



E D U K A F A R M

mediNEWS

1/2012

ČASOPIS PRE LEKÁROV

FARMAKOTERAPIA BOLESTI CHRBTY

ROTAVÍRUSOVÉ HNAČKY
A MOŽNOSŤ VAKCINÁCIE

NITRENDIPÍN – ANTIHYPERTENZÍVUM
ÚČINNÉ V PREVENCIÍ DEMENCIÍ

KOMBINOVANÁ
FLEBOTROMBOEMBOLOPROFYLAXIA
(PREVENCIA VÉNOVEJ TROMBOEMBÓLIE)
V LEKÁRSKEJ KLINICKEJ PRAXI

SITAGLIPTÍN A RIZIKO PANKREATITÍDY:
POROVNANIE S INÝMI ANTIDIABETIKAMI

AKÉ SÚ MOŽNOSTI LIEČBY BOLESTI
POHYBOVÉHO APARÁTU V RIZIKOVÝCH
SKUPINÁCH REUMATOLOGICKÝCH
PACIENTOV?

FARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI
LIEČBY INSOMNIE

ATOPICKÁ A SEBOROICKÁ DERMATITÍDA
– MOŽNOSTI LOKÁLNEJ LIEČBY

METABOLICKÝ SYNDRÓM

LEVETIRACETAM – MODERNÉ
ANTIEPILEPTIKUM – MODERNÁ GALENIKA

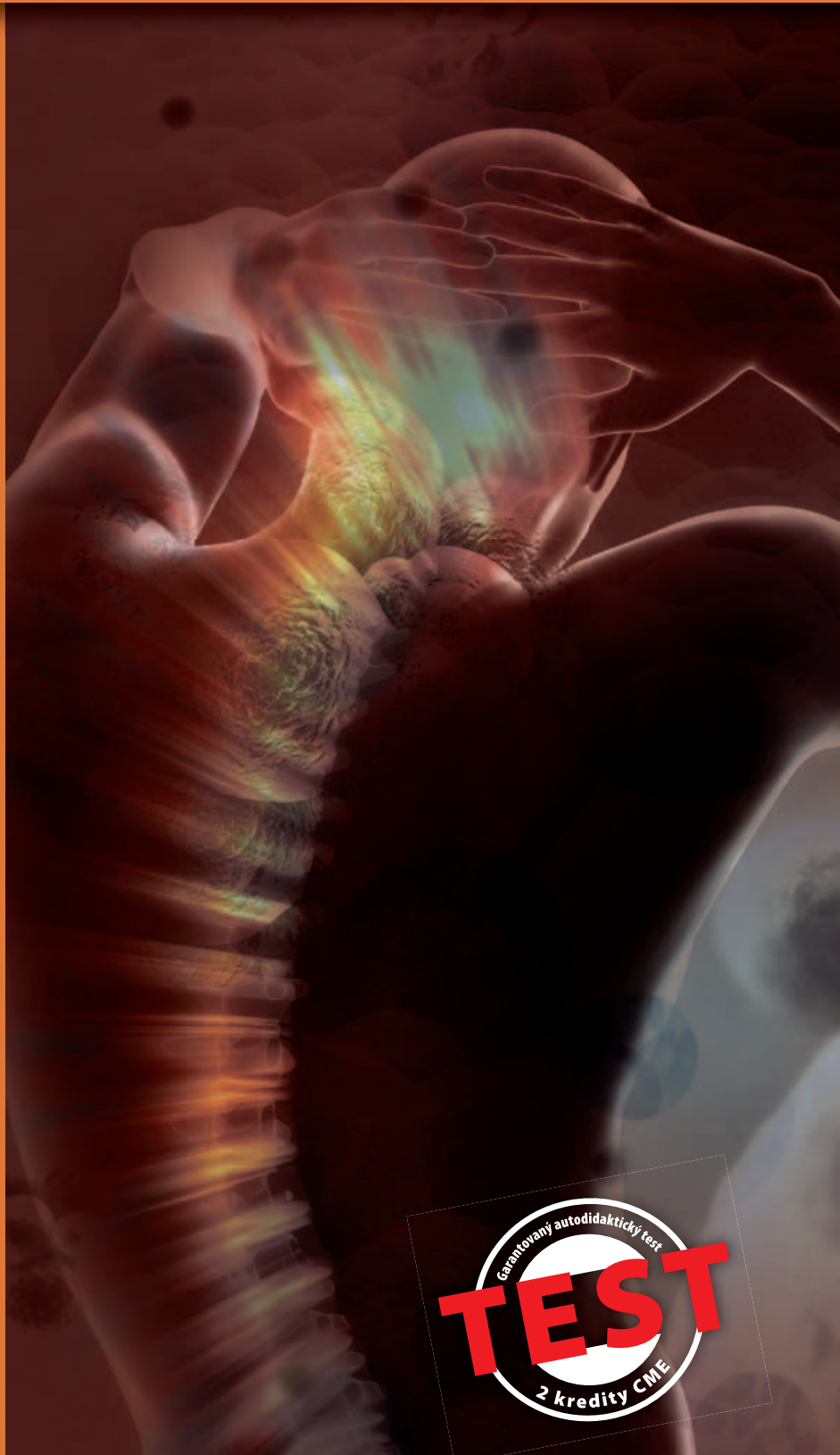
PREVENCIA A LIEČBA NÁHLYCH CIEVNYCH
MOZGOVÝCH PRÍHOD SPÔSOBENÝCH
PREDSIEŇOVOU FIBRILÁCIOU

SÚČASNÉ MOŽNOSTI PREVENTÍVNEHO
OVPLYVNENIA POKLESU KOGNITÍVNYCH
FUNKCIÍ

GINKOPRIM MAX – PROFIL

NOVÉ TRENDY V LIEČBE
DIABETES MELLITUS 2. TYPU

AKTUÁLNE TRENDY V LIEČBE
PARKINSONOVEJ CHOROBY



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

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



FARMAKOTERAPIA BOLESTI CHRBTY

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Bolesti chrbta majú nemalý sociálno-ekonomický dopad, čo dokazuje pomerne vysoká prevencia chorých medzi 7,6 a 37 %, pričom maximálny výskyt sa pozoruje v období medzi 45. a 60. rokom života. Ak sa pozrieme na štruktúru postihnutia, ide najčastejšie o oblasť bedrovú, ďalej potom krčnú a hrudnú^{4,2,1}.

V liečbe figuruje mnoho prístupov, pričom jednoznačne najčastejšie je užívanie perorálnych prípravkov s obsahom paracetamolu, nesteroidových antiflogistík (NSA) alebo centrálnych myorelaxancií (CM).

Paracetamol možno užívať v maximálnej dennej dávke 4 g (DTS = 0,75 – 1 g), avšak jeho užívanie, žiaľ, nesprievádza potlačenie prípadného zápalu. Jednako i napriek tomu sa teší veľkej obľube, okrem iného napr. v kombinácii s guajfenezínom, ktorý nielen, že pôsobí myorelaxačne, ale súčasne facilituje jeho absorpciu zo zažívacieho traktu, a teda potencuje jeho analgetický účinok.

Z NSA sa najčastejšie uplatňujú prípravky s obsahom ibuprofenu a diklofenaku, prípadne aj v kombinácii s vitamínmi z radu B (Milgamma – diklofenak sodný + vitamíny B₁, B₆ a B₁₂), ktoré potencujú analgetický účinok diklofenaku v porovnaní s jeho použitím v monoterapii (p = 0,05). Možno preto hovoriť o synergickom účinku, pričom sa súčasne významne skracaie čas liečby¹.

Podávanie CM sa dnes plne indikuje pri liečbe akútnych bolestí chrbta vyvolaných spazmom priečne pruhovaného kostrového svalstva, ale možno ich účinok využiť aj pri chronických stavoch, avšak len krátkodobu v prípade zhoršenia klinického stavu. Dlhodobé pravidelné užívanie naopak môže neprijemne ovplyvniť stav svalového korzetu a intenzita bolesti sa tak môže paradoxne ešte zvýšiť.

Mechanizmus účinku CM je do istej miery spoločný (relaxácia priečne pruhovaného kostrového svalstva), avšak v istej miere rozličný (spôsob, akým sa relaxácia dosiahne). Na receptorovej úrovni ide predovšetkým o ovplyvnenie (zosilnenie) GABAergickej transmisie (benzodiazepíny, baclofén a i.) Ovplyvnené však môžu byť aj napr. alfa-2 adrenergne receptory, vďaka ktorých stimulácii ustáva uvoľňovanie mediátora do synaptickej štrbiny (tizanidín a i.), alebo receptory glycinové, ktoré na nervovej synapse pôsobia výrazne inhibične (thiocolchicosid). V prípade tolperisónu sa okrem toho kladie dôraz na jeho tlmiaci účinok na napätovo riadené sodíkové kanály, a to pri súčasnom zvýšení draslíkových potenciálov. Tolperisón a jemu príbuzné látky (eperisón, lanperisón, inaperisón a silperisón) potláčajú v závislosti od dávky potenciály ventrálnych koreňov miechy, a tlmia tak aktivitu motorických neurónov. Treba spomenúť aj tlmiaci účinok na napätovo riadené vápnikové kanály na aferentnej dráhe pre bolesť.

Medzi najpoužívanejšie CM sa dlhodobo zaraďuje tolperisón. Napr. v rokoch 1999 – 2006 bol najčastejšie predpisovaným CM u praktických lekárov v indikáciách lumbaga s ischiasom, radikulopatiou a pri ochoreniach medzistavcových platničiek².

V kombinácii s NSA je tolperisón v tejto indikácii schopný výrazne pomôcť pri bolesti a obnoviť mobilitu chorého. V štúdiu so 129 pacientmi trpiacimi svalovou hypertóniou, spazmom, bolesťami, zápalovými prejavmi a obmedzenou pohyblivosťou výrazne pomohol v kombinácii

s fyzikálnou liečbou a podávaním NSA pri zmiernení bolestí a viedol k zlepšeniu pohyblivosti o 20 – 30 %³. V kombinácii s niiflumovou kyselinou v dávke 500 – 1000 mg v liečbe kĺbového reumatizmu (n = 48) pôsobil synergicky, pričom kombinácia bola výrazne účinnejšia ako samotná niiflumová kyselina⁴.

Najčastejšiu indikáciu však predstavujú bolestivé spazmy priečne pruhovaného kostrového svalstva, o čom svedčí aj množstvo klinických štúdií. V štvortýždňovej otvorenej štúdiu viedol tolperisón v dávke 150 – 300 mg/deň (pacienti s cervikálnym, thorakálnym alebo lumbálnym syndrómom, fibromyalgiou, artritídou, postiktovou spasticitou alebo pacienti s roztrúsenou sklerózou; n = 804) minimálne u 50 % pacientov k absolútnemu ústupu symptómov a u 40 % došlo aspoň k výraznému subjektívnemu zlepšeniu⁵. Podobné výsledky sa dosiahli aj v ďalších dvojito zaslepených štúdiách, v ktorých tolperisón okrem toho výrazne skracoval celkovú dobu rehabilitácie^{6,7}. Účinnosť tolperisónu u pacientov po cievej mozgovej príhode sa potvrdila aj v ďalšej štúdiu, avšak autori majú pozitívny postoj aj k jeho vyšším podávaným dávkam, konkrétne až 300 – 900 mg⁸.

Na účinnosť tolperisónu sa poukazuje aj v súvislosti s dysmenorrhoeou, pri ktorej sa opisuje ústup ranného svalového napätia, lumbaga, myalgie aj svalových kŕčov⁹.

LITERATÚRA

1. Bruggemann G, Koehler CO, Koch EM. [Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study]. *Klin.Wochenschr* 1990; 68:116-120.
2. Skála B. Centrálni myorelaxancia v léčbě akutních bolestivých stavů v ordinaci praktického lékaře. *Practicus* 2006; 5:398-402.
3. Galos G. Several years observations with Mydocalm muscle relaxant in locomotor disease patients. *Ther.Hung.* 1992; 40:69-71.
4. Domotor E. Clinical examination of the synergistic effect of niiflumic acid and tolperisone in genicular arthritis. *Ther.Hung.* 1979; 27:129-133.
5. Csanyi L. High-dose Mydocalm therapy in certain myogenous headaches. *Ther.Hung.* 1989; 37:115-118.
6. Perenyi G. Observations with intensive Mydocalm treatment in neurological cases. *Ther.Hung.* 1987; 35:66-70.
7. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain* 1996; 67:417-425.
8. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K et al. [A randomized, double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke]. *Zh.Nevrol.Psikhiatr.Im S.S.Korsakova* 2006; 106:34-42.
9. Sasaki A. Mydocalm treatment of muscular and vascular complaints accompanying climacterics. *Ther.Hung.* 1992; 40:83-85.




mydocalm

o päť vo svojej koži!



GEDEON RICHTER

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

NÁZOV PRODUKTU: MYDOCALM[®] 150 mg tbl flm 30x150 mg a MYDOCALM[®] sol inj 5x1 ml. **ZLOŽENIE:** 1 filmom obalená tableta obsahuje 150 mg tolperisoni hydrochloridum. 1 ampulka obsahuje 100 mg/1 ml roztoku na injekcie. **FARMAKOTERAPEUTICKÁ SKUPINA:** Centrálne myorelaxans. **INDIKÁCIE:** patologicky zvýšený tonus kostrových svalov vyvolaného organickými neurologickými poruchami; zvýšený svalový tonus; kŕče a kontrakcie svalov spojené s pohybovými ochoreniami a súčasne pri rehabilitácii po ortopedickej a traumatologickej operácii. Ďalej liečba obliterujúcich cievnych chorôb ako aj syndróm vyvolaný postihnutím cievnej inervácie. Špeciálne pediatrické indikácie: Littleova choroba a iné encefalopatie sprevádzané dystóniou. **KONTRAINDIKÁCIE:** precitlivosť na účinnú látku alebo pomocné látky; myasthenia gravis. **LIEKOVÉ A INÉ INTERAKCIE:** Tolperizón neovplyvňuje kórové funkcie a úroveň aktivácie, preto sa môže podávať spolu s hypnotikami, sedatívami a trankvilizérmami. O znížení dávky treba uvažovať, keď sa MYDOCALM podáva spolu s inými centrálnymi pôsobiacimi myorelaxanciami. Na základe niekoľkých klinických štúdií možno dokázať, že tolperizón zosilňuje účinok niťlumovej kyseliny. Tolperizón nevyvoláva ani somatickú ani psychickú závislosť. MYDOCALM nezosilňuje ani nemení účinky alkoholu na funkcie centrálného nervového systému. **NEŽIADUCE ÚČINKY:** Najbežnejšie nežiaduce účinky sa týkajú CNS a sú to bolesti hlavy, závraty, svalová slabosť a únava. Niekedy mierna hypotenzia, nauzea a abdominálny diskomfort. Uvedené nežiaduce účinky bývajú zvyčajne mierne a miznú po znížení dávky. **PREDÁVKOVANIE:** Nie sú k dispozícii údaje o typických príznakoch predávkovania, nakoľko MYDOCALM má dosť široký terapeutický index. **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA MYDOCALM 150 MG TBL FLM:** Odporúčaná denná dávka pre dospelých a mladistvých od 14 rokov je 150 – 450 mg rozdelená do troch jednotlivých dávok, zvyčajne ráno, na obed a večer. **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA MYDOCALM SOL INJ 5X1 ML:** Podáva sa i.m. dvakrát denne vždy po 100 mg alebo pomaly i.v. raz denne 100 mg. Liek možno užívať aj dlhodobo. U starších ľudí nie je potrebná úprava dávkovania, rovnako ani pri zníženej funkcii obličiek alebo pečene. Pred použitím si podrobne prečítajte SPC. Liek je viazaný na lekársky predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Posledná revízia textu: február 2009. Podrobnú informáciu o prípravku získate na adrese: Gedeon Richter Slovakia, s.r.o., Šoltésvej 14, 811 08 Bratislava. Tel: 02/50 20 58 01, fax:02/50 20 58 13 richtergeon@richterg.sk, www.richterg.sk. Dátum poslednej prípravy textu: December/2011.

2012/P129/14

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

JEDNODUCHO ÚČINNÁ V PREVENCIÍ CMP**‡ (1,2)

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

**CMP – Cievná mozgová príhoda u pacientov s fibriláciou predsiení, ‡ Prírastková redukcia rizika o 35% vs warfarín

Predstavujeme PRADAXU® 150 mg 2 x denne⁽⁴⁾

35% zníženie rizika cievnej mozgovej príhody alebo systémovej embolizácie v porovnaní s warfarínom^(1,2)

59% zníženie rizika intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom^(1,2)

Účinná u širokej populácie pacientov⁽¹⁻³⁾

Referencie:

1. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–1151. 2. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2010; 363:1875–1876 (letter to editor). 3. Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in a trial I fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY subgroup analysis. *JACC* 2010; 55:A1.E2: presentation number D903-04 (abstract). 4. Súhrn charakteristických vlastností lieku Pradaxa®, február 2012.

Skrátená informácia o lieku

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

krvácanie, orgánové lézie s rizikom krvácania, spontánna alebo farmakologická porucha hemostázy, poškodenie funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie, súčasná liečba so systémovo podávanými ketokonazolom, cyklosporínom, itrakonazolom a takrolimusom. **Osobitné upozornenia:** Poškodenie funkcie pečene: použitie Pradaxy sa neodporúča. Riziko hemorágie: pri stavoch so zvýšeným rizikom krvácania používať s opatnosťou, odporúča sa dôsledné klinické sledovanie. Interakcia s induktormi P-gp: znižuje koncentráciu liečiva. Chirurgický výkon a zákroky: odporúča sa dočasné prerušenie liečby. Predoperačná fáza: dočasné vysadenie lieku. Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia: podanie lieku 2 h, po odstránení katétra, pacienti po chirurgickom zákroku: odporúča sa dôsledné sledovanie. Infarkt myokardu: možné zvýšené riziko. **Liekové interakcie:** Antikoagulancia a antiagregancia: ASA; NSAID; LMWH; inhibitory P-gp: amiodarón, verapamil, chinidín, ketokonazol a klaritromycín; indukory P-gp: rifampicín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín, fenytoín; inhibitory proteázy: ritonavir. **Nežiaduce účinky:** Časté: anémia, pokles hemoglobínu, GIT krvácanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea. **Uchovávanie:** uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Nemecko. **Dátum revízie textu:** február 2012. **Výťažok lieku je viazaný na lekárske predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Podrobnejšie informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na dole uvedenej adrese: Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Prievozska 2/A, 821 09 Bratislava, Slovenská republika, tel.: 02/58101211, fax: 02/58101277**

NITRENDIPÍN – ANTIHYPERTENZÍVUM ÚČINNÉ V PREVENCII DEMENCIÍ

MUDr. Pavel KostiuK, CSc.
Edukafarm, Praha

V Slovenskej republike a ďalších rozvinutých krajinách dochádza k výraznému starnutiu populácie, ktoré bude naďalej pokračovať. V nasledujúcich 40. rokoch dôjde k zdvojnásobeniu počtu osôb starších ako 65 rokov, pričom počet vekovo najstarších rastie najrýchlejšie.

Vďaka predlžovaniu priemerného veku sa zvyšuje aj incidencia chorôb charakteristických pre seniorský vek, vrátane Alzheimerovej choroby a ďalších demencií. Celosvetové náklady spojené s demenciami prevyšujú súhrn nákladov na liečbu kardiovaskulárnych a nádorových ochorení. V súčasnosti žije v Európskej únii viac ako pol milióna ľudí s demenciou a ich počet sa počas nasledujúcich 30 rokov zdvojnásobí.

HYPERTENZIA AKO RIZIKOVÝ FAKTOR DEMENCIÍ

Zásadnou zložkou prevencie vzniku demencií je určenie rizikových faktorov, ich vznik a snaha o obmedzenie týchto rizík. K veľmi významným rizikovým faktorom vzniku demencie vo vyššom veku patrí hypertenzia. Preto sa výskum zamerával na hľadanie antihypertenzív, ktoré by znížili riziko vzniku demencie. Štúdie ukázali, že účinnosť rôznych antihypertenzív z hľadiska vplyvu na výskyt demencie, je rozdielna. Najvýraznejšia účinnosť v prevencii vzniku demencií sa preukázala pri kalciovom blokátore nitrendipíne.

PÔSOBENIE NITRENDIPÍNU

Nitrendipín patrí k tzv. dihydropyridínovým kalciovým blokátorm. Základným mechanizmom antihypertenzívneho účinku nitrendipínu je inhibícia vstupu iónov vápnika do buniek prostredníctvom blokády prieniku kalcia do kalciových kanálov typu L v bunkách hladkej svaloviny ciev s následnou systémovou vazodilatáciou. Liečba nitrendipínom sa indikuje pri arteriálnej hypertenzii (najmä pri systolickej hypertenzii a hypertenzii v starobe) a angíny pectoris. Ako ukázala štúdia Syst-Eur, nitrendipín pôsobí aj ochranné na centrálny nervový systém – znižuje riziko rozvoja demencií a cievnych mozgových príhod (CMP).

ŠTÚDIA SYST-EUR: DÔKAZ PREVENTÍVNEJ ÚLOHY NITRENDIPÍNU

KARDIOVASKULÁRNA PREVENCIA

Štúdia Syst-Eur patrí k najvýznamnejším štúdiám 90. rokov. Pôvodne bola zameraná predovšetkým na hodnotenie účinnosti nitrendipínu v terapii izolovanej systolickej hypertenzie u seniorov. Do štúdie bolo

zaradených 4 695 pacientov s priemerným vekom 70 rokov, ktorých systolický tlak (TK) bol vyšší ako 160 mmHg a diastolický nižší ako 95 mmHg. V prvej, dvojito zaslepenej fáze štúdie (priemerné trvanie: 2 roky), boli pacienti randomizovaní na skupinu nitrendipínu (pri nedostatočnom znížení TK sa pridal enalapril, prípadne hydrochlórothiazid) a skupinu placebo. Dávkovanie liekov bolo také, aby sa dosiahol systolický TK 150 mmHg, s minimálnym poklesom o 20 mmHg.

Výsledky štúdie ukázali, že na konci štúdie poklesol v skupine placebo (n = 2 297) medián systolického TK o 13 mmHg a diastolického o 2 mmHg a v aktívne liečenej skupine (n = 2 398) sa znížil medián systolického TK o 23 mmHg a diastolického TK o 7 mmHg. Rozdiely medzi skupinami zodpovedali 10,1 mmHg (95 % CI 8,8 – 11,4) pre systolický TK a 4,5 mmHg (95 % CI 3,9 – 5,1) pre diastolický TK. Cieľový tlak dosiahlo 21,4 % pacientov v skupine placebo a 43,5 % pacientov v skupine aktívnej liečby. Rozdiel poklesu tlaku medzi skupinami bol signifikantný (p < 0,001). Aktívna liečba znížila celkový ročný výskyt CMP z 13,7 na 7,9 na 1 000 pacientov (zníženie o 42 %, p = 0,003). Výskyt nefatálnej CMP poklesol vplyvom liečby o 44 % (p = 0,007). V skupine aktívnej liečby poklesol výskyt všetkých kardiálnych príhod vrátane náhleho úmrtia o 26 % (p = 0,03). Výskyt nefatálnych srdcových príhod v tejto skupine poklesol o 33 % (p = 0,03) a fatálnych i nefatálnych kardiovaskulárnych príhod o 31 % (p < 0,001). Aktívna liečba znížila výskyt všetkých cerebrovaskulárnych príhod o 34 % (p = 0,006). V skupine aktívnej liečby bola kardiovaskulárna mortalita nižšia ako v skupine placebo (-27 %, p = 0,07). Štúdia ukázala, že u starších pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou liečba založená na nitrendipíne znižuje výskyt kardiovaskulárnych komplikácií. Liečenie 1 000 pacientov počas 5 rokov týmto typom antihypertenzívnej liečby zabráni vzniku 29 CMP alebo 53 závažných kardiovaskulárnych príhod.

Vzhľadom na zistenie, že riziko CMP kleslo v aktívne liečenej skupine signifikantne o 42 % v porovnaní s placebom a výskyt kardiovaskulárnych príhod sa znížil o 31 %, táto dvojito zaslepená fáza sa predčasne ukončila a nasledovala otvorená fáza (trvajúca v priemere 4 roky Syst-Eur 2), v ktorej všetci pacienti dostávali aktívnu liečbu. Výsledky ukázali, že v skupine liečenej od začiatku nitrendipínom pretrvávalo znížené riziko iktov a výskyt všetkých kardiovaskulárnych príhod zostal významne znížený až do konca sledovania. Výskyt CMP a kardiovaskulárnych



príhód v skupine liečenej aktívne od začiatku poklesol v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa liečba začala oneskorene – výskyt CMP o 28 % ($p = 0,01$) a kardiovaskulárnych príhód o 15 % ($p = 0,03$). Teda 6-ročné sledovanie ukázalo, že okamžité nasadenie liečby založenej na nitrendipíne zabráni (v porovnaní s 2 rokmi oneskoreného nasadenia tejto liečby) pri 1 000 pacientoch vzniku 17 CMP a 25 závažných kardiovaskulárnych príhód. Tieto výsledky ukázali, že u starších pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou je vhodné začať liečbu nitrendipínom čo najskôr. Tolerancia nitrendipínu aj pri dlhodobom podávaní bola veľmi dobrá, porovnateľná s placebom.

PREVENCIA DEMENCIÍ

Jeden z projektov štúdie Syst-Eur bol zameraný na výskyt demencie. Jej výskyt sa sledoval pomocou štandardných dotazníkov, tzv. *Mini Mental State Examination*. Pacienti s podozrením na demenciu podľa tohto testu boli vyšetrení podrobnejšie (vrátane CT mozgu). Počas dvojito zaslepenej fázy vzniklo 32 nových prípadov demencie (23 sa diagnostikovalo ako Alzheimerova demencia, 2 ako vaskulárna a 7 ako zmiešaná demencia). Z týchto 32 prípadov vzniklo 21 v kontrolnej skupine a 11 v skupine nitrendipínu – liečba týmto kalciovým blokátorom počas zaslepenej fázy štúdie významne znížila (v porovnaní s kontrolou) výskyt demencie o 57 % ($p = 0,048$). Na konci otvorenej fázy pretrvával signifikantne nižší výskyt demencií v skupine nitrendipínu (o 55 %), pričom poklesol výskyt Alzheimerovej choroby i vaskulárnej demencie. Analýza ukázala, že liečba nitrendipínom u 1 000 starších pacientov s hypertenziou počas 5 rokov môže zabrániť vzniku 20 prípadov demencie.

AKÝMI MECHANIZMAMI ZABRAŇUJE NITRENDIPÍN VZNIKU DEMENCIE

Výsledky štúdie Syst-Eur dokázali, že nitrendipín znižuje výskyt CMP, vaskulárnej demencie i Alzheimerovej choroby. Zdá sa, že ovplyvnenie zníženia výskytu Alzheimerovej choroby nezávisí len od samotného zníženia krvného tlaku, a dihydropyridínové kalciové blokátory vrátane nitrendipínu pôsobia užitočne i s ďalšími špecifickými mechanizmami. Na rozdiel od väčšiny ostatných antihypertenzív prechádzajú hematoencefalickou bariérou a viažu sa predovšetkým v oblasti kortexu, thalamu a hippokampu, teda v miestach najčastejšie postihnutých pri Alzheimerovej chorobe a prostredníctvom priamej interakcie s receptormi NMDA (N-methyl-D-aspartát), ktoré sú spojené s kalciovými kanálmi, zabráňujú vstupu vápnika do nervových buniek. Kumulácie vápnika v neurónoch, ktorá s vekom stúpa a môže byť spúšťačím mechanizmom degeneratívnych procesov nervového tkaniva. Ďalší užitočný účinok nitrendipínu môže byť sprostredkovaný reakciou mozgového cievneho systému. U pacientov po cievnej mozgovej príhode sa skúmal vplyv nitrendipínu na cerebrovaskulárny prietok. Priemerná hodnota systolického TK poklesla, ale pritom krvný prietok v postischemickej i v zdravej hemisfére vzrástol. Aj tento účinok môže byť podkladom pre priaznivé účinky nitrendipínu v prevencii demencií.

NITRENDIPÍN JE ÚČINNÝ V PRIMÁRNEJ PREVENCII DEMENCIÍ

Úloha antihypertenzív v prevencii demencií sa skúmala aj pri iných antihypertenzívach, ale len v sekundárnej prevencii, ako napr. v štúdií



PROGRESS, v ktorej spôsobila liečba perindoprilom, príp. indapamidom u pacientov s priemerným vekom 64 rokov s CMP alebo tranzitórnu ischemickou poruchou v anamnéze, pokles kompozitného ukazovateľa rizika demencie a rekurentnej CMP o 34 %, riziko kognitívneho poklesu s rekurentnou CMP pokleslo o 45 %. Ak ide o účinnosť antihypertenzív v primárnej prevencii demencií, účinnosťsa preukázala podľa kritérií EBM (*Evidence-Based Medicine*) len pri nitrendipíne, ako o tom svedčia výsledky štúdie Syst-Eur, v ktorej nitrendipín znížil výskyt demencie o viac ako 50 %. Nitrendipín na rozdiel od mnohých iných antihypertenzív prechádza hematoencefalickou bariérou, zlepšuje cerebrovaskulárny prietok. Viaže sa v CNS a interakciou s receptormi NMDA zabráňuje kumulácii vápnika v neurónoch, teda procesu, ktorý sa považuje za spúšťač mechanizmu degeneratívnych procesov v CNS.

ZÁVER

Nitrendipín je účinné a bezpečné antihypertenzívum zo skupiny dihydropyridínových kalciových blokátorov, ktorého účinnosť v znižovaní výskytu kardiovaskulárnych príhód a aj v prevencii vzniku demencií sa preukázala na základe medicíny založenej na dôkazoch. Preto je liečba nitrendipínom výhodná u starších pacientov so systolickou hypertenziou; práve títo pacienti sú vznikom kardiovaskulárnych príhód i demenciami zvlášť ohrození.

LITERATÚRA

- Filipovský J, Doležal T, Píkrýl R. Nitrendipin. *Farmakoterapie* 2008;4:373-380.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-2052.
- Poon IO. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2008;28:366-375.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe trial. *J Hypertens* 2004;22:847-857.

Ďalšia literatúra u autora.

Lusopress®

nitrendipinum

Znižuje patologicky zvýšený arteriálny krvný tlak

NITRENDIPINUM v klinických štúdiách



Medicína založená
na dôkazoch



NCMP*^{2,3,6}

-42%

Demencia³

-55%



Fatálne a nefatálne
kardiovaskulárne príhody^{2,6}

-26%



Relatívne riziko proteínúrie⁷

-33%

*NCMP=náhle cievne mozgové príhody

Citácie: 1) ESC and ESH guidelines for management of hypertension, EHJAA, 6/2007, 2) Staessen J.A. et al, Lancet 1997; 350:757-764, 3) Forette F. et al, Arch Int Med, 2002, 162, 2046-2052, 4) Staessen J.A. et al, Journal of Hypertension 2004, 22:847-857, 5) Scholze J.E., Herz, 2003, 28(8):754-63, 6) Tuomilehto J. et al, N Engl J Med, 1999;340:677-84, 7) Voyaki S.M. et al, J Hypertens 2001;19:511-519

Lusopress® Kvalitatívne zloženie: 1 tableta obsahuje nitrendipín 20 mg. Terapeutické indikácie: arteriálna hypertenzia u dospelých pacientov. Dávkovanie a spôsob podávania: 1 tableta 1 krát denne ráno, alebo ½ tablety 2 krát denne ráno a večer (celkovo 20 mg nitrendipínu denne). Kontraindikácie: známa precitlivosť na liek, kardiovaskulárny šok, závažná stenóza aortálnej a subaortálnej chlopne, akútny srdcový infarkt (prvé štyri týždne), nestabilná angina pectoris, tehotenstvo a dojčenie. Osobitné upozornenia: u pacientov s dekompenzovaným srdcovým zlyhaním, s poruchami pečene, obličiek a s glaukómom je potrebná opatrnosť a starostlivé monitorovanie. Vzhľadom na to, že je popísané aj zvýšenie hladín alkalických fosfatáz, odporúča sa pravidelná kontrola pečeňových funkcií, ak je to potrebné aj prerušenie liečby. Liekové interakcie: β-blokátory a iné antihypertenzíva, α-adrenergéne blokátory, antiarytmiká, diuretiká, myorelaxanciá, cimetidín, ranitidín, digoxín, rifampicín, grepový džús. Teoreticky možné interakcie: fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ketonazol, itrakonazol, flukonazol, kyselina valproová, erytromycín, ritonavir, indinavir, nefinavir, sarquinavir. Dokázané neexistujúce interakcie: enalapril, midazolam. Používanie v gravidite a počas laktácie: v gravidite a počas laktácie je aplikácia nitrendipínu kontraindikovaná. Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje: počas terapie sa môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce účinky (bolesť hlavy, závraty), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Platí to hlavne na začiatku liečby, pri modifikácii liečby alebo po požití alkoholu. Nežiaduce účinky: Frekvencia výskytu ≥ 10%: bolesti hlavy. Frekvencia výskytu ≥ 1% < 10%: slabosť, vazodilatácia, nauzea, periférne opuchy a závraty, palpácie. Frekvencia výskytu ≥ 0,1% < 1%: tachykardia, bolesť na hrudi, hypotenzia, bolesti žalúdka, zápcha, hnačka, dyspepsia, vracanie, bolesť svalov, tras, nervozita, závraty, dyspnoe, svrbenie, raš, poruchy videnia, zvýšená frekvencia močenia, abnormálne hodnoty testov funkcie pečene. Frekvencia výskytu ≥ 0,001%: hyperplázia dasien, leukopénia, agranulocytóza, gynekomastia. Veľkosť balenia: 28 tabliet s deliacou ryhou. Spôsob výdaja lieku: na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku oboznáňte sa, prosím, s úplnou informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Posledná revízia textu: august 2008. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A., Milano, Taliansko Dátum výroby materiálu: 01/2012.

KOMBINOVANÁ FLEBOTROMBOEMBOLOPROFYLAXIA (PREVENCIA VÉNOVEJ TROMBOEMBÓLIE) V LEKÁRSKEJ KLINICKEJ PRAXI

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

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

Parenterálne prípravky heparínu a orálne kumarínové antikoagulanty sú v súčasnosti štandardnými antitrombotickými liekmi na prevenciu a liečbu vénovej tromboembólie (VTE). Ukázalo sa, že nefrakcionovaný heparín, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou a fondaparín sú účinné a bezpečne znižujú riziko vénovej tromboembólie. Napriek uspokojivej účinnosti majú tieto lieky aj mnohé obmedzenia, ktoré sú ešte zreteľnejšie s rozširujúcimi sa indikáciami pre primárnu tromboprophylaxiu (PTP), a najmä pre neohraničenú, prípadne celoživotnú sekundárnu tromboprophylaxiu (STP). Preto v súčasnosti narastá potreba nových účinnejších a pritom bezpečných liekov so špecifickým antitrombotickým účinkom, možnosťou perorálneho užívania, pohodlným dávkovaním a bez nutnosti monitorovania. Dokument Sekcie angiologov SLK zdôrazňuje nevyhnutnosť kombinovanej kineziomechano-farmako-flebotromboemboloprofylaxie v klinickej praxi.

ÚVOD

Trombóza je intravitálne zrážanie krvi v cievach alebo v srdci. Angiotrombóza, ktorá vzniká v žilách, je **žilová trombóza (vénová trombóza; flebotrombóza)**, pri uvoľnení trombu a jeho pohybe cievny systémom (najčastejšie embólia do pľúcnych ciev) sa táto cievna choroba označuje správnejšie ako **vénová tromboembólia (VTE)** alebo **vénová tromboembolická choroba (VTECH)**^{1,2,4} a stále patrí k hlavným príčinám vysokej vaskulárnej morbidity a mortality – angiopandémia tretieho milénia.¹

ETIOPATOGENÉZA VÉNOVEJ TROMBOEMBÓLIE (VTE)

Z etiopatogenetického hľadiska je vénová tromboembólia komplexným multifaktoriálnym procesom, pri ktorom sa zúčastňuje obvykle viac priamych i nepriamych predisponujúcich (rizikových) faktorov. **Priame (hlavné) predisponujúce faktory trombózy** formuloval už v r. 1856 Virchow a sú známe ako Virchowova triáda: poruchy hemokoagulácie (trombofilné stavy); vaskulárne poškodenie (vrátane endotelovej dysfunkcie); spomalenie krvného prúdu, stáza (hemoreologické vlastnosti). **K nepriamym (vedľajším) rizikovým protrombotickým faktorom** patrí: vyšší vek, nadhmotnosť až obezita, gravidita, užívanie hormonálnej antikoncepcie, trauma (prípadne aj so sádrovou či inou fixáciou), chirurgické výkony, malígne nádorové choroby, srdcové zlyhávanie (kardiálna insuficiencia), metabolický syndróm, edémové stavy, chronická vénová choroba dolných končatín a i.^{1,2,3,4} Ďalšie všeobecné delenie rizikových faktorov tromboembólie je delenie na vrodené a získané rizikové faktory, často sa uplatňujú v rôznych kombináciách. Väčšina symptomatických tromboembolických príhod (50 – 70 %) a fatálnych pľúcnych embólií (70 – 80 %) sa vyskytuje u pacientov s vnútornými chorobami.^{2,3} Hospitalizácia pre akútnu vnútornú chorobu je nezávisle spojená približne s 8-násobným zvýšením relatívneho rizika VTE a predstavuje takmer štvrtinu všetkých VTE príhod v celej populácii.³

U pacientov s vnútornými chorobami sa objavili aj iné klasifikácie rizikových faktorov VTE, napríklad podľa Turpieho (2007): rizikové faktory špecifické pre pacienta a rizikové faktory súvisiace s chorobami.⁵ Rizikové faktory pre profylaxiu VTE u pacientov s vnútornými chorobami rozdeľuje Cohen a spol.⁶ na tri skupiny (tab. 1). Klinickú pravdepodobnosť VTE možno určiť viacerými spôsobmi, napr. podľa skóre Wellsa a spol., novšie podľa revidovaného „Ženevského skóre“ (Geneva score)⁷ (tab. 2). Riziko vzniku VTE sa dá významne znížiť vhodnou tromboprophylaxiou.

