartj/ehr211
14. Gavorník P. Končatinovocievne ischemické choroby. B 2.1: 1-92. In: Gavorník P, Hrubá M, Rozborilová E (eds.) *Diferenciálna diagnostika kardio-vaskulárnych, respiračných a hematologických ochorení*. I. 1. vyd. Bratislava: Dr. Josef Raabe, 2010: 300. ISBN 978-80-89182-46-6.
15. Wijns W, Kolh Ph, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31 (20): 2501-2555.
16. Mack MJ, Feldman TE, Kappetein AP, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011; 32 (17): 2125-2134.
17. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28 (19): 2375-2414.
18. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J* 2011; 32 (17): 2143-2152.
19. Smith, Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011; doi:10.1016/j.jacc.2011.10.824
20. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (19): 2020-2045.
21. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (1): 75-81.
22. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32 (19): 2395-2404.
23. Tardif JC, ÓMeara E, Komajda M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on the left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2011; 32 (20): 2507-2515.
24. Gavorník P. Artériotromboprofylaxia v klinickej praxi. *Cardiology* 2010; 19 (4): 293-299.

PODÁVANIE INZULÍNU POMOCOU INZULÍNOVEJ PUMPY

MUDr. Adriana Ilavská, PhD., MPH

Predsedníčka Pracovnej skupiny pre Diabetologické pomôcky MZ SR
Diabetologická a metabolická ambulancia, Medispektrum, s.r.o., Bratislava

Diabetes mellitus je chronické celoživotné ochorenie. Cieľom medicínskej starostlivosti je umožniť chorému plnohodnotný aktívny život, ktorý sa kvalitatívne a kvantitatívne približuje k životu zdravého človeka.

U diabetikov 1. typu hneď od zistenia diagnózy a u diabetikov 2. typu pri nedosiahnutí cieľových hodnôt glykémii (hladin krvného cukru) a glykovaného hemoglobínu (HbA1c) režimovými opatreniami a tabletkami, je indikovaná inzulínová liečba. Je ale všeobecne známa nevôľa pacientov so začatím inzulínovej liečby najmä z obavy pred podávaním inzulínu. Tento strach je však neopodstatnený, čo potvrdí každý, ktorý už prešiel na liečbu inzulínu. Práve naopak, pacienti sa na inzulínovej liečbe cítia lepšie, sú menej unavení, výkonnejší fyzicky a aj psychicky. Zväčša každý, kto si už začne podávať inzulín, veľmi skoro prekoná strach a obavy, a povie, že už dávno mal súhlasiť s liečbou inzulínom, lebo sa cíti lepšie a obavy boli neopodstatnené.

História inzulínu je pritom pomerne krátka. Bol objavený v roku 1921. Prvý pacient liečený inzulínom bol 13-ročný Leonard Thompson, ktorý trpel diabetom dva roky. Bolo to 14. 1. 1922. Prvý úspech sa dostavil o niekoľko dní – 23. 1. 1922 – glykémia klesla z 30 mmol/l na 6,7 mmol/l. A malý pacient sa mal omnoho lepšie.

Od začiatku boli snahy o aplikáciu inzulínu jednoduchšou cestou – pomocou tabliet, ale tieto snahy neboli úspešné. Inzulín bolo a je možné podávať vo forme roztoku pomocou striekačiek. Spočiatku sklenených, ktoré sa vyvárať spolu s ihlami. Neskôr prišli špeciálne jednorazové inzulínové striekačky a koncom 80. rokov novinka – inzulínové pero a koncom 90. rokov ďalšia novinka – inzulínová pumpa. Každá z aplikáčnych techník je určená pre konkrétneho pacienta, pre ktorého je indikovaná. Diabetológ sa rozhoduje na základe mnohých faktorov – typu diabetu, stavu metabolickej kompenzácie, výkyvov glykémii, prítomnosti sprievodných ochorení, miery spolupráce pacienta, veku pacienta, podmienok daných zdravotnými poisťovňami.

Inzulínová pumpa je lekárske zariadenie používané na aplikáciu inzulínu pri liečbe diabetes mellitus, je to elektronicky riadený prístroj, ktorý spoľahlivým hnacím motorom podáva inzulín do podkožia. Liečba inzulínovou pumpou v súčasnosti najviac napodobňuje prirodzené vylučovanie inzulínu. Prístroj obsahuje: samotné čerpadlo (pumpu), nádrž na inzulín (zásobník), infúzny set s kanylou na podkožnú aplikáciu. Niektoré inzulínové pumpy umožňujú aj kontrolou hladiny glukózy v krvi a výpočet obsahu sacharidov v strave. Veľkosť inzulínovej pumpy v súčasnosti je podobná mobilnému telefónu, s hmotnosťou okolo 100 gramov. Pomocou inzulínovej pumpy sa vždy aplikuje iba rýchlo účinkujúci inzulín alebo inzulínový analóg.

AKO PRACUJE INZULÍNOVÁ PUMPA?

Inzulínová pumpa sa snaží napodobniť vylučovanie inzulínu u zdravého človeka. Systém pokrýva potrebu tzv. „bazálu“ a „bolusov“. To znamená, že kontinuálne sa vylučuje malé množstvo inzulínu – bazál. Bazálne dávky pokrývajú základnú potrebu inzulínu, ktorá nezávisí od príjmu stravy. Bolusová dávka je vydávaná na pokyn pacienta pred jed-

lom a jej veľkosť závisí od odhadu množstva sacharidových jednotiek v konzumovanej strave.

Na rozdiel od sekrécie inzulínu u nediabetikov inzulínová pumpa zatiaľ nedokáže riadiť dávku inzulínu podľa kolísania glykémie, hoci takéto pumpy sú v štádiu vývoja. Regulácia inzulínu zatiaľ závisí od rozhodnutí pacienta, v závislosti od hodnoty nameranej glykémie. Je dôležité, aby dávkovanie inzulínu bolo na základe veľmi dobrej prípravy pacienta – jeho edukácie. Dávka bazálneho a bolusového inzulínu by mala byť na základe spoločného rozhodnutia diabetológa a samotného diabetika.

KOMU JE URČENÁ INZULÍNOVÁ PUMPA A AKO SA PREDPISUJE?

Inzulínové pumpy sú indikované diabetológmi a ich nastavovanie je v niektorých centrách Slovenska na základe splnenia platných preskripčných a indikačných obmedzení pre skupinu označenú ako D10.1.1 daných Ministerstvom zdravotníctva SR. Od 1. 7. 2011 je platné znenie:

„Inzulínové pumpy sa poskytujú pre poistenca na intenzifikovanom inzulínovom režime, napriek použitiu dlho účinkujúceho inzulínového analógu, ktorý je nedostatočne kompenzovaný, HbA1c viac ako 7,5 % pred začatím liečby a s opakovanými závažnými hypoglykémiami alebo pri nedostatočnej kompenzáci diabetu pred plánovanou graviditou a počas gravidity.“

Indikačné a preskripčné obmedzenia sa môžu meniť, podľa stavu medicínskych vedomostí a podmienok daných zdravotnými poisťovňami. Aktuálne znenie si môže každý overiť na stránke MZ SR: <http://www.health.gov.sk/?zoznam-zdravotnickych-pomocok> v časti Limitové tabuľky.

Každé indikovanie inzulínovej pumpy hradené z verejného zdravotného poistenia podlieha schváleniu revízneho lekára príslušnej zdravotnej poisťovne.

Liečba inzulínovou pumpou umožňuje pacientovi lepšiu flexibilitu počas dňa, menej vpichov oproti klasickej aplikácii inzulínu podkožne 4-krát denne, kanyla sa mení jedenkrát za sedem dní (v nedávnej minulosti sa menila každé tri dni), pri dobre nastavenom režime bazál/bolus lepšiu metabolickú kompenzáciu, a tým aj prevenciu neskorých komplikácií, ktoré hrozia pri nevyhovujúcich hladinách cukru, ústup výkyvov glykémii a zredukovanie hypoglykémii, menšiu bolestivosť vpichu, väčšiu rýchlosť podania inzulínu, jednoduchosť podania, hypoalergénny vpich, diskretnosť, flexibilitu, termostabilitu inzulínu, psychosociálne aspekty. Na druhej strane, ani inzulínová pumpa nie je „všielik“ – nedokáže napravlvať chyby diabetika, nedodriavanie stravovacích odporúčaní alebo málo fyzickej aktivity, tak potrebných v komplexnej liečbe diabetika. Na pumpu si treba zvyknúť, zžitie s pumpou trvá niekoľko mesiacov. U dobre indikovaných diabetikov má však nesporné benefity.

VPLYV LIRAGLUTIDU A ĎALŠÍCH ANTIDIABETÍK NA FUNKCIU BETA BUNIEK PANKREASU U PACIENTOV S DIABETOM 2. TYPU

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

Porucha funkcie beta buniek pankreasu je významným prediktorom progresie diabetu 2. typu. Liraglutid, antidiabetikum pôsobiace na inkretínovom princípe, predstavuje jednu z nových možností liečby diabetu. V septembri 2010 sa na kongrese Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) v Štokholme prezentovala štúdia, ktorá sa zaoberala vplyvom liraglutidu a ďalších antidiabetík na zlepšenie funkcie beta buniek pankreasu, a tým aj na progresiu ochorenia.

Liraglutid je významným zástupcom skupiny antidiabetík, ktorých pôsobenie je založené na inkretínovom princípe. Ako inkretíny sa označujú hormóny produkované v čreve po perorálnom prijímaní glukózy. Hlavným inkretínom je glukagón-like peptid-1 (GLP-1). Inkretíny zvyšujú sekréciu inzulínu, znižujú glykémiu, zvyšujú citlivosť a prežívanie beta buniek a majú mnoho ďalších účinkov, ktoré spôsobujú zníženie glykémie. Ovplyvnenie tohto procesu využívajú tzv. inkretínové antidiabetiká, ktoré sa rozdeľujú na dve skupiny. V prvej skupine sú lieky predlžujúce pôsobenie GLP-1 tým, že blokujú enzým, ktorý spôsobuje rozklad GLP-1 (sitagliptín, vildagliptín a saxagliptín). Do druhej skupiny inkretínových antidiabetík patria agonisty GLP-1 (exenatid a liraglutid).

Doterajší výskum ukázal, že **pacienti s diabetom 2. typu majú poruchu inkretínového metabolizmu. Táto porucha má zásadnú úlohu pri progresívnom zhoršovaní funkcie beta buniek pankreasu. U týchto pacientov býva znížená sekrécia inkretínového hormónu GLP-1.** Preto liečba inkretínovými agonistami, ako je liraglutid alebo exenatid, je pre týchto pacientov významnou terapeutickou možnosťou.

V uvedenej štúdiu autori testovali, do akej miery liraglutid a ďalšie perorálne antidiabetiká ovplyvňujú činnosť beta buniek pankreasu u pacientov s diabetom 2. typu. Funkcia beta buniek sa hodnotila pomocou dvoch parametrov: testu funkcie beta buniek HOMA-B (*Homeostasis Model Assessment of Beta-cell function*) a pomeru proinzulín/inzulín. (Zlyhávajúce beta bunky pankreasu produkujú abnormálne vysoké množstvo proinzulínu a relatívne málo inzulínu; u týchto pacientov je teda zvýšený pomer proinzulín/inzulín. Pokles tohto pomeru počas liečby je známkou zlepšenia funkcie beta buniek pankreasu.)

Do štúdie, ktorá trvala 26 týždňov, bolo zaradených 3 735 pacientov s diabetom 2. typu, randomizovaných na niekoľko podskupín: podskupinu liraglutidu (podávaného v jednej dennej dávke 1,2 mg alebo 1,8 mg), podskupinu rosiglitazónu (4 mg/deň), glimepirid (4 mg alebo 8 mg/deň), exenatid (10 mcg 2-krát denne) a kontrolnú podskupinu placebo.

Výsledky štúdie ukázali, že **najvýraznejší signifikantný vzostup HOMA-B sa prejavil pri liečbe liraglutidom** s dávkou 1,8 mg/deň (+35 %), nasledoval liraglutid s dennou dávkou 1,2 mg (+32 %) a glimepirid (+32 %) – $p < 0,0001$. Zvýšenie hodnoty HOMA-B bolo pri liečbe liraglutidom 1,8 mg/deň významne výraznejšie v porovnaní s exenatidom, rosiglitazónom a placebom (pri liraglutide s dennou dávkou 1,2 mg bol rozdiel v porovnaní s placebom tiež signifikantný).

Ak ide o **pokles pomeru proinzulín/inzulín najvýraznejší a signifikantný bol pri podávaní liraglutidu** v oboch dávkach ($p < 0,0001$) a (v menšej miere) pri ďalšom agonistovi GLP-1 exenatide ($p = 0,0008$). Pokles tohto pomeru bol významne výraznejší pri liečbe liraglutidom (v oboch dávkach) ako pri rosiglitazónom, glimepiride a placebe. Liraglutid pacienti veľmi dobre tolerovali.

Liraglutid bol teda v porovnaní s ostatnými liekmi a placebom najúčinnější v zlepšení funkcie beta buniek pankreasu u pacientov s diabetom 2. typu, kde miera poruchy funkcie beta buniek je významným prediktorom progresie choroby. Liraglutid v štúdiu tiež znižoval hladinu glykovaného hemoglobínu. Autori taktiež preukázali v metaanalýze 6. veľ-

kých štúdií, že pokles HbA1c je spojený so zlepšením hodnôt HOMA-B, t.j. funkcie beta buniek pankreasu. Liraglutid je na trhu pod firemným názvom Victoza (Novo Nordisk). Podáva sa subkutánne raz denne. Svojím vplyvom na sekrečnú schopnosť B-buniek pankreasu zvyšuje sekréciu inzulínu, čo umožňuje zníženie glykémie a glykovaného hemoglobínu (HbA1c). Liraglutid ďalej znižuje telesnú hmotnosť tým, že spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, ako i zvýšeným pocitom sýtosti a znížením príjmu stravy. Jeho účinnosť sa preukázala v mnohých klinických štúdiách. **Výsledky uvedenej štúdie naznačujú, že liraglutid svojim ochranným pôsobením na beta bunky pankreasu môže spomaľovať progresiu diabetu 2. typu.** V SR sa liraglutid indikuje pri liečbe dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom alebo derivátom sulfonylurey u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri podávaní maximálne tolerovanej dávky metformínu alebo derivátu sulfonylurey v monoterapii, okrem toho sa použitie liraglutidu indikuje v trojkombinácii s metformínom a derivátom sulfonylurey alebo metformínom a thiazolidindiónom u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri použití uvedených dvojkombinácií.

LITERATÚRA

- Matthews D, et al. Liraglutide improves two indicators of beta cell function - HOMA-B and proinsulin:insulin ratio - in a meta-analysis of 6 clinical trials. European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, 2010. Abstract 851.
- Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717-3723.
- Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50:609-613.
- Marre M, Shaw J, Brändle M, et al; LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268-278.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
- Garber A, Henry R, Ratner R, et al; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-481.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224-1230.
- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled.



Môžete viac než znížiť glykémiu

Liečte diabetes od podstaty

97% homológia s ľudským GLP-1¹
Pre diabetikov 2. typu dávkovanie
1 krát denne kedykoľvek počas dňa,
nezávisle od jedla¹

- znižuje HbA_{1c}¹
- znižuje telesnú hmotnosť^{1,2}
- znižuje systolický krvný tlak^{1,2}
- zlepšuje funkciu beta-buniek pankreasu^{1,3}

VICTOZA[®]
liraglutid

Referencie: 1. SPC Victoza[®] 2. Gallwitz B et al., *Int J Clin Pract*, 2010, 64(2):267-276.
3. Chang AM et al., *Diabetes* 2003, 52(7):1786-1791.

Skrátená informácia o lieku: **Názov lieku:** Victoza[®] 6 mg/ml injekčný roztok v naplnenom pere. **Lieková forma:** injekčný roztok v naplnenom pere (injekcia). **Liečivo:** liraglutid - analóg ľudského glukagónu podobného peptidu 1- (GLP-1). **Terapeutické indikácie:** liečba dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu na dosiahnutie glykemicko-terapeutických cieľov: v kombinácii s: metformínom alebo sulfonylureou u pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou, napriek duálnej tolerovanej dávke pri monoterapii s metformínom alebo sulfonylureou, v kombinácii s: metformínom a sulfonylureou alebo metformínom a tiazolidínidiónom u pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou, napriek duálnej terapii. **Dávkovanie a spôsob podávania:** počiatočná dávka je 0,6 mg liraglutidu denne. Najmenej po jednom týždni sa má dávka zvýšiť na 1,2 mg. Dávky vyššie ako 1,8 mg denne sa neodporúčajú. **Starší pacienti (> 65 rokov):** dávku nie je potrebné nastavovať podľa veku. **Pacienti s poškodením funkcie obličiek:** nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu 60-90 ml/min). **Pacienti s poškodením funkcie pečene:** terapeutické skúsenosti sú príliš malé na odporúčanie použitia u pacientov s miernym, stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie pečene. **Pediatrické použitie:** neodporúča sa používať u detí mladších ako 18 rokov. Victoza sa podáva jedenkrát denne v akomkoľvek čase nezávisle od jedla a aplikuje sa subkutánne. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Victoza[®] sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetického ketoacidózy. Skúsenosti s použitím u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca sú obmedzené. U pacientov so zápalovým ochorením čriev a diabetickou gastroparézou sa používanie lieku neodporúča. ***Použitie GLP-1 analógov bolo spojené s rizikom pankreatitídy.** V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má Victoza[®] a iné potenciálne podozrivé lieky vysadiť. Nežiaduce účinky súvisiace so štítnou žľazou, vrátane zvýšenia kalcitonínu v krvi, strumy a novotvaru štítnej žľazy boli hlásené v klinických štúdiách najmä u pacientov s predchádzajúcim ochorením štítnej žľazy. ***Príznaky a symptómy dehydratácie, vrátane zmenenej funkcie obličiek, boli zaznamenané u pacientov liečených liekom Victoza[®].** **Pacienti majú byť poučení o potenciálnom riziku dehydratácie a majú spraviť preventívne**

opatrenia, aby sa vyhlí strate tekutín. **Liekové a iné interakcie:** malé oddialenie vyprázdňovania žalúdka spôsobené liraglutidom môže mať vplyv na absorpciu súčasne podávaných perorálnych liekov. Paracetamol, atorvastatín, grizeofulvín, lizinopril, digoxín: úpravy dávok nie sú potrebné. Perorálne kontraceptíva: antikoncepcný účinok nie je ovplyvnený. Warfarín a iné kumarínové deriváty: odporúča sa častejšie sledovanie INR. Inzulín: kombinácia s liraglutidom sa neodporúča. **Gravidita a laktácia:** Victoza[®] sa nemá používať počas gravidity ani počas dojčenia. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** pacient má urobiť opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie, najmä ak sa Victoza[®] používa v kombinácii so sulfonylureou. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických štúdií boli poruchy gastrointestinálneho traktu: nauzea a hnačka boli veľmi časté, vracanie, zápcha, bolesť brucha a dyspepsia boli časté. Počas pokračovania liečby sa obvykle tieto reakcie po niekoľkých dňoch alebo týždňoch znižujú. V kombinácii s metformínom: veľmi časté: bolesť hlavy, nauzea, hnačka. Časté: anorexia, znížená chuť do jedla, závrat, vracanie, dyspepsia, gastritída. V kombinácii s glimepiridom: časté: hypoglykémia, anorexia, nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, zápcha, zažívacie ťažkosti. V kombinácii s metformínom a glimepiridom: veľmi časté: hypoglykémia, nauzea, hnačka. Časté: bronchitída, anorexia, bolesť hlavy, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha, zápcha, bolesť zubov. V kombinácii s metformínom a rozigitazónom: veľmi časté: nauzea, hnačka, vracanie. Časté: hypoglykémia, anorexia, znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, dyspepsia, zápcha, plynatosť, abdominálna distenzia, gastroezofageálny reflux, vírusová gastroenteritída, únava, pyrexia. V štúdií s liekom Victoza[®] ako monoterapiou neboli pozorované žiadne epizódy závažnej hypoglykémie. **Predávkovanie:** vhodná podporná liečba podľa klinických príznakov a symptómov pacienta. **Čas použiteľnosti:** 30 mesiacov. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke. **Veľkosť balenia:** 1, 2, 3, 5 alebo 10 naplnených pier. **Zatriedenie lieku podľa spôsobu výdaja:** Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis. **Dátum revízie textu:** december 2010 **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> alebo na adrese spoločnosti: Novo Nordisk Slovakia s.r.o., Žilinská 7-9, 811 05 Bratislava. ***Všimnite si prosím zmenu v informácii o produkte.**

MANAŽMENT LIEČBY PACIENTA S CHRONICKOU OBŠTRUKČNOU CHOROBOU PLŮC

Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.

Klinika pneumológie a ftizeológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice, Martin

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je najčastejším chronickým pľúcnyim ochorením a predstavuje závažný zdravotnícky, ekonomický a spoločenský problém ľudskej populácie. Jej základným znakom je progresívne sa zhoršujúca porucha priechodnosti dýchacích ciest, ktorá vedie k respiračnej insuficiencii až k smrti. Dnes je celosvetovo toto ochorenie na 5. mieste v poradí príčin smrti a je predpoklad, že v roku 2020 sa dostane na 3. miesto.¹

EPIDEMIOLOGIA

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie chronickou obštrukčnou chorobou pľúc trpí na celom svete asi 600 mil. ľudí a približne 3 mil. ich každoročne na túto chorobu zomiera. Odhadovaná celosvetová prevencia je však podstatne vyššia, ako sa predpokladá. Vyplýva to z absencie symptómov, a hlavne z podcenenia symptómov zo strany pacientov na začiatku ochorenia. Najvyššia prevencia je v krajinách s vysokou spotrebou cigariet. Vo vyspelých civilizovaných krajinách trpí dnes na CHOCHP asi 8 – 10 % populácie. V Európe sa mortalita u mužov pohybuje od 10/100 tisíc (Grécko) do 80/100 tisíc (Maďarsko). U žien najvyššie hodnoty vykazuje Škótsko a Maďarsko 40/100 tisíc. Z hľadiska DALY (Disability Adjusted Life Years) – počet rokov života stratených predčasnou smrťou alebo invalidizáciou, je v súčasnosti na 12. mieste a do roku 2020 sa posunie na 5. miesto za ICHS, depresie, úrazy a cerebrovaskulárne ochorenia.

Na Slovensku sa počet chorých odhaduje na 350 tisíc a ročne zomrie okolo desať tisíc ľudí na chronickú obštrukčnú chorobu pľúc. Incidencia, prevencia a mortalita má narastajúci trend nielen u mužov, ale aj u žien. Na Slovensku chýbajú relevantné údaje vzhľadom k absencii súčasných epidemiologických štúdií zaoberajúcich sa touto problematikou. Podhodnotené sú aj štatistické ukazovatele o mortalite, čo vyplýva jednak z nejednotnej terminológie IX. Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH), ktorá používala termíny chronická bronchitída a emfyzém, kým X. MKCH už obsahovala diagnózy CHOCHP a ostatné ochorenia.

Závažné epidemiologické údaje a celosvetová nejednotnosť v diagnostike a liečbe viedla k snahe o ich medzinárodnú štandardizáciu. Prvým pokusom boli Smernice Kanadskej hrudníkovej spoločnosti v roku 1992. Na ich základe vznikli takmer súčasne Európsky a Americký štandardizačný projekt, od ktorých sa odvodzovali smernice pre jednotlivé štáty tak, aby boli zásady modernej liečby použiteľné v každodennej praxi.⁷

V roku 1998 skupina popredných svetových odborníkov vedená prof. Pauwelsom na podnet Národného ústavu pre srdce, pľúca a krv v USA a pod záštitou Svetovej zdravotníckej organizácie založila Svetovú iniciatívu o CHOCHP a označila ju skratkou GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 1. Cieľom tohto programu bolo zlepšiť informovanosť nielen odbornej, ale aj širokej laickej verejnos-

Tab. 1. Klasifikácia štádií CHOCHP podľa GOLD 2009*

Štádium	Charakteristika
I. Lhká CHOCHP	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < 70 % • FEV₁ ≥ 80 % náležitej hodnoty • Symptómy môžu, ale nemusia byť prítomné
II. Stredne závažná CHOCHP	<ul style="list-style-type: none"> • FFEV₁/FVC < 70 % • 50 % ≤ FEV₁ < 80 % náležitej hodnoty • Symptómy môžu, ale nemusia byť prítomné
III. Ťažká CHOCHP	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < 70 % • 30 % ≤ FEV₁ < 50 % náležitej hodnoty • Symptómy môžu, ale nemusia byť prítomné
IV. Veľmi ťažká CHOCHP	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < 70 % • FEV₁ < 30 % alebo FEV₁ < 50 % náležitej hodnoty a súčasne je prítomná chronická respiračná insuficiencia ** alebo pravostranné srdcové zlyhanie

FEV₁ – Objem vzduchu vydychnutý za prvú sekundu úsilného výdychu

FVC – Vitálna kapacita pľúc meraná pri úsilnom výdychu

* Klasifikácia je založená na hodnotách FEV₁ meraných po bronchodilatácii

** Respiračná insuficiencia: hypoxemická je charakterizovaná poklesom parciálneho tlaku kyslíka v artériovej krvi (PaO₂ < 8,0 kPa), hyperkapnická predstavuje okrem poklesu PaO₂ aj zvýšenie hodnoty parciálneho tlaku oxidu uhličitého v artériovej krvi (PaCO₂ > 6,7 kPa).

ti o závažnosti tohto ochorenia, ktoré významne zhoršuje kvalitu života, skraca jeho trvanie a vedie k neúmernej finančnej záťaži pre celú spoločnosť. Nové poznatky, spresnenie klasifikácie ochorenia a postupy v inhalačnej dlhodobej bronchodilatačnej liečbe spolu s protizápalovou liečbou viedli k tomu, že sa opakovane zišli experti, ktorí pripravili inováciu GOLD-u, ktorá vyšla minulého roku.

DEFINÍCIA A KLASIFIKÁCIA CHOCHP

Globálna iniciatíva pre chronickú obštrukčnú chorobu pľúc pri WHO (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) sformulovala v súčasnosti platnú definíciu CHOCHP nasledovne: „*Chronická obštrukčná choroba pľúc je preventabilné a liečiteľné ochorenie, charakterizované obmedzením prietoku vzduchu v dýchacích cestách, ktoré nie je plne reverzibilné. Obmedzenie prietoku vzduchu je zvyčajne progresívne a je asociované s abnormálnou zápalovou odpoveďou pľúc na škodlivé častice alebo plyny, pričom hlavným rizikovým faktorom vzniku CHOCHP je fajčenie tabaku. Okrem toho, že CHOCHP postihuje predovšetkým pľúca, spôsobuje tiež významné systémové dôsledky*“.¹ Na



definíciu bezprostredne nadväzujú diagnostické kritériá a klasifikačný systém závažnosti ochorenia (tabuľka 1). V princípe sú postavenie diagnózy a následné stanovenie stupňa závažnosti ochorenia založené na spirometrických parametroch s prihliadnutím na prítomnosť klinických symptómov, výskytu respiračnej insuficiencie a prejavov pravokomorovej srdcovej slabosti.

Základnou podmienkou liečby chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) je zákaz fajčenia a vylúčenie všetkých ostatných rizikových faktorov, ktoré sa podieľajú na vzniku a rozvoji ochorenia. Liečebné farmakologické a nefarmakologické schémy pri stabilizovanej CHOCHP sú stupňovité, závisia od štádia ochorenia. Na rozdiel od liečebnej schémy astmy neklesajú po stabilizácii ochorenia na nižší stupeň. Zhoršenie pľúcnych funkcií a opakované exacerbácie si vyžadujú postupné pridávanie viacerých farmakologických aj nefarmakologických liečebných postupov. Súčasťou celkovej liečby je dychová rehabilitácia, očkovanie protichrípkovou vakcínou, domáca oxygenoterapia (DDOT), chirurgická liečba (bulektómia), volumredukujúce operácie pľúc, prípadne transplantácie pľúc, ale aj trvalá edukácia pacienta a jeho rodinných príslušníkov. Farmakologickou a nefarmakologickou liečbou treba minimalizovať príznaky ochorenia a zlepšovať kvalitu života pacienta.^{1,5}

Hlavným cieľom liečby CHOCHP je:

- zmiernenie symptómov,
- zlepšenie tolerancie fyzickej námahy,
- zlepšenie kvality života,
- prevencia a liečba komplikácií,
- prevencia a liečba exacerbácií,
- ovplyvnenie progresie ochorenia,
- redukcia úmrtnosti.

BRONCHODILATANČNÁ A PROTIZÁPALOVÁ LIEČBA CHOCHP

Základnou farmakologickou liečbou v liečbe bronchiálnej obštrukcie sú inhalačné bronchodilatanciá. Mechanizmus ich účinku spočíva v udržiavaní priechodnosti dýchacích ciest počas exspirácie, v redukcii *air trappingu* a v znižovaní dynamickej hyperinflácie. V prípade dlhodobých bronchodilatacií sa dokázal aj ich vplyv na redukcii počtu exacerbácií, ktoré urýchľujú progresiu ochorenia a sú dôležitou príčinou úmrtnosti. Monitorovanie účinku bronchodilatačnej liečby spirometricky nie je jednoznačné, pretože zmeny hodnôt FEV₁ sú málo senzitivné.¹ Pre potreby ambulantného monitoringu sa zameriavame na komplexné hodnotenie pacienta (napr. BODE index). Pri liečbe CHOCHP dávame jednoznačne prednosť inhalačným bronchodilatačným, ktorými dosahujeme podstatne vyššiu lokálnu koncentráciu účinnej látky, rýchly nástup účinku a minimum vedľajších systémových účinkov. Ako inhalačné bronchodilatanciá používame selektívne β_2 -sympatikomimetiká a anticholinergiká. Rozdeľujeme ich podľa rýchlosti nástupu účinku a dĺžky pôsobenia na krátkodobo a dlhodobo pôsobiace inhalačné bronchodilatanciá. Z perorálnych a parenterálnych liekov sa používajú hlavne metylxantíny. Skupina systémových dilatancií na báze β_2 -sympatikomimetík sa v rutinnej liečbe nepoužíva. Najčastejši inhalačný systém sú dávkané spreje z tlakových aplikátorov (pMDI) vo forme roztoku v hydrofluoroalkánoch (HFA), dychom aktivované aerosólové dávkovacie (BAI), inhalátory pre práškovú formu lieku (DPI) a nebulizátory. Používanie pMDI vyžaduje zručnosť na koordináciu aktivácie inhalátora v určitej fáze nádychu, a preto tieto inhalačné systémy sú náročnejšie na správnu techniku inhalácie.

