



# E D U K A F A R M

## medineWS

3/2012

ČASOPIS PRE LEKÁROV

MONOKARDIOVASKULÁRNA  
ATEROSKLEROTICKÁ ISCHEMICKÁ CHOROBA

VITAMÍN C – NOVÉ POHĽADY  
NA TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL

STRUČNÝ PREHĽAD EPILEPTOLÓGIE

CHONDROPROTEKTÍVA V LIEČBE  
OSTEOARTRÓZY  
ARTHROSTOP® RAPID + – PROFIL

NOVÁ MOŽNOSŤ PERORÁLNEJ PREVENIE  
CHRÍPKY A BAKTERIÁLNEJ SUPERINFEKCIE

GUNAPREVAČ – PROFIL

ANTIMUSKARINIKÁ V LIEČBE HYPERAKTÍVNEHO  
MOČOVÉHO MECHÚRA A URGENTNEJ  
INKONTINENCIE MOČU

VYUŽITIE KYSELINY HYALURÓNOVEJ  
PRI OCHORENÍ DÝCHACÍCH CIEST

IBUPROFÉN U DETÍ  
MIG Junior 2% – PROFIL

LIEČBA AKÚTNÝCH INFEKCIÍ HORNÝCH  
DÝCHACÍCH CIEST

FYTOTERAPIA BENÍGNEJ HYPERPLÁZIE  
PROSTATY

PROSTENAL® PERFEKT KOMPLEX – PROFIL

BOLEŠŤ – FARMAKOLOGICKÝ POHĽAD  
NA LIEČBU NEUROPATICKEJ A CHRONICKEJ  
BOLESTI SO ZAMERANÍM NA ANTIKONVULZÍVA,  
OPIOIDY A KAPSAICÍN

SÚČASNÉ MOŽNOSTI LIEČBY BIPOLÁRNEJ  
AFEKTÍVNEJ PORUCHY A JEJ PODTYPOV

PROBLEMATICKÁ A AKNÓZNA PLEŤ  
V PRAXI DERMATOVENEROLÓGA

SKÚSENOSTI S LIEČBOU MD INJEKCIAMI  
V ŠPORTOVEJ MEDICÍNE

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

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



# MONOKARDIOVASKULÁRNA ATEROSKLEROTICKÁ ISCHEMICKÁ CHOROBA

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

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

*Úlohou tohto Odporúčania Sekcie angiológov Slovenskej lekárskej komory (SA SLK, 2012) je zamerať sa na racionálny kauzálny efektívny manažment chronickej ischemickej choroby srdca na podklade aterosklerózy (aterotrombózy). Pri artériotrombopropylaxii má stále svoje miesto, okrem klasických antitrombocytových liekov a nových antitrombotík, už viac ako päťdesiatročný warfarín.*

## ÚVOD

Klinický obraz aterosklerózy a iných systémových artériových chorôb je mimoriadne mnohotvárnny, čo súvisí najmä s funkčnými i štruktúrnymi zmenami samotných artérií a/alebo s funkčnými i štruktúrnymi ischemickými až nekrotickými následkami, ktoré môžu vzniknúť nielen v srdci, ale v takmer každom tkanive a orgáne ľudského organizmu<sup>1,2,3</sup>. Základným predpokladom kauzálnej racionálnej liečby je rýchla a správna komplexná klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) diagnóza<sup>2,3</sup>.

### KLINICKÝ KOMPONENT DIAGNÓZY (C)

**C0** – žiadne príznaky a žiadne objektívne morfológické znaky organickej artériovej cievnnej choroby (**latentné, nulté štádium vaskulárnej choroby**). Môže sa zistiť endotelová dysfunkcia a/alebo je prítomný aspoň jeden rizikový vaskulárny faktor. Každý človek s ateroskleróznou dyslipoproteínémiou, s diabetes mellitus, artériovou hypertenziou alebo iným rizikovým faktorom, by mal byť dispenzarizovaný ako vysokorizikový primárnepreventívny srdcovocievny pacient (kardioangiak). Mal by byť aktívne informovaný minimálne o nutnosti nefajčenia, zdravo a menej jesť, viac sa pohybovať a o potrebe eliminácie každého rizikového vaskulárneho faktora<sup>2,3</sup>.

**C1** – žiadne príznaky (**asymptomatické manifestné štádium vaskulárnej choroby**), ale objektívne prítomné znaky aterosklerózy alebo inej artériovej choroby (stenotické artériové šelesty, slabšie hmatné pulzácie, vír, pozitívne funkčné záťažové testy a iné znaky artériovej choroby, bez prejavov ischemie). Každý by mal byť dispenzarizovaný ako vysokorizikový sekundárnepreventívny srdcovocievny pacient (kardioangiak)<sup>2,3</sup>.

**C2** – **symptomatické záťažové manifestné štádium (štádium stabilnej orgánovej ischemie)**, ktoré sa prejavuje námahovými stenokardiami (stabilná angína pectoris) pri srdcovocievnej ischemickej chorobe. Súčasne môže (ale nemusí) mať pacient poruchy novopamäti, závraty pri mozgovocievnej ischemickej chorobe; klaudikačné bolesti v končatinách pri končatinocievnej ischemickej chorobe; erektilnú dysfunkciu a adekvátne libido pri pohlavnocievnej chorobe atď.<sup>2,3</sup>.

**C3** – **symptomatické pokojové manifestné štádium (štádium stabilnej orgánovej ischemie)**. Pri srdcovocievnej ischemickej chorobe treba za prejav instability považovať akúkoľvek kvantitatívnu i kvalitatívnu zmenu stenokardie, vrátane jej prvej manifestácie (instabilná angína pectoris). Súčasne môže mať pacient aj bolesť v končatine, ktorá nezávisí od telesnej námahy. Objavuje sa najskôr v ležiacej horizontálnej polohe, najmä v noci a budí chorého zo spánku. Pacient ju pociťuje v prstoch alebo len v jednom prste a v nohe, zmierňuje sa pri posadení, pri zvesení končatín do zvislej polohy z postele, pri postavení alebo niekoľkých pomalých krokoch. Je príznakom ťažkej is-

chemie nielen svalového tkaniva, ale aj kožného a ďalších tkanív končatiny pri končatinocievnej ischemickej chorobe. V oblasti mozgu je typický tranzitórny ischemický atak (TIA), fokálny výpad funkcie, trvajúci niekoľko sekúnd, minút až hodín, maximálne 24 hodín. Neprítomnosť spontánnej nočnej erekcie pri pohlavnocievnej chorobe atď.<sup>2,3</sup>.

**C4** – **štádium orgánových nekrotických komplikácií**, napríklad akútneho infarktu myokardu, náhla koronárna smrť; mozgová porážka, mŕtvica (infarkt, iktus, apoplexia, stroke); gangréna končatiny atď.<sup>2,3</sup>.

Variabilita klinického obrazu je určená predovšetkým rôznymi vzájomnými kombináciami artériových cievnnych chorôb a rôznymi orgánovovaskulárnymi manifestáciami<sup>1-21</sup>.

### ETIOLOGICKÝ KOMPONENT (E); ORGÁNOVOMONOVASKULÁRNA VERZUS ORGÁNOVOMULTIVASKULÁRNA (ORGÁNOVOPOLYVASKULÁRNA) ARTÉRIOVÁ CHOROBA

Takmer všetky medzinárodné dokumenty zdôrazňujú, že najčastejšou, ale nie jedinou cievnou základnou chorobou (morbus principalis) je ateroskleróza (E1), avšak ostatnými chorobami artérií sa už obvykle nezaoberajú<sup>1,4,5,7-12,14-21</sup>. V praxi sa potom stáva, že niektorí lekári považujú aterosklerózu nesprávne za jedinú cievnú artériovú chorobu, ktorá spôsobuje kardiovaskulárne a iné **orgánovovaskulárne artériové choroby** (cerebrovaskulárne, extremitovaskulárne, renovaskulárne, genitovaskulárne, bronchopulmovaskulárne, gastrointestinovaskulárne, osteoartromuskulovaskulárne, okulovaskulárne, otovaskulárne, stomatovaskulárne a ďalšie)<sup>2</sup>. Okrem aterosklerózy (E1) môže byť kauzálnou artériovou cievnou chorobou kardiovaskulárnej choroby a iných orgánovovaskulárných ischemických chorôb: arterioloskleróza/arteriolonekróza (E2); diabetická makroangiopatia (E3a); diabetická mikroangiopatia (E3b); Mönckebergova medioskleróza/medioskleróza (E4); arteritídy – vaskulitídy (E5); kompresívne artériové syndrómy (E6); fibromuskulárna dysplázia artérií (E7); cystická degenerácia adventície artérií (E8); artériová trombóza (E9); artériová embólia, vrátane tromboembólie (E10); traumatické a posttraumatické arteriopatie (E11); fyzikálne arteriopatie (E12); chemické a toxické arteriopatie (E13); iatrogénne oklúzie artérií (E14); disekcia artérií (E15); anomálie priebehu artérií (E16); komplikovaná artériová aneurizma (E17); artériovo-vénová fistula (E18); ojedinelé cievnne choroby (E19), napr. amyloidová vaskulopatia, Fabryho choroba a ďalšie<sup>2,3,13</sup>.

Ateroskleróza (E1), bez iných cievnnych chorôb (E2 až E19), je zriedkavo osamotená (orgánovomonovaskulárna choroba). Častejšie sa vyskytujú dve a viac cievnnych chorôb srdca (orgánovopolyvaskulárna choroba), napr. ateroskleróza a arterioloskleróza pri artériovej hypertenzii<sup>2,3,13</sup>. Čím viac cievnnych chorôb, tým horšia je prognóza. Nesprávna/chybná etiologická diagnóza nemôže mať iné, ako tragické následky.



### ANATOMICKÝ KOMPONENT (A); MONOORGÁNOVASKULÁRNA VERZUS MULTIORGÁNOVASKULÁRNA ARTÉRIOVÁ CHOROBA

Z anatomicko-morfologického hľadiska možno rozlišovať minimálne tri typy kardiovaskulárnej choroby: makrovaskulárny (AAM), mikrovaskulárny (AAm) a kombinovaný (AAK). Pri oklúziách proximálnych častí koronárnych artérií – makrovaskulárny proximálny typ (AAMP), je obvykle chronická ischemia myokardu a pri priaznivom kolaterálnom cievnom systéme sa nemusia vyvíjať nekrotické zmeny. Pri oklúziách distálnych častí koronárnych artérií – makrovaskulárny distálny typ (AAMD), sú kompenzačné možnosti obmedzené. Pri mikrovaskulárnom type (AAm) je možnosť vzniku (mikro) nekroz aj bez predchádzajúcej ischemie. Pritom štandardné zobrazovacie inštrumentárne angiologické vyšetrovacie metódy, vrátane intravaskulárnej ultrasonografie (IVU) a artérioskopie môžu byť s negatívnym výsledkom. Prognosticky najhorší je kombinovaný typ (AAKMM). Pri radikálnej liečbe sa uvedie lokalizácia a spôsob (metóda), dátum. Okrem anatomickej klasifikácie artériovej choroby (AA) by sa malo čo najpresnejšie určiť štruktúrne a/alebo funkčné poškodenie srdca a ďalších orgánov (AO). Kardiovaskulárna choroba (choroba srdcových ciev) je len zriedkavo osamotená (monoorgánovovaskulárna), častejšie sú postihnuté dva orgány alebo viac orgánov (multiorgánovovaskulárna; polyorgánovovaskulárna choroba). Čím viac orgánovovaskulárnych chorôb, tým horšia je prognóza<sup>2,3,13</sup>. Situáciu sťažujú iné možné rôzne klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologické kombinácie!

### PATOFYZIOLOGICKÝ KOMPONENT (P)

Nemalo by sa zabúdať na určenie patofyziologického štádia vaskulárneho poškodenia (P1-dysfunkcia endotelu; P2-stabilné štruktúrne vaskulárne poškodenie; P3-instabilné vaskulárne poškodenie s dynamickými faktormi vaskulárnej obštrukcie: artériovou trombózou a vazokonstrikciou (vazospazmom)<sup>2,6,19</sup> a na vaskulárne rizikové faktory<sup>1,2,3,13</sup>.

Klinická mnohotvárnosť je umocnená navyše aj rôznym klinickým priebehom akútnych a chronických foriem a rôznou časovou postupnosťou vývinu choroby, vrátane toho, že letálna komplikácia môže byť prvou manifestáciou artériovej cievnej choroby. Väčšina stenotizujúco-obliterujúcich artériových chorôb patrí medzi systémové, generalizované cievne choroby, takže izolovaná monoorgánová kardiovaskulárna artériová choroba je v skutočnosti zriedkavejšia ako multiorgánovovaskulárne choroby<sup>2</sup>.

Je dobre známe, že včasná a presná diagnóza i stratifikácia globálneho rizika orgánovociených artériových chorôb, vrátane kardiovaskulárnej choroby, je možná iba vtedy, keď poznáme všetky nozologické jednotky, druhy a typy cievnych chorôb, a keď vôbec na ne myslíme. V súčasnosti, keď zdôrazňujeme potrebu medicíny dôkazov (EBM), by sme nemali pripustiť nedostatky v základných charakteristikách sledovaných súborov pacientov. Nikdy by nemala chýbať komplexná CEAP diagnóza hlavnej a základnej choroby (morbus principalis) i pridružených chorôb tak, aby bolo jednoznačne jasné, či ide o monoorgánovomonovaskulárnu, monoorgánovomultivaskulárnu, multiorgánovomonovaskulárnu či multiorgánovomultivaskulárnu chorobu<sup>2,3,13</sup>.

## PREVENCIA A LIEČBA

Keďže etiopatogenéza artériových cievnych chorôb je multifaktoriálna a mimoriadne zložitá, aj prevencia a liečba týchto chorôb musí byť mimoriadne komplexná. Cieľom prevencie cievnych chorôb je nielen predĺženie života (zníženie mortality) a zníženie morbidity, ale

aj zlepšenie kvality života. V ostatných medzinárodných odporúčaniach a podľa VAS (Vascular Independent Research and Education European Organization) sa rozlišujú tri navzájom sa dopĺňajúce preventívne stratégie: populačná, vysokoriziková a sekundárna<sup>1,16,18,20,21</sup>.

**Populačná globálna stratégia** má viesť k zmene životného štýlu a k zmene tých sociálnych a ekonomických determinantov životného prostredia, ktoré sú v príčinnej súvislosti s pandemickým výskytom cievnych chorôb (angiopandémia tretieho milénia). Populačná stratégia má v primárnej prevencii rozhodujúci význam. Nefajčiť!; Menej a zdravo jesť!; Viac sa pohybovať! – sú tri základné nonfarmakopreventívne piliere (imperatívy) zdravého životného štýlu a prevencie nielen orgánovociených artériových ischemických chorôb, ale všetkých cievnych chorôb. Treba zmeniť myslenie a konanie nielen zdravotníkov, ale celej spoločnosti, vrátane všetkých štátnych a medzinárodných inštitúcií. Úspech primárnych preventívnych opatrení spočíva iba asi v 20 % v rezorte zdravotníctva, ale až asi v 80 % v racionálnych aktivitách nezdorotníckych zložiek spoločnosti.

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

**Sekundárna prevencia (liečba)** by mala byť zásadne **etiopatogenetická (kauzálna)** s hlavným cieľom: zastaviť progresiu či dosiahnuť regresiu základnej artériovej cievnej choroby a zlepšiť prognózu SAP. Pokroky v neinvasívnej, „konzervatívnej“ lekárskej starostlivosti, ktoré sa označujú aj ako optimálne lekárske ošetrovanie (OLO), sú veľmi nádejné<sup>1,2,3,6,20,21</sup>. Zásada eliminácie vaskulárnych rizikových faktorov je podobná ako v primárnej prevencii, musí však mať oveľa vyššiu mieru individualizácie. Vo farmakoterapii všetkých rizikových vaskulárnych faktorov uprednostňujeme tie liekové skupiny, ktoré majú dokázané aj endoteloprotektívne a orgánoprotektívne účinky. Antilipidogénna (antidyslipidemická), antitrombotická (artériotrombopreventívna), a vazodilatantná (ACEI) – sú tri základné farmakopreventívne angioprotektívne metódy všetkých orgánovovaskulárnych artériových chorôb! K tomu často v klinickej praxi pridáva problém redukcie reziduálneho rizika (3R), ktorý si bude vyžadovať aj nové liečebné prístupy. Základné metódy OLO sme z didaktických dôvodov pomenovali ako „**terapeutická zásada 3x3**“.

**Symptomatickú liečbu ischemie myokardu** možno uskutočniť dvoma hlavnými spôsobmi. Prvým je **antianginová, antiischemická farmakoterapia**, pri ktorej sa používajú lieky zvyšujúce prietok krvi v ischemickej oblasti a/alebo lieky znižujúce požiadavky myokardu na kyslík. Používajú sa krátkotrvalo účinné nitráty, dlhotrvalo pôsobiace nitráty, betablokátory, blokátory kalciových kanálov, inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI), trimetazidín, ranolazín, nikorandil, modulatory angiogenézy, ivabradín a ďalšie.

Druhým hlavným spôsobom je **radikálna liečba - revaskularizácia myokardu**, ktorá sa robí dvoma postupmi: chirurgickou revaskularizáciou (CABS) a perkutánou koronárnou intervenciou (PKI). Významným posunom v indikáciách v porovnaní s predchádzajúcimi odporúčaniami pre perkutánu koronárnou intervenciu je používanie stentov uvoľňujúcich lieky (SUL; DES). Realitou už sú aj biodegradabilné stenty. Autori ostatných odporúčaní oživilili pojmy „heart team“ a „vascular team“. Indikácia k revaskularizácii a výber najvhodnejšieho terapeutického postupu by ne-



mali byť výsadou jednotlivca. Je výsledkom vzájomnej diskusie referujúceho (ošetrojúceho) kardiológa/angiológa, kardiochirurga/angiochirurga a intervenčného vaskulárneho rádiológa („angiortio“) a podľa nášho názoru aj internistu, anesteziológa a podľa potreby príslušných ďalších orgánových špecialistov (**indikačný seminár**). Na jej konci by malo byť **odporúčanie pre pacienta**, ako súčasť **indikačného protokolu**. Pacient ho môže, ale nemusí akceptovať. A tu je ďalší významný odkaz. Veľký dôraz sa kladie na práva pacienta, jeho poučenie o výhodách, ale aj možných komplikáciách každého postupu. Pacient má významnou mierou participovať na rozhodovaní. Len dobre poučený pacient sa môže správne rozhodnúť<sup>14,15,18,20</sup>.

## ZÁVER

Doterajšie medzinárodné i národné odporúčania manažmentu kardiovaskulárnej artériovej choroby, ako aj ďalších orgánovovaskulárnych artériových ischemických chorôb, vychádzali iba z klinickej diagnózy a klasifikácie. Základným predpokladom kauzálnej racionálnej prevencie a liečby je dnes však rýchla a správna komplexná klinická (C0-C4), etiologická (E1-E19), anatomická (AM, Am, AkMm) a patofyziologická (P1,P2,P3) diagnóza. Interná medicína je dobrým príkladom i dôkazom toho, že efektívny manažment cievnych chorôb, ktoré sa vyznačujú orgánovou a/alebo vaskulárnou polymorbiditou, sa nezaobíde bez jej významných generalizačných, integračných a koordinačných funkcií. V klinickej praxi nesmie byť stredobodom liečby len určitý systém, orgán či tkanivo, ale celý človek. Pacient s monokardiomonovaskulárnou aterosklerotickou chorobou je nositeľom vysokého multiorgánovovaskulárneho rizika. Najčastejšie a prognosticky najzávažnejšie sú multiorgánovomultivaskulárne (polyorgánovopolyvaskulárne) choroby. Nelieči sa klinický nález, ani sa nelieči akýkoľvek prístrojový či laboratórny výsledok alebo diagnóza, ale človek – pacient.

## LITERATÚRA

1. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management on stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27 (11): 1341-1381.
2. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L. Manažment stabilnej anginy pectoris a iných foriem chronickej kardiovaskulárnej artériovej choroby. *Vnitr Lék* 2012; 58 (7/8): CD29-CD36.
3. Gavorník P. Obliterujúce choroby artérií a končatinovocievna ischemická choroba. Nová klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia. *Cardiology* 2010; 19 (3): 201-213.
4. Hamm ChW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 (23): 2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29 (23): 2909-2945.
6. Gavorník P. Arteriálna profylaxia v klinickej praxi. *Cardiology* 2010; 19 (4): 293-299.
7. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32 (14): 1769-1818.
8. Chapman MJ, Ginsberg NH, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32 (11): 1345-1361.
9. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28 (1): 88-136.
10. Diskstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29 (19): 2388-2442.
11. Regitz-Zagrosek V, Lundquist CB, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 (24): 3147-3197. doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
12. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 (22): 2851-2906. doi:10.1093/eurheartj/ehr211.
13. Gavorník P. Končatinovocievna ischemická choroba. B 2.1: 1-92. In: Gavorník P, Hrubíško M, Rozborilová E (eds.) *Diferenciálna diagnostika kardio-vaskulárnych, respiračných a hematologických ochorení*. I. 1. vyd. Bratislava: Dr. Josef Raabe, 2010: 300. ISBN 978-80-89182-46-6.
14. Wijns W, Kolh Ph, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31 (20): 2501-2555.
15. Mack MJ, Feldman TE, Kappetein AP, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011, 32 (17): 2125-2134.
16. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28 (19): 2375-2414.
17. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011; 32 (17): 2143-2152.
18. Smith, Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (23): 2432-2446. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.824.
19. Ip JH, Fuster V, Badimon L, et al. Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Amer Coll Cardiol* 1990; 15 (7): 1667-1687.
20. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. Joint ESC Guidelines. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
21. McMurray JJV, Adarnopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33 (14): 1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.

# VITAMÍN C – NOVÉ POHĽADY NA TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL

Odborná redakcia Edukafarm pod vedením MUDr. Pavla Kostiuka, CSc. a PharmDr. Lucie Kotlářovej v spolupráci s expertnou komisiou Európskej ligy pre infúziu terapiu vitamínom C pod vedením prof. MUDr. Wolfa-Dietera Gerbera (Kiel) a Prof. MUDr. Dietera Müllera (Hamburg)

**Rizikovým faktorom vzniku mnohých chronických ochorení je oxidatívny stres. Rastúce množstvo poznatkov o úlohe oxidatívneho stresu vedie k väčšej pozornosti venovanej úlohe antioxidantov. V tejto súvislosti sa objavujú aj práce, zamerané na vitamín C, a to nielen v oblasti prevencie, ale najnovšie aj na terapeutický potenciál parenterálne podávaných vysokých dávok pri ochoreniach spojených s chronickým oxidačným stresom.**

## OXIDATÍVNY STRES AKO ETIOPATOGENETICKÝ FAKTOR

Výskum v oblasti etiopatogenézie chorôb ukázal, že na vzniku značného množstva závažných chronických ochorení sa zásadným spôsobom podieľa chronický zápal. K chronifikácii zápalu prispieva oxidatívny stres, ktorý sa rozvíja v situácii, keď je v organizme prebytok reaktívnych zlúčením kyslíka (reactive oxygen species – ROS). ROS môžu v organizme vznikáť z exogénnych príčin (napr. pôsobením ťažkých kovov v životnom prostredí), ako aj endogénnych – ako produkty bunkového metabolizmu: vo zvýšenej miere vznikajú následkom stresu a ako produkty aktivácie zápalových buniek – neutrofilov, makrofágov, eozinofilov.

Na odstraňovanie ROS slúžia antioxidanty, ktoré s týmito látkami reagujú za vzniku neškodných metabolitov. Pri oxidatívnom strese prebytok ROS spôsobuje závažné poškodenia tkanív a prispieva ku vzniku chronických chorôb, napr. aterosklerózy, diabetu, reumatoidnej artritídy, ale aj onkologických ochorení, na vzniku ktorých sa oxidatívny stres podieľa hlavne svojím mutagénnym pôsobením. Za významný dôvod vzostupu výskytu uvedených chorôb možno okrem zvýšenej produkcie ROS považovať i nedostatočnú hladinu antioxidantov. Antioxidanty majú tak dôležitý terapeutický potenciál. Vitamín C (kyselina askorbová, príp. jej soľ – askorbát) predstavuje univerzálny fyziologický antioxidant, ktorý v organizme plní mnoho významných úloh.

## ÚLOHA VITAMÍNU C V ORGANIZME

Vitamín C má nezastupiteľnú úlohu v mnohých metabolických reakciách. Pôsobí ako kofaktor, napr. detoxikačných eliminačných reakcií v pečeni, biosyntézy neurotransmiterov, neuroendokrinných peptidov, syntézy kolagénu, žlčových kyselín, zlepšuje resorpciu železa z gastrointestinálneho traktu. Ako antioxidant má askorbát dôležitú úlohu pri udržiavaní oxidačno-redukčného potenciálu, a tak vytvára podmienky pre fyziologickú funkciu bunkového metabolizmu. Pri oxidačnom strese pôsobí ako účinný zametač (scavenger) ROS – reaguje s nimi a oxiduje sa na dehydroaskorbát, ktorý vstupuje do bunky, kde sa opäť redukuje na askorbát.

Pri chronických zápaloch však dochádza k zníženiu kapacity pre regeneráciu askorbátu a vzniká systémový deficit vitamínu C. Mnoho chronických ochorení sprevádza subklinický deficit vitamínu C, ktorý je vlastnou príčinou prechodu zápalu do chronickej a následne poruchy orgánových funkcií. Tento nedostatok vitamínu C sa prejavuje okrem iného poruchami hojenia rán, zníženou toleranciou stresu, narušenou funkciou imunity a ďalšími patologickými stavmi.



Pre intravenózu aplikáciu vysoko dávkovanej infúznej terapie vitamínom C je pre klinickú prax k dispozícii liek Vitamin C - Injektapas 7,5 g, ktorý je viazaný na lekárskej predpis (bez obmedzenia).

## VITAMÍN C V PREVENCI A TERAPII

Epidemiologické štúdie preukazujú profylaktickú hodnotu adekvátneho príjmu vitamínu C v diéte. Údaje zo štúdie EPIC (takmer 20 tisíc osôb) ukazujú, že nárast sérovej koncentrácie askorbátu o 20μmol znižuje mortalitu o 20 %. Konsenzus nemeckej spoločnosti pre výživu odporúča pri zdravých jedincoch podávanie vitamínu C s dennou dávkou 100 mg. Na rozdiel od profylaktického podávania vitamínu C je na účinnú liečbu ochorení, ktorých súčasťou je oxidatívny stres, nevyhnutné až 10–15-násobné zvýšenie hladiny askorbátu v porovnaní s fyziologickou koncentráciou.