KOMPLEXNÁ KLINICKO-ETIOLOGICKO-ANATOMICKO-PATOFYZIOLOGICKÁ DIAGNÓZA VTE

Treba dôrazne upozorniť, že pre diagnózu vénovej tromboembólie je nenahraditeľné základné anamnestické a fyzikálne vyšetrenie, vrátane fyzikálnych angiologických testov, kým ultrasonografické, pletyzmografické a ďalšie prístrojové vyšetrenia a D-diméry i ďalšie laboratórne vyšetrenia sú pomocné (!) vyšetrovacie metódy.^{1,14} Rýchla a presná diagnóza musí mať vždy nielen klinický, ale aj etiologický, anatomický a patofyziológický komponent.^{1,17}

KLASICKÉ VÉNOVÉ ANTITROMBOTICKÉ LIEKY

Vénová tromboprophylaxia (flebotromboemboloprofylaxia) štandardnými (klasickými) antitrombotickými liekmi, konkrétne nízkymi dávkami nefrakcionovaného heparínu (*low dosed unfractionated heparin, LDUH*), heparíni s nízkou molekulovou hmotnosťou (*low molecular weight heparins, LMWH*), ale aj *fondaparínom* a *kumarínovými derivátmi (warfarínom)* znižuje riziko asymptomatickej a symptomatickej VTE prinajmenšom o 50 % u širokého spektra pacientov s vnútornými chorobami v porovnaní s pacientmi bez tromboprophylaxie (tab. 3). U všetkých pacientov s vnútornými chorobami sa musí rutinne posúdiť riziko VTE! Na základe mnohých klinických štúdií boli vypracované viacerými autoritami odporúčania na prevenciu a liečbu VTE, z nich najdôležitejšie sú americké a európske odporúčania.

Podľa amerických odporúčaní konferencie *American College of Chest Physicians (ACCP)*^{2,3} u tých pacientov, ktorí boli hospitalizovaní pre zlyhávanie srdca alebo závažnú respiračnú chorobu, alebo sú imobilní a majú jeden alebo viac ďalších rizikových faktorov (vrátane aktívnej zhubnej nádorovej choroby, predchádzajúcej VTE, sepsy, akútnej choroby nervového systému alebo zápalovej črevnej choroby), odporúča sa profylaxia LDUH alebo LMWH (tab. 3).

Podľa európskych odporúčaní *International Consensus Statement* viacerých odborných spoločností, vrátane *Medzinárodnej Angiologickej Únie (International Union of Angiology – IUA)*⁴ sa má uvažovať o tromboprophylaxii (LDUH 5000 IU 3-krát denne s.c. alebo LMWH 1-krát denne s.c.) (tab. 3), zvlášť u pacientov vo veku nad 40 rokov s akútnou vnútornou chorobou a/alebo zníženou pohyblivosťou pri jednej z nasledovných chorôb: akútne zlyhanie srdca; respiračná choroba; aktívny zhubný nádor vyžadujúci liečbu; akútna infekčná choroba vrátane ťažkej infekcie a sepsy; reumatická choroba; ischemická mozgová príhoda alebo akútny infarkt myokardu. Tromboprophylaxiu by mali mať aj pacienti s akútnou vnútornou chorobou so zníženou pohyblivosťou a naj-

LAWARIN® je warfarín

WARFARINUM NATRICUM CLATHRATUM



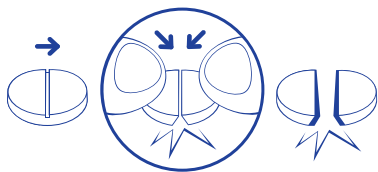
výhoda – balenie v blistri



100 tabliet po 2 mg a 5 mg



jednoduché polenie



LAWARIN® 2, LAWARIN® 5

Zloženie: Warfarínium natriicum clathratum 2,17 mg zodpovedá warfarínium natriicum 2 mg v 1 tablete. Warfarínium natriicum clathratum 5,40 mg zodpovedá warfarínium natriicum 5 mg v 1 tablete. **Indikačná skupina:** Antikoagulanty, antagonistu vitamínu K. **Indikácie:** Terapia a prevencia hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embolizácie; sekundárna prevencia infarktu myokardu a prevencia trombo-embolických komplikácií (porážka alebo systémová embolizácia) po infarkte myokardu; prevencia trombo-embolických komplikácií u pacientov s fibriláciou predsieni, s ochorením srdcových chlopní alebo s náhradami srdcových chlopní; liečba a prevencia tranzitných ischemických príhod (TIA) a porážky. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na warfarín alebo pomocné látky; gravidita; hemoragická diatéza (von Willebrandova choroba, hemofília, trombocytopenia, poruchy funkcie krvných doštičiek); ťažká porucha funkcie pečene, cirhóza pečene; neličená alebo nekontrolovaná hypertenzia; nedávno prekonané intrakraniálne krvácanie, alebo predispozícia k nemu, ako sú aneurizmy mozgových artérií; poruchy rovnováhy; operácia CNS alebo očí; predispozícia ku krvácaniu do tráviaceho (GIT) a uropektického traktu, napríklad krvácanie do GIT v anamnéze, divertikulóza, alebo malignity; infekčná endokarditída alebo perikardiálny výpotok; demencie, psychózy, alkoholizmus a iné stavy s nízkou compliance, kedy sa nedá zaručiť bezpečnosť antikoagulačnej terapie. **Nežiaduce účinky:** Krvácavé komplikácie, nauzea, vracanie, hnačka, kumarínová nekróza, syndróm purpurových prstov, reverzibilné zvýšenie pečeňových enzýmov, cholestatická hepatitída, alergické reakcie (väčšinou kožná vyrážka). **Interakcie:** Účinok warfarínu zosilňujú: kyselina acetylsalicylová, allopurinol, amiodarón, azapropazón, azitromycín, bezafibrát, celekoxib, cefamandol, cefalexín, cefmenoxim, cefmetazol, cefuroxim, cimetidín, ciprofloxacín, cyklofosfamid, dextropropoxyfén, digoxín, disulfiram, erytromycín, etopozid, fenofibrát, fenylbutazón, feprazón, flukonazol, fluorouracil, flutamid, fluvastín, gemfibrozil, grepafloxacín, chinín, chinidín, chloralhydrát, indometacín, interferón alfa a beta, ifosfamid, intrakonazol, karboxyuridín, ketokonazol, klaritromycín, klofibrát, kodeín, kyselina nalidixová, kyselina tienolová, lovastatín, metolazón, metotrexát, metronidazol, mikonazol (aj v gélovej forme), moxalátam, norfloxacín, ofloxacín, omeprazol, oxyfenbutazón, paracetamol (prejaví sa po 1 až 2 týždňoch súčasného používania), piroxicam, proguanil, propafenón, propranolol, roxitromycín, simvastatín, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprim, sulfafenazol, sulfonolur, sulindac, steroidné hormóny (anabolické a androgénne), tamoxifén, tegafur, tetracyklín, tolentín, trastuzumab, troglitazón, tyroxín, vakcína proti chripke, vitamín A, vitamín E, zafirlukast, niektoré látky rastlinného pôvodu (napr. ženšen, ľubovník bodkovaný). Účinok warfarínu zoslabujú: azatioprin, barbituráty, cyklosporín, dikloxacilín, disopyramid, grizeofulvín, tenobarbital, chlórdiazepoxid, chlortalidón, izoniazid, karbamazepín, kloxacilín, merkaptopurin, mesalazín, milotan, nafcilín, primidón, rifampicín, rofekoxib, valporát sodný, spironolaktón, trazodón, vitamín C, niektoré látky rastlinného pôvodu (napr. ženšen, ľubovník bodkovaný). **Prijem potravy** s obsahom vitamínu K musí byť počas terapie warfarínom čo najkonštantnejší. **Gravidita a laktácia:** Počas 6. – 12. týždňa gravidity a za druhou polovicou tretieho trimestra je warfarín kontraindikovaný. V iných štádiách tehotenstva sa musí zvážiť riziko pre plod v porovnaní s rizikom pre matku aj plod, ak sa terapia nepodá. Antikoagulačná liečba počas gravidity sa musí plánovať individuálne a pod dohľadom skúseného špecialistu. Do materského mlieka sa warfarín nevylučuje a môže sa v priebehu laktácie užívať. **Upozornenie:** Opatrnosť je potrebná u starších pacientov, pri hypertyreóze, hypothyreóze, nedostatočnosti pečenej funkcie, horúčkovitých ochoreniach, dekompenzovanej srdcovej nedostatočnosti, renálnej insuficiencii a nefrotickom syndróme. Vo všetkých takýchto situáciách sa musí klinický stav pacienta a hodnoty INR starostlivo sledovať. **Dávkovanie:** Dávkovanie je individuálne podľa protrombinového času. Pacienti s priemernou hmotnosťou (70 kg) a jedincom s hodnotou INR pred liečbou pod 1,2 sa podáva počas troch dní po sebe dávka 10 mg warfarínu denne. Ďalej sa dávkovanie spraví podľa výsledku INR, ktorý sa kontroluje na štvrtý deň. Optimálne hodnoty INR sa pohybujú podľa závažnosti stavu v rozsahu 2,0–3,5. **Balenie:** 50 a 100 tabliet po 2 mg alebo 5 mg. **Dátum poslednej revízie textu:** Marec 2010.

S podrobnejšími údajmi a zoznamom s súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). Liek je viazaný na lekárske predpis.

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



menej jedným z nasledovných rizikových faktorov: anamnéza VTE; zhubný nádor; vek nad 75 rokov.⁴

V ostatných Odporúčaniach Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) o diagnóze a manažmente akútnej pľúcnej embólie⁹ z nepochopiteľných dôvodov úplne chýba prevencia vénovej tromboembólie (VTE). Efektívna prevencia hĺbkovej vénovej trombózy (HVT) je totiž najúčinnější spôsob prevencie pľúcnej embólie (PE). Bez trombózy nie je tromboembólia!

Na klasickú trombotromboprolaxiu možno použiť aj prvý biosyntetický selektívny parenterálny nepriamy inhibítor faktora Xa, pentasacharid, registrovaný pre klinické použitie v r. 2001 – *fondaparinux* (Arixtra®) v dávke 2,5 mg 1x denne s.c.^{8,9} (tab. 3).

Kumarínové deriváty, najmä *warfarín* (tab. 3) sú zatiaľ jediné účinné perorálne antikoagulanty so širokou škálou indikácií klasickej trombotromboprolaxie, ktoré sa v Severnej Amerike na rozdiel od Európy intenzívne používajú aj v prevencii VTE po veľkých ortopedických operáciách.^{2,3} K ich hlavným limitáciám patrí úzke terapeutické rozpätie a nepredvídateľný antikoagulačný efekt súvisiaci s vplyvom výživových faktorov, funkciami pečene, liekovými interakciami a aj s geneticky podmienenými rozdielmi v citlivosti na warfarín. Tieto faktory môžu zvyšovať riziko krvácania, preto si liečba kumarínmi vyžaduje precízne monitorovanie a adjustáciu dávok.

NOVÉ VÉNOVÉ ANTITROMBOTICKÉ LIEKY

Flebotromboemboloprolaxia novšími vénovými antitrombotikami sa opiera o najnovšie poznatky v regulácii angiohemostázy. Cieľom vývoja nových antitrombotík je obísť liminácie a riziká klasickej antitrombotík.^{3,4} Vďaka technologickému pokroku je dnes možné ovplyvniť takmer každý stupeň angiohemostázy. Ako ideálny cieľ pre zásah nových antitrombotík sa javí najmä faktor IIa a faktor Xa.^{12,13} Nové vénové antitrombotiká by mali spĺňať tieto požiadavky: predvídateľný účinok; vyššiu bezpečnosť, najmä pri dlhotrvajúcom užívaní; nižšie riziko krvácania; perorálnu aplikáciu; jednoduché dávkovanie bez potreby monitorovania, a v konečnom dôsledku by mali znížiť reziduálny výskyt VTE.¹⁰⁻²⁴

Nepriamy parenterálny inhibítor faktora Xa – *fondaparinux* (Arixtra®) sa v najnovších schémach zaraďuje už do skupiny klasickej antitrombotík (tab. 3). Fondaparinux inhibuje faktor Xa prostredníctvom väzby na antitrombín. Vývoj pokračuje biotinylovanou verziou *idraparinux-SSR126517E*.

Priame parenterálne inhibítory faktora Xa: *DX-9065a*, *otamixaban* (*XRP0673*). Očakávajú sa výsledky II. a III. fázy klinických skúšok.

Priame perorálne inhibítory faktora Xa ukazujú, že inhibícia faktora Xa je kritickým miestom antitrombotickej stratégie. *Rivaroxaban* (Xarelto®) je prvým registrovaným liekom z tejto skupiny (10 mg tbl. raz denne), zatiaľ schválený na prevenciu VTE len pri nahradení bedrového a kolenného kĺbu.^{8,10} Vo vývoji sú ďalej *apixaban*, *razaxaban*, *betrixaban*, *LY-5177717*, *YM150* a *DU-176b*.

Predstaviteľom nepriamych perorálnych inhibítorov trombínu je *odiparcil*, ktorý inhibuje trombín prostredníctvom uvoľnenia chondroitínu a dermatan sulfátu, ktoré aktivujú antitrombín a heparín-kofaktor II.

Priame parenterálne inhibítory trombínu: *lepirudin* je rekombinantný hirudin, oficiálne registrovaný pre prevenciu a liečbu heparinom indukovanej trombocytopenie (HIT); *bivalirudin* je syntetický analóg hirudínu; *argatroban* je v USA registrovaný pre antitrombotickú liečbu pri HIT, v Japonsku aj pre artériové trombózy.

Priame perorálne inhibítory trombínu: *ximelgatran* bol prvým orálnym inhibítorom trombínu, hepatotoxicita viedla k jeho stiahnutiu z používania; *dabigatran etexilát* (Pradaxa®) je reverzibilný orálny priamy inhibítor trombínu druhej generácie, ktorý nevyžaduje monitorovanie. Bol registrovaný v krajinách EÚ začiatkom r. 2008 na prevenciu VTE pri

artroplastikách bedrových a kolenných kĺbov, v súčasnosti i na prevenciu VTE a na prevenciu akútnych tromboembolických cerebrovaskulárnych príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsieni.¹⁵⁻²⁴

V širšom zmysle slova, i keď nepriamo, brzdia aktiváciu faktora Xa aj látky inhibujúce predchádzajúce stupne koagulačnej kaskády.

Tabuľka 1. Rizikové faktory pre profylaxiu vénovej tromboembólie u pacientov s vnútornými chorobami podľa Cohena spol.⁶.

Na základe dôkazov (evidence based)	Na základe dohody (consensus based)	Faktory na úvahu
choroby obehového systému	zápalové choroby s imobilnosťou	dĺžka profylaxie
infekčné choroby	nešpecifické zápaly čreva	renálna insuficiencia
aktívne a liečené nádorové choroby	imobilnosť dlhšia ako 3 dni	chirurgické krvácanie
pľúcne choroby	vek vyšší ako 70 rokov	pokročilé pridružené choroby
reumatické choroby	chronická vénová choroba DK	vysoké riziko smrti a kompl.
nervové choroby	dehydratácia	pridružené podávanie antitrombotických liekov
	obezita	pridružené choroby s krvácaním
	gravidita//puerpérium	
	hormonálna liečba	
	nefrotický syndróm	
	trombofília, trombocytóza	

KOMBINOVANÁ KINEZIO-MECHANO-FARMAKO-FLEBOTROMBOEMBOLOPROFLAXIA

Okrem farmakotrombotromboprolaxie treba v rámci komplexnej prevencie a liečby VTE vždy používať aj **kineziotrombotromboprolaxiu a mechanotrombotromboprolaxiu**.^{1,17,18} **Možno hovoriť o kinezio-mechano-farmakotrombotromboprolaxii triáde.**

Správne vykonávanú **kineziotrombotromboprolaxiu**, zameranú na pravidelnú aktiváciu fascio-svalovo-vénovej pumpy („periférneho cievného srdca“), treba považovať za najracionálnejšiu, najlacnejšiu i najbezpečnejšiu antitrombotickú postup. Ak nie je možná aktívna kinezioprevencia, nevyhnutná je včasná a účinná pasívna kinezioprevencia a polohovanie.^{1,17,18}

Mechanotrombotromboprolaxia kompresívnymi obväzmi, kompresívnymi pančuchami a intermitentnou pneumatickou kompresiou je žiaľ podceňovaná a zanedbávaná, nielen zo strany pacientov, ale aj zo strany lekárov. Pritom všetky súčasné objektívne poznatky jasne ukazujú, že kompresívna terapia musí byť esenciálnou súčasťou internisticko-angiologického manažmentu flebotromboembólie a jej vynechanie sa považuje za postup „non lege artis“.^{1,15,17,18,19}

Trvanie flebotrombotromboprolaxie u pacientov s vnútornými chorobami je v súčasnosti jednou z najdiskutovanejších aktuálnych medicínskych otázok. Výsledky štúdie EXCLAIM ukázali, že u pacientov s akútnymi vnútornými chorobami spojenými s imobilizáciou protrahovaná trombotromboprolaxia LMWH podávaná po 10. dňoch hospitalizácie ešte ďalších 28 (± 4) dní ambulantnou formou vedie k ďalšiemu zníženiu rizika VTE (obdobne ako po chirurgických výkonoch).¹⁶ Prerušenie trombotromboprolaxie u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením je možné iba vtedy, ak sa malígna choroba nepovažuje za aktívnu.

Napriek tomu, že potreba a priaznivé účinky vénovej trombotromboprolaxie v rizikových situáciách sú dobre známe, reálny stav v klinickej praxi je stále doteraz neuspokojivý.

ZÁVER

Kombinovaná flebotromboemboloprofylaxia je účinná, bezpečná a ekonomicky výhodná a treba urobiť všetko pre to, aby sa v rizikových skupinách pacientov stala rutinným postupom. Účinnosť implikuje nielen samotnú život ohrozujúcu vénovú tromboembóliu, ale aj jej komplikácie a následky, vrátane sekundárnej posttrombotickej formy chronickej vénovej choroby dolných končatín („postflebotrombotického syndrómu“) i chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie.

Tabuľka 2. Klinická pravdepodobnosť vénovej tromboembólie – Geneva skóre⁷

PARAMETER	BODY
Predisponujúce faktory	
Vek nad 60 rokov	+ 1
Predchádzajúca vénová trombóza (VT) alebo pľúcna embólia (PE)	+ 3
Operácia alebo fraktúra v poslednom mesiaci	+2
Aktívna malignita	+ 2
Subjektívne prejavy (symptómy)	
Jednostranná bolesť dolnej končatiny	+ 3
Hemoptýza	+ 2
Objektívne klinické prejavy (znaky)	
Pulzová frekvencia: 75 – 94 za minútu	+ 3
95 a viac za minútu	+ 5
Palpačná bolestivosť a jednostranný edém dolnej končatiny	+ 1

Hodnotenie Geneva skóre:

Nízka pravdepodobnosť VTE	0 – 3 body
Stredná pravdepodobnosť VTE	4 – 10 bodov
Vysoká pravdepodobnosť VTE	11 a viac bodov

Tabuľka 3 Prevencia VTE klasickými antitrombotickými liekmi v internej medicíne

Liek	Názov	Druh	Indikácia	Dávkovanie
heparín	Heparín	UH	akútne vnútorné choroby	5000 IU 2 – 3 x denne s.c.
enoxaparín	Clexane	LMWH	akútne vnútorné choroby	40 mg 1x denne s.c.
dalteparín	Fragmin	LMWH	akútne vnútorné choroby	5000 IU 1x denne s.c.
nadroparín	Fraxiparine	LMWH	vyšokorizikóvi pacienti;	0,4 ml (3800 IU) /45 – 70kg
			hospitalizovaní na JIS	0,6 ml (5700 IU) /71 – 110
fondaparínux	Arixtra	i.f. Xa	akútne vnútorné choroby	2,5 mg 1x denne s.c.
warfarín	Lawarín Warfarín	kumarín	ca prsníka–chemoterapia	p.o. podľa INR

LITERATÚRA

- Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby. 2. vyd. Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK. Bratislava. 2001: 268. ISBN 80-223-1608-3.
- The seventh American College of Chest Physicians (ACCP) conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. From evidence to application. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 1S-696S.
- Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 67S-968S.
- Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006; 25 (2): 101-161.
- Turpie AG. Extended duration of thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: optimizing therapy? J Thromb Haemost 2007; 5 (1): 5-11.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus J et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. Thromb Haemost 2005; 94 (4): 750-759.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 144 (3): 165-171.
- Welzel D., Hull R., Fareed J. Prophylaxis of venous thromboembolism: low molecular weight heparin compared to the selective anticoagulants rivaroxaban, dabigatran and fondaparinux. Int Angiol 2011; 30 (3): 199-211.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. for ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. Br Med J 2006; 332 (7537): 325-329.
- Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MEGELLAN study protocol. J Thromb Thromb 2011; 31 (4): 407-416.
- Remková A. Prevencia vénovej tromboembólie v internej medicíne, v chirurgických disciplínach (vo všeobecnej chirurgii a pri operačných výkonoch v ortopedii) a v gravidite. Kardiolog prax 2011; 9 (4): 164-172.
- Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? J Thromb Haemost 2007; 5 (Suppl 1): 60-64.
- Weitz JI. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? J Thromb Haemost 2007; 5 (Suppl 1): 65-67.
- Grüne S, Orlik J, Von Korn H. Clinical signs in the diagnosis of deep vein thrombosis. Int Angiol 2011; 30 (1): 64-70.
- Kakkos SK, Caprini JA., Geroulakos G. Can combined (mechanical and pharmacological) modalities prevent fatal VTE? Int Angiol 2011; 30 (2): 115-122.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. Ann Intern Med 2010; 153 (1): 8-18.
- Gavorník P. Cestovná trombóza a varixy. Interní Med. 2008; 10 (5): 219-223.
- Gavorník P. Kompresívna terapia v prevencii a liečbe chorôb vénového a lymfového cievneho systému dolných končatín. Gen angiol 2002; 2 (2): 83-87.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29 (18): 2276-2315. doi:10.1093/eurheartj/ehn310
- Vaughan-Shaw PG, Cannon C. Venous thromboembolism prevention in medical patients: a framework for improving practice. Phlebology 2011; 26 (2): 62-68.
- Knepper J, Ramacciotti E, Wakefield TW. Novel anticoagulants: a discussion of clinical use in the treatment and prevention of venous thromboembolism. Phlebology 2011; 26 (1): 3-7.
- Becattini C, Lignani A, Masotti L et al. D-Dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. J Thromb Thromb 2012; 33 (1): 48-57.
- Dasari TW, Pappy R, Hennebry TA. Pharmacomechanical Thrombolysis of Acute and Chronic Symptomatic Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review of Literature. Angiology 2012; 63 (2): 138-145.
- Kei A, Florentin M, Elisaf MS et al. Anticoagulant drugs: what is new? Int Angiol 2011; 30 (4): 299-320.

SITAGLIPTÍN A RIZIKO PANKREATITÍDY: POROVNANIE S INÝMI ANTIDIABETIKAMI

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

Sitagliptín je predstaviteľom skupiny perorálnych antidiabetík, založených na inkretínovom princípe. Inkretíny sú hormóny secernované črevnými bunkami, ktoré regulujú homeostázu glukózy. Na liečbu diabetu je najdôležitejším inkretínom glukagón-like peptid 1 (GLP-1), ktorý zvyšuje citlivosť beta-buniek pankreasu, zlepšuje kvalitu i kvantitu sekrécie inzulínu a znižuje sekréciu glukagónu. Tento peptid je degradovaný enzýmom dipeptidylpeptidázou IV (DPP-IV).

CHARAKTERISTIKA SITAGLIPTÍNU

Látky, ktoré blokujú aktívne miesto tohto enzýmu, sa označujú ako inhibítory LDPP-IV (gliptíny)¹. Do tejto skupiny patrí aj sitagliptín. Účinok sitagliptínu je založený na predĺžení biologického polčasu GLP-1 inhibíciou jeho degradácie. Výsledkom je stimulácia inzulínovej sekrécie a inhibícia sekrécie glukagónu s následným poklesom hladiny glukózy a zlepšením kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu. Sitagliptín sa indikuje na monoterapiu diabetes mellitus 2. typu, ako liek druhej voľby tam, kde nemožno použiť metformín. V dvojkombinácii ho možno podávať spoločne s metformínom. U pacientov, ktorí nemôžu používať metformín, možno sitagliptín kombinovať so sulfonylureou alebo thiazolidíndiónom, možno ho užívať aj v trojkombinácii so sulfonylureou a metformínom, alebo s thiazolidíndiónom a metformínom, prípadne s inzulínom. Sitagliptín je charakteristický minimálnym rizikom vzniku hypoglykémie. Pri jeho užívaní nedochádza ku zvyšovaniu hmotnosti, skôr vedie k miernej redukcii hmotnosti². K nežiaducim účinkom sitagliptínu patria gastrointestinálne poruchy (napr. zápcha, hnačka), bolesť hlavy a periférny edém, infekcia horných dýchacích ciest, môžu sa vyskytnúť reakcie precitlivenosti.

V septembri 2009 zverejnila lieková agentúra Spojených štátov FDA (US Food and Drug Administration) informáciu o zvýšenom počte hlásených pankreatitíd pacientov liečených prípravkami s obsahom sitagliptínu (monokomponentná Januvia a kombinácia s metformínom Janumet). Od zavedenia týchto prípravkov na trh v USA v októbri 2006 do februára 2009 bolo u liečených pacientov hlásených 88 prípadov akútnej pankreatitídy. Na základe týchto informácií sa v USA doplnilo do dokumentácie prípravkov s obsahom sitagliptínu upozornenie na riziko pankreatitídy a odporúčanie lekárom, aby po začatí liečby sledovali možné príznaky pankreatitídy a liečba sa osobitne starostlivo zvažovala u pacientov s anamnézou predchádzajúcej pankreatitídy. V Európskej únii sa informácia o riziku pankreatitídy pridala do súhrnu údajov o prípravku v roku 2009.

VÝSKYT PANKREATITÍDY PRI LIEČBE PERORÁLNYMI ANTIDIABETIKAMI: ŠTÚDIE

Do akej miery je vzťah medzi užívaním sitagliptínu a rizikom akútnej pankreatitídy príčinný, nie je jasné, lebo vieme, že diabetes mellitus 2. typu je samotným faktorom zvyšujúcim riziko pankreatitídy³. V tejto súvislosti sú zaujímavé výsledky štúdie publikovanej v roku 2009 v časopise Current Medical Research and Opinion⁴. V štúdiu sa sledoval výskyt akútnej pankreatitídy u pacientov s diabetom 2. typu liečených najnovšími antidiabetikami založenými na inkretínovom princípe (sitagliptínom alebo exenatídom – agonistom receptora pre GLP-1) a porovnával s výskytom pankreatitídy u diabetikov liečených klasickými antidiabetikami (derivátom biguanidu metformínom a derivátom sulfonylurey glibenklamidom – glyburidom). Zaradenie pacientov liečených exenatídom do tejto štúdie sledujúcej výskyt pankreatitídy bolo motivované (podobne ako pri sitagliptíne) hlásením výskytu akútnej pankreatitídy u niektorých pacientov liečených týmto liekom.

Pre účely tejto porovnávajúcej štúdie sa z rozsiahlej databázy klientov zdravotných poisťovní v USA zostavili veľké skupiny pacientov s diabetom 2. typu liečených sitagliptínom (16 276 pacientov) a exenatídom (27 996 pacientov) a porovnateľne početné skupiny pacientov s diabetom 2. typu liečených metformínom alebo glibenklamidom (16 281 v porovnávacej skupine k sitagliptínu a 27 983 pacientov v porovnávacej skupine k exenatídu). Každá zo skupín pacientov liečených inkretínovými antidiabetikami sa tak porovnávala s osobitnou skupinou pacientov liečených tradičnými antidiabetikami. Štruktúra porovnávaných skupín bola vždy podobná, ak išlo o demografické charakteristiky pacientov, charakter ich základného ochorenia, pridružené ochorenia a ich liečbu počas 6. mesiacov pred zaradením do štúdie, mieru adhérencie k terapii, mieru kompliance a pod. Hlavným sledovaným parametrom bol výskyt akútnej pankreatitídy, definovaný ako hospitalizácia pacienta primárne spojená s touto diagnózou.

Výsledky ukázali, že v skupine sitagliptínu sa vyskytla akútna pankreatitída u 19 osôb z celkového počtu 16 276 pacientov, rovnako ako v porovnávanej skupine liečenej metformínom alebo glibenklamidom (výskyt akútnej pankreatitídy u 19 osôb zo 16 3281 pacientov). Absolútne riziko vzniku akútnej pankreatitídy v oboch skupinách bolo 0,12, relatívne riziko bolo takisto pri liečbe sitagliptínom a v porovnávanej skupine rovnaké – zodpovedalo hodnote 1,0 (95 % interval spoľahlivosti (CI) pri liečbe sitagliptínom: 0,5 – 2,0). Pri exenatíde boli výsledky pri štatistickom hodnotení podobné: akútna pankreatitída vznikla u 37 z 27 996 pacientov (v porovnávanej skupine u 36 z 27 983), čo zodpovedá absolútnemu riziku pri oboch skupinách 0,13, relatívnemu riziku 1,0 (95 % CI pri liečbe exenatídom: 0,6–1,7).

Ako konštatujú autori štúdie, z výsledkov nevyplýva, že by riziko vzniku akútnej pankreatitídy bolo pri liečbe sitagliptínom a exenatídom väčšie, ako pri aplikácii porovnávaných antidiabetík metformínu a glibenklamidu. Pri hodnotení výsledkov štúdie treba brať do úvahy určité špecifiká použitých metód (napr. údaje sa získali z administratívnej databázy zdravotných poisťovní, výskyt akútnej pankreatitídy sa definoval ako hospitalizácia pre toto ochorenie).

Ak sa vrátíme k aktuálnej otázke rizika akútnej pankreatitídy pri liečbe sitagliptínom, výsledky uvedenej štúdie naznačujú, že toto riziko je pri všetkých uvedených antidiabetikách porovnateľné. Lekári by mali pacientov liečených sitagliptínom (podobne ako pri ostatných perorálnych antidiabetikách) informovať o príznakoch tohto ochorenia s tým, že ich výskyt treba ošetrovateľovi lekárovi ihneď oznámiť. Liečba týmto antidiabetikom by sa mala starostlivo zvažovať najmä pri pacientoch s anamnézou predchádzajúcej pankreatitídy.

LITERATÚRA

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696–1705.
2. Ahrén B. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2010;3:31–41.
3. Sitagliptin a riziko pankreatitídy. *Farmakoterapeutické informácie* 2010(3):4.
4. Dore DD, Seeger JG, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1019–1027.

Ďalšia literatúra u autora



Jedenkrát denne Januvia® (sitagliptín, MSD)

Ako monoterapia alebo v kombinácii s inými bežne predpisovanými 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



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

Skrátená informácia o lieku Januvia

Januvia® 100 mg filmom obalené tablety.

Zloženie: Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptíniumfosfátu 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 dieťa a cvičenie plus samotný metformín nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie
 - v kombinácii so sulfonylureou na zlepšenie kontroly glykémie, ak dieťa a cvičenie plus maximálna tolerovaná dávka samotnej sulfonylurey nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie a ak z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie nie je vhodný metformín
 - v kombinácii s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (PPAR γ) (t.j. tiazolidindiónom), ak je vhodné použiť PPAR γ agonistu a ak dieťa a cvičenie plus samotný PPAR γ agonista nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie
 - v kombinácii so sulfonylureou a metformínom na zlepšenie kontroly glykémie, ak dieťa 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 dieťa a cvičenie plus duálna liečba týmito liečivami nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie
 - ako prídavná liečba k inzulínu (s metformínom alebo bez metformínu) ak dieťa a cvičenie plus stabilná dávka inzulínu nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie
- Dávkovanie:** 100 mg jedenkrát denne. Dávkovanie metformínom alebo PPAR γ agonistu sa má zachovať a sitagliptín podávať súběžne. Keď sa Januvia podáva v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom, môže sa zväčšiť nižšia dávka sulfonylurey alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie. Januvia sa má užívať s jedlom alebo bez jedla. U pacientov s miernou renálnou insuficienciou (klirenz kreatinínu (CrCl) ≥ 30 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s miernou až stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou nie je potrebná úprava dávkovania. Liek Januvia sa neskladá 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: Prečítivosťou 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 sulfonylurei alebo k inzulínu, incidencia hypoglykémie sa zvýšila nad incidenciu pri placebe. Preto sa z dôvodu zníženia rizika hypoglykémie môže zväčšiť 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 insuficiencie alebo ESRD. Z tohto dôvodu je možné, že silné inhibitory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycín) môžu ovplyvniť farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou alebo ESRD. Sitagliptín mal malý účinok na plazmatickú koncentráciu digoxínu. Neodporúča sa žiadna úprava dávky digoxínu.

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

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky (frekvencia neznáma): hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie, angioedému, vyrážky, urtikárie, kutánnej vasculitídy a exfoliatívnych kožných chorôb vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu; pankreatitída; zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho renálneho zlyhania (niekedy vyžadujúce dialýzu).

Balenie dostupné v SR: Neprehľadné blistre (PVC/PE/PVDC a hliník). Balenie 28 filmom obalených tabliet.

DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI: Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Veľká Británia.

DÁTUM REVIZIE TEXTU: August 2010.

Skrátená 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. trojkombinácia liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylureou.
- Liek Janumet je indikovaný ako trojkombinácia liečba s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (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. trojkombinácia 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 antihyperglykemikkej terapie liekom 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: prečítivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok; diabetickou ketoacidózou, diabetickou prekómou; 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 môže 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 nesteroídovými protizápalovými liekmi (NSA), je potrebná osobitná opatnosť. Pretože 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. Katiónové látky, ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekreáciou (napr. cimetidín), môžu interagovať s metformínom kompetíciou o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Intravasikulárne podanie jódovaných kontrastných látok v radiologických štúdiách môže viesť k renálnemu zlyhaniu, ktorého výsledkom je kumulácia metformínu a riziko laktátovej acidózy.

Kombinácia vyžadujúca opatnosť pri používaní: Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2 agonisty a diuretiká majú utlmujúcu hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má sledovať glukóza v krvi, obzvlášť na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas terapie s iným liekom a po jeho vysadení. ACE inhibitory 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 súběžnom podaní iných liekov je nízke.

Cyklosporín: Súběžné 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 časté), nauzea (časté); v kombinácii s metformínom a sulfonylureou: záпча (časté), hypoglykémia (veľmi časté); v kombinácii s metformínom a PPAR γ agonistom: bolesť hlavy, hnačka, vracanie, hypoglykémia, periférny edém (časté); v kombinácii s metformínom a inzulínom: bolesť hlavy, suchvo v ústach (menej časté), hypoglykémia (veľmi časté)

metformín: kovová pachuť (časté), gastrointestinálne príznaky (veľmi časté)

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

Balenie dostupné v SR: Neprehľadné blistre (PVC/PE/PVDC a hliník). Balenie 56, 196 filmom obalených tabliet.

DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI: Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Veľká Británia.

DÁTUM REVIZIE 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

AKÉ SÚ MOŽNOSTI LIEČBY BOLESTI POHYBOVÉHO APARÁTU V RIZIKOVÝCH SKUPINÁCH REUMATOLOGICKÝCH PACIENTOV?

Prim. MUDr. Hana Jarošová
Reumatologický ústav, Praha

Reumatologické choroby postihujú takmer 15 % populácie. Často sa k nim pridruží celý rad iných zdravotných problémov sprevádzaných bohatou polypragmáziou.

Pacienti s reumatologickými chorobami trpia chronickými bolesťami zápalového pôvodu. Lekárska veda však v posledných 25 rokoch podstatne pokročila vo výskume patogenézie, ako aj v liečbe reumatických chorôb. Táto liečba musí reflektovať nielen celkový stav pacienta, ale aj už nastavenú farmakoterapiu ďalších ochorení v snahe eliminovať možné nežiaduce účinky alebo liekové interakcie, preto je existujúca farmakoterapia často kontroverzná, a kvôli celkovému zdravotnému stavu, nežiaducim účinkom alebo liekovým interakciám aj kontraindikovaná. V poslednom čase sa v praxi lekárov presadzuje okrem existujúcich postupov liečby bolesti pohybového aparátu inovatívny **prístup liečby bolesti pohybového aparátu založený na injekčnom podaní kolagénu**, pričom podaním tohto biomateriálu do špecifických miest sa nielen umiestni kolagén tam, kde ho je nedostatok, ale výrazne sa zlepši aj jeho profil a mikroštruktúra. Výsledkom je veľmi dobrý účinok v zmysle analgetického, protizápalového efektu a funkčného zlepšenia, ako aj mimoriadne pozitívna odozva u pacientov.