Liekom prvej voľby u pacientov s prítomnými symptómami, ale s fyziologickými hodnotami funkčného vyšetrenia pľúc, sú inhalačné bron-

Tab. 2. Liečba CHOCHP podľa štádia ochorenia

I: ľahká CHOCHP	II: stredne ťažká CHOCHP	III: ťažká CHOCHP	IV: veľmi ťažká CHOCHP
FEV ₁ /FVC < 70 %	FEV ₁ /FVC < 70 %	FEV ₁ /FVC < 70 %	FEV ₁ /FVC < 70 %
FEV ₁ ≥ 80 %	50 % > FEV ₁ < 80 %	30 % > FEV ₁ < 50 %	FEV ₁ < 30 % alebo
s/bez symptómov	s/bez symptómov	s/bez symptómov	prítomnosť chronickej respiračnej zlyhania alebo zlyhania srdca
Vylúčenie rizikových faktorov, vakcinácia, SABA podľa potreby			
Pravidelná liečba jedným alebo viacerými bronchodilatačnými podľa potreby, rehabilitácia			
Inhalačné kortikoidy pri častých exacerbáciách, protizápalová liečba			
Dlhodobá liečba kyslíkom, chirurgická liečba			
GOLD 2008			

chodilataciá s krátkodobým účinkom tzn. fenoterol, salbutamol a terbutalín alebo podávame inhalačné anticholinergiká s krátkodobým účinkom, ako je ipratropium bromid. Inhalačné bronchodilatačné lieky s krátkodobým účinkom sa podávajú podľa potreby. V prípade pretrvávajúcich symptómov a pozitívneho funkčného nálezu a zaradení do II. štádia – stredne ťažkej formy CHOCHP, indikujeme pravidelnú bronchodilatačnú liečbu s dlhodobým účinkom (LAMA – inhalačné anticholinergiká s dlhodobým účinkom, t.j. tiotropium bromid podávaný v inhalačnom systéme HandiHaler alebo Respimat v dávke 1-krát denne, inhalační β_2 -agonisty s dlhodobým účinkom t.j. formoterol a salmeterol, ktoré sú účinné 12 hodín, a preto sa podávajú 2-krát denne).

Dlhodobo pôsobiace β_2 -sympatikomimetiká pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc sú indikované od II. štádia CHOCHP podľa GOLD-u. Dávkovanie 2-krát denne je efektívnejšie ako podávanie 3–4-krát denne ako u krátkodobých β_2 -sympatikomimetík, a pacient má podstatne lepšiu komplianciu. Formoterol a salmeterol – dlhodobo pôsobiace β_2 -sympatikomimetiká zabezpečujú prolongovanú bronchodilataciu s trvaním minimálne 12 hodín. Formoterol má rýchly nástup účinku (do 5 minút od inhalácie 12 μ g s maximálnym bronchodilatačným účinkom od 1 – 3 hodiny po podaní), salmeterol má relatívne pomalý nástup účinku (približne 30 – 40 minút od inhalácie dávky 50 μ g s vrcholom bronchodilatačného účinku za 4,75 hodín).

Indacaterol je prvý liek zo skupiny inhalačných β_2 -sympatikomimetík s ultradlhodobým účinkom. Obvyklá terapeutická dávka je 150 μ g v jednej kapsule, ktorá sa podáva v inhalačnom systéme Breezhaler. Má rýchly nástup účinku do 5 minút po inhalácii s trvaním 24 hodín. Rýchly nástup účinku, ktorý pacient vníma, je pre klinickú prax veľmi výhodný. Výrazne zlepšuje adhérenciu k liečbe a komplianciu pacienta. Mechanizmus účinku indacaterolu je komplexný, stimuluje β_2 -adrenergické receptory hladkého svalstva dýchacích ciest a cestou aktivácie adenylcyklázy zvyšuje hladinu intracelulárneho cAMP, čo vedie k svalovej relaxácii dýchacích ciest.²

Farmakologické účinky bronchodilatačných liekov spočívajú v zlepšení pľúcnych funkcií, redukcii dýchavičnosti, znížení počtu exacerbácií a klinicky v zlepšení kvality života pacientov.^{1,4,6}

Pravidelné podávanie inhalačných kortikosteroidov je indikované v liečbe chorých s ťažkou až veľmi ťažkou CHOCHP v III. až v IV. štádiu ochorenia s opakovanými exacerbáciami. Podávajú sa stredné až vysoké dávky inhalačných kortikosteroidov najčastejšie spolu s dlho-



dobými β_2 -mimetikami, či už je to salmeterol/flutikazon s inhalačným systémom Diskus alebo budesonid/formoterol pomocou inhalačného systému Turbuhaler. Kortikosteroidy zabezpečujú svoj terapeutický efekt prostredníctvom väzby na glukokortikoidné receptory, ktoré obsahuje vo veľkom množstve bronchiálny epitel. Stimulácia týchto receptorov spôsobuje zníženie expresie génov, ktoré sa podieľajú na zápalovej odpovedi. Pri CHOCHP sa kortikosteroidy najčastejšie podávajú inhalačne, ale v liečbe exacerbácií je ich možné podať aj perorálne, intravenózne alebo intramuskulárne. Ďalším protizápalovým liekom je nový liek, a to selektívny inhibítor fosfodiesterázy 4 (PDE4) – roflumilast, ktorý sa podáva 1-krát denne v perorálnej forme, a je indikovaný na udržiavaciu liečbu stredne ťažkej a ťažkej CHOCHP (FEV₁ po podaní bronchodilatačného lieku pod 50 % predikovanej hodnoty) u dospelých pacientov s anamnézou opakovaných exacerbácií ako prídavná liečba k bronchodilatačnej liečbe. Má výrazný protizápalový účinok, mierny bronchodilatačný a antialergický účinok.² Zlepšuje pľúcne funkcie, významne znižuje počet exacerbácií a zlepšuje kvalitu života bez ohľadu na stupeň CHOCHP. Inhibítory fosfodiesterázy-4 predstavujú novú skupinu nesteroidových systémovo aktívnych protizápalových liekov, ktoré ovplyvňujú zápalový proces/remodeláciu pri CHOCHP a pravdepodobne aj jej extrapulmonálne komorbidity.

Deriváty xantínu, ku ktorým patrí metylxantín, sa používajú už desaťročia ako bronchodilatanciá a protizápalové lieky. Použitie metylxantínov v liečbe CHOCHP ustupuje s vývojom nových bezpečnejších a účinnejších β_2 -mimetík a antagonistov muskarínových receptorov. Najviac používaným metylxantínom v liečbe je teofylín, ktorý sa podáva perorálne alebo intravenózne. V tabletovej forme sa podávajú teofylíny s pomalým uvoľňovaním, resp. s dlhodobým účinkom. Prínos z dlhodobej liečby expektorancií – mukolytiká majú pacienti s vykašliavaním hlavne vážkeho spúta. Preferované sú mukolytiká, ktoré majú aj antioxidantné a antibakteriálne účinky, ako je N-acetylcystein, erdosteín, ktorý zvyšuje koncentráciu a účinnosť antibiotík, hlavne amoxicilínu.

Pri stabilizovanej CHOCHP sa neodporúča podávanie antibiotík, imunoregulancií, respiračných stimulancií, narkotík a sedatív. U pacientov s CHOCHP je indikovaná dlhodobá domáca oxygenoterapia pomocou stacionárneho kyslíkového koncentrátora. Súčasťou liečby je pravidelná protichrípková vakcinácia. Pri zvládnutí akútnych exacerbácií okrem uvedenej liečby prichádza do úvahy nasadenie antibiotík. Aj keď iba relatívne malá časť exacerbácií je spôsobená bakteriálnym infektom, ukazuje sa, že závažnosť exacerbácií koreluje so stupňom kolonizácie dýchacieho traktu komenzálmi.

K nefarmakologickej liečbe sa jednoznačne zaraďuje pľúcna rehabilitácia, ktorá zahŕňa respiračnú fyzioterapiu, dychovú gymnastiku, mobilizačný strečing, kondičné telesné cvičenie, úpravu denného režimu a výživu.

ZÁVER

Liečba CHOCHP musí byť kontrolovaná, a to nielen inhalačná technika, ale aj pravidelnosť a dlhodobosť predpísanej liečby. Liečebná stratégia sa opiera o individuálne zhodnotenie závažnosti ochorenia, stupeň obštrukcie dýchacích ciest, výskyt a závažnosť exacerbácií, prítomnosť komplikácií respiračnej insuficiencie, pridružené kardiovaskulárne ochorenia, spánkové poruchy dýchania ako aj celkový zdravotný stav pacienta. Spôsob liečby závisí od vzdelania pacienta, od jeho ochoty podrobiť sa odporúčanej liečbe, ale aj od dostupnosti liekov.

Chronická obštrukčná choroba bronchopulmonálna vyžaduje dlhodobý manažment vzhľadom na progresiu obštrukcie s jej následka-

mi. Cieľom je úprava klinických symptómov, funkčného stavu pacienta, prevencia a liečba komplikácií. Hlavný dôraz musí byť zameraný na primárnu prevenciu. Sekundárna prevencia spočíva vo včasnom odhalení ochorenia, zahájení adekvátnej liečby, dispenzarizácii pacienta. Oba prístupy sú veľmi dôležité a potrebné na zlepšenie súčasnej situácie v tomto ochorení.

LITERATÚRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated December 2009; www.goldcopd.com.
2. Kašák V. Farmakologická prevencia exacerbácií chronické obštrukčnej pľúcnej choroby kombináciou budesonid/formoterol. Stud Pneumol Phthiseol 2005; 65:208-13.
3. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374:695-703.
4. Appleton S. et al. Long-acting beta2-agonist for reversible chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD001104.
5. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(6):813-8.
6. Pauwels R, Anthonisen N, Bailey WC, Barnes PJ, Buist AS, Calverley P. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Workshop Executive Summary 2003:1-30.
7. ATS/ERS Summary: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. Eur Respir J 2004; 23:932.

inzercia



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

STOVKY PRACOVNÝCH PONÚK PRE LEKÁROV V



NEMECKU



FRANCÚZSKU

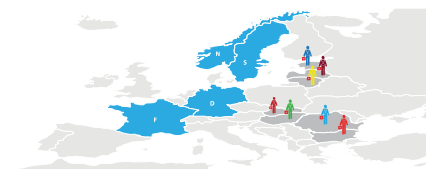


ŠVÉDSKU



NÓRSKU

www.MeJobs.eu



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

PREČÍTAJTE SI PRÍBEH O ÚSPESHU NAŠICH KANDIDÁTOV

Solmucol[®]

N-acetylcysteín

gra 200 mg



Účinné mukolytikum v liečbe zahlienených stavov pri CHOCHP

Účinky:

- redukuje bakteriálnu kolonizáciu bronchov²
- zvyšuje účinnosť amoxicilínových ATB v pľúcnom tkanive³
- dvojitý antioxidačný účinok - účinne vychytáva voľné kyslíkové radikály

Solmucol[®] gra 200 mg:

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

Skrátený súhrn charakteristických vlastností

Solmucol[®] 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[®] 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[®] s perorálnymi formami hore uvedených antibiotík sa odporúča dodržať časový odstup v rozsahu minimálne 2 hodín. Je potrebné sa vyhybať súčasnému podávaniu centrálne pôsobiacieho antitusika. **Nežiaduce účinky:** Solmucol[®] sa všeobecne dobre znáša. Ojedinele sa môžu vyskytnúť žalúdočné ťažkosti, bolesť hlavy, závrat, žihľavka, 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[®] 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 oboznámte 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



SITAGLIPTÍN V TERAPII DIABETU

MUDr. Pavel KostiuK, CSc.
Edukafarm, Praha

Diabetes mellitus 2. typu je najčastejšou metabolickou chorobou, má chronický a progresívny priebeh a vedie k závažným komplikáciám.

Pre úspešnú kontrolu choroby často treba použiť kombináciu liekov s rozdielnym mechanizmom účinku. Preto je dôležité rozširovanie ponuky antidiabetík o nové účinné látky. Medzi nové perorálne antidiabetiká patrí sitagliptín, inhibítor enzýmu dipeptidylpeptidázy-4, zástupca modernej skupiny liekov – gliptínov. Sitagliptín (Januvia, MSD) znižuje glykémiu mechanizmom, ktorý využíva fyziologické, pre organizmus prirodzené regulácie, a vyznačuje sa preto minimálnym výskytom nežiaducich účinkov.

MECHANIZMUS ÚČINKU

Objav antidiabetického pôsobenia gliptínov je výsledkom výskumu funkcie inkretínov – hormónov vylučovaných v čreve v reakcii na príjem stravy. Inkretíny, predstavované predovšetkým glukagón-like peptidom (GLP-1), prispievajú k zníženiu glykémie podporou sekrécie inzulínu, postprandiálnym potlačením sekrécie glukagónu a vplyvom na evakuáciu žalúdka. Polčas inkretínov je krátky, pretože sú v organizme degradované enzýmom dipeptidylpeptidázou-4 (DPP-4). Sitagliptín blokuje tento enzým, a tak predlžuje pôsobenie inkretínov, predovšetkým GLP-1. Sekrécia GLP-1 vzrastá postprandiálne dvojakým mechanizmom: neuroendokrinne a pôsobením stravy priamo na bunky sliznice v čreve. GLP-1 zvyšuje sekréciu inzulínu tým, že zvyšuje citlivosť B-buniek, obnovuje prvú fázu sekrécie inzulínu a znižuje v hepatocytoch výdaj glukózy tým, že potláča sekréciu glukagónu. K ďalším účinkom GLP-1 patrí znižovanie chuti do jedla. Sitagliptín tým, že blokádu degradujúceho enzýmu DPP-4 zvyšuje plazmatickú koncentráciu GLP-1, predlžuje pôsobenie inkretínu, a umožňuje tak dosiahnuť všetky jeho prospešné účinky. Výsledkom je zníženie glykémie obnovením citlivosti B-buniek pankreasu, zvýšením sekrécie inzulínu a znížením tvorby glukózy v pečeni v dôsledku potlačenia sekrécie glukagónu. Sitagliptín blokuje aktivitu DPP-4 počas 24 hodín, čo vedie k zvýšeniu koncentrácie GLP-1 až na trojnásobok. Pretože GLP-1 pôsobí len pri zvýšenej hladine glukózy, sitagliptín neznižuje glykémiu, ak je hladina glukózy normálna. Sitagliptín teda nezvyšuje riziko hypoglykémie. Pretože GLP-1 znižuje aj chuť do jedla, sitagliptín svojou podporou tohto účinku pôsobí proti zvyšovaniu telesnej hmotnosti, a tak znižuje kardiovaskulárne riziko, čo je u diabetikov veľmi dôležité. Sitagliptín je optimálnou látkou pre liekovú kombináciu s niektorými ďalšími antidiabetikami, ktoré majú odlišný mechanizmus účinku.

INDIKÁCIE, KLINICKÉ ŠTÚDIE

Sitagliptín je indikovaný u pacientov s diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie kontroly glykémie, a to: ako **monoterapia** (u pacientov nedostatočne kontrolovaných samotnou diétou a cvičením, pre ktorých nie je vhodný metformín z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie), ako **duálna perorálna liečba** v kombinácii s metformínom (ak diéta a cvičenie plus samotný metformín nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie), ďalej v kombinácii so sulfonylureou (ak diéta a cvičenie plus maximálna tolerovaná dávka samotnej sulfonylurey nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie a ak z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie nie je vhodný metformín) alebo v kombinácii s tiazolidíniómom (ak je vhodné použiť tiazolidínióm a ak diéta a cvičenie plus samotný tiazolidínióm nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie). Sitagliptín je ďalej indikovaný u týchto pacientov ako **trojitá perorálna liečba** v kombinácii so sulfonylureou a metformínom (ak diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liečivami nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie), alebo s tiazolidíniómom a metformínom, ak je použitie tiazolidíniómu vhodné a ak diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liečivami nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie. Sitagliptín je tiež indikovaný ako prídavná liečba k inzulínu (s metformínom alebo bez metformínu), ak diéta a cvičenie plus stabilná dávka inzulínu nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

Klinické štúdie preukázali účinnosť sitagliptínu porovnateľnú s inými triedami perorálnych antidiabetík, ak ide o znižovanie glykémie a glykovaného hemoglobínu, pri nižšom výskytne nežiaducich účinkov, teda pri vysokej bezpečnosti. Významná je aj tendencia ku zníženiu hmotnosti, charakteristická pre pacientov liečených sitagliptínom. Tieto výsledky sa potvrdili aj v doterajšej klinickej praxi. V klinických štúdiách sa napríklad pri monoterapii sitagliptínom preukázal pokles glykovaného hemoglobínu (HbA1c) v priemere o 0,6 –1,2 % v porovnaní s placebom v závislosti od východiskovej hladiny HbA1c, terapia viedla ku zníženiu hmotnosti pacientov, závažné nežiaduce príhody sa pri liečbe sitagliptínom nevyskytli. Porovnanie s inými antidiabetikami dokazuje napr. štúdia, ktorá porovnávala účinok sitagliptínu s glipizidom. Zníženie HbA1c bolo podobné, ale liečba glipizidom viedla k výrazne vyššiemu výskytu hypoglykémii ako podávanie sitagliptínu. Glipizid viedol ku zvýšeniu telesnej hmotnosti v priemere o 1,1 kg, pričom v skupine so sitagliptínom sa hmotnosť znížila o 1,5 kg.

KOMBINÁCIA S METFORMÍNOM

Ako preukázali klinické štúdie, veľmi výhodná je kombinácia sitagliptín/metformín. Potvrdila to 104 týždenná štúdia, v ktorej sa dosiahlo pri podávaní kombinácie veľmi výrazné zníženie HbA1c, nielen v porovnaní s placebom (pokles o 2,07 %), ale aj v porovnaní monoterapie s jednotlivými zložkami. Liečba kombináciou sa dobre znášala. Účinok metformínu je pri porovnaní účinku so sitagliptínom nielen komplementárny (lieky sa vzájomne dopĺňajú, napríklad metformín zvyšuje hladinu endogénneho GLP-1 a sitagliptín predlžuje jeho polčas blokádu DPP-4), ale pôsobenie oboch liekov v kombinácii je synergické – pri ich súčasnom podávaní sa diabetes lepšie kompenzuje, ako by to bolo pri samostatnom účinku jednotlivých liekov. Preto je v indikovaných prípadoch výhodné podávať fixnú kombináciu sitagliptín/metformín (Janumet, MSD). Tento prípravok sa indikuje u pacientov s diabetes 2. typu nedostatočne kontrolovanom pri monoterapii metformínom, alebo pre pacientov úspešne liečených metformínom a sitagliptínom v oddelených formách. Prípravok možno tiež kombinovať s derivátmi sulfonylurey (ako trojkombináciu) pacientom s nedostatočnou kompenzáciou diabetu pri liečbe kombináciou metformínu s derivátom sulfonylurey.

Výhodou fixnej kombinácie sitagliptín/metformín je väčšie pohodlie pacienta pri užívaní lieku a z toho vyplývajúcej lepšej kompliance, a tým i dokonalejšej kontroly diabetu v porovnaní s podávaním oboch liekov oddelene. Táto lieková kombinácia sa okrem účinnosti v regulácii glykémie vyznačuje aj vysokou bezpečnosťou (okrem iného nezvyšuje riziko hypoglykemických stavov), prínosom je aj skutočnosť, že nevedie u diabetikov k zvyšovaniu telesnej hmotnosti, ale skôr k jej znižovaniu, čo má značný význam pri znižovaní kardiovaskulárneho rizika.

LITERATÚRA

- Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733–45.
- Kvapil M. Sitagliptin. *Farmakoterapie* 2008; 4:279–282.
- Kvapil M. Fixní kombinace sitagliptinu s metformínom. *Farmakoterapie* 2009;5:395–399.
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194–205.
- Raz I, Chen Y, Wu M et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24:537–550.

ĎALŠIA LITERATÚRA U AUTORA



Jedenkrát denne Januvia®

(sitagliptín, MSD)

Ako monoterapia alebo v kombinácii s inými bežne predpísanými liekmi

JANUVIA® zabezpečuje širokému spektru pacientov s diabetom 2. typu výrazné zníženie hladiny glykémie

V klinických štúdiách preukázaná²

- Výrazná redukcia hladiny HbA_{1c} prostredníctvom fyziologického mechanizmu účinku
- Terapia s nízkym rizikom vzniku hypoglykémie, väčšinou bez vplyvu na telesnú hmotnosť
- Obvykle dobre tolerovaná liečba
- Dávkovanie 1x denne



Janumet®

(sitagliptín/metformín, MSD)

Ako terapia pre pacientov s nedostatočnou kontrolou na metformíne

JANUMET® účinne znižuje hladinu HbA_{1c}, čím pomáha väčšiemu počtu pacientov s diabetom 2. typu dosiahnuť cieľové hodnoty

V klinických štúdiách preukázaná

- Účinná redukcia hladín HbA_{1c} pomáhajúca väčšiemu počtu pacientov dosiahnuť cieľové hodnoty (cieľová hodnota HbA_{1c} <7%)²
- Pokles telesnej hmotnosti a menší výskyt hypoglykémie (pri kombinácii sitagliptín 100 mg + metformín) v porovnaní s kombináciou derivát sulfonylurey + metformín³
- Komplexný mechanizmus zameraný na 3 kľúčové defekty diabetu 2. typu²

Referencie: 1. IMS Health, NPA Plus™, October 2006 – December 2009. 2. Data on file, MSD, Bratislava MSD kancelária. 3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al; for Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194–205.

Pred predpísaním si prosím preštudujte informáciu o produkte. Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

Skrátaná informácia o lieku Januvia

Januvia® 100 mg filmom obalená tableta.

Zloženie: Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptíniulfosfátu zodpovedajúci 100 mg sitagliptínu.

Lieková forma: Filmom obalená tableta.

Terapeutické indikácie:

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu:

- ako monoterapia na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov nedostatočne kontrolovaných samotnou diétou a cvičením, pre ktorých nie je vhodný metformín z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie
- v kombinácii s metformínom na zlepšenie kontroly glykémie, ak diéta a cvičenie plus samotný metformín nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie
- v kombinácii so sulfonylureou na zlepšenie kontroly glykémie, ak diéta a cvičenie plus samotný metformín nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie a ak z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie nie je vhodný metformín
- v kombinácii s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizomu (PPAR γ) (t.j. tiazolidindiónom), ak je vhodné použiť PPAR γ agonistu a ak diéta a cvičenie plus samotný PPAR γ agonista nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie
- v kombinácii so sulfonylureou a metformínom na zlepšenie kontroly glykémie, ak diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liečivami nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie
- v kombinácii s PPAR γ agonistom a metformínom, ak je použité PPAR γ agonistu vhodné a ak diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liečivami nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie
- ako prídavná liečba k inzulínu (s metformínom alebo bez metformínu), ak diéta a cvičenie plus stabilná dávka inzulínu nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

Dávkovanie: 100 mg jedenkrát denne. Dávkovanie metformínu alebo PPAR γ agonistu sa má zachovať a sitagliptín podávať súbne. Keď sa Januvia podáva v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom, môže sa zvýšiť nižšia dávka sulfonylurey alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie. Januvia sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. U pacientov s mierou renálnou insuficienciou (klirns kreatinínu [CrCl] ≥ 50 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s mierou až stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou nie je potrebná úprava dávkovania. Liek Januvia sa nesmie u pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou. O bezpečnosti u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje a je u nich potrebná opatnosť.

Januvia sa neodporúča na použitie u detí mladších ako 18 rokov z dôvodu nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Kontraindikácie: Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Januvia sa nesmie používať u pacientov s diabetom 1. typu alebo na liečbu diabetického ketoacidózy. Z dôvodu limitovaných skúseností nemajú byť pacienti so stredne ťažkou až ťažkou renálnou insuficienciou liečení liekom Januvia. Keď sa sitagliptín pridá k sulfonyluree alebo k inzulínu, incidencia hypoglykémie sa zvýšila nad incidenciu pri placebe. Preto sa z dôvodu zníženia rizika hypoglykémie môže zvýšiť nižšia dávka sulfonylurey alebo inzulínu. Pacienti majú byť upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa Januvia používa v kombinácii s liekmi obsahujúcimi sulfonylureu alebo s inzulínom. Vzhľadom na nedostatok údajov u ľudí sa Januvia nesmie užívať počas gravidity a dojčenia. Liekové a iné interakcie: Riziko klinicky významných interakcií pri súčasnom podaní iných liekov je nízke. Metabolizmus môže zohrať významnejšiu úlohu v eliminácii sitagliptínu v podmienkach ťažkej renálnej insufície alebo ESRD. Z tohto dôvodu je možné, že silné inhibitory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromyín) môžu ovplyvniť farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou alebo ESRD. Sitagliptín mal malý vplyv na plazmatické koncentrácie digoxínu. Neodporúča sa žiadna úprava dávky digoxínu.

Nežiaduce účinky: v kombinácii s metformínom: nauzea (častejšie), znížená hladina glukózy v krvi, somnolencia, hnačka, bolesť v hornej časti brucha (menej častejšie); v kombinácii so sulfonylureou: hypoglykémia (častejšie); v kombinácii so sulfonylureou a metformínom: zápcha (častejšie), hypoglykémia (velmi častejšie); s agonistom PPAR γ : flatulencia, hypoglykémia, periférny edém (častejšie); s agonistom PPAR γ a metformínom: bolesť hlavy, hnačka, vracanie, hypoglykémia, periférny edém (častejšie); s inzulínom (spolu s metformínom alebo bez): bolesť hlavy, hypoglykémia, infekcia (častejšie), sucho v ústach, zápcha (menej častejšie).

Súvislosti po uvedení lieku na trh
Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky (frekvencia neznáma): hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie, angioedému, vyrážky, urtikárie, kutánnu vasculitidy a exfoliatívnych kožných chorôb vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu; pankreatitída; zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho renálneho zlyhania (SR); Nepriehľadné blistre (PVP/PE/PVDC a hliník). Balenie 28 filmom obalených tabliet.

DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII: Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddeston, Hertfordshire EN11 9BU, Veľká Británia.
DÁTUM REVÍZIE TEXTU: August 2010.

Skrátaná informácia o lieku Janumet

Janumet® 50 mg/850 mg, Janumet® 50 mg/1 000 mg.

Zloženie: Každá tableta obsahuje 50 mg sitagliptínu (ako monohydrát fosfátu) a 850 mg, resp. 1000 mg metformíniumchloridu.

Terapeutické indikácie:

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu:

- Liek Janumet je indikovaný ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu alebo u pacientov, ktorí už sú liečení kombináciou sitagliptínu a metformínu.
- Liek Janumet je indikovaný v kombinácii so sulfonylureou (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylureou.
- Liek Janumet je indikovaný ako trojkombinačná liečba s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizomu (PPAR γ) (t.j. tiazolidindiónom) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a PPAR γ agonistu.
- Liek Janumet je tiež indikovaný ako prídavná liečba k inzulínu (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotná nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

Dávkovanie: Dávka antihyperglykemického lieku Janumet má byť individualizovaná na základe súčasného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti, pričom sa neprekročí maximálna odporúčaná denná dávka 100 mg sitagliptínu. Janumet sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov. Keď sa Janumet užíva v kombinácii s inzulínom, môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.

Kontraindikácie: Janumet je kontraindikovaný u pacientov s: precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok; diabetickou ketoacidózou, diabetickou prekómou; stredne ťažkým alebo ťažkým renálnym poškodením (klirns kreatinínu <50 ml/min); akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť renálnu funkciu, akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva; hepatálnym poškodením; akútnou otravou alkoholom, alkoholizmom; pri laktácii. **Upozornenia:** Janumet sa nemá používať u pacientov s diabetom 1. typu a nesmie sa používať na liečbu diabetického ketoacidózy. V kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom môžu mať riziko hypoglykémie. Z tohto dôvodu môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylurey alebo inzulínu. V situáciách, v ktorých môže dôjsť k poškodeniu renálnej funkcie, napríklad na začiatku antihypertenzívnej terapie alebo terapie diuretikami alebo na začiatku liečby nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSA), je potrebná osobitná opatnosť. Preťaženie Janumet obsahuje metformíniumchlorid, liečba sa má prerušiť 48 hodín pred plánovaným chirurgickým zákrokom v celkovej, spinálnej alebo epidurálnej anestézii. Janumet sa nesmie používať počas gravidity a dojčenia.

Interakcie: Farmakokinetické interakčné štúdie s liekom Janumet sa neuskutočnili. Takéto štúdie sa však vykonali s jednotlivými liečivami lieku Janumet, so sitagliptínom a metformínom. Pri akútnej intoxikácii alkoholom dochádza kvôli metformínu k zvýšenému riziku laktátovej acidózy. Katióne látky, ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), môžu interagovať s metformínom kompetíciou o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok v rádiologických štúdiách môže viesť k renálnemu zlyhaniu, ktorého výsledkom je akumulácia metformínu a riziko laktátovej acidózy.