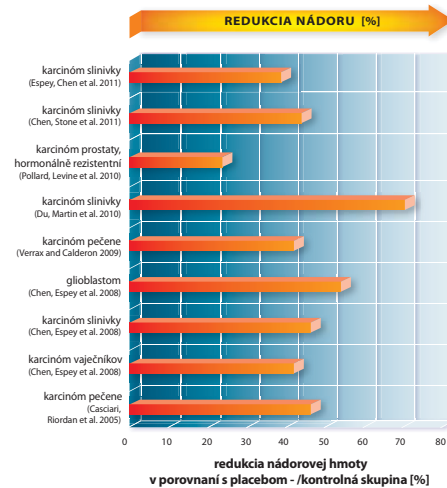
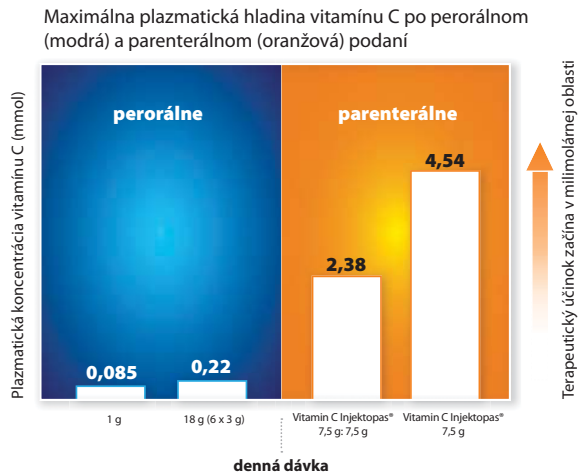
Vzhľadom na obmedzené vstrebávanie vitamínu C pri perorálnom podávaní, je na dosiahnutie takýchto hladín potrebná infúzia vysokých dávok vitamínu C (7,5–15 g, ekvivalentných 100–200 mg/kg telesnej hmotnosti).

## FARMAKOKINETIKA VITAMÍNU C

Pri perorálnom podaní možno dosiahnuť len obmedzený vzostup sérovej hladiny askorbátu. Limitujúcim faktorom je vstrebávanie askorbátu z čreva prostredníctvom transportných molekúl SVCT1 a SVCT2, ktoré svojím počtom a aktivitou obmedzujú príjem vitamínu C. So zvyšovaním podanej dávky klesá aktivita transportných molekúl a vstrebávanie sa menší podiel, napr. pri podaní jednotlivej dávky 200 mg sa vstrebáva



## Z KLINICKEJ PRAXE



100 %, pri dávke 1 g menej ako 50 %. Pri saturácii plazmy askorbátom sa hladina ustáľuje na fyziologickej hodnote asi 0,08 mmol.

Pri ochoreniach sprevádzaných oxidatívnym stresom je však terapeutický úspech podmienený plazmatickými koncentraciami askorbátu v milimoloch, ktoré možno dosiahnuť len intravenóznou infúziou. Infúzie s vitamínom C umožňujú dosiahnuť vysokú plazmatickú hladinu (< 2,38 mmol po infúzii 7,5 g kyseliny askorbovej). Biologický polčas askorbátu v plazme po vysokodávkovanej infúzii 7,5 g sa u zdravých jedincov pohybuje okolo 1,5 hodiny.

Metabolizácia askorbátu sa uskutočňuje v pečeni. Sčasti sa premieňa na inaktívne zlúčeniny, ktoré sa vylučujú močom. Renálny eliminačný prah je 14 µg/ml. Keď je telo saturované a plazmatická hladina askorbátu prekročí tento prah, štartuje vylučovanie nezmeneného askorbátu močom (DiPiro, 2001). Jedným z aktívnych metabolitov askorbátu je dehydroaskorbát, ktorý sa postupne degraduje na oxalát. Ten sa vylučuje obličkami, pričom hladina oxalátu v moči u pacientov s neporušenou funkciou obličiek sa do 24 hodín po parenterálnom podaní askorbátu vracia do normy. Infúzie vysokých dávok vitamínu C teda tieto osoby veľmi dobre znášajú, a to pri akútnej, ako aj pri dlhodobej liečbe.

### PROFYLAXIA OXALÁTOVEJ UROLITIÁZY

Pre prípad zvýšenia rizika tvorby oxalátových kameňov bol opísaný súčasný výskyt niekoľkých patofyziologických faktorov, ktoré môžu viesť k renálnemu zlyhaniu. Ide o kombináciu týchto rizikových faktorov: zahustenie moču (v dôsledku hnačky alebo dehydrácie), hyperoxalúria spôsobená diétou bohatou na šťavelany (orechy, fazuľa, káva, kakao, čokoláda a i.), hyperkalcúria a hyperkalcémia (príp. deplécia kália) vyvolaná podávaním kľučkových diuretik a solí vápnika alebo v dôsledku chronickej metabolickej acidózy, a tiež hypocitrátúria a hyperfosfatúria (Rathi et al., 2007). V profylaxii oxalátovej urolitiázy má dôležitú úlohu draslík (je antagonistom kalcia) a pyridoxín dodávané stravou.

Vitamín C sa intravenózne podáva pacientom s neporušenou renálnou funkciou, s hodnotou klírens kreatinínu v medziach normy. Ako spodná hranica normy sa orientačne udáva 1,5 ml/s 1,73 m<sup>2</sup>, po 40. roku života hodnota klesá o 0,17 ml/s m<sup>2</sup> na každých 10 rokov. Rozhodujúce je však normálne rozpätie špecifické pre laboratórium, v ktorom sa klírens vyšetruje.

### ÚLOHA PEROXIDU VODÍKA

Askorbát v prípade niektorých nádorových buniek vykazuje prooxidatívne pôsobenie, sprostredkované tvorbou peroxidu vodíka (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ktorý vzniká v ich okolí vďaka vysokému obsahu laktátu a feritínu – látok, ktoré tieto bunky samé produkujú (peroxid vodíka má nezastupiteľnú úlohu v mechanizme vrodenej imunitnej reakcie, napr. v nešpecifickom antimikróbnom pôsobení makrofágov).

Peroxid vodíka, ktorý vznikol, preniká do malígnych buniek, ktoré majú porušený systém antioxidantnej obrany (napr. nedostatočnú aktivitu katalázy a superoxididmutázy), a nie sú schopné redukovať H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Preto dochádza k poškodeniu ich DNA a apoptóze. Tým sa vysvetľuje cieleň cytotoxický účinok askorbátu nádorových buniek, kým u zdravých buniek sa deklaruje a klinickou praxou potvrdzuje jeho antioxidantný účinok.

### ŠTÚDIA K NIEKTORÝM TERAPEUTICKÝM APLIKÁCIÁM

Vitamín C pôsobí užitočne pri rôznych stavoch spojených s chronickým oxidatívnym stresom a zníženou plazmatickou hladinou askorbátu. Ako príklad uvádzame v literatúre dostupné údaje z oblasti vírusových infekcií (herpes zoster) a z oblasti onkologických ochorení.

### HERPES ZOSTER

Deficit vitamínu C má pri rozvoji herpetických infekcií a postherpetickej neuralgie (PHN) významnú úlohu. Podávanie vysokodávkovaného vitamínu C môže u pacientov s herpes zoster výrazne zmierňovať kožné príznaky a bolesť, ktorá je prejavom PHN. V multicentrickej prospektívnej štúdií sa u 67 pacientov s herpes zoster k štandardnej antiherpetickej liečbe parenterálne podával vysokodávkovaný vitamín C (7,5 g v infúzii) 2 – 4-krát týždenne počas 2 týždňov.

Výsledky ukázali, že uvedená liečba viedla k významnému zníženiu počtu herpetických eflorescencií, skóre bolesti i ďalších príznakov. V porovnaní s výsledkami štúdie, v ktorej sa aplikovala len štandardná protierpetická terapia, prinieslo podávanie vysokodávkovaného vitamínu C výrazne nižšiu intenzitu/počet uvedených príznakov, výrazne rýchlejší ústup bolesti a významne nižšie bolo aj riziko rozvoja PHN.



## ONKOLOGICKÉ OCHORENIA

Výskum na izolovaných ľudských alebo zvieracích nádorových bunkách ukázal, že vysokodávkovaný vitamín C potláča rozmnožovanie buniek niektorých malígnych tumorov, usmrčuje ich a redukuje hmotu tumoru. Jedna zo štúdií ukázala, že vitamín C potláča rozmnožovanie buniek ľudského adenokarcinómu žalúdka a usmrčuje ich; tento účinok sa zvyšoval s dávkou. Cytotoxické pôsobenie vysokých dávok askorbátu sa laboratórne dokázalo aj pri bunkách lymfómu a pri mnohých ďalších ľudských a zvieracích malígnych bunkách (napr. karcinóme pankreasu, ovária, prostaty, maternice, pľúc), pričom pri karcinóme pankreasu došlo k zníženiu hmoty tumoru o 42 %. Zníženie hmoty nádoru sa preukázalo tiež v štúdií na animálnom modeli karcinómu prostaty, pričom sa znížil počet a veľkosť metastáz.

Mechanizmov cytotoxického a antiproliferatívneho pôsobenia vitamínu C je pravdepodobne niekoľko, za hlavné sa považuje, že spôsobuje vznik produktov toxických selektívne pre malígne bunky (ktoré majú defektné enzymatické vybavenie). V preklinických modeloch sa preukázalo, že vitamín C pri niektorých tumorov zosilňuje účinok cytostatík, napr. cisplatinu, doxorubicínu, epirubicínu, gemcitabínu, paklitaxelu, docetaxelu, irinotekánu a 5-fluorouracilu. V klinických štúdiách účinkov vysokodávkovanej infúznej terapie vitamínom C ako súčasť adjuvantnej a paliatívnej protinádorovej terapie sa ukázalo, že táto liečba zvyšuje kvalitu života chorých. V jednej štúdií onkologicky chorých v terminálnom štádiu sa podávaním infúznej terapie vitamínom

C signifikantne zlepšili parametre kvality života vo fyzickej, emočnej aj kognitívnej oblasti, a zároveň sa významne zmiernili prejavy ochorenia a liečbou vyvolané vedľajšie účinky. V inej štúdií sa pacientkám s karcinómom mammy podával súbežne so štandardnou onkologickou terapiou počas 4 týždňov vitamín C (1-krát týždenne 7,5 g v infúzii). Kontrolnú skupinu tvorili pacientky liečené len štandardnou protinádorovou terapiou. Výsledky ukázali, že pridanie vitamínu C viedlo k významnému zmierneniu prejavov ochorenia a vedľajších účinkov terapie, napríklad nauzey, nechutenstva, únavy, depresie a hemoragickej diatézy.

## ZÁVER

Nové poznatky ukazujú, že vitamín C má úlohu nielen v prevencii mnohých ochorení, ale má aj významný terapeutický potenciál, a to hlavne vďaka svojej schopnosti pôsobiť proti oxidačnému stresu, ktorý sa podieľa na vzniku mnohých ochorení charakterizovaných chronickým zápalom (reumatoidná artritída, alergické choroby, kardiovaskulárne a urogenitálne ochorenia, psychické poruchy, chronické infekčné ochorenia a nádorové choroby).

Liečebné pôsobenie vyžaduje často vysokú plazmatickú hladinu askorbátu, ktorá je dosiahnuteľná len parenterálnym podaním.

LITERATÚRA U AUTOROV.

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



23.10.2012 Košice, Hotel Hilton, Hlavná 1  
24.10.2012 Bratislava, City Hotel Bratislava,  
Seberíniho 9

Vysoko dávkovaná  
infúzna terapia  
vitamínom C

Pozvánka

Svoju účasť potvrd'te: Edukafarm s.r.o. - tel.02/ 44 630 400,  
e-mail: seminar@edukafarm.sk, online: www.edukafarm.sk

# STRUČNÝ PREHĽAD EPILEPTOLÓGIE

Doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

II. Neurologická klinika SZU, Banská Bystrica

*Názov epilepsia je odvodený od gréckeho slova epilambanein (ἐπιλαμβάνειν) „byť zachvátený“. Vhodnejší názov je epileptický syndróm, alebo epilepsie, pretože ide o komplexnú skupinu chorôb, ktorých spoločným menovateľom je tendencia k hyperexcitabilite. Táto sa vyvinie a zachváti jednu alebo viacero oblastí centrálného nervového systému. Epileptické syndrómy a záchvaty sú rôznorodé a môžu mať viacero príčin. Podobne existuje viacero základných celulórných a molekulárných mechanizmov, ktoré sú zodpovedné za vznik rozličných epileptiformných fenoménov pri EEG vyšetrení.*

## EPIDEMIOLOGIA

Podľa epidemiologických štúdií sa vo vyspelých krajinách pohybuje incidenciu epilepsie od 24 do 53/100 000 jedincov za rok. Prevalencia aktívnej epilepsie – t.j. pomerný počet pacientov s epilepsiou je v populácii od 0,5 do 1,0 %. V celom svete asi 50 miliónov ľudí trpí na epilepsiu. Z toho 90 % prípadov sa vyskytuje v rozvojových krajinách. V Slovenskej republike nie sú adekvátne epidemiologické štúdie, avšak predpokladá sa, že asi 50 000 pacientov má epilepsiu.

## DEFINÍCIE

V definíciách je potrebné rozlišovať medzi epileptickým záchvatom a epilepsiou. **Epileptický záchvat** sa definuje ako tranzientný výskyt príznakov a/alebo symptómov následkom chorobne excesívnej alebo synchronnej neuronálnej aktivity v mozgu. Naproti tomu, **epilepsia** je chronické ochorenie, ktoré sa charakterizuje opakovanými epileptickými záchvatmi. Definuje sa ako ochorenie mozgu, ktoré je charakteristické trvalou predispozíciou generovať epileptické záchvaty a neurobiologickými, kognitívnymi, psychologickými a sociálnymi konzekvenciami tohto stavu. Definícia epilepsie vyžaduje výskyt aspoň jedného epileptického záchvatu. Pracovná definícia epilepsie vyžaduje existenciu singulárneho záchvatu s viac ako 50 % vrádepodobnosťou k jeho opakovaniu. V praxi to znamená, že nie všetci nemocní, ktorí majú epileptické záchvaty, musia mať aj epilepsiu.

V súčasnosti existuje veľká diskusia ohľadom **klasifikácie epilepsie**. Naproti tomu z klinického hľadiska je dôležité zistenie, či má pacient provokované, resp. symptomatické epileptické záchvaty alebo záchvaty neprovokované. Definícia určuje, že **provokované záchvaty** sa vyskytujú popri inom akútnom ochorení u osôb bez anamnézy záchvatov. Obvykle sa objavujú počas prvých 1-2 týždňov akútneho ochorenia. Najčastejšie ide o nádor mozgu, úraz, či akútnu cievnú mozgovú príhodu. Zvláštnou podskupinou sú tzv. oneskorené symptomatické záchvaty (epilepsia), čo sú záchvaty so statickým neurologickým ochorením. **Neprovokované záchvaty** sa vyskytujú pri neprítomnosti zjavne akútnej príčiny a ich etiológia nemusí byť jasná. V staršej klasifikácii sa saraďovali ako kryptogénne epilepsie alebo genetické (idiopatické) epilepsie. **Epileptický syndróm** je epileptické ochorenie s charakteristickými príznakmi, vrátane záchvatov, spúšťacími faktormi, vek začiatku, etiologie, neurologickými a neuropsychologickými abnormalitami, interiktálnym a iktálnym EEG a neurozobrazovacími (neuroimaging) nálezmi. **Epileptické ochorenie** je špecifická patologická jednotka s jedinou, dobre popísanou etiológiou, napr. Unverricht-Lundbergova choroba, pričom progresívne myoklonické epilepsie, s mnohými diferentnými etiologiami sú epileptický syndrómom. Farmakorezistentná epilepsia je zlyhaním dvoch pokusov primeranej a vhodne zvolenej liečby antiepileptikami (či už ako monoterapie alebo v kombinácii) k dosiahnutiu bezzáchvatového stavu. Podľa nášho názoru táto definícia vyjadruje

možnosti špecializovaných epileptických centier. Pre bežné potreby štandardnej neurologickej ambulancie sme navrhli definíciu, podľa ktorej farmakorezistentnú epilepsiu charakterizujú dva roky záchvatov bez uspokojivej kompenzácie primeranou a vhodne zvolenou liečbou antiepileptikami (v maximálne tolerovaných dávkach - MTD), či už v monoterapii alebo v kombináciách u pacienta so spoľahlivou komplianciou.

## KLASIFIKÁCIA EPILEPSIE A EPILEPTICKÝCH ZÁCHVATOV

Význam klasifikácie spočíva v možnosti dorozumieť sa medzi nielen jednotlivými neurologickými pracoviskami, ale aj lepšie porozumieť mechanizmu ochorenia, pokusu vytvoriť štandard komunikácie, ktorá by dovolila porozumieť rôznym novým údajom medzi jednotlivými výskumnými pracoviskami, možnosti porovnať etiologie epileptických záchvatov medzi odlišnými sociokultúrnymi oblasťami a v konečnom dôsledku aj vo výbere najprimeranejšieho antiepileptického prostriedku. Snahou je štandardizovať terminológiu.

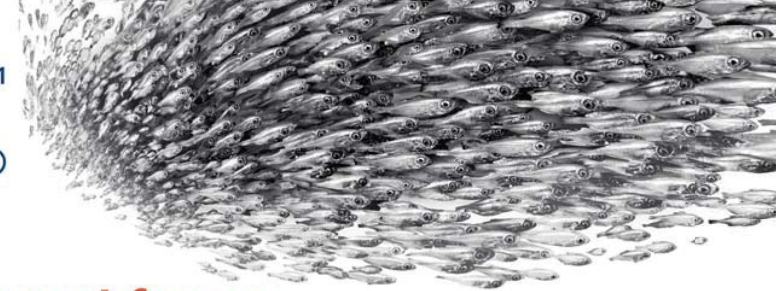
Prvú medzinárodne úspešnú klasifikáciu inicioval H. Gastaut v r. 1964. Epileptické záchvaty rozdelil na 1. Parciálne záchvaty, alebo záchvaty, ktoré začínajú lokálne, 2. Generalizované záchvaty alebo záchvaty bez ložiskového začiatku; 3. Unilaterálne alebo predominantne unilaterálne záchvaty (tonické a/alebo klonické) u detí; 4. Eratické záchvaty novorodencov; 5. Neklasifikované záchvaty. Z ďalších klasifikácií možno najväčšiu akceptáciu dosiahli Návrhy klasifikácií epileptických záchvatov z r. 1981 a Klasifikácia epilepsií a epileptických syndrómov z r. 1989. Podľa klasifikácie z r. 1981 sa epileptické záchvaty v zásade delili na 1. parciálne (fokálne); 2. generalizované (konvulzívne a nekonvulzívne a na 3. neklasifikovateľné epileptické záchvaty. Podľa návrhu z r. 1989 sa epilepsie a epileptické syndrómy delili na 1. fokálne; 2. generalizované epilepsie a syndrómy; 3. epilepsie a syndrómy, u ktorých sa nedá určiť, či sú fokálne alebo generalizované a na 4. špeciálne syndrómy. Ďalšie návrhy sa spájali s menom prof. J. Engela Jr. V r. 2010 bol skupinou okolo A.T. Berg-ovej predstavený zatiaľ posledný návrh klasifikácie. Jadro tvorí 5 osí: 1. semiológia záchvatov; 2. typ záchvatov; 3. epileptický syndróm; 4. etiológia. 5. postihnutie (fakultatívna položka podľa WHO ICIDH-2.).

## PATOFYZIOLOGIA EPILEPSIE

Možnosti prehľadného článku nedovolia popísať ani väčšinu známych patofyziologických aspektov epilepsie. Epileptické záchvaty sú paroxyzmálnymi prejavmi elektrických vlastností mozgovej kôry. Záchvat je výsledkom náhle nerovnováhy medzi excitáčnymi a inhibičnými mechanizmami v rámci siete kortikálnych neurónov, pričom prevážuje excitáčny proces. Celkovo dochádza k hyperexcitabilite, avšak mechanizmy fokálnych a generalizovaných záchvatov nie sú identické. Odlišujú sa v systéme synchronizácie.



# Levetiracetam<sup>1</sup> DESITIN®



Liečba epilepsie v inteligentnej forme.

Malé veci robia veľký rozdiel.

Moderná liečba „minitabletami“ vo vrecúškach ponúka flexibilitu a napomáha zlepšeniu compliance pacienta<sup>7,8</sup>

- Zlá compliance sa uvádza u 20 % – 50 % epileptických pacientov.<sup>9</sup>



Jednoduché užitie lieku kdekoľvek – i na cestách – nezávisle od jedla.



Výhody, ktoré rozhodujú:<sup>2,3-6</sup>

- Široké spektrum pôsobenia
- Vysoká účinnosť
- Dobrá znášanlivosť
- Nie sú známe žiadne klinicky závažné interakcie
- Takmer ideálna farmakokinetika

**Literatúra:** 1. Elger CH et al., in: Diener HC, N Putzki; Leitlinien für Diagnostik und Therapie für Neurologie; Thieme Verlag, 4th revised edition; 2008. 2. LEV = levetiracetam; LTG = lamotrigine. 3. Patsalos PN: Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics; *Pharmacology & Therapeutics* 85(2):77-85; 2000. 4. Product Information Levetiracetam DESITIN® Film coated Granules in Sachets; Version April 2011. 5. Brodie MJ et al.: Comparison of Levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy; *Neurology* 68:402-208; 2007. 6. Privitera M: Efficacy of Levetiracetam: A Review of Three Pivotal Clinical Trials; *Epilepsia*, 42 (Suppl.4): 31-35; 2011. 7. Stefan H: Improving the Effectiveness of Drugs in Epilepsy Through Concordance; *ACNR*; Vol 8 Number 6; 2009. 8. Blaesser-Kiel G: Optimierung der Epilepsie Therapie. Im Mittelpunkt steht der Patient. Sonderdruck: *Der Neurologie und Psychiater* 4/2005. 9. Specht; *Nervenarzt* (2008); 79:662-668.

#### Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku

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



### POSTUPY (DIAGNOSTIKA) PO PRVOM EPILEPTICKOM ZÁCHVATE

Po prvom epileptickom záchvate by pacienti mali podstúpiť vyšetrenie nielen u neurológa, ale aj u internistu. Zároveň je potrebné čím skôr realizovať základné laboratórne vyšetrenie a EKG. S ohľadom na okolnosti možno zvážiť toxikologický skrining. V každom prípade je potrebné realizovať urgentné vyšetrenie mozgu CT. Cielené vyšetrenie MR by malo sa malo doplniť v ďalšom sledovaní, hlavne ak ide o neprovokované záchvaty. Nasledujúce vyšetrenia sa odvíjajú podľa okolností, obzvlášť ak ide o sekundárny proces. Ako príklad možno uviesť sekundárne záchvaty pri encefalitíde. V takom prípade sa odporúča vyšetrenie mozgovomiechovej tekutiny. Hodnotenie EEG vyžaduje zvláštnu kapitolu a tiež presahuje rámec prehľadného článku. V rámci podrobnej analýzy je potrebné v diferenciálnej diagnostike zvažovať a odlíšiť v stavy podobného charakteru. Ide hlavne o psychogénne neepileptické záchvaty, synkopy, metabolické poruchy, ako napríklad hypo- či hyperglykémia, migrény, redukcia prístupu kyslíku do mozgu a tranzitórnu globálnu amnéziu ako aj tranzitórne ischemické ataky, ochorenia vo vzťahu k spánku, epizodické mimovôľové ochorenia, postihnutie (kompresia) mozgového kmeňa, neepileptický myoklonus, farmakologicky indukované záchvaty a ďalšie.

### ZÁSADY RACIONÁLNEJ LIEČBY

Cieľom antiepileptickej liečby je stav bez záchvatov. Pokiaľ však sa ukáže nevyhnutnosť liečby antiepileptikami, potom je potrebné zvažovať faktor pacienta a faktor lieku.

#### Faktor pacienta

- Diagnóza záchvatov
- Epileptický syndróm
- Vek
- Pohlavie
- Urgentnosť liečby
- Konkomitantné ochorenie
- Konkomitantná liečba
- Predpokladaná dĺžka liečby.

#### Faktor lieku

- Spektrum účinnosti
- Schéma titrácie
- Eliminácia (renálna/hepatálna)
- Farmakokinetika
- Bezpečnosť
- Profil nežiaducich účinkov
- Dostupná dávka a preparát
- Cena.

Zásady racionálnej liečby epilepsie sa v posledných rokoch zásadne nezmenili a dali by sa zhrnúť do nasledujúcich bodov:

1. Zahájenie liečby až po získaní istoty o etiopatogenetickej podstate záchvatov. Tým sa myslí systém rozhodnutia k liečbe až po podrobnom komplexnom vyšetrení pacienta, o ktorom máme informáciu, že prekonal záchvat. Po zaklasifikovaní, možno vybrať liek s predstavou akceptovateľného pomeru účinkov vs. riziko. Pri oprávnenom podozrení na epileptickú etiopatogénu záchvatov, možno pristúpiť k tzv. terapeutickému testu s nasadením primeraného antiepileptika v odpovedajúcich dávkach.

2. Liečbu zahájiť monoterapiou liekom 1. voľby. Pri nasadení je potrebné použiť nízke dávky a v ďalšom priebehu podľa potreby ich postupne po-

malé navrhovanie („start low, go slow“). V prípade chýbajúceho účinku zvyšovať až do tzv. maximálnej tolerovanej dávky (MTD). Úvodnou monoterapiou možno až v 50 % prípadov dosiahnuť bezzáchvatové štádium.

3. Ak prvým liekom sa nedosiahne úspech, ďalším krokom je výmena za iné antiepileptikum v monoterapii. Takýto postup sa nazýva alternatívna monoterapia. Uvedeným spôsobom je možné dosiahnuť 13 % šancu stavu bez záchvatov. Podľa charakteru záchvatov či epileptického syndrómu je možné v ďalších krokoch alternatívne použiť v terapii ďalšie lieky, ale ich šanca k úspechu je nižšia ako 3 %.

4. Pri pretrvávaní záchvatov napriek monoterapii sa odporúča kombinovaná farmakoterapia, pridaním nového antiepileptika k doterajšiemu lieku. Pri tomto postupe je potrebné poznať farmakologické vlastnosti a mechanizmy účinku jednotlivých liekov. Ideálne je, ak účinok jednotlivých liekov je synergický, resp. aditívny a výsledné nežiaduce účinky sú antagonistické (infraaditívne). Ukazuje sa, že racionálna kombinačná liečba by nemala obsahovať viac ako 3 antiepileptické preparáty.