FARMAKOTERAPEUTICKÉ NÁSTROJE V REUMATOLÓGI

A. ANALGETIKÁ

Analgetiká sú základom liečby reumatickej bolesti. Najčastejšie ide o zápalovú nociceptívnu bolesť, ale v niektorých prípadoch aj s neuropatickou zložkou.

K neopioidovým analgetikám patria analgetiká-antipyretiká, napr. paracetamol (pozor u pacientov s preukázanými hepatopatiami, maximálna dávka 4 g/deň) a nesteroidové antireumatiká. Paracetamol je liekom prvej voľby pri liečbe bolesti chrbta a osteoartrózy. Na liečbu bolesti možno zvýšiť analgetický účinok paracetamolu slabými opioidmi (kodeínom, tramadolom). Opioidy sa užívajú na liečbu chronickej bolesti II. a III. stupňa podľa WHO.

B. SYSTÉMOVÉ NESTEROIDOVÉ ANTIREUMATIKÁ (NSA)

Do tejto skupiny zaraďujeme salicyláty, deriváty kyseliny propiónovej (ibuprofén, ketoprofén), kyseliny fenyloctovej (diklofenak) a deriváty sulfonanilidov (nimesulid). K najčastejším nežiaducim účinkom NSA patrí gastrointestinálna toxicita (ulcerácia, krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu, perforácia alebo obštrukcia) a renálna toxicita (prejavuje sa retenciou nátria a kália, intersticiálnou nefritídou, papilárnou nekrozou). Nevýznamná nie je ani hepatotoxicita NSA, ako aj kardiovaskulárna, dermatologická a hematologická toxicita. Kožné reakcie miznú zväčša po vysadení lieku. Nie je zanedbateľné, že NSA ovplyvňujú krvný tlak v zmysle jeho zvýšenia. Nízke dávky NSA sa používajú pri osteoartróze len v ohraničenom čase pri prítomnosti zápalu, sú liekom druhej voľby pri bolesti chrbta. Efekt NSA pri reumatoidnej

artritíde je len symptomatický, NSA znižujú bolestivosť a rannú stuhnutosť, nespomaľujú však röntgenovú progresiu choroby. S opatrnosťou by sa mali podávať hypertonikom, diabetikom na PAD z radu sulfonylurey a warfarizovaným pacientom.

C. NOVÁ GENERÁCIA NSA

Koxiby má vylepšený gastrointestinálny bezpečnostný profil, menší počet endoskopicky zistiteľných lézií a nižší počet závažných komplikácií. Odporúčajú sa pacientom s vyšším stupňom rizika vzniku NSA indukovanej gastropatie.

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

Rozdiely medzi protidoštičkovou aktivitou jednotlivých NSA a koxibov môžu byť klinicky dôležité pre pacientov s rizikom tromboembolických komplikácií. Údaje z klinických štúdií poukazujú na trend zvýšeného rizika infarktu myokardu pre celekoxib v porovnaní s diklofenakom a naproxénom alebo rofekoxib v porovnaní s naproxénom. Pre nedostatok údajov nie je možné vylúčiť zvýšené kardiovaskulárne riziko aj pri etorikoxibe, valdekokxibe a parekokxibe.

Veľmi vzácne môžu koxiby spôsobovať závažné kožné reakcie, ako je toxická epidermálna nekrolýza, Stevensonov-Johnsonov syndróm alebo erythema exsudativum multiforme. Pacienti s anamnézou hypersenzitívnej reakcie na sulfónamidy majú zvýšené riziko vzniku kožných reakcií pri užívaní koxibov so sulfónamidovou štruktúrou (celekoxib, valdekokxib, parekokxib).

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

D. DMARDS

DMARDS ochorenie modifikujúce lieky reumatoidnej artritídy. Ochorenie modifikujúce lieky RA tvoria hlavný arzenál reumatoidnej artritídy. Celosvetovo sa prijíma názor, že tieto lieky modifikujú priebeh tejto choroby. Patria sem látky úplne rozdielnej chemickej povahy a mechanizmu účinku, ale všetkým je spoločné to, že v konečnom pôsobení tlmia zápalovú aktivitu ochorenia vrátane potlačenia reaktan-



tov akútnej fázy, spomaľujú progresiu ochorenia, v priaznivých prípadoch ju môžu aj zastaviť a dosiahnuť remisiu. Nie sú to lieky s akútnym účinkom. Nástup ich pôsobenia sa dostavuje s latenciou niekoľkých týždňov až mesiacov. Tieto účinky sa preukázali pre mnohé z nich v často kontrolovaných klinických štúdiách, ktoré možno označiť za krátkodobé alebo strednodobé (3 – 24 mesiacov).

Antimalariká: mechanizmus účinku presne nepoznáme. Lieky sa používajú ako súčasť tzv. kombinovanej liečby modifikujúcimi liekmi. V reumatológii sa používajú len chinolínové deriváty – chlorochín (zvyčajná denná dávka chlorochínu je 250 mg/deň a hydroxychlorochín 200 mg/deň). Najzávažnejším nežiaducim účinkom je toxické poškodenie tkanív oka – retinopatia, ktorá je pravdepodobne dôsledkom ukladania solí antimalarik. Táto funkčná strata je závažná, ireverzibilná. Preto pred začatím liečby treba urobiť vstupné vyšetrenie oftalmológom a počas liečby kontrolu očnému nálezu v polročných intervaloch. K ďalším nežiaducim účinkom patrí gastrointestinálna intolerancia, kožné zmeny a neurologické a hematologické zmeny.

Pri zlúčeninách zlata taktiež nevieme, ktoré vlastnosti sú zodpovedné za priaznivý účinok pri RA. Používajú sa predovšetkým vodné roztoky solí zlata, podávajú sa v dávke 50 mg/týždeň. Zlato môže pôsobiť dermatotoxicky, nefrotoxicky, hematotoxicky a pneumotoxicky. Používanie zlata ustúpilo v ostatných rokoch do úzadia.

Sulfasalazín má protizápalové, antibakteriálne a imunomodulačné účinky. Presný mechanizmus jeho účinku nie je známy. Denná dávka v indikácii RA je 2 – 3 g. Aj tento liek môže mať nežiaduce účinky (gastrointestinálna intolerancia, vzostup pečenej enzýmov, prejavy hematotoxicity, dermatotoxické prejavy, reverzibilné poškodenie spermiogenézie) – pacientov s reprodukčnými zámermi treba na to upozorniť. Uvádza sa, že liečba sa menej často preruší pre nežiaduce účinky ako pre nedostatočný účinok.

Methotrexát (MTX) je antimetabolit; po vstupe do cieľovej bunky pôsobí ako falošný prekursor pre enzým dihydrofolát reduktázu, čím následne blokuje syntézu purínov. Podáva sa perorálne v týždenných intervaloch, dávky sa pohybujú medzi 7,5 mg až 20 mg/týždeň. Možno ho aplikovať aj intramuskulárne. Mechanizmus účinku MTX má charakter protizápalového aj imunosupresívneho pôsobenia. Nežiaducimi účinkami sú gastrointestinálna intolerancia, hepatotoxicita, hematotoxicita, pulmotoxicita, zníženie rezistencie proti bakteriálnej a vírusovej infekcii. Methotrexát sa považuje za potenciálne onkogénny a teratogénny, preto sa nemá podávať rizikovým pacientom.

Azathioprin je antipurín, odvodený od 6-merkaptopurínu. U človeka tlmí tvorbu protilátok a bunkovej imunitnej reakcie, ak sa podáva po aplikácii antigénu. Liečba je spojená s poklesom cirkulujúcich B a T lymfocytov. Podáva sa v dávke 100 – 150 mg/deň perorálne. Z nežiaducich účinkov je to opäť gastrointestinálna neznášanlivosť, pankreatitída, hepatálne lézie, útlm kostnej drene a aktivácia endogénnych vírusových infekcií.

Cyklofosamid patrí do skupiny alkylačných látok, spôsobuje lymfopéniu, účinne tlmí mnohé reakcie imunity sprostredkované bunkami, B lymfocyty sú postihnuté viac ako T lymfocyty. Liečba sa začína dávkou 100 mg/deň perorálne počas 3 dní a ďalej sa pokračuje dávkou 20 mg/deň. Vedľajšími nežiaducimi účinkami sú hepatopatia, útlm tvorby jednotlivých krvných buniek, kožné exantémy, alopecia a teratogenita.

E. BIOLOGICKÉ LIEKY

Biologická liečba je zatiaľ najnovšou fázou vývoja terapie RA. Spočíva v hľadaní možností, ako priamo zasiahnuť do interakcie buniek imunitného systému prostredníctvom blokády alebo inhibície rôznych cytokínov, a tak blokovať udržiavanie zápalového procesu. Využívajú sa najmä monoklonálne protilátky proti kľúčovým protizápalovým cytokínom alebo proti ich receptorom. Ovplyvňujú reaktanty akútnej fázy (TNF-alfa, IL-1), sú schopné vyvolať remisiu. Patrí sem infliximab, eta-

nercept, adalimumab, golimumab a i. Biologiká sa aplikujú i.v. alebo s.c. Výsledky doteraz vykonaných štúdií sú veľmi nádejné, ale majú ešte celý rad otázok z hľadiska infekcií, demyelinizačných procesov), absencie skúseností s dlhodobým podávaním a pod. Z bezpečnostných a ekonomických dôvodov biologická liečba v tejto fáze podlieha zatiaľ presnému protokolu a je možná len pre vybrané centrá.

F. KORTIKOSTEROIDY

V reumatológii sa vo veľkej miere užívajú pre svoje protizápalové a imunosupresívne pôsobenie. Vedľajšie nežiaduce účinky sú dostatočne známe. U reumatikov sa najčastejšie stretávame s ich ulcerogénnym a diabetogénnym účinkom, významné je aj ich osteoporogénne pôsobenie. Významnou súčasťou terapie RA je lokálna aplikácia kortikosteroidov.

Výrazná terapeutická odpoveď je pri systémovom lupuse erythematoses, polymyozitíde a dermatomyozitíde, pri systémových vaskulitídach, reumatoidnej artritíde a Sjögrenovom syndróme.

G. INTRAARTIKULÁRNA LIEČBA KORTIKOIDMI

A RÁDIONUKLIDMI

Pri osteoartróze má dobrý protizápalový a analgetický efekt, často v kombinácii s lokálnym anestetikom. Účinnosť liečby po 4. týždňoch je porovnateľná s placebom. Na synoviortézu používame najčastejšie yttrium-90, ktoré aplikujeme v dávke 111 – 185 MBq.

VÝHODNÉ TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI VYSOKO RIZIKOVÝCH SKUPÍN REUMATICKÝCH PACIENTOV:

1. SYSADOÁ

Sysadoá majú svoje miesto vtedy, keď chorí nemôžu užívať nesteroidové antireumatiká. Patrí sem napr. chondroitín sulfát, kyselina hyalurónová





a diacereín. Nežiaduce účinky chondroitín sulfátu pri dlhodobých štúdiách neprekračovali výskyt nežiaducich účinkov pre placebo. Diacereín patrí k bezpečným liekom, k jeho nežiaducim účinkom zaraďujeme hnačky.

2. COLLAGEN MD INJEKcie

MD kolagénové injekcie ponúkajú možnosť voľby liečby bolesti pohybového aparátu vysoko rizikových pacientov, ktorých zdravotný stav obmedzuje využitie klasických terapeutických nástrojov v reumatológii z dôvodu kontraindikácie alebo nežiaducich účinkov pri dlhodobom podávaní. Kolagénové injekcie obsahujú okrem štruktúrálne pôsobiaceho kolagénu (telu vlastnej látky) ďalšie pomocné látky prírodného pôvodu. Cieľom injekčne podaného kolagénu je znova umiestniť kolagén tam, kde ho je nedostatok, a tým posilniť, štruktúrovať a ochrániť chrupku, väzy, šlachy, kĺbové puzdrá. Konečný účinok kolagénu znižuje hypermobilitu bolestivého kĺbu, ktorá je častou príčinou vzniku bolestivých stavov. Pri degeneratívnych stavoch sprevádzaných fyziologickou down reguláciou metabolizmu kolagénu (starnutie), možno pravidelným podávaním/mikrosuplementáciou kolagénu spomaliť progresiu ochorenia. MD injekcie sa podávajú subkutánne, intradermálne, periartikulárne alebo intraartikulárne, a to do spúšťacích bodov bolesti (tzv. trigger pointov). K indikáciám patrí napríklad: artralgia veľkých i drobných kĺbov horných a dolných končatín, rhizartróza palca, koxartróza, gonartróza, bolesti chrbta degeneratívneho pôvodu, koreňová bolesť v oblasti krčnej a hrudnej chrbtice, syndróm karpálneho tunela, epikondylitída, neuralgie trigeminu, bolestivý syndróm ramena, bolesť spôsobená osteoporózou hrudnej chrbtice atď. Pre konkrétnu indikáciu sú určené konkrétne MD injekcie (napr. gonartróza MD-Knee, koxartróza MD-Hipp, syndróm zmrznutého ramena MD-Shoulder, Lumbalgie MD-Lumbar, svalová bolesť MD-Muscle, neuropatická bolesť MD-Neural). MD-injekcie sa podávajú samostatne, alebo sa kombinujú s ďalšími liekmi, kde sa očakáva synergia v mechanizme pôsobenia. Príkladom je súčasné podávanie s viskosuplementáciou (kyselinou hyalurónovou – HA), kde sa dosahuje zvýšená lubrikácia kĺbu podaním HA a štruktúrnym posilnením kĺbu pomocou mikrosuplementácie kolagénu. Zásadným benefitom daného terapeutického prístupu je liečba bolesti **bez rizika liekových interakcií** (kolagén nezasahuje do farmakokinetiky ostatných liekov, napr. warfarínu), **bez významných nežiaducich účinkov** (kolagén je telu vlastná látka dodávaná v mikrosuplementačnej dávke), **bez alergických reakcií** (nezaznamenali sa žiadne alergické reakcie ani u polyalergických jedincov). Výhodou kombinovanej liečby NSA s kolagénom je následné možné zníženie spotreby analgetík, čím sa znižuje zaťaženie organizmu nežiaducimi účinkami, vyššie uvedenými pri jednotlivých skupinách.

O svojich povzbudivých skúsenostiach s MD prípravkami referoval tiež slovenský ortopéd MUDr. Alexander Murgaš. V období 9/2010 – 1/2011 vyšetřil 937 pacientov (294 M a 643 Ž, dg. M 54, M 53, M 17 a M 75), z ktorých 144 (19 M, 125 Ž; priemerný vek 63 r., najmladší 19 rokov, najstarší 90 rokov) podstúpilo liečbu s MD injekciami. Výsledkom je pozitívne konštatovanie, že už po 4., resp. 5. aplikácii dochádzalo k zmierneniu ťažkostí a ústupu bolesti, významne sa zlepšila kvalita života pacientov a počas liečby sa nevyskytli žiadne závažné NŮ. Zároveň sa pozorovalo významné zníženie užívania aj celkovej spotreby základnej analgeticko-antiflogistickej liečby a MD injekcie tolerovali aj polymorbídni pacienti.

Tabuľka: Prehľad faktorov, ktoré obmedzujú použitie vybraných liekov v rizikových skupinách pacientov s reumatickým ochorením

Terapeutická skupina	Obmedzujúce faktory dlhodobej liečby	Rizikové skupiny pacientov
Analgetiká-antipyretiká (paracetamol)	hepatotoxicita	pacienti s hepatopatiami
NSA	užívanie niektorých PAD (deriváty sulfonylurey), starší pacienti, konkomitantné užívanie iných NSA, gastropatie, renálne zlyhávanie	hypertonici, diabetici, warfarinizovaní pacienti, s akútnou vredovou chorobou GIT-u
Koxiby	gastrointestinálne, kardiovaskulárne a kožné nežiaduce účinky	pacienti s kardiovaskulárnym ochorením
Methotrexát	trombocytopenia, anémia, renálna insuficiencia	pacienti s ochorením pečene, renálnou insuficienciou, poruchou hematopoézy a zloženia krvi, závažnými akútnymi alebo chronickými infekciami, akútnym vredovým ochorením GIT-u
Biologická liečba	náchylnosť na infekcie	imunosuprimovaní, onkologickí a dialyzovaní pacienti
Kortikosteroidy	gastropatia, hyperglykémia, hypercholesterolémia, infekcie, psychiatrické ochorenia, osteoporóza, hypertenzia	diabetici, hypertonici, pacienti s hypercholesterolémiou, osteoporózou, depresiou a psychózami
SYSADOÁ	nie sú známe	nie sú známe
MD injekce	nie sú známe	nie sú známe

ZAHRANIČNÉ SKÚSENOSTI SÚ POVZBUDENÍM AJ PRE ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH LEKÁROV

Praktické ukážky aplikačných techník MD injekcií mali lekári možnosť sledovať na seminári pod vedením prof. MUDr. Leonella Milaniho z Talianska minulý rok na jeseň v Prahe a Brne. Ošetril tu niekoľko pacientov, ako príklad uveďme kazuistiku 50-ročnej ženy udávajúcej roky trvajúci chronický algický syndróm bedrovej chrbtice s propagáciou páčivej, hlbokéj bolesti do brušnej steny vpravo a pravej inguiny. Na základe odobratej anamnézy a palpačného vyšetrenia sa však zistilo, že nejde o bolesti chrbta, ale o postihnutie m. psoas major a jeho úponov, teda syndróm iliopsoatu. Prof. Milani zvolil kombináciu MD-Muscle s MD-Neural a MD-Tissue aplikovanú hlboko i.m., s.c. a intradermálne do trigger pointov tenkou (inzulínovou) ihlou.

OSOBNÉ SKÚSENOSTI S MD INJEKCIAMI POTVRDZUJE PRAX KOLEGOV V ZAHRANIČÍ

Vo svojej praxi som aplikovala MD injekcie pre diagnózu bolestivého syndrómu krčnej a hornej hrudnej oblasti, syndrómu bolestivého ramena, gonartrózy, artrózy drobných kĺbov rúk, reumatoidnej artritídy – ošetrené bolestivé postihnutie s obmedzeným pohybom drobných ručných kĺbov, koxartrózy s veľmi dobrým účinkom už po 4. – 5. injekčnej aplikácii. Ďalej liečim chorých s fybromyalgiou obštrekmi MD-Neural a MD-Muscle do spúšťacích bodov (trigger pointov) s pozitívnym výsledkom na vizuálnej analógovej škále. Zaujímavý výsledok bol pri bolestivej plantárnej aponeuróze, ktorá chorého sužovala viac ako 2 roky a nezaberala na klasickú liečbu. Po jednom ošetrení mi pacient ozná-



mil po dvoch dňoch, že pociťuje veľkú úľavu. V reumatologickom ústave dnes uskutočňujeme postmarketingové klinické hodnotenie prípravkov na bolestivý syndróm dolnej časti chrbtice. Klinické hodnotenie bude mať celkovo 100 ukončených probandov. Na výsledky tohto klinického hodnotenia si však ešte musíme počkať.

ZÁVER

Liečba reumatologických pacientov je ťažká a dlhodobá, preto profil podávaného lieku by mal vyhovovať nielen z hľadiska účinnosti, ale aj vysokej bezpečnosti liečby. Do reumatologickej praxe vstupujú pacienti polymorbídni a s polypragmáziou, u ktorých treba zohľadňovať nielen samotný zdravotný stav, ale aj riziko liekových interakcií a možné ďalšie nežiaduce účinky liekov.

Polymorbídni pacienti s bolesťou pohybového aparátu sa primárne liečia praktickým lekárom, ponúka sa tu možnosť využiť vysoko bezpečné prípravky MD injekcie na výrazný ústup bolesti, a to bez významných nežiaducich účinkov. Vyššie uvedené skupiny liekov A – G síce prinášajú účinnú liečbu a úľavu, ale ich dlhodobé podávanie môže byť pre pacienta zaťažujúce. U rizikových pacientov preto volíme šetrnú liečbu, ktorá nevykazuje závažné nežiaduce účinky a ani riziko liekových interakcií, a to dodaním telu vlastných látok, ktoré prispievajú k fyziologickej regenerácii oporného aparátu, a tým prispievajú k ústupu bolesti.

LITERATÚRA

- Hynie S. Základy farmakologie. Praha, Triton: 1999, s. 143-156.
- Pavelka K, Vencovský J, Rovenský J et al. Choroby modifikujúci antirevmatické lieky. In: Pavelka K, Rovenský J et al. Klinická reumatologie. Praha, Galén: 2003, s. 773-814.
- Pavelka K. Změny ve strategii léčby choroby modifikujícími léky revmatoidní artritidy. In: Pavelka K et al. Pokroky v reumatologii. Praha, Alter, 1996, s. 123-144.
- Pelnář J. Dějiny chorob reumatických a dny. In: Pelnář J, Lenoch F. Pathologie a terapie nemocí vnitřních. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství: 1953, s. 9-22.
- Rovenský J, Lukáč J, Matejčka F. Použití cyklosporinu A v léčbě autoimunitních chorob. In: Mařha V et al. Cyclosporin A. Praha, Grada: 1994, s. 121-136.
- Trnavský K. Objasnění pojmu a definice antirevmatik. In: Trnavský K, Vykydal M. Farmakoterapie revmatických chorob. Praha, Avicenum: 1977, s. 9-11.
- Trnavský K. Příručka farmakoterapie revmatických chorob. Praha, Grada Avicenum: 1994, s. 16-46.
- Pavelka K jr. Současné postavení methotrexátu v léčbě revmatoidní artritidy. Čes.Revmatol. 1995; 3: 16-24.
- Tegzová, D, Pavelka K, Šírová K et al.. Kombinovaná terapie silně aktivní revmatoidní artritidy methotrexátem a cyklosporinem A. Čes.Revmatol. 1999; 7: 72-79.
- Pavelka K. Cyklosporin A v léčbě revmatoidní artritidy. Čes.Revmatol. 1999; 7: 120-127.
- Pavelka K, Štolfa J, Vencovský J. Doplněk standardních léčebných postupů u ankylozující spondylitidy. Čes.Revmatol. 2004; 12: 20-30.
- Pavelka K, Vencovský J, Tegzová D. TNF blokující léčba u revmatoidní artritidy a dalších revmatických onemocnění. Postgraduální medicína 2004; 6: 8-39.
- Perlík, F.: Zvláštnosti farmakoterapie revmatických chorob ve stáří. Postgraduální medicína, 2004; 6: 107-112.
- Wagner E. Arzneimittel bei Rheumaschmerzen. Österreichische Apotheker Zeitung 2010; 64: 1352-1354.

inzercia

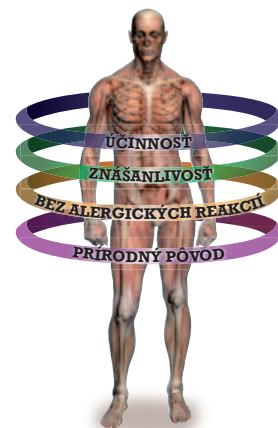
Edukafarm v spolupráci so Slovenskou lekárskou komorou vás srdečne pozýva na seminár

Fyziologická regulačná medicína v liečbe bolesti



Program

14.30	Registrácia
14.50	Úvod, zahájenie programu
15.00 - 16.30	Liečba bolesti pohybového aparátu Nové klinické štúdie a skúsenosti, najčastejšie otázky a odpovede v oblasti liečby bolesti pomocou FRM <i>MUDr. Marco Loberti, neurologická ambulancia, Rím</i>
16.30 - 16.50	Prestávka
16.50 - 20.00	Rôzne druhy infiltračných techník pri riešení bolesti - praktické ukážky Prezentácia a diskusia klinických prípadov <i>MUDr. Marco Loberti, neurologická ambulancia, Rím</i>
20.00	Záver, diskusia



25. 4. 2012 BRATISLAVA, Holiday Inn, Bajkalská 25/A

26. 4. 2012 KOŠICE, Hotel Hilton, Hlavná 1

Určené: lekárom a odbornej verejnosti
Kredity SLK: seminár je zaradený do systému sústavného vzdelávania a SLK mu pridelila príslušný počet kreditov
Odborný garant: Ortopedická sekcia SLK
Poskytovateľ edukačného grantu: GUNA (v.z. inPHARM s.r.o.)

LIEČBA BOLESTÍ POHYBOVÉHO APARÁTU V RIZIKOVÝCH SKUPINÁCH REUMATOLOGICKÝCH PACIENTOV

INTERVIEW S REUMATOLOGICKOU MUDR. ALENOU PAJTÁŠOVOU

Reumatologická ambulancia, Michalovce

1. Pani doktorka, dlho ste pracovali v nemocnici ako internistka a v roku 2002 ste úspešne absolvovali 2 atestácie z reumatológie, ktorou sa dodnes intenzívne zaoberáte. Čo Vás priviedlo k tomuto odboru?

Po ukončení štúdia na lekárskej fakulte UK Bratislava som nastúpila na interné oddelenie a pravdupovediac som ešte netušila, ktorým smerom sa moja ďalšia špecializácia vyprofiluje.

Reumatológia je dnes už samostatný široký odbor, ktorý vyžaduje interdisciplinárny prístup. Postihnutý nie je len pohybový aparát, pacienti majú pes- trú škálu klinických príznakov a aj táto nejednotvárnosť odboru ma oslovila.

2. Reumatologickí pacienti sú zväčša polymorbídni a zaťaženi bohatou polypragmáciou. A reumatologická liečba musí reflektovať ich celkový zdravotný stav, prípadne už nastavenú farmakoterapiu, a preto je často kontraindikovaná. Ako v takýchto prípadoch postupovať?

To je problém, s ktorým sa v našej ambulancijnej praxi denne stretávame. Riziká liečby perorálnymi nesteroidovými antireumatikami nie sú malé a napr. u chorých s reumatoidnou artritídou, ktorí NSA užívajú kontinuálne, sa uvádza, že 1,5 – 2 % pacientov ročne je hospitalizovaných kvôli závažným nežiaducim účinkom. Varujúce sú aj počty úmrtí na komplikácie tzv. NSA indukovanej gastropatie.

Nutnosťou pre nás je individuálny prístup ku každému pacientovi s ohľadom na bezpečnosť liečby.

3. Táto otázka súvisí s predchádzajúcou. Keď vynecháme kontroverziu benefit/riziko pri bežných NSA alebo kortikoidov, mnohí odborníci ešte nedávno upínali svoju pozornosť na novú generáciu NSA – koxiby alebo biologické lieky. Avšak aj tu sa objavujú zlé správy: kardiotoxicita pri koxiboch, autoimunitné prejavy alebo malignita pri biologikách atď. Myslíte si, že sa bolesť pohybového ústrojenstva dnes dobre lieči?

Bolesť je u našich pacientov dominantným klinickým prejavom, a preto jej venujeme značnú pozornosť. Pritom intenzita bolesti nemusí korelovať s mierou štruktúrnych zmien kĺbov, má väzbu na svalovú zložku, psychologické a iné faktory.

Liečbou všeobecne sa snažíme o funkčné zachovanie hybnosti kĺbov v čo možno najväčšom rozsahu, ovplyvnenie samotnej bolesti súvisí priamo s kvalitou života pacienta. Preto sa snažíme o využitie všetkých dostupných možností, a hlavne pri chronických ochoreniach máme často pocit, že sme takpovediac vyskúšali všetko. Aj preto ma oslovujú nové možnosti a liečebné postupy.

4. Z Vašich slov je zjavné, že v terapii rôznych kĺbových ťažkostí, bolesti chrčtice (a pod.) – najmä pri dlhodobých bolestiach – nie je jednoduché zvoliť farmakoterapiu tak, aby napokon neprevládli nad liečivými účinkami nežiaduce účinky. Už ste spomenuli, že používate vo svojej lekárskej praxi nejakú novinku, ktorej účinky Vás pozitívne prekvapili?

Druhý rok používam na ambulancii MD injekčnú liečbu. Je to pre mňa zaujímavá novinka na zníženie bolestivosti a zlepšenia pohyblivosti spomalením

fyzologickej degenerácie kĺbov a pridružených tkanív.

MD injekcie používam samostatne, alebo ako podporu prípadnej súbežnej farmakologickej liečby bolesti, pričom vedú k zníženiu jej spotreby, a teda aj rizik plynúcich z nežiaducich účinkov chemických liekov. Účinky tejto liečby naozaj milo prekvapili mňa, ale hlavne mojich pacientov.

5. Keď ste zaviedli Guna-MD injekcie, čítal som veľmi pozitívne kazuistiky s týmito preparátmi od renomovaného neurológa doc. MUDr. Modrého, ortopéda MUDr. Murgaša, algeziologičky MUDr. Geistovej, alebo českej reumatologičky prim. MUDr. Jarošovej z Reumatologického ústavu v Prahe. Títo odborníci konštatujú pri intenzívnej bolesti pohybového aparátu výrazné zlepšenie po 5 – 10 MD injekciách, a to všetko bez nežiaducich účinkov. Ako si to vysvetľujete?

Základnou účinnou zložkou prípravku je kolagén obohatený analgetikami a antiflogistickými pôsobiacimi fytofarmakami. Lieková forma MD injekcií zabezpečuje distribúciu kolagénových účinných látok do cieľového kompartmentu. Výsledný účinok MD injekcií je štruktúrny a zároveň funkčný povahy. K hlavným terapeutickým funkciám kolagénu patrí bariérový efekt, lubrikačná aktivita a reštrukturalizácia prejavujúca sa zlepšením funkčnosti danej oblasti so sprievodným analgetickým účinkom podporovaným fytofarmakami.

Potešiteľné je, že u MD injekcií nebol zaznamenaný výskyt liekových interakcií a nežiaducich účinkov. Výhodou je aj použitie MD injekcií na jednotlivé oblasti so špeciálnym zložením pre cieľové lokality.

6. Máte viac pacientov, ktorým ste aplikovali MD injekcie s dobrými výsledkami? Tiež ste u nich pozorovali – ako Vaši slovenskí a zahraniční kolegovia – zníženie potreby užívania základnej analgeticko-antiflogistickej liečby? MD injekcie tolerovali aj polymorbídni pacienti? Skúste nám viac priblížiť aspoň niekoľko prípadov.

Môžem povedať, že na základe dobrej skúsenosti som aplikovala MD injekčnú liečbu u viac ako 100 pacientov. V prevažnej väčšine ide o chronickú bolesť a štruktúrálne zmeny na postihnutých kĺboch sú žiaľ ireverzibilné. Preto ma milo prekvapilo, že pozitívny efekt liečby MD injekciami sa prejavil aj tam, kde zlyhala iná lokálna liečba. S dobrým efektom sa stretávam u pacientov s extenzoprogresívnou osteoartrózou rúk, kde postihnutie nie je len estetickou záležitosťou. Pacientov najviac trápi bolesť koreňového kĺbu palcov pri rizartróze. Po aplikácii MD small joints sa značne redukovala bolesť u väčšiny pacientov. Dobrú skúsenosť mám napr. u 60 r. pacientky, u ktorej pri aplikácii MD-knee vymizli typické štartovacie bolesti kolien. Alebo 64 r. pacientka s koxartrózou pri aplikácii MD-Hip vysadila predtým nevyhnutnú p.o. analgetickú liečbu. Každý prípad je individuálny, nikdy nesľubujem pacientovi „zázrak“, avšak je potešiteľná spokojnosť samotných pacientov a redukcia ich ťažkostí aspoň o nejaké percento. Každý deň prežitý bez bolesti pre takto chorého znamená veľa a aj keď nie sú MD inj. hrazené zo zdrav. poistenia, vracajú pacientom stratený optimizmus.

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

Aj keď má bolesť v organizme signálny význam, mali by sme sa s ohľadom na kvalitu života pacienta snažiť o redukciu jej intenzity. Pacienti veľmi zle znášajú rady typu „naučte sa s bolesťou žiť, život vám neskrátí LEN znepríjemní“. Bolo by na škodu, ak by sme nehľadali nové možnosti, ak existujú a sú dostupné, a hlavne prínosné pre pacienta.

Za rozhovor ďakuje PharmDr. Zdeněk Procházka, riaditeľ Edukafarm-u.

MUDr. Alena Pajtášová

Reumatologická ambulancia, Michalovce

Nar. 19. 6. 1971 v Michalovciach

Ukončenie gymnázia vo Veľkých Kapušanoch 1989

1989 – 1995 LF UK Bratislava

1995 – NsP Michalovce, int. oddelenie, sek. lekár, 1998 atestácia z internej medicíny

2002 atestácia z reumatológie, od 2007 sukromná reum. amb. úväzok reumatológia 1,0

FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÁ MEDICÍNA V TERAPII BOLESTI



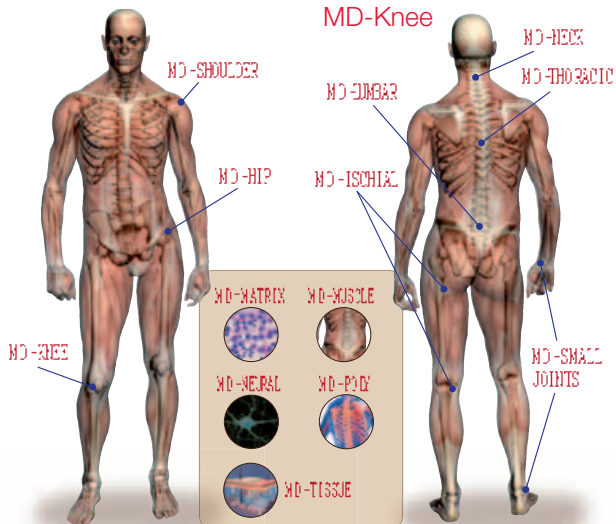
Benefity:

- ✓ Nežiaduce účinky neboli pozorované
- ✓ Bez liekových interakcií
- ✓ Kombinácia s analgetikami vedie k zníženiu nežiaducich účinkov analgetík

Prípravky:

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

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



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



Indikácie:

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

Terapeutický protokol:

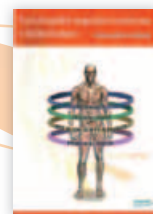
Štandardný protokol je použitie 1 – 2 ampuliek 1 – 3-krát týždenne počas prvých dvoch týždňov podľa závažnosti a klinického stavu; následne jedno ošetrenie týždenne až do úľavy od bolesti.

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

Štatút: zdravotnícky prostriedok (medical device).



Informačný servis zabezpečuje spoločnosť inPharm,
Tel.: 02 44 630 402, inpharm@inpharm.sk



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

Distribučný kanál pre lekárně



MED-ART

FARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI LIEČBY INSOMNIE

MUDr. Branislav Moťovský
Psychiatrická klinika FN, Trenčín

Insomnia patrí k najčastejším zdravotným problémom. Môže ísť o primárnu alebo sekundárnu insomniu (v rámci iných porúch a ochorení). Modernjšie hypnotiká ponúkajú v porovnaní s klasickými možnosť efektívnej liečby s menším rizikom vzniku závislosti. Okrem tzv. „Z-hypnotík“ a benzodiazepínových hypnotík sa na liečbu insomnie používajú niektoré antihistaminiká, antidepresíva a antipsychotiká.

Kľúčové slová: hypnotiká, hypnotiká III. generácie, benzodiazepíny, antihistaminiká, antidepresíva, syndróm závislosti

Približne 30 % populácie zažíva insomniu občas, u 10 % populácie má insomniu chronický priebeh.⁹ Až do konca 19. storočia boli ako hypnotiká používané výťažky z rôznych rastlín, bromidy, alkohol a opiáty. V roku 1903 bol syntetizovaný prvý barbiturát – barbital, v roku 1959 prvý benzodiazepín – chlórdiazepoxid. Prvé benzodiazepínové hypnotikum v pravom slova zmysle bolo objavené r. 1964 – nitrazepam.^{11,18} V súčasnosti sú pred benzodiazepínmi preferované hypnotiká III. generácie – zolpidem, zopiclon a zaleplon. Použitie hypnotík má význam hlavne pri liečbe akútnej insomnie (trvanie niekoľko dní až 1 mesiac). Ich chronické užívanie je však zaťažené rizikom vzniku závislosti.^{1, 4, 6, 8, 12, 15, 17}

ROZDELENIE HYPNOTÍK

I. GENERÁCIA

– **barbituráty** sú v súčasnosti v indikácii hypnotika obsolentné pre ich toxicitu, nežiaduce účinky, intenzívnu autoindukciu vlastného metabolizmu a vysoké riziko rozvoja závislosti. Z rovnakých dôvodov sú obsolentné aj klomethiazol, bromisoval, calcii bromolactobionas.

II. GENERÁCIA

– **benzodiazepínové hypnotiká** (pozn. - v súčasnosti je z benzodiazepínových hypnotík u nás registrovaný len midazolam a cinolazepam).