Kombinácia vyžadujúca opatnosť pri používaní: Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2 agonisty a diuretiká majú viditeľnú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má sledovať glukóza v krvi, obzvlášť na začiatku liečby týmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas terapie s iným liekom a po jeho vysadení. ACE inhibítory môžu znižovať hladiny glukózy v krvi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas terapie s iným liekom a po jeho vysadení.

Účinky iných liekov na sitagliptín: riziko klinicky významných interakcií po súbežnom podaní iných liekov je nízke. Cyklosporín: Súbežné podanie jednej 100 mg perorálnej dávky sitagliptínu a jednej 600 mg perorálnej dávky cyklosporínu zvýšilo AUC sitagliptínu, zmeny neboli považované za klinicky významné.

Nežiaduce účinky: sitagliptín v kombinácii s metformínom: znížená hladina glukózy v krvi, somnolencia, hnačka, bolesť v hornej časti brucha (menej častejšie), nauzea (častejšie); v kombinácii s metformínom a sulfonylureou: zápcha (častejšie), hypoglykémia (velmi častejšie); v kombinácii s metformínom a PPAR γ : bolesť hlavy, hnačka, vracanie, hypoglykémia, periférny edém (častejšie); v kombinácii s metformínom a inzulínom: bolesť hlavy, sucho v ústach (menej častejšie), hypoglykémia (velmi častejšie), metformín: kovová pachut (častejšie), gastrointestinálne príznaky (velmi častejšie)

Údaje po uvedení lieku na trh: boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie (frekvencia neznáma): hypersenzitívne reakcie zahŕňajúce anafylaxiu, angioedém, vyrážku, urtikáriu, kutánnu vasculitidu a exfoliatívne kožné choroby vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu; pankreatitída; zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho renálneho zlyhania (niekedy vyžadujúce dialýzu)

Balenie dostupné v SR: Nepriehľadné blistre (PVP/PE/PVDC a hliník). Balenie 56, 196 filmom obalených tabliet.
DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII: Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddeston, Hertfordshire EN11 9BU, Veľká Británia.
DÁTUM REVÍZIE TEXTU: August 2010.



Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.
Všetky práva vyhradené.
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Mlynské Nivy 43, 821 09 Bratislava
01-2012-JAN-2010-SK-1451-J
1-12-JAN-2008-W-1272306-J
Dátum vypracovania: jún 2010



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.*

Tunajšie 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 m². 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 priniesie 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



BACILLUS CLAUSII – PROBIOTIKUM REZISTENTNÉ VOČI ANTIBIOTIKÁM

MUDr. Pavel Frůhauf, CSc.¹, MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.², MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D.³, PharmDr. Lucie Kotlářová⁴

¹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha,

²Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha,

³Infekční klinika 2. Lékařské fakulty UK a FN Na Bulovce, Praha,

⁴Edukafarm, Praha

Častým nežiaducim účinkom podávania širokospektrálnych antibiotík v detskom veku je črevná dysmikrómia, ktorá sa môže prejavovať napr. hnačkou. V prevencii tohto stavu sa osvedčilo podávanie niektorých probiotík.

Pre účinnosť probiotík v tejto indikácii je dôležitá rezistencia voči antibiotikám. Z hľadiska bezpečnosti je však tiež dôležité, aby sa táto rezistencia nešírila z probiotika na patogénne mikroorganizmy. Sporujúce probiotikum *Bacillus clausii*, ktoré sa dlhodobo používa v rôznych indikáciách vrátane postantibiotických hnačiek, sa vyznačuje vysokou rezistenciou voči antibiotikám, ktoré nie sú prenosné na ostatné mikroorganizmy, čím spĺňa štandardné požiadavky účinnosti a bezpečnosti terapie.

POSTANTIBIOTICKÁ DYSMIKROBIA A PROBIOTIKÁ

Črevná mikroflóra predstavuje významnú súčasť ľudského organizmu a jej narušenie má za následok rôzne zdravotné problémy, ktorých závažnosť závisí od miery poruchy fyziologickej mikroflóry a následného rozmnoženia patogénnych mikroorganizmov. Pri liečbe širokospektrálnymi antibiotikami (napr. po aminopenicilínoch, makrolidoch, cefalosporínoch alebo chinolónoch) sa objavuje črevná dysmikrómia v 5 – 30 % prípadov. Prejavom postantibiotickej dysmikrómie sú zvyčajne hnačky, ktoré môžu mať závažný až fatálny priebeh. Ich pôvodom je najčastejšie postantibiotická kolitída vyvolaná toxínom *Clostridium difficile*.¹

Ako ukázala metaanalýza klinických štúdií, v rámci prevencie a terapie týchto stavov sa preukázala užitočnosť niektorých probiotík.² 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 na liečbu akútnych hnačkových ochorení.³ K najnádejnejším patria napríklad niektoré kvasinky z rodu *Saccharomyces* a baktérie z rodu *Lactobacillus* a *Bacillus*.⁴ Pre úspešnú aplikáciu probiotík počas antibiotickej liečby je dôležitá nielen ich účinnosť, ale aj rezistencia zvoleného probiotika voči užívaným antibiotikám. Len niektoré z probiotických kmeňov majú preukázanú túto rezistenciu a sú pritom bezpečné aj z hľadiska šírenia rezistencie voči antibiotikám na patogénne mikroorganizmy. Aj keď sa najväčšiemu záujmu na preklinickej i klinickej úrovni výskumu teší napríklad baktéria z rodu *Lactobacillus*, ako veľmi zaujímavé z hľadiska možného využitia v prevencii postantibiotickej dysmikrómie sú baktérie rodu *Bacillus*, napr. *B. subtilis*, *B. coagulans*. Významným probiotikom z tejto skupiny je aj *B. clausii*, ktorý patrí k najpreskúmanejším probiotikám z hľadiska rezistencie voči antibiotikám a neprenosnosti tejto rezistencie na patogénne mikroorganizmy.

BACILLUS CLAUSII

CHARAKTERISTIKA

Bacillus clausii je probiotikum široko využívané predovšetkým v Taliansku od 60. rokov 20. storočia na liečbu vírusových hnačiek a na prevenciu prejavov postantibiotickej dysmikrómie.⁵ Spóry *B. clausii* prechádzajú

intaktným kyslým prostredím žalúdka a v čreve prechádzajú do vegetatívnych foriem.⁶⁻⁷ Spóry a vegetatívne formy *B. clausii* sa vyznačujú vysokou adhezivitou k črevnej sliznici, ktorú kolonizujú.⁸ Významné pôsobenie *B. clausii* na patogénne mikroorganizmy mapuje štúdia sledujúca inhibičnú aktivitu tohto probiotického kmeňa voči širokému spektru patogénov.⁹

REZISTENCIA VOČI ANTIBIOTIKÁM

Dôležitou vlastnosťou probiotika užívaného pri antibiotickej liečbe je rezistencia voči antibiotikám. V prípade *B. clausii* je táto vlastnosť štúdiami *in vitro* dobre zmapovaná. Dôležitým génom prítomným v *B. clausii* je gén kodujúci laktamázu BCL-1, ktorý sa zhoduje s gémi kódujúcimi penicilínázou PenP. Prítomnosť týchto génov pri *B. clausii* je podkladom jeho rezistencie nielen voči penicilínovým antibiotikám, ale zároveň aj voči cefalosporínom.¹⁰ Bola zdokumentovaná aj rezistencia *B. clausii* k makrolidom – erytromycínu, spiramycínu, azithromycínu, streptogramínu B a linkosamidom, ako je linkomycín alebo klindamycín.¹¹ Pre bezpečné užívanie probiotík je dôležité, aby sa rezistencia voči antibiotikám nešírila prenosom génov na patogénne mikroorganizmy. V prípade *B. clausii* ani pri opakovanej snahe preniesť cestou konjugácie gén *erm*, ktorý sa označuje za kľúčový pre rezistenciu voči antibiotikám pôsobiacim na ribozomálnej úrovni, nedošlo k prenosu rezistencie na žiadny zo skúmaných mikroorganizmov (napr. *Enterococcus faecalis*).¹¹

Kým v prípade rezistencie *B. clausii* voči makrolidom alebo linkosamidom sa uplatňuje gén *erm*, v rezistencii voči aminoglykozidom sa uplatňuje enzým kódovaný génom *aadD2*. V práci, v ktorej sa preukázala rezistencia *B. clausii* na kanamycín, tobramycín a amikacín, autori zdôrazňujú, že tento gén nebol prenosný na testované patogénne mikroorganizmy.¹² Klonovaním sa ďalej zistilo, že *B. clausii* obsahuje vo svojom genóme aj gén pre chlórámfenikol acetyltransferázu, *cat(Bcl)*, ktorej štruktúra bola z 85 % identická s tým istým enzýmom pochádzajúcim z grampozitívnych bakteriálnych kmeňov. Ide o enzým, ktorý inaktívuje chlórámfenikol cestou jeho acetylácie. Aj v tomto prípade nebol tento gén prenosný z *B. clausii* na ostatné mikroorganizmy.¹³

BAKTERIOCÍNY – INHIBÍTORE RASTU PATOGENÝCH BAKTÉRIÍ

Pri hodnotení účinnosti probiotických mikroorganizmov v prevencii črevnej dysmikrómie je dôležitá schopnosť inhibovať rast patogénnych baktérií, čo sa dosahuje najrôznejšími mechanizmami. Jedným u nich je schopnosť produkcie látok s antimikrobiálnym účinkom, akými sú napr. bakteriocíny. Jednou z podskupín bakteriocínov sú tzv. lantibiotiká – antimikrobiálne látky, syntetizované na ribozómoch probiotických mikroorganizmov. Tieto látky produkuje aj *B. clausii*. Časť lantibiotík vyvoláva vznik pórov v cytoplazmatickej membráne grampozitívnych baktérií, čo spôsobuje bakteriolýzu. Iné látky sú namierené proti peptidoglykánu,



ktoré tvoria štruktúrnu sieť, zloženú z disacharidových jednotiek, vzájomne spojených peptidovými reťazcami. Peptidoglykána sieť umožňuje bakteriálnej bunke odolávať lýze vďaka udržiavaniu osmotického gradientu baktérie proti vonkajšiemu prostrediu. Clausín a ďalšie lantibiotiká produkované *B. clausii* interferujú so syntézou prekursorov peptidoglykánu, a tým inhibujú rast patogénnych baktérií.¹⁴

ZÁVER

Probiotiká majú v prevencii postantibiotických dysmikrobií dôležité miesto. Probiotický kmeň *Bacillus clausii*, ktorý sa už mnoho desaťročí používa v Taliansku na liečbu vírusových hnačiek a postantibiotických dysmikrobií, disponuje nielen rezistenciou voči väčšine bežne podávaných antibiotík, ale aj schopnosťou inhibovať rast mnohých iných, patogénnych mikroorganizmov. Z hľadiska bezpečnosti má dôležitú úlohu skutočnosť, že spomínaná odolnosť voči antibiotikám sa neviaže plazmidovo, ale chromozomálne, čo zneškodňuje transfer zodpovedajúcich génov do populácie patogénnych mikroorganizmov. Tieto vlastnosti sú výhodné pre probiotickú liečbu postantibiotických dysmikrobií.

LITERATÚRA

- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:185-197.
- 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;149:367-372.
- Guarino A. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nut-

rition/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.

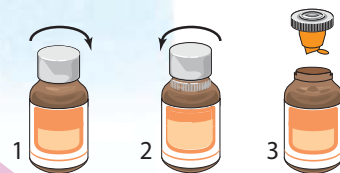
- Johnston BC, Supina AL, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub2.
- Benoni G, Marcer V, Cuzzolin L, et al. Antibiotic administration and oral bacterial therapy in infants. *Chemioterapia* 1984;3:291-4.
- Ciffo F, Da Carro C, Giovannetti M. Gastric resistance of *Bacillus subtilis* spores used in oral bacteriotherapy: in vitro studies. *Farmacia e terapia* 1987;3:163-169.
- Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I, *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:586-90.
- Angioi A, Zanetti S, Sanna A. Adhesiveness of *Bacillus subtilis* strains to epithelial cells cultured in vitro. *Microbial Ecology in Health and Disease* 1995;8:71-77.
- Urdaci MC. *Bacillus clausii* probiotic strains antimicrobial and immunomodulatory activities. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(suppl 2):86-90.
- 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.
- 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.
- Bozdogan B, Galopin S, Gerbaud G, et al. Chromosomal aadD2 encodes an aminoglycoside nucleotidyltransferase in *Bacillus clausii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1343-1346.
- 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.
- 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.

inzerca

PROBACIN® pri užívaní antibiotík na udržanie prirodzenej črevnej mikroflóry (vysoká odolnosť voči širokému spektru antibiotík)

- ✓ vysoká účinnosť
- ✓ priaznivý bezpečnostný profil

**UNIKÁTNA LIEKOVÁ
FORMA VHODNÁ
PRE DETI OD 6 MESIACOV
AJ DOSPELÝCH**



Výrobca: inPHARM s.r.o., V Lipkách 647, 154 000 Praha 5,
(výraba u zmluvného výrobcu Labomar/ Taliansko)
Dovozca/ informačný servis: inPHARM s.r.o., tel.: +421 2 44 630 402,
e-mail: inpharm@inpharm.sk, www.inpharm.sk

inPHARM

OPTIMÁLNA LIEKOVÁ FORMA PROBIOTÍK U DETÍ

Prim. MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Klinika detského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Všeobecne sa na problematiku liekových foriem (LF) určených pre pediatrického pacienta donedávna trochu zabúdalo. Pritom ide o faktor často zásadne spôsobom ovplyvňujúci úspešnosť liečby a komplianciu dieťaťa, jeho rodiny i ošetrovateľského personálu v nemocnici.

LIEKOVÉ FORMY VHODNÉ PRE DETI

S ohľadom na etickú požiadavku čo možno najšetrnejšieho podania akéhokoľvek prostriedku v pediatrii volíme vždy, ak je to možné, neinvazívnu aplikačnú cestu. Perorálna aplikácia potom predstavuje najčastejší a relatívne najpohodlnejší spôsob užívania. Základnou premisou je však overená schopnosť dieťaťa prehĺtať a udržať žalúdočný obsah; logická kontraindikácia p.o. príjmu spočíva vo zvracaní a v prípade, kde sa enterálne podanie vylučuje (perioperačné obdobie, intubácia, bezvedomie a pod.).

Kým väčšie deti (predškolský vek nad 3 r., školáci a dorast) môžu podobne ako dospelí bežne užívať pevné perorálne formy (tabletky, kapsuly, dražé), dojčatám a batolátam do veku 3. rokov by sa nemali aplikovať iné ako tekuté liekové formy (t.j. roztoky, suspenzie a emulzie). Svoju úlohu tu má nepochybne aj chuťová prijateľnosť prípravku a obľúbenosť liekovej formy u detí.^{1,2}

VZŤAH LIEKOVEJ FORMY A KOMFORTU UŽÍVANIA

Zo strany pacientov, ich rodinných príslušníkov i vlastného odborného personálu stúpajú požiadavky týkajúce sa pohodlného, ľahkého a bezpečného podávania liekov. Od zvolenej LF sa očakáva, že zaobchádzanie s ňou bude mať minimálny dopad na doterajší životný štýl, k dispozícii bude jedna dávkovacia LF pre široké vekové rozpätie a dávkovanie bude v ideálnom prípade obmedzené na podanie raz denne. Taktiež Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) formulovala svoje stanovisko k *pediatric-friendly* liekovým formám a zhrnula ho do nasledujúcich bodov:

- minimálna manipulácia zdravotníkmi alebo ošetrovateľmi pred použitím,
- nízka hmotnosť,
- jednoduchý transport,
- stabilita v rôznych klimatických podmienkach.³

PROBIOTIKÁ A ICH NÁROKY NA USCHOVÁVANIE

Pri hľadaní vyhovujúcej liekovej formy pre probiotiká musela sa zviať do úvahy skutočnosť, že stabilita týchto kmeňov vo vlhkom prostredí prudko klesá, kultúra hynie a stráca priaznivé regeneračné vlastnosti na črevnej sliznici, takže uschovávanie probiotík v podobe vodných kvapiek, prípadne sirupu, je prakticky vylúčené. Zároveň sa hľadala forma, ktorá by bola nenáročná na finálnu prípravu i podanie (napr. pri cestovaní a pod.). Vysypávanie probiotík z kapsulových foriem a ich suspenzia v nápoji alebo v kašovitom jedle zhoršuje podmienky a šance na prežitie a prekonanie kyslej žalúdočnej bariéry. Z týchto dôvodov sa vyvinula

ojedinelá lieková forma pre deti, umožňujúca jednak prežitie probiotického kmeňa do dátumu expirácie prípravku, jednak ľahké dávkovanie a podávanie (jednoduchým vypitím obsahu flakónu bezprostredne po potrepaní).

Probiotická kultúra sa adjustuje oddelene do uzáveru jednodávkovej plastovej fľaštičky. Obsah fľaštičky tvorí kvapalina s prebiotikom. Tesne pred vlastnou aplikáciou sa vrchnáčikom otáča v smere hodinových ručičiek do najkrajnejšej polohy, čo sprevádza počuteľné puknutie, keď špic hrdla fľaštičky prepichne v uzávere rezervoár s probiotikami a dôjde k ich vysypaniu do tekutého prebiotika. Následne sa zmesou vo flakóne dôkladne potrepe, odkrúti sa uzáver a vzniknutá suspenzia spór probiotika v prebiotiku sa vypije. Pri tomto postupe je tak zabezpečená vysoká miera životaschopnosti probiotika i očakávanie, že sa dostane až na miesto určenia – t.j. na sliznicu hrubého čreva, na ktorej kľúčia a rastú adherované spóry.⁴

ZÁVER

Podávanie probiotík v detskom veku má klinické opodstatnenie v celom rade ťažkostí, ale tiež v prevencii hnačiek vírusovej etiológie, postantibiotických hnačiek a atopickej dermatídy dojčiat, batoliat a starších detí, ako i nekrotizujúcej enterokolitídy nedonosených novorodencov. Probiotiká disponujú vysokým profilom účinnosti a bezpečnosti, čo je doložené princípmi EBM.

Na otázku, či existuje ideálna lieková forma probiotík pre deti, možno odpovedať kladne. Formu však treba špecifikovať, najlepšie v zmysle racionálnej adjustácie probiotika v suchom stave, oddelene od prebiotika. K ich vzájomnej interakcii dochádza až po zmiešaní tesne pred podaním. Jednorazové fľaštičky z plastu sú ľahké, nerozbitné, skladovateľné (dajú sa dať do malého batocha, ale aj vrečka nohavíc, alebo aj kabelky) a pri akútnych ťažkostiach jeden flakón predstavuje jednu dennú dávku. K výhodám patrí aj možnosť uschovávania fľaštičiek pri izbovej teplote (do 25 °C). Vyššia cena takejto formy probiotika je preto relatívna a je vyvážená mnohými výhodami v porovnaní s inými, konkurenčnými prípravkami.

LITERATÚRA

1. Sedlářová P. et al. Základní ošetrovatelská péče v pediatrii. Praha: Grada Publishing, 2008.
2. Chalabala M, Gruntová Z. Aplikace formy liekov. Martin: Osveta, 1985.
3. Kubínová H. Problematika farmakoterapie u dětí – neregistrovaná léčiva, „off label“ použití a magistraliter příprava z hlediska právního i odborného (včetně řešení konkrétních situací z běžné praxe). Přednáška, 14. 10. 2010, Spolek farmaceutů v Brně.
4. Frühauf P. Racionální užití probiotik v pediatrii. mediNews 2009; 2:26.

FYZIOLOGICKÝMI DÁVKAMI DÁME MOZGU PRÍLEŽITOSŤ KONTROLOVAŤ MECHANIZMY BOLESTI

Rozhovor s prof. MUDr. Leonellom Milanim

Ktorý z lekárov sa môže dnes pochváliť tým, že má svoj vlastný trojuholník? Taliansky profesor MUDr. Leonello Milani ho má! Ten jeho je známy ako „Memory trojuholník“, alebo trojuholník pamäti. Avšak na celom svete je tento trojuholník známy ako „Milaniho trojuholník“. Prečo? Na to sme sa pána profesora opýtali po jeho seminári v Prahe.

Pán profesor, čo Vás viedlo k rozhodnutiu zvoliť si za svoju profesionálnu kariéru práve neurológiu?

Tento metodický odbor vnímam v širšom chápaní ako neurofyziológiu, ktorá je dôležitá pre pochopenie mechanizmu vzniku určitých procesov, popisovaných v oblasti neurológie. Odpovedá nám na otázku prečo, dáva nám vstupné informácie a zároveň nám prináša odpovede na určité neurologické procesy, ktoré prebiehajú v organizme. Liečba bolesti pred 30 rokmi hľadala nové lieky, ktoré by pôsobili v oblasti bolesti – t.j. analgetiká. Hľadali sa zdôvodnenia, ako tieto lieky „pracujú“ – zistilo sa, že majú účinok len u niektorých pacientov, nie však u všetkých. Skúmalo sa teda, ako tieto lieky pôsobia na bolesť, jej vnímanie, a na funkciu mozgu. Bol som súčasťou skupiny neurofyziológov, ktorí sa zaoberali mechanizmom bolesti a hľadali odpoveď na to, akým spôsobom organizmus bolesť vníma, a ako je sám schopný bolesť potlačiť. Zistili sme, že bolesť nie je len vnímaná záležitosť, ale ide o integračný prvok, ktorý má vysvetlenie v takzvanej psycho-neuro-endokrinnno-imunitnej ceste. Aj keď sa nám zdá tento pohľad veľmi nový a moderný, musím zdôrazniť, že my sme sa touto otázkou zaoberali už pred 30 rokmi.

Akú úlohu má poznanie neurológie pre pochopenie fyziopatológie bolesti, a akým spôsobom tieto poznatky aplikujete vo svojej praxi?

Ak sa pozeráme na bolesť, nemôžeme povedať, že ide len o organickú záležitosť. Snažíme sa vysledovať mechanizmy, ktorými sa bolesť vyvíja, opísať receptory bolesti a vlákna, ktorými sa bolesť šíri, a akým spôsobom bolesť vniká do organizmu, a v neposlednom rade sa tiež snažíme opísať, čo sa deje v mozgu – a to ako v kôrovej, tak aj v podkôrovej oblasti. Snažíme sa pochopiť, že bolesť je vlastne zmyslové vnímanie, a to tak na periférii, ako aj v centrálnych štruktúrach. Je to určitá sieť prepojených mechanizmov, ktoré prebiehajú hlavne v kôrovej oblasti a vytvára spätnú kontrolu pre riadenie a vnímanie bolesti. To, čo sa snažíme opísať v liečbe bolesti, je zistiť, akým spôsobom sú vnemy, ktoré sú vnímané a integrované v organizme, reprodukovateľné ako bolestivý stimul na periférii.

Z akých častí sa skladá liečba bolesti? Zaisťte mi potvrdíte, že ide o multidisciplinárny odbor. Vyžaduje si istý holistický pohľad na pacienta?

Bolesť sa nevníma zmyslami, ani ako pocit, ale je to množstvo rôznych aferencií. Jednotlivé bolestivé vstupy sú zaznamenané v mozgu v určitých kategóriách, jednako však mozog vysielá impulzy ako jeden celok – čo je zdôvodnenie holistického prístupu vnímania bolesti. Samozrejme, že je veľmi dôležitá psycho-neuro-endokrinnno-imunitná zložka, ktorá dáva mozgu príležitosť porozumieť nízkym dávkam účinných látok – tým, ktoré sú schopné pracovať s bolesťou; hovoríme o fyziologických dávkach, aj keď poznáme účinok vysokých dávok, ktoré sú tiež efektívne, jednako tieto môžu byť zaťažené nežiaducimi účinkami, čo predstavuje veľký problém najmä pri chronických bolestiach. Fyziologickými dávkami dáme mozgu príležitosť, aby bol schopný kontrolovať mechanizmy, ktorými bolesť vzniká.



Praktická ukážka aplikácie MD injekcií profesorom Milanim

Ste autorom mnohých publikácií o akupunktúre. Akú úlohu zaujíma táto liečebná metóda v liečbe bolesti?

Akupunktúra je podľa mňa najlepší spôsob, ako kontrolovať bolesť. Tvrdím to preto, lebo akupunktúrne miesta nie sú energetické miesta, ale sú to anatomické body, ktoré sú vybavené nervovými vláknami, a to dvomi typmi: vlákna A delta a vlákna C. Vlákna A delta sú väčšie, hrubšie a prenášajú nervové vzruchy rýchlejšie. Vlákna C sú menšie, bez myelínu a sú schopné viesť vzruchy s menšou rýchlosťou. Ihly, ktoré by sa mali používať, by nemali presiahnuť počet päť až šesť, mali by byť tenké, elektricky stimulované, s vysokou frekvenciou a s nízkou voltážou. Stimulácia by sa mala vykonávať 20 až 30 minút. Na celom svete sa však používa metóda, ktorá nie je veľmi vhodná, pretože sa používa mnoho ihiel, ktoré sú hrubé, stimulácia je len krátkodobá – 10 až 15 minút, čo nie je pre konkrétnu kontrolu bolesti dobré. Akupunktúra je schopná vplyvom na spinálnu miechu uvoľňovať enkefalíny, ktoré môžu modulovať aferenciu, a tým v mozgu zablokovat vnímanie primárnej bolesti.

Českí lekári poznajú tzv. „Milaniho trojuholník“. Mohli by ste nám o tomto „Vašom“ trojuholníku povedať trochu viac?

Do Československa som prišiel prvý raz pred 30 rokmi a navštívil som tri akupunkturistické kongresy – prvý bol v Brne, druhý po ďalších dvoch rokoch v Bratislave a tretí po ďalších dvoch rokoch v Prahe. Tu som odprezentoval objav, na ktorom som pracoval 4 roky. Bola to práca, ktorá popisovala určité body na ušnom lalôčiku. V tom čase sa skúmali nové veci, ako otázka pamäti, schopnosti a možnosti posilnenia pamäti. Som známy tým, že mám veľmi dobrú pamäť, a tak som chcel opísať, akým spôsobom tieto veci fungujú, a ako by som mohol učiť ostatných

**BOL SOM SÚČASŤOU SKUPINY
NEUROFYZIOLOGOV, KTORÍ SA
ZAOBERALI MECHANIZMOM BOLESTI
A HĽADALI ODPOVEĎ NA TO, AKÝM
SPÔSOBOM ORGANIZMUS BOLESTĽ
VNÍMA, A AKO JU JE SÁM SCHOPNÝ
POTLAČIŤ.**



Záujem o seminár bol vo všetkých 4 mestách nevídaný

ľudí – a tiež ako ešte viac posilniť svoju pamäť. Snažil som sa študovať určité body, ktoré by viedli k želanému posilneniu. K štúdiu som „použil“ študentov, ako aj iných ľudí, ale tiež som využil experimenty s pacientmi, ktorí trpeli Downovým syndrómom – aby som im zlepšil pamäť. Opísal som tri body, ktoré sa prezentujú na ušnom lalôčiku: tu dochádza ku stimulácii krátkodobej, ako aj dlhodobej pamäti. Táto práca mala obrovský úspech, a ja som tieto tri body nazval „Alfa trojuholník“, ktorý je tiež známy ako „Memory trojuholník“, alebo trojuholník pamäti. Na celom svete – v USA, Rusku alebo dokonca v Indonézii – sa tento trojuholník ujal ako „Milaniho trojuholník“. A tak sa vraciam do týchto krajín – a musím povedať, aj keď som to tak nechcel, že sa stretávam s touto myšlienkou ako so svojou.

**SNAŽÍME SA SLEDOVAŤ
MECHANIZMY, AKÝMI SA
BOLEŠŤ VYVÍJA, OPÍSAŤ
RECEPTORY BOLESTI
A VLÁKNA, KTORÝMI SA
ŠÍRI, AKÝM SPÔSOBOM
BOLEŠŤ VNIKÁ DO
ORGANIZMU...**

Ste autorom používania kolagénových MD injekcií a zaiste máte veľa skúseností s ich aplikáciou...

Nápad použiť kolagén s nízkou koncentráciou vznikol tak, že sme si uvedomovali, že tento hlavný problém sa predovšetkým nachádza v ochabnutosti extraartikulárnych puzdier, čo vedie k rôznym patologickým situáciám, ktoré sa potom prejavujú bolesťou. Snažili sme sa tak posilniť stabilitu kĺbov tým, že používame kolagén s nízkou koncentráciou. Tieto literálne údaje sa následne preverili preklinickými a klinickými štúdiami, keď sme sa snažili suplementovať kolagén do extraartikulárnej matrix na zlepšenie artikulácie a pozície kĺbov a na potlačenie

zápalovej časti bolesti. Cieľom použitia kolagénových injekcií s nízkou koncentráciou je tak zvoliť správnu pozíciu daného kĺbového systému tak, aby bola sprevádzaná aj dostatočnou silou, ktorá tento kĺbový systém drží.

Pán profesor, vzdelávate lekárov takmer na celom svete. Nedávno ste prijali pozvanie spoločnosti Edukafarm a prednášali ste v Čechách a na Slovensku, konkrétne v Prahe, Brne, Bratislave a v Košiciach. Na pražskom seminári sme videli, ako ste určili diagnózu a terapiu jednej pacientke z poslucháčov – lekárov. Vaša kolegyňa – pacientka – spomenula niekoľko rokov trvajúcu bolesť chrbta, ale Vy ste napokon dospeli k inej diagnóze. Môžete tento prípad aspoň v skrátkosti opísať?