5. Včasné odhalenie farmakorezistencia a posúdenie vhodnosti operačnej liečby. Definície farmakorezistencia pozri vyššie.

Režimový systém je nevyhnutnou súčasťou liečby epilepsie. Odporúčame dodržiavať algoritmus užívania liekov. Pacientov nabádame k pravidelnému systému spánku a bdenia.

Vystríhame pred alkoholickými nápojmi a užívaním iných návykových látok. Snažíme sa upozorniť na známe provokačné faktory spustenia epilepsie (napr. stroboskopický efekt). Problematiku vedenia motorových vozidiel pacientov s epilepsiou v Slovenskej republike rieši Zákon 413/2010 Z.z. V posudkovom hodnotení neodporúčame práce, pri ktorých by mohol pacient s epilepsiou v záchvate ublížiť sebe alebo okoliu.

### ZÁVER

Epilepsia tvorí komplexnú problematiku od diagnostiky až po liečbu. Samotná liečba od prvých preparátov, ktorými boli bromidy z konca 19. storočia, až po súčasné lieky zaznamenala neuveriteľný vývoj, pri ktorom sa významne zlepšila ich účinnosť aj bezpečnosť. Starostlivosť o pacientov s epilepsiou vyžaduje komplexný a racionálny prístup. Lekár musí liečbu individuálne prispôbiť konkrétnemu pacientovi.

### LITERATÚRA U AUTORA

# CHONDROPROTEKTÍVA V LIEČBE OSTEOARTRÓZY

MUDr. Jiří Slíva, PhD.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

**Osteoartróza (tiež artróza, OA) je denegeratívne ochorenie kĺbov neznámeho pôvodu. Sprievodným znakom tohto ochorenia je poškodenie alebo dokonca strata kĺbovej chrupky, sekundárne sa potom objavujú zmeny aj v príslušných kostných epifázach, kĺbových väzoch alebo v kĺbovom puzdre. Všetky tieto zmeny sa v konečnom dôsledku podieľajú na znížení pohyblivosti postihnutého kĺbu a súčasne prispievajú k ich väčšej alebo menšej bolestivosti.**

Osteoartróza je najčastejším ochorením kĺbov. Vo veku do 45 rokov sú doteraz častejšie postihnutí muži vo veku nad 55 rokov ženy (vyšší výskyt sa opisuje u Japoncov, naopak nižší napr. v juhoafrickej černošskej populácii). Svedčí o tom i skutočnosť, že v ordinácii praktického lekára predstavujú pacienti s artrózou až tri štvrtiny všetkých chorých s pohybovými ťažkosťami. Prevalencia ochorenia úzko koreluje so zvyšujúcim sa vekom, keď u osôb nad 70 rokov je postihnutý takmer každý. Zďaleka však nie každý pacient s pozitívnym röntgenologickým nálezom má klinické ťažkosti, a preto liečbu nevyžaduje.

V naprostej väčšine prípadov sa jednoznačnú príčinu osteoartrózy nepodarí vystopovať. Ide teda o tzv. primárnu osteoartrózu. Naopak, ak je príčina známa, označujeme ju ako sekundárnu. Primárna osteoartróza sa väčšinou spája s vekom. Úmerne so starnutím sa mení základná štruktúra chrupkového tkaniva a opakovaným zatažovaním kĺbu (najmä kĺbov rúk, nôh, chrbtice, kolien (gonartróza) alebo bedra (koxartróza) môže dôjsť až k indukcii sterilne prebiehajúcej zápalovej reakcie sprevádzanej typickými Celsovými znakmi zápalu. Zápalové cytokíny môžu okrem toho stimulovať osteoblasty, ktorých proliferácia dáva vznik kostným výrastkom známym ako osteofyty (na kĺboch ruky sa môžu objaviť aj deformity v podobe drobných uzlíkov – Heberdenove uzly na distálnom interfalangeálnom skĺbení alebo Bucharдове uzly na proximálnom interfalangeálnom skĺbení). Spoľahlivo sa nevyriešila doteraz otázka možnej genetickej previazanosti ochorenia. Sekundárna osteoartróza obvykle koinciduje s inými ochoreniami alebo patologickými stavmi, ako je obezita, úraz, chirurgický zákrok na kĺbe, dna, diabetes alebo vrodené kĺbové abnormality a pod.

## LIEČBA OSTEOARTRÓZY

Liečba osteoartrózy je veľmi rozmanitá a komplexná. Všeobecne ju môžeme rozdeliť na liečbu nefarmakologickú a farmakologickú.

## NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

V prvom rade treba spomenúť význam obmedzenia takých telesných aktivít, ktoré ďalej zatažujú chrupkovité tkanivo. V zmysle tzv. režimových opatrení sa snažíme postihnutý kĺb odľahčiť, redukovat telesnú hmotnosť alebo odporúčať chôdzu s oporou (palica, využitie ortézy a pod.). Zo športových aktivít sa najčastejšie odporúča jazda na bicykli alebo plávanie, ktoré napomáhajú posilňovaniu svalstva a zabráňujú vzniku prípadných svalových kontraktúr. Z fyzikálnej liečby spomeňme elektroliečbu, magnetoterapiu, ultrazvuk, diatermiu, laser a pod. Nepochybne priaznivý účinok má aj kúpeľná liečba. Do nefarmakologickej liečby neodmysliteľne patrí aj celá paleta chirurgických zákrokov, ku ktorým sa však zvyčajne pristupuje až v pokročilejších štádiách ochorenia (kĺbové náhrady osteotómia – odstránenie časti kosti za účelom jej repozície do fyziologického postavenia artrodézy – chirurgické znehybnenie veľmi postihnutého kĺbu a i.).

## FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

Z farmakologických prístupov sa najviac uplatňuje paracetamol a nesteroidové antiflogistiká (NSA), ako je napr. ibuprofén alebo diklofenak (lokálna alebo systémová aplikácia). Často sa využívajú aj chondroprotektíva; v menšej miere potom napr. kapsaicín. Chondroprotektíva (aj SYSADOA; SYmptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis) sú látky, ako to vyplýva z názvu, pôsobiace protektívne na tkanivo chrupky. Kým napr. v našich podmienkach sa s nimi môžeme stretnúť vo forme výživových doplnkov a aj ako s liekmi, v Spojených štátoch sú k dispozícii výhradne len ako nutraceutiká. Všeobecne do tejto skupiny látok sa zaraďuje glukozamín (sulfát alebo hydrochlorid), chondroitín sulfát, diacerín, kyselina hyalurónová a ASU (nezmydeliteľné zložky z avokáda a zo sóje).

V porovnaní so súčasne indikovanými nesteroidovými antiflogistikami chondroprotektíva majú však jednu nevýhodu, a to, ako napokon i z názvu celej tejto skupiny vyplýva, pomalý nástup účinku, ktorý sa dostavuje až po niekoľkých týždňoch pravidelného užívania. S oneskoreným účinkom často klesá aj adherencia pacientov k liečbe a výsledne pozorovaný terapeutický účinok môže byť tak do istej miery skreslený. Po skončení podávania však ich účinok pretrváva najmenej počas nasledujúcich 3. mesiacov, v prípade perorálneho podávania; ak sa podáva látka intraartikulárne, je spomínaná účinnosť dokonca až 6–9 mesiacov. Súčasne treba zdôrazniť že dlhodobé užívanie NSA je spojené s rizikom mnohých nežiaducich účinkov alebo potenciálnych liekových interakcií.

V súvislosti s preklinickou a klinickou účinnosťou danej látky sa publikoval celý rad viac alebo menej povzbudivých štúdií. Publikované prehľady spoločnosti EULAR (European League Against Rheumatism) spomínajú napr. chondroitín sulfát ako látku vhodnú na podávanie pri osteoartróze kolenných kĺbov (odporúčanie IA). Pomerne nedávno bol chondroitín sulfát okrem toho zaradený aj medzi látky vhodné na liečbu artrotických zmien drobných kĺbov ruky, tzv. rizartrózy.

Často zabúdaná téma MSM (methylsulfonylmethan) ako nutraceutika odporúčaného pri ochorení kĺbov má podľa všetkého racionálny základ, lebo môže ďalej potencovať účinok SYSADOA. S kyselinou hyalurónovou sa môžeme stretnúť nielen v reumatológii, ale aj v stomatológii (urýchlenie a podpora hojenia drobných afekcií v ústnej dutine), oftalmológii (pri vnútroočných operáciách), gynekológii (urýchlené hojenie poranenia krčka alebo zlepšenie vlastností sliznice pošvy u žien v menopauze), v rhinológii (nižší výskyt nežiaducich účinkov pri podaní alfa-mimetík), v pneumológii (zatiaľ skôr experimentálna liečba CHOCHP) a pod. V liečbe osteoartrózy sa však donedávna využívala výhradne vo forme liečivých prostriedkov aplikovaných intraartikulárne. Určitou novinkou je v tomto smere možnosť jej podania vo forme výživových doplnkov.

## LITERATÚRA U AUTORA.

# Arthrostop<sup>®</sup> Rapid +

*Glucosamini sulfas, chondroitini sulfas, Boswelliae serratae extractum, collagenum et acidum ascorbicum*

## ÚVOD

Osteoartróza je najčastejším ochorením kĺbov. Nepriamo to dokazuje aj skutočnosť, že v ordinácii praktického lekára predstavujú pacienti s artrózou až tri štvrtiny všetkých chorých s pohybovými ťažkosťami. Kým vo veku do 45 rokov sú častejšie postihnutí muži, vo veku nad 55 rokov je ochorenie častejšie u žien (pozn. zaujímavé je i geografické rozloženie – vyšší výskyt sa popisuje u Japoncov, naopak nižší napr. v juhoafrickej černošskej populácii). Prevalencia ochorenia úzko koreluje so zvyšujúcim sa vekom, keď u osôb nad 70 rokov je postihnutý takmer každý. Zďaleka však nie každý pacient s pozitívnym röntgenologickým nálezom má klinické ťažkosti a nevyžaduje tak liečbu.

De facto ide o degeneratívne ochorenie kĺbov neznámeho pôvodu, ktoré je charakterizované poškodením alebo dokonca stratou kĺbovej chrupky. Druhotne sa môžu objaviť zmeny i v príslušných kostných epifýzách, kĺbových väzoch, alebo v kĺbovom puzdre. V konečnom dôsledku tieto čiastkové zmeny participujú na zníženej pohyblivosti postihnuteho kĺbu, často sprevádzanej nemalou bolesťou.

Pretože presnú príčinu osteoartrózy sa podarí zistiť iba málokedy (zápal, úraz, nádor, dna, diabetes, vrodené kĺbové abnormality, operačný zákrok, ťažká obezita a i.), zväčša označujeme osteoartrózu ako primárnu, t.j. bez známeho, jasne súvisiaceho patogenetického faktora. Ako sme už spomenuli, jej výskyt úzko súvisí nielen s narastajúcim vekom, ale aj so záťažou, akaj bol daný kĺb dlhodobo vystavený. Najviac sú postihnuté kĺby ruky, nôh, chrbtice, kolena (gonartróza) alebo bedrá (koxartróza). V dôsledku sterilne prebiehajúceho zápalu v mieste poškodenia môžu uvoľnené cytokíny stimulovať osteoblasty, ktorých proliferácia spôsobuje vznik kostných výrastkov, známych ako osteofyty (na kĺboch ruky sa môžu objaviť i deformity v podobe drobných uzlíkov – Heberdenove uzly na distálnom interfalangeálnom sklbení, alebo Bucharдове uzly na proximálnom interfalangeálnom sklbení).

Terapia osteoartrózy vychádza z dnes bežne uznávaných a odporúčaných diagnosticko-terapeutických postupov, ktoré sa v mnohom odlišujú v závislosti od typu postihnuteho kĺba. Všeobecne môžeme základnú liečbu rozdeliť na liečbu nefarmakologickú a farmakologickú. Doménou nefarmakologických opatrení je voľba optimálnej telesnej záťaže (vhodné športy – bicyklovanie, plávanie, ktoré pomáhajú posilniť svalstvo a zabraňujú vzniku prípadných svalových kontraktúr a pod.), zníženie telesnej hmotnosti s cieľom odľahčiť postihnutý kĺb, alebo fyzikálna liečba (elektroliečba, magnetoterapia, ultrazvuk, diatermia, laser a pod.) a kúpeľná liečba. Samozrejmosťou je aj využitie rôznych pomôcok, akými sú napr. ortézy, palice a i. Zaiste sem patria aj rôzne chirurgické zákroky, ktoré sú však vyhradené skôr pre pokročilejšie štádiá ochorenia (kĺbové náhrady, osteotómie, artrodézy a i.).

Základom farmakologickej liečby je paracetamol a nesteroidové antiflogistiká (NSA), ako je napr. ibuprofén či diklofenak. Často sa používajú aj chondroprotektíva; v menšej miere napr. kapsaicín či lokálne anestetiká. Chondroprotektíva (aj SYSADOÁ; SYmptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis) sú látky pôsobiace protektívne na tkanivo chrupky. Patrí k nim glukozamín, chondroitín sulfát, hyalurónová kyselina, diacerein a ASU (nezmydelnitelné zložky z avokáda a sójových bôbov).



## CHARAKTERISTIKA

**Boswellin<sup>®</sup>** je označenie pre výťažok kadidlovníka pilovitého (*Boswellia serrata*), rastliny prirodzene sa vyskytujúcej v Ázii a severnej Afrike. Účinky kadidlovníka sú dané najmä obsahom účinných látok, z ktorých sa najviac spomínajú pentacyklické triterpenické kyseliny boswelové, sacharidy, silice a kyselina uronová. Práve kyseliny boswelové pôsobia najmä ako nekompetitívne inhibítory 5-lipoxygenázy, kľúčového enzýmu pri syntéze leukotriénov a sú im tak vlastné protizápalové účinky (pre tento účinok sa s ich využitím môžeme stretnúť pri liečbe nešpecifických črevných zápalov). **Chondroitín i glukozamín** sú významnou súčasťou amorfnej zložky extracelulárnej matrix spojivových tkanív. Pôsobia však rovnako ako modulátory spojivových buniek a vzhľadom na schopnosť na seba atrahovať vodu, uľahčujú stláčanie chrupky počas pohybu, podporujú teda mechanické a elastické vlastnosti spojiva. Chondroitín sulfát tiež in vitro potlačoval expresiu metaloproteináz a zabezpečuje ochranu chondrocytov proti apoptoticky pôsobiacemu IL-1beta. **Kolagén** je najvýznamnejší proteínovou, vo vode nerozpustnou, zložkou extracelulárnej matrix spojivového tkaniva (predstavuje cca 1/3 množstva celkových proteínov v ľudskom tele). Vrchol biosyntézy kolagénu sa dosahuje okolo 50. roku života, od tohto obdobia sa tvorba znižuje veľmi rýchle, a to isté sa deje pri elastine a proteoglykáne. **Vitamín C** (kyselina askorbová) spoločne so železom pôsobí ako kofaktor prolylhydroxylázy a lysylhydroxylázy, a je tak esenciálne dôležitý pre jeho syntézu.

## KLINICKÉ ŠTÚDIE

Účinnosť glukozamín sulfátu a chondroitín sulfátu sa preukázala v mnohých klinických štúdiách, na základe ktorých užívanie týchto látok pozvoľna preniklo do odporúčaných terapeutických postupov mnohých odborných spoločností (napr. EULAR, OARSI a i.).

V porovnaní s diklofenakom v dennej dávke 150 mg je účinok chondroitín sulfátu (CHS) pozvoľnejší, avšak na druhej strane, v porovnaní s nesteroidovým antiflogistikom pretrvával až počas 3 mesiacov od ukončenia terapie. V ďalšej, dvojito zaslepenej štúdií s gonartrotickými pacientmi (n = 120) intermitentne liečenými CHS alebo placebom 2-krát počas 3 mesiacov počas jedného roka bolo možné pri liečbe CHS pozorovať výrazné zníženie Lequesneovho indexu o 36 % (vs. o 23 % pri placebe). V prospech CHS hovoril aj pokles intenzity



bolesti, zvýšenie rýchlosti chôdze a podľa pacienta celkové zlepšenie klinického stavu. Symptomatiký účinok CHS sa taktiež preukázal u pacientov s erozívnou osteoartrózou rúk, kde dvojročná liečba CHS v dávke 800 mg v porovnaní s naproxénom 500 mg podľa pacienta i lekára síce nevedla ku zníženiu aktivity procesu, avšak u neliečených pacientov došlo k signifikantne väčšiemu zhoršeniu Dreiserovho algofunkčného indexu a celkového hodnotenia stavu pacientom i lekárom. V pilotnej štúdií, ktorá sledovala štruktúrny účinok CHS (800 mg denne) počas jedného roka 42 pacientov s gonartrózou, bol preukázaný jeho vplyv na stabilizáciu šírky kĺbovej štrbiny, kým pri podávaní placebo došlo k jej zúženiu. V najväčšej publikovanej štúdií, ktorá hodnotila štruktúrny účinok CHS (n = 300), sa preukázalo, že kým v skupine placebo sa po 2 rokoch kĺbová štrbina významne zúžila o 0,61 mm, u osôb užívajúcich CHS zostala nezmenená; symptomatiký účinok sa pritom významnejšie nelíšil od placebo.

Veľkú pozornosť v poslednom období vzbudila klinická štúdia STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention), ktorá sa uskutočnila za účelom zhodnotenia, či aplikácia chondroitín sulfátu znamená zlepšenie symptomatológie a oddialenie degradácie kĺbovej chrupky v horizonte 2 rokov u pacientov s osteoartrózou kolenného kĺbu<sup>1</sup>. Preukázal sa nielen signifikantný účinok doby trvania aplikácie lieku (p < 0,0001), ale aj signifikantný účinok chondroitín sulfátu (p < 0,01), čo vypovedá o zvyšujúcom sa účinku liečby počas sledovaného obdobia. Kým v chondroitínovej skupine pacientov bolo po 24 mesiacoch v porovnaní so stavom pred začiatkom štúdie viditeľné zmenšenie JSW v priemere len o 0,07 mm ± 0,03 mm, v prípade placebo išlo o 0,31 mm ± 0,04 mm. Počet pacientov s röntgenologicky potvrdenou progresiou (pokles JSW (joint space width) najmenej o 0,25 mm) bol výrazne nižší u pacientov užívajúcich chondroitín sulfát: 28 vs. 41 % (RRR: 33 %; 95 % CI: 16–46 %; p < 0,0005).

V prípade extraktu kadičovníka sa dokonca spomínajú aj imunomodulačné účinky (ovplyvnenie TNF-alfa, interferónov a mnohých interleukínov) a v klinických štúdiách sa spomína úľava od bolesti alebo lepšia pohyblivosť postihnutého kĺbu<sup>2,3</sup>.

Z hľadiska využitia fixných kombinácií chondroprotektív je významná 6-mesačná prospektívna, randomizovaná a placebom kontrolovaná štúdia GAIT u pacientov s gonartrózou (n = 1 583). Kým samotný celecoxib, glukozamín, ani chondroitín neboli významne účinnejšie ako placebo (p = 0,06; 0,17; 0,39), u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou osteoartrózou (22 % pacientov) bolo súčasné užívanie oboch chondroprotektív veľmi účinné (p = 0,002; hodnotené pomocou WOMAC – „Western Ontario & McMaster universities Osteoarthritis Index“ – pacient sám hodnotí intenzitu svojho ochorenia na základe

24 bodovaných otázok – 5 zameraných na bolesť,<sup>2</sup> na stuhnutosť kĺbov a zvyšných 17 na telesné funkcie, pričom vyššie skóre odpovedá väčšej intenzite ochorenia)<sup>4</sup>.

#### **INDIKÁCIE**

Bolesti kĺbov v dôsledku zvýšenej chronickej fyzickej záťaže alebo bolesti sprevádzajúce degeneratívne zmeny chrupky.

#### **NEŽIADUCÉ ÚČINKY, KONTRAINDIKÁCIE**

Oba prípravky sa zvyčajne veľmi dobre znášajú. Počas ich užívania sa doteraz nepozorovali žiadne závažné nežiaduce účinky. Kontraindikácie, okrem precitlivenosti na niektorú z obsiahnutých látok, nie sú známe.

#### **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODANIA**

Prípravok ArthroStop<sup>®</sup> RAPID+ sa odporúča užívať počas 2–3 mesiacov v dávke 3 tabletky/deň kvôli lepšej kontinuálnosti vstrebávania a pôsobenia účinných látok počas dňa s následnou 2-mesačnou prestávkou. Kúru možno počas roka zopakovať podľa potreby. Vyšší účinok možno očakávať úmerne s predlžujúcou dobou pravidelného užívania.

#### **BALENIE**

Arthrostop<sup>®</sup> Rapid+: 60, 90, 120 či 180 tbl.

#### **LITERATÚRA**

1. Kahan A, Uebelhart D, De VF, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 524-533.
2. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10: R85.
3. Ernst E. Frankincense: systematic review. *BMJ.* 2008; 337:a2813. doi: 10.1136/bmj.a2813.: a2813.
4. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *NEJM* 2006; 354(8):795-808.

#### **Poznámka**

Štatút prípravku: výživový doplnok, schválený hlavným hygienikom MZ SR. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie sú hradené. Profil prípravkov spracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. Jiřího Slívy, Ph.D., s využitím odbornej literatúry.

# NOVÁ MOŽNOSŤ PERORÁLNEJ PREVENČIE CHRÍPKY A BAKTERIÁLNEJ SUPERINFEKČIE

PharmDr. Lucie Kotlářová, MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha,  
MUDr. Miroslav Černý, Pediatricko-neurologické centrum, Brno  
MUDr. Zdeňka Růžičková, praktická lekárka pre deti a dospelosť, Karlovy Vary-Doubí,  
MUDr. Antonello Arrighi, pediatrická ambulancia, Montevarchi, Arezzo, Taliansko

*Stále nebezpečenstvo každoročných vln chrípkových infekcií, ktoré v niektorých rokoch hrozia prerásť v pandémiu, je spôsobené schopnosťou chrípkového vírusu premieňať svoj genóm. Samotné chrípkové ochorenie je často spojené so závažnými komplikáciami. Preto je problém chrípkovej prevencie taký dôležitý, ako aj prevencia komplikácií chrípkou, najmä bakteriálnych. Jednou z ciest prevencie sú protichrípkové vakcíny, ktorých prínos je nepopierateľný, avšak spoľahlivosť týchto vakcín je limitovaná tým, že sa pripravujú s použitím vírusu, spôsobujúceho ochorenie v minulom roku. Na trhu sa najnovšie objavil perorálny prípravok Gunaprevac, ktorý je zameraný nielen proti chrípkovému vírusu, ale pôsobí aj proti najbežnejším bakteriálnym komplikáciám, a môže sa použiť ako komplementárny doplnok vakcinácie, alebo samostatne.*

## PREMENY GENÓMU CHRÍPKOVÉHO VÍRUSU – PRÍČINA EPIDÉMIÍ

Vírus chrípkou patrí do čeľade *Orthomyxoviridae* a tvorí tri rody – A, B a C. Ide o RNA vírusy obsahujúce jednovláknovú RNA. Chrípkové vírusy typu A, ktoré vyvolávajú klasické chrípkové horúčkovité ochorenie, vyznačujú sa vysokou mutagenitou a možnosťou rekombinácie, vírus typu B vyvoláva humánne ochorenie, predovšetkým charakteru tzv. črevnej chrípkou, vírus typu C vyvoláva ochorenie s miernym priebehom, hlavne u malých detí. Ak ide o zmenu genómu chrípkového vírusu A, prebieha dvojakým spôsobom, ako tzv. antigénny shift a drift. Antigénny shift vzniká genetickou kombináciou vírusu chrípkou A medzi ľudskými a živočíšnymi druhmi (najmä vtákmi a prasatami) a spôsobuje výraznú zmenu v jednom alebo oboch povrchových antigénoch vírusu (hemaglutinín, neuraminidáza). Zmutovaný typ vírusu sa stáva veľmi virulentným a je zodpovedný za všetky veľké epidémie a pandémie v minulosti. Antigénny drift spôsobuje mierne antigénne odchýlky v rámci jedného podtypu a spočíva v nahradení obmedzeného počtu aminokyselínových zvyškov v antigénnych úsekoch hemaglutinínu. Vzniká v dôsledku selekčného tlaku rastúcej špecifickej humorálnej imunity populácie a je príčinou malých epidémií v dvojročných alebo trojročných cykloch.

## VAKCÍNY A PROTICHRÍPKOVÁ PREVENČIA

Klasickým prostriedkom protichrípkovej prevencie sú vakcíny. Dnešné inaktivované chrípkové vakcíny obsahujú tri vírusové kmene, ktoré najčastejšie reprezentujú celosvetový výskyt sezónnej chrípkou, t.j. typ B a typ A subtypu  $H_1N_1$  a  $H_3N_2$ . Vyrábajú sa na základe vírusu zodpovedného za ochorenie z minulého roka, s použitím vírusových kmeňov ekvivalentných k deklarovaným Svetovou zdravotníckou organizáciou pre danú chrípkovú sezónu. Okrem toho existuje živá nazálna vakcína, ktorej výroba spočíva na dvoch stále sa oslabujúcich master vírusoch (MDV), jeden pre typ A a druhý pre typ B.

Vakcíny, najmä inaktivované, posilňujú imunitný systém, predovšetkým v zmysle tvorby špecifických protilátok proti konkrétnemu ochoreniu. Ide teda najmä o vymedzenú stimuláciu špecifickej humorálnej imunity, na bunkovú a slizničnú imunitu už natolko nepôsobia. Preto sa hľadá spôsob, ako vhodne doplniť tento účinok vakcín, aby

dochádzalo ku komplexnému preventívnemu posilneniu protichrípkovej imunity. Z tohto hľadiska je vhodným doplnkom vakcinácie kombinovaný prípravok Gunaprevac (Guna, Taliansko), ktorý je určený nielen na prevenciu a liečbu chrípkou, ale aj ich bakteriálnych komplikácií. Prípravok patrí medzi preparáty fyziologickej regulačnej medicíny, vyznačujúcej sa využívaním nízkych dávok účinných látok, a to najmä v oblasti nanokonzentrácie (ng/ml). Je komplementárny na vakcináciu pre svoj stimulujúci vplyv na špecifickú bunkovú imunitu a zároveň pre svoj stabilizujúci efekt slizníc.