Tabuľka (upravené podľa Švestka, 2004)			
Benzodiazepínové hypnotiká pôsobiace:	Názov	Vylučovací polčas (hodiny)	Obvyklá denná dávka (v mg)
-krátkodobó	triazolam (Halcion) midazolam (Dormicum) cinolazepam (Gerodorm)	2 – 4 1,5 – 2,5 4 – 9	0,125 7,5 – 15 20 – 40
-stredne dlho	temazepam (Levanxol)	8 – 20	10-30
-dlhodobó	flurazepam (Staurodorm) nitrazepam (Nitrazepam) flunitrazepam (Rohypnol) quazepam (Doral, Dormalin)	aktívny metabolit 40 – 250 18 – 30 19 – 20 aktívny metabolit 40 – 250	15 – 30 5 – 10 0,5 – 1 7,5 – 15

Uvedené benzodiazepíny sú (alebo boli) podľa SPC registrované ako benzodiazepínové hypnotiká. V súčasnosti je z benzodiazepínových hypnotík u nás registrovaný len midazolam a cinolazepam¹⁹. Ostatné benzodiazepíny – benzodiazepínové anxiolytiká (napr. diazepam,

oxazepam, bromazepam, alprazolam, chlórdiazepoxid...) majú v porovnaní s benzodiazepínovými hypnotikami nižšiu hypnotickú účinnosť, pomalší nástup účinku a dlhší eliminačný polčas. Sú stredne dlho (eliminačný polčas 12 – 18 hodín) a dlhodobo (eliminačný polčas > 18 hodín) pôsobiace, čo vedie k väčšej reziduálnej ospalosti nasledujúci deň. Benzodiazepínové hypnotiká majú v klinickom efekte v porovnaní s ostatnými benzodiazepínmi prevahu hypnotického účinku nad účinkom anxiolytickým, antikonvulzívnym a myorelaxačným¹⁷.

III. GENERÁCIA

– **zolpidem** (Hypnogen, Stilnox...), zopiclon (Zopiklon...), zaleplon (Sonata, Andante...), eszopiclon (u nás neregistrovaný)¹⁹

ANTI-HISTAMINIKÁ I. GENERÁCIE:

– **difenhydramín (Calmaben), doxylamín (Hoggar N** – u nás neregistrovaný). K ďalším antihistaminikám, ktoré majú určitý hypnotický účinok (ale podľa SPC nepatria k hypnotikám), patria **hydroxyzín (Atarax) a prometazín (Prothazin)**^{5, 19}. Novinkou je prípravek s obsahom melatonínu (Circadin).

OVPLYVNENIE SPÁNKOVEJ ARCHITEKTÚRY

Pre regeneráciu organizmu počas spánku je najdôležitejší REM spánok, 3NREM a 4NREM spánok. Barbituráty a benzodiazepíny (BZD) predlžujú spánok takmer výhradne zmnožením 2NREM štádia spánku, a potláčajú REM spánok a 3+4NREM spánok. Zolpidem, zopiclon a zaleplon neovplyvňujú 2NREM štádium a celkovú dobu spánku predlžujú predovšetkým zmnožením 3+4NREM spánku, pričom REM spánok nepotláčajú. Majú teda najvhodnejší profil architektúry spánku zo všetkých hypnotík. Anticholinergný efekt (viaceré antidepresíva, antihistaminiká a antipsychotiká) redukuje množstvo REM spánku a odďaľuje nástup prvej REM epizódy. Antidepresíva agomelatín, trazodon, mirtazapín a nefazopín nepotláčajú REM štádium – preto v porovnaní s ostatnými antidepresívami sa javia byť vhodnejšie^{3, 10, 11, 15, 17, 18, 20}.

FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI BENZODIAZEPÍNŮVÝCH HYPNOTÍK A HYPNOTÍK III. GENERÁCIE

MECHANIZMUS ÚČINKU

Benzodiazepínové hypnotiká pôsobia na GABA-A/benzodiazepínovom makromolekulárnom receptore (aj hypnotiká I. a III. generácie pôsobia na tento receptor – na rôznych miestach), ktorý je spojený s chloridovým kanálom (GABA – kyselina gamaaminomaslová). Benzodiazepínové hypnotiká agonisticky ovplyvňujú benzodiazepínové receptory, ktoré nazývame tiež omega receptory. Omega 1 receptor (ovplyvňuje hlavne spánok a anxiolýzu) je lokalizovaný v CNS, hlavne v limbickom systéme; omega 2 (anxiolytický, antikonvulzívny a myorelaxačný efekt) aj v predĺženej mieche a omega 3 v CNS a v periférii. Benzodiazepíny (BZD) pôsobia neselektívne (okrem quazepamu) na omega 1, 2 a 3 BZD receptory.

Na rozdiel od uvedeného mechanizmu účinku BZD je pri hypnotic-

kom účinku antidepresív, antihistaminík a antipsychotík dôležitá blokáda postsynaptických sérotonínových 5-HT_{2A/2C}, histamínových H₁ a alfa-adrenergických receptorov. Keďže neovplyvňujú GABA/BZD receptor, nemajú ani riziko rozvoja závislosti tohto typu^{3, 7, 10, 15, 17, 20}.

FARMAKOKINETIKA BZD:

Metabolizmus väčšiny BZD prebieha v pečeni, väčšinou cestou dealkylácie a hydroxylácie – poväčšinou so vznikom aktívnych metabolitov, ktoré ďalej podliehajú metabolizácii a až potom sú ako konjugát vylúčené. Tento proces je pomalý (dlhý eliminačný polčas) a je riziko kumulácie v organizme, hlavne pri hepatopatiách a v starobe – tu treba použiť o 1/3 až 1/2 nižšie dávky (pokles dealkylačnej a hydroxylačnej potencie). Naopak, konjugáciou a glukuronidáciou s následnou exkréciou obličkami sa metabolizujú len oxazepam, lorazepam, temazepam, čo je výhodou pri poruche funkcie pečene a v starobe, nakoľko glukuronidácia sa v týchto situáciách neznižuje. Dĺžka účinku nie je celkom totožná s polčasom vylučovania. Dôležitá je miera lipofily, ktorá umožňuje rýchly prienik do mozgového tkaniva^{3, 10, 15}.

KONTRAINDIKÁCIE PRI BZD:

Akútna intoxikácia alkoholom a tlmivými látkami, syndróm spánkového apnoe – centrálny alebo obštrukčný, respiračná insuficiencia, myastenia gravis, gravidita, laktácia, abúzus alebo syndróm závislosti aktuálne i v anamnéze (alkohol, BZD, iné drogy), porfýria.

Nežiaduce účinky BZD: denná ospalosť, zníženie výkonu pozornosti a kognitívnych funkcií, retrográdna amnézia (obzvlášť pri ultrakrátko pôsobiacech hypnotikách a v kombinácii so spánkovou depriváciou a alkoholom – najmä triazolam a zolpidem¹⁵), útlm dychového centra, hangover efekt, rozvoj závislosti, dyzartria, ataxia, vertigo. Poruchy motorickej koordinácie – najmä u starších pacientov s rizikom pádov: poranenia hlavy, zlomeniny krčka femuru (diazepam 3 mg/deň, alebo jeho ekvivalent zvyšuje riziko pádov o 50 %).¹ Paradoxná excitácia a stav zmätenosti s poruchami správania (tiež hlavne pri ultrakrátko pôsobiacech BZD, u starších pacientov a u pacientov s organickým poškodením CNS; pri triazolame aj nebezpečné agresívne správanie¹⁵), hypotenzia, rebound anxiety a insomnia, teratogénny potenciál (vyšší ako pri antidepresívach a antipsychotikách).

HYPNOTIKÁ III. GENERÁCIE:^{1, 3, 10, 17}

Tzv. „Z“ zlúčeniny – zopiklon, zolpidem, zaleplon a eszopiklon (u nás nie je registrovaný)¹⁹. Oproti benzodiazepínom majú priaznivejší vplyv na architektúru spánku, preto majú podstatne nižší výskyt rebound insomnia a anterográdnej amnézie. Sú pomerne dobre tolerované a mávajú menej často hangover efekt. Menej tlmia dýchacie centrum a minimálne potencujú účinok alkoholu. Majú rýchly nástup účinku (15 – 45 min.), ťažké/tučné jedlo pred užitím lieku môže účinok oneskoriť o 1 hodinu¹⁵. Nemajú farmakologicky relevantné metabolity, metabolizujú sa cez CYP 3A. „Z“ zlúčeniny sú chemicky odlišné od BZD, no pôsobia na omega (benzodiazepínové) receptory. Profil nežiaducich účinkov a kontraindikácií „Z“ zlúčenín je však v porovnaní s BZD podstatne výhodnejší. Riziko vzniku závislosti je podstatne menšie ako pri BZD, no v zásade existuje, preto platia v tomto zmysle rovnaké odporúčania ako pri benzodiazepínových hypnotikách – užívanie maximálne 4 – 8 týždňov.

Zopiklon – pôsobí na omega 1 a 2 (menej) receptory – má okrem hypnotických aj mierne myorelaxačné, antikonvulzívne a anxiolytické účinky. Polčas eliminácie 4 – 7 hodín je vhodný na liečbu porúch zaspávania a kontinuity spánku. Na druhý deň po užití sa objavuje ako nežiaduci účinok kovová chuť v ústach. Dávkovanie 3,25 – 15 mg.

Zolpidem – pôsobí selektívne na omega 1 receptory. Ultrakrátko pôsobiace hypnotikum (polčas eliminácie 1 – 3,5 hodiny), vhodné pri poruchách zaspávania. Po podaní sa môže objaviť diplopia. Dávkovanie 5-20 mg. Pri nižšej dávke večer a pri vyhnutí sa dojeniu v priebehu noci je podľa American Academy of Pediatrics Committee on Drugs prípustný pre dojčiacu matku¹.

Zaleplon – selektívny pre omega 1 receptory; ultrakrátko pôsobiace hypnotikum (polčas eliminácie 1 hodina), vhodný pri poruchách zaspávania. Dávkovanie 5 – 10 mg.

ANTIISTAMINIKÁ I. GENERÁCIE:

Difenhydramín, doxylamín (len tieto dve farmaká spomedzi antihistaminík sú podľa SPC hypnotiká; u nás je registrovaný len difenhydramín), hydroxyzín, prometazín⁵. Ich hypnotický účinok je sprostredkovaný blokádou H₁ histamínových receptorov v CNS. Okrem toho majú aj anticholinergný účinok, hydroxyzín blokuje aj 5-HT₂ a alfa receptory. Z blokády uvedených receptorov vyplývajú NÚ (blokádou H₁ spôsobuje somnolenciu, hypotenziu a hyperorexiu). V porovnaní s hypnotikami II. a III. generácie ich hypnotická účinnosť je menšia a majú anticholinergné a antihistaminové nežiaduce účinky, no nie je pri nich riziko vzniku závislosti³. Vzhľadom na dĺžku ich eliminačného polčasu sú vhodné okrem poruchy zaspávania aj na ovplyvnenie nedostatočného spánku v jeho neskorších fázach. Popri hypnotickom účinku majú aj iné terapeutické účinky – antialergické, antipruriginózne, antitortiginózne, antiemetické, bývajú súčasťou zmesí proti chrípke a kašľu. V psychiatrii sa tiež používajú na liečbu neuroleptikami podmienených extrapyramídových symptómov – akútna dystónia, akútna akatázia, akútny parkinsonizmus. U nás dlho registrovaný promethazín – Prothazin sa často používa v tejto indikácii, hoci tento efekt podľa odborných zdrojov býva spochybňovaný, respektíve negovaný; kým difenhydramín – Calmaben, u nás registrovaný ako hypnotikum, je zahrnutý (napr. podľa amerických učebníc psychiatrie^{8, 15}) aj do skupiny liekov považovaných za prvú voľbu v liečbe akútnej dystónie podmienenej antipsychotikami.

INÉ PSYCHOFARMAKÁ PÔSOBIACE HYPNOTICKY:

ANTIDEPRESÍVA

Ich hypnotický účinok je sprostredkovaný blokádou histamínových H₁ receptorov a/alebo blokádou sérotonínových 5-HT₂ receptorov – mirtazapín (blokádou H₁), trazodon (blokádou 5-HT₂), nefazodon (tiež blokádou 5-HT₂; u nás neregistrovaný), niektoré tricyklické antidepresíva (amitriptylín, dosulepín – blokádou H₁). Antidepresívny účinok agomelatínu je sprostredkovaný agonizmom na MT₁/MT₂ receptoroch a antagonizmom na 5-HT_{2C} receptoroch, resynchronizuje cirkadiálne rytmy¹³.

ANTIPSYCHOTIKÁ

Najčastejšie odporúčané podľa literatúry – klasické sedatívne neuroleptiká – chlórprotixen, thioridazín (u nás má zrušenú registráciu), levomepromazín (výrazné NÚ – hypotenzia, riziko pádov, pretrvávajúca výrazná somnolencia počas dňa). Z atypických antipsychotík majú intenzívnejší hypnotický účinok olanzapín, quetiapín a klozapín. Hypnotický účinok je podmienený hlavne blokádou H₁ receptorov, blokujú aj 5-HT₂ receptory. Pri insomnii v rámci organického poškodenia CNS a v rámci abstinénčného syndrómu sa často používa tiaprid.

Okrem primárnej insomnia sa nespavosť veľmi často vyskytuje ako symptóm v rámci inej duševnej poruchy – napr. depresívnej poruchy, schizofrénie, úzkostnej poruchy, organického poškodenia CNS. Ide o sekundárnu insomniu. Za sekundárnu insomniu považujeme aj nespavosť spôsobenú somatickými ochoreniami. V týchto situáciách je výhodné, ak použijeme antidepresívum alebo antipsychotikum s hypnotickým účinkom, väčšia časť dávky sa môže presunúť na noc².

Na antidepresíva a antipsychotiká nevzniká závislosť, preto sú indikované pri chronických neorganických insomniách, alebo pri neorganických insomniách nereagujúcich na hypnotiká 2. a 3. generácie a u osôb so závislosťou v anamnéze alebo aktuálne, ako aj pri poruchách osobnosti (najmä impulzívnych, hraničných a disociálnych).

INÉ HYPNOTICKY ÚČINNÉ LÁTKY:

Melatonín, L-tryptofán, rastlinné preparáty (valeriána, medovka lekárska, kava-kava). Ich účinnosť je slabá, resp. sporná, a nie dostatočne overená^{3, 14, 16}. Ramelteon (u nás neregistrovaný) je nové hypnotikum, agonista melatonínových receptorov a používa sa pri liečbe poruchy zaspávania. Ovplyvňuje cyklus spánok-bdenie. Maximálna koncentrácia sa dosahuje 30–90 minút po podaní, eliminačný polčas je 1 – 2,6 hodiny. Obvyklá dávka – 8 mg 30 minút pred uložením do postele¹⁵.

PRI AKÚTNEJ NEORGANICKEJ INSOMNII

Trvanie do 4 týždňov – sú vhodné hypnotiká III. generácie, II. generácie alebo antihistaminové hypnotiká⁵. Preskripcia hypnotík by mala byť vždy sprevádzaná edukáciou, vysvetlením pravidiel spánkovej hygieny a kontroly stimulov. Podávanie benzodiazepínových hypnotík by nemalo presiahnuť 4 týždne – kvôli riziku rozvoja závislosti. Aj pri užívaní terapeutických dávok benzodiazepínov sa závislosť rozvíja u 10–30 % pacientov užívajúcich benzodiazepíny počas 1 roka, no abstinenčné príznaky sa môžu objaviť už po 8 týždňovom pravidelnom užívaní¹⁷. Keďže riziko závislosti existuje aj pri hypnotikách III. generácie (hoci podstatne menšie ako pri BZD), dĺžka ich podávania by tiež nemala presahovať 4 týždne.

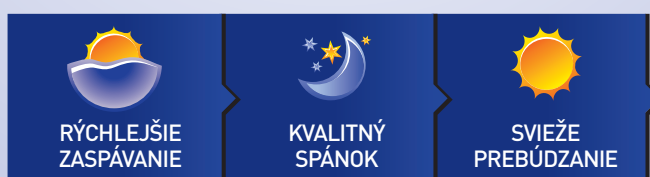
Pri chronickej neorganickej insomnii – trvanie viac ako 4 týždne – je vhodná zámena hypnotík (najmä BZD) za psychofarmaká, u ktorých nie je riziko vzniku závislosti (antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká).

LITERATÚRA

1. Bazire S: Psychotropic Drug Directory. Mark Allen Publishing Ltd, Nr Salisbury, Wilts, UK, 2005.
2. Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 6. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007.
3. Benkert O, Hippus H: Príručka psychiatrickej farmakoterapie. Vydavateľstvo F, Trenčín, 2002.
4. Carscadon M, Dement W, Mitler M, Guilleminault C, Zaccaro V, Spiegel R: Self report versus sleep laboratory findings in 122 drug free subjects with the complaint of chronic insomnia. Am. J. Psychiatry, 133, 1976, s. 1382-1388.
5. Červená KA, Závěšická L: Nespavosť in Seifertová D, Praško J, Hoschl C.: Postupy v léčbě psychických poruch, Academia Medica Pragensis, Praha, 2004.
6. Edwards DM, Hale KL, Maddux RE, Rapaport MH.: Anxiolytic Drugs. In: Tasman, Kay, Lieberman, First, Maj. (Eds) Psychiatry 3.ed., West Sussex, Wiley-Blackwell, 2008.
7. Kriška M. a kol: Riziko liečiv v medicínskej praxi. Slovak Academic Press, Bratislava, 2000.
8. Meebs TW, Jeste DV: Induced Movement Disorders. In: Tasman, Kay, Lieberman, First, Maj. (Eds) Psychiatry 3.ed., West Sussex, Wiley-Blackwell, 2008.
9. National institutes of health state of the science conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults, June 13-15, 2005. Sleep 28, s. 1049-1057.
10. Neubauer DN: Pharmacologic Treatment of Insomnia. In: Tasman, Kay, Lieberman, First, Maj. (Eds) Psychiatry 3.ed., West Sussex, Wiley-Blackwell, 2008.
11. Nevšimalová S, Šonka K: Poruchy spánku a bdění. Praha: Maxdorf Jessenius, 1997, 225.
12. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds ChF, Kupfer DJ: Benzodiazepiny a zolpidem u chronické nespavosti. JAMA-CS, duben 1998, roč.6, č.4, s. 255 – 262.
13. Pečeňák J. Mechanizmus účinku agomelatínu – nový prístup k liečbe depresie. Psychiatr. Prax. 2009, 10 (6): 281–284.
14. Reite M: Sleep disorders in psychiatric practice. In: Psychiatric secrets, 2. Edition. Jacobson JL, Jacobson AM. (eds.). Hanley and Belfus INC., Philadelphia, 2001.
15. Sadock BJ, Sadock VA: Kaplan-Sadock's Synopsis of Psychiatry, 10. edition, Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2007.
16. Schenck CH, Mahowald MW, Sack RL: Assessment and Management of Insomnia. JAMA, May 21, 2003 – Vol. 289, No. 19, s. 2475-2479.
17. Švestka J: Hypnotiká; Anxiolytika. In: Hoschl C, Libiger J, Švestka J. (Eds) Psychiatrie, Praha, Tigris, 2004.
18. Švestka J: Psychofarmaka v klinické praxi. Praha, GRADA Publishing, 1995.
19. Štátny ústav pre kontrolu liečby-Databáza liekov a zdravotníckych pomôcok. (www.sukl.sk) Bratislava, Slovenská republika.
20. Wilson S, Nutt D: Sleep disorders. Lundbeck Institute. Oxford University Press, 2008.



Benosen® zlepšuje kvalitu všetkých troch fáz spánku:



Benosen® je prípravok určený na riešenie porúch spánku a niektorých psychických ťažkostí (psychické vypätie, podráždenosť, pocity napätia, nespavosti, depresívne nálady).

- Obsahuje výlučne rastlinné extrakty, ktoré pomáhajú odstrániť napätie a stres, navodiť celkovú relaxáciu organizmu a urýchľovať tak zaspávanie,
- výrazne prispieva k zlepšeniu celkovej kvality spánku, redukcii nočného prebúdzania, stimulácii pocitu odpočinku a sviežosti po prebudení
- Všetky aktívne látky prípravku majú overenú účinnosť bez možnosti vzniku návyku (nie je obmedzená doba užívania)

Blahodarný spánok v Benosene zaručujú:

L-theanin

má relaxačné účinky a priaznivo ovplyvňuje kvalitu spánku. Obmedzuje nočné prebúdzanie a prináša výraznejší pocit odpočinku po prebudení.



Valeriána lekárska

(štandardizovaný extrakt)

obsahuje účinnú kyselinu valerénovú, ktorá priamo zasahuje do látky zodpovednej za navodenie spánku. Navyše skracuje dobu zaspávania.



Chmeľ obyčajný

(štandardizovaný extrakt)

má sedatívne a relaxačné účinky.



WALMARK®
ZDRAVIE PRE CELÚ RODINU



ATOPICKÁ DERMATITÍDA A SEBOROICKÁ DERMATITÍDA – MOŽNOSTI LOKÁLNEJ LIEČBY

MUDr. Baloghová Janette, PhD.

Klinika dermatovenerológie, UNLP, LF UPJŠ Tr. SNP 1, Košice

Atopická a seboroická dermatitída sú chronické ochorenia s akútnymi relapsami. Ich spoločným menovateľom sú šupinaté začervenalé ložiská. Hlavne v detskom veku sú ochorenia takmer neodlíšiteľné. Od patogenézy aj od kožných prejavov závisí správny výber liečby. Podľa lokalizácie kožných prejavov volíme typ externa.

ATOPICKÁ DERMATITÍDA

Multifaktoriálne, heterogénne, geneticky podmienené ochorenie, ktoré je dôsledkom interakcie mnohých génov a faktorov životného prostredia. Vyskytuje sa častejšie u detí, výskyt ochorenia stúpa s pribúdajúcimi prejavmi alergie. Prevalencia v detskej populácii je 15 – 30 %, u dospelých 2 – 10 %. Spolupôsobenie genetiky a vplyvov životného prostredia u pacientov s atopickou dermatitídou je spojené so zlyhaním kožnej bariéry a uľahčením prenikania alergénov cez ňu. Toto všetko predisponuje imunitný systém k Th-2 typu odpovede a exacerbácii atopickej dermatitídy. Práve tieto faktory treba zväziť pri voľbe vhodného typu terapie^{1,2}.

Ochorenie má veľmi pestrý klinický obraz. Charakteristickým znakom je suchá koža a úporné svrbenie, ktoré vedie k poškrabaniu kože, exkoriáciám, a následne k akútnej exacerbácii ochorenia, sprevádzaného opäť svrbením a bolesťou kože. Vzniká tak bludný kruh, v ktorom sa strieda svrbenie, škrabanie a recidíva ochorenia. Cieľom liečby je prerušiť tento bludný kruh a zlepšiť kvalitu života pacientov.

PORUCHA EPIDERMÁLNEJ BARIÉRY A EMOLIENCIÁ

Význam epidermálnej bariéry v patogenéze atopickej dermatitídy je nesporne dôležitý. Kožná bariéra splňa ochranu z dvoch hľadísk – chráni kožu pred výraznými stratami vody (inside – outside bariéra) a pred vstupom škodlivých látok, iritancií, alergénov a mikroorganizmov (outside-inside bariéra). Ochranná bariéra pozostáva hlavne z korneocytov, buniek bohatých na proteíny, a intercelulárneho priestoru tvoreného z lipidov. Bariéra sa tvorí počas epidermálnej diferenciácie buniek z bazálnej vrstvy cez stratum granulosum až k stratum corneum. Lipidy tejto bariéry sa syntetizujú v korneocytoch. K najvýznamnejším lipidom stratum corneum patrí: cholesterol, voľné masné kyseliny a ceramidy (sfingolipidy). K poruche funkcie epidermálnej bariéry v nemalej miere prispieva genetická porucha tvorby filagrínu².

Porušená epidermálna bariéra pripomína porušenú stenu z tehál. Trhliny medzi bunkami umožňujú prienik iritancií a alergénov do kože, ktoré spúšťajú zápal. Premastenie pokožky, ktoré zabezpečuje jej hydratáciu a relipidáciu, je prevenciou exacerbácie kožných prejavov. Preto sú emolienčia a premastujúce externa neoddeliteľnou súčasťou liečby atopickej dermatitídy. Emolienčia zabezpečujú dostatočnú vlhkosť a pružnosť pokožky, redukujú pocit napätia a svrbenia pokožky, tým že zabraňujú vyparovaniu vody z kože. Môžu obsahovať látky, ktoré majú zvlhčujúci efekt. Tie sa delia na látky, ktoré rozvoľňujú keratinové štruktúry, a tým zvyšujú prienik vody do medzibunkových priestorov (napr. kyselina salicylová, kyselina mliečna, kyselina glykolyová) a látky schopné viazať vodu buď krátkodobo – humektanty (napr. glycerín), alebo trvalejšie – moisturizéry (napr. urea)³. V prípade suchej kože a atopickej dermatitídy je dôležité premastovanie kože viackrát denne s menším množstvom emolienčia. Premastovanie kože je možné kombinovať s olejovým kúpeľom.

Emolienčia sa využívajú nielen v rámci udržiavacej terapie, ale aj

terapie preventívnej pri ošetrení kože bez prejavov. Uprednostňujeme externá bez parabénov, parfémov či iných potencionálnych alergénov. Odporúča sa aplikovať emolienčia do 3 minút po umytí a kúpeľi, kým je koža vlhká, aby si zachovala hydratáciu⁴. Vyhýbame sa externám, ktoré môžu nadmerne vysušovať, prípadne dráždiť suchú pokožku, napr. alkoholové roztoky či externa s vysokým obsahom surfaktánov.

LOKÁLNE KORTIKOSTEROIDY

Lokálne kortikosteroidy ako prvé mali imunomodulačný účinok. Od 50. rokov 20. storočia mali vedúcu pozíciu v lokálnej protizápalovej a imunomodulačnej liečbe kožných ochorení. Boli a doteraz sú liekom voľby v liečbe akútnej fázy atopickej dermatitídy, kde vedú k rýchlemu ústupu zápalových prejavov. Protizápalový a imunomodulačný účinok lokálnych kortikosteroidov je výsledkom transkripcie génov kódujúcich najrôznejšie prozápalové cytokíny, chemokíny a adhezívne molekuly⁵. Lokálne kortikosteroidy pôsobia zároveň aj vazokonstrikčne a antiproliferačne. Inhibujú syntézu kolagénu a proliferáciu väziva, spomaľujú keratinizáciu a tvorbu pigmentu⁶. Správne používanie kortikosteroidových extern dokazuje ich účinnosť a bezpečnosť. Ich používanie je limitované vedľajšími účinkami a perkutánnou absorpciou, ktorá je úmerná veľkosti ošetrovanej plochy a stupňu zápalu. Pri dlhodobej aplikácii kortikosteroidných extern, najmä na oblasť tváre, dochádza k atrofii kože, vznikajú teleangiektázie, akneiformné prejavy či hypertrichóza⁷.

TOPICKÉ (LOKÁLNE) IMUNOMODULÁTORY

Pimekrolimus a takrolimus sú topické imunomodulátory, ktoré sa nazývajú aj kalcineurínové inhibitory. Viazu sa s makrofilínom – 12 (FKBP-12), cytoplazmatickým cyklofilin-like proteínom, pričom takrolimus má k nemu 3-krát vyššiu afinitu. Vzniknutý komplex inhibuje schopnosť kalcineurínu defosforylovať transkripciu NF-AT (nuclear factor for activated T cells). Keďže len defosforylovaný NF-AT je schopný translokácie do jadra, transkripcia rôznych prozápalových cytokínov a ostatných mediátorov alergickej zápalovej reakcie je zastavená. Pimekrolimus a takrolimus inhibujú skorú aktiváciu a proliferáciu T lymfocytov. Nepoškodzujú endoteliálne bunky a fibroblasty, preto pri liečbe topickými imunomodulátormi nevznikajú teleangiektázie a atrofia kože⁸. Sú indikované na liečbu strednej až závažnej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí dostatočne nereagujú na konvenčnú liečbu, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi a u detí (2-ročných a starších), u ktorých zlyhala konvenčná liečba, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi. V rámci intenzívnej reaktívnej terapie atopickej dermatitídy sa po úvodnej liečbe kortikoidným externom na začiatku akútneho vzplanutia aplikujú dvakrát denne do ústupu prejavov⁹.

Klinicky zdravo vyzerajúca koža u pacientov s atopickou dermatitídou v skutočnosti nie je úplne zdravá. Aj v tomto prípade je funkcia epidermálnej bariéry narušená. V koži prebieha subklinický zápal, ktorý mak-



roskopicke nevidíme. Riešením je tzv. proaktívna, udržiavacia liečba, počas ktorej sa takrolimus aplikuje na kožu raz denne dvakrát týždenne. Najčastejším vedľajším účinkom liečby takrolimus masťou je pocit pálenia kože alebo svrbenia v mieste aplikácie externa, trvajúci asi 10 minút, ktorý ustúpi počas troch až štyroch dní liečby. Častejšie sa vyskytuje u pacientov s ťažším a rozsiahlejším kožným postihnutím^{10,11}.

FOTOTERAPIA

Predpokladá sa, že slnečné žiarenie má špecifický účinok na prejavy atopickej dermatitídy, keďže v letnom období sú remisie ochorenia časté. Imunomodulačný účinok fototerapie spočíva v pôsobení na cieľové bunky – Langerhansove bunky a keratinocyty. V liečbe atopickej dermatitídy za najefektívnejšiu sa považuje fotochemoterapia PUVA, keďže navodzuje obdobia s najdlhšou remisiou. Následne za účinnú sa považuje terapia UVA1 žiarením (dlhovlnné UVA) a UVB žiarením v úzkom spektre 311 nm. UVA1 fototerapia signifikantne redukuje dermálne bunky viažuce IgE – mastocyty, Langerhansove bunky a dendritické bunky. Viaceré štúdie potvrdili vplyv fototerapie na bakteriálnu mikroflóru kože pri atopickej dermatitíde redukciou baktérií na povrchu kože a inhibíciou tvorby mikrobiálnych superantigénov, najmä *Staphylococcus aureus*^{12,13,14}.

DECHTOVÉ PREPARÁTY

Antiproliferatívny účinok dechtových preparátov sa využíva v liečbe subakútnych a chronických prejavov atopickej dermatitídy vo forme mákkych pást, mastí, alebo roztokov, ktoré obsahujú lithantracis pix, ichthamol či liquor carbonis detergens¹⁵.

Úspešná liečba atopickej dermatitídy by mala byť kombinovaná, monoterapia nie je tak efektívna. Liečba by mala byť individualizovaná, prispôbená veku, možnostiam a prioritám pacienta, lokalizácii, závažnosti kožných prejavov a priebehu ochorenia.

SEBOROICKÁ DERMATITÍDA

Napriek spoločnému podobnému kožnému nálezu, sú obe ochorenia odlišné. Kým pre atopickú dermatitídu je charakteristická suchá koža, prejavy seboroidickej dermatitídy sú viazané na miesta s väčším počtom mazových žliaz. Preto aj šupiny, ktoré kryjú začervenané infiltrované ložiská, sú žlté, mastnejšie. Najčastejšie sú kožné zmeny prítomné vo vlasatej časti hlavy, na tvári (čelo, obočie, nos, nazolabiálne ryhy) a v miestach kožných záhybov. Ochorenie sa vyskytuje najčastejšie u detí do 3 mesiacov života a počas puberty. Až 5 % populácie postihuje vo veku 30 – 60 rokov. Lokálna liečba je nosnou liečbou seboroidickej dermatitídy¹⁶.

Základom lokálnej liečby seboroidickej dermatitídy v kapilícii sú šampóny. Surfaktanty, ktoré obsahujú, odstraňujú šupiny, a teda aj živnú pôdu pre lipofilné kvasinky. Prejavy v kapilícii sú sprevádzané pruritom. Ker a kol. predpokladajú, že existuje určitá súvislosť s hladinou histamínu v koži kapilícia a pruritom pri seboroidickej dermatitíde. Zistili, že hladina histamínu v koži kapilícia so seboroidickou dermatitídou bola dvakrát vyššia ako u pacientov bez kožných prejavov¹⁷.

Pri výbere vehikula sa vyhýbame vazelíne, lanolínu a alkoholovým externám. Uprednostňujeme lóciá, hydrofilné emulzie, krémy, chladivé pasty a peny.

KERATOLYTIKÁ, DECHTY

Najmä v kapilícii sa seboroidická dermatitída prejavuje hrubým násom masných šupín. V detskom veku sú na začiatku vhodné detské šampóny, prípadne olejové zábaly. Pri slabom efekte liečby nastupujú lokálne antimykotiká. Častejšie u dospelých aplikujeme na hrubé násosy šupín keratolytiká (napr. kyselina salicylová, rezorcín), ktoré je vhodné kombinovať s dechtovými preparátmi. V liečbe sa využíva ich antipro-

liferatívny, protizápalový účinok a tmenie sekrécie mazu. Na prejavy v kapilícii uprednostňujeme externá vo forme roztokov a sprejov^{16,18}.

ANTIMYKOTIKÁ

Lipofilné kvasinky *Malassezia furfur* sa považujú za veľmi dôležitý etiologický faktor vzniku seboroidickej dermatitídy. Zápal, ktorý vzniká, je výsledkom pôsobenia toxínov, zápalových mediátorov a lipázovej aktivity malasézií. Zvýšená incidencia a ťažší priebeh seboroidickej dermatitídy u HIV pozitívnych pacientov predpokladá, že vzťah medzi imunitným systémom a *Malassezia* sp. má určitý význam¹⁹. Najčastejšími antimykotikami sú predovšetkým imidazolové deriváty (ketokonazol, klotrimazol, mikonazol, oxikonazol) a alylamínové deriváty (terbinafin, bifonazol, ekonazol a flutrimazol)¹⁶.

CIKLOPIROXOLAMÍN

Ide o lokálne antimykotikum, ktoré patrí do chemickej skupiny hydroxypyridónov. Na rozdiel od ostatných antimykotík má širší terapeutický záber, je efektívny voči *Malassezia* sp., dokonca aj voči *Candida* species, ktoré sú často rezistentné na azoly^{19,20,21}. U nás je dostupný v 1,5 % šampóne a v 1 % kréme. Liečba ciklopiroxolamínom je efektívna, uvažuje sa, či by dlhodobá udržiavacia liečba bola prevenciou recidív seboroidickej dermatitídy.

LOKÁLNE KORTIKOSTEROIDY

Lokálne kortikosteroidy sú indikované na akútne zápalové prejavy seboroidickej dermatitídy. Uprednostňujeme nefluorované kortikosteroidy, pričom liečba by mala trvať krátkodobo, aby sme sa vyhli vzniku nežiaducich účinkov (atrofia kože, teleangiektázie, periorálna dermatitída). Po ústupe zápalových prejavov pokračujeme v liečbe antimykotickým preparátom¹⁶.

PIRYTIÓN ZINKU

Pyriothióny sú organické zlúčeniny sýry. Pyrithión zinku účinkuje antimikrobiálne, znižuje tvorbu kožného mazu a tmením bunkovej proliferácie v epidermis prispieva k redukcii šupín²². Liečba šampónom s obsahom pyrithión zinku viedla k zníženiu hladiny histamínu, k redukcii šupín a pocitu svrbenia¹⁷.

METRONIDAZOL

Ide o nitroimidazolové chemoterapeutikum. Na liečbu seboroidickej dermatitídy je dostupný 0,75% metronidazol v kréme. Účinok na prejavy seboroidickej dermatitídy sa hodnotili len v malom počte dvojito zaslepených štúdií s rozporuplnými výsledkami. Metronidazol má antibakteriálnu a antiprotozoárnu účinnosť proti širokému spektru patogénnych mikroorganizmov. Jeho protizápalový účinok je zameraný aj proti roztočom *Demodex folliculorum*. Na koži v mieste kožných prejavov seboroidickej dermatitídy sa zistil vyšší počet roztočov. Predpokladá sa, že antigény alebo toxíny produkované demodexmi môžu stimulovať zápal a sekrécia cytokínov z keratinocytov môže indukovať alebo zhoršovať prejavy seboroidickej dermatitídy. Je možné, že seboroidická dermatitída je predisponujúcim faktorom pre premnoženie demodexov. Vysvetlením pre zvýšený počet demodexov v koži bez zápalových prejavov môže byť lokálna migrácia parazitov, alebo šírenie sa demodexov kontaktom, napr. pri škriabaní sa²³.

TOPICKÉ IMUNOMODULÁTORY

Viaceré štúdie potvrdili účinnosť a bezpečnosť lokálnej liečby seboroidickej dermatitídy pimekrolimus 1 % masťou. Účinok bol porovnateľný s lokálnymi kortikosteroidmi, ale recidívy boli častejšie po liečbe lokálnymi kortikosteroidmi. Rallis a kol. liečili 19 pacientov so seboroidickou dermatitídou pimekrolimom, vymiznutie prejavov sa pozorovalo po 1 až 3 týždňoch liečby. Navyše liečba bola účinná u tých pacientov, u ktorých liečba lokálnymi kortikosteroidmi a antimykotikami zlyhala.



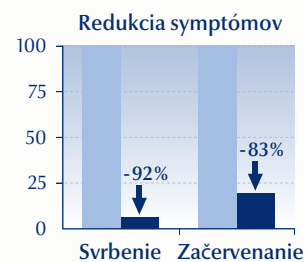
VHODNÉ
PRE ATOPIKOV



Úľava pre suchú a silno svrbiacu pokožku. I pre malé deti!

Eucerin® Upokojujúce prípravky 12 % OMEGA s omega-6 mastnými kyselinami a licochalcom účinne zvláčňujú suchú pokožku a okamžite miernia svrbenie. Sú ideálnou starostlivosťou pre pacientov s atopickým ekzémom i v akútnej fáze ochorenia.