Príčina niektorých algických stavov sa niekedy nesprávne diagnostikuje, takže za zdanlivou bolesťou vertebrogénneho pôvodu sa skrýva nervosvalový problém. V prípade spomenutej pacientky na základe odobranej anamnézy a vyšetrenia palpáciou usudzujem, že problém je v m. psoatus. Bolesť trvá roky, je hlboká, páľčivá a pacientka ju lokalizuje do miest psoatu a jeho úponov a vyžaruje do pravej časti brušnej steny, resp. hypochondria a do pravej slabiny, čiže túto diagnózu možno uzavrieť ako pravostanný ileopsoárny syndróm, a nie ako „low back pain“. Veľmi efektívne sa tu uplatňuje hlboká itramuskulárna, subkutánna a intradermálna (vyrážka) aplikácia MD prípravkov. Volím kombináciu MD-MUSCLE s MD-NEURAL a MD TISSUE. Pred aplikáciou je veľmi dôležité predstaviť si uloženie jednotlivých anatomických štruktúr, ako aj použitie ihlých určených na aplikáciu inzulínu, lebo sú flexibilné a umožňujú účelne aplikovať obsah ampulky.



Ďalšia praktická ukážka aplikácie MD injekcií



Prof. MUDr. LEONELLO MILANI

Prof. MUDr. Leonello Milani sa narodil 2. júna 1949 v Miláne. V roku 1974 ukončil štúdiá lekárstva a chirurgie s červeným diplomom a cum laude v Miláne.

Má diplomy z praktickej hygieny, pediatrie, lekárskej akupunktúry, homeopatického lekárstva, manipulačnej liečby, biologickej medicíny, lekárskej špecializácie v homeopatii, homotoxikológii a celostnej medicíny, Master + Advanced Master v homeopatii, homotoxikológii a celostnej medicíne. Ako prednášajúci alebo predsedajúci sa zúčastnil viac ako 150 vedeckých konferencií v Taliansku i v zahraničí. Prednášal na univerzitách v Miláne, Sienne, Nimes, Seville, Madride a ďalších; v zahraničí potom v Anglii a v niekoľkých štátoch USA. Má na svojom konte viac ako 3 500 výučbových hodín. Od roku 2000 je profesor Honoris

Causa na Instituto Superiore Studi Sanitari v Ríme. Je aj členom niekoľkých desiatok odborných spoločností. Napísal 7 kníh, 94 článkov v talianskych a zahraničných vedeckých časopisoch z oblasti neurológie, akupunktúry, laserovej terapie, homeopatie a homotoxikológie a viac ako sto popularizačných lekárskech a vedeckých článkov v časopisoch a novinách. V rokoch 1998 – 2009 viedol spolu 144 odborných prác na získanie diplomu lekárskej špecializácie v homeopatii, homotoxikológii a komplementárnej medicíne, je aj autorom predslavov ku štyrom odborným lekárskeym monografiám.

ROSUVASTATÍN A JEHO SÚČASNÁ POZÍCIA V HYPOLIPIDEMICKEJ LIEČBE

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

V rozvinutých krajinách predstavujú kardiovaskulárne ochorenia hlavnú príčinu morbiditu a mortality. V úsilí o znižovanie kardiovaskulárnej chorobnosti a úmrtnosti má zásadnú úlohu zachytenie a liečba hyperlipoproteínémie a dyslipidémie. Najvýznamnejšími liekmi užívanými na ovplyvnenie hladiny lipidov sú statíny. Výrobcovia týchto liekov sa usilujú o syntézu čo najúčinnjších a zároveň čo najbezpečnejších statínov; výsledkom tohto vývoja je i liek, uvedený nedávno na náš trh – rosuvastatín.

CHARAKTERISTIKA

Rosuvastatín patrí do skupiny inhibítorov hydroxymethylglutarylkoenzým A (HMG-CoA) reduktázy v pečeni. Inhibíciou tohto enzýmu bráni syntéze mevalonátu, a takže i cholesterolu. Preukázalo sa, že v porovnaní s ostatnými statínmi rosuvastatín najviac inhibuje aktivitu HMG-CoA reduktázy, a tým aj najúčinnšie znižuje koncentráciu LDL-cholesterolu. Následkom inhibície tvorby cholesterolu v pečeni sa zvyšuje expresia LDL-receptorov na ich povrchu a častice LDL a VLDL sú z obehu vyčytávané vo zvýšenej miere, čím sa znižuje ich koncentrácia v krvi. Rosuvastatín pôsobí komplexne na hladinu lipidov – znižuje koncentráciu LDL-cholesterolu (o 45 – 63 % pri denných dávkach 5 – 40 mg), hladinu celkového cholesterolu, triglyceridov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny apolipoproteínu B (ApoB), nonHDL-cholesterolu, VLDL-cholesterolu, VLDL-triglyceridov a zvyšuje hladinu ApoA-I. Znižuje pomer cholesterolových frakcií LDL/HDL a pomer ApoB/ApoA-I. Terapeutická odpoveď sa prejaví počas 1 týždňa od začiatku liečby a maximálna odpoveď sa obvykle dosiahne počas 4 týždňov. Rosuvastatín sa prednostne nemetabolizuje cez najexponovanejší cytochróm P-450/izoenzým 3A4, a preto má nízky potenciál pre liekové interakcie.

INDIKÁCIA

Hlavnou indikáciou rosuvastatínu je liečba primárnej hypercholesterolémie a zníženie dyslipidémie, ak nebola uspokojivá odpoveď na samotnú diétu a režimové opatrenia (cvičenie, redukcia telesnej hmotnosti).

KLINICKÉ ŠTÚDIE

ÚČINNOSŤ V POROVNANÍ S OSTATNÝMI STATÍNMI

Ako preukázali výsledky klinických štúdií, rosuvastatín je účinný u dospelých pacientov s hypercholesterolémiou sprevádzanou hypertriglyceridémiou aj bez hypertriglyceridémie bez ohľadu na rasu, pohlavie, vek. Bolo publikovaných viac ako 14 štúdií, v ktorých sa rosuvastatín porovnával v rôznych skupinách pacientov s ostatnými statínmi vo zvyšujúcich sa dávkach. Rosuvastatín v týchto štúdiách znižoval hladinu LDL-cholesterolu výraznejšie ako ostatné statíny a viac zvyšoval hladinu HDL-cholesterolu. V štúdií STELLAR v porovnaní s atorvastatínom, simvastatínom a pravastatínom, rosuvastatín najviac znížil koncentráciu LDL-cholesterolu, a to až o 55 %. S jeho zvyšujúcou sa dávkou sa o.i. významne zvýšila aj hodnota HDL-cholesterolu, a to takmer o 10 %. V štúdií POLARIS u chorých s hypercholesterolémiou a vysokým kardiovaskulárnym rizikom sa účinky rosuvastatínu s dennou dávkou 40 mg porovnávali s účinkami atorvastatínu s dennou dávkou 80 mg. V skupine chorých liečených rosuvastatínom došlo po 8. týždňoch liečby nielen

k výraznejšiemu zníženiu LDL-cholesterolu, ale aj k významnejšiemu zníženiu triglyceridov a zvýšeniu HDL-cholesterolu.

OVPLYVNIENIE PROGRESIE ATEROSKLERÓZY

V niekoľkých klinických štúdiách sa preukázalo, že kladný vplyv rosuvastatínu sa premieta do spomalenia progresie aterosklerózy, alebo dokonca aj jej regresie. Napr. v multicentrickej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií METEOR sa zaradilo celkovo 984 pacientov vo veku od 45 do 70 rokov s nízkym rizikom ischemickej choroby srdca a subklinickými známami aterosklerózy. Pacienti sa sledovali počas 2 rokov. Rosuvastatín v porovnaní s placebom významne spomaľoval progresiu aterosklerotických plakov v karotide. Tento účinok sa potvrdil magnetickou rezonanciou v štúdií ORION u pacientov so stenózou karotických artérií a preukázaným aterosklerotickým plakom. V tejto skupine vďaka podávaniu rosuvastatínu nedošlo k progresii aterosklerózy. V štúdií ASTEROID sa sledovala skupina 349 pacientov s výrazne vyšším kardiovaskulárnym rizikom, indikovaných na koronarografiu, ktorí boli vyšetrení intrakoronárnym ultrazvukom. V tejto štúdií podávanie rosuvastatínu viedlo dokonca k regresii aterosklerotických plakov.

ZNÍŽENIE KARDIOVASKULÁRNEJ MORBIDITY A MORTALITY

Veľmi významným dôkazom užitočnosti podávania rosuvastatínu je štúdia JUPITER, do ktorej bolo zaradených takmer 18 000 osôb s normálnou hladinou LDL-cholesterolu, ktorí však mali zvýšenú koncentráciu C reaktívneho proteínu (CRP) – zápalového parametra, ktorý je zároveň markerom pre vyššie riziko aterosklerózy. Štúdia sa po necelých dvoch rokoch predčasne ukončila pre preukázateľne užitočné pôsobenie rosuvastatínu. Rosuvastatín s dávkou 20 mg v porovnaní s placebom významne znížil koncentráciu LDL-cholesterolu a CRP a výrazne znížil primárne sledovaný ukazovateľ štúdie: výskyt nefatálneho infarktu myokardu (IM) a cievej mozgovej príhody (CMP), hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris, revaskularizáciu a úmrtie z kardiovaskulárných príčin. Rosuvastatín znížil relatívne riziko IM o 55 %, CMP o 48 % a kombinovaný ukazovateľ IM + CMP + kardiovaskulárne úmrtie o 47 %. Rosuvastatín teda významne znižuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu.

ZÁVER

Rosuvastatín významne rozširuje spektrum dostupných statínov. Štúdie ukázali, že je v porovnaní s ostatnými statínmi účinnejší nielen v znižovaní LDL-cholesterolu, ale aj vo zvyšovaní HDL-cholesterolu pri porovnateľnej bezpečnosti. Priaznivo ovplyvňuje aj ďalšie lipidové parametre, napr. znižuje hladinu triglyceridov. Vyznačuje sa nízkym potenciálom k interakciám. Podávanie rosuvastatínu vedie k spomaleniu progresie aterosklerózy, prípadne aj k jej regresii a ku zníženiu kardiovaskulárnej morbiditu a mortality.



NOVINKA SORVASTA 28x15 mg a 28x30 mg

Sorvasta®

rosuvastatín

tablety, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg a 40 mg



Dosiahnite cieľ s jedinečnou dávkou.

Sorvasta je jediný rosuvastatín na slovenskom trhu v sile 15 mg a 30 mg!!!

Sorvasta 5 mg, Sorvasta 10 mg, Sorvasta 15 mg, Sorvasta 20 mg, Sorvasta 30 mg, Sorvasta 40 mg filmom obalené tablety rosuvastatínu vo forme vápenatej soli.

Terapeutické indikácie: Liečba hypercholesterolémie, prevencia kardiovaskulárnych príhod ako doplnok ku korekcií iných rizikových faktorov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná začiatková perorálna dávka je 5 alebo 10 mg raz denne. V prípade potreby sa po 4 týždňoch podávania môže dávka upraviť na ďalšiu dávkovú úroveň. Na redukciu rizika kardiovaskulárnych príhod sa podáva dávka 20 mg denne. Sorvasta sa môže podávať v ktoromkoľvek dennom čase s jedlom alebo bez jedla. Dávkovanie má byť individuálne v závislosti od cieľa terapie a reakcie pacienta v súlade s platnými odporúčaniami. Bezpečnosť a účinnosť u detí nebola preukázaná. **Kontraindikácie:** u pacientov: s precitlivosťou na rosuvastatín, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, s aktívnym ochorením pečene, s ťažkým poškodením funkcie obličiek, s myopatiou, ktorí súbežne užívajú cyklosporín. Dávky 40 mg a 30 mg sú kontraindikované u pacientov: s hypotyreoidizmom, nadmerným požívaním alkoholu, súbežným užívaním, fibrátov, anamnézou dedičných muskulárnych porúch. **Osobitné upozornenia**

a opatrenia pri používaní: U pacientov liečenými dávkami 30 alebo 40 mg sa má zvážiť zaradenie sledovania obličkových funkcií. U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrový sval. Liek obsahuje laktózu. **Liekové a iné interakcie s:** Cyklosporíom, antagonistami vitamínu K, gemfibrozilom a inými hypolipidemikami, inhibítormi proteázy, antacidami, erytromycínom, perorálnymi kontraceptívami /substitučnou hormonálnou liečbou. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Sorvasta je kontraindikovaná počas gravidity a laktácie. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. **Nežiaduce účinky, časté:** bolesť hlavy, závrat, diabetes mellitus, zápcha, nauzea, bolesť brucha, myalgia, asténia. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** TRANSMEDIC Slovakia s.r.o., Lazovná 68, 974 01 Banská Bystrica, Slovensko **Dátum poslednej revízie textu:** Január 2011 **Pred predpísaním lieku sa oboznámte so Súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.**

Krka Slovensko, s.r.o., Moyzešova 4, 811 05 Bratislava, Tel. (02) 571 04 501, Fax (02) 571 04 502, www.krka.sk

RAKOVINA PROSTATY – DIAGNOSTIKA, LIEČBA A NOVÉ POZNATKY

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

Karcinóm prostaty (KP), s incidenciou 214 nových prípadov na 100 000 mužov v Európe, patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce zhubné ochorenia. KP je druhou najčastejšou príčinou úmrtia v mužskej populácii. Na Slovensku sa ročne diagnostikuje 1 000 až 1 200 KP.

Najznámejšie faktory, ktoré určujú riziko vzniku a vývoja KP, sú: zvýšený vek, dedičnosť a snáď aj rasa. Zatiaľ nie je vedecký dôkaz pre všeobecný skrining celej populácie mužov starších ako 50 rokov. KP je heterogénne ochorenie. Hlavné diagnostické nástroje pre potvrdenie KP sú: digitálne rektálne vyšetrenie (DRV), stanovenie sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) a transrektálna ultrasonografia (TRUSP). Diagnóza musí byť potvrdená histologickým vyšetrením prítomnosti karcinómu v bioptickej vzorke, alebo v operačnom preparáte. Radikálna prostatektómia (odstránenie prostaty ako aj oboch semenných mechúrikov), alebo externá aktinoterapia umožňujú úplne vyliečenie u jedincov s iniciálnym KP lokalizovaným na prostatickú žľazu. Systematickým sledovaním literatúry s použitím Medline Services vytvorila skupina expertov EAU klinické návody pre diagnostiku, liečbu a sledovanie pacientov s karcinómom prostaty pre Európsku urologickú spoločnosť. Odporúčané kritériá sú založené na dôkazoch, vrátane pohľadov na nákladnosť oproti efektívnosti a klinickú prijateľnosť a sú zohľadnené aj v predložennom texte.

ÚVOD

Karcinóm prostaty (KP) je najčastejšie sa vyskytujúcou solídnu neoplazmou v Európe, a aj preto sa považuje za **jeden z hlavných medicínskych problémov mužskej populácie**. KP je druhou najčastejšou príčinou úmrtia u mužov.^{1,2,3} V čase diagnózy je len 55 % tumorov klinicky lokalizovaných na prostatickú žľazu, ale viac ako tretina z nich má už prítomné mikroskopické extrakapsulárne rozšírenie malígneho procesu.

EPIDEMIOLOGIA

Podľa posledných údajov je *globálny ročný výskyt nových prípadov KP vo svete 67 9 023* (= priemerná celosvetová štandardizovaná incidencia KP je 25, 3/100 000) a globálna ročná úmrtnosť na toto ochorenie predstavuje 221 002 prípadov (= celosvetová štandardizovaná mortalita 8, 2/100 000).^{1,2,3} KP postihuje najmä **starších mužov**. Častejší výskyt KP bol zaznamenaný v **rozvinutejších krajinách sveta** (tu tvorí až 15 % všetkých karcinómov) v porovnaní s rozvojovými krajinami (v priemere 4 % zo všetkých karcinómov).^{1,2,3} V incidencii KP boli zaznamenané **významné regionálne rozdiely**: vysoký výskyt u **Afroameričanov**, nižší výskyt u mužov žijúcich na Malte v porovnaní napr. s mužskou populáciou v Belgii a pod..^{1,2,3} Na Slovensku sa v r. 2006 diagnostikovalo 1 355 nových prípadov KP (= incidencia 39, 1/100 000 mužov) a v tom istom roku zomrelo na KP 501 jedincov.⁴ **V európskom meradle sa Slovenská republika zaraďuje medzi krajiny so strednými hodnotami incidencie a mortality**, ale práve mortalita na KP je na Slovensku stále ešte dosť vysoká (index mortalita/incidencia = 0, 54, čo znamená pre SR 27. miesto v Európe).⁴

RIZIKOVÉ FAKTORY

Medzi uznávané rizikové faktory KP patria: **vyšší vek, rasa a rodinná anamnéza** (genetická komponentná). **56 % mužov v čase diagnózy KP je starších ako 70 rokov**, pričom priemerný vek diagnostikovaných mužov na Slovensku je 73 rokov. **Skutočnou dedičnou formou KP** (ak bol KP diagnostikovaný u \geq troch príbuzných, alebo pokiaľ u dvoch príbuzných prišlo ku vzniku KP vo veku mladšom ako 55 rokov) je **postihnutých približne 9 % jedincov** (tab. 1).^{1,2,3,5} Už dlhšie sa hľadá súvis medzi KP a hladinou pohlavných hormónov (najmä testosterónom a dihydrotestosterónom), obezitou, „západným“ štýlom stravovania (t. j. veľa živočíšneho tuku, proteínov a mäsa a málo rastlinných potravín), nízkou expozíciou slnečnému žiareniu (a z toho vyplývajúcej nízkej hladiny vitamínu D) a **ďalšími faktormi okolitého životného prostredia**.^{1,2,3,5}

KLASIFIKÁCIA A HISTOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY

V súčasnosti sa využíva **TNM klasifikácia z roku 2009** (T – primárny tumor, N – regionálne lymfatické uzliny, M – vzdialené metastázy). **Väčšina KP sú adenokarcinómy a najčastejšie (> 70 %) vychádzajú z periférnej zóny prostaty**, z centrálnej zóny len 5 – 15 % a zvyšok KP má „origo“ v prechodnej zóne prostatickej žľazy. Pri určovaní histologického stupňa KP sa odporúča používať **tzv. Gleasonovo skóre** (GS = súčet dominantnej/najrozsiahlejšej/časti KP + najvyšší stupeň/„grade“/bez ohľadu na rozsah postihnutia) (tab. 2).^{1,3,5}

SKRINING

Európska randomizovaná štúdia zameraná na skrining KP (ERSPC – European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer: 162 243 mužov, vekové rozpätie 55 – 69 rokov, digitálne rektálne vyšetrenie – DRV a stanovenie sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu – PSA raz za 4 roky) dokázala 20 % zníženie úmrtia na KP a 41 % zníženie výskytu metastáz v skriningovom ramene, ale až po 10 – 15 rokoch sledovania!^{1,6} Paralelne robená americká štúdia (PLCO – the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary: 76 693 mužov, DRV a PSA raz ročne) nezaznamenala jednoznačné výsledky. **Dnes neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by podporovali začatie masového skriningového programu pre včasné zistenie KP v celkovej populácii. Stále zostávajú nezodpovedané mnohé otázky**, napr. v akom veku začať skrining, v akom časovom intervale opakovať DRV a stanovenie PSA v sére a pod..^{1,7}

DIAGNOSTIKA A STANOVENIE ŠTÁDIA

Z praktického hľadiska rozlišujeme **viaceré štádiá KP**: **1. Lokaliza-**



vaný KP je stav, keď je ochorenie obmedzené len na prostatickú žľazu, 2. **Lokálne pokročilý KP** znamená, že karcinóm presiahol hranice prostaty, ale ešte neprišlo ku vzdialenejšiemu rozšíreniu choroby, 3. **Metastatický (diseminovaný) KP** charakterizuje rozsev do lymfatických uzlín, kostí, prípadne iných orgánov tela a 4. **Hormonálne rezistentný KP** je karcinóm, ktorý progreduje napriek kastracným hladinám testosterónu dosiahnutým androgénou deprivacnou liečbou (obr. 1).³ Diagnostiku a stanovenie štádia KP ukazuje tab. 3.^{1,3,5,8} Na základe digitálneho rektálneho vyšetrenia (DRV) je v súčasnosti stanovená diagnóza KP len u 18 % postihnutých jedincov.^{1,3,5} **Prostatický špecifický antigén (PSA)** je enzým (glykoproteín typu serínových proteáz), ktorý produkujú epitelové bunky prostaty a ktorý sa dostáva vo zvýšenej miere do krvného systému aj v dôsledku narušenej bariéry medzi lúmenom žliazok prostaty a kapilárami pri KP. PSA sa vyskytuje v rôznych formách a platí, že čím vyššia je jeho hodnota, tým väčšia je pravdepodobnosť prítomnosti KP. PSA existuje v rôznych formách, zistenie ktorých je tiež dôležité pre stanovenie diagnózy a určenie prognózy mužov s KP. Vekovo špecifické referenčné hodnoty sérového PSA ukazuje tab. 4.^{1,3,5} Bolo dokázané, že viac ako štvrtina mužov s PSA ≥ 4 , 0 ng/ml a viac ako 60 % jedincov s PSA > 10 , 0 ng/ml má KP. Tiež sa potvrdilo, že ak je pomer tzv. voľnej frakcie (f – free) PSA ku celkovému (t – total) PSA menší ako 0, 10 tak KP bol prítomný u 56 % mužov v porovnaní s 8 % výskytom KP u jedincov s pomerom f/t > 25 .^{1,3,5} Riziko (6, 6 – 26, 9 %) prítomnosti KP je však aj u mužov, ktorí majú hodnotu celkého PSA v rozmedzí od 0, 5 do 4, 0 ng/ml.^{1,3,5} **Na potvrdenie diagnostiky je jednoznačne potrebný histologický dôkaz prítomnosti KP.**

KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz KP závisí od štádia KP, pričom je známe, že najmä v začiatkových fázach býva aj dlhšie asymptomatický, alebo môže byť prítomná dyzúria (ťažkosti pri močení), ktoré sú podobné ako pri benígnej prostatickej hyperplázii (BPH) (tab. 5).^{1,3,5}

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Pri DRV vždy treba myslieť najmä na: BPH, ktorá býva často spolu prítomná s KP, ďalej prostatolitiázu, prostatitídu (najmä granulomatóznou), abnormality semenných mechúrikov alebo ejakulačných kanálikov, polyp/ nádor konečníka a pod. Sérová hladina PSA môže byť (okrem KP) zvýšená aj pri: BPH, prostatitíde, infekcii močových ciest, traume prostaty alebo oblasti perinea, po nedávnej ejakulácii, po intenzívnom bicyklovaní a pod.^{1,3,5,8}

LIEČBA

Spôsob liečby závisí od viacerých faktorov, ale predovšetkým od štádia rakoviny prostaty.

Prehľad možností liečby lokalizovaného KP ukazuje tab. 6.^{1,3,5,8} Zlé prognostické faktory u pacientov s lokalizovaným KP sú: GS ≥ 8 , štádium T 3 – 4, PSA > 20 ng/ml a prípadná prítomnosť postihnutia (aj mikroskopického) lymfatických uzlín (LU) (1, 3, 5). Pre prognózu pacienta má mimoriadny význam tzv. PSADT (PSA doubling time je čas v mesiacoch, počas ktorého sa zdvojnásobí východisková hodnota celkového PSA v sére postihnutého; veľmi nepriaznivým ukazovateľom je PSADT $\leq 3/6$, 12/ mesiacov).^{1,3,5}

Radikálna prostatektómia (RAPE) je indikovaná u pacientov: s histologickým dôkazom KP, s klinicky lokalizovaným KP (štádium T1 – 2), s očakávanou dobou prežitia viac ako 10 rokov, bez kontraindikácií k takejto operácii a bez závažných sprievodných ochorení. **10 ročné preží-**

Tab. 1. Riziko vzniku karcinómu prostaty u mužov s pozitívnou rodinnou anamnézou^{1,2,3,5}

Príbuzní postihnutí KP	Riziko (násobne zvýšené)
Jeden príbuzný v prvej línii	2, 5 x
Viac ako jeden príbuzný v prvej línii	4, 6 x
Otec	2, 5 x
Brat	3, 4 x
Vek ≤ 65 rokov pri diagnóze KP	4, 3 x
Vek ≥ 65 rokov pri diagnóze KP	2, 4 x

KP – karcinóm prostaty

Tab. 2. Prognostický význam Gleasonovho skóre u pacientov s karcinómom prostaty lokalizovaným na prostatickú žľazu^{1,3,5}

GS	Histologická charakteristika	Pravdepodobnosť lokálnej progresie KP po 10 rokoch (%)
2 – 6	dobře diferencovaný	25 %
7	stredne diferencovaný	50 %
8 – 10	slabo diferencovaný	70 %

GS – Gleason score

vanie po RAPE pre lokalizovaný KP je veľmi dobré: 98 % pri GS 2 – 4, 91 % pri GS 5 – 7 a 76 % pri GS 8 – 10.^{1,3,5} Najčastejšie vedľajšie účinky RAPE sú: trvalá inkontinencia moču (UI – Urinary Incontinence u 2 – 3 % operovaných), erektilná dysfunkcia (ED u > 50 %). Výskyt vedľajších účinkov závisí od viacerých faktorov (vek pacienta, skúsenosť operátora a pod.), znižuje sa odstupom času od operácie a môže byť minimalizovaná „nervy šetriacim“ prístupom.^{1,3,5} Nedávna metaanalýza literatúry potvrdila rovnaké funkčné a onkologické výsledky po rôznych spôsoboch vykonania RAPE (otvorenou operáciou, laparoskopicky alebo roboticky).^{1,3,5} Výhodou laparoskopickej alebo robotickej RAPE je okrem iného aj menšia strata krvi počas a po operácii. Robotická RAPE je preferovaným spôsobom liečby lokalizovaného KP najmä v USA.

Externá rádioterapia (ERT) je indikovaná u pacientov, ktorí nie sú vhodní na operáciu, alebo aj u tých, ktorí chirurgické riešenie odmietajú, prípadne majú ochorenie v pokročilejšom štádiu – t. j. rozšírené mimo prostatickú žľazu. Jednou z kontraindikácií ERT je prítomnosť kolorektálneho ochorenia. Dnes sa bežne aplikuje 7 týždňový cyklus. 10 rokov po ERT preživa 89 % pacientov s GS 2 – 4, 74 % s GS 5 – 7 a 52 % s GS 8 – 10. U pacientov so stredným a vysokým rizikom progresie sa pred a v priebehu ERT aplikuje súbežne hormonálna terapia (HT) a lepšie výsledky sa dosahujú zvýšením celkovej radiačnej dávky (76 – 81 a viac Gy).^{1,3,5} Vedľajšie účinky vznikajú v dôsledku poškodenia močového mechúra, močovej rúry a konečníka pri rozptyle žiarenia. Býva prítomná zvýšená frekvencia mikcií s urgenciou, hematúria s bolesťami v oblasti močového mechúra (u 2 – 3 % pacientov), častejšia stolica s bolestivými tenezmami a aj s melénou a s možnosťou tvorby fistúl s nutnosťou kolostómie. ED vzniká v dôsledku poškodenia neurovaskulárneho zásobenia toporivých telies penisu, často postupne v priebehu 6 – 18 mesiacov po ERT.^{1,3,5} **Trojdimenzionálna konformná rádioterapia (3DCTR – three dimensional conformal radiotherapy) je dnes „zlatým štandardom“ rádioterapie pri KP.^{1,3,5}**

Brachyterapia (BT) je (zatiaľ) vhodná len pre pacientov s lokalizovaným KP s nízkym rizikom progresie a s objemom prostaty < 50 ml. BT sa vykonáva transperineálnou aplikáciou (pomocou transrektálnej ultrasonografie – TRUS a špeciálnych šablón) rádioaktívnych zŕn J^{125} alebo Paládia¹⁰³ (tzv. nízkodávková BT) a nedávno sa dosiahli priaznivé výsledky po lokálnej aplikácii irídia s možnosťou zvýšenia radiačnej dávky až na 96 Gy (tzv. vysokodávková BT).^{1,3,5,9} Zatiaľ chýbajú údaje o dlhodobej efektívnosti BT.

**Tab. 3.** Diagnostika a stanovenie štádia karcinómu prostaty^{1, 3, 5, 8}

• Anamnéza a klinické príznaky
• Digitálne rektálne vyšetrenie (DRV)
• Stanovenie sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA)
• Biopsia s pomocou transrektálnej ultrasonografie (TRUS)
• Röntgenové vyšetrenia (Rtg)
• Výpočtová tomografia (CT)
• Zobrazenie s využitím magnetickej rezonancie (MRI)
• Rádiouzotopové vyšetrenie skeletu
• Iné (nové vyšetrovacie postupy, nomogramy, tabuľky rizikovosti a pod.)