## GUNAPREVAČ AKO DOPLNOK VAKCINÁCIE

Gunaprevac je kombinovaný liečivý prípravok s imunomodulačným a sliznicu stabilizujúcim účinkom. Obsahuje zložky, ktoré možno podľa účinkov rozdeliť do dvoch skupín. V prvej skupine sú komponenty zamerané na stimuláciu imunity, v druhej komponenty zabezpečujúce dlhodobú stabilizáciu slizničnej integrity pri preventívnom podaní a kontrolu symptómov pri liečebnej stratégii. Prípravok obsahuje látky v nízkych farmakologických koncentráciách, ktoré zabezpečujú preventívne a terapeutické pôsobenie pri vysokej bezpečnosti.

Do prvej skupiny patrí *Anas barbariae cordis et hepatis extractum* (extrakt z pečene a myokardu kačice) v koncentrácii, ktorá zabezpečuje obsah antigénnych segmentov vírusových partikul. Pôsobí protivírusovo prostredníctvom stimulácie cytotoxických T lymfocytov a NK (natural killers) buniek s následnou cytolýzou buniek napadnutých vírusmi. Zmes sérotypov inaktivovanej baktérie *Haemophilus influenzae* v nízkej koncentrácii posilňuje protibakteriálnu imunitu prostredníctvom stimulácie Th1 lymfocytov. *Asclepias vincetoxicum*, extrakt z rastliny luskáča lekárskeho, stimuluje vrodennú imunitu prostredníctvom makrofágov s následnou produkciou protivírusovo pôsobiaceho cytokínu interferónu-gama. *Echinacea angustifolia* sa vyznačuje imunostimulačným, protizápalovým a antiseptickým účinkom.

Druhú skupinu komponentov prípravku tvoria látky, ktoré majú preventívny, pre sliznicu stabilizujúci efekt, umocnený prítomnosťou aktivovaných cytotoxických lymfocytov. Cytotoxické lymfocyty tvoria 80 % všetkých intraepiteliálnych lymfocytov, ktoré sa nachádzajú medzi epiteliálnymi bunkami sliznice. Vo fáze už prebiehajúceho ochorenia potom tieto látky ovplyvňujú symptómy. Typ účinku je v priamej závislosti od frekvencie dávkovania. Preventívne dávkovanie (raz týždenne) vedie k stabilizácii slizničnej integrity, liečebné dávkovanie (každých



6–8 hodín až do odznenia príznakov) zmierňuje symptómy. Cuprum metallicum chráni bunky pred oxidatívnym stresom a v dôsledku toho dosahuje stabilizujúci efekt na slizničnú integritu. V liečebnej stratégii (s nízkou koncentráciou) je účinné pri myalgiiach. *Belladonna* svojím dekongestívnym, parasymptolytickým efektom prispieva k potlačeniu zmien v zápalom zmenených slizniciach. V liečebnej stratégii sa využíva jej bronchospazmolytický sft. Cis-akonitát, ktorý je alkaloidom obsahnutým v *Aconitum napellus*, vstupuje do Krebsovho cyklu a podporu tvorby bunkovej energie napomáha optimalizácii slizničnej integrity. Farmakologickým vplyvom na napätové kanály svalových a nervových vlákien pôsobí Aconitum ako analgetikum. Má aj antipyretický efekt.

## KLINICKÉ SKÚSENOSTI

Z množstva klinických štúdií zameraných na imunostimulačné zložky prípravku Gunaprevac uvedme aspoň ako príklad tri dvojito zaslepené, randomizované, placebo kontrolované štúdie účinnosti *Anas barbariae* v liečbe chrípky a chrípkových ochorení, ktoré boli zhrnuté v prehľadnom článku z roku 2012<sup>1</sup>. Do prvej štúdie<sup>2</sup> bolo zahrnutých celkovo 300 pacientov. Výsledky ukázali, že u pacientov liečených *Anas barbariae* došlo k významne rýchlejšiemu poklesu teploty a nižšiemu výskytu zimnice a myalgii ako v skupine placebo. V druhej štúdi<sup>3</sup>, do ktorej bolo zaradených 478 pacientov, došlo v priebehu 48 hodín liečby k ústupu príznakov u významne väčšieho počtu chorých liečených *Anas barbariae* ako v skupine placebo; osobitne významné boli tieto výsledky u mladších pacientov (12–29 rokov) a u pacientov s ľahším a stredne ťažkým priebehom ochorenia. Podobne vyznela aj tretia z týchto štúdií<sup>4</sup> (372 pacientov), v ktorej sa preukázalo významne výraznejšie zníženie príznakového skóre v skupine liečenej *Anas barbariae* v porovnaní so skupinou placebo. Všetky tri štúdie sa zameriavali na využitie *Anas barbariae* v akútnej fáze ochorenia.

Preventívny imunomodulačný efekt potvrdila štúdia s prípravkom Gunaprevac. V tejto prospektívnej multicentrickej, randomizovanej, placebo kontrolovanej talianskej štúdi<sup>5</sup> sa porovnávala účinnosť tohto prípravku a protichrípkovej vakcíny a kombinácia oboch postupov v prevencii chrípkových ochorení. 176 detí sa randomizovalo na skupinu, ktorej sa podala chrípková vakcína, skupinu, ktorej sa podával 8 týždňov Gunaprevac, skupinu, u ktorej sa kombinovali oba postupy a skupinu placebo. Výsledky ukázali, že vakcinácia i apli-

kácia Gunaprevac preventívne chráni pred chrípkovým ochorením v porovnateľnej miere, pričom konkrétnym formám postihnutia (napr. rinitíde, faryngitíde) bráni v odlišnej miere a javí sa z tohto hľadiska ako komplementárna. Najúčinnějšía bola kombinácia oboch postupov, štúdia preukázala ich komplementaritu.

V Českej a Slovenskej republike sú k dispozícii prvé skúsenosti s prípravkom Gunaprevac v pediatrickej praxi, a to v preventívnom, ako aj v liečebnom použití. Nadväzujú na dobré skúsenosti s používaním monokomponentného prípravku s obsahom *Anas barbariae*, testovanom napr. u detí predškolského veku s recidivujúcimi respiračnými infekciami. Doterajšie výsledky sledovania účinnosti a bezpečnosti prípravku Gunaprevac zodpovedajú zahraničným skúsenostiam (napr. talianskej štúdi<sup>5</sup>). Prípravok sa zdá účinným a bezpečným v preventívnom, ale aj liečebnom použití pri chrípkových ochoreniach. Predbežne možno povedať, že v dôsledku synergetickej súčinnosti *Anas barbariae* a *Haemophilus influenzae* dochádza k intenzívnej stimulácii špecifickej bunkovej imunity a zároveň sa podporuje slizničná imunita, čo má svoj význam pri pôsobení proti rozvoju bakteriálnych komplikácií. Ostatné zložky uvedeného prípravku umocňujú jeho účinnosť v akútnej fáze ochorenia, ako aj v jeho preventívnom použití.

## ZÁVER

Chríпка predstavuje, hlavne svojím rizikom vzniku závažných komplikácií (napr. pneumónia, orgánových poškodení), dôležitý zdravotnícky problém. V prevencii chrípky má svoje nezastupiteľné miesto vakcinácia. Pôsobenie inaktivovaných vakcín je limitované faktom, že sa pripravujú na základe vírusov zodpovedajúcich svojim genotypom pôvodcom chrípkovej epidémie z predchádzajúceho roka a tiež skutočnosťou, že významnejšie ovplyvňujú len humorálnu imunitu. Preto je žiaduce doplniť tieto vakcíny prípravkami, ktoré pôsobia komplementárne, a zároveň zvyšujú ich účinnosť. Takýmto prípravkom je kombinovaný prípravok Gunaprevac, ktorý svojím komplexným účinkom doplní účinnosť očkovania. Vďaka stimulácii špecifickej bunkovej imunity, doplnenej podporným efektom, ktorý stabilizuje sliznicu, znižuje riziko vzniku chrípky a chrípkových ochorení a zabraňuje vzniku komplikácií v podobe bakteriálnej superinfekcie. Prípravok pôsobí nezávisle od antigénnej nestability chrípkového vírusu a je svojimi účinkami komplementárny k chrípkovej vakcíne a stimuluje špecifickú protilátkovú imunitu; imunitný systém sa tak súčasne moduluje na viacerých úrovniach, čo má užitočný preventívny účinok, ako to vyplýva z klinického výskumu. Prípravok možno použiť tiež samostatne, a to ako v prevencii, tak aj v liečbe chrípky a chrípkových ochorení.

## LITERATÚRA

- Marrari LA, Terzan L, Chaufferin G. *Anas barbariae* for influenza treatment. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48:105-109.
- Casanova P, Gerard R, Bilan de 3 années d'études randomisées multicentriques Oscilococcinum/placebo. *Proposta Omeopatica* 1988;6:14-17.
- Ferley JP, Zmirou D, D'Adhemar D, et al. A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:329-35.
- Papp R, Schuback G, Beck E, et al. Oscilococcinum in patients with influenza-like syndromes: a placebo controlled double blind evaluation. *Br Homeopath J* 1998;87:69-76.
- Colombo M., Rigamonti G., Danza M.L., et al. Comparative evaluation of Guna-Flu vs vaccine for the prevention of influenza syndrome in paediatrics – A prospective, multicentric randomized, controlled clinical trial. *Physiological Regulating Medicine* 2007(1):3-10.

# GUNAPREVAC

Zloženie: *Aconitum napellus* (5CH),  
*Anas barbariae hepatis et cordis extractum* (200K),  
*Asclepias vincetoxicum* (5CH), *Haemophilus influenzae*  
*(bacteria inactivata mixta)* (9CH), *Belladonna*  
 (5CH), *Cuprum* (3CH), *Echinacea* (3CH).



Liek na vnútorné použitie.

**Chríпка predstavuje akútne infekčné ochorenie, zapríčinené vírusom, ktorý spôsobuje každoročné sezónne epidémie. Pôvodca chrípky patrí do vírusového čelade Orthomyxoviridae. Rozoznávame tri druhy chrípkového vírusu, označujú sa podľa antigenity proteínov jadra ako typ A, B a C. Vírusy typu A, ktoré sú najčastejšou príčinou chrípky, sú rozdelené do podtypov podľa povrchových antigénov hemaglutínu a neuraminidázy. Chrípkové vírusy, najmä typ A, sú charakterizované veľkou antigénnou variabilitou. Vzájomnou kombináciou antigénov alebo kombináciou ich variantov vznikajú rôzne genetické mutácie. Tieto zmeny majú dvojaký charakter: antigénny shift je radikálna zmena vírusového genómu vznikajúca nahradením jedného alebo viacerých segmentov genómu segmentmi chrípkových vírusov z rezervoáru infekcie vodnej hydiny a prasiat. Antigénny drift je typ miernej antigénnej odchýlky v rámci jedného podtypu a spočíva v nahradení obmedzeného počtu aminokyselinových zvyškov v antigénnych úsekoch hemaglutinínu.**

## KLINICKÉ PREJAVY CHRÍPKY

Klinicky sa chrípka prejavuje ako akútne ochorenie s krátkou inkubačnou dobou niekoľko hodín až troch dní. K typickým príznakom patrí vysoká teplota nad 39°C, zimnica, trasenie, bolesti hlavy, svalov a kĺbov, suchý dráždivý kašeľ a pocit vyčerpania. Objektívne je často prítomná faryngitída, niekedy konjunktivitída. Priebeh ochorenia závisí od stavu organizmu pacienta a od jeho veku. Teplota odznie zväčša do 3 dní a ďalšie príznaky do týždňa, ale u pacientov všetkých vekových skupín môžu na chrípku nadväzovať závažné komplikácie. Príčinou vzniku komplikácií je oslabenie imunity prekonaným ochorením a porušenie integrity a funkcie riasinkového epitelu dýchacích ciest. Komplikácie môžu byť primárne (spôsobené chrípkovým vírusom), alebo sekundárne, vyvolané bakteriálnou superinfekciou. K primárnym komplikáciám patrí chrípková pneumónia, ktorej výskyt je charakteristický pre pandémiu chrípky. Nadväzuje na bežnú chrípku, ale rýchle sa rozvíja febrilný stav, kašeľ, dyspnoe a cyanóza. Táto komplikácia nereaguje na liečbu antibiotikami a ani protichrípkovými antivirotikami. U detí sa môže objaviť otitída alebo nebezpečný krup, ktorý si niekedy vyžaduje aj tracheostómiu. Sekundárne komplikácie chrípky sú zvyčajne bakteriálneho pôvodu, k najčastejším patogénnym agensom patrí *Haemophilus influenzae*. Najčastejšou sekundárnou komplikáciou chrípky je akútna bronchitída, infekcia môže ďalej spôsobiť bakteriálnu pneumóniu so závažným priebehom alebo sinusitídu. Z orgánových poškodení to môžu byť komplikácie chrípky, napr. myokarditída, perikarditída, myozitída, môže sa rozvinúť aj toxický šok. Vzhľadom na nebezpečenstvo komplikácií treba chrípku považovať za potenciálne závažné ochorenie, najmä u seniorov, ale aj mladších pacientov s rôznymi komorbiditami. Liečba a prevencia chrípky preto predstavuje významný zdravotnícky problém.

Od chrípky treba odlišovať skupinu viróz, označovaných ako chrípkové ochorenia (influenza-like illnesses) alebo ochorenia z prechladnutia. K ich príznakom patrí faryngitída, nádcha, kašeľ, febrília, charakteristický je sezónny výskyt (kým pre chrípku je typický epidemický výskyt). Pokiaľ ide o patogénny agens, existuje viac ako 200 antigénne odlišných vírusov zodpovedných za tieto ochorenia, napr. rinovírusy, adenovírusy, koronavírusy, respiračné-syncytiálne (RS) vírusy, metapneumovírusy, parainfluenza vírusy.

## LIEČBA CHRÍPKY

V liečbe chrípky sa popri symptomatickej terapii uplatňujú aj antivirotiká, pri chrípkových virózach je liečba vyslovene symptomatická. Pretože pri chrípke, ako aj v skupine viróz hrá zásadnú úlohu

stav imunity, má v prevencii týchto ochorení významnú úlohu imunomodulácia, napr. protichrípková vakcinácia, ktorá sa odporúča u starších osôb a pacientov so závažnejšími chronickými chorobami. Účinnosť vakcín je však obmedzená (vďaka antigénnym zmenám chrípkových vírusov), okrem toho neovplyvňuje výskyt iných chrípkových ochorení. Preto sa neustále hľadajú iné možnosti imunostimulačnej prevencie vrátane predchádzania komplikáciám chrípky. Na našom trhu je teraz dostupný kombinovaný imunomodulačný prípravok, ktorý je určený jednak na prevenciu, ako aj na liečbu chrípky a chrípkových ochorení – GUNAPREVAC (Guna, Taliansko).

## CHARAKTERISTIKA

GUNAPREVAC je kombinovaný liečivý prípravok s imunomodulačným a sliznice stabilizujúcim účinkom, určený na prevenciu a liečbu chrípky a niektorých jej závažných komplikácií, na prevenciu chrípkových ochorení a na potlačenie príznakov uvedených chorôb. Prípravok sa skladá z dvoch skupín zložiek. V prvej skupine sú komponenty zamerané na stimuláciu imunity, v druhej komponenty zamerané na dlhodobú stabilizáciu slizničnej integrity pri preventívnom podávaní a na kontrolu symptómov ochorení pri liečebnej stratégii. Prípravok obsahuje látky v nízkych farmakologických koncentráciách, ktoré zabezpečujú uvedené účinné a bezpečné preventívne a terapeutické účinky.

## STIMULÁCIA IMUNITY

Do prvej skupiny patrí *Anas barbariae hepatis et cordis extractum*, inaktivované baktérie *Haemophilus influenzae* (zmes sérotypov), *Asclepias vincetoxicum* a *Echinacea*. Účinky týchto látok umožňujú stimulovať špecifickú i nešpecifickú bunkovú odpoveď, a následne stimulovať nešpecifické humorálne imunitné reakcie. Zloženie imunomodulačných látok zabezpečuje prípravku rovnováhu medzi špecifickou a nešpecifickou bunkovou imunitou, čím mu prepožičiava vyváženou a bezpečnosť výslednej imunostimulačnej reakcie. *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* (ďalej len *Anas barbariae*) je extrakt z kačacích pečienok a myokardu v koncentrácii, ktorý zabezpečuje obsah antigénnych segmentov vírusových partikul. Zdraví jedinci tohto vtáčieho druhu sú rezervoárom chrípkových vírusov medzi epidémiami a uvedené tkanivá sú preto nositeľmi špecifických vírusových antigénov. *Anas barbariae* pôsobí proti-vírusovo prostredníctvom stimulácie cytotoxických T lymfocytov a NK buniek (natural killers), s následnou cytolýzou buniek napadnutých vírusmi. Cytotoxické T lymfocyty sú subpopuláciou T lymfocytov, reprezentujú výkonné bunky špecifickej imunity. Vznikajú z prekursorov T lymfocy-





to po rozpoznání imunogénneho peptidu v komplexe s antigénmi HLA I. triedy, ktorý vznikol najčastejšie z endogénneho antigénu pochádzajúceho z vírusov infikujúcich cieľovú bunku a po následnej aktivácii interleukínom<sup>2</sup>. Po kontakte s cieľovou bunkou a aktiváciou vylúči cytotoxický lymfocyt na povrch cieľovej bunky cytotoxické „perforíny“ a proteolytické enzýmy „granzýmy“, následkom čoho vnikajú do cieľovej bunky Na<sup>+</sup> ióny a voda a unikajú K<sup>+</sup> ióny, čo vedie k následnej lýze infikovanej bunky. T cytotoxický lymfocyt potrebuje 0,2-2 minúty na začiatočný kontakt s vírusom napadnutou bunkou, následne 2-10 minút s trvajúcu pevnou adhéziou k naprogramovaniu apoptózy pre vírusom napadnutú bunku. Samotný zánik napadnutej bunky trvá 30 minút až 4 hodiny podľa kondície imunitného systému.

Zmes sérotypov aktivovanej baktérie *Haemophilus influenzae* v nízkej koncentrácii má v prípravku úlohu špecifickej ochrany pred vznikom komplikácií chrípky, spôsobených najčastejšie bakteriálnou superinfekciou. Inaktivovaný agens v nízkej koncentrácii nie je patogénny a zároveň si zachováva schopnosť stimulovať imunitný systém špecifickým a cieľeným spôsobom prostredníctvom bunkovej imunitnej odpovede. Dochádza k stimulácii aktivity Th1 lymfocytov, ktoré reagujú na exogénny antigén, spracovaný bunkou a prezentujúci antigén v spolupráci s antigénmi HLA II. triedy. Prostredníctvom Th lymfocytov sú ďalej stimulované makrofágy, NK bunky a cytotoxické T lymfocyty, čím sa posilňuje protibakteriálna imunita, ktorá chráni pred vznikom bakteriálnych komplikácií chrípky.

*Asclepias vincetoxicum* je extrakt z liečivej rastliny luskáča lekárskeho s obsahom glykozidu vincetoxínu. Je v prípravku prítomný v nízkej koncentrácii, v ktorej sa tradične používa na povzbudenie nešpecifickej bunkovej imunity, najmä protivírusovej. Mechanizmom účinku tejto zložky je stimulácia vrodenej imunity prostredníctvom makrofágov s následnou produkciou silno protivírusovo pôsobiaceho cytokínu interferónu-gamma, ktorý prispieva k inhibícii syntézy vírusovej RNA a bráni tak replikácii vírusov.

*Echinacea* v nízkej koncentrácii sa vyznačuje imunostimulačnými, ako aj symptomatickými účinkami. Nešpecifickú imunitu posilňujú tri synergicky pôsobiace zložky rastliny: alkylamidy stimulujú makrofágy alebo profesionálne fagocyty (prvá línia obrany proti baktériám a vírusom), polysacharidy stimulujú produkciu imunoglobulínov (pôsobia ako stabilizátor slizničnej imunity) a fenolické substancie sa vyznačujú antivírusovou aktivitou. *Echinacea* má zároveň protizápalovú a antiseptický účinok.

### SLIZNICU STABILIZUJÚCI ÚČINOK

Druhou skupinou komponentov prípravku sú látky, ktoré majú rôzne užitočné účinky na organizmus v závislosti od fázy ochorenia, v ktorej sa podávajú. Podávanie týchto látok v období pred očakávanou chrípkovou infekciou spôsobuje „sliznicu stabilizujúci efekt“. Táto optimalizácia stavu sliznice znižuje riziko rozvoja infekcie dýchacích ciest. Pri liečebnom podávaní vo fáze už existujúceho ochorenia potom tieto látky ovplyvňujú predovšetkým symptómy chrípky a chrípkových ochorení (typ účinku je v priamej závislosti od frekvencie dávkovania – preventívne dávkovanie vedie k stabilizácii slizničnej integrity, liečebné podanie potom ku zníženiu symptomatológie).

Cuprum má významnú úlohu vo funkčnosti dvoch dôležitých enzýmov (je nevyhnutnou súčasťou ich molekuly): cytochromoxidázy, ktorá je zložkou dýchacieho reťazca mitochondrií a umožňuje tým fyziologickú funkciu buniek (vrátane imunitných a slizničných) a superoxidázmutázy – enzýmu ochraňujúceho sliznice a ďalšie štruktúry pred oxidačným stresom (ktorým sú tkanivá pri zápalových ochoreniach vždy poškodzované, čo zvyšuje ich náchylnosť k superinfekcii). Med' sa so svojimi významnými účinkami zaraďuje do skupiny látok, ktoré významne chránia bunky pred oxidatívnym stresom, čo sa prejavuje na slizniciach stabilizujúcim efektom na slizničnú integritu. *Cuprum* sa využíva tradične v liečebnej stratégii v nízkej koncentrácii proti myalgiiam charakteristickým pre chrípku.

Látky, ktoré sa nachádzajú v *Belladone*, sa vyznačujú parasymptoly-

tickým efektom, preventívne pôsobia v nízkej koncentrácii ako účinné dekongescens sliznic. Prispievajú tak k potlačeniu patologických zmien v zápalom zmenených slizniciach a plnia svoju úlohu pri podpore slizničnej integrity, čím napomáhajú ich ochrane pred superinfekciou. V stratégii liečby akútnymi atakmi chrípky sa využíva jej spazmolytický vplyv na hladké svalstvo dýchacích ciest, najmä bronchospazmolytický účinok.

*Aconitum napellus* je zdrojom alkaloidu akonitínu i ďalších látok, ako napr. cis-akonitátu. Cis-akonitát vstupuje ako slabá kyselina do Krebsovho cyklu, dôležitého procesu, produkujúceho životne dôležitý zdroj energie vo forme adenosintrifosfátu (ATP). Organizmus následne získava energiu z ATP rozkladom fosfátových väzieb. Optimalizácia a podpora tvorby energie pre ďalšie bunkové procesy pomáha fyziologickej slizničnej integrite. *Aconitum* svojím farmakologickým vplyvom na napätové kanály svalových a nervových vlákien pôsobí v nízkej koncentrácii mechanizmom slabého anestetika, a výsledkom je tradične využívaný analgetický (čo sa využíva pri myalgiiach, ktoré sú charakteristické pre chrípku), ale aj antipyretický účinok.

Obsiahnuté látky v tejto druhej skupine (*Cuprum metallicum*, *Belladonna*, *Aconitum napellus*) majú svoje zastúpenie jednak v prevencii, ako aj v akútnej fáze ochorenia. Pri preventívnom podávaní sa prejavuje ich „sliznicu stabilizujúci efekt“. Tomuto stabilizujúcemu efektu napomáha aj skutočnosť, že cytotoxické T lymfocyty tvoria 80 % všetkých intraepiteliálnych lymfocytov, ktoré sa nachádzajú medzi epiteliálnymi bunkami sliznice. Preukázalo sa, že tieto cytotoxické T lymfocyty sa zúčastňujú na obrane proti vírusovým infekciám, na procesoch hojenia rán a navodzujú periférnu imunologickú toleranciu, čím prispievajú k účinku *Cuprum*, *Belladonna* a *Aconita*. V akútnej fáze tieto účinné látky potom potláčajú symptómy chrípky. Prvý spomenutý efekt sa prejavuje pri podávaní raz týždenne (tabuľka 1). Na potlačenie symptomatológie je potrebné častejšie podávanie – každých 6-8 hodín až do odznenia príznakov (tabuľka 2).

Tabuľka 1

PREVENCIA	IMUNITA		SLIZNICU STABILIZUJÚCI EFEKT
	ŠPECIFICKÁ	NEŠPECIFICKÁ	
<i>Anas barbariae</i>	ÁNO		
<i>Haemophilus influenzae</i>	ÁNO		
<i>Asclepias vincetoxicum</i>		ÁNO	
<i>Echinacea</i>		ÁNO	
<i>Cuprum</i>			PODPORA ENZYMATICKEJ AKTIVITY
<i>Belladonna</i>			ANTIDEMATÓZNY EFEKT
<i>Aconitum napellus</i>			PODPORA TVORBY ATP

Tabuľka 2

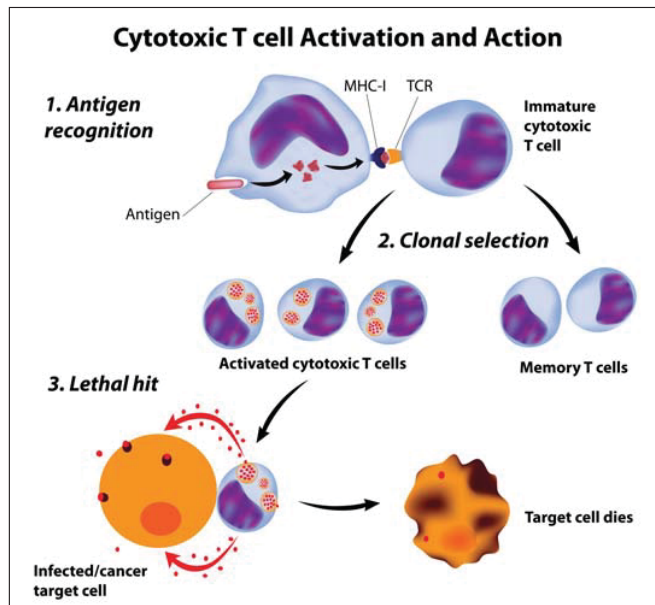
LIEČBA	IMUNITA		SYMPTOMATICKÁ LIEČBA POTLAČENIE
	ŠPECIFICKÁ	NEŠPECIFICKÁ	
<i>Anas barbariae</i>	ÁNO		
<i>Haemophilus influenzae</i>	ÁNO		
<i>Asclepias vincetoxicum</i>		ÁNO	
<i>Echinacea</i>		ÁNO	
<i>Cuprum</i>			MYALGIE
<i>Belladonna</i>			SPAZMOV
<i>Aconitum napellus</i>			MYALGIE, HORÚČKY, NEURALGIE

### SYNERGIA S VAKCINÁCIOU

Prípravok GUNAPREVAC tým, že stimuluje primárne špecifickú a nešpecifickú bunkovú odpoveď (T cytotoxické a pomocné lymfocyty, NK bunky, makrofágy) s následnou cytólzou infikovaných buniek, pôsobia nezávisle na antigénnej premenlivosti chrípkového vírusu. Líši sa svojím mechanizmom účinku od protichrípkových vakcín, ktoré účinkujú na báze protilátkovej imunitnej odpovede (najmä vplyvom na stimuláciu Th2 lymfocytov), vyznačujúcej sa špecifickosťou a pamäťou, v dôsledku čoho existuje isté obmedzenie účinnosti vakcín. Z tohto hľadiska je prípravok



## Mechanizmus pôsobenia T - cytotoxických lymfocytov



GUNAPREVAC vhodný nielen na samostatnú aplikáciu, ale aj ako vhodný doplnok protichrípkovej vakcinácie. V klinickej štúdií sa preukázalo, že používanie prípravku v kombinácii s chripkovou vakcínou zvyšuje (v porovnaní so samotnou vakcináciou) protichripkovú profylaxiu.