- ▶ Licochalcon upokojuje podráždenie kože a redukuje jej začervenanie.
- ▶ Vysoký obsah omega-6 mastných kyselín obnovuje kožnú bariéru.
- ▶ Prípravky potláčajú rast baktérie *Staphylococcus aureus* na koži.
- ▶ Špeciálne zloženie bez parfumácie a farbív nedráždi atopickú pokožku.
- ▶ Vhodné už pre dočiatá.
- ▶ Klinické štúdie preukázali u viac ako 90 % pacientov výrazné obmedzenie svrbenia kože a zlepšenie celkového stavu pokožky už po 2 týždňoch.*



Eucerin®

MEDICÍNSKA STAROSTLIVOSŤ PRE KRÁSNU PLEŤ

EXKLUZÍVNE V LEKÁRŇACH



Počas liečby vzniká prechodný pocit svrbenia či pálenia kože, ktorý do 3 dní ustúpi. Keďže nevznikajú nežiaduce účinky, ako atrofia kože a teleangiektázie, táto liečba je vhodná najmä na liečbu seboroičkej dermatitídy v oblasti tváre²⁴.

FOTOTERAPIA

V liečbe seboroičkej dermatitídy je fototerapia jednou z možností liečby. Odporúča sa aplikovať úzkospektrálne UVB. Predpokladá sa efekt tejto liečby na zápalové a imunologické zmeny v koži, inhibícia rastu *Malassezia* sp. a zmena jej ultraštruktúry²⁵.

Úspech liečby atopickej aj seboroičkej dermatitídy závisí od viacerých faktorov. Liečba by mala byť kombinovaná, monoterapia nie je taká efektívna, individualizovaná, prispôbená veku, možnostiam a prioritám pacienta, lokalizácii, závažnosti kožných prejavov a priebehu ochorenia.

LITERATÚRA

- Jiráková A., Bernardová J., Hercogová J.: Praktický prístup k léčbě atopické dermatitidy. *Dermatol. praxi* 2011; 5(2): 69–72.
- Proksch E., Folster-Holst R., Brautigam M. et al.: Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *JDDG*; 2009, 7:899–910.
- Záhejský J.: Zevní dermatologická terapie a kosmetika. Grada Avicenum Publishing a.s., Praha, 2006, 140s. ISBN 80-247-1551-1.
- Benáková N.: Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých. *Med. Pro Praxi* 2010; 7(5): 221–228.
- Buchvald D.: Topická imunomodulační léčba atopické dermatitidy. *Derma IV*, 4, 2004, 4-8s.
- Polašková S.: Proč může selhat léčba u dětí s atopickou dermatitidou. *Farmakoterapie, Supplementum 3, Dermatologie*, 2008, 32-35 s.
- Baloghová J., Jautová J.: Takrolimus v léčbě atopické dermatitidy. *Dermatol. praxi*, 2011, 5(3): 123–124.
- Gisoni P., Ellis Ch.N., Girolomoni G.: Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond *Int J Clin Pract*, August 2005, 59, 8, 969–974.

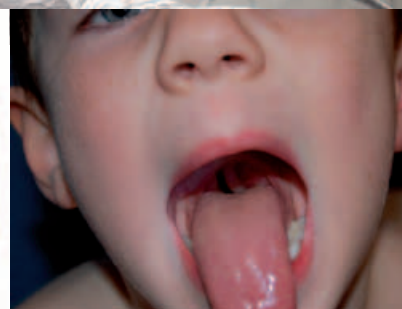
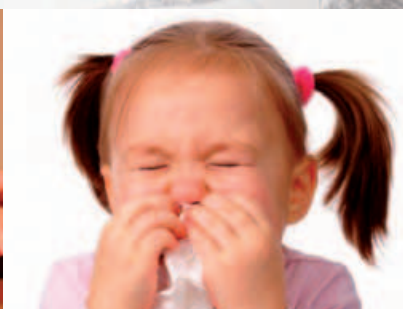
inzercia

- Baloghová J., Jautová J.: Topické imunomodulátory v léčbě atopické dermatitidy. *Pediatr. praxi*, 2009, 10 (3): 145–148.
- Reitamo S., Rustin M., Harper J., Kalimo K., Rubins A., Cambazard F., Brennkneijer E.E.A. et al.: A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0,1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *British Journal of Dermatology* 2008 159, pp942–951.
- Wolensberg A., Frank R., Kroth J., Ruzicka T.: Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. *JDDG*; 2009,7:117–121.
- Byun H.J., Lee H.I., Kim B. et al.: Full-spectrum light phototherapy for atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology* 2011, 50, 94–101.
- Silva S.H., Guedes A.C.M., Gontijo B. et al.: Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis. *JEADV* 2006, 20, 1114-1120.
- Leung D.Z.M., Boguniewicz M., Howell M.D. et al.: New insight into atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 2004, 113:651–657.
- Novotný F. a kol.: Ekzémová onemocnění v praxi. Grada Avicenum, Praha, 1993, 276 s., ISBN 80-7169-067-8.
- Junáček M.: Seboroičká dermatitida. *Pediatr. pro Praxi*, 2006, 5, 250-256.
- Bin-Saif G.A., Ericson M.E., Yosipovitch G.: The itchy scalp – scratching for an explanation. *Experimental Dermatology*, 2011, 20, 959-968.
- Viktorínová M.: Seboroičká dermatitida. *Medicína pro praxi*, 2005, 4,161-166.
- Ratnavel R.C., Squire R.S., Boorman G.C.: Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine (1,5%) and ketoconazole (2,0%) in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment* 2007, 18, 88-96.
- Subissi A. et al.: Ciclopirox. Recent Nonclinical and Clinical Data Relevant to its Use as a Topical Antimycotic Agent. *Drugs* 2010, 70(16), 2133-2152.
- Dupuy P. et al.: Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2001, 144, 1033-1037.
- Fadrhonočová A.: Farmakoterapie kožních nemocí. Grada Publishing 1999, Praha, 416s. ISBN 80-7169-441-X.
- Karincaoglu Y. et al.: Is *Demodex folliculorum* an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? *Clinical and Experimental Dermatology*, 2009, 34, 516-520.
- Byung-Soo K. et al.: Treatment of Facial Seborrhoeic Dermatitis with Pimecrolimus Cream 1%: An Open-Label Clinical Study in Korean Patients. *J Korean Med Sci* 2007, 22, 88-72.
- Pirkhammer D., Seeber A., Honigsman H., Tanew A.: Narrow-band ultraviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 2000, 143, 964-968.

Edukafarm ve spolupráci s Českou lékařskou komorou Vás srdečně zve na seminář Fyziologická regulační medicína v pediatrii „Nízké dávky pro malé pacienty = bezpečné a účinné dávky“

Program

- | | |
|-------------|---|
| 14.30 | Prezence |
| 14.50 | Zahájení |
| 15.00-17.00 | Homeostáza dětského organismu a způsoby jejího udržení
<i>Dr. Alessandro Perra, vědecký sekretář International Academy PRM, Itálie</i> |
| 17.00-17.20 | Přestávka |
| 17.20-19.20 | Klinické zkušenosti pediatra v oblasti alergie u dětí
<i>MUDr. Antonello Arrighi, pediatr, Montevarchi, Arezzo, Itálie</i> |
| 19.20-20.00 | Zkušenosti s léčbou infekčních onemocnění s využitím FRM v pediatrii
<i>MUDr. Antonello Arrighi, pediatr, Montevarchi, Arezzo, Itálie</i> |
| 20.00 | Závěrečná diskuze |



26. 3. 2012 Hotel International, Husova 16, Brno

27. 3. 2012 Autoklub ČR, Opletalova 29, Praha 1

Určeno: lékařům a odborné veřejnosti

Kredity ČLK: seminář je zařazen do vzdělávání ČLK a ohodnocen kredity

METABOLICKÝ SYNDRÓM U PACIENTOV S HYPERTENZIOU

Doc.MUDr. Štefan Farský, CSc., FESC
Slovenská liga proti hypertenzii, Dom srdca, Martin

Artériová hypertenzia je v súčasnosti veľmi často súčasťou klinického obrazu, v ktorom dominuje brušná obezita, aterogénna dyslipidémia, zhoršená hladina glukózy nalačno, inzulínová rezistencia a hyperurikémia. Obezita je definovaná ako zvýšený obsah tuku v tele, hodnoty BMI a obvodu pása sú len pomocnými parametrami.

Artériová hypertenzia je v súčasnosti veľmi často súčasťou klinického obrazu, v ktorom dominuje brušná obezita, aterogénna dyslipidémia, zhoršená hladina glukózy nalačno, inzulínová rezistencia a hyperurikémia. **Obezita je definovaná ako zvýšený obsah tuku v tele, hodnoty BMI a obvodu pása sú len pomocnými parametrami.**

Zvýšený obsah tuku je sprevádzaný nepriaznivými kardiometabolickými dôsledkami, zvýšenou hladinou triacylglycerolov, malých denzných LDL častíc, nízkou hladinou HDL-cholesterolu a zhoršenou hladinou glukózy nalačno, ktorá však ešte nedosahuje hodnoty patognomické pre diabetes mellitus. Tento obraz, súčasný výskyt hypertenzie a viacerých metabolických parametrov spojených s brušnou obezitou sa nazýva metabolický alebo kardiometabolický syndróm. Treba zdôrazniť, že u pacientov s metabolickým syndrómom je hypertenzia podstatne častejšie sprevádzaná orgánovými zmenami typu hypertrofie ľavej komory, zvýšenej arteriálnej tuhosti a mikroalbuminurie a dokonca tieto zmeny sa nezriedka vyskytujú aj bez zvýšenia krvného tlaku. To naznačuje, že v hre sú aj ďalšie patofyziologické mechanizmy, predovšetkým lipotoxické pôsobenie na cievnú stenu pri obezite a dyslipidémii.

Pochopiteľne, u týchto pacientov je preto kardiovaskulárne riziko zvýšené asi 4-krát oproti porovnateľným osobám bez metabolického syndrómu (MS). Prítomnosť MS je nezávislým prediktorom kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej a celkovej mortality.

produkciou oxidu dusíka a zápalom v cievnej stene a v konečnom dôsledku tak vedie k urýchleniu aterosklerózy, ku vzniku a udržiavaniu hypertenzie a dyslipidémie. Systémový zápal a produkcia adipokínov adipocytmi sa považujú za dôležité mechanizmy pôsobenia obezity na cievnú stenu. Spomedzi početných adipokínov (leptín, rezistín, apelín, angiotenzín II, aldosterone-releasing faktor) sa v súčasnosti najväčšia pozornosť venuje adiponektínu, ktorý sa prejavuje opačne ako ostatné adipokíny. Kým ostatné adipokíny krvný tlak zvyšujú, adiponektín naopak, znižuje.

U pacientov s metabolickým syndrómom je hladina adipokínov zvýšená, s výnimkou adiponektínu. Hladina adiponektínu je tým nižšia, čím vyšší je obsah viscerálneho tuku a čím je vyšší stupeň inzulínovej rezistencie. Charakteristický analogický priebeh týchto súvislostí možno pozorovať napr. u medveďa hnedého. Na jeseň, v čase pred zimným spánkom, zvyšuje svoju hmotnosť a obsah tuku, adipocyty sa zväčšujú, klesá hladina adiponektínu a zároveň sa zhoršuje inzulínová rezistencia a zápal v cievnej stene (obr. 1). V lete je to naopak a na jeseň sa cyklus opakuje. Proces zimného spánku je riadený hladinami melatonínu.

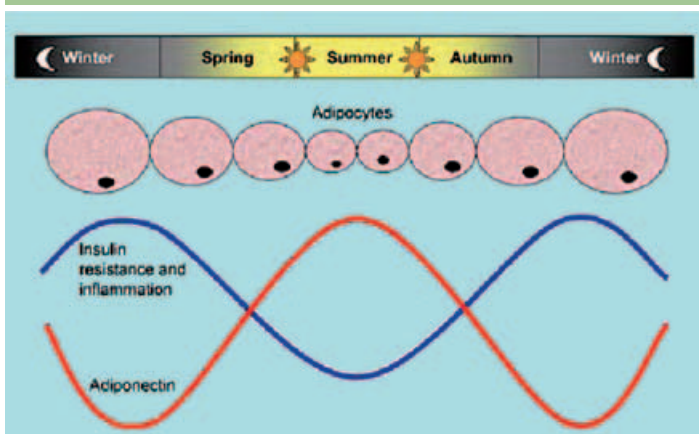
VIAC O ADIPONEKTÍNE

Nízka hladina adiponektínu pri viscerálnej obezite koreluje so stupňom endoteliálnej dysfunkcie, so zvýšenými hladinami CRP a IL-6. Adiponektín inhibuje produkciu stimulátorov zápalu, ako napr. TNF-alfa, a tak nepriamo aj produkciu CRP a IL-6. Okrem toho redukuje adhéziu monocytov na endotel, transformáciu makrofágov na penové bunky a vychytávanie oxidovaných LDL častíc makrofágmi. **Antiaterogénne vlastnosti adiponektínu** sa dajú zhrnúť nasledovne:

- Zvyšuje produkciu NO, zlepšuje od endotelu závislú vazodilatáciu.
- Znižuje expresiu adhézných molekúl na endotel.
- Znižuje produkciu cytokínov makrofágmi.
- Znižuje expresiu scavenger receptorov na makrofágoch (znižené vychytávanie oxidovaných častíc LDL).
- Znižuje transformáciu makrofágov na penové bunky.
- Znižuje proliferáciu a migráciu buniek hladkého svalstva cievnej steny (upravené podľa 3).

Adiponektín pôsobí na jadrové receptory bunky PPAR alfa a gama, a tak indukuje zvýšenie genetickej expresie enzýmov oxidácie mastných kyselín, inhibície hepatálnej produkcie glukózy glukoneogenezou a zlepšuje vstup glukózy do bunky a citlivosť na inzulín. Všetky tieto účinky sú mimoriadne žiaduce u pacientov s metabolickým syndrómom, kde zvýšené uvoľňovanie voľných mastných kyselín z tukového tkaniva a ich hromadenie v pečeni vedie k zvýšeniu tvorby VLDL častíc, apolipoproteínu B a triacylglycerolov. Redukcia hmotnosti obvyčajne obnoví normálne hladiny adiponektínu, avšak dôležitý je aj pôvod redukovaného tuku. Zatiaľ čo redukcia subkutánneho tuku pomocou, napr. liposukcie, nevedie k redukcii KV rizikových faktorov (vrátane citlivosti na inzulín, hladín lipidov, CRP, IL-6, adiponektínu, TK), redukcia viscerálneho tuku je spojená so zvýšením citlivosti na inzulín, hladiny HDL-cholesterolu a poklesom hladiny triacylglycerolov a TK. Liečba blokátormi systému RAS a milrenidínom významne zvyšuje hladiny adiponektínu a zlepšuje inzulínovú senzitivitu.

Obr. 1. Hladiny adiponektínu a cyklické zmeny inzulínovej rezistencie a zápalu u medveďa hnedého podľa ročných období a zimného spánku



KARDIOMETABOLICKÉ ÚČINKY OBEZITY

U pacientov s metabolickým syndrómom cirkuluje v krvi zvýšené množstvo voľných mastných kyselín, čo je spojené nielen s inzulínovou rezistenciou, ale aj s endotelovou dysfunkciou, ktorá je sprevádzaná zníženou



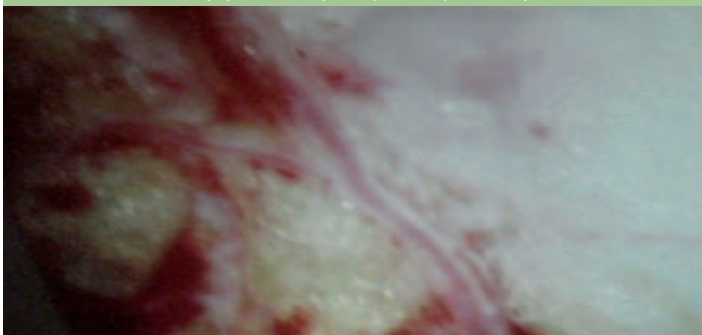
KARDIOVASKULÁRNE RIZIKÁ OBEZITY

U pacientov s obezitou je zvýšený srdcový výdaj (minútový objem), aby sa zabezpečili metabolické požiadavky veľkého tela. Zvyšuje sa objemové zaťaženie ľavej komory (LK). Pri súčasne zvýšenej periférnej rezistencii môže stúpať aj tlakové zaťaženie LK. Následkom je vznik hypertrofiie, ktorá má často excentrický charakter (na rozdiel od koncentrickej hypertrofiie pri esenciálnej hypertenzii). Prevalencia hypertrofiie LK potvrdená echokardiograficky, prevyšovala vo Framinghamskej štúdii 30 % u obeznych osôb a 10 % u osôb s nadváhou (po adjustácii na vek a krvný tlak). Vo zväčšenej mase a vo zväčšenom objeme LK ľahšie vzniknú rôzne dysrhythmie na podklade reentry mechanizmu, spočiatku hlavne extrasystoly. Pri dlhšom trvaní obezity sa zhoršuje poddajnosť LK a vzniká diastolická dysfunkcia ľavej komory. Vzostup enddiastolického tlaku LK koreluje so stupňom obezity.

Zväčšuje sa ľavá predsieň a zvyšuje riziko vzniku fibrilácie. Obezita je silnejším rizikovým faktorom pre vznik fibrilácie ako hypertenzia. Ťažká obezita je príčinou kardiomyopatie, ktorá je charakterizovaná chronickým objemovým preťažením, ľavokomorovou hypertrofiou a dilatáciou. Na jej vzniku sa môžu podieľať aj s obezitou súvisiaca hypoventilácia a „sleep-apnea syndrom“.

Nakoniec sa vyvinie klinický obraz srdcového zlyhania. Samotnej obezite možno pripísať asi 10 – 15 % prípadov srdcového zlyhania. Na tomto vývoji sa podieľa nielen mechanické zaťaženie ľavej komory, ale aj lipotoxické poškodenie myokardu a následný vývoj jej kontraktilnej dysfunkcie. Lipotoxický pôsobí hlavne perivaskulárny tuk, ktorý je uložený pozdĺž drobných tepien (perivaskulárny tuk) a má tak k endotelu blízko (obr. 2).

Obr. 2. Tuk uložený pozdĺž tepien je zdrojom adipokínov¹⁰.



Adipocyty tak majú priamy kontakt s adventíciou a ich substancie môžu veľmi rýchlo a vo vysokých koncentráciách preniknúť až do média a vo veľkých cievach prostredníctvom vasa vasorum až k endotelu a do cievného lúmenu. Je preto logické očakávať, že týmto mechanizmom môže vzniknúť poškodenie cievnej steny. Takto sa môžu vyvinúť včasné aterosklerotické zmeny dokonca už v mladom veku.

Hepar a myokard sú tzv. „first pass“ orgánmi, ktorými prechádza zvýšené množstvo mastných kyselín z viscerálnych tukových zásob umiestnených intraabdominálne a epikardiálne. Kým význam vnútrobrušného tuku sa zdôrazňuje už dlhšie v súvislosti s metabolickým syndrómom, možný vzťah medzi veľkosťou perikardiálneho tuku a rozvojom koronárnej aterosklerózy bol popísaný len nedávno. V tejto súvislosti nadobúda na význame pojem **trunkálneho tuku**, ktorého rozsah sa stanovuje metódou DEXA (dual energy X-ray absorptiometry). Množstvo trunkálneho tuku je nezávislým prediktorom rozsahu koronárnej aterosklerózy. DEXA metóda je považovaná za „zlatý štandard“ pri vyhodnotení zloženia tela v zmysle zastúpenia celkového i trunkálneho tuku a jeho regionálnej distribúcie. Široko sa používajú aj bioimpedančné analýzy zloženia tela. Tieto metódy sú nepoužiteľné u detí do 12 rokov veku, tehotných žien a osôb s implantovaným pacemakerom, dôležité je urobiť vyšetrenie nalačno. Antropometrické merania sú pochopiteľne menej presné, hlavne BMI. Jestvujú pacienti s normálnym BMI a dokonca i normálnym obvodom pásu, ktorí majú vysoký obsah viscerálneho

tuku a vysoké riziko vzniku KV komplikácií. Pre široké použitie možno dosiahnuť určité zlepšenie výpovednej hodnoty obvodu pásu jeho adjustáciou na telesnú výšku, vznikne tak index obvod pásu/telesná výška. V platnosti zostáva aj tzv. hypertriglyceridemický pás, t.j. obvod pásu u mužov viac ako 90 cm a zároveň hladina triacylglycerolov > 2,0 mmol/l silne koreluje s tzv. aterogénnou triádou (zvýšená hladina apoB, inzulínu nalačno a malých denzných LDL častíc) a KV rizikom.

VIAC O:

Obezita s normálnou hmotnosťou je nie je taká zriedkavá, ako by sa dalo očakávať. V USA sa odhaduje, že je prítomná asi u 30 miliónov obyvateľov. Napriek normálnym hodnotám BMI obsah tuku v tele presahuje u mužov 23 % a u žien 33 % a spôsobuje kardiometabolickú dysreguláciu a vysokú prevalenciu metabolického syndrómu. Pochopiteľne, veľká väčšina postihnutých si zvýšené KV riziko neuvedomuje. Málo edukovaní sú v tomto smere aj zdravotnícku pracovníci. Dokonca aj WHO a rôzne odborné spoločnosti, zaoberajúce sa obezitou, doteraz nepostavili definíciu obezity na stanovení normálnych hodnôt obsahu tuku v tele.

V poslednom období boli publikované výsledky longitudinálnej Uppsala Study, v ktorej sa porovnávali KV riziká i mortalita u mužov stredného veku počas 30 rokov pozorovania v závislosti od prítomnosti nadhmotnosti (NH), obezity (O) a metabolického syndrómu (MS). Podľa očakávania najväčšie riziká sa zistili u mužov s O a MS, ale „riziková“ bola aj normálna hmotnosť s MS a, naopak, O bez MS (!), len je potrebná dostatočne dlhá doba, aby sa negatívne dôsledky mohli prejaviť, tab. 1.

Tab 1. Riziko úmrtia, úmrtia na KV chorobu a vzniku KV chorôb v závislosti od normálnej hmotnosti (N), nadhmotnosti (NH), metabolického syndrómu (MS) a obezity (O)

	N s MS	NH bez MS	NH s MS	O bez MS	O s MS
Úmrtnosť	+	+	++	++	+++
KV úmrtnosť	++	+	+++	+	++++
KV choroby	++	++	++	++	+++

ROZMEDZIA ZVÝŠENÉHO RIZIKA: + 1,2 – 1,49, ++ 1,5 – 1,99, +++ 2,0 – 3,0, ++++ > 3,0

KV BENEFITY REDUKCIE NADHMOTNOSTI A ZVÝŠENIA ÚROVNE FITNESS

Vo všeobecnosti u pacientov, u ktorých sa vyvinie metabolický syndróm, najprv vzniká brušná obezita bez sprievodných rizikových faktorov a až neskôr sa zhoršujú ich hladiny. Preto aj redukcia hmotnosti je spojená s ich poklesom a odporúča sa ako prvotná voľba vo všetkých odporúčaných manažmentu metabolického syndrómu. Redukcia hmotnosti aspoň o 5 – 10 % z pôvodnej hmotnosti pri nadhmotnosti a obezite má preukázateľne priaznivý vplyv na KV systém. Vo všeobecnosti sa dá očakávať zlepšenie hladín rizikových faktorov: redukcia LDL-cholesterolu o 15 %, triacylglycerolov o 20 – 30 %, vzostup HDL-cholesterolu o 8 – 10 %, pokles HbA1c pri diabete o 1 %. Teda, ideálne pôsobenie na pacienta s metabolickým syndrómom, z ktorého sú v popredí zvýšené hladiny triacylglycerolov a znížená hladina HDL-cholesterolu spolu so zhoršením glukózovej tolerancie. Priaznivý efekt na dislipidémiu i TK pri MS má zvýšený príjem omega-3 mastných kyselín. Ich príjem však musí dosiahnuť dávku 3 – 4 g/24 hodín.

Pokiaľ ide o vlastné KV benefity, v minulosti sa pozornosť venovala poklesu TK a ostro sa sledovali aj decentné zmeny TK po redukcii nadhmotnosti v rozsahu niekoľkých milimetrov Hg. Podľa výsledkov meta-analýz, pri priemernej strate hmotnosti o 5 kg klesá systolický TK v priemere o 4,4 mm a diastolický TK o 3,6 mm. Treba však zdôrazniť, že pri väčšom poklese hmotnosti býva aj pokles TK podstatne výraznejší a umožní redukovať farmakoterapiu. V posledných rokoch sa pozornosť upriamila na zmeny v KV štruktúrach. Po redukcii hmotnosti o 7 – 9 % sa významne zlepšuje systolic-

Nebojte sa už viac tichého zabijaka!

SÚŤAŽ

Ceny v celkovej
hodnote takmer

1.800 €!

viac na www.optitensin.sk



Výživový doplnok



Najpredávanejší výživový doplnok* pre zdravý krvný tlak



www.optitensin.sk

*zdroj: IMS Health, All Oth Circulatory Prds, Casp, 2011

WALMARK®
ZDRAVIE PRE CELÚ RODINU





ká aj diastolická funkcia ľavej komory, znižuje sa jej hrúbka a celková masa. Znižuje sa aj hrúbka intima-media a regreduje karotická ateroskleróza.

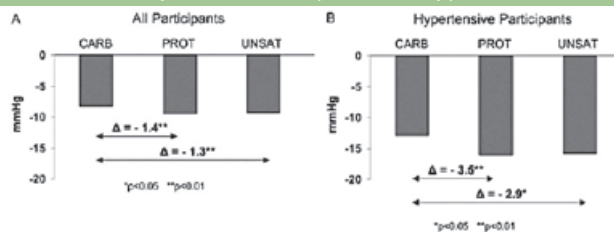
Komplexné redukčné programy zahŕňajú diétu, dózovanú fyzickú aktivitu a behaviorálne techniky. Ukazuje sa, že celkový účinok diéty sa môže líšiť podľa toho, či sa použije nízko uhľovodanová alebo nízko tuková diéta, hoci energetický obsah oboch diét je rovnaký. A hoci aj pokles hmotnosti môže byť rovnaký, zmeny jednotlivých parametrov môžu byť rozdielne. Podľa očakávania diéta s nízkym obsahom tukov je spojená s výraznejším poklesom LDL-cholesterolu, kým diéta s nízkym obsahom uhľovodanov (< 20 g/deň) je spojená viac s poklesom hladín glukózy, HbA1c, inzulínu, a hlavne s poklesom systolického aj diastolického TK. V Omni Heart Study (obr. 3) viedla diéta založená na bielkovinách, z ktorých polovica bola rastlinného pôvodu, k výraznejšiemu poklesu systolického TK u všetkých osôb i u pacientov s hypertenziou, ako diéta založená na uhľovodanoch.

Z experimentálnych prác je známe, že zvýšený príjem glukózy zvyšuje aktivitu sympatika, a tým aj krvný tlak. Z praktického hľadiska je dôležitý fakt, že nízko uhľovodanová diéta je lepšie prijímaná pacientmi ako nízko-tuková diéta a redukcia hmotnosti na tejto diéte trvá dlhšie ako na nízko tukovej.

V programoch redukcie hmotnosti zahŕňajúcich pravidelnú fyzickú aktivitu je dôležitým prvkom zníženia KV rizika celková fyzická úroveň pacienta, tzv. úroveň fitness. Je minimálne taká významná, ako samotné zníženie hmotnosti. U mužov, ktorí sa pravidelným cvičením počas 5 rokov preskupili so skupiny „unfit“ zo skupiny „fit“, klesla celková mortalita o 44 %. Pridanie denného fyzického cvičenia a loptových hier do programu obéznych detí vo veku od 6 do 11 rokov prinieslo už po 3 mesiacoch zlepšenie parametrov arteriálnej tuhosti, hrúbky intima-media a 24 hodinového priemerného TK. Pritom BMI sa nezmenil, pretože pokles celkového tuku v priemere o 1,2 kg bol v hmotnosti „nahradený“ netukovými štruktúrami. Zmeny v zložení obeznoho organizmu závisia od intenzity cvičenia. Tréning s vyššou intenzitou cvičenia je spojený s väčšou redukciou viscerálneho tuku, ako je tomu pri tréningu s nižšou intenzitou, hoci výdaj energie pri jednotlivých cvičeniach môže byť rovnaký, napr. 2000 kcal/týždeň. Subanalýzy longitudinálnej, 20 rokov trvajúcej štúdie CARDIA ukázali, že vývoju hypertenzie sa dá zabrániť pravidelným cvičením a zvýšením úrovne fitness. Nefarmakologické intervencie, zamerané na redukciu nadhmotnosti obmedzením energetického príjmu a zvýšením fyzickej aktivity a úrovne fitness, majú aj komplexnejšie účinky:

- znižia krvný tlak,
- priaznivo ovplyvnia s obezitou spojené kardio-metabolické rizikové faktory,
- priaznivo ovplyvnia s obezitou spojené štruktúralne zmeny KV systému,
- priaznivo ovplyvnia neurohumorálnu rovnováhu a endotelálnu dysfunkciu.

Obr. 3. Účinky 3 rôznych diét testovaných v OmniHeart Study na systolický TK: CARB (uhľovodanový), PROT [bohatá na proteíny, z nich polovica rastlinného pôvodu], a UNSAT [bohatá na nenasýtený tuk] u všetkých osôb (A) a u pacientov s hypertenziou (B)



ZVÝŠENÁ CITLIVOSŤ NA SOĽ

V posledných rokoch boli publikované práce, ktoré preukázali zaujímavú skutočnosť – osoby s metabolickým syndrómom sú zvlášť citlivé na soľ, t. j. reagujú na ňu ešte väčším vzostupom tlaku ako osoby bez metabolického syndrómu. Citlivosť na soľ sa vyšetruje porovnaním hodnôt stredného artériového tlaku (MAP) po týždni stravy s vysokým obsahom sodíka a po týždni stravy s nízkym obsahom sodíka. O zvýšenú citlivosť na soľ ide vtedy, keď rozdiel v MAP prevyší 8 mmHg. Títo pacienti majú sklon k zadrživaniu tekutín v cievnom riečisku, tzv. objemovej hypertenzii (sodík je hygrosko-

pický, viaže vodu). Zvlášť sa to týka pacientov s tzv. rezistentnou hypertenziou, ktorí ani pri užívaní 3 a viac liekov vrátane diuretika nedosahujú cieľové hodnoty krvného tlaku. A práve u nich sa po zásadnej redukcii príjmu sodíka dosiahne pokles systolického tlaku až o 20 mmHg a diastolického o 10 mmHg. Z uvedeného vyplýva zásadná dôležitosť obmedzenia príjmu sodíka u pacientov s metabolickým syndrómom a hypertenziou.

VIAC O PATOFYZIOLOGICKÝCH MECHANIZMOCH:

Vývoj hypertenzie senzitivnej na soľ pri metabolickom syndróme sa vysvetľuje hlavne patofyziológickými mechanizmami prebiehajúcimi v obličkách. Aj keď sa pri metabolickom syndróme vyvíja všeobecná inzulínová rezistencia, v obličkách tomu tak nie je a inzulín v nich zvyšuje reabsorpciu a retenciu sodíka v tele. Ďalej sa ukazuje, že zvýšený príjem soli pri obezite, na rozdiel od normálnej hmotnosti, vyvoláva (okrem samotnej hypertenzie) závažnejšie orgánové poškodenie, pretože iba u obéznych pacientov indukuje albuminúriu. Ďalej, ako ukázali experimenty na hypertenzných zvieratách, zvýšený príjem soli spôsobuje diastolickú dysfunkciu iba u obéznych jedincov, nie u štíhlych.

Pri vysokom príjme soli je preukázané aj priame poškodenie arteriálnej steny, ktoré sa prejaví jej zníženou poddajnosťou a zvýšením rýchlosti pulzovej vlny.

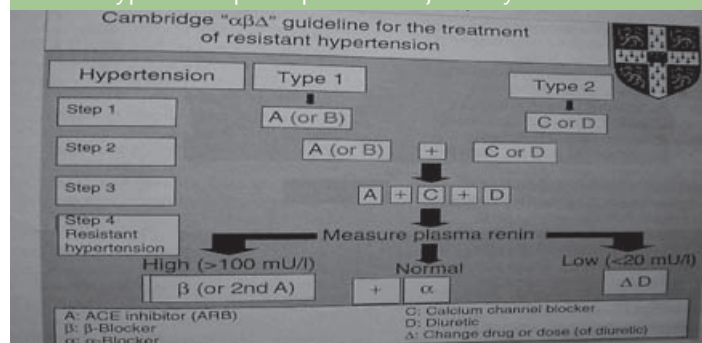
FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

Pacienti s MS majú vysoké riziko vzniku diabetu 2. typu a liečba hypertenzie u týchto pacientov má redukovať inzulínovú rezistenciu a následné zmeny v lipidovom profile a hladine glukózy a kyseliny močovej. Z tohto pohľadu sa uprednostňujú inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) a blokátory receptora pre angiotenzín II (ARB), centrálna sympatolytiká typu rilmenidínu, blokátory alfa-receptorov, prípadne Ca-blokátory. Diuretiká a beta-blokátory môžu riziko vzniku diabetu zvyšovať a môžu aj zhoršovať hladiny metabolických parametrov. Tento prístup sa však paušálne neuplatňuje, prípustné sú napríklad nízke dávky diuretík, najmä v kombinácii, a aj novšie, tzv. vazodilatačné beta-blokátory.

Jednoznačne sa však neodporúča kombinácia diuretika s beta-blokátorom. Avšak aj táto zásada sa niekedy poruší, napr. u pacientov po infarkte myokardu u podľa toho zlyháváním. Výber antihypertenzívnej terapie sa často komplikuje aj podľa toho, či ide o vysoko alebo nízko renínovú hypertenziu. Kým v prvých štádiách hypertenzie možno toto úskalie prekonať kombináciou skupín liekov, ktoré pôsobia protichodne (napr. ACEI sú indikované pri vysokej renínovej aktivite a diuretiká pri nízkej), pri rezistentnej hypertenzii sa odporúča vyšetriť hladinu renínu a podľa nej liečbu upraviť (obr. 4).

Vzhľadom na zvýšené riziko KV orgánových zmien sú u pacientov s MS cieľové hodnoty TK o niečo nižšie ako u pacientov bez MS. Podľa platných odporúčaní sa u pacientov s MS začína s liečbou, ak TK napriek nefarmakologickej intervencii prevyšuje 140/90mmHg a cieľom je dosiahnuť hodnoty 130 – 135/85 mmHg. Dosiahnuť cieľ je ťažšie ako u pacientov bez MS, obvyčajne je indikovaná kombináčna liečba a rezistentná hypertenzia býva pomerne častá.

Obr. 4. Cambridgské odporúčania pre výber liečby rezistentnej hypertenzie podľa plazmatickej hladiny renínu



LITERATÚRA U AUTORA.

LEVETIRACETAM

– MODERNÉ ANTIEPILEPTIKUM

– MODERNÁ GALENIKA

MUDr. Jiří Sliva, Ph.D.
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Levetiracetam sa všeobecne používa na liečbu parciálnych záchvatov s/bez sekundárnej generalizácie u osôb starších ako 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.



Rovnako sa môže podávať ako prídavná liečba pri parciálnych záchvatoch s/bez sekundárnej generalizácie dospelých a detí s hmotnosťou nad 25 kg, pri myoklonických záchvatoch pri juvenilnej myoklonickej epilepsii dospelých a adolescentov starších ako 12 rokov, prípadne ako liečba primárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a adolescentov starších ako 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou. Okrem bežného perorálneho podania je takisto možné jeho podanie intravenózne, čo je alternatívou pre chorých s dočasným obmedzením perorálneho podávania. Okrem týchto indikácií sa však jeho účinnosť testuje aj v ďalších oblastiach, ako sú najrôznejšie bolestivé stavy¹⁻⁴ alebo napr. bipolárna afektívna porucha⁵.

O levetiracetame všeobecne platí, že ide o pomerne novú molekulu s atypickým, a nie úplne poznaným mechanizmom účinku. Je známe, že sa viaže na synaptický vezikulárny proteín označovaný ako S2A, avšak až nedávno sa začalo hovoriť o tom, že táto väzba v negatívnom zmysle inhibuje uvoľnenie neurotransmiterov do synaptickej štrbiny⁶. Stále sa však hovorí aj o možnej potenciácii inhibične pôsobiaceho GABA-ergného systému, alebo naopak, inhibíciou excitačne pôsobiaceho glutamatergného prenosu. Nie je vylúčená ani pre antiepileptiká veľmi častá modulácia iontových kanálov, najmä pre sodík, draslík a vápnik.

Antiepileptiká majú všeobecne veľmi často úzke terapeutické rozpätie, prípadne nízky terapeutický index, z čoho vyplýva potreba pravidelného sledovania ich plazmatických koncentrácií. Táto skutočnosť je však takisto veľmi dôležitá z hľadiska kompliance pacienta. Nedostatočná spolupráca chorého sa totiž premieta do nižšej očakávanej odpovede; podľa niektorých prác je príčinou až takmer tretiny zaznamenaných krčfov epileptikov, pričom až jedna tretina z nich udáva nepravidelnosť v užívaní liečiva. Compliance je teda z pohľadu dosiahnutia terapeutického cieľa, t.j. významného zníženia intenzity a počtu záchvatov, úplne kľúčová. Z pohľadu dlhodobu vyváženej účinnosti vo vzťahu ku konkrétnej liekovej

forme je taktiež významné dosiahnutie čo možno najvyrovnanejšej hladiny lieku v plazme. Svoje uplatnenie tu preto môžu nájsť lieky s postupným uvoľňovaním účinnej látky. Významnú úlohu má tiež opatrnosť pri nahrádzaní jedného antiepileptika iným antiepileptikom, a to aj vtedy, ak oba prípravky obsahujú tú istú účinnú látku, t.j. pri generickej substitúcii. O tejto problematike sa zmiňuje napr. talianska liga proti epilepsii LICE (*The Italian League against Epilepsy*)⁸. Z jej odporúčania vyplýva, že pri začínaní liečby možno užiť ako originálny, tak aj generický prípravok. Súčasne platí, že pri nedostatočnej kontrole záchvatov originálnym prípravkom, možno preradiť chorého na generikum. Avšak v prípade kompenzovaných pacientov je akákoľvek zámena prípravku, hoci aj s obsahom rovnako účinnej látky, nežiaduca. Ak si to však vyžaduje vzniknutá situácia, treba postupovať maximálne opatrne pri starostlivom sledovaní plazmatickej hladiny lieku a prípadných nežiaducich účinkov. Zvýšenú opatrnosť potom treba venovať zámene prípravkov s rozdielnou liekovou formou, prípadne rôzne rýchlym uvoľňovaním liečivej látky.