CT – computerized tomography, MRI – magnetic resonance imaging

Tab. 4. Vekovo špecifické referenčné rozmedzie prostatického špecifického antigénu^{1, 3, 5}

Vekové rozpätie (roky)	Medián PSA (ng/ ml)	Horná hranica PSA (ng/ ml)
40 – 49	0, 7	2, 5
50 – 59	0, 9	3, 5
60 – 69	1, 3	4, 5
70 – 79	1, 8	6, 5

PSA – prostatický špecifický antigén

HIFU (High Intensity Focused Ultrasound znamená využitie koncentrovaného ultrazvuku vysokej intenzity, ktorý je dodávaný špeciálnymi sondami transrektálne do prostaty), **kryoablácia** (používa kvapalný dusík na fokálnu deštrukciu tkaniva prostaty), alebo „kibernetický nôž“ (robotizovaný rádioterapeutický systém využívajúci 6 MV lineárny urýchľovač na presné stanovenie polohy a veľkosti nádoru) sú zatiaľ len experimentálnymi metodikami, ktoré nie je možné aplikovať v bežnej klinickej praxi u mužov s KP.^{1, 3, 5, 10}

Je dlhodobo známe, že androgény stimulujú rast, funkciu a proliferáciu prostatických buniek.^{1, 3, 5} **Deprivácia (odstránenie) účinku a potlačenie tvorby androgénov hormonálnou manipuláciou môže (aj keď nie natrvalo) navodiť smrť buniek prostaty. Táto androgénna deprivácia sa využíva pri pokročilom (diseminovanom) KP. Všetky formy hormonálnej terapie sú síce len paliatívne** (t. j. na určitý čas zastavia progresiu KP, prechodná remisia je individuálne časovo rozdielna, zrejme nepredlžujú podstatne život pacientov s pokročilým KP, majú vedľajšie účinky a pod.), **ale môžu dočasne (niekedy aj výrazne) zlepšiť kvalitu života postihnutých jedincov.**^{1, 3, 5, 11} **Androgénna deprivácia sa môže dosiahnuť viacerými spôsobmi: supresiou sekrécie testikulárnych androgénov chirurgickou (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentóznou (LHRH agonisty, LHRH antagonisty) cestou; ďalej inhibíciou účinku cirkulujúcich androgénov na úrovni ich receptorov v prostatických bunkách s využitím antiandrogénov (tzv. competing compounds) a existujú aj kombinácie postupov (maximálna/intermitentná androgénová blokáda a pod.).**^{1, 3, 5, 8} **Estrogény** sa pre ich vedľajšie účinky (najmä kardiovaskulárne) používajú v menšej miere ako v minulosti. **Pri androgénnej deprivácii terapii (ADT) by mala byť dosiahnutá kastrovačná hladina testosterónu (T) v sére nižšia ako 20 ng/ dl.**^{1, 3, 5}

KP rezistentný na hormonálnu liečbu (HRKP – hormonálne rezistentný – refraktérny KP) je definovaný ako stav progresie (zvýšenie PSA, väčšie postihnutie LU, metastáz do skeletu a iných orgánov) pri kastrovačných hladinách T v sére v priebehu hormonálnej terapie (ADT).^{1, 3, 5, 8} **Liečbené možnosti: ďalšia antiandrogénna manipulácia, inhibitory syntézy nadobličkových hormónov, estrogény, cytotoxická chemoterapia (najmä s využitím docetaxelu), rádioterapia, bisfosfonáty, denosumab, experimentálne lieky a pod., prinášajú zatiaľ len krátkodobý efekt v tejto skupine pacientov s veľmi zlou prognózou.**

Tab. 5. Klinický obraz a príznaky karcinómu prostaty^{1, 3, 5}

Lokalizovaný KP	Lokálne pokročilý KP	Metastatický KP
- Asymptomatický - Zvýšený PSA - Ťažkosť pri močení (vyprázdňovacie/uskladňovacie príznaky dolných močových ciest): slabý prúd moču, oneskorený štart močenia, močenie na dvakrát, časté močenie cez deň a v noci, nutkanie na močenie a pod.)	- Hematúria - Dyzúria - Perineálna a suprapubická bolesť - Erektálna dysfunkcia - Inkontinencia moču - Bolesť v bedrách alebo anúria (v dôsledku obštrukcie močovodov) - Príznaky RI - Hemospermia - Rektálne príznaky (vrátane tenezmov)	- Kostná bolesť - Paraplégia (sekundárne v dôsledku kompresie miechy) - Zväčšenie LU - Bolesť v bedrách alebo anúria (v dôsledku obštrukcie močovodov) - Letargia/apatia (v dôsledku anémie alebo urémie) - Strata hmotnosti/kachexia - Krvácanie do kože/čriev (nie je bežné)

KP – karcinóm prostaty, PSA – prostatický špecifický antigén, RI – renálna insuficiencia, LU – lymfatické uzliny

Tab. 6. Možnosti liečby lokalizovaného karcinómu prostaty v súčasnosti^{1, 3, 5, 8}

Bdelé čakanie (WW)/ aktívny dohľad (AS)	
Radikálna prostatektómia (RAPE)	• retropubická • perineálna • laparoskopická • robotická
Radiačná terapia (RT)	• externá (konvenčná, HDR, IMRT, 3D konformálna /priestorová/, +/- neoadjuvantná/adjuvantná HT, ...) • brachyterapia (+/- ERBT, +/- neoadjuvantná /adjuvantná HT, ...)
Experimentálna (fokálna) terapia	• HIFU • kryoterapia • kibernetický nôž („ciberknife“) • iné

WW – Watchful Waiting, AS – Active Surveillance, HDR – High Dose Rate (vysoko dávková), IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy (rádioterapia s prispôbenou intenzitou), HT – hormonálna terapia, ERBT – External Beam Radiotherapy, HIFU – High Intensity Focused Ultrasound (koncentrovaný ultrazvuk vysokej intenzity)

CHEMOPREVENENCIA

Dlhodobé, randomizované, prospektívne štúdie fázy III pre chemoprevenziu KP (s využitím inhibítorov 5-alfa reduktázy, dlhodobej aplikácie zinku, selénia, vitamínu D a E, izoflavonoidov /prítomných v sóji, rôznych vlákninách, zelenom čaji a pod. /lykopénov/ obsiahnutých v karotenoidoch, ovocí, paradajkách a pod. /, COX – inhibítorov a pod.) zatiaľ neprinesli žiadne jednoznačné výsledky pre bežnú klinickú prax.^{1, 3, 5, 8, 12}

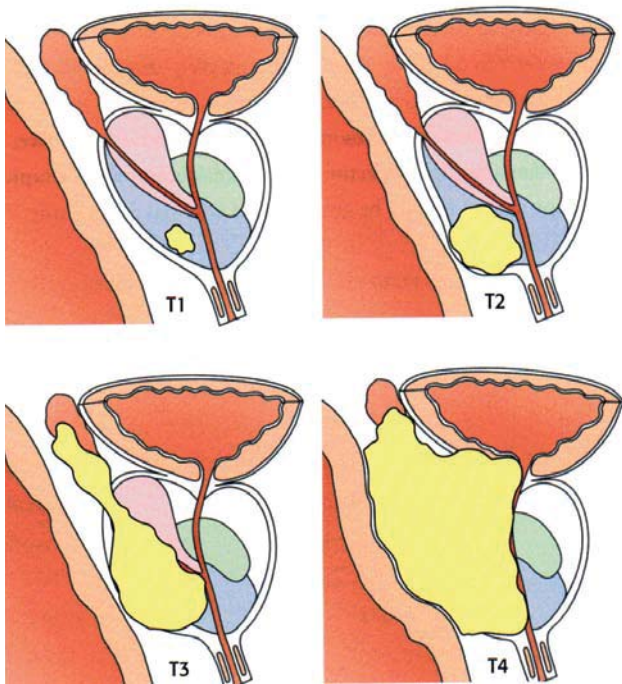
NOVÉ POZNATKY

Ku včasnejšiemu zisteniu KP môže prispieť nový, sľubný **biomarker PCA3** (prostate cancer antigen 3), ktorý dokazuje zvýšenú prítomnosť nového pre KP špecifického génu DD3 na základe stanovenia RNK (kyseliny rinonukleovej) v moči po masáži prostaty. Senzitivita tohto testu je 50 %, špecifickosť 76 %. PCA3 je nezávislý od hodnoty PSA a aj od objemu prostatickej žľazy, zrejme pomôže odlíšiť agresívne formy KP. Veľkú diagnostickú perspektívu predstavuje kombinácia DRV + PSA + PCA3. Potrebne sú však ďalšie štúdie.^{1, 3, 5, 13}

„**Morfologická**“ MRI s využitím špeciálnej endorektálnej sondy má pri detekcii KP signifikantne vyššiu senzitivitu (70 – 90 %), ale podob-



Obr. 1. Štádium primárneho nádoru (T) pri karcinóme prostaty³



T – primárny nádor, T1 – klinicky nedagnostikovaný nádor (nehmatateľný pri palpácii a ani viditeľný pri zobrazovacích postupoch), T2 – nádor obmedzený na prostatu, T3 – nádor prerastá cez puzdro prostaty, T4 – nádor je fixovaný alebo prerastá do okolitých štruktúr iných ako semenné mechúrky – do krčka močového mechúra a/ alebo do: vonkajšieho zvierača, konečníka, musculus levator ani; alebo je fixovaný k stene panvy

ne nízku špecifickosť (40 – 60 %) v porovnaní s transrektálnou ultrasonografiou (TRUS).^{1, 3, 5} Najnovšie údaje potvrdzujú, že **MRI prostaty s využitím protónovej spektroskopie** poskytuje prídavné informácie o metabolických zmenách v prostatickom tkanive, ktoré pomôžu odlišovať napr. zápalové zmeny od KP.^{1, 3, 5}

Robotická RAPE znamená obrovský pokrok v liečbe lokalizovaného KP, ale zatiaľ je jej využitie limitované vysokými ekonomickými nákladmi. Príchod **IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy)** umožnil optimalizovať externú rádioterapiu aj tým, že dovoľuje precíznu lokalizáciu prostatickej žľazy s menším rozptylom radiačného žiarenia do okolitých štruktúr, čo umožní aplikáciu vyšších dávok (až 86 Gy) bez významného zvýšenia lokálnej toxicity u pacientov s KP.^{1, 3, 5}

Androgénna deprivácia (ADT) je bežne aplikovaná pacientom s pokročilým KP, ale zatiaľ bez stanovenia senzitivity na takúto liečbu. Zrejme však existujú vrodené rozdiely „citlivosti na androgény“ – čo dokazuje aj rôzna efektívnosť ADT u mužov s KP. Bolo preukázané, že *polymorfizmus v troch génoch (CYP19A1, HSD3B1, HSD17B4) bol spojený so významne dlhšou dobou do vzniku progresie KP v priebehu ADT*.^{1, 3, 5, 14} **Genotypizácia** môže byť v blízkej budúcnosti **nápomocná pri identifikácii optimálnych pacientov pre ADT**. Monoterapia antiandrogénmi (vysoké dávky bicalutamidu) predstavuje jednu z možností hormonálnej terapie v selektívnej skupine pacientov. **Nové, oveľa účinnejšie lieky (napr. antiandrogén MDV3100, alebo blokátory periférnej a nadobličkovej androgénovej biosyntézy – ako abirateron, alebo ortorenonal a pod.)** zrejme zrevidujú súčasný postoj k málo efektívnej maximálnej androgénovej blokade (MAB).^{1, 3, 5, 14}

Nové, nehormonálne možnosti liečby pokročilého a hormonálne rezistentného KP predstavujú: chemoterapia cabazitaxelom (= taxánový derivát v druhej línii liečby po zlyhaní docetaxelu), **vakcína sipuleucel T**, či využitie kyseliny zoledrónovej, a najmä **denosumabu** pri metastatickom postihnutí skeletu pri KP a pod. **Denosumab znižuje stratu kostnej hmoty a riziko zlomenín (a mortalitu s tým spojenú) u mužov s KP aj u tých, ktorí dlhodobo užívajú ADT**.^{1, 3, 5, 15}

ZÁVERY

KP sa v blízkej budúcnosti zrejme stane najčastejšou príčinou úmrtia na rakovinu u mužov. Vek je najzávažnejší rizikový faktor vzniku KP, ale *rodinná anamnéza*, rasa, „západný štýl“ stravovania a obezita môžu tiež zohrávať určitú úlohu. KP sa dnes diagnostikuje najmä na základe zvýšených hodnôt sérového PSA, ale masový skríning asymptomatických mužov je kontroverzný. TRUS biopsie sú potrebné na potvrdenie diagnózy KP. Pokročilejšie ochorenie (KP) sa môže prejaviť príznakmi obštrukcie krčka močového mechúra. Kostné metastázy môžu byť príčinou kostnej bolesti alebo patologických fraktúr. **RAPE** je bezpečná a efektívna terapia u mužov s lokálnym (a snáď aj s lokálne pokročilým?) KP a poskytuje výborné onkologické a funkčné výsledky. ADT je povinná u symptomatických pacientov s KP s prítomnými vzdialenými metastázami a tiež u symptomatických mužov s rozsiahlym T3 – 4 KP s vysokými (> 25 – 50 ng/ml) hladinami PSA a s krátkym PSADT (< 12 mesiacov). Multidisciplinárna spolupráca urológa s ďalšími odborníkmi (praktickým lekárom, onkológom, rádioterapeutom, psychológom a pod.) a s dobre informovaným pacientom je nutnosťou!

LITERATÚRA

- Heidenreich, A., Bolla, M., Joniau, S. et al. : Guidelines on prostate cancer. In Guidelines of European Association of Urology, Arnhem, 2011, ISBN/ EAN 978-90-79754-96-0, s. 1 – 152.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E. et al. : Cancer statistics, 2008. *Ca Cancer J. Clin.*, 58, 2008, č. 2, s. 71 – 96.
- Kirby, R., Patel, M. : Fast facts: Prostate cancer, Oxford, 2009, Health Press limited, ISBN 978-1-905832-57-6, 126 s.
- Ondrušová, M., Pleško, I., Safaei Diba, Ch. a kol. : Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2003. Bratislava, Národné centrum zdravotníckych informácií, 2006, ISBN 80-968936-9-6, 210 s.
- Oh, K., Hu, J. : Adbaces and controversies in prostate cancer, Philadelphia, 2010, volume 37, number 1, 148 s.
- Schröder, F., Bangma, Ch., Roobol, M. : Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels < 3, 0 ng/ml ? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome – related information from ERSPC. *Eur. Urol.*, 53, 2008, č. 5, s. 901 – 908.
- Smith, R., Cokkinides, V., Brawley, O. : Cancer screening in the United States 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J. Clin.*, 59, 2009, č. 1, s. 27 – 41.
- Marenčák, J. : Karcinóm prostaty v roku 2009. *Medical Practice*, 4, 2009, č. 5, s. 22 – 28.
- Salembier, C., Lavagnini, P., Nickers, P. et al. : Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/ EAU/ EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother. Oncol.*, 83, 2007, č. 1, s. 3 – 10.
- Blana, A., Rogenhofer, S., Ganzer, R. et al. : Eight years experience with high – intensity focused ultrasonography for treatment of localised prostate cancer. *Urology*, 72, 2008, č. 6, s. 1329 – 1333.
- Isbarn, H., Boccon – Gibod, L., Carroll, P. et al. : Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur. Urol.*, 55, 2009, č. 1, s. 62 – 75.
- Schmid, H., Engeler, D., Pummer, K. et al. : Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer prevention. Recent results cancer res.*, 174, 2007, č. 1, s. 101 – 107.
- Hessels, D., Klein, J., van Oort, I. et al. : DD3 (PCA3) – based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur. Urol.*, 44, 2003, č. 1, s. 8 – 15.
- Berges, R., Tombal, B. : Androgens and prostate cancer, Ismar Healthcare, 2009, ISBN 978-90-811587-2-5, 240 s.
- Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M. et al. : A randomised phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration – resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 27, 2009, n. 15, pp. 2429 – 2435.

Pre rušo van ie je nep rir odz ené.

Prerušované močenie je neprirodzené a je jedným z príznakov prostatických ťažkostí. Preto užívajte najpredávanejší výživový doplnok na starostlivosť o prostatu.

www.prostenal.sk

* Zdroj: IMS Health, Urolog, Male Cond. (Predaj výživových doplnkov na starostlivosť o prostatu), 2005-2011.



LIEČBA BOLESTI PRI OSTEOPORÓZE

MUDr. Elena Ďurišová¹, MUDr. Elena Rexová¹, MUDr. Peter Rexa¹
MUDr. Jozef Zvarka, PhD.²

¹Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec

²NÚRCH Piešťany

Článok ponúka prehľad terapeutických možností zásahu lekára pri symptóme bolesti sprevádzajúceho osteoporózu.

Bolest pri osteoporóze môžeme ovplyvniť liečbou farmakologickou (1. klasická trojstupňová schéma bolesti kombináciou analgetík neopioidových, opioidových a adjuvantných liekov, 2. kalcitonín, 3. strontium ranelát, 4. lokálne anestetiká, 5. infúzna terapia s kalciom) a nefarmakologickou (1. správna životospráva, 2. prostriedky fyzikálnej terapie, 3. protibolestivá akupunktúra, 4. MD – injekčná liečba, 5. ortézoterapia, 6. psychologické postupy, 7. kinezioterapia). Autori zdôrazňujú nutnosť správnej kombinácie analgetickej chemickej liečby a nechemických metodík.

Osteoporóza sa dnes zaraďuje spolu s kardiovaskulárnymi a onkologickými ochoreniami medzi civilizáčne choroby. Predstavuje celosvetovo významne narastajúci zdravotný problém, ktorý vzhľadom na vysoký výskyt fraktúr výrazne prispieva k chorobnosti, úmrtnosti a zvyšuje náklady na zdravotnú starostlivosť. Nárast má exponenciálny charakter a súvisí s predlžovaním priemerného veku populácie a zmenou životného štýlu.

Osteoporóza sa definuje ako systémové ochorenie skeletu charakterizované znížením obsahu kostnej hmoty a narušením mikroarchitektúry kosti, ktoré je príčinou zvýšenej fragility kostí, a tým aj zvýšeného rizika fraktúr vznikajúcich už pri minimálnej traume (definícia WHO). Osteoporóza je charakterizovaná *znížením pevnosti kosti*, ktoré predurčuje postihnutú osobu k zvýšenému riziku zlomenín. Kostná sila je tvorená zložkami množstva kostnej hmoty, makroarchitektoniky (veľkosť, tvar kostí), mikroarchitektoniky (počet a hrúbka kostných trámecov), zložkou vlastností materiálu (minerály, kolagén) a dynamicou zložkou kostného obratu (osteofórmácia, osteoresorpcia).

BOLEŠŤ PRI OSTEOPORÓZE

Medzinárodná spoločnosť pre štúdium a liečbu bolesti definuje bolesť takto: „Bolesť je nepríjemný zmyslový a emocionálny zážitok, ktorý ide ruka v ruku so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkaniva, alebo sa ako taký opisuje. Bolesť je vždy subjektívna.“

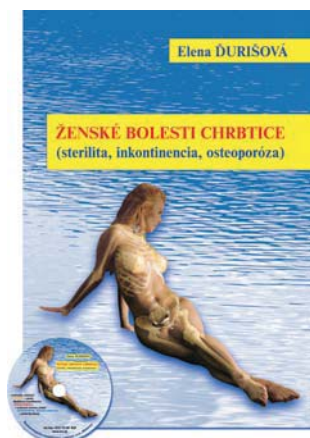
Bolesť akútna hlási poškodenie organizmu. Ako bolesť chronická sa všeobecne označuje tá, ktorá trvá viac ako tri mesiace, už jej chýbajú ohlasovacie, obranné a hojivé funkcie a môže sa stať samostatným ochorením.

I keď sa popisuje dlhodobý asymptomatický priebeh osteoporózy a jej klinický význam spočíva vo výskyte fraktúr, ktorými sa manifestuje, *bolesť rôznej intenzity toto ochorenie sprevádza vo všetkých jeho obdobiach* (obdobie akútnej klinickej manifestácie zlomeniny, obdobie chronickej

klinicky manifestnej osteoporózy, obdobie stabilizovanej osteoporózy). Má multifaktoriálnu etiológiu.

Bolesť pri osteoporóze môžeme rozdeliť na dve skupiny:

- primárna bolesť** – pochádzajúca z kostných štruktúr,
- sekundárna bolesť** – vyvolaná reflexnými a ischemickými zmenami svalov a šliach, prípadne neuropatický typ vznikajúci pri koreňovom podráždení pri kompresívnych fraktúrach stavcov a pod.



Princíp vzniku bolesti v kosti nie je zatiaľ presne známy. *Nociceptory* sú lokalizované v perioste a okolo kĺbových povrchov. Voľné nervové zakončenia sú špecifické, odpovedajú na elektrické, mechanické a zvlášť chemické podnety. Chemické látky uvoľňované z kosti môžu byť prostaglandíny, leukotriény, interleukín 1, 6 a 8 a látky podobné histamínu. Bolesť môže byť experimentálne vyvolaná injekciou hypertonickeho fyziologického roztoku do periostu alebo ligament okolo stavcov. Bolesť vyvolá reflexnú kontraktúru príslušných svalových skupín. Kontraktúra svalových vlákien je pre ne ischemizujúca a vyvolá ďalšiu bolesť.

Bolestivé podnety sú prenášané do centrálného nervového systému dvoma typmi nervových vlákien (s ďalším vedením vzruchu cez zadné rohy miechy do podkôrových a kôrových centier). Prvým typom sú myelinizované vlákna A-delta – rýchlosť vedenia 12 – 30 m/s – hrubé vlákna, vedúce rýchlu, ostrú bolesť. Druhým typom sú nemyelinizované vlákna C – rýchlosť vedenia 0,5 – 2 m/s – tenké vlákna, vedúce pomalú, tupú zložku bolesti. Tieto vlákna bez myelínu vnikajú až do Haversových kanálikov a snád i do kostnej drene. Prítomnosť týchto dvoch typov vlákien s nerovnakou rýchlosťou vedenia vzruchu vysvetľuje fyziologické pozorovanie dvoch typov bolesti, ostrej a tupej.

Bolesť ostrá, sprevádzajúca väčšinou akútnu fraktúru na osteoporotickom teréne, môže vzniknúť:

- po vertikálnom zaťažení axiálneho skeletu (napr. zoskok zo schodov, zo stoličky, ale aj bez pádu... pri kýchnutí... pri väčšom tlaku na stolicu pri obštipácii),
- pri rotačných pohyboch (napr. pokĺznutie),
- pri náhlom prudkom zdvihnutí bremena (napr. nábytku...).

Bolesť chronická, tupá, je necharakteristická, ťahavá, zvyšujúca sa pohybom a zaťažením (napr. pri chôdzi do schodov, po nerovnom teréne, pri dlhšom státi, pri dlhšom sedení...).

Bolesť vyvoláva u chorých pocity úzkosti, strachu a depresie. Táto nepriaznivá psychická reakcia môže spätne akcentovať bolestivé podnety. Bolesť má však pre chorého i dopady vo sfére sociálnej a môže sa dotýkať i samotnej jeho existencie (pozri tab. 1).



OVPLYVNENIE BOLESTI PRI OSTEOPORÓZE

Boleť pri osteoporóze môžeme ovplyvniť liečbou farmakologickou a nefarmakologickými postupmi.

NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA BOLESTI PRI OSTEOPORÓZE

1. Správna životospráva:

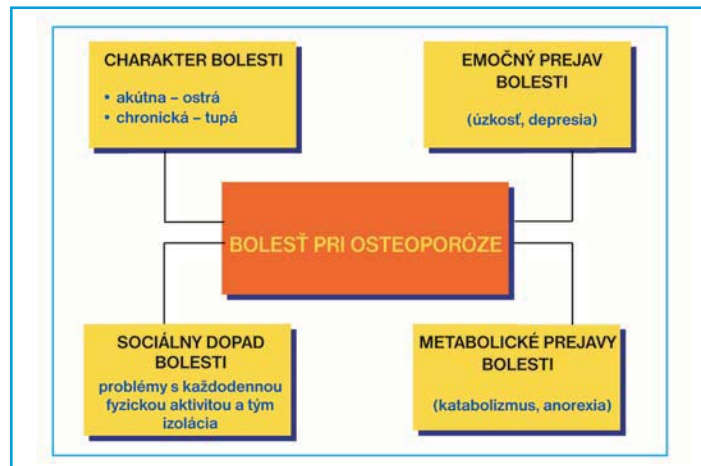
- úprava diéty (vyvážená strava s odporučeným optimálnym príjmom vápnika z hľadiska veku a pohlavia, prípadne sprievodnej medicíny, na zabezpečenie dennej potreby vápnika prispievajú i niektoré minerálne vody – napr. v kúpeľoch Lúčky alebo Aqua-Os, pričom sa nevyskytujú nežiaduce účinky typu zápchy alebo plynatosti),
- starostlivosť o pravidelnú stolicu (tlak na stolicu pri zápche môže zhoršovať bolesť).

2. MD – injekčná liečba

Z oblasti lokálnej liečby bolesti sú zaujímavou novinkou zdravotníckej prostriedky MD injekcie určené na zníženie bolestivosti a zlepšenie pohyblivosti spomalením fyziologickej degenerácie kĺbov a pridružených tkanív. MD injekcie sú podávané formou subkutánnej, intradermálnej alebo intraartikulárnej aplikácie. Základnou účinnou zložkou prípravku je kolagén obohatený analgetickými a antiflogistickými pôsobiacimi fytofarmakami. Lieková forma MD injekcií je vyvinutá ako cieľne pôsobiaci tzv. drug delivery system, forma zabezpečujúca cieľnú distribúciu kolagénových účinných látok do cieľného kompartmentu. Výsledný účinok MD injekcií je štruktúrally a zároveň funkčnej povahy. K hlavných terapeutickým funkciám kolagénu patrí bariérový efekt, lubrikačná aktivita a reštrukturalizácia prejavujúca sa zlepšením funkčnosti danej oblasti s doprovdným analgetickým účinkom, a to podporným spomínaným účinkom fytofarmák. MD injekcie sa používajú samostatne alebo ako podpora prípadnej súbežnej farmakologickej liečby bolesti a vedú ku zníženiu jej spotreby, teda i k zníženiu rizík plynúcich z nežiaducich účinkov chemických liekov. U MD injekcií nebol doteraz zaznamenaný výskyt liekových interakcií a nežiaducich účinkov. Ich výhodou jej aj použitie MD injekcií so špeciálnym zložením pre určité lokality (napr. bolesť v oblasti dolnej časti chrbta ovplyvňuje hlavne preparát MD-Ischial, MD-Neck- krčnej chrbtice, MD-Thoracic- hrudnej chrbtice, MD-Lumbar- driekovej chrbtice, MD-Neural- ovplyvňuje bolesti neurálneho pôvodu, MD- Knee- kolien, MD-Shoulder- pliec, MD-Hip-bedier, MD-Tissue- mäkkých tkanív a pod.).

3. Prostriedky fyzikálnej terapie:

- elektroliečba (DD prúdy, TENS, IP prúdy...)
- mechanoterapia – mobilizačné fasciálne techniky...
 - Mäkké tkanivá vrátane kože tesne obklopujú pohybovú sústavu, tvoria zložku samotných svalov a umožňujú pohyb všetkých týchto tkanív proti sebe. Pri dysfunkcii mäkkých tkanív nemôže pohybová sústava správne fungovať. Funkciu a dysfunkciu mäkkých tkanív je preto nutné diagnostikovať a liečiť. Technika spočíva v tom, že keď chceme tkanivá rozťahovať alebo posúvať, musíme najskôr dosiahnuť predpätie (bariéru, ktorá pri patológii sa dosiahne skôr a nepružni) a potom, aj keď nemeníme tlak alebo ťah, pôsobí po latencii niekoľkých sekúnd fenomén uvoľnenia spojený so zmiernením alebo ústupom bolesti.
 - Mobilizačné techniky mäkkých tkanív:
 - a. rozťahovanie kože,
 - b. rozťahovanie spojivovej riasy (v podkoží, svalstve, jazvách, účinné hlavne pri skrátených povrchoých svaloch – musculus



trapesius, m. pectoralis ...),

c. pôsobenie tlakom (tam, kde sa nedá vytvoriť riasa – vzpriamovače trupu, m. sternocleidomastoideus...),

d. liečba bolestivých periostových bodov (proc.spinosus...),

e. liečba hlbokých fascií:

- posun (roztiahnutie) fascií v lumbosakrálnej oblasti,
- v torakálnej oblasti,
- v laterálnej časti trupu,
- fascií v cervikálnej krajine.
- vodoliečba,
- magnetoterapia,
- svetloliečba... HILT- terapia...

4. Protibolestivá akupunktúra

- Akupunktúra je metóda, ktorá spočíva v dráždení presne ohraničených, empiricky určených bodov na koži, slizniciach, podkoží a v svalstve, pričom vzniká lokálna aj celková reakcia organizmu. Aktívne body sú zoskupené do 12 hlavných dráh – meridiánov. Pri ochoreniach pohybového aparátu sa protežujú body s účinkom analgetickým, vazodilatačným, prípadne všeobecne sedatívnym. Okrem bodov hlavných dráh možno aplikovať akupunktúru v bodoch extrameridiánových, v Ashi bodoch (bod maximálnej bolesti), v bodoch majstrovských, prípadne kombinovať korporálnu a ušnú akupunktúru. Akupunktúra sa vykonáva technikou sedatívnu a tonizačnou, prípadne s jej modifikáciami (ihly na dlhodobé zavedenie, kladívko, farmakopunktúra, vákuumterapia, elektroakupunktúra, sonopunktúra, laseropunktúra...).
- Najčastejšie používané akupunktúrne body v liečbe bolesti pri osteoporóze: P7, IC4, G36, IT3, IT15, VU10, VU15, VU25, VU60, R3, VF20, VF30, VF34, H3, PC6, T15, TM3, TM 20 .

5. Ortézoterapia (napomínacia bandáž, korzet, PC vankúš...).

6. Psychologické postupy (zamerané o.i. na psychickú relaxáciu pacienta, napr. autogénny tréning, cieľná psychoterapia-individuálna i skupinová).