**KLINICKÉ ŠTÚDIE**

Z množstva klinických štúdií zameraných na imunostimulačné zložky prípravku uvedme aspoň ako príklad tri dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované štúdie chripky a chripkových ochorení, ktoré boli zhrnuté v prehľadovom článku z r. 2012. Do prvej štúdie bolo zahrnutých celkovo 300 pacientov. Výsledky ukázali, že u pacientov liečených *Anas barbariae* došlo k významne rýchlejšiemu poklesu teploty a nižšiemu výskytu zimnice a myalgie ako v skupine placeba. V druhej štúdií, do ktorej bolo zaradených 478 pacientov, došlo počas 48 hodín liečby k ústupu príznakov u významne väčšieho počtu chorých liečených *Anas barbariae* ako v skupine placeba. Osobitne výrazné boli tieto výsledky u mladších pacientov (12-29 rokov) a u pacientov s ľahším a stredne ťažkým priebehom ochorenia. Podobne vyznela aj tretia z týchto štúdií (372 pacientov), v ktorej bolo preukázané významne výraznejšie zníženie príznakového skóre v skupine liečenej *Anas barbariae* v porovnaní so skupinou placeba. Všetky tri štúdie boli zamerané na využitie *Anas barbariae* v akútnej fáze ochorenia, preventívny imunomodulačný efekt sa v týchto štúdiách pri *Anas barbariae* nesledoval. Okrem toho sa uskutočnili dve štúdie s prípravkom GUNAPREVAC. Klinické štúdie s týmto prípravkom boli zamerané na prevenciu a zníženie výskytu ochorení v porovnaní s inými preventívnymi prístupmi. V prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií<sup>5</sup> sa porovnávala preventívna účinnosť prípravku a protichripkovej vakcíny a kombinácia oboch postupov v prevencii chripkových ochorení. 176 detí bolo randomizovaných na skupinu, v ktorej sa podávala chripková vakcína, skupinu, v ktorej sa podával 8 týždňov GUNAPREVAC, skupinu, v ktorej sa kombinovali obidva postupy a skupinu placeba. Výsledky ukázali, že vakcinácia a aplikácia prípravku preventívne chráni pred chripkovým ochorením v porovnateľnej miere, pričom jednotlivým konkrétnym formám postihnutia (napr. rinitíde, faryngitíde) zabraňuje rozdielne a javí sa z tohto hľadiska ako komplementárna. Najúčinnějšía bola kom-

binácia oboch postupov, štúdia preukázala ich komplementaritu. Klinické štúdie potvrdili účinnosť, a teda aj využitie prípravku GUNAPREVAC nielen v akútnej fáze chripky a chripkových ochorení, keď prípravok pozitívne pôsobí na imunitný systém a potláča symptómy ochorenia, ale hlavne v rámci prevencie, keď vďaka vhodnej modulácii imunitného systému doplnenej podporným „sliznicu stabilizujúcim efektom“, znižuje riziko vzniku chripky a chripkových ochorení a zabraňuje vzniku komplikácií v podobe bakteriálnej superinfekcie.

**INDIKÁCIE**

Prevencia a liečba chripky a chorôb z prechladnutia.

**KONTRAINDIKÁCIE**

Precitlivenosť na látky nachádzajúce sa v prípravku. Nežiaduce účinky a významné interakcie nie sú známe.

**TEHOTENSTVO A LAKTÁCIA**

Používanie počas gravidity a dojčenia s avšahľadom na nedostatok skúseností neodporúča.

**DÁVKOVANIE**

Dospelí a deti staršie ako 6 rokov. **Prevencia:** 1 tuba granúl týždenne počas 6 týždňov. **Liečba:** od prvých príznakov užiť 1 tubu granúl čo možno najskôr a potom každých 6 až 8 hodín (max. 3 dávky denne) až do vymiznutia príznakov. Celý obsah 1 tuby nechať rozpustiť pod jazykom. **Deti od 2 do 6 rokov:** polovica dávky pre dospelých. Deťom mladším ako 2 roky možno prípravok podávať po konzultácii s pediatrom.

**BALENIE**

6 túb granúl.

**VÝROBCA**

Guna, Via Palmanova 69, Miláno, Taliansko.

Poznámka: štatút prípravku: humánny homeopatický prípravok (podľa paragrafu 8, odst. 3 Zákona o liečivách č. 378/2007 Zb.).

Prípravok nie je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Profil vypracovala odborná redakcia Edukafarm.

Účinné látky prípravku sú vyjadrené formou homeopatických riedení. Vo vyjadrení hmotnostným zlomkom alebo molaritou ide o koncentráciu účinných látok porovnateľnej (3CH) alebo nižšej (5CH-200K) dávky ako zvyčajne používanej dávky farmakologickej, tzv. fyziologickej dávky. Pôsobenie týchto koncentrácií považuje odborná verejnosť primárne za farmakologické na základe pôsobenia chemického princípu, okrem toho sa uplatňujú bio-fyzikálne účinky, ktoré sú charakteristické pre princípy molekulárnej biológie, ktorá využíva poznatky kvantovej fyziky a supramolekulárne systémy. Farmaceutická disciplína, ktorá zohľadňuje ako chemické, tak aj fyzikálne formy pôsobenia účinných látok, sa nazýva nanofarmakológia, popisuje účinnosť látok najmä pri chronických ochoreniach a vyznačuje sa významnou bezpečnosťou pri dlhodobom podávaní. Nanofarmakológia ponúka bezpečné používanie látok vo fyziologických koncentráciách, bez nežiaducich účinkov, vďaka čomu sa stáva vhodným doplnkom súčasných terapeutických postupov, ktoré sú z dlhodobého hľadiska limitované nežiaducimi účinkami účinných látok vo vysokých farmakologických dávkach (gramy-miligramy).

# ANTIMUSKARINIKÁ V LIEČBE HYPERAKTÍVNEHO MOČOVÉHO MECHÚRA A URGENTNEJ INKONTINENCIE MOČU

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

## SÚHRN

Hyperaktívny močový mechúr (OAB – overactive bladder) bol nedávno definovaný ako komplex príznakov urgencie s alebo bez urgentnej inkontinencie moču (UUI – urgency urinary incontinence), obvykle s polakizúriou (močenie viac ako 7 krát za deň) a noktúriou (močenie jeden alebo viackrát v noci), ak sa lokálne nevyskytujú patologické alebo metabolické faktory, ktoré tieto symptómy môžu spôsobiť. OAB je vysoko prevalentný, má negatívny dopad na kvalitu života postihnutých jedincov a znamená aj významnú ekonomickú záťaž pre spoločnosť. Medikamentózna liečba OAB s využitím antimuskarínových preparátov je v súčasnosti považovaná za liečbu prvej línie pre pacientov s OAB, aj keď jej použitie je limitované výskytom nežiaducich, vedľajších účinkov (napr. suché ústa a pod.). Všetky antimuskariniká majú podobnú efektívnosť a podobný profil vedľajších účinkov (ale ich incidencia je interindividuálne rozdielna a závisí od: spôsobu aplikácie, špecifickosti muskarínových (M) receptorov, chemickej štruktúry lieku a metabolického spracovania liečiva v tele pacienta). Všeobecne: antimuskariniká s predĺženým uvoľňovaním liečiva majú menej nežiaducich účinkov. U starších pacientov, ako aj u jedincov s rizikom vzniku kognitívnych porúch, je výhodné použiť antimuskariniká blokujúce cieľne a prednostne  $M_3$  receptory, alebo tie preparáty, ktoré neprechádzajú cez hematoencefalickú bariéru. Anticholinergiká selektívne blokujúce  $M_3$  receptory (ktoré sú prítomné aj vo svalovine čreva) naopak nie sú výhodné pre pacientov „trpiacich“ obštipáciou – v tomto prípade je potrebné odporučiť aplikáciu neselektívnych antimuskarinik. U jedincov s poškodením pečene sú indikované preparáty ako trospium alebo fesoterodín (pretože nie sú metabolizované cez systém CYP 3 a 4 v pečeni). Darifenacín by nemal byť použitý u pacientov so závažným poškodením pečene. Diskutuje sa o ďalších možnostiach a perspektívach farmakoterapie OAB/UUI.

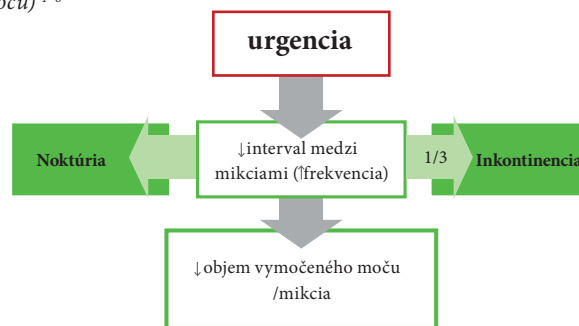
## ÚVOD

Inkontinencia moču (UI – urinary incontinence) je definovaná ako akýkoľvek **nedobrovoľný únik moču**<sup>1-4</sup>. V klinickej praxi sa vyskytujú najčastejšie dva typy UI:

1. Stresová UI (SUI) = nedobrovoľný únik moču v priebehu zvýšenia intraabdominálneho tlaku (napr. pri námahe, kýchaní, alebo kašľaní) a  
2. Urgentná UI (UUI) = nedobrovoľný únik moču v dôsledku neodolateľného nutkania na močenie – urgencie, čo všetko je súčasťou **syndrómu hyperaktívneho močového mechúra (OAB – overactive bladder = súbor, komplex príznakov, medzi ktorými dominuje urgencia s/bez UUI, časté močenie cez deň /polakizúria > 7 krát/a noktúria/potreba močiť jeden a viackrát za noc/, ak sa lokálne nevyskytujú patologické alebo metabolické faktory, ktoré tieto symptómy môžu spôsobiť /napr. infekcia močových ciest, nádory mechúra a pod.)** (obr. 1)<sup>1-6</sup>. Hyperaktivita svaloviny močového mechúra môže byť dôsledkom jednak už dokázaných neurologických abnormalít (napr. sclerosis multiplex, Parkinsonova choroba, cievná mozgová príhoda, poranenie miechy, spina bifida a pod.), ale častejšie sa vyskytuje idiopaticky – u neurologicky normálnych jedincov. Práve táto druhá skupina pacientov „trpí“ už vyššie spomenutým syndrómom OAB, ktorého etiopatogenéza nie je zatiaľ celkom objasnená. **Prevalencia OAB**

u dospelých jedincov kolíše; u mužov od 10 % do 26 % a u dospelých žien od 8 % do 42 %<sup>1,2,4,5</sup>. Incidencia OAB sa odhaduje v rozmedzí od 4 % do 6 %, pričom spontánne remisie OAB boli pozorované v 2 % až 3 %<sup>1,2,4,5</sup>. OAB sa vyskytuje aj v detskom veku<sup>1,2,4,5</sup>.

**Obr. 1.** Syndróm hyperaktívneho močového mechúra – následnosť príznakov (približne tretina pacientov s OAB má nedobrovoľný únik moču)<sup>1-6</sup>



OAB – overactive bladder

## LIEČBA URGENTNEJ INKONTINENCIE MOČU A HYPERAKTÍVNEHO MOČOVÉHO MECHÚRA

Princípmi liečby OAB/UUI sú: zníženie pocitu urgencie, zníženie počtu epizód urgentného úniku moču, pokles frekvencie mikcií a zvýšenie objemu vymočeného moču pri jednej mikcii – čo by malo vyústiť do zlepšenia príznakov a kvality života postihnutých jedincov. Liečebné možnosti UUI/OAB sú ukázané v tab. 1<sup>1-8</sup>. **Medikamentózna a behaviorálna liečba OAB/ UUI sú terapiou prvej voľby.**

**Tab. 1.** Liečebné možnosti u pacientov s hyperaktívnym močovým mechúrom a urgentnou inkontinenciou moču<sup>1-8</sup>

- 1. Zásahy do životosprávy a diétnych návykov** (obmedzenie konzumácie „dráždidiel“: kávy a kávových produktov, korenistých jedál a nápojov, alkoholu, kakaa, čokolády, rôznych džúsov a pod.).
- 2. Rehabilitačné procedúry** (gymnastika svalov panvového dna, mechúrový tréning a pod.).
- 3. Farmakoterapia** (orálna, intravezikálna, transdermálna...).
- 4. Neuromodulácia (periférna:** magnetická stimulácia, anogenitálna elektrická stimulácia, perkutánna stimulácia n. tibialis posterior..., centrálna: transkutánná /dočasná/ elektrická stimulácia sakrálnych nervov, trvalá /„implantovaná“/ stimulácia sakrálnych nervov a pod.).
- 5. Chirurgická liečba („neinvazívna“:** endoskopická hydrostatická distenzia močového mechúra..., **invazívna:** periférna denervácia /vaginálny prístup/, parciálna rhizotómia/zadné sakrálne korene S2 – S4, enterocystoplastika, detruzorová myektómia, derivácia moču a pod.).



## ANTICHOLINERGIKÁ (ANTIMUSKARINIKÁ) V LIEČBE HYPERAKTÍVNEHO MOČOVÉHO MECHÚRA A URGENTNEJ INKONTINENCIE MOČU

Kontrakcia svalstva močového mechúra (detruzora) je primárne sprostredkovaná stimuláciou muskarínových (M) receptorov acetylcholínom (Ach) uvoľňovaným z parasympatického nervového systému. V ľudskom tele bolo identifikovaných viacero M ( $M_1$  až  $M_5$ ) receptorov: v detruzore prevládajú  $M_2$  (tvoria až 80 %) a  $M_3$  (tvoria len 20 %) receptory, ale práve tieto sa zrejme uplatňujú za patologických stavov tzv. hyperaktivity svaloviny močového mechúra. M receptory v stene mechúra môžu byť blokované antimuskarinikami, ktoré účinkujú najmä počas uskladňovacej fázy mikcie a ktoré neovplyvňujú akt vyprázdňovania moču. Anticholinergiká (antimuskariniká) sú v súčasnosti „zlatým štandardom“ liečby UUI/OAB. Táto skupina liekov má všeobecne dobrú účinnosť, ale rozdiely sú vo frekvencii a intenzite vedľajších účinkov anticholinergík<sup>1,2,4-9</sup>. Anticholinergiká boli v randomizovaných klinických štúdiách signifikantne účinnejšie v porovnaní s placebom: zníženie epizód UUI o 60 až 80 % (placebo len o 35 – 40 %), zníženie častos-

**Tab. 2.** Medikamentózna liečba urgentnej inkontinencie moču/ hyperaktívneho močového mechúra<sup>1,3-12</sup>

LIEK	ÚROVEŇ DŔKAZU	STUPEŇ ODPORÚČANIA
Tolterodín	1	A
Trospium	1	A
Darifenacín	1	A
Solifenacín	1	A
Oxybutynín	1	A
Propiverín	1	A
Fesoterodín	1	A
Alfablokátory	3	C
IM – 178 (beta 3 agonista)	2	B
Capsaicín (intravezikálny, pri neurogénnom močovom mechúre)	2	C
Resiniferatoxín (intravezikálny, pri neurogénnom močovom mechúre)	2	C
Botulinum toxín (injikovaný do steny mechúra – pri neurogénnom močovom mechúre*; pri UUI/ OAB**)	2* (3**)	A* (B**)
Desmopresín	2 (1***)	C (A***)

Úroveň dôkazu: od 1 (najvyššia) do 4 (najnižšia)

Stupeň odporúčania: od A (najvyšší) po D (najnižší)

UUI – urgentná inkontinencia moču

(urgency urinary incontinence)

OAB – hyperaktívny močový mechúr (overactive bladder)

\*pri neurogénnom močovom mechúre

\*\*pri UUI/ OAB

\*\*\*pri nočnej polyúrii

ti urgencie na močenie o 50 % (placebo len o 25 %), pokles počtu mikcií v priebehu 24 hodín o 20 % (vs. len 10 – 12 % pri aplikácii placeba)<sup>1,3-11</sup>. Antimuskariniká však signifikantne neovplyvňujú epizódy noktúrie a ďalšou nevýhodou je vysoká (14 – 70 %) incidencia vedľajších účinkov (sucho v ústach, zápcha, poruchy akomodácie /„zastreté videnie“, tachykardia, kognitívne dysfunkcie, dermatitída pri kožnej aplikácii vo forme náplastí a pod.)<sup>1,3-11</sup>. Príčinou nežiadúcich účinkov býva ovplyvnenie M receptorov normálne prítomných aj v ďalších orgánoch ľudského tela: v mozgu ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_4$  a  $M_5$ ), v slinných žľazách ( $M_1$  a  $M_3$ ), v hladkej svalovine gastrointestinálneho traktu ( $M_2$  a  $M_3$ ), v srdci ( $M_2$ ), vo svalovine oka ( $M_3$  a  $M_5$ ) a pod. Najúčinnnejšie lieky zo skupiny anticholinergík sú: solifenacín, darifenacín, tolterodín, fesoterodín, ktoré sú využívané aj v tzv. retardovaných („pomaly uvoľňujúcich – slow releasing“) formách s lepšou znášanlivosťou pre postihnutého jedinca<sup>1,3-11</sup>. Anticholinergiká sú kontraindikované u jedinca s: neliečeným glaukómom s tzv. „uzavretým uhlom“, čiastočnou alebo trvalou obštrukciou čriev, paralytickým ileom, intestinálnou atóniou, závažnou kolitídou, myasténiou gravis, megakolómom, nestabilným kardiovaskulárnym stavom a pod. Prehľad jednotlivých preparátov, ich farmakokinetických vlastností a dávkovania sú ukázané v tabuľkách 2, 3 a 4<sup>1,3-12</sup>.

Na začatie neinivazívnej (medikamentózne) liečby OAB/ UUI je

**Tab. 3.** Antimuskariniká v liečbe hyperaktívneho močového mechúra a urgentnej inkontinencie moču<sup>1,3-12</sup>

LIEK	t max (hod.)	t ½ (hod.)	ODPORÚČANÁ DENNÁ DÁVKA
Darifenacín**	7	13 – 19	1 x 7,5 – 15 mg
Fesoterodín****	5	7	1 x 4 – 8 mg
Oxybutynín IR*	0,5 – 1	2 – 4	3 – 4 x 2,5 – 5 mg
Oxybutynín ER*	5	16	2 – 3 x 5 mg
Oxybutynín (transdermálna náplast)*	4 – 8	48 – 72	1 náplast (3,9 mg) 2 x týždenne (= každé 3 – 4 dni)
Oxybutynín (gel)*‡	?	?	1 g 1 x denne na kožu
Propiverín*	2,5	13 – 20	2 – 3 x 15 mg
Propiverín ER*	7	20	1 x 30 mg
Solifenacín***	4 – 6	45 – 68	1 x 5 – 10 mg
Tolterodín IR*	1 – 3	2 – 10	2 x 1 – 2 mg
Tolterodín ER*	4	6 – 10	1 x 4 mg
Trospium chlorid*	4 – 6	5 – 15	3 x 10 – 15 mg; 2 x 10 – 20 mg

\*neselektívny antagonist muskarínových (M) receptorov

\*\*selektívny antagonist  $M_3$  receptorov

\*\*\*selektívny antagonist  $M_2$  a  $M_3$  receptorov

\*\*\*\*kompetitívny blokátor muskarínových (M) receptorov

‡povolený v USA (nie v Európe)

IR – bezprostredné uvoľnenie (immediate release)

ER – predĺžené uvoľnenie (extended release)

t max – čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie v plazme

t ½ – polčas eliminácie lieku

# Spasmed®

trospii chloridum



Ak močový  
mechúr už nevydrží tlak\*

Neprechádza  
hematoencefalickou  
bariérou = minimálne  
nežiaduce účinky na CNS<sup>1,2,3</sup>



\* častá potreba močiť<sup>4</sup>  
\* samovoľný únik moču<sup>4</sup>

#### Literatúra:

1. Todorova A, Vonderheit-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride and oxybutynin of the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001;41:636-644
2. Diefenbach K et al. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged 50 years. *BJU Int* 2005; 95, 346-349
3. Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, Topfmeier P. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *ur J Clin Pharmacol* (1994) 47&337-343
4. Zinner N, Gittelman M, Harris R et al. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: A multicentral phase III trial. *J Urol* 2004; 171:2311-2315

**Zloženie:** Trospium chloridum 5 mg alebo 15 mg v 1 tablete. **Balenie:** 50 tabliet po 5 mg a 15 mg. **Indikačná skupina:** Spazmolytikum, anticholinergikum. **Indikácia:** Spasmed® tbl. je cielene zameraný na liečbu polakisúrie, nyktúrie, urgencie (nutkanie na močenie) až urgentnú inkontinenciu, t.j. príznakov niektorých funkčných porúch močového mechúra. Najčastejšie ide o hyperaktívny močový mechúr (OAB – over active bladder). **Kontraindikácie:** Precitlivosť na trospium chlorid, retencia moča z organickej príčiny (hyperplázia prostaty, nádor, striktúra uretry), poruchy črevnej motility, črevná obštrukcia, glaukóm s úzkym uhlom, myasténia gravis, tachyarytmia. Pre indikáciu Spasmedu tbl. v období gravidity a laktácie je treba veľmi pozorne zvážiť pomer rizika ku prospechu liečby. Pre nedostatok skúsenosti s liečbou u detí nie je prípravok vhodný pre deti do 14 rokov. **Nežiaduce účinky:** Spasmed® tbl. je väčšinou dobre znášaný. Vzhľadom k celkovým parasymptolytickým účinkom trospia sa môže prejavovať sucho v ústach, útlm potenia, pocity plnosti žalúdka, zápcha, tachyarytmia, prípadne neostré videnie. Vo vyšších dávkach môže dôjsť i k retencii moča. **Interakcie:** Pri súčasnom užívaní Spasmedu tbl. s inými anticholinergikami, strycklickými antidepresívami, amantadínom, betasympatomimetikami, chinidínom, disopyramidom a niektorými antihistaminikami dochádza k zosilneniu anticholinergných účinkov. **Upozornenie:** Spasmed® tbl. môže narušiť videnie (znížená schopnosť akomodácie), a tým nepriaznivo ovplyvniť najmä schopnosť riadenia motorového vozidla. **Dávkovanie:** Veľkosť dávky je treba stanoviť individuálne v závislosti na dosiahnutom účinku liečby a výskyte nežiaducich účinkov. Počiatočná denná dávka 15–30 mg je obvykle zvýšená na dennú dávku 45 mg, ktorí je treba rozdeliť do 3 dieľkových dávok. V krajných prípadoch možno zvýšiť dávku maximálne na 135 mg denne, t.j. 3krát 3 tablety Spasmedu 15 mg denne. Tablety sa užívajú nerozhrýznené pred jedlom alebo po ňom a dostatočne sa zapijajú. **Posledná aktualizácia textu:** Január 2007.

S podrobnejšími informáciami sa zoznámte v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). Liek je viazaný na lekársky predpis a je hrađený z prostriedkov zdravotného poistenia.

Výrobca: PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika, [www.promed.cz](http://www.promed.cz)  
Zastupenie v SR: PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Drevárska 3663/8, 058 01 Poprad  
Obchodné zastupenie v SR: PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Heydukova 12, 811 08 Bratislava 1, tel.: 02/ 4488 0823

Telčská 1, 140 00 Praha 4 / tel.: +420 241 013 111 / fax: +420 241 480 092  
[promed@promed.cz](mailto:promed@promed.cz) / [www.promed.cz](http://www.promed.cz)

PRO.MED.CS  
Praha a.s.



Tab. 4. Antimuskariniká: spôsob ich hlavnej „metabolizácie“ v organizácii, ich afinita k subtypom muskarínových receptorov a závažnosť vedľajších účinkov<sup>1-12</sup>

LIEK	Afinita k subtypom M receptorov	Metabolizmus	„Suché ústa“	Obstipácia	CNS vedľajšie účinky
Oxybutynín IR	M <sub>1-4</sub>	hepatálny	+++	+++	+++
Oxybutynín ER	M <sub>1-4</sub>	hepatálny	++	++	++
Oxybutynín kožná náplasť	M <sub>1-4</sub>	prvotne obchádza hepatálny a GIT metabolizmus	++	+	++
Oxybutynín gel	M <sub>1-4</sub>	prvotne obchádza hepatálny a GIT metabolizmus	++	+	++
Toletrodín ER	M <sub>1-3</sub> , M <sub>3</sub>	hepatálny	+++	++	+
Darifenacín	M <sub>3</sub>	hepatálny	+++	+++	+
Solifenacín	M <sub>3</sub>	hepatálny	++	++	+
Tropium	M <sub>1-5</sub>	renálny	+++	++	+
Fesoterodín	M <sub>1-3</sub> , M <sub>3</sub>	hepatálny	+++	++	+

+ najmenej závažné

++ stredne závažné

+++ najzávažnejšie

M – muskarínový

CNS – centrálny nervový systém

IR – bezprostredné uvoľnenie (immediate release)

ER – predĺžené uvoľnenie (extended release)

GIT – gastrointestinálny

potrebné splniť minimálne diagnostické požiadavky (anamnéza + využitie špecifických dotazníkov, denník močenia, fyzikálne vyšetrenie, vyšetrenie moču, uroflowmetria, stanovenie postmikčného rezídua – najlepšie ultrasonograficky /USG/, základné vyšetrenie horných močových ciest – /USG/, stanovenie sérovej hladiny kreatinínu a pod.)<sup>1-4</sup>.