Levetiracetam je najnovšie dostupný vo forme obalovaných granúl vo vrecúšku, a to vo všetkých bežne užívaných dávkach, t.j. 250, 500, a 1 000 mg (v niektorých krajinách i 375, 750, 1 250 a 1 500 mg). **Každá z týchto „minitablietiek“ s priemerom 2 mm obsahuje 5 mg účinnej látky. Hlavnou výhodou je ľahké prehĺtanie**, čo môže byť problematické jednak u detí, ako aj u dospelých s ťažkosťami prehĺtania najrôznejšieho pôvodu, najmä v prípade užívania vyšších dávok levetiracetamu.

Antikonvulzívny účinok levetiracetamu sa pozoroval v mnohých preklinických a klinických štúdiách (najmä štúdia SKATE – *The Safety of Keppra as Adjunctive Therapy in Epilepsy*). Z pohľadu jeho účinku v monoterapii je kľúčová štúdia švédskych autorov, ktorí poukazujú na jeho priaznivý účinok i bezpečnosť⁹. Tieto závery podporuje aj najnovšia multicentrická, dvojito zaslepená a noninferioritná štúdia, v rámci ktorej sa pri novo diagnostikovaných epileptikoch porovnávala účin-



nosť levetiracetamu (500 mg 2-krát denne; n = 288) s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (200 mg 2-krát denne; n = 291) u dospelých epileptikov s najmenej 2 parciálnymi alebo generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi v minulom roku. V prípade objavenia sa záchvatu počas 26 týždňov od stabilizácie sa veľkosť dávky postupne zvyšovala až na 1 500 mg 2-krát denne pri levetiracetame a 600 mg 2-krát denne pri karbamazepíne. Chori, u ktorých sa dosiahol primárny endpoint (6-mesačná neprítomnosť záchvatov), následne pokračovali v štúdiu počas ďalších 6 mesiacov. Per-protocol analýzou sa zistilo, že 73,0 % (56,6 %) chorých na levetiracetame a 72,8 % (58,5 %) chorých na karbamazepíne CR pri ukončení štúdie bolo bez záchvatu dlhšie ako 6 mesiacov (1 rok). Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bolo u 14,4 % chorých na levetiracetame a u 19,2 % na karbamazepíne CR¹⁰.

Recentne o jeho účinku hovorí meta-analýza 10 randomizovaných klinických štúdií, pričom v 8 sa použil ako doplnková liečba pri refraktérnych kŕčoch, v jednej ako monoterapia pri novo diagnostikovanej epilepsii a v jednej ako monoterapia v profylaxii. Analýzou dostupných údajov sa preukázalo, že jeho užívanie ako doplnkovej liečby je účinnejšie ako placebo s dosiahnutím najmenej 50 % zníženia počtu záchvatov (RR: 2,15; 95 % CI: 1,65 – 2,82; p < 0,01). Pravdepodobnosť ukončenia liečby z dôvodu závažných nežiaducich účinkov sa pritom významne neodlišovala od placebo (RR: 1,37; 95 % CI: 0,88–2,13; p = 0,17). Analýzou podskupín chorých, ktorá zohľadňovala veľkosť podanej dávky, sa tento účinok pozoroval pri všetkých bežne odporúčaných dávkach¹¹. Nízky výskyt nežiaducich účinkov pozorovaný v tejto práci tak korešponduje s ďalšou, rovnako veľmi čerstvou meta-analýzou, v rámci ktorej sa porovnávali nové antiepileptiká pri refraktérnych záchvatoch. Tu sa analyzovalo 62 placebom kontrolovaných (n = 12 902) a 8 head-to-head (n = 1 370) štúdií. Pri uvažovaní o absolútnych hodnotách NNT (Number Needed to Treat), bol levetiracetam spolu s topiramatom do istej miery účinnejší ako gabapentín a tiagabín. Najvyššia pravdepodobnosť ukončenia liečby sa pozorovala pri oxkarbazepíne (OR: 1,60; 95 % CI: 1,12–2,29) a topiramate (OR 1,68; 95 % CI: 1,07–2,63), naopak, najnižšia pri gabapentíne (OR 0,65; 95 % CI: 0,42–1,00) a levetiracetame (OR 0,62; 95 % CI: 0,43–0,89)¹².

Vzhľadom na svoju chemickú štruktúru blízku známemu nootropiku piracetamu, sa podávanie levetiracetamu dáva do súvislosti s priaznivým ovplyvnením kognitivity. Na túto skutočnosť poukazuje množstvo prác^{13–15}. Z recentných prác sa napríklad upozorňuje na nižší výskyt kŕčov a lepšie kognitívne funkcie chorých po intrakraniálnom krvácaní v porovnaní s fenytoínom¹⁶ alebo na priaznivý vplyv na kognitívitu u detí vo veku 4 – 16 rokov s parciálnymi kŕčmi, kde sa v rámci otvorenej a multicentrickej štúdie podával ako doplnková liečba¹⁷. Zaiste nemej významný je pozorovaný priaznivý vplyv levetiracetamu u seniorov s fokálnymi záchvatmi, a to pri užívaní dávok 1 000 – 3 000 mg/deň ako prídavná liečba¹⁸.

LITERATÚRA

- Holbech JV, Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Eur J Pain* 2011; 15: 608-614.
- Beran RG, Spira PJ. Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomized placebo-controlled study. (The Australian KEPPRA Headache Trial [AUS-KHT]). *Cephalalgia* 2011; 31: 530-536.
- Sliva J, Dolezal T, Prochazkova M, Votava M, Krsiak M. Preemptive levetiracetam decreases postoperative pain in rats. *Neuro.Endocrinol.Lett.* 2008; 29: 953-957.
- Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. *Eur J Neurol.* 2008; 15: 851-857.
- Saricicek A, Maloney K, Muralidharan A et al. Levetiracetam in the management of bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 744-750.
- Nowack A, Malarkey EB, Yao J, Bleckert A, Hill J, Bajjalieh SM. Levetiracetam reverses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A. *PLoS.One.* 2011; 6: e29560.
- Stanaway L, Lambie DG, Johnson RH. Non-compliance with anticonvulsant therapy as a cause of seizures. *N.Z.Med.J* 1985; 98: 150-152.
- Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 5: 16-20.
- Ben-Menachem E. Preliminary efficacy of levetiracetam in monotherapy. *Epileptic Disord.* 2003; 5 Suppl 1: S51-S55.
- Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-408.
- Lo BW, Kyu HH, Jichici D, Upton AM, Akl EA, Meade MO. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. *Can.J Neurol.Sci.* 2011; 38: 475-486.
- Costa J, Fareira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52: 1280-1291.
- Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs* 2010; 70: 287-312.
- Wu T, Chen CC, Chen TC et al. Clinical efficacy and cognitive and neuropsychological effects of levetiracetam in epilepsy: an open-label multicenter study. *Epilepsy Behav.* 2009; 16: 468-474.
- Huang CW, Pai MC, Tsai JJ. Comparative cognitive effects of levetiracetam and topiramate in intractable epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 62: 548-553.
- Taylor S, Heinrichs RJ, Janzen JM, Ehtisham A. Levetiracetam is associated with improved cognitive outcome for patients with intracranial hemorrhage. *Neurocrit.Care* 2011; 15: 80-84.
- Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge CL et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol.* 2012; 27: 80-89.
- Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinkla E, Kramer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure.* 2011; 20: 305-311.

Redakčný komentár k článku z minulého čísla 4/2011, str. 16

4.1 Terapeutické indikácie z SPC

Victoza je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu na dosiahnutie glykemickej kontroly v kombinácii s:

- metformínom alebo sulfonylureou u pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou, napriek maximálnej tolerovanej dávke pri monoterapii s metformínom alebo sulfonylureou,
- metformínom a sulfonylureou alebo metformínom a tiazolidindiónom u pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou, napriek duálnej terapii.

Indikačné obmedzenia od 1. 4. 2011

A10BX07 Liraglutid parent. 6 mg/ml

Hradená liečba sa môže indikovať do kombinovanej terapie u obéznych pacientov (BMI >30 kg/m²) s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých predošlá liečba maximálnou tolerovanou dávkou metformínom v monoterapii, ktorá trvala minimálne šesť mesiacov nevedla k poklesu HbA_{1c} pod 7,0 % (podľa štandardu DCCT). Ak po šiestich mesiacoch nedôjde k poklesu HbA_{1c} o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

ROTAVÍRUSOVÉ HNAČKY A MOŽNOSŤ VAKCINÁCIE

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústavy farmakologie, 2. a 3. LF UK, Praha

Rotavírusy sú celosvetovo hlavnou príčinou ťažkých hnačkových ochorení sprevádzaných dehydratáciou so sezónnymi maximami v závislosti od zamepisnej šírky a prítomnej klímy. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) sú príčinou 20 – 70 % hospitalizácií z dôvodov hnačky a asi 20 % všetkých úmrtí na hnačku u detí vo veku do 5. roka.

EPIDEMIOLOGIA

Udáva sa, že každý rok ochorie rotavírusovou infekciou asi 111 miliónov detí s ľahkým priebehom, avšak pri cca 25 miliónoch sa vyžaduje odborná lekárska pomoc. Každoročne v súvislosti s týmto ochorením zomiera asi pol milióna detí mladších ako päť rokov (z viac ako 80 % ide o deti v najchudobnejších krajinách Afriky a Ázie¹).

Najväčšie postihnutie práve vekovej populácie detí od 3. do 24. mesiaca sa vysvetľuje poklesom titra protilátok pochádzajúcich od matky (u novorodencov býva priebeh obvykle ľahší, často asymptomatický) a súčasne ešte nedostatočným časovým priestorom na vytvorenie si vlastných protilátok (do 5. roka veku sa s rotavírusmi stretne najmenej 1-krát každé dieťa).

Nepochybne rizikové z tohto pohľadu sú aj predčasne narodené deti, seniory a prakticky všetky imunokompromitované osoby.

Rotavírus bol prvýkrát opísaný už v 70. rokoch minulého storočia a zaraďuje sa do skupiny *Reoviridae*. Jeho genóm obsahuje 11 segmentov dvojvláknovej RNA, pričom každý z nich kóduje jeden vírusový proteín; na povrchu je vírusová častica krytá trojvrstvovým obalom. V súčasnosti sa rozlišuje sedem skupín rotavírusov (A-G).

ROTAVÍRUSOVÁ HNAČKA A JEJ LIEČBA

Zdrojom nákazy sú infikované predmety, rovnako ako i voda a potravinu. Úplne sa nevylučuje ani prenos respiračnou cestou. V prípade infekcie vírus napadá bunky tenkého čreva, v ktorých sa replikuje, v dôsledku čoho sa obmedzí schopnosť čreva resorbovať vodu a minerály. Z klinického hľadiska len pripomeňme, že inkubačná doba predstavuje asi 2 dni.

V typickom prípade sa následne objaví vracanie a vodnaté zelenkavé stolice pretrvávajúce obvykle nie dlhšej ako týždeň. Býva sprevádzaný teplotou alebo bolesťou v bruchu a nadúvaním. Pomerne vzácne sa vyskytuje len teplota s vracaním bez hnačky.

Základom liečby rotavírusových hnačiek zostáva aj dnes dôsledná rehydratácia spolu s doplnením chýbajúcich minerálov, realimentácia a symptomatická liečba (adsorbenciá, probiotiká, inhibitory enkefalináz – racecadotril, na Slovensku nedostupný, imunoglobulíny a pod.). Vzhľadom na skutočnosť, že po prekonanej infekcii sa stávame čiastočne imúnni (obvykle oveľa ľahší priebeh v prípade opakovanej infekcie), otvára sa možnosť vakcinácie.

ROTAVÍRUSOVÉ VAKCÍNY

Na Slovensku sa registrujú dve vakcíny proti rotavírusovým hnačkovým infekciám. Ide o vakcínu so živým atenuovaným vírusom RV1 (Rotarix, GlaxoSmithKline) a pentavalentnú vakcínu RV5 (RotaTeq, Merck). Obe vakcíny boli predmetom recentného kritického zhodnotenia expertnou skupinou pri SZO, SAGE, a to na základe doteraz publikovaných údajov o ich účinnosti a bezpečnosti. SAGE odporúča implementáciu vakcinácie proti rotavírusovým infekciám do národných vakcinačných programov, a to najmä v tých

krajinách, v ktorých mortalita na hnačkové ochorenie prevyšuje 10 % u detí vo veku do 5. roka. Obidve vakcíny sú perorálne, možno s vakcináciou začať od 6. týždňa veku dieťaťa (najlepšie medzi 6. a 15. týždňom; posledná dávka by sa mala podať najneskoršie v 32. týždni). Kým vakcínu RotaTeq treba podávať v troch dávkach, pri Rotarixe postačujú dve dávky.

Účinnosť vakcín sa potvrdila v niekoľkých rozsiahlych klinických štúdiách, pričom pri oboch sa opisuje v rozpätí 85 – 100 %. Výsledky dvoch z najdôležitejších boli publikované už v roku 2006 v časopise *New England Journal of Medicine*. Vakcína Rotarix (n = 63 225) poskytla ochranu proti ťažkej rotavírusovej gastroenteritíde a v porovnaní s placebom viedla k zníženiu počtu hospitalizácií (p < 0,001). Jej účinnosť proti ťažkým formám rotavírusovej gastroenteritídy bola 100 %. Hospitalizácia v dôsledku hnačky s akoukoľvek etiológiou poklesla o 42 % (95 % CI: 29 – 53; p < 0,001)². Podobne i vakcína RotaTeq (n = 68 038) znižovala počet hospitalizácií a vyhľadania lekárskej pohotovosti a účinnosť proti závažným gastroenteritídám dosiahla 98 % (95 % CI: 88,3 – 100 %)³.

V súvislosti s podávaním rotavírusových vakcín sa objavujú správy nielen o ich účinnosti, ale aj bezpečnosti. Diskutovala sa v tomto smere napr. otázka novej intususcepce, na ktorú sa upozornilo v súvislosti s pôvodnou a prvou komerčne využívanou vakcínou RotaShield. Podľa záverov SAGE je toto riziko v prípade oboch vakcín, ak sa aplikujú lege artis, prakticky porovnateľné s bežnou populáciou.

Najaktuálnejšie objektívne zhodnotenie vakcín v profylaxii rotavírusových infekcií sa uskutočnilo v rámci Cochrane Library. Vstupné kritériá na zaradenie do tejto meta-analýzy splnilo 34 štúdií, ktoré zahŕňajú celkový počet 175 103 osôb (Rotarix: 26 štúdií – 99 841 osôb; RotaTeq: 8 štúdií – 76 103 osôb). V porovnaní s placebom obe vakcíny boli účinnejšie v zmysle nižšieho výskytu rotavírusových hnačiek, vrátane aj nižšej intenzity. Zistil sa aj znížený výskyt závažných hnačiek akejkoľvek etiológie, hospitalizácie a potreba lekárskej starostlivosti. Na záver autori konštatujú priaznivý pomer prínosu a rizika⁴. Existujúce vakcíny proti rotavírusovým infekciám majú podloženú účinnosť i bezpečnosť rozsiahlymi klinickými štúdiami. Keďže sa dnešné zdravotníctvo často konfrontuje s otázkou financovania, veľmi významný je aj pohľad ekonomický. V Českej republike, bohužiaľ aspoň doteraz, nemáme k dispozícii zodpovedajúcu farmakoekonomickú analýzu, avšak napr. v Holandsku sa pri cene vakcinácie vakcínou Rotarix v rozpätí 90 – 100 eur zistila cena jedného získaného QALY pohybovala v rozpätí 21 900 až 35 076 eur. Pretože farmakoekonomické údaje z jednotlivých krajín nemožno jednoducho preniesť, zaiste zaujímavým záverom je práve konštatovanie autorov tejto analýzy o význame vakcinácie, a to nielen zo zdravotného, ale aj ekonomického hľadiska.

LITERATÚRA

1. Parashar UD, Glass RI. Rotavirus vaccines – early success, remaining questions. *N Engl J Med* 2009;360:1063–1065.
2. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11–22.
3. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23–33.
4. Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hovels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26:1118–1127.

PREVENCIA A LIEČBA NÁHLÝCH CIEVNÝCH MOZGOVÝCH PRÍHOD SPÔSOBENÝCH PREDSIEŇOVOU FIBRILÁCIOU

MUDr. Ivan Gogolák, PhD.
Neurologická klinika LF SZU, UNB, Bratislava

SÚHRN

Náhla ischemická cievná mozgová príhoda (NCMP) je najzávažnejšou komplikáciou predsieňovej fibrilácie. V jej prevencii má dominantnú úlohu adekvátna antitrombotická liečba perorálnymi antagonistami vitamínu K (warfarín), ktorá je schopná riziko výskytu NCMP zásadným spôsobom znížiť. Indikácia profylaktickej antikoagulačnej liečby sa opiera o zhodnotenie rizika embolických a hemoragických komplikácií u konkrétneho pacienta, stanovených na podklade odporúčaných stratifikačných rizikových škál (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED). Antikoagulačná liečba warfarínom je jednoznačne indikovaná u pacientov s CHADS₂ skóre ≥ 2 body, u ostatných podľa rizika stanoveného podrobnejšou stratifikáciou CHA₂DS₂-VASc. Pri dodržovaní odporúčanej stratifikácie rizika je antikoagulačná liečba warfarínom indikovaná u > 90 % pacientov s predsieňovou fibriláciou. Vhodnou alternatívou liečby warfarínom je dabigatran, nový perorálny priamy inhibítor trombínu, v súčasnosti schválený v USA aj Európe na prevenciu embolických NCMP. Ďalšie nové perorálne antitrombotiká – inhibítory faktora Xa (rivarobaxan a apixaban) čakajú na schválenie tejto indikácie.

V liečbe NCMP spôsobených predsieňovou fibriláciou má prioritu urgentná intravenózna trombolýza (IVT) v 3 hodinovom terapeutickom okne. Liečba intracerebrálneho krvácania pri antikoagulačnej liečbe zahŕňa spomalenie progresie krvácania veľmi rýchlym zrušením antikoagulačného účinku (koncentrát protrombínového komplexu, rekombinantný faktor VIIa, i.v. vitamín K, čerstvá mrazená plazma), včasnou redukciou zvýšeného krvného tlaku a zvaženie evakuácie hematómu. U všetkých pacientov s ischemickou NCMP a intracerebrálnym krvácaním treba agresívne liečiť neurologické a somatické komplikácie.

ÚVOD

Predsieňová fibrilácia je najčastejšou srdcovou arytmiou, ktorá sa vyskytuje u 1 – 2 % bežnej populácie¹. Je významným rizikovým faktorom náhlej cievnnej mozgovnej príhody (NCMP) a ďalších tromboembolických komplikácií. Spôsobuje približne 15 – 20 % ischemických iktov². NCMP môže vzniknúť ako prvá manifestácia predsieňovej fibrilácie, u 1 – 4 % pacientov aj počas adekvátnej profylaktickej antitrombotickej liečby. Okrem charakteristických veľkých mozgových infarktov a tranzitných ischemických atakov (TIA) spôsobuje predsieňová fibrilácia aj klinicky asymptomatické, tzv. nemé mozgové infarkty³. Nediagnostikovaná predsieňová fibrilácia je jednou z príčin kryptogénnych mozgových infarktov. Prevalencia ischemických iktov asociovaných s predsieňovou fibriláciou sa výrazne zvyšuje s vekom pacientov a je ovplyvnená súčasným výskytom iných rizikových faktorov. Mozgové infarkty spôsobené predsieňovou fibriláciou majú v porovnaní s ostatnými ischemickými iktami ťažší neurologický deficit, vyššiu morbiditu a dvojnásobne vyššiu mortalitu^{2,4}. Najdôležitejším prostriedkom na zníženie závažných následkov NCMP spôsobených predsieňovou fibriláciou je adekvátna antitrombotická profylaxia a ich urgentná diagnostika a liečba.

PREVENCIA NCMP

Pacienti s predsieňovou fibriláciou majú 4,5 % riziko vzniku ischemickej NCMP ročne. U pacientov s pridruženými rizikovými faktormi (vek > 75 rokov, recentný mozgový infarkt, systémový tromboembolizmus, hypertenzia, srdcové zlyhanie, diabetes) sa zvyšuje riziko iktu prinajmenšom na 8 – 12 % ročne². Účinnou stratégiou prevencie NCMP u pacientov s predsieňovou fibriláciou je perorálna antikoagulačná a antiagregačná liečba indikovaná individuálne na základe posúdenia veľkosti ri-

zika kardioembolizmu a hemoragických komplikácií. Spoločná analýza výsledkov 5 randomizovaných klinických štúdií u pacientov s predsieňovou fibriláciou ukázala, že profylaktická antikoagulačná liečba antagonistom vitamínu K (AVK) warfarínom znížila v porovnaní s placebom relatívne riziko iktov v priemere o 68 % a znížila ročný výskyt iktov zo 4,5 % na 1,4 %⁵. Táto redukcia rizika znamená, že antikoagulačná liečba warfarínom môže zabrániť vzniku 31 iktov u každých 1 000 liečených pacientov ročne. Liečba warfarínom je relatívne bezpečná, ročný výskyt veľkých krvácaní u 1,3 % pacientov ročne je porovnateľný s výskytom u 1 % pacientov liečených placebom alebo kyselinou acetylsalicylovou (ASA)⁶. Efektívnosť antiagregancií v primárnej prevencii ischemických iktov u pacientov s predsieňovou fibriláciou nie je dokumentovaná klinickými štúdiami.

V sekundárnej prevencii NCMP u pacientov s predsieňovou fibriláciou sú jednoznačne účinnejšie antikoagulancia (AVK, perspektívne dabigatran). Pri porovnaní účinkov AVK a ASA u pacientov v 29 štúdiách bol warfarín účinnejší v znížení rizika NCMP o 39 %⁷. V štúdií BAFTA u pacientov s predsieňovou fibriláciou vo vyššom veku bola liečba warfarínom v prevencii NCMP o 52 % účinnejšia ako liečba ASA pri rovnakom výskyte veľkých krvácaní⁸. Pre účinnú prevenciu NCMP warfarínom u pacientov s predsieňovou fibriláciou je optimálne INR 2,0 – 3,0. Nižšie intenzity antikoagulácie (INR < 1,8) nezabraňujú vzniku ischemických iktov, vyššie intenzity antikoagulácie (INR > 3,9) zvyšujú riziko veľkého mozgového krvácania. V prípadoch, kde je warfarín kontraindikovaný alebo jeho podávanie je spojené s vysokým rizikom krvácania, sa odporúča miesto neho ASA (75 – 300 mg), ktorá v porovnaní s placebom znižuje riziko CMP o 22 %, resp. duálna antidoštičková liečba (ASA + klopidogrel), ktorá je o 28 % účinnejšia ako monoterapia ASA⁹. Pri vzniku NCMP v dôsledku antikoagulácie pod hranicou terapeutickú účinnosti sa odporúča pokračovať v liečbe warfarínom (v prípade veľkých mozgových infarktov po 2 týždňovom prerušení liečby) a udržiavať INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 – 3,0¹⁰. Pri ischemických iktoch, ktoré vznikli pri účinnej antikoagulácii (INR 2,0 – 3,0), sa neodporúča pridať ASA, ale zvýšiť intenzitu antikoagulácie (INR 3,0 – 3,5), pretože riziko veľkého krvácania sa zvyšuje až od hodnoty INR > 3,5¹¹. Kombinácia antikoagulačnej liečby s antiagregačnou riziko NCMP neznižuje, ale signifikantne zvyšuje výskyt krvácaní^{10,11}.

RIZIKOVÁ STRATIFIKÁCIA PREVENTÍVNEJ ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY

Pri rozhodovaní sa o zahájení antikoagulačnej liečby musí lekár prihliadať na pomer jej rizika a prospešnosti pre konkrétneho pacienta. Na odhad rizika NCMP bolo navrhnutých viac ako 12 stratifikačných schém^{12,13}. V klinickej praxi sa pre jednoduchosť najčastejšie využíva riziková škála CHADS₂, ktorú ukazuje tabuľka 1¹⁴. Jej názov je skratkou anglických názvov nezávislých hlavných faktorov rizika (Cardiac failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes mellitus, Stroke or TIA). Každý z rizikových faktorov je ohodnotený 1 bodom, mozgová príhoda alebo TIA dvoma bodmi. Skóre 0 znamená nízke riziko, skóre 1 – 2 stredné riziko a skóre > 2 vysoké riziko. Pacientom bez rizikových faktorov nie je antikoagulačná liečba indikovaná. U chorých s jedným rizikovým faktorom sa riziko NCMP pohybuje v rozmedzí 2,0 – 3,8 % ročne. Títo pacienti môžu profitovať z liečby warfarínom, pokiaľ nemajú vyššie riziko krvácaných komplikácií. Alternatívou je antiagregačná liečba ASA. Pacienti so skóre CHADS₂ > 2 by mali byť vždy dlhodobo liečení VKA.

Vzťah medzi rizikom NCMP a skóre CHADS₂ ukazuje tabuľka 2¹⁴. Z tabuľky vyplýva, že riziko NCMP stúpa s nárastom skóre a NCMP sa môžu vyskytnúť aj u chorých bez rizikových faktorov. Nedostatkom CHADS₂ škály je, že až 50 % hodnotených pacientov má skóre 1 a zostáva len na lekárvi, či sa rozhodne pre antiagregačnú liečbu ASA alebo antikoagulačnú liečbu warfarínom. Podľa Pistersa je zave-



denie antikoagulačnej liečby v skupine pacientov s CHADS2 skóre 1 rozhodujúcim krokom na dosiahnutie zníženia výskytu NCMP spôsobených predsieňovou fibriláciou¹⁵.

Tabuľka 1. Prevalencia jednotlivých rizikových faktorov a závažnosť rizika vzniku NCMP podľa stratifikácie CHADS2¹⁴

Rizikový faktor		Skóre (počet bodov)	Prevalencia (%)
C	Obehové srdcové zlyhanie	1	32
H	Hypertenzia	1	65
A	Vek > 75 rokov	1	28
D	Diabetes mellitus	1	18
S2	Anamnéza mozgového infarktu alebo TIA	2	10
Vysoké riziko		> 3	22
Stredné riziko		1 – 2	33 – 50
Nízke riziko		0 – 1	17 – 51

Legenda: C–congestive heart failure, H–hypertension, A–age, D– diabetes mellitus, S2–secondary prophylaction/history of stroke or transient ischemic attack, TIA–tranzitórny ischemický atak.

Tabuľka 2. Riziko vzniku NCMP u pacientov s predsieňovou fibriláciou podľa stratifikácie CHADS2¹⁴

CHADS2 skóre	Pacienti (n=1733)	Prispôbené riziko NCMP %/rok (95 % konfidenčný interval)
0	120	1,9 (1,20 – 3,0)
1	463	2,8 (2,0 – 3,8)
2	523	4,0 (3,1 – 5,1)
3	337	5,9 (4,6 – 7,3)
4	220	8,5 (6,3 – 11,1)
5	65	12,5 (8,2 – 17,5)
6	5	18,2 (10,5 – 27,4)

Autori detailnejšej rizikovej škály CHA2DS2-VASc (Tabuľka 3 a 4) vytvorenej s cieľom presnejšieho odhadu rizika NCMP odporúčajú hodnotiť chorých s 2 bodmi podľa tohto skórovacieho systému ako vysoko rizikových s jednoznačnou indikáciou antikoagulačnej liečby VKA¹⁶. Preto aj u chorých so skóre 1 odporúčajú preferenčne antikoagulačnú liečbu. U pacientov bez rizikových faktorov by nebolo potrebné podávať nijakú preventívnu liečbu.

Nové odporúčania ESC pre antitrombotickú liečbu u všetkých typov (paroxýzmalná, perzistujúca a permanentná) predsieňovej fibrilácie sú založené na stratifikácii pacientov podľa prítomnosti, resp. absencie rizikových faktorov⁶. Ako prvý krok odporúčajú vykonanie rizikovej stratifikácie podľa CHADS2. Ak je skóre ≥ 2 body, je vždy indikovaná liečba VKA. Pokiaľ je skóre < 2 body, treba pristúpiť k ďalšej stratifikácii podľa CHA2DS2-VASc (obrázok 1). Vek ≥ 75 rokov je hodnotený 2 bodmi a je indikáciou k antikoagulačnej liečbe. Intenzita antikoagulačnej liečby hodnotená INR (International Normalized Ratio) by sa mala pohybovať v rozmedzí 2,0 – 3,0, a to aj u osôb nad 75 rokov, u ktorých sa donedávna odporúčané rozmedzie 1,5 – 2,5 ukázalo ako neúčinné^{6,10}.

Prínos preventívnej antikoagulačnej liečby v redukcii výskytu ichemických iktov balancuje so zvýšením rizika vzniku intrakraniálnej hemorágie. Na posúdenie individuálneho rizika závažného krvácania používame jednoduchú rizikovú stratifikáciu HAS-BLED, ktorú ukazuje tabuľka 5 (17,18). Skóre > 3 bodov označuje vysoké riziko krvácaných komplikácií, nie je kontraindikáciou liečby VKA. Vyžaduje opatrnosť a pravidelné sledovanie rizika, ktoré sa môže meniť počas dlhodobej antikoagulačnej alebo antiagregačnej liečby.

Tabuľka 3. Riziková stratifikácia CHADS2-VASc¹⁴

Rizikový faktor		Skóre
C	Obehové srdcové zlyhanie (NYHA II-IV)	1
H	Hypertenzia	1
A	Vek > 75 rokov	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Anamnéza mozgového infarktu alebo TIA	2
V	Cievne ochorenie	1
A	Vek 65 – 74 rokov	1
Sc	Ženské pohlavie	1
Maximálne skóre		9

Legenda: C–congestive heart failure, H–hypertension, A–age, D– diabetes mellitus, S2–secondary prophylaction/history of stroke or transient ischemic attack V– vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque, Sc–sex category (female gender), TIA–tranzitórny ischemický atak.

Tabuľka 4. Riziko NCMP u pacientov s predsieňovou fibriláciou podľa stratifikácie CHADS2-VASc¹⁸

CHADS2-VASc skóre	Pacienti (n=7329)	Upravené riziko NCMP (%/rok)
0	1	0 %
1	422	1,3 %
2	1230	2,2 %
3	1730	3,2 %
4	1718	4,0 %
5	1159	6,7 %
6	679	9,8 %
7	294	9,6 %
8	82	6,7 %
9	14	15,2 %

Tabuľka 5. Riziko krvácania podľa stratifikácie HAS-BLED¹⁷

Klinická charakteristika		HAS-BLED skóre
H	Hypertenzia	1
A	Porucha renálnych a hepatálnych funkcií	1 alebo 2
S	Náhla cievna mozgová príhoda	1
B	Krvácanie v anamnéze	1
L	Nestabilná hodnota INR	1
E	Vyšší vek (>65r)	1
D	Abusus liekov a alkoholu	1 alebo 2
Maximálny počet bodov		9

Legenda: H–hypertension, A–abnormal renal and liver function (1 point each), S– stroke, B–bleeding, L– labile INRs, E– elderly, D– drugs or alcohol (1 point each), INR–international normalized ratio.

Dlhodobá antikoagulačná liečba warfarínom má svoje úskalia. V klinickej praxi len 70 % pacientov má INR v odporúčanom terapeutickom pásme, vysoké percento rizikových pacientov dostáva subterapeutické dávky warfarínu a je nedostatočne chránené pred vznikom ischemického iktu¹⁹. Príčinou sú obavy lekárov z dôvodu zvýšeného rizika krvácania, náročnosť manazmentu adekvátnej antikoagulácie – nutnosť častých kontrol hladiny INR a úpravy liečby, výskyt interakcií warfarínu s užívanými liekmi a/alebo potravinami. Riziko nadmernej antikoagulácie vyžaduje detailnú edukáciu, inštruktaž a adekvátny „self-monitoring“ pacientov. Nedostačná intenzita



antikoagulácie pri liečbe warfarínom je jedným z dôvodov pre hľadanie perorálneho antitrombotického lieku s jednoduchším manažmentom.

NOVÉ PERORÁLNE ANTITROMBOTIKÁ

Do preventívnej antitrombotickej liečby prichádzajú, resp. v klinických štúdiách (ROCKET AF, ARISTOTLE, AVERROES) sa overujú nové perorálne antitrombotiká^{20,21}. Ide o priame inhibítory trombínu, tzv. „-gatraný“ (dabigatran exilát) a inhibítory faktora Xa, tzv. „-xabany“ (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), ktoré majú mnohé výhody z hľadiska praktického použitia: dávkovanie je fixné, nie je potrebné titrovanie dávky a rutinné monitorovania intenzity liečby, nie sú závažné interakcie s inými liekmi a potravinami. Spoločnou nevýhodou je, že nemajú antidótum.

Tabuľka 6. Kritériá pre intravenóznou trombolýtickú liečbu rekombinantným tkanivovým aktívatorom plazminogénu (rtPA) u pacientov s predsieňovou fibriláciou

Vstupné kritériá pre IVT

- Stanovená klinická diagnóza embolickeho ischemického iktu.
- Možnosť podať IVT do 3 hodín od vzniku príznakov.

Vylučovacie kritériá pre IVT

Anamnéza

- Ischemický iktus alebo trauma hlavy v posledných 3 mesiacoch.
- Intrakraniálne krvácanie.
- Závažná operácia v posledných 14 dňoch.
- Krvácanie do GIT-u alebo urogenitálne krvácanie v posledných 21 dňoch.
- Infarkt myokardu v posledných 3 mesiacoch.
- Arteriálna punkcia a nekomprimovateľná venózna punkcia v posledných 7 dňoch.
- Dabigatran \leq 48 h pred vznikom príznakov iktu (relatívna kontraindikácia).
- Vek $>$ 80 rokov (relatívna kontraindikácia).

Klinické vylučovacie kritériá

- Spontánna úprava klinických príznakov iktu.
- Izolovaný ľahký neurologický deficit (NIHSS $<$ 5). Neplatí pre afáziu.
- Epileptický záchvat pri vzniku iktu. Neplatí, ak neurologický deficit je spôsobený iktom.
- Symptómy svedčiace pre subarachnoidálne krvácanie.
- Trvalé zvýšenie krvného tlaku (sTK \geq 185 mmHg, dTK \geq 110 mmHg).
- Krvácanie alebo akútne poranenie (frakúra) pri vyšetrení.
- Ťažký neurologický stav so skóre klinickej škály NIH Stroke Scale $>$ 25 bodov.

Laboratórne kritériá

- INR $>$ 1,7 (International normalized ratio) pri liečbe warfarínom* Dabigatran \leq 48 h od vzniku príznakov iktu (relatívna kontraindikácia).
- Orálna antikoagulačná liečba (warfarín, dabigatran) bez ohľadu na INR pre liečbu v predĺženom terapeutickom okne (od 3 do 4,5 h).
- Predĺžený parciálny tromboplastínový čas (aPTT) pri liečbe heparínom*.
- Krvné doštičky $<$ 100,000/mm³.
- Glykémia $<$ 2,8 mmol/L.

Neurovizuálne kritériá (natívne CT vyšetrenie mozgu)

- Známky intrakraniálneho / intracerebrálneho krvácania.
- Známky multilobárneho infarktu s hypodenzitou $>$ 33 % mozgovej hemisféry.

DABIGATRAN

Základom pre schválenie profylaktickej antikoagulačnej liečby dabigatranom v USA a Európe boli výsledky RE-LY štúdie zahrňujúcej viac než 18 000 pacientov s predsieňovou fibriláciou bez chlopňovej chyby^{21,22}. Dabigatran v dávke 2x 150 mg v porovnaní s warfarínom znižoval riziko NCMP a systémovej embolizácie o 34 %, a to bez zvýšenia rizika krvácania. Dávka 2x 110 mg bola rovnako účinná v znížení rizika tromboembolickej komplikácie ako liečba warfarínom, ale bola spojená so znížením výskytu veľkých krvácaní o 20 %²¹.

Dabigatran je perspektívnou alternatívou AVK pre pacientov, ktorí z rôznych dôvodov nemôžu užívať indikovaný warfarín a doteraz mali možnosť len duálnej antiagregácie. Pre väčšinu chorých sa odporúča v dávke 2x 150 mg denne. Nižšiu dávku 110 mg dvakrát denne majú dostávať starší pacienti (\geq 80 rokov), u ktorých je vyššie riziko krvácania a pacienti súbežne užívajúci verapamil. Nižšia dávka dabigatranu by sa mala zvažovať aj u pacientov s gastritídou, ezofagitídou alebo gastroezofageálnym refluxom.