7. Kinezioterapia

Cieľom kinezioterapie je súčasné pôsobenie na niekoľko oblastí:

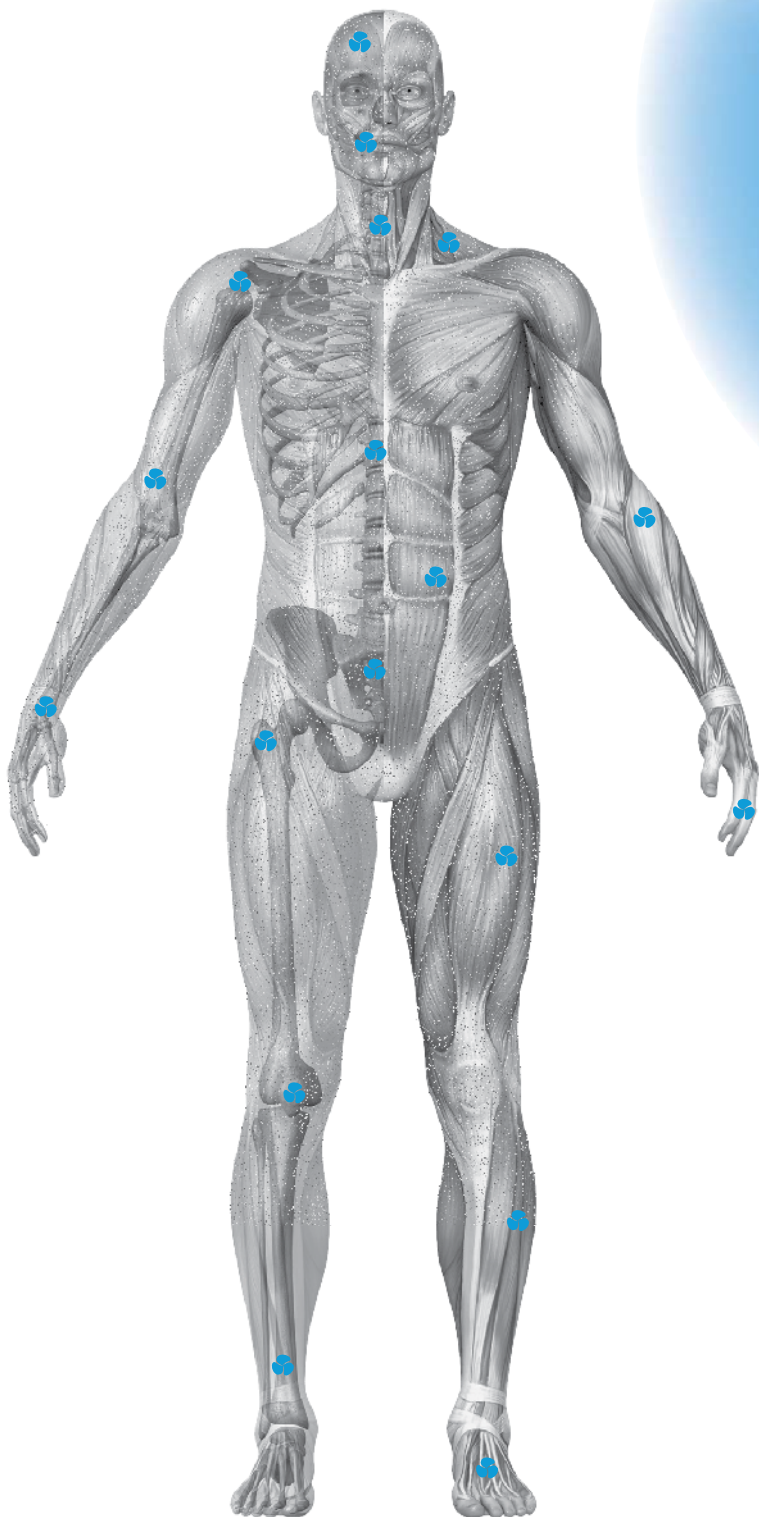
- špeciálnymi cvikmi sa snažiť uvoľniť svalové hypertony (jednu z možností je využitie techniky antigravitačnej relaxácie),
- zaťažovať kosti pohybom tak, aby vzniknuté piezoelektrické potenciály z namáhaných kostných kryštálikov podráždili kostné bunky k väčšej tvorbe základnej kostnej hmoty a aby zosilnela vonkajšia vrstva rúrkovitých kostí a prestavbou kostných trámecov v smere najväčších tlakov a ťahov kosti spevnili,
- posilniť celkovo svalstvo, aby mohli byť kosti zaťažované väčšou

ZARACET®

TRAMADOL / PARACETAMOL



...a bolesť ustupuje



- liečba strednej až silnej bolesti¹
- dvojitá sila účinku¹
- šetrný k žalúdku²
- vhodný aj pre starších pacientov¹

BALENIE:

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

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



www.belupo.sk

Belupo s.r.o.

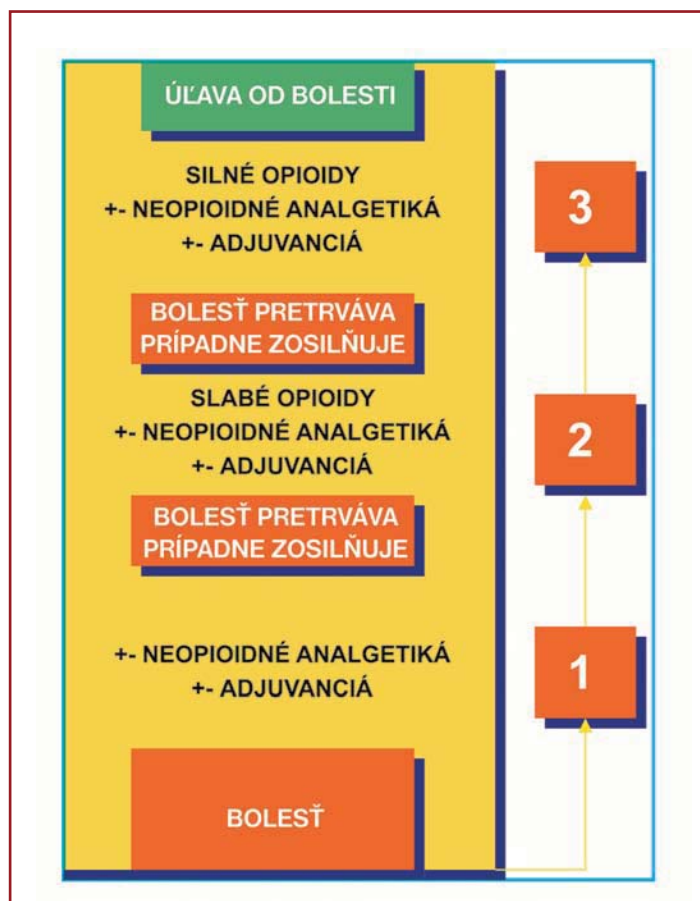
Cukrová 14, 811 08 Bratislava

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 paracetamolom. **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



silou a aby sa okolo chrbtice vytvoril pás mohutnejšieho svalstva, ktorý by pomáhal odpružiť na seba dosadajúce stavce s medzistavcovými platničkami, čím sa výrazne zníži bolestivosť chrbtice,

- docieľiť celkové zlepšenie pohyblivosti, zvýšiť pacientovu schopnosť zvládnuť bežné denné činnosti a minimalizovať riziko možnej zlomeniny,
- zlepšiť celkovú koordináciu stabilizačnými, balančnými a koordináčnymi cvičeniami, ako prevencia pádov a fraktúr,
- obnovenie správnych motorických stereotypov (dýchanie, sed, stoj, predklon, dvíhanie, ležanie, vstávanie z postele, správne nosenie bremien...),
- zmiernenie alebo odstránenie bolesti.

ŠPECIÁLNA CVIČEBNÁ ZOSTAVA PRE PACIENTOV S OSTEOPORÓZOU

K dostatočnej záťaži kostí obyčajne nestačí pohyb v bežnom živote, je nutné cvičenie s odstupňovaním súborov cvikov. Cvičebný program musí byť správne kineziologicky zostavený, dostatočne intenzívny, ľahko osvojiteľný, s dobrou toleranciou a vhodný aj pre starších pacientov. Cvičebná zostava podľa Ďurišovej spĺňa všetky tieto parametre a je praxou overená i pre pacientov s komplikáciami osteoporózy.

Odbornej lekárskej verejnosti sme prezentovali prácu, ktorá preukázala účinnosť tohto cvičenia u pacientok s osteoporózou. Do súboru bolo zaradených 69 postmenopauzálnych žien s prevažne sedavým spôsobom života. Boli vybrané zo súboru pacientok vyšetrených a liečených v Reumatologicko-rehabilitačnom centre v Hlohovci. Všetky ženy mali v oblasti chrbtice alebo proximálneho femuru verifikovanú osteoporózu (T-skóre menej ako -2,5), žiadna zo sledovaných osôb nemala v anamnéze osteoporotickú zlomeninu. Všetky probantky denne dostávali 60 mg

raloxifénu, 1 000 mg vápnika, 800 IU vitamínu D. Ženy boli náhodne rozdelené na 2 skupiny. Prvú skupinu (označenú A) tvorili ženy, ktoré pravidelne dochádzali na cvičenie, v druhej – kontrolnej skupine (označenej K) – boli ženy, ktoré cvičili len sporadicky, alebo necvičili vôbec. Neboli zistené významné rozdiely vo veku, trvaní menopauzy, hmotnosti, výške tela, T-skóre a Z-skóre medzi cvičiacimi ženami a kontrolami, a teda oba súbory boli v týchto charakteristikách porovnateľné.

Počas 12-mesačného sledovania ženy prvej skupiny absolvovali rehabilitačný program so submaximálnou fyzickou záťažou. Cvičebná zostava podľa Ďurišovej pozostáva z presne definovaných cvikov v štyroch polohách tela, pričom dodržiava základné kinezioterapeutické pravidlá. Najskôr sa v každej polohe vyťahujú svaly posturálne so sklonom ku skrátaniu (šijové svalstvo, svalstvo zadnej strany chrbta, stehien, lýtok...) a až potom sa posilňujú svaly fázické s tendenciou k oslabeniu (svaly sedacie, brušné...). Pacientky cvičili zostavu cvikov doma po predchádzajúcej inštrukčii lekárom a diplomovanou fyzioterapeutkou 3x týždenne, pričom sa začínalo s nižšou intenzitou cvičenia a postupne počas 3 – 4 týždňov sa záťaž zvyšovala na optimálnu. Všetky cviky sa vykonávali pomaly, plynulým pohybom.

Počas 12-mesačného sledovania sa na začiatku a po roku vykonalo denzitometrické a rtg vyšetrenie. V 3-mesačných a 6-mesačných intervaloch sa ďalej sledovali: biochemické parametre (sérové kalcium a fosfor, kalcúria/24 hodín, kostné markery – osteoformácie a osteoredukcie), bolesť chrbta, sila úchopu rúk, svalový test vybraných svalov – svalstvo hrudného a driekového segmentu, brušné svalstvo, veľký sedací sval, štvorhlavý stehnový sval.

V priebehu sledovania sa zistilo významné zvýšenie kostnej hustoty v oboch skupinách, pri porovnaní oboch skupín boli výsledky významnejšie v cvičiacej skupine (A: $p < 0,01$, K: $p < 0,05$). Biochemické markery osteoresorpcie významne poklesli v oboch skupinách (A: $p < 0,01$, K: $p < 0,05$), svalová sila u cvičiacich štatisticky významne stúpla (A: $p < 0,01$) a významne sa znížila bolesť chrbta (A: $p < 0,01$). Záverom môžeme konštatovať, že výsledky jednoznačne preukázali účinnosť cvičebnej zostavy podľa Ďurišovej v sledovanej skupine postmenopauzálnych žien. Pravidelné cvičenie by sa malo stať samozrejmom súčasťou komplexnej liečby osteoporózy. Za týmto účelom bola publikovaná kniha s CD „Ženské bolesti chrbtice-sterilita, inkontinencia, osteoporóza“.

Pacienti s osteopéniou môžu cvičiť všetky tri cvičenia uvedené v publikácii, čím sa cvičenie stáva nielen zaujímavejším, ale aj efektívnejším. Zostava č. 1 podľa Mojžišovej má charakter samonapravovacích cvikov, hlavne úseku hrudnej a driekovej chrbtice. Cvičenie č. 2 Lúčky upravuje svalovú nerovnováhu v oblasti panvového dna. Týmto nielen zlepšuje činnosť vnútorných orgánov, ale znižuje aj bolesti v oblasti chrbtice a pripraví svaly v jej okolí na väčšiu záťaž, ktorá je potrebná pri vyburcovaní kostných buniek k činnosti aj pri osteoporóze. Číslo 3 – špeciálna zostava podľa Ďurišovej upravením svalovej nerovnováhy a zvýšením svalovej sily s vytvorením si vlastného kvalitného svalového korzetu nielen zmierni bolesti v oblasti chrbtice, ale zlepši aj kostné parametre.

Pacienti s osteoporózou striedajú cvičenie podľa Ďurišovej s cvičením zostavy panvového dna (okrem obdobia hojenia zlomeniny, ktoré je spojené s prechodným pokojom a pohybovú aktivitu riadi rehabilitačný lekár). Tieto typy cvičení sú doplnované navyše dýchacie cvičenia, cviky antigravitačnej relaxácie, cvičenia na nestabilnej podložke, s návikom Školy chrbta... Je však dôležité pacienta nielen naučiť jednotlivé cviky správne vykonávať, ale ho aj motivovať k trvalej fyzickej aktivite v domácom prostredí. K tomuto prispieva i nahraté CD s jednotlivými cvičebnými zostavami. Tieto všetky opatrenia prispievajú k zlepšeniu stability a koordinácie, ktoré sú dôležitou súčasťou prevencie pádov.

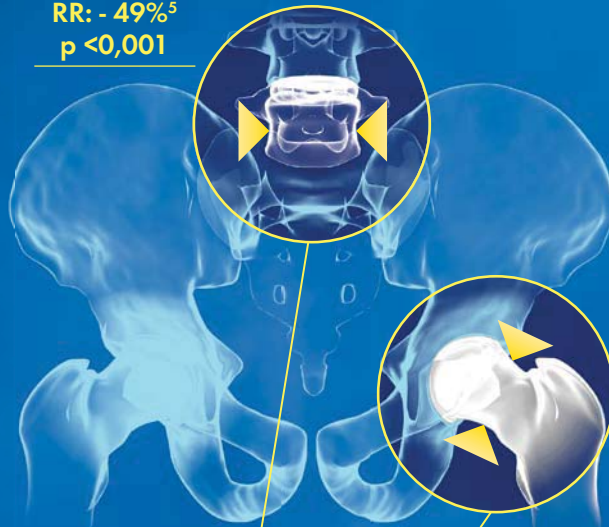
PROTELOS® 2g

Granulát na perorálnu suspenziu Stroncium ranelát

Dennodenné zlepšovanie kvality kostí¹



1 rok
RR: - 49%⁵
p < 0,001



5 rokov
RR: - 43%⁶
p = 0,036



dennodenné
zvyšovanie objemu trabekulárnej kosti²

dennodenné
zvyšovanie hrúbky kortikálnej kosti²

Jediná dlhodobá liečba osteoporózy³ hneď po 50-ke⁴



PROTELOS 2 g granulát na perorálnu suspenziu

Zloženie: Každé vrecko obsahuje 2 g stroncium ranelátu, pomocné látky. **Indikácie:** Liečba osteoporózy u žien po menopauze na zníženie rizika vertebrálnych fraktúr a fraktúr bedra. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je jedno 2 g vrecko raz denne perorálne. Absorpcia stroncium ranelátu je znížená príjmom potravy, mlieka a mliečnych výrobkov, a preto sa má liek podávať medzi jedlami. Vzhľadom na pomalú absorpciu má byť PROTELOS užívaný pred spaním, prednostne najmenej dve hodiny po jedle. Granulát vo vreckách sa musí užívať ako suspenzia v pohári obsahujúcom minimálne 30 ml vody. Suspenziu je potrebné vypíť ihneď po pripravení. Pacienti liečení stroncium ranelátom majú dostávať doplnky vitamínu D a vápnika, ak ich príjem stravou nie je dostatočný. Žiadna úprava dávkovania nie je potrebná u starších pacientok, u pacientok s poškodením funkcie pečene, ani u pacientok s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-70 ml/min). Stroncium ranelát sa neodporúča u pacientok so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min). **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia:** Liek sa neodporúča pacientkam s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min. V súlade so správnou lekárskou praxou sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie obličiek u pacientok s chronickým poškodením funkcie obličiek. Liek má byť používaný opatrne u pacientok so zvýšeným rizikom VTE, vrátane pacientok s niekdajšou anamnézou VTE. Prípady syndrómu hypersenzitivity, zahŕňajúcich obzvlášť vyrážku z liekov spolu s ezofagiou a systémovými príznakmi, boli zaznamenané s použitím PROTELOSu. Pacientky musia byť informované, aby prerušili liečbu PROTELOSom okamžite a navštívili lekársku pomoc. Pacientky, ktoré prerušili liečbu PROTELOSom pre reakcie spojené s hypersenzitivitou, nemajú znovu začať liečbu PROTELOSom. Stroncium interferuje s kolorimetrickými metódami stanovenia koncentrácií vápnika v krvi a moči. Liek obsahuje zdroj fenylalanínu, ktorý môže byť škodlivý pre osoby s fenylketonúriou. **Interakcie:** Potrava, mlieko a mliečne výrobky a lieky obsahujúce vápnik môžu znížiť biologickú dostupnosť stroncium ranelátu približne o 60-70%. Preto podávanie PROTELOSu a takýchto produktov má byť oddelené najmenej 2-hodinovým odstupom. Štúdia klinickej interakcie in vivo ukázala, že podanie hydroxidov hliníkových a horčičatého bud dve hodiny pred alebo spolu so stroncium ranelátom spôsobilo mierne zníženie absorpcie stroncium ranelátu, pričom absorpcia bola takmer neovplyvnená, keď antacidum bolo podávané dve hodiny po stroncium raneláte. Z tohto dôvodu je vhodnejšie užitie antacid najmenej 2 hodiny po PROTELOSE. Ak však tento dávkovací režim nie je možný vzhľadom na odporúčané podávanie PROTELOSu pred spaním, súbežné podávanie je prijateľné. Keďže divalentné kationy môžu v gastrointestinálnom trakte vytvárať komplex s perorálnymi tetracyklínmi a chinolónovými antibiotikami, a tým znižovať ich absorpciu, súčasné podávanie stroncium ranelátu s týmito liekmi sa neodporúča a liečba PROTELOSom sa má počas ich užívania dočasne prerušiť. Nežiaduce účinky: Percento výskytu nežiaducich reakcií pri stroncium raneláte sa nelíšilo od placeba, a tieto nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a dočasné. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli bolesti hlavy, nauzea, hnačka, riedka stolica, dermatitída a ekzém, muskuloskeletálna bolesť. **Balenie:** Vrecká 28 x 2g, 56 x 2g, 84 x 2g. **Dátum poslednej revízie textu:** August 2010. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je čiastočne uhrádzaný na základe verejného zdravotného poistenia. Podrobnejšie informácie nájdete v plnej verzii Súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý Vám poskytneme na adresu: Servier Slovensko, spol. s r. o., Mostová 2, 811 02 Bratislava, tel.: 02/59204111, fax: 02/54432690 **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Les Laboratoires Servier, 22 rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francúzsko

12PROC1040STSEUHG4/RS


Váš partner v liečbe osteoporózy

Servier Slovensko, spol. s r. o., Mostová 2, 811 02 Bratislava,
tel.: +421 2 59 20 41 11, fax: +421 2 54 43 26 94

1. Marie PJ, Amman P et al. Calcif. Tissue Int. 2001;69:121-129
2. Rizzoli R, Laroche M, et al. Rheumatology Int. 2010, Epub. Ahead of print + IOF/ECCEO Florence 2010; Abstract OC:P107
3. JY.Reginster, A Sawicki et al. Ost. Int. 2008;19 (Suppl 1):S131-132
4. Roux Ch., Devogelaer JP et al Osteoporos Int 2008;19:S14-S15
5. Meunier PJ, et al. N Engl J Med. 2004;350(5):459-468
6. Reginster JY, et al. Calcif Tissue Int. 2007;80(Suppl.1):S47 (Abstract P036-T)



FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA BOLESTI

Medikamenty liečby bolesti sa všeobecne rozdeľujú do rôznych skupín podľa rôznych kritérií, najčastejšie do skupín troch:

1. Neopioidové analgetiká (antipyretiká, nesteroidové antiflogistiká),

- nespôsobujú ovplyvnenie vedomia,
- mechanizmus analgetického pôsobenia spočíva v ich výraznom inhibičnom účinku na syntézu mediátorov, ktoré senzibilizujú nervové zakončenia v postihnutom tkanive (inhibícia enzýmu cyklooxygenáza – COX- inhibícia syntézy prostanoidov-prostacyklínov a tromboxánov... inhibícia enzýmu 5-lipooxygenáza- katalýza leukotriénov),
- analgetický účinok v centrálnom nervovom systéme (blokáda syntézy prostaglandínov, supresia N-metyl-D-aspartátových – NMDA-receptorov, inhibičné pôsobenie na sérotonínerný systém CNS, represia opiátových receptorov).

2. Opioidové analgetiká

- silne účinné látky, ktoré zvlášť pri vyšších dávkach ovplyvňujú aj vedomie a pôsobia na endogénne bolest' ovplyvňujúce systémy väzbu na opioidové receptory.

3. **Adjuvantné látky** – psychofarmaká (nepôsobia bezprostredne analgeticky, ale môžu priaznivo ovplyvniť bolestivé zážitky), antihistaminiká, myorelaxanciá, spazmolytiká, kortikoidy...

Základná stratégia liečby bolesti vychádza z tzv. trojstupňového „rebríčka“ (pozri tab. 2), keď sa postupuje od liekov prvého stupňa (najslabších) až k liekom tretieho stupňa (najsilnejším) podľa intenzity bolesti. Keď je však sila bolesti veľmi vysoká a pacient je schvátený bolesťou, je odporúčaný aj tzv. systém „výťahu“, keď sa nasadzujú priamo silné opioidy. Cieľom liečby je zmiernenie až odstránenie bolesti, zvýšenie funkčnej kapacity, zabezpečenie bolesťami nerušeného spánku a celkové zlepšenie kvality života.

FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA BOLESTI PRI OSTEOPORÓZE

1. Klasická trojstupňová terapia bolesti

- tri skupiny medikamentov a ich vzájomná kombinácia podľa intenzity bolesti

2. Kalcitonín

- polypeptid,
- hormón tvorený v parafolikulárnych bunkách štítnej žľazy, podieľajúci sa homeostáze kalcia,
- navodzuje útlm kostnej resorpcie spôsobenej osteoklastami a obmedzenie prestavby kosti, pri dlhodobom podávaní znižuje počet osteoklastov,
- znižuje počet fraktúr pri osteoporóze,
- jeho analgetický účinok spočíva v tom, že navodením hypokalciémie, moduluje prah na vnímanie bolesti,
- periférne redukuje syntézu prostaglandínov,
- pôsobí i priamo na centrálny nervový systém – pri intracerebrálnej aplikácii zvyšuje prah na vnímanie bolesti, zvyšuje hladiny cirkulujúcich endogénnych opiátov – betaendorfinov, dokázaná prítomnosť receptorov v hypotalame.

3. Stroncium ranelát

- antiosteoporotický liek s duálnym účinkom s potvrdením zníženia bolesti v oblasti chrbta a pozitívneho efektu na kvalitu života.

4. Lokálne anestetiká

- blokujú vznik a vedenie impulzov v aferentných nervových vláknach.

5. Infúzna analgetická terapia s kalciumom

- analgetický efekt cestou indukcie endogénneho kalcitonínu.

VLASTNÁ FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA OSTEOPORÓZY

Farmakologická terapia zahŕňa podávanie liečiv, ktoré možno rozdeliť podľa mechanizmu účinku na:

- s prevahou inhibície osteoresorpcie (bisfosfonáty, denosumab, kalcitonín, SERM, kalcium, vitamín D...)
- s prevahou stimulácie osteoformácie (parathormón, teriparatid...) a lieky s duálnym účinkom (stroncium ranelát).

DISKUSIA A ZÁVER

Charakteristickým rysom osteoporózy je jej pomalý vývoj, v úvode často asymptomatický, alebo len s nevýraznými symptómami. Pritom liečbou na základe včas stanovenej diagnózy možno postup ochorenia spomaliť, alebo dokonca zastaviť. Ak má byť liečba úspešná, musí byť komplexná a dlhodobá. Vyžaduje trpezlivosť lekára i chorého. Jedným z veľmi dôležitých úloh lekára je odstrániť bolesť, ktorá môže v rôznej intenzite sprevádzať všetky obdobia osteoporózy. Analgetická terapia je neoddeliteľnou súčasťou komplexnej liečby osteoporózy a umožňuje, pri správnej kombinácii liekov chemických a nechemických metodík, výrazne zlepšiť životnú úroveň chorého.

LITERATÚRA U AUTOROV

AKTUÁLNE MOŽNOSTI AMBULANTNEJ ANTIBIOTICKEJ LIEČBY INFEKCIÍ DOLNÝCH CIEST DÝCHACÍCH A UROINFEKCIÍ

MUDr. Dušan Krkoška, CSc.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Univerzitná nemocnica, Martin

Nárast rezistencie mikroorganizmov na antiinfektíva sa stáva celosvetovým problémom. Farmaceutický priemysel zaostáva s vývojom nových prípravkov účinných na rezistentné patogény.

Táto skutočnosť vyzýva jednak k racionálnejším indikáciám antibiotík, ale aj k hľadaniu alternatívnych terapeutických postupov. Štandardné prvolíniové algoritmy antibiotickej liečby „bežných infekcií“ sa posúvajú do spektra prípravkov, ktoré ešte pred nedávnom boli zaradované medzi tzv. rezervné antiinfektíva. Autor vo svojom príspevku poukazuje na najčastejšie indikácie antibiotík v ambulantnej praxi – infekcie dýchacích ciest a uroinfekcie a súčasne možnosti ich antibiotickej liečby v ambulantnej praxi.

ÚVOD

Nezodpovedné a nesprávne indikované podávanie antibiotík (ATB) v humánnej aj veterinárnej medicíne spôsobilo počas posledných dekád nárast rezistencie mikrobiálnych patogénov, ktorý žiaľ nebol sprevádzaný adekvátnym vývojom nových účinných prípravkov. Existencia rezistentných mikroorganizmov sa stala problémom nielen v nemocniciach, ale začína byť problémom aj pri liečbe bežných infekcií v ambulantnej praxi. Stúpajúca rezistencia mikroorganizmov sa prejavuje aj ako nezanedbateľný ekonomický fenomén v krajinách EÚ. ECDC (The European Centre for Disease Prevention and Control) odhaduje náklady spojené z nárastom rezistencie mikroorganizmov v krajinách EÚ na cca 1,5 biliónov € ročne.¹ Podľa analýz EARS-Net (The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) sa ukazuje, že narastá aj rezistencia mikroorganizmov na tzv. rezervné ATB.

Koncom roku 2011 vydala Európska komisia odporúčania na kreovanie spoločných vízií, koordinovanie aktivít na poli boja proti ďalšiemu nárastu rezistencie formou „Joint Programming Initiative – JPI“. Jeho cieľom je koordinovať národné aktivity členských krajín EÚ, zamerané na zastavenie rastu rezistencie mikroorganizmov. Uvedené skutočnosti nútia modifikovať základné odporúčania ATB liečby komunitných infekcií, predovšetkým na regionálnych úrovniach. Podľa dlhoročných sledovaní European market research tvoria infekcie dýchacích ciest viac ako 60 % indikácií ATB liečby v ambulantnej praxi. Polovicu z toho (32 %) predstavujú infekcie dolných ciest dýchacích, čiže akútne bronchitídy, exacerbácie chronickej bronchitídy a community-acquired pneumónie, nasledujú uroinfekcie (13 %), infekcie kože a mäkkých tkanív (6 %) a ostatné (16 %).

ATB V LIEČBE INFEKCIÍ DOLNÝCH CIEST DÝCHACÍCH (DCD)

Základné rozdelenie: akútne bronchitídy, exacerbácie chronickej bronchitídy (CHB) a komunitné pneumónie (KP).

ETIOLÓGIA

Akútne (tracheo-)bronchitídy sú > 90 % vírusovej etiológie (nevyža-

dujú nasadenie ATB), v niektorých prípadoch však po 3 – 5 dňoch môže nastať klinicky významná bakteriálna superinfekcia.

etiológii chronických bronchitíd a pneumónie získanej v komunite sa uplatňuje v normálnej populácii určité stereotypné spektrum mikroorganizmov, a sice tzv. hlavné patogény – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis* (>50 %), približne v 30 % sa uvádza etiológia vírusová či atypická (mykoplazmy, chlamýdie).² Pri predispozícii v zmysle imunodeficitu či významného poškodenia pľúcnych funkcií sa zvyšuje prevalencia aj takých agensov, ako enterobaktérie (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), v niektorých prípadoch aj *Pseudomonas aeruginosa*.³

V etiopatogenéze však treba vziať do úvahy aj úlohu alergénov, fajčenia či pobytu v znečistenom prostredí.

Diagnostika sa opiera o anamnézu, klinický obraz, fyzikálne vyšetrenie, epidemiologickú situáciu, pridružené ochorenia a prípadný výskyt rizikových faktorov (RF) u konkrétneho pacienta, ako závažné základné ochorenie, malnutícia, imunodeficit a iné. Všetky tieto faktory vstupujú do rozhodovacieho procesu pri zvažovaní indikácie ATB.

Do diagnostického algoritmu patrí odber adekvátneho biologického materiálu (spútum, výter z orofaryngu) na mikrobiologické vyšetrenie a pri rozhodovaní sú nápomocné aj laboratórne a pomocné vyšetrenia, najmä KO, diferenciál leukocytov, CRP, prípadne RTG hrudníka.

Pre ciele ATB liečbu je **rozhodujúca mikrobiologická diagnostika**, čo naráža na viacero objektívnych problémov. Dôvody nízkeho kultivačného diagnostikovania etiologických agensov ambulantných infekcií DCD sú nasledovné: predchádzajúca ATB liečba, neadekvátny materiál (najčastejšie sliny), kontaminácia orofaryngeálnou flórou, minimálna expektorácia. Sérologická diagnostika poskytuje diagnózu až ex post.

TERAPIA

Spomínané skutočnosti sú dôvodom, že ATB liečba infekcií DCD sa nasadzuje väčšinou empiricky, na základe niektorých z nasledovných kritérií: fyzikálny nález, novovzniknutý kašeľ, vykašliavanie hnisavého spúta, sťažené dýchanie, bolesť na hrudníku, známky systémovej zápalovej reakcie (teplota, tachykardia, tachypnoe), röntgenologické vyšetrenie.