Anticholinergickú terapiu OAB/UUI je možné zlepšiť aj pomocou využitia inej cesty aplikácie (napr. intravezikálne, prípadne transdermálne), alebo aj kombináciou behaviorálnych stratégií s medikamentami. V poslednej dobe sa rozširuje aj použitie antimuskariník u mužov, či už s/ alebo bez prítomnosti obštrukcie v oblasti hrda močového mechúra. Vedľajšie účinky medikamentózneho OAB sú oveľa častejšie u starších jedincov, a to v dôsledku: polyfarmácie, vekom podmienených zmien vo farmakokinetike a pod. U staršej populácie je zvýšené najmä riziko poškodenia kognitívnych funkcií v dôsledku medikamentózneho OAB. Začiatková dávka liečiva by preto mala byť čo najnižšia a ďalšia medikácia by mala byť aplikovaná na základe účinnosti a tolerability<sup>1-13</sup>. Súčasná praktická odporúčania Európskej urologickej spoločnosti (EAU) pre použitie antimuskariník v liečbe OAB/UUI ukazuje tab. 5<sup>1</sup>.

Antimuskariniká sú zlatým štandardom liečby inkontinencie moču zapríčinenéj dokonca aj neurogenným hyperaktívnym detruzorom (ktorý už nepatrí do syndrómu OAB). Pri neurogennom močovom mechúre sa dosahuje efektívnosť až u 50 % pacientov, ale platí to najmä pre ľahšie formy neurogénnej hyperaktivity detruzora a u jedincov využívajúcich výhody intermitentnej katetrizácie mechúra. Problémom môže byť zvýšený výskyt vedľajších účinkov (vrátane kognitívnych porúch), ktoré vznikajú aj v dôsledku potreby vyšších dávok a niekedy aj kombinácie viacerých antimuskariník na dosiahnutie účinku u tejto skupiny pacientov v porovnaní s jedincami s „idiopatickým“ (=čiže bez dôkazu prítomnosti neurologického ochorenia) OAB<sup>1-15</sup>.

## NOVÉ MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE HYPERAKTÍVNEHO MOČOVÉHO MECHÚRA A URGENTNEJ INKONTINENCIE MOČU

V poslednom období sa už aj do klinickej praxe dostávajú beta 3 agonisty (napr. IM – 178, alebo mirabegron), ktoré patria do skupiny beta 3 mimetik pôsobiacich cez sympatický nervový systém a ktoré už preukázali v randomizovaných klinických štúdiách signifikantné symptomatické zlepšenie OAB/UUI v porovnaní s placebom a súčasne boli dobre tolerované pacientmi<sup>1-13</sup>. Ďalšie potenciálne možnosti farmakoterapie predstavuje identifikácia a presnejšie porozumenie nervovosvalového aparátu dolných močových ciest a tiež pochodov v centrálnom nervovom systéme (CNS).

## ZÁVER

Inkontinencia moču je mimoriadne citlivý, odborne a ekonomicke náročný problém. Každú formu UI je možné efektívnejšie liečiť vtedy, ak sa jej príčina diagnostikuje včas. Iniciálna liečba UI by nemala byť agresívna. Rozvoj farmakoterapie UUI v posledných rokoch je pozoruhodný (tab. 6)<sup>1-12</sup>. Vždy je potrebná individualizácia liečby pri zohľadnení viacerých faktorov: veku, súbežných ochorení, súčasne užívanej (konkomitantnej) medikácie, farmakologického profilu rôznych liekov a pod. Kombinácia konzervatívnych postupov (zása- hy do živospriavy, fyzikálna terapia, mikčný režim a pod.) + vhodná farmakoterapia má ešte vyššiu efektívnosť a prospech u pacientov s OAB/UUI v porovnaní s farmakoterapiou samotnou. Súčasná úda- je z klinických štúdií vytvorili podmienky pre stanovenie odporúča- nej medikamentózneho OAB/UUI. Tieto poznatky sa neustále aktualizujú, a preto sa odporúčania menia v súlade s novými klinickými dôkazmi<sup>13</sup>. Ďalší výskum a skúsenosti sú stále aktuálne a nutné.



**Tab. 5.** Odporúčania Európskej urologickej spoločnosti pre použitie antimuskarínik v liečbe hyperaktívneho močového mechúra a urgentnej inkontinencie moču<sup>1</sup>

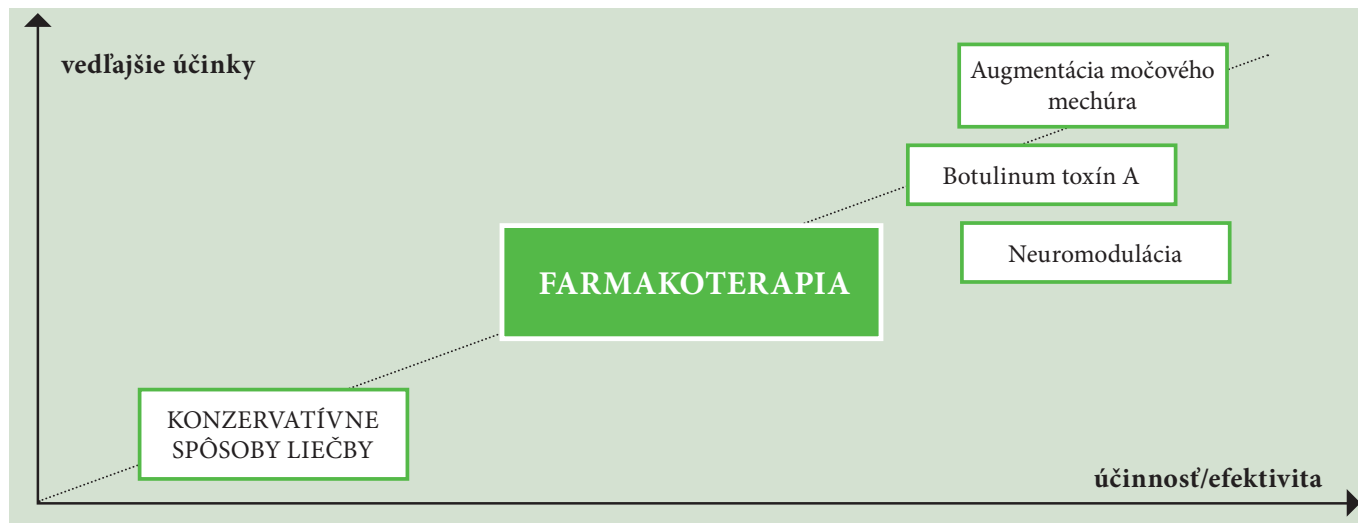
ODPORÚČANIA	GR
Antimuskaríniká (IR alebo ER) použiť ako úvodnú medikamentóznú liečbu u dospelých jedincov s UUI	A
Ak sú u dospelých jedincov s UUI IR formy antimuskarínik neefektívne, tak je potrebné použiť ER antimuskaríniká, alebo prípravky s dlhodobou efektívnosťou	A
V prípade zlej tolerancie (napr. suché ústa a pod.) perorálnych antimuskarínik je potrebné zvážiť použitie transdermálnej formy oxybutynínu	B
Je potrebná skorá (< 30 dní) kontrola efektivity a vedľajších účinkov u pacientov s UUI užívajúcich antimuskarínovú farmakoterapiu	A
Pri predpise antimuskarínik starším pacientom je potrebné myslieť na riziko možných kognitívnych vedľajších účinkov (najmä u jedincov užívajúcich inhibitory cholinesterázy)	C
Je potrebné vyhnúť sa použitiu oxybutynínu IR u jedincov v riziku kognitívnej dysfunkcie	A
	B
U pacientov s kognitívnou dysfunkciou sa odporúča využiť tropsium chlorid	B
Pred iniciáciou liečby antimuskarínikami u pacientov s rizikom poruchy kognitívnej funkcie je nutné objektívne zhodnotiť mentálne funkcie liečených jedincov	C
U pacientov v riziku vývoja kognitívnej dysfunkcie a užívajúcich antimuskaríniká je potrebná pravidelná kontrola ich mentálnych funkcií	C

GR – stupeň odporúčania = grade of recommendation: od A (najvyšší) po D (najnižší)  
 IR – bezprostredné uvoľnenie (immediate release)  
 ER – predĺžené uvoľnenie (extended release)  
 UUI – urgentná inkontinencia moču (urgency urinary incontinence)

## LITERATÚRA

- Lucas, M. , Bosch, J. , Cruz, F. et al. : Guidelines on urinary incontinence. In: European Association of Urology guidelines, Arnhem, 2012 edition, pp. 1 – 104, ISBN 978-90-79754-99-0
- Badlani, H. , Davila, G. , Michel, M. et al. : Continence – current concepts and treatment strategies. Springer – Verlag Limited, London, 2009, 544 pp. , ISBN 978-1-84628-510-3
- Marenčák, J. : Inkontinencia moču – problém zdravotno, ekonomicko, sociálny. Grafobal a. s. Skalica, 2011, 1. vydanie, 133 s. , ISBN 978-80-970567-1-1
- Thüroff, J. , Abrams, P. , Andersson, K. et al. : EAU guidelines on urinary incontinence. Eur. Urol. , 59, 2011, č. 3, pp. 387 – 400
- Wein, A. , Chapple, Ch. : Overactive bladder in clinical practice. Springer – Verlag London, 2012, 147 pp. , ISBN 978-1-84628-830-2
- Marenčák, J. : Hyperaktívny močový mechúr, MEDIKOM, 2, 2011, č. 2, s. 14 – 17
- Shergill, I. , Arya, M. , Grange, P. et al. : Medical therapy in Urology, Springer – Verlag London 2010 edition, 241 pp. , ISBN 978-1-84882-704-2
- Marenčák, J. : Konzervatívna liečba inkontinencie moču, MEDIKOM mediNews, 2, 2012, č. 2, s. 58 – 61
- Slack, A. , Newman, D. , Wein, A. : Bladder disorders, Health Press Limited, Oxford, 2011, 125 pp. , ISBN 978-1-905832-96-5
- Marenčák, J. : Inkontinencia moču u starších mužov a žien. Lekárske listy, Odborná príloha Zdrav. novín, 16, 2011)
- Blaivas, J. : Diagnosis and treatment of overactive bladder. Oxford University Press, 2011, 61 pp. , ISBN978-0-19-975372-7
- Robinson, D. , Cardozo, L. : The overactive bladder syndrome in women. Informa Healthcare, London, 2010, 78 pp. , ISBN 978-1-84184-736-8
- Švihra, J. a kol. : Inkontinencia moču. Osveta, 2012, 1. Vydanie, 327 s. , ISBN 978-80-8063-380-6
- Pannek, J. , Stöhrer, M. , Blok, B. et al. : Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. In: European Association of Urology guidelines, Arnhem, 2012 edition, pp. 1 – 64, ISBN 978-90-79754-99-0
- Marenčák, J. : Neurogénny močový mechúr, Lekárske listy, Odborná príloha Zdrav. Novín, 2012 (v tlači)

**Tab. 6.** Liečebné postupy používané v terapii urgentnej inkontinencie moču/ hyperaktívneho močového mechúra<sup>1-12</sup>



# VYUŽITIE KYSELINY HYALURÓNOVEJ PRI OCHORENÍ DÝCHACÍCH CIEST

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakológie 2. a 3. LF UK, Praha

***S kyselinou hyaluronovou (HA) sa stretávame stále častejšie, avšak zďaleka už neplatí, že jej využitie je vyhradené len na liečbu osteoartrózy. Svoje uplatnenie našla v gynekológii, kde podporuje hojenie rán v oblasti pošvy alebo cervixu, v dermatológii, napr. pri intertrigu, rinológii, kde sa úspešne podáva vo fixnej kombinácii s alfa-1 agonistami za účelom minimalizácie ich vedľajších nežiaducich účinkov, alebo napr. v stomatológii pri liečbe poranenia ďasien a pri zápaloch závesného zubného aparátu.***

Stretávame sa s ňou však aj pri operatívnej očnéj lekárskej praxi, a najnovšie možno jej priaznivé účinky využiť aj pri ochorení dolných dýchacích ciest, najpravdepodobnejšie v súvislosti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), prípadne emfyzémom, ktorý je zásadným klinickým nálezom pri tomto ochorení. O tejto problematike sa už diskutuje dlho, avšak až teraz sa začína uplatňovať na úrovni bežného klinického využitia.

## ÚČINKY A VLASTNOSTI HYALURONÁTU

Chemická štruktúra hyaluronátu bola opísaná v 50. rokoch minulého storočia. Po chemickej stránke ide o nevetvený mukopolysacharid zložený z  $\beta$ -D-glukurónovej kyseliny a  $\beta$ -N-acetyl-D-glukozamínu v pomere 1:1. V ľudskom tele je hyaluronát základnou stavebnou jednotkou medzibunkovej matrix. Tvorí ho mnoho buniek, pričom najvýznamnejšie sa na jeho syntéze zúčastňujú predovšetkým fibroblasty, keratinocyty a chondrocyty. Jeho zvýšenú tvorbu ovplyvňuje celý rad faktorov a vplyvov, okrem iných, napr. aj transformujúci rastový faktor TGF- $\beta$ 1, ktorý podporuje expresivitu mRNA pre HA syntázu. Ešte výraznejší účinok možno pozorovať pri podaní PDGF (platelet derived growth factor) a v menšej miere i EGF (endotelial growth factor). Pre molekulu hyaluronátu sa na povrchu rôznych typov buniek identifikovalo šesť špecifických štruktúr, pričom medzi najlepšie opísané a najlepšie charakterizované dnes patria CD44 a RHAMM (CD168). Predpokladá sa, že obidva tieto receptory zasahujú do procesu migrácie nádorových buniek, ovplyvňujú ich invazivitu, adhezivitu alebo proliferáciu.

RHAMM nie je na rozdiel od CD44 transmembránovým proteínom. Na bunkovú membránu je napojený zvonka, a môže tak ľahko integrovať s prítomnými glykozaminoglykánmi. Okrem bunkovej migrácie urýchľuje G2 a M fázu bunkového cyklu a podporuje novotvorbu ciev. Kým nízkomolekulárna HA ju povzbudzuje, vysokomolekulárna HA ju naopak inhibuje, a to ako na úrovni ovplyvnenia migrácie, tak aj proliferácie samotných endotelialných buniek.

Pri ochorení s prevažujúcou zložkou zápalu možno pozorovať zvýšenú väzbovosť monocytov periférnej krvi na hyaluronát. Ukázalo sa, že aktivita týchto buniek priamo koreluje s aktiváciou receptorov pre hyaluronát na ich povrchu, a sice CD44 a TLR4. Kým nízke frakcie hyaluronátu viedli k zvýšenej tvorbe protizápalovo pôsobiaceho interleukínu IL-6 a pre monocyty chemoatrakčne pôsobiaceho proteínu MCP-1, v prípade vysokomolekulárneho hyaluronátu sa analogický účinok nepozoroval. Práve vyššie opísaná interakcia s receptormi CD44 vedie k aktivácii leukocytov, najmä však k chemoatrakcii makrofágov.

V in vitro štúdiách sa preukázal priaznivý vplyv nízkomolekulárneho hyaluronátu na aktiváciu a maturáciu dendritických buniek za prítomnosti zápalu.

## HA PRI OCHORENÍ DÝCHACÍCH CIEST

### EMFYZÉM

Myšlienka využitia HA v tejto indikácii vychádza z pozorovania, pri ktorom enzým hyaluronidáza spoločne so 60% kyslíkom podaným škrečkom

navodzoval významné splyvanie pľúcnych alveol charakterizované poškodením elastických vlákien – odtiaľ predpoklad priaznivého účinku HA. V následných preklinických štúdiách sa ukázalo, že nízkomolekulárny HA (150 kDa) aplikovaný vo forme aerosólu pred podaním podobne pôsobiacich elastáz významne znižoval výskyt zánikov sieť a splyvanie alveol. Predpokladá sa, že exogénne podaný HA preferenčne adheruje k elastickým vláknám a ochraňuje ich tak pred enzymatickým odbúraním. Najnovšie sa poukazuje na ochranu pred degradáciou elastázami neutrofilov alebo ľudskými metalloproteinázami, ktoré majú okrem iného tiež významnú úlohu v patogeneze osteoartrózy. Okrem toho sa uplatňuje aj jeho schopnosť na seba významne atrahovať vodu a zväčšovať tak objem extracelulárnej matrix, čo zaiste participuje v konečných mechanických vlastnostiach elastických vlákien.

## HYPERAKTIVITA DÝCHACÍCH CIEST

V animálnom modeli podaný HA významne znižoval bronchokonštrikciu navodenú inhaláciou elastáz. Predpokladaným mechanizmom tohto účinku je jeho afinita ku kalikreínu, ktorý slúži okrem iného ako jeden z mediátorov v zápalovej reakcii. Pomerne nedávno sa podobný účinok zaznamenal tiež u pacientov s námahovou astmou, pričom vyšší účinok sa pozoroval u HA s vyššou molekulovou hmotnosťou.

Aj v ďalšej štúdií, randomizovanej a placebom kontrolovanej, bolo pri prekríženom usporiadaní možné pozorovať priaznivý vplyv HA v prevencii rozvoja bronchokonštrikcie (meraná ako pokles hodnoty FEV1 v porovnaní s východiskovým stavom) navodenej aplikáciou ultrasonicky nebulizovanej destilovanej vody astmatickým pacientom.

## ZÁVER

Okrem uvedených indikácií možno očakávať aj priaznivé účinky pri faryngitídach (in vivo u myši pozorovaná znížená kolonizácia faryngu *Streptococcus pyogenes* naviazaním HA na receptory CD44), ochorení hlasiviek (zvýšenie pružnosti spoločne s podporou regenerácie) alebo cystickej fibrózy (prevencia lýzy elastinových vlákien, obmedzenie chemotaxie, ako dôsledok zníženej fragmentácie elastinových vlákien, blokáda sekrécie elastáz z neutrofilov a makrofágov). Inhalovaný 1% roztok HA spoločne s hypertonicnými roztokmi u detských pacientov postihnutých cystickou fibrózou významne zlepšoval znášanlivosť, a to najmä slabšieho kašľa, menšieho škriabania v hrdle alebo slabšej slanej chuti. Aktuálne je hyaluronát vo forme aerosólu registrovaný ako zdravotnícka pomôcka v prípravku Yabro farmaceutickej spoločnosti IBSA. S účinnou látkou sa dosiaľ nezaznamenali žiadne liekové interakcie. Prípravok nie je viazaný na lekársky predpis a nie je hradený zo zdravotného poistenia.

## LITERATÚRA U AUTORA



# Yabro®

0,3% kyselina hyaluronová na prípravu aerosólu



## Indikácie pre použitie:

**OBNOVA A UDRŽANIE FYZIOLOGICKÉHO STAVU MEDZIBUNKOVÝCH PRIESTOROV A SLIZNÍC DÝCHACÍCH CIEST, KTORÝ JE ZHORŠENÝ PRI:**

- chronickom zápale priedušiek
- astme
- CHOCHP, emfyzéme pľúc

**LIEČBA ZACHRÍPNUTÍ, ZÁPALOV HLASIVIEK, SÚBEŽNÁ PODPORNÁ LIEČBA OPAKOVANÝCH OCHORENÍ HORNÝCH DÝCHACÍCH CIEST:**

- angína
- zápaly hrdla, nosohltanu, dutín resp. nádchy
- zápaly hltanu
- akútne alebo chronické zápaly priedušnice

### Skrátený návod na použitie zdravotnickej pomôcky:

**Indikácie:** Yabro® sa indikuje pre obnovu a udržanie fyziologického stavu medzibunkových priestorov a slizníc dýchacieho ústrojenstva, ktorý bol zhoršený pri chronickom zápale priedušiek (napr. astma, CHOCHP). Yabro® sa indikuje ako súbežná podporná liečba ochorení horných dýchacích ciest (angíny, zápaly hrdla, zápaly hltanu, nosohltanu, dutín, nádcha, zápaly priedušnice, liečba zachrípnutí, zápalov hlasiviek). Indikuje sa pre zlepšenie obnovy funkcie slizníc v pooperáčnom stave nasledujúcom po endonazálnych zákrokoch. **Zloženie:** 3 ml ampulka obsahuje 0,3% hyaluronan sodný. **Balenie:** obsahuje 10 jednorazových ampuliek. **Dávkovanie:** 1x denne 3 ml ampulka počas obmedzenej funkcie dýchania. **Interakcie:** dosiaľ nie sú známe. **Kontraindikácie:** dosiaľ nie sú známe. **Nežiaduce účinky:** neboli hlásené. **Upozornenia:** Nepoužívajte ultrazvukový inhalátor. Yabro® je určený iba na jednorazové použitie. Uchovávajte pri teplote 0° až 25°C.

# IBUPROFÉN U DETÍ

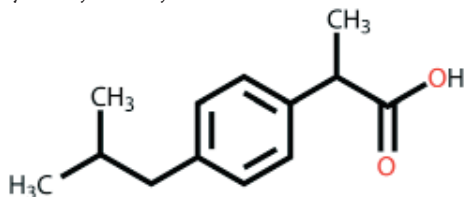
Doc. MUDr. Ivan Novák, CSc.

Pediatrická klinika 1.LF UK a IPVZ, Thomayerova nemocnica, Praha

## CHÉMIA A HISTÓRIA IBUPROFÉNU

Ide o bezfarebný prášok, kyselinu (RS)-2-4-2-metylpropylfenylpropánovú  $C_{13}H_{18}O_2$ . Fyzikálnymi charakteristikami je molekulárna hmotnosť 206,28 g/mol a bod topenia 76° C.

Štruktúrally vzorec je nasledujúci:



Ibuprofén je výsledkom úsilia dr. Stewarta Adamsa v 50. rokoch 20. storočia najst' účinný liek pre chorých s reumatoidnou artritídou. Liek bol patentovaný v r. 1962, v 70. rokoch sa už užíval na celom svete a od r. 1984 bol v USA k dispozícii pre verejnú bez lekárskeho predpisu.

## ÚČINKY IBUPROFÉNU

Ibuprofém blokuje enzýmy cyklooxygenázy 1 a 2. Zabraňuje tak tvorbe prostaglandínov, znižuje tvorbu a uvoľňovanie cytokínov v T lymfocytoch. Tým sú dané jeho protizápalové, antipyretické a analgetické účinky. Znižuje agregáciu doštičiek. Blokováním bradykinínu a histamínu spôsobuje vazodilatáciu.

## IBUPROFÉN U DETÍ

Ibuprofén sa používa u nezrelých novorodencov. Asi polovica novorodencov s pôrodnou hmotnosťou < 1 500 g máva otvorený tepnový spoj, čo môže byť príčinou obehového zlyhania. Príčinou je vysoká produkcia prostaglandínov, ktoré ibuprofén blokuje, a prispieva tak k uzavretiu otvoreného tepnového spoja.

V USA, Austrálii a Veľkej Británii sa často užíva ibuprofén u detí aj ako analgetikum, a to i na bolesti pri traumách. Jeho efekt sa kladie na úroveň napr. kombinácii paracetamol + kodeín. U nás sa, žiaľ, ibuprofén pri tejto indikácii užíva oveľa menej.

Ibuprofén sa podáva dlhodobo u detí s juvenilnou reumatoidnou artritídou. Najčastejšou indikáciou u nás je však antipyretická terapia. Informácia o prípravku (SPC) síce uvádza vekové obmedzenie od 3 mesiacov, ale s ohľadom na užívanie u novorodencov sa bežne ibuprofén používa aj u mladších dojčiat (off label). Ak ide o dojčatá, treba spomenúť, že ibuprofén neprechádza do materského mlieka a jeho užívanie dojčiacou ženou nebráni dojčeniu.

## IBUPROFÉN PRI TEPLOTE

Obvykle sa podáva 30-40 mg/kg hmotnosti/24 h rozdelené do 3 - 4 dávok. Rýchlo sa vstrebáva po perorálnom podaní. Prvý efekt ibuprofenu po orálnom podaní začína o 30 minút, bezpečný antipyretický efekt sa prejaví o 2 hodiny. Napriek tomu, že biologický polčas je 2 hodiny, antipyretický efekt trvá asi 4 - 6 hodín. K dispozícii je vo všetkých aplikáčnych formách. U detí je zvlášť výhodná možnosť aplikácie v čapítkoch a suspenziách. Často si rodičia aj lekári dávajú otázku: ibuprofén alebo paracetamol?

Pri porovnaní účinkov samostatne podávaného paracetamolu alebo ibuprofenu je pri patričnom dávkovaní antipyretický účinok ibuprofenu účinnejší. Mnoho štúdií sa venovalo hodnoteniu účinnosti súčasného podávania (striedanie) dávok paracetamolu s ibuprofénom v snahe intenzívnejšie znižovať teplotu. Nepochybné je kombiná-

cia oboch liekov účinnejšia, ako keď sa každý z nich podáva samostatne. Pritom však často nastáva predávkovanie jedného alebo oboch liekov.

Ak máme zhrnúť súčasný postoj k podávaniu oboch antipyretik, potom sa dáva prednosť ibuprofenu. Pri paracetamole sa okrem toho uvádza súvislosť podávania v dojčenskom veku so zvýšenou dispozíciou na výskyt bronchiálnej astmy.

## KLINICKÉ ŠTÚDIE S IBUPROFÉNOM

Ibuprofén je nesteroidovým antiflogistikom, ktoré možno bezpečne podávať u detských pacientov v uvedených indikáciách. Túto skutočnosť podporujú slovenské ako aj zahraničné štandardné liečebné postupy na liečbu horúčky u detí. Jeho terapeutická účinnosť je podporená nielen empiriou, ale tiež dostatočne veľkým počtom metodicky dobre vykonaných klinických štúdií, v ktorých sa porovnával jednak s placebo, jednak s paracetamolom, prípadne aj s iným analgetikom. Hoci analgetický a antipyretický účinok oboch látok je v bežnej praxi prakticky porovnateľný, podávanie ibuprofenu sa dnes zdôrazňuje predovšetkým u detí s postvaccinačnou horúčkou.

## NEŽIADUCE ÚČINKY A TOXICITA IBUPROFÉNU

Nežiaduce účinky sú totožné s ostatnými nesteroidovými antiflogistikami: bolesti brucha, najmä nad bruškom, hnačky, zápcha, vracanie, krvácanie do zažívacieho traktu, bolesti hlavy a závraty.