NEFARMAKOLOGICKÁ PREVENCIA NCMP

Výskyt embolickej NCMP u pacientov s predsieňovou fibriláciou možno znížiť kardiochirurgickou „maze“ operáciou alebo endovaskulárnou katetrizačnou abláciou arytmie¹⁰. V prebiehajúcich štúdiách sa overuje prospešnosť nových intervenčných endovaskulárnych techník, pri ktorých sa zavádzajú do uška ľavej predsene rôzne typy okluderov (Watchmann, Amplatzer) za účelom uzavretia uška, v ktorom sa pri predsieňovej fibrilácii tvorí až 90 % trombov²³.

Tabuľka 7. Komplexná intenzívna liečba akútneho ischemického iktu spôsobeného predsieňovou fibriláciou a intracerebrálnych krvácaní po IVT a antitrombotickej liečbe

1. Monitorovanie vitálnych, a najmä kardiálnych funkcií
2. Časté hodnotenie aktuálneho neurologického stavu a kvantifikovanie podľa škály NIHSS
3. Udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest (odsávanie v prípade potreby intubácia) Monitorovanie oxygenácie, pri Sat O₂ $<$ 92 % suplementácia O₂
4. Monitorovanie TK a špecifický prístup k liečbe vysokého a nízkeho krvného tlaku
 - Akútny mozgový infarkt liečený trombolýzou:
 - cieľový TK u pacientov s predchádzajúcou hypertenziou je 180/100 – 105 mmHg, u pacientov bez predchádzajúcej hypertenzie 160 – 180/90 – 100 mmHg. Musí byť dosiahnutý postupne, pričom počas prvých 24 hodín je zníženie TK maximálne o 10 – 15 %. Pred trombolýzou musí byť s TK $<$ 180 mmHg!
 - Akútny mozgový infarkt neliečený trombolýzou:
 - antihypertenznú liečbu indikovať len pri opakovanom zistení zvýšenia sTK $>$ 220 mmHg u inak nekomplikovaného pacienta (bez známok kardiálneho zlyhávania, akútneho infarktu myokardu, disekcie aorty a akútneho renálneho zlyhávania), – pri hypotenzii doplnenie cirkulujúceho objemu, pri nedostatočnej účinnosti vazopresory (dopamín 2 – 20 μ g/kg/min.)
 - Intrakraniálne/intracerebrálne krvácanie po IVT alebo antikoagulačnej liečbe AVK: cieľové hodnoty TK \leq 160/90 mm Hg alebo sTK \leq 110 mmHg
5. Monitorovanie glykémie a liečba hyperglykémie/hypoglykémie:
 - hyperglykémia $>$ 10 mmol/l je indikáciou na podanie inzulínu
 - korekcia hypoglykémie $<$ 2,8 mmol/l bolusom i.v. dexrózy alebo infúziou 10 – 20 % glukózy
6. Monitorovanie a liečba zvýšenej telesnej teploty (37,5 °C) paracetamolom
7. Čo najčastejšie začatie pasívnej a aktívnej rehabilitácie a reedukácia fatických porúch
8. Zaisťovanie optimálnej výživy a bilancie tekutín, zavedenie perantenného katétra
9. Normalizácia porúch elektrolytov, osmolality a hematokritu
10. Prevencia trombózy hlbokých žíl a pľúcnej embólie
11. Polohovanie ako prevencia dekubitov, kontraktúr a bolestivých kĺbových zmien
13. Prevencia močovej infekcie
14. Prevencia dekubitov
15. Liečba stavov zmätenosti sedáciou alebo antipsychotickou liečbou. Ide najmä o komplikácie hypovolémie, febrilného stavu alebo infekcie

DIAGNOSTIKA A LIEČBA NCMP SPÔSOBENEJ PREDSIEŇOVOU FIBRILÁCIOU

Diagnostický prístup k NCMP u pacientov s predsieňovou fibriláciou a ich urgentná liečba sa podriadiuje požiadavkám pre včasnú rekanalizačnú liečbu intravenóznou trombolýzou (IVT). Súčasne s diagnostikou sa overuje čas vzniku prvých príznakov, identifikujú sa chorobné stavy a faktory vylučujúce podanie trombolýzy (tabuľka 6). Kľúčovým diagnostickým vyšetrením je urgentné natívne CT mozgu bez kontrastu, ktoré definitívne potvrdí lokalizáciu a veľkosť akútneho mozgového infarktu, resp. intrakraniálnej hemorágie. Alternatívou CT je difúzne MRI (DWI) a T2* zobrazenie^{24,25}.

Štandardným liečebným postupom pre pacientov s akútnym mozgovým infarktom spôsobeným predsieňovou fibriláciou a INR $<$ 1,7 je intravenóznou trombolýzou (IVT) v časovom intervale do 3 hodín od vzniku príznakov iktu po predchádzajúcom vylúčení intrakraniálnej hemorágie²⁴. U selektovaných pacientov je podľa najnovších odporúčaní možnosť podávania IVT v predĺženom terapeutickom okne do 4,5 hodín od vzniku príznakov²⁵. Odporúčaná i.v. dávka rekombinantného tkanivového aktívatora plazminogénu (rt-Pa) je 0,9 mg/kg (maximálna dávka 90 mg). Prvých 10 % celkovej dávky sa podáva ako bolus v priebehu 1 min. Súčasťou liečby akútneho mozgového infarktu je multidiscipli-



nárna komplexná intenzívna starostlivosť, ktorá zahŕňa adekvátnu kontrolu hypertenzie, preventívne a terapeutické opatrenia na prevenciu a liečbu somatických a neurologických komplikácií bezprostredne ohrozujúcich život chorého a súčasne zhoršujúce cievne poškodenie mozgu (tabuľka 7a 8). Úspešnosť IVT a rekanalizácie oklúzie mozgových tepien u pacientov s predsieňovou fibriláciou je porovnateľná s inými typmi ischemických iktov²⁶. IVT signifikantne znižuje dlhodobú morbiditu bez zvýšenia mortality aj napriek zvýšenému riziku symptomatických mozgových krvácaní, ktoré vznikajú v prvých 36 hodinách²⁶.

ANTITROMBOTICKÁ LIEČBA V AKÚTNOM ŠTÁDIU MOZGOVÉHO INFARKTU

Prínos včasnej antitrombotickej liečby v prvých dvoch týždňoch od vzniku ischemického iktu spôsobeného predsieňovou fibriláciou vyvažuje zvýšenie rizika intrakraniálneho krvácania. Pred jej nasadením sa vyžaduje dostatočné korigovanie hypertenzie a vylúčenie mozgového krvácania CT/MRI vyšetrením, ktoré zároveň zistí veľkosť mozgového infarktu^{6,10}. U pacientov s malými a stredne veľkými mozgovými infarktmi v stabilizovanom stave vzhľadom na nízke riziko veľkého krvácania možno začať s liečbou warfarínom ihneď po prijatí do nemocnice. U pacientov s veľkými mozgovými infarktmi a pacientov s nedostatočne kontrolovanou hypertenziou sa odporúča začať s antikoagulačnou liečbou po 2 týždňoch od vzniku iktu. Pacienti, u ktorých nemožno začať včasnú liečbu warfarínom, môžu profitovať z premostujúcej antiagregačnej liečby podávanej pred dosiahnutím terapeutickej antikoagulácie. Asi 10 % pacientov s NCMP spôsobenou predsieňovou fibriláciou má pridruženú stenózu a. carotis interna nad 50 %, častejšie na ipsilaterálnej strane, ako sú symptómy iktu. Hemodynamicky závažné (> 70 %) ipsilaterálne stenózy sú po stabilizácii klinického stavu indikáciou pre karotickú endarterektómiu alebo stenting a následnú dlhodobú antikoagulačnú liečbu¹⁰.

Tabuľka 8. Liečebné opatrenia pri edéme mozgu a pri intrakraniálnej hypertenzii

Elevácia hlavy a trupu o 30° (zlepšenie intrakraniálnej venózneho drenáže)

Eliminácia faktorov zvyšujúcich intrakraniálny tlak

- uvoľnenie kompresie v. jugularis
- korekcia hypoxémie
- korekcia hyperkapnie
- tlmenie bolesti a psychomotorického nepokoja

Reštrikcia príjmu tekutín (1,5 – 2 l / denne)

- nepodávanie infúzií glukózy a hypoosmolárnych roztokov

Osmoterapia

- 20 % manitol v iniciálnej dávke 0,5 – 1,0 g/kg počas 20 minút, následne každých 6 hodín v dávke 0,25 – 0,5 g/kg (maximálna denná dávka 2g/kg, cieľová osmolalita séra 310 – 320 mosmol/l)
- hypertonický roztok NaCl (bolusovo 40 – 60 ml 3 % NaCl)
- furosemid 20 – 40 mg i.v.

Riadená hyperventilácia (znižit' pCO₂ o 1,33 kPa)

- ide o krátkodobé opatrenie (4 – 6 hodín)

Neurochirurgické opatrenia

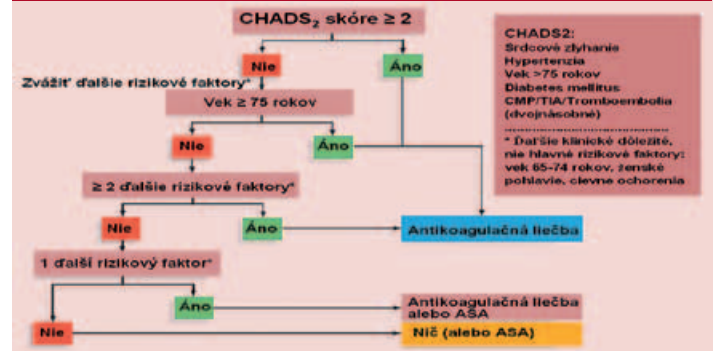
- dekompresívna kraniotómia
- malígne infarkty v povodí ACM (vek <60 rokov, do 48 hodín od vzniku)
- expanzívne sa prejavujúce infarkty mozočka
- urgentná evakuácia intracerebrálneho hematómu po IVT alebo AVK

MOZGOVÉ KRVÁCANIA POČAS PREVENTÍVNEJ ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY

Profylaktickú liečbu warfarínom môže komplikovať vznik mozgového krvácania, najmä u starších osôb. Intenzita antikoagulácie v čase vzniku krvácania koreluje s počiatočným objemom a progresívnym narastaním hematómu, reziduálnym deficitom a celkovou úmrtnosťou²⁷. Viac ako 1/2 z nich zomiera do 30 dní, pričom pacienti s INRs > 3,0 pri prijatí majú až 75 % úmrtnosť. Urgentná liečba (prerušenie podávania AVK, podanie vitamínu K i.v., koncentrátov protrombínového komplexu, resp. rekombinantného faktora VIIa alebo čerstvej mrazenej

plazmy) musí v najkratšom možnom čase zrušiť antikoagulačný účinok warfarínu a udržiavať normalizované INR (pod 1,4) minimálne 72 hodín. Počas akútnej fázy liečby je dôležité udržiavať sTK < 180 mmHg. U selektovaných pacientov po normalizácii INR liečby prichádza do úvahy chirurgická evakuácia hematómov.

Obr. 1. Odporúčaná profylaxia NCMP u pacientov s predsieňovou fibriláciou⁶



ZÁVER:

Predsieňová fibrilácia je častá srdcová arytmia spojená s rizikom vzniku NCMP, ktoré sú hlavnou príčinou zvýšenej morbidity a úmrtnosti pacientov. Včasná profylaktická antikoagulačná liečba AVK znižuje výskyt NCMP, pričom najväčší úžitok z nej majú pacienti s najvyšším rizikom tromboembolizmu. Menej účinnou alternatívou AVK je antiagregačná liečba ASA, ktorej efektívnosť sprostredkujú účinky na aterotrombózu magistrálnych a malých tepien mozgu. Pri zachytení predsieňovej fibrilácie, vždy zvažujeme u chorého potrebu antikoagulačnej liečby na základe zhodnotenia stratifikácie rizika podľa CHADS2 škály. Napriek jednoznačnej terapeutickú účinnosti je antikoagulačná liečba v klinickej praxi podhodnotená, najmä u starších osôb, ktorí sú vzhľadom k vysokému riziku tromboembolizmu v praxi najviac ohrození vznikom NCMP. Nedôrazné presadzovanie antikoagulačnej liečby často vyplýva z presvedčenia lekárov, že výsledky klinických štúdií (kritériá výberu do štúdií vylučujú pacientov s vysokým rizikom) nadhodnocujú jej prínos a podceňujú jej riziká.

LITERATÚRA

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ: Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001; 86:516-521.
2. Marini C, De Mantis F, Sacco S, et al: Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a population-based study. Stroke 2005; 36: 1115-1119.
3. Das RR, Seshadri S, Beiser AS: Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. Stroke 2008; 39: 2929-2935.
4. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al: Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996; 27: 1760-1764.
5. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-1457.
6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GHY, et al: Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-867.
8. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370 (9586): 493-503.
9. Connolly SJ, Poque J, Hart RG, et al: Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360:2066-2078.
10. Čihák R, Fiala M, Heinc P, Neuzil P, Toman O: Doporučené postupy u pacientů s fibrilací síní. Available at: http://www.kardio-cz.cz/_/271_GFS_2011verze_10.
11. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GHY: Ischemic stroke and bleeding rates in „real-world“ atrial fibrillation patients. Thromb Haemostasis 2001; 106: 34-44.
12. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group: Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Stroke 2008; 39(5):1901-1910.
13. Hart RG, Pearce LA: Current status of stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. Stroke 2009; 40: 2607-2610.
14. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285: 2864-2870.
15. Pisters R, Van Oosterbrugge RJ, Knottnerus ILH, et al: The likelihood of decreasing strokes in atrial fibrillation patients by strict application of guidelines. Europace 2010; 12: 779-784.
16. Lip GHY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137:263-272.
17. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. Chest 2010; 138: 1093-1100.
18. Lip GHY: Implications of CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. Am J Med 2011; 124:111-114.
19. Nieuwlaar R, Capucci A, Lip GHY, et al: Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2006; 27: 3018-3026.
20. Schmitter SH, Baumhacker M, Neuberger HR, et al: Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 2067-2076.
21. Wallentin L, Wallentin L, Yusuf S, et al: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010; 376 (9745): 975-83.
22. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al: ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; doi:10.1161/CIRCULATION.1101.0132.
23. Maisel WH: Left atrial appendage occlusion-closure or just the beginning? N Engl J Med 2009; 360:2601-2603.
24. The European Stroke organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008; 25: 457-507.
25. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al: Expansion of the time window for the treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2009; 40: 2945-2949.
26. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1581-1587.
27. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al: Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage. Mayo Clin Proc 2007; 82:82-92.

Súčasná možnosť preventívneho ovplyvnenia poklesu kognitívnych funkcií

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakológie 2. a 3. LF UK, Praha

*Vzhľadom na neustále vzrastajúci počet osôb s kognitívnym deficitom sa stále väčšie úsilie venuje snahe zabrániť to-
muto trendu, alebo ho dokonca zvrátiť. Táto skutočnosť je nepochybne podmienená predlžujúcou sa očakávanou prie-
mernou dĺžkou života, teda starnutím populácie. Snahou medicíny 21. storočia však nie je len predĺžiť vek, ale hlavne
predĺžiť kvalitne prežitý život. Keďže súčasné možnosti liečby demencie sú veľmi obmedzené a prakticky umožňujú
len spomaliť ďalšiu progresiu kognitívneho deficitu, je celkom logické hľadať riešenia v oblasti prevencie.*

Kognitívny deficit chápeme ako zhoršenie jednej alebo viacerých funkcií / duševných procesov, akými sú napr. pamäť, učenie, myslenie, reč, pozornosť, ale aj exekutívne funkcie. Terapeuticky sa pri akútnom deficite využívajú nootropiká (piracetam, vinpocetín a i.) a potom pri demencii kognitívna pôsobiace ako inhibítory cholinesteráz (donepezil, rivastigmin alebo galantamín) alebo ako antagonisty NMDA receptorov (mementín).

Pri analyzovaní možných preventívnych opatrení sa často konfrontujeme so skutočnosťou, že je nedostatok metodicky dobre vykonaných klinických štúdií, ktoré by zodpovedali dnešným kritériám medicíny založenej na dôkazoch.

Okrem udržiavania sa v dobrej mentálnej kondícii pravidelným zaťažovaním mozgu, najčastejšie hovoríme o význame nenasýtených mastných kyselín (PUFA), a to predovšetkým omega-3 – **kyseliny dokosahexaénovej (DHA) eikosapentaénovej (EPA) a alfa-lipoovej (ALA)**, ale aj omega-6-kyseliny linolénovej (LA) a arachidónovej (AA). Význam omega-3 kyselín sa najčastejšie spomína v rámci kardiovaskulárnych indikácií, keď sa zdôrazňujú ich antitrombotické a hypolipidemické vlastnosti. Nielen na modeli zvierata, ale aj v klinických štúdiách sa dlhodobá suplementácia omega-3 masnými kyselinami počas niekoľkých mesiacov ukázala ako antiaterogénna. Začleňuje sa do už vytvorených aterosklerotických plakov a tieto plaky sa následne (na rozdiel od plakov, ktoré vznikli u osôb bez suplementácie PUFA) pokrývajú väzivovou vrstvou, čím sa prakticky stabilizujú a sú odolnejšie proti novej ruptúre. Tieto kyseliny okrem toho disponujú aj výrazným protizápalovým účinkom, ktorý spočíva v inhibícii konverzie eikosanoidov na prozápalové mediátory (omega-6 eikosanoidy), ktoré sú okrem iného dôležité aj pri agregácii trombocytov (tromboxán TxA₂). Táto vlasnosť spočíva v kompetícii EPA s kyselinou arachidónovou o cyklooxygenázu – omega-3 eikosanoidy, ktoré vznikli, môžu dokonca účinky omega-6 eikosanoidov antagonizovať. Okrem toho omega-3 masné kyseliny obmedzujú aj expresiu adhezívnych molekúl na bunkách endotelu.

Pravidelným podávaním omega-3 nenasýtených mastných kyselín taktiež klesá hladina triacylglycerolov následkom zníženia hladiny častíc s veľmi nízkou denzitou (VLDL). Súčasne sa spomína aj zvýšená beta-oxidácia mastných kyselín v pečňových peroxizómoch, čo vedie k poklesu hladiny triacylglycerolov znížením množstva voľných mastných kyselín potrebných na ich syntézu. Uvádza sa tiež ich antioxidantný účinok. Iba nedávno sa ukázal aj priaznivý vplyv PUFA v súvislosti s ovplyvnením dosiahnutých intelektuálnych schopností u detí, ktorých matky užívali PUFA počas tehotenstva od začiatku 20. týždňa gravidity. Všetky tieto vlastnosti omega-3 mastných kyselín majú tak veľmi dobrý potenciál účinne pôsobiť preventívne v kontexte kognitívneho deficitu, a to jednak ovplyvnením reológie v mozgových cievach, jednak ovplyvnením tvorby eikosanoidov, ako aj zloženia bunkových membrán (len pre zaujímavosť uvádzame, že pri fyziologických podmienkach DHA

predstavuje 8 % suchej hmotnosti mozgu).

Ďalšou veľmi často spomínanou látkou, prípadne súborom látok, je extrakt **ginkga dvojlaločného (Ginkgo biloba)**, o účinku ktorého sa veľa diskutuje v súvislosti s ovplyvnením kognitívnych funkcií, ale aj s ovplyvnením vertiga alebo klaudikačných bolestí pri ischemickej chorobe dolných končatín. Mechanizmus jeho účinku spočíva najmä v antioxidantnom pôsobení, relaxačnom pôsobení na cievnu stenu a inhibičnom pôsobení na faktor, ktorý aktivuje doštičky. Kvercetin, ktorý ginkgo obsahuje, okrem toho podporuje uvoľňovanie sérotonínu na nervovej synapse a zabraňuje znižovaniu počtu cholinergných receptorov. Terapeutické použitie ginkga sa dnes spomína taktiež pri odporúčaných postupoch liečby Alzheimerovej choroby, a to najmä pri zlyhaní účinku dnes bežne užívaných kognitív alebo pri ich kontraindikáciách¹.

Fosfolipid **fosfatidylserín** je základnou stavebnou štruktúrou bunkových membrán (predstavuje 3–6 % hmotnosti mozgu). Okrem iného zvyšuje aj rozpustnosť a zlepšuje biologickú dostupnosť lipofilných látok, akými sú už spomenuté polynenasýtené masné kyseliny alebo flavonoidy a ginkgolidy prítomné v ginkgovom extrakte. Jeho aplikácia spoločne s ginkgom zlepšuje pamäťové funkcie a výraznou mierou zvyšuje rýchlosť riešenia úloh, pričom pri fosfatidylcholíne (lecitín – prekursor acetylcholínu) sa tieto účinky menej prejavujú².

Zaiste nemožno nespomenúť aj účinky mnohých vitamínov, najmä však vitamínu B₉ (**kyselina listová**), B₁₂ (**kobalamín**) a vitamínu E. Ako kobalamín, tak aj kyselina listová sú známe svojou schopnosťou znižovať plazmatickú koncentráciu homocysteínu, ktorého zvýšená hodnota sa dnes označuje za významný kardiovaskulárny rizikový faktor, hoci jej zníženie nie je sprevádzané poklesom rizika srdcových príhod. Obidva vitamíny sú dôležitými kofaktormi v mnohých enzymatických reakciách. Hoci v recentných analýzach sa stále diskutuje o veľkosti vplyvu kobalamínu na kognitívne funkcie, treba spomenúť, že existuje niekoľko metodicky dobrých štúdií, ktoré svedčia o jeho priaznivom účinku u seniorov³. Veľmi podobné skúsenosti sú aj s antioxidantným pôsobením vitamínu E⁴.

LITERATÚRA

- Jiráček R. Liečba Alzheimerovej demencie. In: Raboch J, Anders P, Hellerová P, eds. Doporučené postupy psychiatrické péče III. Praha: Galen, 2010.
- Kennedy DO, Haskell CF, Mauri PL, Scholey AB. Acute cognitive effects of standardised Ginkgo biloba extract complexed with phosphatidylserine. *Human Psychopharmacology* 2007;22:199–210.
- Malouf R, Grimley E. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Collaboration* 2009;DOI: 10.1002/14651858.CD004514.
- Isaac M, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;DOI:10.1002/14651858.CD002854.

GINKOPRIM MAX

Ginkgo biloba, magnesium, dimethylaminoethanolum



ZLOŽENIE

Jedna tabletková prípravka obsahuje 60 mg štandardizovaného extraktu *Ginkgo biloba*, 150 mg horčíka a 20 mg dimethylaminoethanolu (DMAE).

CHARAKTERISTIKA

Hlavné účinky ginkga sa pripisujú najmä dvom skupinám chemických látok – glykozidom a terpenoidom (ginkgolidy a bilobalidy). Glykozidy (kaemferol, kvercetín, izorhamnetín a proantokyanidíny) zvyčajne predstavujú 22 – 27 % získaného extraktu a je im vlastný predovšetkým antioxidantný účinok a inhibičný vplyv na doštičkový aktivujúci faktor (PAF) vyvolávajúci ich agregáciu. Najmä kvercetín zvyšuje uvoľňovanie sérotonínu na nervovej synapse, zabraňuje znižovaniu počtu cholinergných i alfa-adrenergických receptorov a obmedzuje tvorbu oxidu dusnatého (neuroprotektívny účinok). V porovnaní s tým terpenoidy dosahujú len koncentráciu do 5 – 7 %, a sú zodpovedné za zlepšenie cirkulácie v mozgu a v ostatných častiach tela. Spomína sa aj ich vplyv na PAF a inhibícia cGMP-fosfodiesterázy, čo vedie k nárastu cGMP, a teda k relaxácii cievnej steny. Horčík pôsobí ako kofaktor celého radu enzýmov, okrem iného aj tých, ktoré sa uplatňujú v metabolizme neurónov¹.

Dimethylaminoethanol je látka, ktorá sa skúma už od 50. rokov minulého storočia. Po chemickej stránke je veľmi podobná cholínu (fakticky je jeho prekurzorom), a preto sa predpokladá aj vzťah medzi jeho užívaním a intenzifikovanou syntézou acetylcholínu. Tento mechanizmus sa úspešne overil na zvieratách^{2,3} a taktiež pri schizofrénii, periodických bolestiach hlavy, únavovom syndróme alebo bronchiálnej astme⁴.

KLINICKÉ ŠTÚDIE

Nootropické, prípadne kognitívne účinky extraktov ginkga, sa hodnotili v mnohých klinických štúdiách a metaanalýzách. K tým najvýznamnejším nepochybne patrí metaanalýza vykonaná pod záštitou *Cochrane Library*. Tu sa hodnotilo 36 randomizovaných klinických štúdií s heterogénnou metódou a rôznorodými *endpointami*.

Tým sa vysvetľuje aj rôznorodosť čiastkových výsledkov dokazujúcich nesignifikantný až vysoko signifikantný priaznivý vplyv ginkga na kognitívne funkcie⁵. Najnovšia dostupná metaanalýza publikovaná v *BMC Geriatrics* však hovorí jednoznačne v prospech užívania ginkga u chorých s demenciou. Zahŕňala spolu deväť štúdií so štandardizovaným extraktom EGb761 s dĺžkou trvania 12 až 52 týždňov (n = 2 372). Štandardizované priemerné rozdiely v kognitívnom skóre boli výhradne v prospech účinnej látky (p = 0,04).

V prípade pacientov s Alzheimerovou demenciou sa pozoroval najvýraznejší rozdiel v porovnaní s placebo, pričom sa tiež zaznamenal pokrok v parametri hodnotených bežných denných aktivít (p = 0,008). Výskyt nežiaducich účinkov sa pritom medzi obidvoma skupinami chorých významnejšie nelíšil⁶.

Pomerne nedávno sa potvrdili priaznivé účinky dimethylaminoethanolu pri stratách pamäti vyvolaných skopolamínom, a to v kombinácii s pyroglutamátom, čo je cyklický derivát kyseliny glutamovej s procholínernými vlastnosťami a promnestickými účinkami vo všetkých živočíšnych druhoch. Tieto účinky sa teraz preukázali v prípade dlhodobých

výpadkov pamäti u zdravých dobrovoľníkov, od čoho sa odvíja predpoklad možného prínosu u osôb so stratou kognitívnych funkcií⁷. Len okrajovo spomenieme aj jeho antiflogistické účinky a spevňujúce účinky na pokožku, pre ktoré nachádza svoje uplatnenie aj v kozmetickej dermatológii⁸.

INDIKÁCIE

Prípravok sa odporúča na podporu kognitívnych funkcií a na podporu periférnej mikrocirkulácie.

NEŽIADUCE ÚČINKY, KONTRAINDIKÁCIE

Nežiaduce účinky nemajú obvykle závažný charakter. Zvýšené možné riziko krvácania, o ktorom sa často diskutuje, sa tento účinok v najnovšej metaanalýze primárne hodnotiacej tento účinok, nepreukázal⁹.

Prípravok nie je vhodný pre osoby mladšie ako 18 rokov, tehotné a dojčiacie ženy. Všeobecne platí, že sa nesmie podať osobám so známou precitlivosťou na účinnú alebo ktorúkoľvek ďalšiu z prítomných látok.

DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODANIA

Odporúča sa užívať 1 tabletku denne, najlepšie po jedle.

BALENIE

Dostať možno balenie s obsahom 30 alebo 60 tabliet.

VÝROBCA

Walmark.

LITERATÚRA

1. Slíva J, Minárik J. Doplněk stravy, 1 Edition, Praha: Triton, 2009.
2. Pfeiffer CC, Jenney EH, Gallagher W et al. Stimulant effect of 2-dimethylaminoethanol-possible precursor of brainacetylcholine. *Science* 1958; 126: 610-611.
3. Newton MW, Crosland RD, Jenden DJ. Effects of chronic dietary administration of the cholinergic false precursor N-amino-N,N-dimethylaminoethanol on behavior and cholinergic parameters in rats. *Brain Res.* 1986; 373: 197-204.
4. Caraceni TA, Girotti F, Celano I, Parati E, Balboni L. 2-dimethylaminoethanol (Deanol) in Huntington's chorea. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1978; 41: 1114-1118.
5. Birks J, Grimley EJ. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane. Database.Syst.Rev.* 2009; CD003120.
6. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC.Geriatr.* 2010; 10: 14.
7. Blin O, Audebert C, Pitel S et al. Effects of dimethylaminoethanol pyroglutamate (DMAE p-Glu) against memory deficits induced by scopolamine: evidence from preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 207: 201-212.
8. Grossman R. The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am.J Clin Dermatol.* 2005; 6: 39-47.
9. Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011; 31: 490-502.

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

NOVÉ TRENDY V LIEČBE DIABETES MELLITUS 2. TYPU – ANALÓGY GLP 1 (GLUCAGON LIKE PEPTID 1)

Doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.

Metabolické centrum MUDr. Kataríny Rašlovej, s. r. o., Bratislava

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2) je chronické ochorenie, charakterizované inzulínovou rezistenciou a dysfunkciou beta buniek pankreasu. Tieto dve poruchy majú progresívny charakter – v priebehu času sa prejavia nedostatočnou sekréciou inzulínu a hyperglykémiou. Hyperglykémia poškodzuje mnohé bunky a tkanivá, avšak najvýraznejšie sa jej negatívny vplyv prejavuje na cievach. Vznikajú chronické komplikácie, ako dôsledok mikro- a makroangiopatie.

Diéta je vždy základným predpokladom úspešnej liečby DM2. Klinické štúdie ukázali, že adekvátna kontrola glykémie (vyjadrená ako HbA1C \leq 6,5 - 7 %) významne znižuje riziko mikro – aj makrovaskulárnych komplikácií. Klinické štúdie však taktiež ukázali, že tieto cieľové hodnoty HbA1C je potrebné dosiahnuť bezpečne – teda bez výskytu hypoglykémie. Zistilo sa, že je nutné, aby liečba hyperglykémie nemala nepriaznivý vplyv na hodnoty krvného tlaku, hmotnosť a lipidy. Pokrok v poznaní úlohy hormónov inkretínov v patofyziológii DM 2 úzko súvisí s vývinom nových antidiabetík, ktoré zabraňujú narastaniu hmotnosti, zlepšujú funkciu beta buniek a priaznivo alebo neutrálne pôsobia na hlavné rizikové faktory aterosklerózy (hypertenzia a dyslipoproteiémia).

Inkretínové hormóny glucagon like peptid 1-GLP-1 a glukózo-dependný inzulínotropný peptid (GIP) majú významnú úlohu v metabo-



lizme glukózy tým, že zvyšujú sekréciu inzulínu v beta bunkách v závislosti od hladiny glukózy. Oba hormóny sa vylučujú okamžite po jedle a následne ich hladina veľmi rýchle klesá v dôsledku inaktívácie enzýmom DPP-4 (dipeptidyl peptidáza 4). Toto poznanie viedlo k vývinu dvoch terapeutických možností: agonistov GLP-1 receptora, ktoré sú rezistentné voči DPP-4 a inhibítorov DPP-4, ktoré zabraňujú inaktívácii oboch hormónov tým, že blokujú aktivitu DPP-4.

Exenatid patrí do skupiny agonistov GLP1 receptora. Je to syntetický peptid, ktorý je v 53 % homologický s ľudským hormónom GLP-1. Keďže jeho molekula je rezistentná voči inaktívácii enzýmom DPP-4, exenatid má podstatne dlhší polčas ako prirodzený hormón, čo umožňuje jeho využitie pri liečbe hyperglykémie. Pri podávaní subkutánnou injekciou dvakrát denne účinne stimuluje sekréciu inzulínu v závislosti od hladiny hyperglykémie. Súčasne tiež znižuje sekréciu kontraregulačného hormónu – glukagónu. Priaznivý efekt na znižovanie hmotnosti sa vysvetľuje jednak tým, že exenatid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, ale predpokladá sa aj účinok prostredníctvom vplyvu na centrum sýtosti v mozgu.

Do klinickej praxe bol nedávno uvedený exenatid s predĺženým uvoľňovaním – Bydureon. Bydureon – exenatid jedenkrát týždenne je identickou molekulou ako exenatid, ktorý sa podáva 10- μ g dvakrát denne. Bydureon má však odlišné farmakokinetické vlastnosti, ktoré umožňujú jeho podávanie 1-krát týždenne so zabezpečením vyrovnanej kontroly glykémie nalačno aj postprandiálnej.

Exenatid jedenkrát týždenne sa aplikuje subkutánne v dávke 2 mg. V tejto dávke je molekula exenatidu obklopená časticami polymikrosfér (D,L-lactid-co-glycolid) (PLG), ktoré sa postupne degradujú a uvoľňujú exenatid.

Všetky klinické štúdie, ktoré porovnávali farmakodynamické vlastnosti exenatidu dvakrát denne a jedenkrát týždenne, ukázali, že Bydureon mal signifikantne väčší hypoglykemizujúci účinok ako staršia formula exenatidu. Tento efekt sa prejavil už v prvom týždni liečby na väčšom poklese hladiny glykémie nalačno aj postprandiálnej. Efekt na glykémiu sa samozrejme odrážal aj v hladine HbA1C. Štúdie, ktoré porovnávali tieto dve formy exenatidu ukázali, že pri liečbe exenatid jedenkrát týždenne až 65 % pacientov dosiahlo HbA1C \leq 7 % oproti 35 % u pacientov liečených exenatidom dvakrát denne.

Bydureon podobne ako exenatid dvakrát denne štatisticky významne znížil hodnoty systolického a diastolického krvného tlaku. Mierne, ale signifikantne znížil hladinu LDL-cholesterolu a triglyceridov.

Pacienti, ktorí dostávali exenatid jedenkrát týždenne, vyjadrili väčšiu spokojnosť s liečbou ako tí, ktorí dostávali exenatid dvakrát denne.

Predstavujeme Vám BYDUREON: Nepretržitá glykemická kontrola pri jedinej injekcii týždenne



- Priemerné zníženie HbA_{1c} o 1,3 až 1,9 %^{1,2}
- Možnosť pretrvávajúceho úbytku hmotnosti*¹
- Nízke riziko hypoglykémii⁺¹

Literatúra

1. BYDUREON Summary of Product Characteristics.
2. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus liraglutide in subjects with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. In: Proceedings from EASD Annual Meeting; 12-16 September 2011; Lisbon, Portugal. Abstract 75.

* BYDUREON nie je indikovaný na liečbu obezity a zmena hmotnosti bola sekundárnym cieľom v klinických štúdiách.

⁺ Keď sa BYDUREON pridá ku liečbe sulfonylmočovinou, mala by sa zväziť redukcia dávky sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.¹

Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku*:

BYDUREON 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním – jedna injekčná liekovka obsahuje 2 mg exenatidu. **Indikácie:** liečba diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom, derivátmi sulfonylmočoviny, tiazolidindiónmi, metformínom a sulfonylmočovinou, metformínom a tiazolidindiónom u dospelých pacientov, ktorí nedosiahli primeranú glykemickú kontrolu podávaním maximálnych tolerovaných dávok týchto perorálnych terapií. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 2 mg exenatidu podaná raz týždenne. Liek sa má podávať raz týždenne v rovnaký deň, ktorý sa môže v prípade potreby zmeniť, pokiaľ sa ďalšia dávka podá aspoň o jeden deň (24 hodín) neskôr. Liek sa môže podať kedykoľvek v priebehu dňa nezávisle na jedle. Každá dávka lieku sa podáva ako podkožná injekcia do brucha, stehna alebo ramena ihneď po nariadení suspenzie. Vynechanú dávku je potrebné podať ihneď ako je to možné. Ak sa BYDUREON pridáva k sulfonylmočovine, má sa zväziť redukcia dávky sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie. Bezpečnosť a účinnosť exenatidu u pacientov mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenie:** BYDUREON sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy. Nesmie sa podávať intravenózne alebo intramuskulárne. Neodporúča sa podávať pacientom v konečnom štádiu renálneho ochorenia alebo so závažnou renálnou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa majú BYDUREON a iné potenciálne podozrivé lieky vysadiť. U pacientov liečených exenatidom sa zaznamenal rýchly úbytok hmotnosti (v priemere 1,5 kg/týždeň), ktorý môže mať škodlivé dôsledky. Po prerušení liečby môže pretrvať účinok BYDUREONU, pretože plazmatická hladina exenatidu klesá počas 10 týždňov. **Interakcie:** Nie sú potrebné úpravy dávkovania liekov citlivých na spomalené vyprázdňovanie žalúdka. Môže byť potrebné upraviť dávku sulfonylmočoviny, pretože pri liečbe sulfonylmočovinou sa zvyšuje riziko hypoglykémie. Súčasné podávanie exenatidu s inhibítormi HMG CoA reduktazy nebolo spojené so stabilnými zmenami v lipidovom profile; nie je potrebná žiadna vopred stanovená úprava dávky, ale lipidový profil sa má pravidelne monitorovať. Na začiatku liečby BYDUREONOM u pacientov liečených warfarínom a/alebo derivátmi kumarolu sa má monitorovať INR. Úprava dávky perorálnych kontraceptív nie je potrebná. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 5% pacientov liečených BYDUREONOM) boli hlavne gastrointestinálneho charakteru (nevoľnosť, vracanie, hnačka a zápcha). Najčastejšia zaznamenaná nežiaduca reakcia bola nevoľnosť, ktorá sa objavovala na začiatku liečby a časom slabla. Okrem toho sa objavili reakcie v mieste vpichu injekcie (pruritus, nodule, erytém), hypoglykémia (so sulfonylmočovinou) a bolesť hlavy. Najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s BYDUREONOM boli slabé až mierne. Po uvedení exenatidu podávaného dvakrát denne na trh bola zriedkavo hlásená akútna pankreatitída a akútne zlyhanie obličiek. **Gravidita a laktácia:** BYDUREON nesmie byť podávaný počas gravidity a odporúča sa podávanie inzulínu, nemá sa užívať počas dojčenia. **Balenie, výdaj a uchovávanie:** Prášok je balený v 3 ml sklenenej injekčnej liekovke typu I uzavretej chlórbutylovou gumovou zátkou a hliníkovou plombou s plastovým vyklápacím viečkom. Disperzné prostredie je balené v 1,5 ml sklenenej naplnenej injekčnej striekačke typu I uzavretej viečkom z brómbutylovej gúmy a gumovým piestom. Každá súprava na jednu dávku obsahuje jednu liekovku s 2 mg exenatidu, jednu naplnenú injekčnú striekačku s 0,65 ml disperzného prostredia, jeden liekovkový konektor a dve injekčné ihly (jednu rezervnú). Balenie obsahujúce 4 jednodávkové súpravy alebo viacnásobné balenie obsahujúce 3 x 4 jednodávkové súpravy. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis a je čiastočne hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Uchovávať v chladničke (2°C až 8°C). Neuchovávať v mrazničke. Súprava sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30°C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. BYDUREON, ktorý bol zmrazený, sa nesmie používať. **Registračné číslo a dátum poslednej revízie textu:** Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie pre prípravu injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním EU/1/11/696/001-002, 06/2011. **Držiteľ rozhodnutí o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holandsko. Pred predpísaním sa prosím oboznámte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku. Úplne znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku dostanete na adrese: Eli Lilly Slovakia, s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: +421 2 2066 3111, fax: + 421 2 2066 3129.