VOĽBA ATB

Ambulantný lekár má k dispozícii ohraničené armamentárium ATB z nasledujúcich skupín: základné penicilíny, aminopenicilíny, chránené aminopenicilíny (amoxicilín/klavulanát), cefalosporíny I. generácie (cefadroxil, cefalexín), II. generácie (cefuroxím-axetil, cefprozil), III. generácie (ceftibuten, cefixím), makrolidy (rovamycín, klaritromycín), azalidy (azitromycín), linkosamidy (klindamycín), chinolóny (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), kotrimoxazol, tetra-
cyklíny.

Kritériá pre optimálny výber konkrétneho prípravku vychádzajú:

- z diagnózy infekcie (anamnéza, klinický obraz, fyzikálne vyšetrenie, výsledky pomocných vyšetrení),



- zo základného ochorenia pacienta, prítomnosti RF, stupňa imuno-deficitu a pod.,
- zo znalosti epidemiologickej situácie s prihliadnutím k stavu rezis-tencie najčastejších patogénov infekcií dýchacích ciest.

Na základe týchto kritérií sa predpokladá prítomnosť určitých agen-sov, na ktoré treba cielene zamerať ATB terapiu.

Okrem spektra antimikrobiálneho účinku musí zvolené ATB spĺňať požiadavky aj na farmakokinetiku a farmakodynamiku, kde sa prihliada na:

- absorpciu, biologickú dostupnosť (C_{max}/t_{max}),
- distribúciu, prienik do tkanív, buniek, a pod. s prihliadnutím na prienik do pľúcneho tkaniva a tracheobronchiálneho sekrétu,
- elimináciu – cestu eliminácie, polčas vylučovania ($t_{1/2}$) umožňujúci stanovenie optimálneho dávkovacieho intervalu, a i.

Do úvahy treba brať aj iné, aditívne vlastnosti niektorých ATB, frekvenciu a závažnosť možných vedľajších účinkov, alergologickú anamnézu pacienta, ale aj cenu prípravkov, ak ich predpokladaný účinok je porovnateľný. Voľba iniciálnej (empirickej) liečby je v priebehu posledných rokov modifikovaná pomerne dramatickým nárastom rezistencie najčastejších etiologických agensov ambulantných infekcií dýchacích ciest, predovšetkým *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* či *Moraxella catarrhalis*.⁴ Ak stav rezistencie v danom regióne na príslušné ATB presahuje 20 – 30 %, jeho použitie v iniciálnej (empirickej) terapii je nespoľahlivé. V prípade gramnegatívnych agensov sa to týka najčastejšie základných (nechránených) penicilínov, cefalosporínov I. – II. generácie, väčšiny makrolidov, kotrimoxazolu a starších chinolónov (ktoré nie sú vhodné ani na liečbu pneumokokových infekcií).

Spomenuté zmeny nachádzajú odraz v modifikovaných liečebných schémach, ktoré sa musia priebežne aktualizovať, a to predovšetkým podľa regionálnych údajov. Sú častým predmetom interdisciplinárnych diskusií a prijímaní konsenzov aj na úrovni medzinárodných mikrobiologických, infektologických a chemoterapeutických spoločností.^{5,6}

Príklad vhodného algoritmu ATB liečby infekcií DCD ukazuje Tab. 1.

ATB V LIEČBE INFEKCIÍ MOČOVÝCH CIEST

Táto časť je zameraná na samotné infekcie močových ciest, bez infekcií pohlavných orgánov a ochorení prenášaných pohlavným stykom (Sexually Transmitted Disease – STD).

ZÁKLADNÉ ROZDELENIE

Močové ústrojenstvo tvorí uzatvorený systém, ktorý sa skladá z obličiek, močovodov, močového mechúra a močovej trubice, ktorou komunikuje s vonkajším prostredím. Vzhľadom k anatomickým pomerom (krátka močová trubica) postihujú uroinfekcie oveľa častejšie ženy ako mužov. Uroinfekcie možno rozdeľovať z rôznych hľadísk – od asymptomatickej bakteriúrie až po ťažkú pyelonefritídu.

Tzv. **nekomplikované uroinfekcie** sú prítomné u pacientov so štruktúrálnou a funkčne normálnym uropoetickým systémom. Za **komplikované uroinfekcie** považujeme tie, ktoré nastanú u pacientov so štruktúrálnymi alebo funkčnými abnormalitami uropoetického systému, alebo so závažnými celkovými ochoreniami napomáhajúcimi rozvoju uroinfekcie (napr. diabetes mellitus). **Podľa anatomickej lokalizácie** sa uroinfekcie rozdeľujú na infekcie dolných močových ciest a infekcie horných močových ciest. **Podľa miesta vzniku infekcie** delíme uroinfekcie na získané v komunite a nozokomiálne. **Podľa charakteru infekcie** môže byť uroinfekcia akútna, recidivujúca alebo chronická. **Z terapeutického hľadiska** je najvhodnejšie rozdeliť uroinfekcie na nasledujúce kategórie:

Tab. 1. Algoritmus ATB liečby infekcií DCD

Diagnóza	RF	Predpokladaná etiológia	I. voľba	Alternatívy
akútna bronchitída	nie	vírusy	bez ATB	symptomatická liečba
bakteriálna superinfekcia	nie	<i>S. pneumoniae</i>	AMOX/CI	TTC
pri akútnej bronchitíde		<i>H. influenzae</i>	CEFII. – III.	MOXI
		<i>M. catarrhalis</i>	AZITRO	LEVO
		atypické agensy		
akútna exacerbácia CHB	áno	<i>S. pneumoniae</i>	AMOX/CI	TTC
		<i>H. influenzae</i>	CEFIII.	MOXI
		<i>M. catarrhalis</i>	AZITRO	LEVO
		<i>Klebsiella spp.</i>		
		<i>Escherichia coli</i>		
		atypické agensy		
KP	nie	<i>S. pneumoniae</i>	AMOX/CI	TTC
		<i>H. influenzae</i>	CEFIII.	MOXI
		<i>M. catarrhalis</i>	AZITRO	LEVO
		atypické agensy		
		vírusy		
KP	áno	parenterálna ATB liečba v nemocnici		

Skratky: AMOX/CI = amoxicilín/klavulanát, COT = kotrimoxazol, MAK = makrolidy, TTC = tetracyklíny, CEFII. – III. = cefalosporíny II. – III. generácie, MOXI = moxifloxacin, AZITRO = azitromycín, LEVO = levofloxacin, ostatné skratky – v texte

- akútne nekomplikované infekcie dolných močových ciest (akútna cystitída, akútny uretrálny syndróm),
- akútna nekomplikovaná pyelonefritída,
- komplikované uroinfekcie,
- osobitné formy infekcií uropoetického systému.

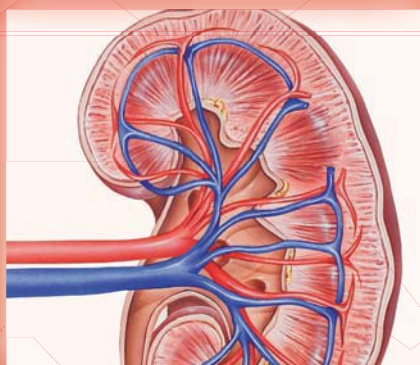
ETIOLÓGIA

Najčastejšími pôvodcami uroinfekcií sú enterobaktérie. Pri primárnych infekciách býva v 95 % prítomný jeden patogén. U nekomplikovaných komunitných infekcií býva týmto agensom približne v 80 % *Escherichia coli*, v 10 % *Proteus mirabilis* a vo zvyšných 10 % jednak ďalšie gramnegatívne baktérie, jednak grampozitívne koky – enterokoky a *Staphylococcus saprophyticus*.

Diagnostika uroinfekcií spočíva v anamnéze, klinickom vyšetrení, orientačnom vyšetrení vzorky moču diagnostickými prúžkami, biochemickom vyšetrení, vyšetrení močového sedimentu a mikrobiologickom vyšetrení. Za významnú bakteriúriu sa považuje nález $> 10^5$ mikroorganizmov/1 ml moču, naopak bakteriúria $< 10^3$ /1 ml moču obvykle nie je klinicky významná (s výnimkou odberu cievkovaného moču). Odber krvi na hemokultiváciu je indikovaný, ak sú zjavné klinické známky sepsy. Žiadny laboratórny výsledok sa nemôže hodnotiť izolovane, bez klinického kontextu. Zobrazovacie metodiky a urologické vyšetrenia môžu potvrdiť prítomnosť močových kameňov, nádorového ochorenia, anatomických abnormalít a pod.

Terapia uroinfekcií je komplexná, vo veľkej miere závisí od lokalizácie infekčného procesu, prítomnosti či neprítomnosti komplikujúcich faktorov. Z hľadiska **výberu vhodného ATB** musíme prihliadať okrem antimikrobiálneho spektra najmä na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti jednotlivých prípravkov.

- I. Asymptomatická bakteriúria je definovaná prítomnosťou $> 10^5$ mikroorganizmov/1 ml, rovnakého mikroorganizmu v dvoch vzorkách moču odobratých v intervale nie kratšom ako 24 hodín. ATB sú indikované v gravidite, u detí predškolského veku a individuálne sa ich indikácia zvažuje u imunosuprimovaných pacientov.
- II. Akútna cystitída. Postihuje hlavne mladé ženy a je charakteristická častým bolestivým močením spojeným s pálením v mieste močovej trubice. Dnes dáva väčšina autorov prednosť krátkodobej



Spoločte sa na **CEDAX[®]**

...širokospektrálna voľba^{1,a}

- Na liečbu infekcií horných a dolných dýchacích ciest, močových ciest¹
- Pohodlné dávkovanie 1× denne^{1,2}

CEDAX[®] je indikovaný pri liečbe nasledujúcich infekcií, ak sú vyvolané kmeňmi citlivých mikroorganizmov:
Infekcie horných dýchacích ciest, vrátane nasledujúcich špecifických infekcií: faryngitída, tonzilitída a šarlach u dospelých a/alebo detí, akútna sinusitída u dospelých, zápal stredného ucha u detí.

Infekcie dolných dýchacích ciest u dospelých, vrátane epizód akútnej bronchitídy, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy.

Infekcie močových ciest u dospelých a detí, komplikované aj nekomplikované infekcie.

CEDAX je kontraindikovaný u pacientov, ktorí sú alergickí na cefalosporíny alebo na niektorú zložku CEDAX-u.

^aCeftibutén sa ukázal ako aktívny *in vitro* a pri klinických infekciách v boji proti väčšine kmeňov nižšie uvedených mikroorganizmov: gram-pozitívne mikroorganizmy: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (okrem kmeňov rezistentných na penicilín), gram-negatívne mikroorganizmy: *Haemophilus influenzae* (kmene betalaktamáza pozitívne a negatívne); *Haemophilus parainfluenzae* (kmene beta-laktamáza pozitívne a negatívne); *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (z ktorých väčšina sú beta-laktamáza pozitívne), *Escherichia coli*; *Klebsiella* spp. (vrátane *K. pneumoniae* a *K. oxytoca*); *Proteus* (vrátane *P. vulgaris*), rovnako ako iné druhy indol-pozitívne Proteae, t.j. *Providencia*; *P. mirabilis*; *Enterobacter* spp. (vrátane *E. cloacae* a *E. aerogenes*); *Salmonella* spp.; *Shigella* spp.¹

1× denne

CEDAX[®]
(ceftibutenum)

**Pred predpísaním si prosím preštudujte informáciu o produkte.
Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.**

Referencie

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku CEDAX, júl 2010.
2. Helwig H. Contemporary issues in the management of pediatric infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(3)(suppl): S39–S42.

Skrátená informácia o produkte CEDAX

Zloženie: 400 mg v 1 kapsule. **Charakteristika:** Cefalosporíny. Baktericídna účinnosť cefitbuténu je daná inhibíciou syntézy bakteriálnych bunkových membrán. Vďaka svojej chemickej štruktúre je cefitbutén vysoko stabilný voči beta-laktamázam. Cefitbutén vykazuje účinnosť *in vitro* a pri klinických infekciách voči väčšine kmeňov nasledovných mikroorganizmov: Gram-pozitívne mikroorganizmy: *Streptococcus pyogenes* a *Streptococcus pneumoniae* (okrem kmeňov rezistentných na penicilín). Gram-negatívne mikroorganizmy: *Hemophilus influenzae* (beta-laktamáza pozitívne aj negatívne kmene), *Hemophilus para-influenzae* (beta-laktamáza pozitívne aj negatívne kmene), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (ktorých väčšina je beta-laktamáza pozitívna), *Escherichia coli*, druhy *Klebsiella*, indol pozitívny *Proteus*, druhy *Enterobacter*. **Indikácie:** CEDAX sa používa na liečbu nasledovných infekcií, ak sú spôsobené kmeňmi mikroorganizmov citlivých na tento liek: **Infekcie horných dýchacích ciest**, vrátane týchto špecifických infekcií: faryngitída, tonzilitída a šarlach u dospelých a/alebo u detí, akútna sinusitída u dospelých, zápal stredného ucha u detí. **Infekcie dolných dýchacích ciest** u dospelých, vrátane epizód akútnej bronchitídy, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy. **Infekcie močových ciest u dospelých a detí** tak pri komplikovaných, ako aj pri nekomplikovaných infekciách. **Dávkovanie:** Podobne ako pri ostatných perorálnych antibiotikách, dĺžka liečby sa všeobecne pohybuje od päť do desať dní. Pri liečbe infekcií spôsobených *Streptococcus pyogenes* sa má terapeutická dávka lieku CEDAX podávať najmenej 10 dní. **Dospelí a deti** (s hmotnosťou viac ako 45 kg alebo starším ako 10 rokov): odporúčaná dávka 400mg jedenkrát denne. Dospelí pacienti s poškodením obličiek: Farmakokinetika lieku CEDAX nie je ovplyvnená dostatočne na to, aby bola potrebná úprava dávkovania, pokiaľ hodnoty klírensu kreatinínu nie sú nižšie ako 50 ml/min. U geriatrických pacientov tejto vekovej skupiny možno aplikovať zvyčajné dávky odporúčené pre dospelých. **Kontraindikácie:** CEDAX je kontraindikovaný u pacientov s alergiou na cefalosporíny alebo na hociktorú zložku lieku CEDAX. **Upozornenia:** U pacientov s výraznou renálnou nedostatočnosťou, ako aj u pacientov na dialýze môže byť potrebné dávkovanie lieku CEDAX upraviť. CEDAX treba predpisovať s obozretnosťou u jedincov s anamnézou komplikovaného gastrointestinálneho ochorenia, obzvlášť s chronickou kolitídou. Cefalosporínové antibiotiká sa musia podávať s mimoriadnou obozretnosťou pacientom so známou alebo predpokladanou alergiou na penicilíny. Ak sa vyskytne akákoľvek alergická reakcia na CEDAX, treba jeho podávanie prerušiť a nasadiť vhodnú liečbu. Počas liečby liekom CEDAX a inými širokospektrálnymi antibiotikami môže zmena črevnej flóry viesť k hnačke súvisiacej s antibiotikami, vrátane pseudomembranóznej kolitídy spôsobenej toxínom *Clostridium difficile*. U každého pacienta, ktorý má pretrvávajúcu hnačku v čase, keď užíva CEDAX alebo iné širokospektrálne antibiotiká, je dôležité predpokladať, že ide o túto diagnózu. **Interakcie:** Nevyskytli sa žiadne významné liekové interakcie s vysokými dávkami antacida s obsahom hydroxidu hlinito-horečnatého, ranitidínom a jednorazovej intravenózne dávke teofylínu. **Nežiaduce účinky:** Pri klinických štúdiách s približne 3 000 pacientmi bol CEDAX všeobecne bezpečný a dobre tolerovaný. Väčšina pozorovaných nežiaducich účinkov bola mierna a prechodná. Nežiaduce účinky boli v prevažnej miere hlásené zriedkavo až veľmi zriedkavo. Najčastejšie boli hlásené nauzea (3%), hnačka (3%) a bolesť hlavy (2%). **Balenie:** 5 kapsúl v jednom balení.

Dátum revízie textu: júl 2010.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Pred predpísaním si prosím preštudujte informáciu o produkte.

Vybrané bezpečnostné informácie

Kontraindikácie

CEDAX je kontraindikovaný u pacientov s alergiou na cefalosporíny alebo na hociktorú zložku lieku CEDAX.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s výraznou renálnou nedostatočnosťou, ako aj u pacientov na dialýze môže byť potrebné dávkovanie lieku CEDAX upravené. CEDAX je ľahko dialyzovateľný. Pacienti na dialýze musia byť dôslednejšie sledovaní a CEDAX sa im musí podať okamžite po dialýze.

CEDAX treba predpisovať s obozretnosťou u jedincov s anamnézou komplikovaného gastrointestinálneho ochorenia, obzvlášť s chronickou kolitídou.

Cefalosporínové antibiotiká sa musia podávať s mimoriadnou obozretnosťou pacientom so známou alebo predpokladanou alergiou na penicilíny. Približne 5% pacientov s dokumentovanou alergiou na penicilín má skříženú reakciu na cefalosporínové antibiotiká. Závažné akútne reakcie precitlivosti (anafylaxia) boli hlásené tiež u osôb užívajúcich oboje, penicilíny a cefalosporíny, a známy je tiež výskyt skřízenej reakcie s anafylaxiou. Ak sa vyskytne akákoľvek alergická reakcia na CEDAX, treba jeho podávanie prerušiť a nasadiť vhodnú liečbu. Závažná anafylaxia si vyžaduje okamžitú liečbu podľa klinického stavu. Počas liečby liekom CEDAX a inými širokospektrálnymi antibiotikami môže zmena črevnej flóry viesť k hnačke súvisiacej s antibiotikami, vrátane pseudomembranóznej kolitídy spôsobenej toxínom *Clostridium difficile*. Pacienti môžu mať stredne ťažkú až ťažkú alebo až život ohrozujúcu hnačku, s dehydratáciou alebo bez nej, a to počas liečby alebo po liečbe antibiotikom, ktoré to spôsobilo. U každého pacienta, ktorý má pretrvávajúcu hnačku v čase, keď užíva CEDAX alebo iné širokospektrálne antibiotiká, je dôležité predpokladať, že ide o túto diagnózu.

Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii adekvátne a kontrolované štúdie u gravidných žien alebo počas pôrodných kontrakcií a pôrodu. Pretože reprodukčné štúdie u zvierat nemajú vždy výpovednú hodnotu pre odozvu u ľudí, podávanie lieku CEDAX počas takýchto klinických situácií treba starostlivo zvážiť z hľadiska pomeru možného rizika a prínosu pre oboch, matku aj plod.

CEDAX sa nezisťil v materskom mlieku dojčiacich žien.

Používanie u detí

Bezpečnosť a účinnosť lieku CEDAX u detí mladších ako šesť mesiacov nebola stanovená.

Nežiaduce účinky

Pri klinických štúdiách s približne 3 000 pacientmi bol CEDAX všeobecne bezpečný a dobre tolerovaný a väčšina pozorovaných nežiaducich účinkov bola mierna a prechodná a vyskytujúca sa zriedkavo až veľmi zriedkavo. Najčastejšie boli hlásené nauzea (3%), hnačka (3%) a bolesť hlavy (2%).

Nálezy v laboratórnych testoch/vyšetreniach

Abnormálne výsledky laboratórnych testov ako pokles hemoglobínu, leukopénia, eozinofília, a trombocytóza boli zaznamenané veľmi zriedkavo. Veľmi zriedkavo tiež bolo zaznamenané prechodné zvýšenie hodnôt AST, ALT a LDH. Tieto abnormality laboratórnych testov boli zriedkavo vyhodnotené ako možno súvisiace s liečbou liekom CEDAX.



Copyright © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.
Všetky práva vyhradené.
Merck Sharp & Dohme, s.r.o., so sídlom Mlynské nivy 43,
Bratislava 821 09
12-12-CED-2010-LSP-1611002605-X
2-12-CDX-2011-SK-1723-J
Dátum aktualizácie: november 2011



(najčastejšie 3-dňovej) ATB terapii.⁷ Používajú sa nasledujúce preparáty: fluorochinolóny, kotrimoxazol, aminopenicilíny (vrátane chránených), cefalosporíny II. a III. generácie, nitrofurantoin.

III. Recidivujúca a chronická cystitída. Recidivujúca cystitída sa vyskytuje najčastejšie u žien vo fertilmom veku, ktoré majú trvalú predispozíciu ku vzniku infekcie. Chronické cystitídy postihujú staršie vekové skupiny, mužov v dôsledku neúplného vyprázdňovania mechúra pri hyperplázii prostaty a ženy často v dôsledku zozstupu panvového dna a chýbaní ochranného vplyvu laktobacilov. Pri rozhodovaní o ATB liečbe máme spravidla k dispozícii výsledok kultivácie moču. Dávame prednosť takým ATB, na ktoré vzniká rezistencia pomalšie – kotrimoxazol, nitrofurantoin alebo chránený aminopenicilín. U recidivujúcich cystitíd, ktoré sú viazané na pohlavný styk, sa odporúča podať niektoré z týchto prípravkov postkoitálne.^{8,9}

IV. Akútna pyelonefritída. Nekomplikovaná akútna pyelonefritída sa najčastejšie vyskytuje u žien v produktívnom veku ascendentným šírením infekcie, keď uropoetický systém bol pred jej vznikom štrukturálne a funkčne nenarušený. V 80 % je etiologickým agensom *Escherichia coli*. Aktuálny problém predstavuje nárast rezistencie tohto patogéna voči chráneným aminopenicilínom, cefalosporínom I. a II. generácie, kotrimoxazolu. Preto uvedené ATB nie sú vhodné na iniciálnu (empirickú) liečbu. Väčšinou sa rozhodujeme medzi fluorochinolónmi a cefalosporínmi III. generácie (napr. ceftibuten). Dĺžka liečby je zvyčajne 10 – 14 dní, v prípade zlyhania adekvátnej ATB terapie (pretrvávanie pyúrie, relaps po vysadení liečby) pátrame po komplikujúcich príčinách, funkčných poruchách a pod.¹⁰

Komplikované či klinicky závažne prebiehajúce uroinfekcie treba hospitalizovať a liečbu zahajovať parenterálnymi prípravkami podávanými v monoterapii alebo v synergetickej kombinácii.

LITERATÚRA

1. Reports:European Commission, 2011.
2. Gumm D.W., Phillips C.A., Forsyth B.R., et al.: Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*, 113, 1976, s. 465-473.
3. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M.S., Mauch H., Lode H.: Acute infective exacerbation of chronic bronchitis. Relation between etiology and lung function. *Chest*, 113, 1998, s. 1542-1548.
4. Nikš M., Krkoška D., Hanzen J., Ostertág R.: Rezistencia na antibiotiká – prehľad aktuálnej situácie v SR. *Interná med.* 2006; 6 (9): 466-476
5. Siempos II, Dimopolous G, Falagas, ME.: Meta-analyses on the prevention and treatment of respiratory tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:331-353.
6. Barday L.: ACP Issues Guidelines for Management of Stable COPD. *Ann Intern Med.* 2011; 155:179-191.
7. Krčméry S.: Chemoterapia uroinfekcií. Bratislava, Charis 2001: 120 s.
8. Milo G, Katchman EA, Paul M, et al.: Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005, 2, CD004682.
9. Schaeffer AJ, Stuppy BA.: Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J. Urol.*, 161,1999, 2, 207–211.
10. Krčméry S.: Antiinfekčná chemoterapia pre prax. Bratislava, Univerzita Komenského 2011, 459 s.

inzercia

Robte viac pre svoje zdravie. K antibiotikám užívajte probiotiká!



Jednoducho patria k sebe

Užívanie probiotík znižuje výskyt nežiadúcich účinkov pri liečbe antibiotikami. **K svojmu antibiotiku si vyberte vhodné probiotikum!**

Lactoflor®

Miliardy mliečnych baktérií z prírodných kefirových kultúr bez ohľadu na vek.

Nutrolin-B®

Najpredávanejšie probiotikum s vitamínmi B za skvelú cenu pre každého.

PROBIO-FIX®

Klinicky overené kmene vhodné aj pri silných antibiotikách a opakovaných infekciách.

PROBIO-FIX IMUN®

Jedinečné probiotikum pre posilnenie imunity.



O MOŽNOSTIACH LIEČBY BOLESTI V PRAXI NEUROLÓGA

Interview s neurológom doc. MUDr. Viliamom Modravým, PhD.

Neurologická ambulancia ProCare a.s., Bratislava

1. Pán docent, môžete aspoň v stručnosti priblížiť našim čitateľom – lekárom Vaše pracovisko?

Pracujem v špecializovanej neurologickej ambulancii v spoločnosti Pro Care a.s., v jednej z moderných polikliník v Bratislave na Betliarskej ulici. Ide o skutočne moderné dobre vybavené medicínske zariadenie, ktoré poskytuje špičkovú ambulantnú starostlivosť prakticky vo všetkých medicínskych odboroch, v komfortných podmienkach pre pacientov.

2. Vaším odborom je neurológia, takže sa zaoberáte hlavne liečbou chorôb nervového systému. Do tejto oblasti iste patrí aj liečba bolesti. Ako často sa s touto problematikou u svojich pacientov zaoberáte, o aké diagnózy, respektíve choroby ide?

Neurológia je moderným medicínskym oborom, ktorý pokrýva širokú škálu ochorení centrálného a periférneho nervového systému počnúc bolesťami hlavy, cievnymi, nádorovými, demyelinizačnými, záchvatovými, ale i vertebrogénnymi ochoreniami. S bolesťou sa denne stretávame najmä v ambulantnej časti neurologickej praxe. K najčastejším ochoreniam, ktorých diagnostika a liečba si vyžaduje neurologickú starostlivosť, patria cerebrovaskulárne, neuromuskulárne ochorenia a treťou sú nepochybne vertebrogénne ochorenia, teda ochorenia chrbtice a miechových koreňov rozmanitej etiopatogenézy, ktorých spoločným menovateľom sú najmä **bolesť a obmedzenie pohyblivosti**. V súčasnosti až 80 % populácie v produktívnom veku vyhľadá aspoň raz v živote pre bolesti chrbtice lekársku pomoc a musí byť následne liečená.

3. Ako vyzerá terapeutický protokol liečby bolesti u tých najčastejších ochorení, ktorých príčina je neurologická. Aké vidíte výhody a nevýhody takejto farmakoterapie?

Bolesť je nepríjemný pocit alebo emocionálny zážitok spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkanív. Bolesť možno v podstate charakterizovať v oblasti senzitivno-diskriminačnej (napr. lokalizácia, intenzita, kvalita bolesti), v oblasti afektívno-motivačnej (napr. depresia, anxieta) a v oblasti uvedomelo-hodnotiacej (napr. rozmyšľanie o príčine bolesti a jej možnom význame pre pacienta). Z neurofyziologického hľadiska podľa mechanizmu vzniku bolesti rozlišujeme tri základné druhy bolesti: nociceptívnu, neuropatickú a psychogénnu. Bolesť má veľmi silný negatívny emotívny náboj, ktorý je často potencovaný aj psychosociálnymi faktormi, najmä anxieta, depresiou a stresom.

Liečba bolesti vyžaduje okrem klasickej farmakoterapie aj ďalšie nechirurgické a chirurgické liečebné metódy. Liečba bolesti si jednoznačne vyžaduje multidisciplinárny prístup.

4. Používate vo Vašej lekárskej praxi nejakú novinku, ktorej účinky Vás milo prekvapili? A pokiaľ áno, skúste nám viac priblížiť svoje skúsenosti.

Áno. V poslednej dobe ma veľmi zaujala problematika tzv. fyziologickej regulačnej medicíny, ktorá predstavuje inovatívny terapeutický prístup liečby bolesti a poruchy funkcie pohybového aparátu založený na súčasných poznatkoch molekulárnej fyziológie a patofyziológie neuro-endokrinnno-imunitného systému. V našom zariadení sme zaviedli injekčnú liečbu bolestivých stavov pohybového aparátu, predovšetkým chrbtice pomocou MD-Guna preparátov, ktoré obsahujú kolagén a pomocné látky prírodného pôvodu s veľmi dobrým účinkom a pozitívnou odozvou u pacientov.

5. Keď ste uviedli Guna-MD injekcie, máte nejaký konkrétny prípad, ktorý by ste mohli popísať?

Kazuistika

Áno, rád by som uviedol v krátkosti prípad 49-ročného podnikateľa, u ktorého boli zhoršujúce sa dlhodobé vertebrogénne ťažkosti v Ls oblasti chrbtice s výrazným obmedzením pohyblivosti Ls komplexu a s bolesťou. Tento nález obmedzoval už i bežné denné aktivity a výrazne vplýval na psychiku pacienta, takže okrem bežnej analgeticko-antireumatickej a inej liečby bolo nutné pridať antidepresíva. Na zobrazovacích metodikách boli viacúrovňové vyklenutia diskov v Ls oblasti a spondyloctické zmeny. Príčinou bol v.s. spôsob života (PC, auto) bez výraznejšej motorickej aktivity, teda jednostranné dlhodobé preťažovanie chrbtice. Po prvej 5-týždňovej kúre preparátom MD-Lumbar došlo k výraznému zlepšeniu motoriky Ls komplexu a bolesti. Po druhej kúre sme mohli vysadiť už aj antidepresíva. Pacient je t.č. na udržiavacích dávkach MD preparátov, má navrhnutý individuálny rehabilitačný pohybový režim a je prakticky bez výraznejších ťažkostí. Tento prípad som uviedol preto, že tento pacient patril medzi prvých, ktorých sme liečili touto metódou. Výrazný efekt nás nielen prekvapil, ale aj povzbudil v používaní tejto liečebnej metódy aj u ďalších pacientov.



6. To znie veľmi nádejne, že sa ukázala liečba bolestí, kde jednoznačne prevláda benefit pre pacienta. Ako si to vysvetľujete?

U degeneratívnych a zápalových ochorení pohybového aparátu, teda aj chrbtice, dochádza u zložiek spojivového tkaniva, najmä kolagénu, k narušeniu integrity a degradácii kolagénových vlákien s následným vznikom poruchy funkcie a bolesti.