Ibuprofén môže v kombinácii s liekmi predlžujúcimi protrombínový čas zvyšovať riziko krvácania a v kombinácii s antihypertenzívami môže potencovať zníženie krvného tlaku. U detí sa pri dodržiavaní patričného dávkovania s nežiaducimi účinkami stretávame vzácné. Vážna intoxikácia nastáva až pri prekročení dávky 100 mg/kg. Prvá pomoc spočíva v podaní aktívneho uhlia a pri závažných systémových účinkoch je vhodná len symptomatická terapia počas intenzívnej starostlivosti.

## LITERATÚRA

1. Wahba H. et al. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy*. 2004,24 (2), 280-284.
2. Goldman R.D. et al. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2004. 38, 146-150.
3. Sahib A. et al. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Archives of diseases of childhood*. 2008. 93(11), 918-920.
4. Arpa M. Does Acetaminophen in Comparison to Ibuprofen Effectively Reduces Fevers in Children Younger than 18 Years of Age. *Pediatr Nurs* 2010. 36(4), 219-220.
5. Kanabar D. et al. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and occurrence of asthma-related symptoms. *Clinical Therapeutics*. 2007. 29(12), 2716-2723.
6. Friday JH et al. Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: A randomized clinical trial. *Acad Emerg Med* 2009. 16 (8), 711-716.
7. Novák, I. Horečka v pediatrické primární péči. *Postgraduální medicína* 2011. 13 (supl.2), 17 - 21.
8. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339-1350.

# MIG Junior 2%

20 mg / ml perorálna suspenzia  
Ibuprofén

## ZLOŽENIE

Prípravok (ATC kód: M01AE01) obsahuje ako účinnú látku ibuprofén. 1 ml suspenzie obsahuje 20 mg ibuprofenu. Perorálna suspenzia je bielej alebo takmer bielej farby s jahodovou príchuťou.

## CHARAKTERISTIKA

Po chemickej stránke ide o derivát kyseliny propiónovej. Ibuprofén je klasickým zástupcom nesteroidových antiflogistik (NSA), liekov proti zápalu. Mechanizmus ich účinku spočíva v neselektívnej inhibícii cyklooxygenáz (COX-1 a COX-2), t.j. enzýmov zodpovedných za tvorbu prostaglandínov (PG), látok, ktoré participujú v prenose bolestivého signálu do vyšších stupňov centrálného nervového systému, modulujú zápalovú reakciu, alebo majú kľúčovú úlohu v termoregulácii v hypotalame (časti mozgu). Na rozdiel od paracetamolu, ktorý pôsobí len antipyreticky a analgeticky, NSA pôsobia aj protizápalovo.

Po perorálnom podaní sa vzhľadom na svoju kyslú povahu rýchlo a dobre vstrebáva, pričom maximálna koncentrácia v krvi nalačno sa dosahuje asi za 45 minút (pri súčasnom podaní s jedlom za 1 – 3 hodiny).

## INDIKÁCIE

MIG Junior 2 % je určený na krátkodobú symptomatickú liečbu horúčky a slabej až stredne silnej bolesti, u detí s telesnou hmotnosťou v rozpätí 5–29 kg, resp. u detí vo veku od 6 mesiacov do 9 rokov.

## NEŽIADUCE ÚČINKY A LIEKOVÉ INTERAKCIE

Všeobecne platí, že ibuprofén v uvedenej indikácii sa veľmi dobre znáša, a to pri porovnateľnom bezpečnostnom profile, pri porovnaní s paracetamolom alebo placebo. Treba však pamätať na všetky riziká typické pre celú túto skupinu liečivých látok. Všetky nežiaduce účinky lieku sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

Liekové interakcie sú vzhľadom na menej intenzívnu farmakoterapiu v detskom veku menej časté, napriek tomu však treba varovať najmä pred kombináciou s antikoagulanciami, kortikostereoidmi alebo inými NSA.

## KONTRAINDIKÁCIE

Alergia (precitlivenosť) na ibuprofén alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku; alergické reakcie v minulosti po užívaní kyseliny acetylsalicylovej alebo iných nesteroidových protizápalových látok, akými sú: bronchospazmus, záchvaty astmy, opuchy sliznice nosa, kožné reakcie (napr. sčervenanie nosa, opuch, žihľavka a podobne), neobjasnené poruchy krvotvorby, aktívne alebo opakované žalúdočné a dvanástnikové vredy alebo krvácania, krvácanie zo žalúdočno-črevného traktu alebo perforácia (prederavenie žalúdočno-črevného traktu) v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSA, krvácanie do mozgu alebo iné aktívne krvácanie, ťažké poškodenie obličiek alebo pečene, choroby srdca, ťažké srdcové zlyhanie, ťažká dehydratácia (spôsobená vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín), posledné 3 mesiace tehotenstva.



Liek na vnútorné použitie.

## DÁVKOVANIE

Veľkosť podanej látky sa odvíja od telesnej hmotnosti (t. hm.) dieťaťa. Všeobecne platí, že ibuprofén sa podáva v dávke 7 – 10 mg/kg t. hm. na jednu dávku, a to pri dodržaní maximálnej dennej dávky do 30 mg/kg t. hm. Interval medzi jednotlivými dávkami pritom nesmie byť kratší ako 6 hodín.

**Vždy užívajte MIG Junior 2% presne podľa pokynov uvedených v priloženej písomnej informácii pre používateľov.**

Pre presné dávkovanie obsahuje balenie lieku dávkovaciu striekačku, ktorá je označená dielikmi po 0,5 ml až do 5 ml. Neprekračujte odporúčanú dĺžku liečby (maximálne 3 dni).

**Ak ťažkosti pretrvávajú alebo sa zhoršia po viac ako 3 dňoch, navštívte lekára.** Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárničky.

Doba použiteľnosti lieku po otvorení fľaše je 6 mesiacov, ak je uchovávaná pri teplote do 25 °C.

Pred použitím si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

## SPÔSOB VÝDAJA LIEKU

bez lekárskeho predpisu.

## DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG, Berlín, Nemecko.

## ZASTÚPENIE V SR

Berlin-Chemie AG, Palisády 29, 811 06 Bratislava.

## LITERATÚRA

1. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44: 489-506.
2. Ashraf E, Ford L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology.* 1999; 7: 219-225.

# LIEČBA AKÚTNÝCH INFEKCIÍ HORNÝCH DÝCHACÍCH CIEST

MUDr. Pavel KostiuK, CSc., Edukafarm, Praha

Z podkladov prednášky prof. MUDr. J. Jakubíkovej, CSc.,  
Detská ORL klinika LFUK a DFNSP, Bratislava

**Infekcie horných dýchacích ciest patria k najčastejším chorobám vo všetkých vekových skupinách. Pôvodcami infekcií sú hlavne vírusy a baktérie, bakteriálna infekcia môže tiež sekundárne vyvolať vírusovú infekciu. Anatomická komunikácia medzi rôznymi časťami dýchacích ciest a tvorba hlienu uľahčuje rozširovanie infekcie do pôvodne nepostihnutých častí respiračného traktu, ako je stredné ucho alebo paranazálne dutiny, a tak prispieva ku vzniku zápalových postihnutí v týchto lokalizáciách, často s bakteriálnou etiológiou.**

## PROBLÉM INDIKOVANEJ ANTIBIOTICKEJ LIEČBY

Na terapiu respiračného traktu sa používajú lieky mnohých skupín, napr. antipyretiká, antiflogistiká, antitusiká, mukolytiká, dekonjestíva a antibiotiká. Antibiotická liečba je vyhradená na ochorenia s bakteriálnou etiológiou, predovšetkým preukázanou na základe kultivácie, ale používa sa aj tam, kde na bakteriálnu etiológiu ukazuje symptomatológia a kde by nenasadenie antibiotík mohlo zhoršiť stav. Empirické alebo neodôvodnené začatie antibiotickej liečby má však svoju negatívnu stránku – narastanie bakteriálnej rezistencie, ktorá sa stáva významným problémom.

Okrem kultivácie môžu na rýchlu orientáciu, či ide o bakteriálnu etiológiu ochorenia, významne pomôcť rýchle laboratórne testy markerov bakteriálneho zápalu, napríklad stanovenie C-reaktívneho proteínu (CRP), ktorého hladina (ako proteínu akútnej fázy zápalu) stúpa už 6–12 hodín od začiatku ochorenia. Ďalším markerom bakteriálneho zápalu je prokalcitonín, ktorého hladina stúpa 3–6 hodín od začiatku ochorenia. Ak ide o rozhodovanie o voľbe konkrétneho antibiotika, v týchto prípadoch je dôležitá znalosť najčastejších infekčných agensov v postihnutej oblasti a ich citlivosť na antibiotiká. Najčastejších bakteriálnych pôvodcov infekcií pri zápalových postihnutiach jednotlivých častí horných dýchacích ciest uvádzame v nasledujúcej časti článku.

## ZÁPALLY HORNÝCH DÝCHACÍCH CIEST A ICH PÔVODCOVIA

*Rhinitis acuta/rhinopharyngitis acuta* spôsobujú väčšinou vírusy. Ochorenie trvá menej ako 7 dní a odznie zväčša samo. Ak ide o vyšetrenie, indikáciou k RTG paranazálnych dutín je bolesť v tejto oblasti. Vhodná je lokálna liečba – dekonjestívne kvapky prispievajú k prevencii bakteriálnych komplikácií. Antibiotiká sa indukujú, keď symptómy (vrátane teploty) pretrvávajú minimálne 10–14 dní, alebo ak sú prítomné známky komplikácií, ako napríklad bolesť zubov, bolesť v oblasti oka alebo paranazálnych dutín. Voľba antibiotika sa potom odvíja od vyvolávajúceho agensa (pozri časť o sinusitíde).

*Tonsillopharyngitis acuta* je u tretiny chorých spôsobená baktériami, najčastejšie *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytický streptokok, zvyčajne skupiny A, prípadne C alebo G). V každom prípade treba vyšetriť kultiváciu z materiálu získaného výterom z hrdla. Pri preukázaní beta-hemolytického streptokoka sa indikuje liečba penicilínom (ak nie je na neho alergická), ďalšie detaily antibiotickej liečby uvádzame nižšie.

*Sinusitis acuta* – väčšinu vírusových ochorení horných dýchacích ciest sprevádzajú zápalové zmeny na paranazálnych dutinách, ktoré však nemávajú bakteriálny pôvod. Bakteriálny zápal dutín komplikuje 1–2 % infekcií horných dýchacích ciest. Najčastejšími bakteriálnymi agensami bývajú *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Pôvodcu možno preukázať len v aspiráte z paranazálnej dutiny, nie výterom z nosa. Zvolené antibiotikum by malo mať čo najužšie spektrum zahŕňajúce oboch najčastejších pôvodcov (*Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*).

**OTITIS MEDIA ACUTA:** Katarálna otitída často sprevádza vírusový zápal horných dýchacích ciest a nevyžaduje podanie antibiotík, liečba je len symptomatická. Na diagnózu a liečbu otitis media je preto vždy nevyhnutné otoskopické vyšetrenie, prípadne s odberom aspirátu na kultiváciu. O akútnej bakteriálnej otitíde však okrem toho svedčí lokálna bolesť, začervenanie) a celkové znaky zápalu (horúčka). Asi polovicu otitíd spôsobujú baktérie, najčastejšie *Streptococcus pneumoniae* alebo *Haemophilus influenzae*. Optimálnym materiálom na kultiváciu je aspirát získaný po vykonaní paracentézy. Nekomplikované zápaly stredného ucha by sa mali liečiť antibiotikami, najviac počas 5–7 dní. Ku komplikáciám patrí mastoiditída, meningitída, paréza n. facialis. Zvolené antibiotikum by malo pokryť najčastejších vyvolávateľov; ak je to možné, riadime sa výsledkami kultivácie aspirátu.

**EPIGLOTTITIS ACUTA:** vyvolávajúcím agensom tohto závažného život ohrozujúceho ochorenia je takmer výlučne *Haemophilus influenzae* typu b. Ochorenie postihuje väčšinou deti medzi 1–5 rokmi. Začína náhle vysokou teplotou a schvatenosťou a sprevádza ju silná bolesť v hrdle. Pri vyšetrení dutiny ústnej možno z koreňom jazyka vidieť opuchnutú *apiglottis*. Pre nebezpečenstvo obštrukcie dýchacích ciest nie je však vhodné vyšetrenie opakovať a z rovnakého dôvodu je kontraindikovaný výter z hrdla na kultiváciu. Preto je najvhodnejšie kultivačné vyšetrenie krvi, ktorá sa odobrala pred nasadením antibiotík. Ochorenie má perakútny priebeh a bez zabezpečenia voľných dýchacích ciest môže končiť fatálne, preto je nevyhnutné aj pri čo i len najmenšom podozrení zabezpečiť urgentný prevoz na JIS na prípadné vykonanie tracheálnej intubácie. Počiatočná liečba spočíva v parenterálnej aplikácii cefalosporínov 3. generácie.

*Laryngitis acuta* a *laryngotracheitis acuta* sú väčšinou vírusového pôvodu, nasadenie antibiotík nie je v takýchto prípadoch potrebné.

## PROBLÉM REZISTENCIE NA ANTIBIOTIKÁ

Rezistencia na antibiotiká vďaka častému užívaniu týchto liekov stúpa. Tento problém sa riešil v 20. storočí, hlavne vývojom nových antibiotík. V 21. storočí prešla stratégia na prevenciu a vyvíjajú sa nové vakcíny proti *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pneumoniae*. Tieto kmene obsahujú invazívne typy, spôsobujúce meningitídy, epiglottitídy, komplikované otitídy. V súčasnosti sa používajú konjugované vakcíny. Konjugovaná vakcína Hib sa skladá z účinného poly- alebo oligosacharidu bakteriálnej steny *Haemophilus influenzae* typu b a naň naviazaného bielkovinového nosiča. Vďaka týmto vakcínam sa v 90. rokoch radikálne znížil výskyt meningitíd a epiglottitíd. Sinusitídy, tonzilitídy a otitídy spôsobuje obvykle iný sérotyp. Očkovanie konjugovanou vakcínou proti *Streptococcus pneumoniae* je od r. 2009 u dojíciat povinné. Vďaka tomu poklesol výskyt akútnej otitis media u detí do 2. rokov života. Pneumokokom dochádza však k zvýšenej frekvencii iných sérotypov, ku zvýšenému výskytu infekcií spôsobených *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis* a rastie výskyt infekcií spôsobených baktériami, ktoré produkujú laktamázu.

# Suprax<sup>®</sup>

cefixim

## Vaša istota 1. voľby



200 mg  
poťahovaná  
tableta



100 mg/5ml  
suspenzia



400 mg  
dispergovateľná  
tableta

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

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

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

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



## ANTIBIOTICKÁ LIEČBA NIEKTORÝCH ČASTÝCH BAKTERIÁLNYCH INFEKCIÍ

### LIEČBA AKÚTNEJ SINUSITÍDY A OTITIS MEDIA

Najčastejšie sa užívajú potencované aminopenicilíny a cefalosporíny 2. a 3. generácie. Potencované aminopenicilíny: ich výhodou je, že sú účinné na betalaktamázu produkujúcu baktérie, vo vyšších dávkach na pneumokoky. Nevýhodou je, že treba podávať tieto antibiotiká 10 dní.

Cefalosporíny delíme na 3 generácie. Lieky 1. generácie sú účinné hlavne na grampozitívne baktérie – napr. Cefaclen (cefaclor). Cefalosporíny 2. generácie sú účinné na grampozitívne aj gramnegatívne baktérie, napr. Zinat (cefuroxim). Cefalosporíny 3. generácie sú účinné zvlášť na gramnegatívne baktérie. Väčšina liekov z tejto skupiny sa podáva parenterálne, prípravok Suprax (cefixim) je perorálny, je účinný na väčšinu bežných izolovaných gramnegatívnych baktérií, ako sú *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, vrátane kmeňov týchto baktérií produkujúcich plazmidom riadené beta-laktamázy. Je účinný aj na *Streptococcus pneumoniae*, streptokoky skupiny A, B, C a G. Cefalosporíny 3. generácie majú široké spektrum účinnosti, sú stabilné proti beta-laktamáze, vyznačujú sa vysokou bezpečnosťou.

Ak ide o makrolidy (napr. klaritromycín, azitromycín), ich výhodou je, že pri citlivých kmeňoch účinkujú aj na betalaktamázu produkujúcu baktérie, nevýhodou je, že sú bakteriostatické, rezistencia pneumokokov je značná – v súčasnosti je takmer polovica kmeňov rezistentných. Indikujú sa pri typických baktériách (mykoplazmy, chlamýdie) a pri deťoch s alergiou na penicilín a skríženú alergiu na cefalosporíny.

### LIEČBA AKÚTNEJ TONZILITÍDY

Tonzilidída sa lieči podľa etiológie. Klasickú bakteriálnu tonzilitídu treba liečiť antibiotikami. Ak sa preukáže, že etiologickým agensom je *Streptococcus pyogenes*, indikuje sa penicilín, pri alergii cefalosporíny (keď nie je prítomná skrížená alergická reakcia na cefalosporíny). Pri infekčnej mononukleóze sa odporúčajú aminopenicilíny. Ak je vyvolávateľom *Haemophilus influenzae* alebo *Moraxella catarrhalis*, indikuje sa liečba cefalosporínmi – sú baktericídne, účinné na anaeróbne baktérie (prevencia vzniku abscesu), a sú bezpečné.

### ZÁVER

U pacientov s akútnym infekčným ochorením horných dýchacích ciest treba zvážiť, či sú dostatočné dôvody na antibiotickú liečbu. Vírusové infekcie antibiotikami neliečime, nie je na to dôvod, a okrem toho tým bránime narastaniu rezistencie na antibiotiká. Ak sa indikuje liečba antibiotikami, v súčasnosti sú výhodnou skupinou cefalosporíny 2. a 3. generácie, ktoré sú baktericídne a účinné pri najčastejších bakteriálnych agensoch, ktoré spôsobujú bakteriálne zápaly horných dýchacích ciest. Stanovenie vyvolávajúceho agens a citlivosti na antibiotiká je vždy výhodou a zvyšuje šancu na úspešnosť liečby.

### LITERATÚRA U AUTOROV.

## POZVÁNKA

- Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch za spoluúčasti vzdelávacieho grantu
- Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.

Vás pozývajú na podujatie

# NOVÉ TRENDY V ANTIBIOTICKEJ TERAPII

SACCME pridelila podujatiu 2 kredity

Podujatia sa uskutočnia

- 5.11.2012 o 16:00 v hoteli Aston v Bratislave
- 6.11.2012 o 16:00 v hoteli Dubná Skala v Žiline
- 7.11.2012 o 16:00 v hoteli Arcade v Banskej Bystrici
- 8.11.2012 o 16:00 v hoteli Gloria Palace v Košiciach

Vašu účasť prosím potvrdte  
Lucii Filipovej

- mailom: l.filipova@richterg.sk
- telefonicky: 0917 422 291

# JEDINEČNÁ – NETRADIČNÁ – ORIGINÁLNA

Spracované redakciou na základe tlačovej správy

## NOVÁ KNIHA + CD

Dňa 7. 9. 2012 sme sa zúčastnili tlačovej konferencie pri príležitosti krstu knihy s CD našej kolegyne MUDr. Eleny Ďurišovej „Bolesti chrbtice, kĺbov, kostí a...“

... bolesti pri reumatoidnej artritíde  
... bolesti pri osteoartróze  
... bolesti chrbtice pri sterilite  
... bolesti chrbtice pri inkontinencii  
... bolesti chrbtice, kĺbov, kostí pri osteoporóze.

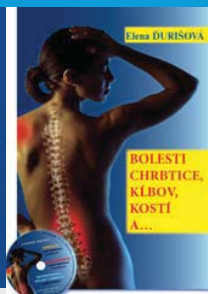


Foto z krstu – autorka prim. MUDr. Elena Ďurišová pri podpise knihy

Kniha je určená tak všetkým zdravotníkom, ktorí sa v dennej praxi stretávajú s riešením bolesti pohybového aparátu, ako aj študentom medicíny a študentom nelekárskych zdravotníckych odborov. Navyiac je napísaná formou, aby aj pacienti- pomocou výkladového slovníka mohli získať zrozumiteľné a komplexné informácie o svojom ochorení. Publikácia s CD sa takto stáva novou edukačnou zdravotnou pomôckou pre pacientov, čo umožní zvýšiť starostlivosť o ich vlastný zdravotný stav a priebeh choroby.

Okrem podrobných informácií o ochoreniach pohybového aparátu uvádza i rady o ich komplexnej liečbe vrátane špeciálnych vyšetrení a cvičení (drobných kĺbov rúk, pliec, kolien a bedier – aj po totálnej endoprotéze), zásady Školy chrbta a špeciálne cvičebné zostavy i s nahratým CD (sterilita- podľa Mojžišovej, panové dno-Lúčky, bolesti chrbtice a osteoporóza - podľa Ďurišovej).

Publikácia je prínosom pre všetkých, ktorí bolesti majú, alebo im chcú predchádzať. Je dôležité vedieť, ako si so svojimi ťažkosťami poradiť aj v domácom prostredí, a tým zvýšiť kvalitu svojho života.

Publikácia sa venuje ochoreniam pohybového aparátu (zápalovým, degeneratívnym, metabolickým, mimokĺbovému reumatizmu...). Popisuje možnosti komplexného riešenia bolesti v oblasti chrbtice aj periférnych kĺbov.

V úvode rozoberá problematiku **reumatoidnej artritídy, artrózy (v oblasti bedra- koxartrózy, kolena- gonartrózy, pleca- omartrózy, chrbtice- spondyartrózy, drobných zhybov rúk a nôh...)**, ochorenia šliach, svalov, väzov...Na začiatku kapitoly je vždy popísaná charakteristika ochorenia, jeho diagnostika a komplexná liečba, na záver každej kapitoly je uvedené špeciálne cvičenie. Keďže pribúdajú ochorenia kĺbov- ako napr. koxartróza, gonartróza..., ktoré vyúsťia až do nutnosti operačného riešenia, kniha uvádza i cvičenia po totálnej endoprotéze bedra, kolena, cvičenia po operácii pliec, kĺbov rúk a podobne.

Popisuje sa, že 80 % všetkých bolesti spôsobuje svalová bolesť. Je známe, že dlho pôsobiace funkčné poruchy v oblasti chrbtice dávajú predpoklad vzájomného reflexného pôsobenia svalov a vnútorných orgánov. Preto správnou pohybovou aktivitou môžeme ovplyvniť i funkciu orgánov pohlavno-močového traktu. Tieto nad-

väznosti sa môžu vyskytnúť napr. pri **sterilitate**, ktorej príčiny a liečba je popisovaná v druhej časti publikácie. Súčasťou kapitoly je i modifikovaná cvičebná zostava podľa Mojžišovej, ktorou možno upraviť svalovú nerovnováhu v panvovej oblasti, nesprávny sklon panvy, a tým aj polohu vnútorných orgánov, zintenzívniť prekrvenie orgánov malej panvy (vajecníky, maternicu) a zlepšiť ich funkciu.

Štvrtá kapitola sa venuje **inkontinencii**- nechcenému unikaniu moču, ktorá trápí 30-50 % žien. Uvádza jednotlivé jej typy a komplexné možnosti liečby. Popisuje rôzne lieky a špeciálne cvičenie panvového dna „Lúčky“ zameraného na zlepšenie stavu zvieračov, sklonu močového mechúra a močovej trubice, aby posilnené svaly boli dostatočnou oporou, a najmä pri námahe nedochádzalo k mimovoľnému unikaniu moču.

Piata časť knihy podrobne spracováva problematiku **osteoporózy**- rednutia kostí, ktoré je závažným civilizačným ochorením spojeným s bolesťami a rizikom zlomeniny i po minimálnom úraze (hlavne v oblasti stavcov chrbtice, krčka stehrovej kosti, zápästí).

Výskyt ochorenia na Slovensku sa odhaduje na 8 % obyvateľstva a je predpokladom nárastu počtu pacientov s osteoporózou i počtu zlomenín na podklade rednutia kostí so závažnými zdravotnými, sociálnymi a ekonomickými dopadmi.

Je veľmi dôležité včas diagnostikovať skupinu rizikových osôb a následne komplexne správne liečiť, aby sme komplikáciám – zlomeninám predišli. Súčasťou knihy je i **špeciálna zostava cvičení podľa Ďurišovej**, ktorá upravením svalovej nerovnováhy znižuje bolesť v oblasti pohybového aparátu a zároveň zlepšuje kostné parametre.

Kapitola ďalej uvádza dýchacie a stabilizačné cvičenia, cvičenia AGR – antigravitačnej relaxácie podľa Zbojana, informácie o protetikých pomôckach i **zásady Školy chrbta**, pomocou ktorých sa pacient naučí, ako sa má k svojej chrbtici správať, ako ju má správne zatažovať pri bežných denných činnostiach. Tieto všetky opatrenia prispievajú k zlepšeniu stability a koordinácie, ktoré sú dôležitou súčasťou prevencie pádov.

Je však dôležité pacienta nielen naučiť jednotlivé cviky správne vykonávať, ale ho aj motivovať k trvalej fyzickej aktivite v domácom prostredí. K tomuto prispieva i nahraté CD s jednotlivými cvičebnými zostavami.

## Nahraté CD obsahuje cvičenia:

1. sterilita
  - podľa Mojžišovej (modifikácia),
2. inkontinencia
  - cvičebná zostava „Lúčky“
3. osteoporóza, bolesť chrbtice
  - podľa Ďurišovej.

Jedna cvičebná zostava môže byť pre vás jednotlivá. Aj z tohto hľadiska by bolo ideálne (po zvládnutí jednotlivých cvikov) v priebehu týždňa odcvičiť všetky tri uvedené zostavy v tejto publikácii. Napr. v pondelok zostava podľa Ďurišovej vám pomôže upraviť celkovo svalovú nerovnováhu, predchádzať bolesti chrbtice a rednutiu kostí, v stredu cvičenie panvového dna vámlepší činnosť vnútorných orgánov, zostava podľa Mojžišovej (len vybrané cviky schválené lekárom FBLR) odcvičená v piatok vám uvoľní najmä hrudnú a driekovú chrbticu, ktorú ste si v priebehu týždňa preťažili.