Raz týždenne

BYDUREON[®]

exenatid 2 mg prášok a disperzné prostredie
na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

AKTUÁLNE TRENDY V LIEČBE PARKINSONOVEJ CHOROBY

MUDr. Michal Minár, doc. MUDr. Peter Valkovič, PhD.¹
II. Neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

Parkinsonova choroba (PCH) je časté neurodegeneratívne ochorenie s neznámou etiológiou, ktoré postihuje približne 1 % populácie staršej ako 60 rokov.

ÚVOD

Medzi kardinálne príznaky patrí tremor, rigidita, hypokinéza a posturálna instabilita. Na základe poznatku, že za väčšinu symptómov zodpovedá predčasný zánik (neurodegenerácia) nigrostriatálnych neurónov v substantia nigra (pars compacta) s následným nedostatkom dopamínu, od konca 60-tych rokov minulého storočia sa začal v terapii využívať jeho prekursor – levodopa (L-dopa). Vzhľadom na nežiaduce účinky L-dopy, najmä zo strany GIT, a jej relatívne krátky plazmatický polčas, bolo potrebné pátrať po iných látkach, ktoré by dokázali stimulovať dopamínové receptory.

Od polovice 70-tych rokov sa začali v liečbe uplatňovať agonisty dopamínových receptorov. Posledné dve desaťročia priniesli nové farmakologické, ako aj chirurgické liečebné prístupy, pomocou ktorých možno dosiahnuť to, že očakávaná dĺžka života pri jeho pomerne dobrej kvalite, nie je skrátená oproti bežnej populácii.

Momentálne neexistuje liečivo, ktoré by kauzálne dokázalo ovplyvniť proces neurodegenerácie, v súčasnosti je základným princípom liečba symptomatická, ktorá sa prevažne zakladá buď na suplementácii chýbajúceho dopamínu levodopou, alebo na stimulácii postsynaptických dopamínových receptorov nigrostriatálnej synapsy agonistami dopamínových receptorov (AD). Alternatívou je použitie inhibítorov monoaminoxidázy B (MAO-B), respektíve antagonistov NMDA receptorov (amantadín). Anticholinergiká sú v súčasnosti prakticky obsolentné.

FARMAKOTERAPIA – KEDY A ČÍM ZAČAŤ?

V prvom rade je nutné liečbu prísne individualizovať pre konkrétneho pacienta, dajú sa však uplatniť niektoré všeobecné pravidlá. V minulosti sa odporúčalo začať s liečbou až vtedy, keď symptómy významne ovplyvňovali kvalitu života postihnutých.

Dnes sa však preferuje ihneď začať so symptomatickou dopamínergnou terapiou, čím sa v podstate „odbremenia“ už aj tak vyhrotené kompenzačné mechanizmy v okruhu bazálnych ganglií a spomalí sa (alebo oddiali) ireverzibilné vyčerpanie týchto procesov. Odborné spoločnosti odporúčajú v počiatočných štádiách začať s inhibítorom MAO-B – rasagilínom (od selegilínu sa pre väčšie nežiaduce účinky upúšťa). Pri užívaní raz denne mierne zlepšuje motoriku aj kvalitu života pacientov.

Ak to stav pacienta vyžaduje, netreba váhať ani pri nasadení dopamínergík hneď od začiatku. U mladších pacientov sa preferujú AD, ktorých preparáty s riadeným uvoľňovaním majú lepšiu farmakokinetiku (nie

sú ovplyvňované príjmom potravy), farmakodynamiku (pôsobia priamo na striatálnych receptoroch) a sú porovnateľne účinné ako levodopa, možno ich však podávať jedenkrát denne. V prospech AD prispieva aj koncepcia kontinuálnej dopamínergnej stimulácie, podľa ktorej stabilnejšia a fyziologickejšia dopamínergná aktivita vedie k oddialeniu rozvoja motorických komplikácií (fluktuácie motoriky a hyperkinézy). AD možno dnes podávať perorálne (pramipexol, ropinirol), transdermálne (rotigotín), alebo v subkutánnej infúzii (apomorfín).

U starších pacientov (biologický vek viac ako 70 rokov) môžu AD zhoršiť kognitívne a psychické funkcie, preto je u nich liekom prvej voľby levodopa spolu s inhibítormi dekarboxylázy aromatických aminokyselín (karbidopa alebo benserazid).

V kombinácii s inhibítorom katechol-O-metyltransferázy (entakapon/tolkapon) je ešte účinnejšia. Pri nasadzovaní akéhokoľvek dopamínerného preparátu odporúčame na prevenciu nepríjemných nežiaducich účinkov – nauzea, nechutenstvo, ortostatická hypotenzia a pod. – pridať prechodne komedikáciu domperidonom, ktorý inhibuje periférne dopamínové receptory a neprechádza hematoencefalickou bariérou².

Pokročilé štádium charakterizuje progresia motorického postihnutia, najmä objavenie sa posturálnej instability, porúch chôdze a rekurentných pádov, ako aj výskyt komplikácií vyplývajúcich z dlhodobej dopamínergnej terapie (motorické fluktuácie, hyperkinézy). V tomto štádiu treba zvyšovať frekvenciu podávania preparátov levodopy, pridať COMT inhibítor, prípadne aj inhibítor MAO-B.

Dobry efekt má komedikácia AD s postupným uvoľňovaním, čím sa dosiahne vyrovnanejšia dopamínerná stimulácia. Amantadín má mierny antidyskinetický efekt, u starších pacientov však môže zhoršovať kognitívne funkcie a vyvolávať psychotické prejavy, hlavne halucinácie.

V súčasnosti je aj na Slovensku možnosť kontinuálneho podávania levodopy. Táto metóda je indikovaná u pacientov s výraznými fluktuáciami stavu, u ktorých sa vyčerpali bežné formy terapie kombináciou perorálnych antiparkinsoník, a nie sú vhodní na neurochirurgické riešenie. Koncentrovaný gél s obsahom až 2 g L-dopy (a 0,5 g karbidopy) je cez perkutánnu endoskopickú gastrostómiu (PEG) aplikovaný pomocou prenosnej pumpy priamo do jejunu, čo je miesto najlepšej absorpcie L-dopy.

Celková denná dávka pozostáva z 3 nastaviteľných dávok, ktoré sa vypočítajú na základe predošlého denného príjmu levodopy – najväčšej ranej bolusovej dávky, po ktorej dôjde k dosiahnutiu terapeutickéh hladiny, ďalej z kontinuálnej dávky, ktorá túto hladinu udržuje v prie-

Rozhodujúci krok v liečbe parkinsonizmu

levodopa je základný liek v liečbe Parkinsonovej choroby



isicom® 100 mg

- vhodný na rýchle začatie liečby

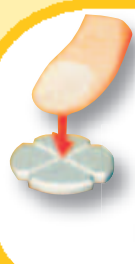
- obsahuje levodopu 100 mg + karbidopu 25 mg v pomere 4:1

isicom® 250 mg

- vhodný pre vyššie dávky a dlhodobé používanie

- obsahuje levodopu 250 mg + karbidopu 25 mg v pomere 10:1

- ľahko deliteľné tlakom na tabletku oproti podložke;
- tabletky sú rozpustné vo vode;
- sú ideálne na presné vytitrovanie dávky;
- vyznačujú sa dokázanou vynikajúcou biologickou dostupnosťou.



Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku:

Názov lieku: isicom 100 mg, isicom 250 mg. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:

1 tableta isicom 100 mg obsahuje 100 mg levodopum (levodopa) a 26,99 mg carbidopum monohydricum (zodpovedá 25 mg karbidopy). 1 tableta isicom 250 mg obsahuje 250 mg levodopum (levodopa) a 26,99 mg carbidopum monohydricum (zodpovedá 25 mg karbidopy). **Lieková forma:** tablety.

Terapeutické indikácie: Parkinsonský syndróm, Parkinsonova choroba. Upozornenie: Liek nie je indikovaný pri medikamentózne indukovaných parkinsonských syndrónoch. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Výška dávky a počet jednotlivých dávok je v každom prípade individuálna. Pre dospelých platí nasledujúce dávkovacie odporúčanie: **Dávkovanie isicom 250 mg:** V prípade doteraz neliečených pacientov, liečbu treba začať podaním 125-250 mg levodopy/12,5-25 mg karbidopy denne (maximálne 1/4 tablety v jednotlivých dávkach). S dávkou je možné stúpať o 125 mg levodopy/12,5 mg karbidopy denne, alebo obeď (pokiaľ je možné, nie viac než 1/2 tablety v jednotlivých dávkach). **Dávkovanie isicom 100 mg:** U neliečených pacientov liečbu treba začať podaním 50-150 mg levodopy/12,5-37,5 mg karbidopy (t.j. 1/4 tablety denne). Dávku je možné zvyšovať o 50-100 mg levodopy/12,5-25 mg karbidopy každý 3. až 7. deň, na 1/2 až 1 tabletu denne. Denná dávka sa delí na 3-7 jednotlivých dávok. Obvyklá stredná dávka je 4-5 tableti, spravidla sa neodporúča prekročiť dávku 7 tableti za deň. Je možné zvážiť i vyrovnanie možného dopamínového deficitu napr. pridaním agonistov dopamínu. **Kontraindikácie:** medikamentózne indukované parkinsonské syndrómy, precitlivosť na niektorú zo zložiek prípravku (pozri zloženie), ťažké psychózy, farchavosť a dojčenie. Vzhľadom na to, že nie sú dostatočné klinické skúsenosti s podávaním lieku osobám mladším ako 18 rokov, nemôže sa liek podávať mladším do 18 rokov. Výrazná hyperfunkcia štítnej žľazy, poruchy srdcového rytmu so zvýšenou frekvenciou (tachykardia), hormóny produkujúci tumor nadobličiek (feochromocytóm), závažné srdcové, hepatálne, renálne a bronchiálne poruchy, ťažké organické psychosyndrómy, poruchy krvotvorného systému, kožné nádory (hlavne melanóm) a kožné zmeny s podobením na melanóm), neliečený glaukóm úzkeho uhla). **Nežiaduce účinky:** Často sa môžu vyskytnúť: zoživiacie ťažkosti ako nevoľnosť, vracanie, hnačky, zápcha a nechutenstvo s úbytkom hmotnosti, hlavne na začiatku liečby. Ďalej psychické ťažkosti ako nepokoj, úzkosť spojené s poruchami spánku, zmeny dynamogenie, zvýšenie agresivity až poruchy vnímania a myslenia (bludné myšlienky), depresívne rozlady (náhle, krátkodobé zmeny nálad) alebo hypomanická nálada, hlavne pri dlhodobejšej liečbe alebo v pokročilejších štádiách ochorenia. S predĺžujúcou sa dobou liečby narastá možnosť výskytu motorických porúch (hyperkinéz s choreatickým a dystonickým charakterom) a myoklonie tvárového svalstva. Súbežne s tým sa môžu prejavovať aj náhle výpadkové fenomény (off-phenomen), obvykle spojené s klesajúcou koncentráciou levodopy v plazme a neskôr i nesystematické kolísanie pohybových schopností (on-off-phenomen). Príležitostne sa môžu vyskytnúť: pocit omámenosti, rozmazané videnie, únavnosť a kovová chuť, prípadne poruchy obehové (hypotonická ortostatická dysregulácia), poruchy srdcového rytmu, búšenie srdca a návaly tepla. Zriedka bývajú pozorované: krvácanie do zažívacieho traktu, duodenálne vredy, hypertenzia, zápal žíl, bolesti na hrudníku, sťažené dýchanie, parastézie, kŕče, leukopénia, trombocytopénia, agranulocytóza a hemolytické i nehemolytické anémie. Udávané sú tiež i zmeny laboratórných parametrov, napr. alkalické fosfatázy, AST, ALT, LDH, bilirubínu, zmenené hodnoty kyseliny močovej a močoviny. Bolo opísané zníženie hemoglobínu a hematokritu, zvýšenie glukózy v sére, zmeny počtu leukocytov, rovnako výskyt krvi a baktérii v moči. Vzácné sa môže objaviť tras rúk (flapping tremor). Celkom ojedinele sa vyskytli kožné zmeny typu sklerodermie. Levodopa je spojená so somnolenciou a veľmi zriedkavo s nadmernou spavosťou počas dňa a epizódami náhleho upadnutia do spánku. Ďalšie nežiaduce účinky, hlásené pri podávaní levodopy, ktoré sa môžu vyskytnúť aj pri podávaní lieku isicom, pozri SPC lieku. **Držiteľ registračného rozhodnutia:** DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, Nemecko.

Registračné číslo: isicom 250 mg: 27/155/91-C/S, isicom 100 mg: 27/0757/95-S. **Dátum revízie textu:** 06/2008. **Dátum prípravy:** 07/2011, in viac informácií pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.**

isicom®
easy go

DESITIN
SUCCESS IN CNS

Informácie:

DESITIN Pharma, s.r.o.

Trojčičné nám. 13, 821 06 Bratislava

desitin@desitin.sk, www.desitin.sk

tel.: 00421 911640674



behu dňa, a napokon z extra dávky, ktorou si vie pacient jednorazovo zvýšiť prísun účinnej látky v prípade subjektívneho zhoršenia pohyblivosti. Táto metóda vedie k výraznému zlepšeniu motoriky, vymiznutiu fluktuácií a dyskinéz, a k redukcii perorálnych antiparkinsoník. Nakoľko však ide o pomerne drahú liečbu, ideálne je pred definitívnym zavedením PEG skúšobné podávanie gélu dočasnou nazojejunálnou sondou aspoň počas 48 hodín³.

Tabuľka 1 Prehľad antiparkinsonských preparátov registrovaných v SR (k r. 2012)

Farmakologická skupina	Generický názov
prekursori dopamínu	levodopa + karbidopa
	levodopa + benserazid
	levodopa intestinálny
	gél+karbidopa
agonisty dopamínových receptorov	pramipexol
	ropinirol
	rotigotín
	apomorfin
Inhibítory MAO-B (monoaminoxidázy B)	selegilín
	rasagilín
antagonisty NMDA receptorov	amantadín
inhibítory COMT (katechol-O-metyltransferázy)	entakapon
	tolkapon
anticholinergiká	biperiden
	procyklidín

CHIRURGICKÁ LIEČBA

Dnes sa preferujú stimulačné metódy pred ablačnými. Hlboká mozgová stimulácia (deep brain stimulation) je neuromodulačná technika, ktorej podstatou je stimulácia príslušnej mozgovej štruktúry pomocou zavedenej elektródy nízkovoltážnym elektrickým signálom s frekvenciou nad 100 Hz.

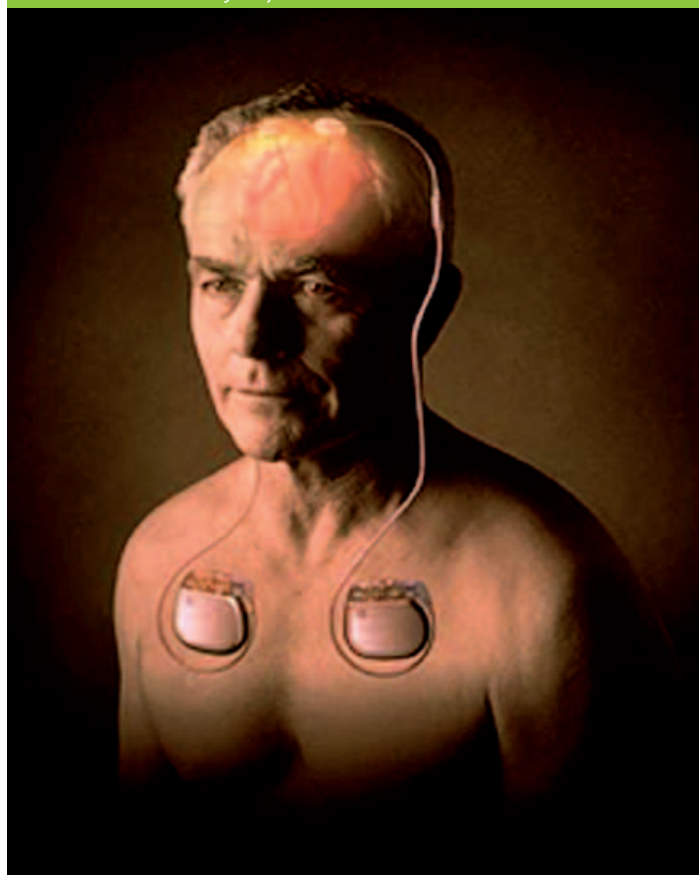
Exaktné zasiahnutie predvoleného cieľa je možné na základe vyšetrenia zobrazovacími metódami (CT + MR) a zameraním pomocou súradnicového systému. Pacient je počas tejto operácie pri vedomí, pretože je potrebná jeho aktívna spolupráca pri testovaní ideálneho ponechania elektród. Elektróda je spojená káblom s neurostimulátorom (batériou), ktorý je implantovaný pod kožu do infraklavikulárnej oblasti (Obr. 1).

Najosvedčenejším cieľom pri PCh je *subtalamicke jadro* (ncl. subthlamicus). Táto štruktúra hrá kľúčovú úlohu v motorických okruhoch bazálnych ganglií a jeho nadmerná aktivita je pre PCh typická.

Pre túto liečbu sú indikovaní pacienti, u ktorých sa farmakoterapiou dosiahol strop možného zlepšenia stavu, majú výrazné dyskinézy, ale sú zároveň v dobrej fyzickej a kognitívnej kondícii. Hlbokou mozgovou stimuláciou oboch subtalamickech jadier možno výrazne zredukovať tras, rigiditu aj bradykinézu, výrazne zredukovať antiparkinsonskú medikáciu, preto vymiznú aj poliekové dyskinézy.

Celková kvalita života sa u pacienta vráti na úroveň spred 5 – 10 rokov. Iniciálna vyššia investícia (cena na materiálu) sa vráti po 2 – 4 rokoch formou zredukovaných nákladov na farmakoterapiu¹.

Obr. 1. Systém hlbkej mozgovej stimulácie subtalamickech jadier



REHABILITÁCIA

Neoddeliteľnou súčasťou liečby PCh je aj cieľná rehabilitácia a fyzioterapia, so zameraním hlavne na zlepšenie chôdze a prevenciu pádov v pokročilom štádiu.

ZÁVER

Podľa Európskej charty práv pacienta s Parkinsonovou chorobou má každý pacient s uvedeným ochorením právo na liečbu špecialistom na toto ochorenie, ktorý na základe klinických znakov a príznakov stanoví stupeň ochorenia a spôsob liečby.

Možno konštatovať, že vďaka modernej liečbe sa výhľady ľudí s Parkinsonovou chorobou zlepšujú, najmä ich kvalita života. Na rozdiel od minulosti sa dožívajú rovnakého priemerného veku ako ostatní jedinci.

LITERATÚRA

- Benetin J, Valkovič P.: Parkinsonova choroba. Herba 2009.
- Oertel WH et al.: Early (uncomplicated) Parkinson's disease, European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd. 2011.
- Oertel WH et al.: Late (complicated) Parkinson's disease, European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd. 2011.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA A FARMAKOTERAPIA KAŠĽA

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

Kašeľ je jedným z najčastejších príznakov, ktoré privádzajú pacienta k lekárovi. Je to symptóm ambivalentnej povahy: na jednej strane môže predstavovať dôležitý obranný mechanizmus, ktorý umožňuje odstránenie nadbytočného sekrétu a cudzorodého materiálu z dýchacích ciest, na druhej strane, môže byť nežiaducim prejavom, ktorý vedie k ďalším komplikáciám, ako sú pocity vyčerpania, nespavosť, chraptot, muskuloskeletálne bolesti, nadmerné potenie, a dokonca k inkontinencii moču. Zvýšený tlak, vyvíjaný počas namáhavého kašľa, môže spôsobiť poškodenie i okolia respiračného systému. Posúdenie všetkých aspektov kašľa u konkrétneho pacienta je nevyhnutné na stanovenie diagnózy i rozhodnutia o adekvátnej terapii.

KLASIFIKÁCIA KAŠĽA

Základné kritériá pre posudzovanie kašľa sú známe: jeho trvanie a prítomnosť expektorácie. Rozlišujeme kašeľ akútny, trvajúci menej ako tri týždne, a chronický, ktorý trvá dlhšie. Podľa prítomnosti expektorácie rozlišujeme kašeľ suchý a produktívny. Najčastejšou príčinou akútneho kašľa je prechladnutie. Chronický kašeľ môže byť niekedy spôsobený niekoľkými paralelne prebiehajúcimi príčinami. Môže byť však i jediným z príznakov ochorenia – napríklad pri bronchiálnej astme a gastroezofageálnom refluxe (GER). Uvádzame niektoré významné príčiny kašľa (bokom ponechávame diferenciálnu diagnostiku vykašliavanie krvi).

PRÍČINY AKÚTNEHO KAŠĽA

Okrem vírusových infekcií pri prechladnutí sprevádza kašeľ tiež **chrípku a sinusitídu**, ktorá sa okrem toho vyznačuje nádchou s hnisavou sekréciou, bolesťami hlavy, tlakom až bolesťou tváre a vysokou teplotou. Suchý, štekavý kašeľ je typický pre **akútnu laryngitídu**, pre ktorú je okrem toho charakteristický inspiračný stridor, chraptot až afónia. Produktívny kašeľ sprevádzajú i infekcie dolných dýchacích ciest, ako je akútna bronchitída a tracheobronchitída s typickým obštrukčným počutelným nálezom a horúčkou, ďalej **akútna bronchiolitída** – typické ochorenie dojčiat a batoliat vyvolané RS vírusami, s tachypnoe, dyspnoe a nevýrazným počutelným nálezom. A napokon je to vlhký kašeľ – príznačný pre pneumóniu: **bronchopneumónia** sa vyznačuje febrilným stavom, typickým fyzikálnym nálezom a pruhovými infiltrátmi na RTG pľúc, **lobárna pneumónia** sa líši prítomnosťou lobárneho infiltrátu na skiagrame a atypická pneumónia diskrepanciou fyzikálneho a RTG nálezu.

PRÍČINY CHRONICKÉHO KAŠĽA

Najčastejšou príčinou chronického kašľa u nefajčiarov s normálnym (alebo nevýrazným) nálezom na RTG pľúc je tzv. postnasal drip syndrom (PNDS), asthma bronchiale a GER. Kašeľ pritom býva suchý, ale nemusí takým byť vždy.

Všeobecne najčastejšou príčinou, pre ktorú pacient vyhľadáva lekára, je **postnasal drip syndrom** (môže sa však kombinovať s ďalšími príčina-

mi). Kašeľ je neproduktívny. Príznaky PNDS sú nešpecifické a diagnózu nemožno určiť len na základe anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia. Ak kašeľ po adekvátnej terapii ustúpi, znamená to potvrdenie diagnózy. Liečba PNDS spočíva v podávaní antihistaminík prvej generácie s dekongestívami. Najnovšie, nesedatívne antihistaminiká sa zatiaľ pri PNDS neosvedčili. Častou príčinou chronického kašľa je **priedušková astma**. Kašeľ nebýva sprevádzaný expektoráciou. Na určenie diagnózy slúži vyšetrenie bronchiálnej hyperaktivity. Zmiznutie kašľa po začatí antiastmatickej terapie je potvrdením diagnózy, napriek tomu treba počítať s tým, že vzácne môže inhalačná aplikácia antiastmatík (napríklad kortikosteroidov alebo bronchodilatancií) u niektorých pacientov spôsobiť zhoršenie kašľa.

Pri **gastroezofageálnom refluxe** vzniká chronický, suchý kašeľ prevažne prostredníctvom vagového reflexného mechanizmu. Pre diagnostiku GER je rozhodujúce 24-hodinové monitorovanie ezofageálneho pH. Pri interpretácii výsledkov treba sledovať súvislosť medzi refluxom a epizódami kašľa. Ak toto monitorovanie nemožno vykonať, pomôže pri podozrení na GER pokusné nasadenie antirefluxnej liečby. Ale ani pri jej zlyhaní nemožno GER vylúčiť, liečba nemusela byť dostatočne intenzívna. Na úplné vyliečenie GER je potrebné doplniť diétou a zmenou životosprávy. Kašeľ spôsobený GER obvykle po týchto opatreniach vo viac ako 70 % prípadov ustúpi. Pri neúspechu farmakoterapie treba uvažovať o antirefluxnej plastike.

Pri **chronickej bronchitíde** je kašeľ hlavným príznakom, paradoxné však je, že pacienti s touto chorobou tvoria len asi 5 % tých, ktorí lekárov kvôli kašľu vyhľadajú. Kašeľ býva produktívny. Terapia sa zameriava na zvládnutie infekcie a podporu expektorácie. Ak je pacient fajčiar, je dôležité, aby prestal fajčiť (to platí osobitne pri chronickej obštrukčnej pľúcnej chorobe, pri ktorej je chronická bronchitída spojená s pľúcny m fyzémom), ďalej je potrebné odstrániť iritujúce látky z okolia pacienta.

Bronchiektázie sú väčšou príčinou chronického kašľa. Diagnóza sa stanoví na základe anamnézy, skiagramu hrudníka, počítačovej tomografie s vysokým rozlíšením (HRCT) a vymiznutia kašľa po začatí liečby, v ktorej sú dôležité antibiotiká a podpora expektorácie. U detí sa môžu bronchiektázie vyskytovať pri cystickej fibróze (pozri ďalej). Diagnózou per exclusionem je **postinfekčný kašeľ** – u pacientov, ktorí prekonali respiračnú infekciu a majú normálny nález na RTG pľúc. Tento typ kašľa postupne spontánne odznieva.

Niekoľko mesiacov trvajúci kašeľ môže sprevádzať i **bronchogénny karcinóm**. Podozrenie musíme mať u fajčiarov a osôb, ktoré sú v kontakte s karcinogénmi. Pre diagnózu je rozhodujúci RTG nález, cytológia spúta a bronchoskopia.

Príčinou dlhodobého kašľa môže byť aj **liečba ACE inhibítormi**. Kašeľ sa môže objaviť hodiny až týždne po začatí liečby. Je neproduktívny, dráždivý a mizne obvykle do štyroch týždňov po vysadení liečby. Ak sa táto príčina potvrdí, treba inhibítory ACE nahradiť iným typom terapie.

Psychogénny kašeľ je diagnózou per exclusionem. U detí býva štekavý, u dospelých nemusí mať tento charakter. Po vylúčení iných príčin je potom riešením psychoterapia. Málo bežnou príčinou chronického kašľa je chronické intersticiálne ochorenie pľúc. Terapia sa zameriava na základnú chorobu, ak ani potom kašeľ nezmizne, je potrebné pred začatím liečby antitusikami pátrať po súbežných chorobách, ktoré by kašeľ mohli spôsobovať. U detí je najčastejšou príčinou chronického kašľa **bronchiálna astma, infekcia horných a dolných dýchacích ciest a GER**. Menej častými príčinami sú aspirácie cudzieho telesa a vrodené malformácie dýchacích ciest. Základom diagnostiky je anamnéza, fyzikálne vyšetrenie a snímka pľúc, a ak tá neobjaví príčinu, potom je to potný test na vylúčenie **cystickej fibrózy**¹.

FARMAKOTERAPIE KAŠĽA

Liečbu kašľa môžeme rozdeliť na metódy potláčajúce kašeľ a metódy podporujúce produktivitu kašľa. Kašeľ sa snažíme potlačiť tam, kde nemá žiadnu užitočnú funkciu, akou je napríklad čistenie dýchacích ciest pri infekčných pneumóniách. Pri liečbe zameranej na potlačenie kašľa rozoznávame liečbu špecifickú a nešpecifickú.

Špecifická terapia je kauzálna – predpokladá rýchlu identifikáciu príčiny kašľa a včasné začatie kauzálnej terapie. Pri zápalových ochoreniach dolných dýchacích ciest (bronchitída, bronchopneumónia) je dôležitá cieleňá antibiotická liečba, ktorú je vhodné doplniť podávaním probiotík (za účelom kompenzácie straty fyziologickej črevnej flóry pri antibiotickej liečbe, osobitne pri podávaní širokospektrálnych antibiotík).

Nešpecifická terapia pôsobí symptomaticky a umožňuje zmienenie ťažkostí pacienta, čo je veľmi užitočné, zvlášť pri silnom suchom kašli. Pre tento typ kašľa sú indukované **antitusiká** – lieky tlmiace kašeľ. Rozoznávame antitusiká s centrálnym pôsobením a antitusiká, ktoré tlmia kašľový reflex svojím lokálne anestetickým účinkom (napr. butamirát). Z centrálnych antitusík sa predtým rutinne užíval napríklad kodeín, ktorý patrí k opioidom a hrozí pri ňom nebezpečie návyku. V súčasnosti sa uprednostňujú látky, pôsobiace cielene na dýchacie centrum v predĺženej mieche. Do tejto kategórie neopioidových antitusík s cieleňým pôsobením patrí napr. dextrometorfán, ktorý je účinným antitusikom, ale vo farmakologických dávkach netlmí dýchacie centrum a vzhľadom na svoju bezpečnosť sa užíva i v pediatrii. Pri produktívnom a vlhkom kašli sa užíva liek zo skupiny **expektorancií** alebo **mukolytík** (tzv. protusiká). Na rozdiel od antitusík netlmia, ale pomáhajú odstrániť z dýchacích ciest sekrét (napr. ambroxol), čo prispieva k čisteniu respiračného traktu od patogénneho agensu.

LITERATÚRA

Irwin RS, Curley FL, Bennett FM. Appropriate use of antitussives and protussives: a practical review. *Drugs* 1993;46:80-91.

Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129 (Suppl 1):1S-23S.

Managing Cough. A consensus panel report of the American college of chest physicians. *Chest* 1998;114(Suppl 2):133-181.

McCorry DC, Lewis SZ. Methodology and grading of the evidence for the diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):28S-32S.

Robte viac pre svoje zdravie. K antibiotikám užívajte probiotiká!

INZERČIA



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.



Na Slovensku marketuje: S&D Pharma SK, s.r.o., Farebná 32, 821 05 Bratislava.
Viac informácií získate na www.sdpharma.sk alebo www.probiotik.sk

STOP KAŠĽU



Hlavné výhody:

- ✓ účinne lieči suchý a dráždivý kašeľ
- ✓ jednoduchá forma užívania
- ✓ rýchly nástup účinku – už do 30 minút
- ✓ vhodný aj pre deti od 6 rokov
- ✓ nemá vedľajšie účinky
- ✓ cenovo výhodný

Pred užitím lieku si pozorne prečítajte príbalovú informáciu alebo sa poradte s lekárom alebo lekárnikom. Obsahuje dextromethorfan.

WALMARK®
ZDRAVIE PRE CELÚ RODINU



GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST HODNOTENÝ 2 KREDITMI CME

1. Tizanidín je:

- a. agonista imidazolínových receptorov využívaný v liečbe hypertenzie
- b. antagonist imidazolínových receptorov využívaný v liečbe hypertenzie
- c. centrálné myorelaxancium
- d. nádejné hypnotikum.

2. Vyberte správne tvrdenie o tolperisóne:

- a. má protizápalové účinky
- b. zvyšuje aktivitu motorických neurónov vo ventrálnej mieche
- c. je periférne myorelaxancium
- d. tlmí napätovo riadené kalciové kanály na aferentnej dráhe bolesti.

3. Zvoľte správne tvrdenie o rotavírusových vakcínach:

- a. podávajú sa perorálne
- b. podávajú sa intramuskulárne
- c. ide o subjednotkové, prípadne štiepené vakcíny
- d. sú vhodné pre deti predškolského veku.

4. Nitrendipín:

- a. patrí k nedihydropyridínovým blokátorm kalciových kanálov
- b. jeho účinnosť sa preukázala v štúdiách Syst-Eur
- c. zabraňuje rozvoju demencie
- d. patrí k dihydropyridínovým blokátorm kalciových kanálov.

5. Fondaparinux je:

- a. priamy inhibítor trombínu
- b. nepriamy inhibítor faktora Xa
- c. priamy inhibítor faktora Xa
- d. nepriamy inhibítor faktorov II, VII, IX a X.

6. Vyberte správne tvrdenie o rivaroxabane:

- a. je priamym inhibítorom faktora Xa
- b. mechanizmus účinku má zhodný s warfarínom, má však menej NÚ
- c. je priamym inhibítorom trombínu a Xa
- d. pri jeho užívaní treba sledovať INR.

7. Sitagliptín:

- a. patrí k inkretínoenhancérom
- b. nie je vhodný pre monoterapiu diabetu 2. typu
- c. môže sa podávať s metformínom, derivátmi sulfonylurey alebo glitazónmi

- d. riziko pankreatitídy má približne porovnateľné s ostatnými antidiabetikami

8. Vyberte správne tvrdenie o chorobe modifikujúcich liekoch (DMARDs):

- a. zlúčeniny zlata dnes zažívajú svoju renesanciu a ich užívanie je na trvalom vzostupe
- b. sulfasalazín zabraňuje tvorbe tromboxánu a prostaglandínov
- c. antimalariká môžu vyvolať retinopatiu
- d. methotrexát sa môže kombinovať s biologickou liečbou.

9. Vyberte správne tvrdenie o Z-generácii hypnotík

- a. patrí sem napr. zolpidem a ziprasidón
- b. patrí sem napr. zaleplon a zopiklon
- c. ovplyvňujú receptory GABA-A
- d. sú bez nežiaducich účinkov.

10. Zvoľte správne tvrdenie o benzodiazepínoch (BZD):

- a. midazolam je krátkodobo pôsobiacim BZD
- b. flunitrazepam je novým a nádejným hypnotikom F-generácie
- c. cinolazepam je dlhodobo pôsobiacim BZD
- d. nitrzepam je krátkodobo pôsobiacim BZD.

11. Výrazný potenciál ovplyvniť spánok majú:

- a. agomelatín
- b. ramelteón
- c. melatonín
- d. rufinamid.

12. Dechtové prípravky určené na liečbu atopickej dermatitídy môžu obsahovať:

- a. viride nitens
- b. lithanthracis pix
- c. ichthamol
- d. liquor carbonis detergens.

13. Pri seboroidickej dermatitíde sa uplatňujú:

- a. pyritión zinku
- b. metronidazol
- c. ciklopiroxolamín
- d. pimekrolimus.

14. Vyberte správne tvrdenie o adiponektíne:

- a. zvyšuje produkciu NO
- b. znižuje transformáciu makrofágov na penové bunky
- c. znižuje expresiu adhezívnych molekúl na endoteli
- d. zvyšuje produkciu cytokínov makrofágu.

15. Pri metabolickom syndróme sa s výhodou využívajú najmä:

- a. diuretiká
- b. beta-blokátory
- c. inhibitory ACE
- d. blokátory receptorov pre angiotenzín II.

16. Levetiracetam sa využíva ako:

- a. nootropikum
- b. antiepileptikum
- c. viaže sa na synaptické S3A proteíny
- d. má pleiotropný mechanizmus účinku.

17. Vyberte správne tvrdenie o dabigatrane:

- a. je priamym inhibítorom faktora Xa
- b. mechanizmus účinku má zhodný s warfarínom, má však menej NÚ
- c. je priamym inhibítorom trombínu
- d. pri jeho užívaní treba sledovať aPTT.

18. V prevencii kognitívneho deficitu sa môžu uplatniť napr.:

- a. omega-3 mastné kyseliny
- b. omega-6 mastné kyseliny
- c. ginkgo dvojlaločné
- d. fosfatidylserín.

19. K inhibítorom cholinesteráz, ktoré sa využívajú ako kognitíva, patrí:

- a. galantamín
- b. pyridostigmín
- c. rivastigmín
- d. memantín.

20. Exenatid:

- a. podáva sa per os
- b. je inhibítor DPP-4
- c. je inkretinomimetikum
- d. je určený na liečbu diabetu 1. typu.

NÁVRATKA

Správne odpovede zakrúžkujte!

Správnych odpovedí môže byť aj viac.

Návratku odošlite najneskôr

15. 4. 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 1/2012

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

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

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

Lekárska pečiatka

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