Pri podpornej injekčnej liečbe bolestivých stavov chrbtice pomocou GUNA- MD preparátov, ktoré obsahujú kolagén a pomocné látky prírodného pôvodu, sa podaním tohto biomateriálu do špecifických miest nielenže umiestni kolagén tam, kde je ho nedostatok, ale sa výrazne zlepši aj jeho profil a mikroštruktúra.

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

Metódu liečby MD preparátmi používame už od polovice minulého roku. Ošetrili sme viac ako 50 pacientov s vertebrogénnymi ochoreniami prevažne v lumbosakrálnej oblasti chrbtice.

I keď sme nerobili exaktné dvojito zaslepené štatisticky vyhodnotené štúdie, môžem zodpovedne povedať, že približne u 2/3 pacientov došlo k výraznejšiemu zlepšeniu motoriky a bolesti, u cca 20 % pacientov došlo k úplnému vymiznutiu bolesti a výraznému zlepšeniu motoriky chrbtice. Treba poznamenať, že táto liečba bola súčasťou komplexnejšej, najmä rehabilitačnej liečby a úpravy pohybového režimu pacientov. Asi u 10 % pacientov sa stav nezmenil. U žiadneho pacienta nedošlo k zhoršeniu stavu.



8. Nedávno sa konal v Bratislave seminár s prof. Milanim, talianskym neuropológom z Milána, ktorý pracuje s MD injekciami. Čím Vás tento seminár zaujal či obohatil?

Priebežne sa zúčastňujem seminárov o problematike liečby bolesti. Spomínaný seminár bol veľmi dobre zorganizovaný, zaujali ma najmä praktické ukážky liečby bolesti pohybového aparátu MD-preparátmi a vyhľadávanie spúšťacích bodov bolesti, ktoré sa asi v 80 % zhodujú so zodpovedajúcimi akupunktúrnymi bodmi. V teoretickej časti seminára to boli najmä niektoré patofyziologické aspekty bolesti. K priaznivému a zaujímavému priebehu akcie prispela aj charizma profesora Milaniho, ktorá je pre jeho osobu charakteristická.

9. Čo by ste na záver odkázali všetkým kolegom v ordináciách, ktorí liečia bolesť u svojich pacientov?

Na základe vlastných skúseností odporúčam, aby kolegovia, najmä v ambulantných zložkách, ktorí sa zaoberajú liečbou bolesti pohybového aparátu, využívali aj túto alternatívnu metódu liečby, prevažne pri chronických bolestiach pohybového aparátu. Vyžaduje si to zorientovať sa teoreticky v princípoch fyziologickej regulačnej medicíny a zvládnuť jej praktické použitie. Túto liečbu možno považovať za úplne bezpečnú, dobre tolerovanú pacientmi, minimálne invazívnu a väčšinou účinnú. Nevýhodou je, že táto liečebná metóda nie je hrazená z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

Za rozhovor ďakuje PharmDr. Zdeněk Procházka, riaditeľ Edukafarm

Doc. MUDr. Viliam Modravý, PhD., neuropológ poliklinika ProCare, Betliarska ulica 3776/17, 851 01 Bratislava

Ako prvý vo východnej Európe zaviedol trojdimenzionálnu transkraniálnu dopplerometriu. V rámci svojej publikačnej činnosti uverejnil viac ako 50 vedeckých úvah a jednu monografiu. Svoju profesijnú kariéru začal doc. MUDr. Viliam Modravý, CSc., na I. Neurologickej klinike Fakultnej nemocnice v Bratislave, po štúdiu na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave. Neskôr získal atestáciu z neuropológie I. a II. stupňa. 12 rokov pracoval v Prahe ako primár neuropologického oddelenia a externý učiteľ Fakulty všeobecného lekárstva Karlovej Univerzity. Verejnou obhajobou získal titul kandidáta lekárskeho vied a docentúru pre odbor neuropológie na Fakulte všeobecného lekárstva Karlovej Univerzity. Stážoval na Karolínskom Inštitúte v Štockholme, na Univerzite v Linkepingu, v Univerzitnej nemocnici v Mníchove, vo Fakultnej nemocnici vo Viedni, na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice v Grázi, na Univerzitnej Neurologickej klinike v Innsbrucku, na otoneuropologických klinikách v Toulouse a Friburgu a na ďalších popredných európskych neuropologických pracoviskách. V Bratislave pracoval najskôr ako primár neuropologického oddelenia a potom ako konziliár Národného ústavu TBC a respiračných chorôb. Počas postgraduálneho štúdia v Bratislave získal certifikáty pre ultrazvukové vyšetrenie mozgovej vaskulatúry, pre elektroencefalografiu a manuálnu medicínu. Naposledy pracoval v zahraničí ako neuropológ konzultant v Cork University Hospital.

inzercia

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



in PHARM

GUNA

Informačný servis zabezpečuje spoločnosť InPharm s.r.o.,
Tel.: + 421 2 44 630 402, inpharm@inpharm.sk

trvalo
znižená cena

Maťko

16
17
18 Očkovanie Rotarix
2. dávka (posledná)
19
20

Rotarix™: Stačia 2 dávky

- pomáha chrániť pred gastroenteritídou (hnačkou a vracaním) spôsobenou rotavírusovou infekciou
- očkovanie je potrebné ukončiť do 6. mesiaca veku dieťaťa

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Rotarix, 2011. 2. De Vos B. et al. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004; Vol 23, (10), S 179-182. 3. Vesikari T. et al. *Lancet* 2007; Vol 370, s 1757-1763.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

ROTARIX – perorálna suspenzia v naplnenom perorálnom aplikátore, očkovacia látka proti rotavírusu (živá).

Držiteľ registračného rozhodnutia: GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rixensart, Belgicko. **Zloženie lieku:** 1 dávka (1,5ml) obsahuje: Ľudský kmeň rotavírusu RIX4414 (živý, oslabený) nie menej ako $10^{6.0}$ CCID₅₀, kultivovaný na bunkách Vero. Pomocné látky: sacharóza, adípan dvojsodný, Dulbeccova modifikácia Eaglovhovho média – DMEM, sterilná voda. **Lieková forma:** perorálna suspenzia. **Indikácie:** Rotarix je indikovaný na aktívnu imunizáciu dojčiat vo veku od 6 do 24 týždňov na prevenciu gastroenteritídy spôsobenej rotavírusovou infekciou. V klinických štúdiách bola preukázaná účinnosť voči gastroenteritíde spôsobenej rotavírusom typu G1P(8), G2P(4), G3P(8), G4P(8) a G9P(8). Použitie Rotarixu sa má zakladať na oficiálnych odporúčaníach. **Dávkovanie:** Vakcinačná schéma pozostáva z dvoch dávok. Prvá dávka sa môže podať vo veku od 6 týždňov. Medzi dávkami má byť časový odstup najmenej 4 týždne. Vakcinačná schéma sa má prednostne podať pred dosiahnutím veku 16 týždňov, ale musí sa ukončiť do veku 24 týždňov. Môže sa podať v rovnakej dávkovacej schéme nedonoseným dojčiatom, ktoré sa narodili aspoň v 27. týždni gestačného veku. **Spôsob podávania:** Len na perorálne použitie. Rotarix sa nesmie za žiadnych okolností podať injekčne. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, precitlivosť po predšlom podaní očkovacích látok proti rotavírusu. Intususcepčia v predšlej anamnéze. Jedinci s vrodenou chybou gastrointestinálneho traktu, ktorá by bola predispozíciou k intususcepčii. Jedinci s ťažkou kombinovanou imunodeficienciou. Podanie sa má odložiť u jedincov, ktorí trpia hnačkou, dávením alebo u jedincov so závažným akútnym horúčkovitým ochorením. Prítomnosť slabej infekcie sa nepovažuje za kontraindikáciu imunizácie. **Osobitné upozornenia:** Pred očkovaním sa má urobiť podrobná zdravotná anamnéza. Aj keď sa nezistili žiadne kauzálne vzťahy medzi očkovaním Rotarixom a intususcepciou, zdravotnícki pracovníci majú preventívne ďalej sledovať akékoľvek príznaky naznačujúce intususcepciu (závažnú bolesť brucha, pretrvávajúce vracanie, krv v stolici, nafúknuté brucho a/alebo vysokú horúčku). Rodičia/opatrovatelia majú byť vyzvaní, aby okamžite hlásili takéto príznaky. Podanie dojčiatom so známou alebo suspektnou imunodeficienciou sa má zakladať na starostlivom zvážení možných prínosov a rizík. Podávať opatrne jedincovi, ktorí sú v blízkom kontakte s imunodeficientnými jedincami. Pri podávaní základných imunizačných dávok veľmi predčasne narodeným deťom a obzvlášť deťom, ktoré majú v predchádzajúcej anamnéze nezrelosť dýchacej sústavy, sa má zvážiť potenciálne riziko apnoe a potreba monitorovania dýchacích funkcií počas 48-72 h. Rotarix nechráni pred gastroenteritídou spôsobenou inými patogénmi ako je rotavírus. **Interakcie:** Rotarix sa môže podávať súbežne s nasledujúcimi monovalentnými alebo kombinovanými očkovacími látkami: DTPa-HBV-IPV/Hib, DTPw, DTPa, Hib, IPV, HBV a pneumokoková očkovacia látka. Nie sú žiadne obmedzenia týkajúce sa jedla a tekutín. **Gravidita a laktácia:** Rotarix nie je určený na použitie u dospelých. Dojčenie neznižuje Rotarixom poskytnutú ochranu pred rotavírusovou gastroenteritídou. Z tohto dôvodu sa počas vakcinačnej schémy môže pokračovať v dojení. **Nežiaduce účinky:** Časté: hnačka, podráždenosť. Menej časté: bolesť brucha, plynatosť, dermatitída. Postmarketingové pozorovanie: apnoe u veľmi predčasne narodených deť (do a vrátane 28. týždňa gravidity), hematochézia, gastroenteritída s vylúčením vírusu očkovacej látky u dojčiat s ťažkou kombinovanou imunodeficienciou (SCID). Boli hlásené prípady intususcepčie v časovej súvislosti s Rotarixom. Najviac prípadov bolo hlásených v priebehu siedmich dní po prvej dávke. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C - 8°C) v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávať v mrazničke! **Balenie:** 1,5ml perorálnej suspenzie v naplnenom perorálnom aplikátore s pryžovou zátkou a ochranným krytom hrotu vo veľkostiach balenia po 1, 5, 10 alebo 25ks. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Výdaj lieku** je viazaný na lekársky predpis. Dátum poslednej revízie textu: 02/2011. **Pred predpisovaním sa oboznámte s úplnou informáciou o lieku.** **Podrobnejšie informácie dostupné na požiadanie:** GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava, tel.: 02/4826 1111, fax: 02/4826 1110, www.gsk.sk

ATORVASTATÍN: CELOSVETOVO NAJUŽÍVANEJŠIE HYPOLIPIDEMIKUM

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Problematika dyslipidémie, rovnako ako téma obezity, denne zaplňa prvé stránky mnohých odborných periodík.

V mnohých štúdiách sa jasne preukázala priama súvislosť medzi kardiovaskulárnou mortalitou a hladinou plazmatického cholesterolu.¹ Podľa posledných zaznamenaných údajov Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) sa vyššie hladiny cholesterolu, t.j. ≥ 5 mmol/l, zisťujú až u 52,5 % obyvateľov Slovenska starších ako 25 rokov. Uvedená hodnota sa týka roka 2008 a len pre porovnanie treba uviesť, že napr. v Českej republike ide o 53,9 % alebo v Nemecku o 65,6 %. Priemerná hodnota celkového cholesterolu pritom na Slovensku je v tejto populácii 5,1 mmol/l.

Zavedenie statínov do klinickej praxe zaiste znamenalo významný pokrok, a to v rámci primárnej i sekundárnej prevencie kardiovaskulárnych príhod.² Ako je známe, ich základný mechanizmus účinku spočíva v inhibícii enzýmu HMG-CoA reduktázy, ktorý katalyzuje premenu HMG-CoA na mevalonát, čo je zásadná reakcia pri tvorbe cholesterolu de novo.

PLEIOTROPNÉ PÔSOBENIE STATÍNOV

V zásade možno účinky statínov rozdeliť na účinky hypolipidemické (inhibície HMG-CoA reduktázy s následným zvýšením expresie receptorov pre LDL častice v hepatocytoch a redukciiu ich hladiny v plazme) a ostatné účinky. Ukazuje sa totiž, že statíny zlepšujú funkciu endotelu (nižšia oxidácia LDL častíc alebo zvýšená tvorba oxidu dusnatého), obmedzujú proliferáciu hladkých svalových buniek cievnej steny, pôsobia protizápalovo (zníženie hladiny CRP, pokles infiltrácie aterómových plakov makrofágy = stabilizácia plakov) a v neposlednom rade znižujú agregáciu trombocytov a aktivitu koagulačného faktora VII (bez zmeny konečnej hladiny fibrinogénu).

KLINICKÉ POSTAVENIE ATORVASTATÍNU

Z mnohých u nás klinicky využívaných statínov (simvastatín, atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, pravastatín a rosuvastatín) sa celosvetovo najviac užíva molekula atorvastatínu, ktorá je dnes prirodzene účinnou látkou aj v mnohých generických prípravkoch. Ten sa využíva okrem iného na základe pozitívnych výsledkov rozsiahlej klinickej štúdie ASCOT aj vo fixnej kombinácii s dihydropyridínovým blokátorom kalciových kanálov, amlodipínom.

Atorvastatín sa dnes indikuje súčasne so sprievodným diétnym opatrením na zníženie zvýšeného celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteínu B a hladiny triglyceridov u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie alebo s kombinovanou hyperlipidémiou, a to vtedy, ak diéta alebo iné nefarmakologické možnosti nemali dostatočný účinok. Ďalej sa atorvastatín indikuje na zníženie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u pa-

cientov s homozygótnou familiárnou hypercholesterolémiou, ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickému terapii. Poslednou indikáciou je prevencia kardiovaskulárnych príhod u pacientov s predpokladaným vysokým rizikom prvej kardiovaskulárnej príhody, ako doplnok pri úprave ďalších rizikových faktorov (AISLP 2011.3).

Účinnosť samotného atorvastatínu sa potvrdila v mnohých rozsiahlych randomizovaných klinických štúdiách (ASCOT – 10 305 pacientov, CARDS – 2 838 pacientov, REVERSAL – 502 pacientov, PROVE IT – 4 162 pacientov a i.) – celkový počet pacientov zapojených do štúdií s atorvastatínom na celom svete sa pohybuje okolo 100 000. Vo všetkých týchto štúdiách sa zaznamenal výrazný pokles koncentrácie LDL, a to o 32 – 47 %.³⁻⁷

Uvedené štúdie sa dostatočne citovali v mnohých odborných článkoch, a preto pripomeňme predovšetkým výsledky štúdie CARDS hodnotiacej význam podávania statínov u diabetikov 2. typu, ktorého prevalencia je žiaľ neustále na vzostupe. Z nej vyplýva, že podávanie atorvastatínu sprevádzalo podstatné zníženie koncentrácie LDL-cholesterolu a triacylglycerolov a mierne zvýšenie koncentrácie HDL-cholesterolu. Počet závažných kardiovaskulárnych príhod sa v skupine s atorvastatínom znížil o 37 % (1,54 verus 2,46 prípadov na 100 osoborokov v riziku; $p = 0,001$). Z podrobnej analýzy údajov sa zistilo významné zníženie počtu akútnych koronárnych príhod o 36 %, zníženie počtu vykonaných koronárnych revaskularizačných zákrokov o 31 % a zníženie cievnych mozgových príhod o 48 %. Atorvastatín znížil mortalitu o 27 % ($p = 0,059$). Dôležité je taktiež zistenie, že v skupine pacientov užívajúcich atorvastatín sa v porovnaní s placebom kontrolovanej skupiny nezaznamenal zvýšený počet nežiaducich účinkov.⁴

Z najnovších štúdií sú zaujímavé výsledky rozsahom síce malej klinickej štúdie, avšak významnej, pokiaľ ide o jej význam. Tím holandských autorov totiž na vzorke 13 pacientov s miernou až stredne ťažkou primárnou hypertenziou preukázal, že atorvastatín znižuje postganglionálnu sympatickú nervovú aktivitu, čo je zaiste významné z hľadiska ovplyvnenia kardiovaskulárnej morbidity, prípadne i mortality.⁸

Tohtoročná štúdia DIATOR hodnotila vzťah medzi užívaním atorvastatínu a viabilitou beta-buniek u diabetikov 1. typu. Ukázalo sa, že kým v placebovom ramene štúdie došlo počas 12, príp. 18-mesačného sledovania k signifikantnému zníženiu hladiny C peptidu, v prípade užívania atorvastatínu bol tento pokles štatisticky nevýznamný. V aktívne liečenej skupine chorých sa súčasne zaznamenal významný pokles celkovej hladiny cholesterolu a C-reaktívneho proteínu.⁹

Z hľadiska často diskutovanej rozdielnej schopnosti rôznych statínov redukovať hladinu LDL-cholesterolu sú významné výsledky klinickej štúdie PATROL, v rámci ktorej sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť atorvastatínu (10 mg/deň), rosuvastatínu (2,5 mg/deň) a pitavastatínu



(2 mg/deň) podávaných počas 16 týždňov (n = 302). Ukázalo sa, že všetky látky bez vzájomne významného rozdielu znižovali hladinu LDL-cholesterolu v priemere o 40 – 45 %.¹⁰

Okrem prekvapujúcich a pozitívnych výsledkov spomeňme tiež štúdiu **SPARCL**, v ktorej sa napriek predpokladom nepodarilo preukázať priaznivý vplyv atorvastatínu vo vysokých dávkach (80 mg/deň) na výskyt fibrilácie predsiení u chorých s anamnézou cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórneho ischemického ataku,¹¹ alebo štúdiu **PANDA**, ktorá nepreukázala potenciálne nefroprotektívny účinok rovnakej dávky atorvastatínu u diabetikov 2. typu.

Na druhej strane, treba pripomenúť prekvapujúce výsledky štúdie **ARMYDA-CIN**, ktorej autori poukázali na zrejmy vzťah medzi preventívnym podaním atorvastatínu v dávke 80 mg 12 hodín pred perkutánnou koronárnou angioplastikou, a nižším výskytom nefropatie indukovanej kontrastnou látkou (n = 241), pričom súčasne túto premedikáciu sprevádzalo skrátenie doby hospitalizácie.¹³ Nemenej prekvapujúci bol aj pozitívny vplyv užívania atorvastatínu v dávke 40 mg/deň na kvalitu života u fajčiarov s miernou až stredne ťažkou astmou.¹⁴

ZÁVER

Atorvastatín je najužívanejším hypolipidemikom nielen zo skupiny statínov, ale aj všeobecne. Aj napriek jeho preukázanej účinnosti vo schválených indikáciách sa jeho účinnosť často testovala aj pri ďalších patologických stavoch, čo kopíruje súčasný trend výskumu celej skupiny hypolipidemík. V texte uvedené štúdie poukazujú na možné trendy a naznačujú aj možné budúce rozšírenie indikácií. Aj keby k tomu nedošlo, stále ide o liečbu vyznačujúcu sa značne pozitívnym pomerom prínosu a potenciálnych rizík v platných indikáciách.

LITERATÚRA

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823-2828.
2. Kastelein JJ, Stroes ES, de Groot E. Subclinical atherosclerosis as a target of therapy: potential role of statins. *Am.J.Cardiol.* 2004; 93:737-740.
3. Atorvastatin: A review of its use in the primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:137-152.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-1080.
6. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-1410.
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol. *Circ J.* 2010;74:2622-6.
8. Martin S, Herder C, Schloot NC et al. Residual beta cell function in newly diagnosed type 1 diabetes after treatment with atorvastatin: the Randomized DIATOR Trial. *PLoS ONE.* 2011; 6:e17554.
9. Saku K, Zhang B, Noda K. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ.J.* 2011; 75:1493-1505.
10. Schwartz GG, Chaitman BR, Goldberger JJ, Messig M. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Am Heart J.* 2011; 161:993-999.
11. Rutter MK, Prais HR, Charlton-Menys V et al. Protection Against Nephropathy in Diabetes with Atorvastatin (PANDA): a randomized double-blind placebo-controlled trial of high- vs. low-dose atorvastatin(1). *Diabet.Med.* 2011; 28:100-108.
12. Patti G, Ricottini E, Nusca A et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty--contrast-induced nephropathy] trial. *Am J Cardiol.* 2011; 108:1-7.
13. Braganza G, Chaudhuri R, McSharry C et al. Effects of short-term treatment with atorvastatin in smokers with asthma--a randomized controlled trial. *BMC.Pulm.Med.* 2011;11:16:16.



NOVINKA ATORIS 30x30 mg a ATORIS 30x60 mg

Dosiahnite cieľ
s jedinečnou
dávkou.

Atoris je jediný
atorvastatín
na slovenskom trhu
v sile 30 mg a 60 mg!!!

ATORIS[®]
atorvastatín

Slovensko, 12/2011, 2011-18211, Photo: MASTERFILE

Skrátená informácia o produkte

Atoris 30, Atoris 60, Atoris 80
filmom obalené tablety obsahujú 30 mg, 60 mg alebo 80 mg atorvastatínu

Terapeutické indikácie: hypercholesterolémia, prevencia kardiovaskulárneho ochorenia. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Obvyklá úvodná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávkovania sa uskutočňuje s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne. Každá denná dávka atorvastatínu sa užije naraz a jej podanie nie je závislé na čase alebo príjme potravy. Liečbu u detí majú vykonávať iba špecialisti. Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené na malý počet pacientov. **Kontraindikácie:** Atoris je kontraindikovaný u pacientov: s precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku; s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasneným pretrvávajúcim zvýšením sérových, transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice referenčných hodnôt (ULN); s myopatiou; počas gravidity, v období dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pečenočné testy sa majú robiť pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Atorvastatín, podobne ako iné inhibitory HMG CoA reductázy, môže v zriedkavých prípadoch postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiiu, myozitídu a myopatiu. Pacientov musíte požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť zvlášť, ak je sprevádzaná nevoľnosťou alebo horúčkou. Atoris obsahuje laktózu. **Liekové a iné interakcie:** riziko myopatie počas liečby inhibítormi HMG CoA reductáz sa zvyšuje súčasným podávaním cyklosporínu, fibrátov, makrolidových antibiotík vrátane erytromycínu, antitykotik azolového typu, inhibítorov HIV proteáz alebo niacínu. Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4. Súčasný príjem veľkého množstva grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa preto neodporúča. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Atoris je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodné antikoncepčné metódy. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie očakávané nežiaduce účinky sú hlavne gastrointestinálne, vrátane zápchy, nadúvania, dyspepsie a bolesti brucha. Pri pokračovaní v liečbe obvykle ustúpia. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovensko **Dátum revízie textu:** Február 2011 **Liek na vnútorné použitie. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním si pozorne prečítajte úplnú informáciu o lieku (SPC).**

Úplnú informáciu o lieku získate na adrese:

Krka Slovensko, s.r.o., Moyzsova 4, 811 05 Bratislava, Tel. (02) 571 04 501, Fax (02) 571 04 502, www.krka.sk



*Inovácie a znalosti orientujeme na zdravie. Naše odhodlanie, vytrvalosť a skúsenosti
preto smerujú k jedinému cieľu – vyvinúť účinné a bezpečné produkty najvyššej kvality.*

GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST HODNOTENÝ 2 KREDITMI CME

1. Vyberte správnu odpoveď:

- a. ranolazín inhibuje pacemakerový IF prúd
- b. ivabradín inhibuje atrioventrikulárny IF prúd
- c. ivabradín stimuluje atrioventrikulárny IF prúd
- d. ivabradín inhibuje pacemakerový IF prúd.

2. Vyberte správnu odpoveď:

- a. kanyla pri inzulínovej pumpy sa mení každé 3 dni
- b. inzulínové perá sa využívajú od konca 90. rokov
- c. inzulínová pumpa je vhodná pre diabetikov s hodnotami HbA1 nad 7,5 %
- d. inzulínová pumpa nie je vhodná pre tehotné.

3. Zvoľte správnu odpoveď o liraglutide:

- a. podáva sa perorálne
- b. inhibuje aktivitu dipeptidylpeptidázy 4
- c. významne zvyšuje HOMA-B
- d. jeho nevýhodou je prírastok na váhe.

4. Liraglutid:

- a. patrí medzi inkretínoenhancery
- b. je vhodný na liečbu diabetu 1. a 2. typu
- c. podáva sa najčastejšie prostredníctvom špeciálnej pumpy
- d. pri subkutánnom podaní vytvára depo, čo umožňuje aplikáciu 1-krát týždenne.

5. V liečbe CHOCHP sa využívajú:

- a. inhibitory fosfodiesterázy-5, napr. roflumilast
- b. dlhodobo pôsobiace LAMA-ipratropium a tiotropium
- c. kombinácia kortikosteroidov a beta-1 mimetík
- d. mukolytiká – napr. N-acetylcysteín alebo erdoštein.

6. Vyberte správnu odpoveď:

- a. v liečbe CHOCHP sa využíva kombinácia salbutamol/flutikazón
- b. v liečbe CHOCHP sa využíva kombinácia salmeterol/ flutikazón
- c. v liečbe CHOCHP sa využíva kombinácia salmeterol/budesonid
- d. v liečbe CHOCHP sa využíva kombinácia formoterol/ flutikazón.

7. Sitagliptín:

- a. je antagonist GIP-1
- b. je inkretínoenhancer
- c. stimuluje aktivitu DPP-4
- d. má synergické účinky s metformínom.

8. Vyberte správnu odpoveď o enzýme DPP-4:

- a. jeho inhibitory sa využívajú v liečbe DM
- b. jeho stimulatory sa využívajú v liečbe DM
- c. látky modulujúce jeho aktivitu sa podávajú parenterálne
- d. látky ovplyvňujúce jeho aktivitu, označujeme ako glinitidy.

9. Vyberte správnu odpoveď o baktérii *Bacillus causii*:

- a. nie je schopná vytvárať spóry
- b. je polyrezistentná voči bežným antibiotikám
- c. je senzitivná voči makrolidom a aminoglykozidom
- d. je senzitivná len voči penicilínom.

10. Pri liečbe hnačky pri užívaní širokospektrálnych ATB je *B. clausii* vhodný, pretože:

- a. na rozdiel od ostatných probiotík vytvára účinné bakteriocíny
- b. potencuje účinok ATB
- c. reštauruje črevnú flóru vďaka svojej prirodzenej ATB-rezistencii
- d. nie je vhodný, lebo môže byť príčinou vzniku rezistentných baktérií.

11. Podľa WHO by ideálna lieková forma pre deti mala okrem iného splňať/byť:

- a. odolná voči nízkym teplotám
- b. vysoko lipofilná
- c. potrebu minimálnej manipulácie pred podaním
- d. vysoko hydrofilná.

12. Štúdie JUPITER s rosuvastatínom preukázali:

- a. zníženie KVS mortality u osôb s hypercholesterolemiou
- b. zníženie KVS mortality u osôb s vysokým CRP
- c. zníženie KVS mortality u osôb s hypertriglycerolemou
- d. zníženie KVS mortality u osôb s kombinovanou dyslipidemiou.

13. Vyberte správnu odpoveď o rosuvastatíne:

- a. stimuluje HMG-CoA reductázu
- b. je metabolizovaný cytochrómom P450
- c. má v závislosti od dávky najvýraznejší hypocholesterolemizujúci účinok
- d. významne zvyšuje hladinu HDL.

14. V medikamentózne navodenej androgendepivačnej liečbe sa neuplatňujú:

- a. LHRH agonisty
- b. LHRH antagonisty
- c. estrogény
- d. gestagény.

15. Kombinácia tramadol + paracetamol v liečbe osteoporotickej bolesti:

- a. je nevhodná
- b. pôsobí synergicky
- c. sprevádza vysoké riziko hepatotoxicity
- d. je vhodná len pri veľkej bolesti.

16. Vyberte správnu odpoveď o stroncium raneláte:

- a. inhibuje účinok osteoklastov
- b. stimuluje účinok osteoblastov
- c. podporuje mineralizáciu kostného tkaniva
- d. má duálny účinok na osteoklasty a osteoblasty.

17. Pri akútnej bronchitíde vyvolanej *H. influenzae* je liekom voľby:

- a. fenoxymetylpenicilín
- b. cefalosporín II. alebo III. generácie
- c. azitromycín
- d. amoxicilín.

18. V liečbe akútnej cystitídy sa využívajú najmä:

- a. tetracyklíny
- b. azitromycín
- c. klotrimoxazol
- d. cefalosporíny I. generácie.

19. Atorvastatín v štúdiu CARDS:

- a. pôsobil nefroprotektívne
- b. viedol ku zníženiu akútnej kardiovaskulárnej príhody
- c. prekvapivo znižoval glomerulárnu filtráciu
- d. znižoval hladinu CRP.

20. Vyberte správnu odpoveď z výsledkov štúdií s atorvastatínom:

- a. štúdia PANDA nepreukázala jeho nefroprotektívny účinok pri DM
- b. štúdia ARMYDA-CIN nepreukázala jeho prínos u revascularizovaných osôb
- c. štúdia PATROL ukazuje jeho nižší účinok v porovnaní s rosuvastatínom
- d. štúdia DIATOR popisuje významné zníženie C-peptidu.

NÁVRATKA

Jednu správnu odpoveď zakrúžkujte.
Odpovede nie je možné opravovať.

Návratku odošlite najneskôr
30. 1. 2012 v obálke na adresu:

MEDIKOM, Slovenská lekárska komora
Dobšinského 12, 811 05 Bratislava

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 4/2011

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

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

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

Lekárska pečiatka

Správne odpovede testu z minulého čísla 3/2011: 1c, 2d, 3d, 4b, 5b, 6c, 7a, 8b, 9d, 10a, 11c, 12c, 13d, 14d, 15a, 16b, 17d, 18b, 19b, 20d