Striedanie zostáv je zárukou udržania zdravého tela aj krásnej postavy. Všetky zostavy sa môžete správne naučiť cvičiť v Reumatologicko-rehabilitačnom centre Hlohovec, Pribinova 56, tel. 033 73 01 820. [www.rrc.sk](http://www.rrc.sk)

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

# FYTOTERAPIA BENÍGNEJ HYPERPLÁZIE PROSTATY

PharmDr. Vladimír Végh

Odborná redakcia Edukafarm, Bratislava

**Výskyt benígnej hyperplázie prostaty sa s predlžujúcim vekom mužov stále zvyšuje. Ide síce o nezhubné ochorenie, ktoré však zároveň výrazne ovplyvňuje kvalitu života mužov. Často ide o veľmi citlivý problém a mnoho mužov sa snaží riešiť prevenciu a liečbu v prvotných štádiách individuálne. Jedinými voľne predajnými prípravkami sú v tomto prípade fytopreparáty.**

Je dôležité podotknúť, že etiopatogenéza benígnej hyperplázie prostaty je pomerne zložitá, faktory jej vzniku a rozvoja sú heterogénne, a preto ani liečebné prístupy neznamenajú vždy konštantnú terapeutickú odozvu.

Medikamentózna liečba je terapeutickou alternatívou najmä u kliniky stredne závažných subjektívnych ťažkostí alebo u mužov, u ktorých by bola chirurgická liečba z rôznych medicínskych dôvodov predčasná alebo priveľmi riziková. Štandardná chemoterapia sa zameriava buď na ovplyvnenie funkčných príznakov prietoku moču ( $\alpha$ -adrenergne blokátory - tamsulosín, doxazosín a pod.), alebo na zníženie celkovej hmoty prostaty hormonálnou cestou (inhibítory 5- $\alpha$ -reduktázy - finasterid, dutasterid). Pretože mechanizmu účinku jednotlivých skupín liečiv sú izolované, s výhodou možno používať ich kombináciu, vďaka čomu sa odstraňuje dynamická (napätie hladkého svalstva močovoúdu) i statická zložka (objem prostaty) problému s močením.<sup>1</sup> Určitou nevýhodou chemoterapie sú rôzne nežiaduce účinky, ovplyvňujúce sexuálny život alebo plynúce z adrenergnej blokády.

Charakteristickou vlastnosťou prípravkov rastlinného pôvodu je ich komplexné zloženie, vedúce ku komplexnému pôsobeniu: terapeutické účinky obsahových látok zahŕňajú protizápalové, dezinfekčné a anti-edematózne účinky, ovplyvnenie väzby androgénov na celulózne receptory a vplyv na konverziu testosterónu (inhibíciou 5- $\alpha$ -reduktázy). Predpokladajú sa aj ďalšie, paralelne prebiehajúce mechanizmy účinku, ktoré zahŕňajú inhibíciu syntézy proteínu viažuceho v sére androgény (sex-hormon binding ) rastových faktorov (fibroblastový rastový faktor FGF, epidermálny rastový faktor EGF či transformujúce rastové faktory TGF- $\alpha$  a TGF- $\beta$ ), interferenciu so syntézou prostaglandínov v prostate, antiestrogénny účinok daný blokovaním aromatázy, či mierny cytotoxický účinok na hyperplastické bunky prostaty.

Hlavnou výhodou fytotherapeutík je veľmi dobrá znášateľnosť a minimum nežiaducich účinkov. K najčastejšie využívaným fytofarmakám patria extrakty *Serenoa repens*, *Urtica dioica*, *Pygeum africanum*, *Cucurbita pepo*, *Epilobium parviflorum*, *Populus tremula*, *Arctostaphylos uva-ursi*, *Hypoxis rooperi* a ďalšie liečivé rastliny. V liečivých prípravkoch sa najčastejšie používajú nižšie uvedené rastlinné extrakty.

## SERENOA REPENS (SAW PALMETTO)

Plody tejto drobnej palmy sú v súčasnosti jednoznačne najčastejšie využívaným rastlinným prostriedkom pri riešení príznakov benígnej hyperplázie prostaty. V mnohých krajinách patria medzi prípravky prvej voľby pri počiatočných príznakoch BPH. Sušený plod *Serenoa repens* obsahuje rôzne steroidové zložky s andriandrogénnou a estrogénnou aktivitou. Vo všetkých prípadoch je dôležitá štandardizácia získavaných extraktov, ktorá zaručuje štandardnú klinickú odozvu.

Presný mechanizmus pôsobenia extraktu nie je známy. Predpokladá sa však, že steroidová frakcia inhibíciou 5  $\alpha$ -reduktázy znižuje konverziu testosterónu na dihydrotestosterón, ktorý významne prispieva k proliferácii prostatických tkanív. Medzi ďalšie možné mechanizmy inhibície hypertrofie prostaty patrí blokáda väzby prolaktínu k špecifickým receptorom, oslabenie zápalových procesov inhibíciou lipooxygenázy, inhibícia proliferácie epiteliálnych buniek a protiedémový účinok.<sup>2</sup>

Extrakt *Serenoa repens* využíva mnoho registrovaných liečivých prípravkov i výživových doplnkov, uvádzaný je aj v aktuálnych odporúčaniach Európskej urologickej asociácie.<sup>3</sup> Existuje preto veľké množstvo skúseností, či už z klinických štúdií, alebo empirickej praxe. Kvalita zaznamenaných štúdií je však často veľmi rôzna, a nie vždy spĺňajú metodologické požiadavky evidence-based medicine. Názorne to možno ilustrovať na súhrnnom meta-analytickom hodnotení britskej Cochranovej knižnice: kým v roku 2002 metaanalýza presvedčivo potvrdila mierne až stredné zlepšenie príznakov BPH,<sup>4</sup> aktualizácia z roku 2012 už toto presvedčivé pôsobenie nepotvrdila.<sup>5</sup>

Pre klinickú prax sa zdá byť zaujímavé potencovanie účinku extraktu *Serenoa repens* antioxidantmi, ako sú napr. lykopen alebo selén.<sup>6</sup> Viacerí výrobcovia sa preto snažia na trh priviesť kombinované prípravky.

## URTICA DIOICA (PRŔHLAVA DVOJDOMÁ)

Vňať a koreň prhlavy dvojdomej je v Európe tradičným urologikom (diuretický a mierne dezinfekčný účinok). Zaujímavé účinky sa však prejavujú aj pri problémoch spôsobených BPH. Extrakt z koreňa prispieva k zastaveniu množenia buniek prostatických tkanív a pôsobí zrejme podobným mechanizmom ako extrakt *Serenoa repens*. Klinický účinok je opäť dokumentovaný radom klinických štúdií, pretože okrem tradičných doplnkov stravy alebo rastlinných drog je dostupný aj vo forme registrovaných liečivých prípravkov.<sup>7,8</sup>

## LITERATÚRA

- Shrivastava A, Gupta VB. Various treatment options for benign prostatic hyperplasia: A current update. *J Midlife Health*. 2012;3(1):10-9.
- Geavlete P, Multescu R, Geavlete B. *Serenoa repens* extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol*. 2011;3(4):193-8
- Oelke, M., Bachmann, A., Descalcaud, A., Emberton, M., Gravas, S., Michel, M.C. et al. (2011) Guidelines on the treatment of non-neurogenic male LUTS. EAU online Guidelines. Dostupné: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/12\\_Male\\_LUTS.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS.pdf).
- Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD001423.
- MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2012;109(12):1756-61
- Altavilla D, Bitto A, Polito F, Irrera N, Marini H, Arena S, Favilla V, Squadrito F, Morgia G, Minutoli L.J The combination of *Serenoa repens*, selenium and lycopene is more effective than *Serenoa repens* alone to prevent hormone dependent prostatic growth. *Urol*. 2011;186(4):1524-9.
- Schneider T, Rübber H. Stinging nettle root extract (Bazoton-uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study after 12 months *Urologe A*. 2004;43(3):302-6.
- LoPATkin N, Sivkov A, Schläpke S, Funk P, Medvedev A, Engelmann U. Efficacy and safety of a combination of Sabal and Urtica extract in lower urinary tract symptoms--long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(4):1137-46.



# Prostenal® PERFECT COMPLEX

*Serenoae extractum,  
Urticae dioicae extractum, lycopenum*



## ÚVOD

Väčšina mužov vo vyššom veku je postihnutá uzlovitým zväčšením prostatického tkaniva, ktorý sa označuje ako benígna hyperplázia prostaty (BHP). Pri rozvoji BHP má dôležitú úlohu 5- $\alpha$ -dihydrotestosterón (DHT), androgénny netabolit, ktorý vzniká z testosterónu v tkanive prostaty za prítomnosti enzýmu 5- $\alpha$ -reduktázy. So stúpajúcim vekom u mužov klesá koncentrácia androgénov a koncentrácia estrogénov relatívne vzrastá. Estrogény aktivujú receptory pre DHT v tkanive prostaty, podporujú tak interakciu s DHT a umožňujú rast prostaty. Hyperplázia prostatického tkaniva je príčinou dvoch druhov príznakov. Stahovanie uretry vedie k tzv. obštrukčným príznakom (oslabený, prerušovaný prúd moču) a nedokonalému vyprázdňovaniu močového mechúra. Tlakom zväčšenej prostaty na močový mechúr vznikajú tzv. iritačné príznaky (imperatívne nútenie na močenie, polakizúria a nyktúria). Podľa miery progresie ochorenia sa rozoznávajú štyri štádiá BHP. Terapiu BHP možno rozdeliť do dvoch skupín. Pri závažných štádiách sa používajú chirurgické výkony, pri menej závažných štádiách BHP sa používa farmakoterapia. Okrem  $\alpha$ -1-blokátorov a inhibítorov 5- $\alpha$ -reduktázy sa pri liečbe BHP používajú i extrakty z niektorých rastlín. Výhodou fytotherapeutík je minimum nežiaducich účinkov. Medzi osvedčené fytotherapeutiká patria extrakty z liečivých rastlín *Serenoa repens* a *Urtica dioica*. Na našom trhu je okrem iného dostupný prípravok Prostenal® PERFECT COMPLEX, ktorý obsahuje v klinicky overených dávkach oba uvedené extrakty v kombinácii s lykopénom (výrobca označuje túto kombináciu ako PERFECT COMPLEX). Vyrába spoločnosť Walmark a.s.

## CHARAKTERISTIKA

Tento výživový doplnok obsahuje extrakty z plodov palmičky – Saw Palmetto (*Serenoa repens*) a korene prhlavy dvojdomej (*Urtica dioica*) a lykopén. Jednotlivé zložky prípravku sa svojím pôsobením vhodne dopĺňajú. Štandardizovaný extrakt z plodov *Serenoa repens* obsahuje prevažne voľné i esterifikované masné kyseliny, tiež niektoré steroly (beta-sitosterol). Účinok extraktu spočíva v inhibícii enzýmu 5- $\alpha$ -reduktázy, ktorý katalyzuje premenu testosterónu na DHT, a to až 50 %.<sup>1</sup> Extraktu sa pripisujú aj protizápalové a imunomodulačné účinky. Extrakt z koreňa *Urtica dioica* prispieva k zastaveniu množenia buniek prostatického tkaniva, pôsobí podobným mechanizmom ako extrakt zo *Serenoa repens* a podstatne zvyšuje jeho účinok. Oba rastlinné extrakty prípravok obsahuje v klinicky overených dávkach.<sup>2</sup> Lykopén je silným antioxidantom. Jeho zvýšený príjem sa odporúča pri riziku vzniku karcinómu prostaty.<sup>3</sup> Prípravok Prostenal® PERFECT COMPLEX prispieva ku zlepšeniu symptomatológie pri BHP.

## KLINICKÁ ŠTÚDIA

Účinnosť a bezpečnosť kombinácie extraktu zo *Serenoa repens* s extraktom z *Urtica dioica* pri liečbe raných štádií BHP sa opakovane preverila.<sup>4,5</sup> V randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepanej klinickej štúdii sa účinnosť kombinácie extraktov zo *Serenoa repens* a *Urtica dioica* na symptomatológiu BHP porovnávala s účinnosťou inhibítorov 5- $\alpha$ -reduktázy finasteridu. Zároveň sa hodnotila znášanlivosť terapie a vplyv iniciálneho objemu prostaty na účinnosť liečby. Do štúdie sa zapojilo 431 pacien-

tov s BHP v štádiu I a II. Pacientom sa podávala počas 48 týždňov 2-krát denne fixná kombinácia výťažkov zo *Serenoa repens* (160 mg) a *Urtica dioica* (120 mg) alebo finasterid s dávkou 5 mg. Súbor bol rozdelený podľa ultrasonograficky zisteného objemu prostaty (40 ml alebo menej a viac ako 40 ml). Výsledky štúdie ukázali ekvivalentnú účinnosť oboch typov liečby. Priemerný maximálny prietok moču (hlavný sledovaný parameter štúdie) sa po 24. týždňoch liečby zvýšil pri fytoterapii aj pri finasteride, rozdiel medzi skupinami nebol štatisticky významný (priemerné hodnoty prietoku sa zvyšovali postupne do 24. týždňa liečby, potom zostával priemerný maximálny prietok moču do konca štúdia stabilný). K zlepšeniu prietoku moču došlo pri oboch typoch liečby, a to v podskupinách pacientov s malou prostatou, ako aj v podskupine s väčšou prostatou. Pokiaľ ide o ďalší sledovaný parameter – zmiernenie príznakov BHP – k zlepšeniu došlo pri oboch typoch liečby, pričom rozdiel medzi obidvomi skupinami nebol štatisticky významný. Analýza podskupín preukázala nepatrne lepší výsledok v znížení príznakov u pacientov s väčším objemom prostaty (nad 40 ml), ale ku zlepšeniu dochádzalo i v podskupine s menšou prostatou. Analýza bezpečnosti preukázala, že v skupine liečenej finasteridom boli nežiaduce účinky častejšie ako u pacientov, ktorí boli liečení fytoterapiou. Výsledky štúdie ukázali, že účinnosť uvedených rastlinných extraktov a finasteridu sa štatisticky neodlišuje a nesúvisí s objemom prostaty. Znášanlivosť kombinácie extraktov *Serenoa repens* a *Urtica dioica* bola lepšia ako pri finasteride.

## NEŽIADUCE ÚČINKY, KONTRAINDIKÁCIE

Prípravok sa obvyčajne veľmi dobre znáša. Kontraindikáciou je známa precitlivosť na niektorú zo zložiek prípravku.

## DÁVKOVANIE A SPÔSOB UŽÍVANIA

1 – 2 tabletky denne (súčasne alebo rozdelené na 2 dávky), počas jedla alebo po jedle, dostatočne zapiť, dlhodobo. Priaznivé účinky možno očakávať o 3 – 6 týždňov.

## ZLOŽENIE PRÍPRAVKU PPROSTENAL® PERFECT COMPLEX

1 tabletky obsahuje:	
<i>Serenoa repens</i> (Saw palmetto)	extrakt 160 mg
<i>Urtica dioica</i> (Prhlava dvojdomá)	extrakt 120 mg
<i>Lycopene</i> (Lykopén)	3 mg

## LITERATÚRA

- Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review. JAMA 1998; 280:1604.
- Sökkeland J. Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. BJU Int 2000;86:439-442.
- Ciovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. Exp Biol Med (Maywood). 2002;227:852-859.
- Koch E, Biber A. Pharmakologisch Wirkungen von Sabal- und Urtikaextrakter als Grundlage für eine rationale medikamentöse Therapie der benignen Prostatahyperplasie. Urologie (B) 1994;34:90-95.
- Metzker H, Kieser M, Hölscher U. Wirksamkeit eines Sabal-Urtica-Kombinationspräparates bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Urologie (B) 1996;36:292-300

# LYRICA® ...

## ... pre komplexný manažment neuropatickej bolesti



www.bezbolesti.sk

- **Rýchly nástup účinku**  
- významná redukcia bolesti počas 2-7 dní vs. placebo<sup>1,2</sup>
- **Výhodný bezpečnostný profil**  
aj tolerabilita<sup>4</sup>
- **Zlepšenie kvality života pacienta<sup>3</sup>**

#### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**LYRICA 75 mg tvrdé kapsuly, LYRICA 150 mg tvrdé kapsuly, LYRICA 300 mg tvrdé kapsuly.** Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg, 150 mg alebo 300 mg pregabalínu. **Indikácie:** Neuropatická bolesť: Liečba periférnej a centrálnej neuropatickej bolesti u dospelých. Epilepsia: Prídavná liečba u dospelých s parciálnymi záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie. Generalizovaná úzkostná porucha: Liečba generalizovanej úzkostnej poruchy (GAD = Generalised Anxiety Disorder) u dospelých. **Dávkovanie:** Rozsah dávkovania je 150 až 600 mg denne, podáva sa rozdelené v dvoch alebo troch dávkach. **Neuropatická bolesť:** 1. deň: 150 mg denne, ak je to potrebné, po 3 až 7 dňoch možno dávku zvýšiť na 300 mg denne a po ďalšom 7-dňovom intervale až na maximálnu dávku 600 mg denne. **Epilepsia:** 1. deň: 150 mg denne, ak je to potrebné, po 7 dňoch možno dávku zvýšiť na 300 mg denne a po ďalšom 7-dňovom intervale až na maximálnu dávku 600 mg. **Generalizovaná úzkostná porucha:** 1. deň: 150 mg denne, ak je to potrebné, po 1 týždni možno zvýšiť dávku na 300 mg denne, po ďalšom týždni na 450 mg, maximálnu dennú dávku 600 mg možno dosiahnuť až po ďalšom týždni. Ak sa musí liečba pregabalínom prerušiť, odporúča sa, aby sa to urobilo postupne počas minimálne 1 týždňa. U pacientov s poškodenou funkciou obličiek sa dávka musí znižovať individuálne podľa klirensu kreatinínu. Lyrica sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov a adolescentov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. Starší pacienti (nad 65 rokov) môžu vyžadovať zníženie dávky z dôvodu zníženej renálnej funkcie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** U niektorých diabetických pacientov môže byť potrebné upraviť hypoglykemickú liečbu. Boli zaznamenané hlásenia o reakciách z precitlivosti vrátane prípadov angioedému. Liečba pregabalínom sa musí okamžite ukončiť, ak sa vyskytnú príznaky angioedému. Liečba pregabalínom sa dáva do súvisu so závratom a somnolenciou. Boli hlásené nežiaduce reakcie na zrak, vrátane straty zraku, rozmazaného videnia, mnohí boli prechodní. Po ukončení liečby pregabalínom boli u niektorých pacientov pozorované abstinenčné príznaky. Úvážajúc sa nasledujúce účinky: insomniá, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chripkový syndróm, nervozita, depresia, bolesť, potenie a závrat. Počas užívania pregabalínu alebo krátko po ukončení liečby pregabalínom sa môžu vyskytnúť kŕče vrátane epileptických záchvatov a záchvatov typu grand mal. Boli hlásené prípady kongestívneho srdcového zlyhávania najčastejšie u starších pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami počas liečby pregabalínom na neuropatickú indikáciu. Pri liečbe centrálnej neuropatickej bolesti v dôsledku poškodenia miechy sa zaznamenal zvýšený výskyt nežiaducich reakcií všeobecne, nežiaducich reakcií centrálnej nervovej sústavy a zvlášť somnolencie. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady týkajúce sa zhoršenej funkcie dolného tráviaceho traktu, keď sa pregabalín podával spolu s liekmi, ktoré môžu spôsobovať obštrukciu, ako sú napr. opioidné analgetiká. Keď sa bude pregabalín užívať v kombinácii s opioidmi, môžu sa zvýšiť opatrenia na predchádzanie obštrukcií (zvlášť u žien a starších pacientov). Boli hlásené prípady nadmerného užívania liekov. Treba byť opatrný u pacientov s anamnézou nadmerného užívania drog. Boli hlásené prípady encefalopatie, hlavne u pacientov s pridruženými stavmi, ktoré môžu vyvolať encefalopatiu. Pacienti so zriedkavými dedičnými vrodenými poruchami galaktózovej intolerancie, lapačským deficitom laktázy alebo glukózo-

galaktózovou malabsorpciou, nesmú tento liek užívať. Metaanalýza štúdií s antiepileptikami ukázala zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania, pacienti majú byť sledovaní kvôli znakom samovražedných myšlienok a správania. **Interakcie:** nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné farmakokinetické interakcie medzi pregabalínom a fenytoínom, karbamazepínom, kyselinou valproovou, lamotrigínom, gabapentínom, lorazepamom, oxycodónom alebo etanolom. Pri užívaní s perorálnymi kontraceptívami moresterónom a/alebo etinylestradiolom nemá vplyv na ich farmakokinetiku. Pregabalín môže zosilňovať účinky etanolu a lorazepamu. Po uvedení lieku na trh existujú hlásenia o respiračnom zlyhaní a kóme u pacientov užívajúcich pregabalín a iné lieky utlmujúce CNS. **Gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pregabalínu u gravidných žien. Lyrica sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Počas liečby pregabalínom sa dojenie neodporúča. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** LYRICA môže vyvolať závraty a ospalosť, a preto môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: závraty, somnolencia. Časté: zvýšená chuť do jedla, euforická nálada, zmätenosť, pokles libida, inabilita, dezorientácia, insomniá, ataxia, porucha koordinácie, tremor, dyzartria, poruchy pamäti, porucha koncentrácie, parestézia, sedácia, porucha rovnováhy, letargia, bolesť hlavy, zahmlené videnie, diplopia, vertigo, sucho v ústach, obštrukcia, vracanie, flatulencia, erektilná dysfunkcia, únava, periférny edém, pocit opitosti, edém, abnormálna chôdza, zvýšená hmotnosť. Menej časté: Nazofaryngitída, anorexia, hypoglykémia, halucinácie, panický atak, nepokoj, agitovanosť, depresia, depresívna nálada, kolísanie nálady, depersonalizácia, ťažkosť s vyhľadávaním slov, abnormálne sny, vzostup libida, anorgazmia, apatia, synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, strata chuti, dyskinéza, posturálne závraty, intenzívny tremor, nystagmus, kognitívne poruchy, porucha reči, hyporeflexia, hypotenzia, amnézia, hyperestézia, pocit pálenia, poruchy videnia, opuch očí, defekty v zornom poli, zníženie zrakových ostrotí, bolesti oka, astenopia, suché oči, zvýšená laktinácia, hyperreflexia, tachykardia, AV blokáda 1. stupňa, sčervenanie, návraty horúčavy, hypertenzia, hypertenzia, dyspnoe, suchý nos, abdominálna distenzia, gastroezofageálna refluxová choroba, zvýšená salivácia, znížená citlivosť v ústach, papulózny exantém, hyperhidróza, svalové zŕskavky, opuch kĺbov, svalové kŕče, myalgia, artralgia, bolesti chrbta, bolesti v končatinách, svalová stuhnutosť, močová inkontinencia, dyzúria, oneskorená ejakulácia, sexuálna dysfunkcia, padanie, pocit napätia na hrudníku, asténiá, smäd, bolesť, abnormálny pocit, triačka, zvýšená kreatinínofosfokonzia v krvi, zvýšené ALT, AST v krvi, trombocytopenia. Frekvencia nie je známa: agresivita, nevoľnosť, kŕče, strata vedomia, mentálne poškodenie, kŕče, nevoľnosť, strata zraku, keratitída, kongestívne srdcové zlyhávania, predĺženie QT, pľúcny edém, opuchnutý jazyk, hnačka, nauzea, Stevensov-Johnsonov syndróm, pruritus, retencia moču, edém tváre, gynecomastia. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Balenie dostupné v SR: 56 kapsúl v blisteroch.** Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum revízie textu:** Február 2012. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe IVA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel: +421-2-3355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného ŠÚKL 24.1.2012.**

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

SK 12 - Z21



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

**LYRICA®**  
PREGABALIN

Rýchly nástup, nepretržitá kontrola

# BOLEŠŤ – FARMAKOLOGICKÝ POHĽAD NA LIEČBU NEUROPATICKEJ A CHRONICKEJ BOLESTI SO ZAMERANÍM NA ANTIKONVULZÍVA, OPIOIDY A KAPSAICÍN

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakológie 2. a 3. LF UK, Praha

*Neuropatická bolest' (t.j. bolest' generovaná nervovým systémom) rôzneho pôvodu sa môže viac-menej úspešne liečiť opioidmi, prípadne ich kombináciou s adjuvatnými analgetikami.*

Mechanizmus účinkov antikonvulzív je všeobecne značne rozdielny. Popri stimulácii gabaergného systému, na jednej strane, a inhibícii excitčných aminokyselín (t.j. aspartát a glutamát), na druhej strane, má významnú úlohu ovplyvňovanie iontových kanálov (najmä pre ióny  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  a  $\text{Mg}^{++}$ ). Podobne ako pri tricyklických antidepresívach sa odporúča začínať liečbu najnižšou dávkou a tú postupne titrovať, a to pri plazmatických hladinách liečiva.

Antikonvulzívom voľby pri neuralgii trigeminu je najčastejšie karbamazepín (naopak, veľmi málo účinný je pri postherpetickej neuralgii), ktorého účinok spočíva najmä v blokáde sodíkových kanálov s následnou stabilizáciou hyperexcitovanej membrány a v zníženom uvoľňovaní excitačne pôsobiaceho glutamátu. Pri jeho užívaní sa však môžu objaviť nežiaduce účinky (najmä ospalosť, únava, ataxia, rozmazané videnie, diplopia alebo leukopénia a poruchy vodivosti srdca) a v prípade súčasného podávania iných liekov treba vziať do úvahy riziko liekových interakcií v dôsledku jeho stimulačného pôsobenia na cytochróm P450 (CAVE!), kombinácia s kumarínovými antikoagulantami a pod.)<sup>1</sup>.

Prostredníctvom blokády napäťovo riadených vápníkových kanálov na úrovni alfa-2-delta podjednotky pôsobí gabapentín a s 3–10-krát vyššou afinitou najmä pregabalín. Ten je u nás dostupný na liečbu periférnej, ako aj centrálnej neuropatickej bolesti. Gabapentín je určený len na liečbu periférnej neuropatickej bolesti<sup>1</sup>.

Z hľadiska pregabalínu pripomeňme aspoň najvýznamnejšie štúdie z hľadiska tlmenia neuropatickej bolesti. Pri diabetickej neuropatickej bolesti bolo jeho podávanie v dennej dávke 600 mg v porovnaní s placebo výrazne účinnejšie. Asi 50 % úľavu od bolesti zaznamenalo 46 % liečených pacientov touto dávkou (pri placebe len 30 %,  $p = 0,04$ ), počet pacientov, ktorých treba liečiť na dosiahnutie takej odpovede, bol stanovený na 6,3. U osôb, ktoré sa liečili pregabalínom, sa v porovnaní s placebo zistil aj priaznivý vplyv na kvalitu spánku alebo kvalitu života. Pregabalín sa veľmi dobre znášal, pričom pozorované nežiaduce účinky mali len miernu alebo stredne silnú intenzitu<sup>2</sup>. Recentne sa však spomína účinnosť pregabalínu v tejto indikácii v dávkovom rozpätí 75–600 mg/deň, keď po 1 mesiaci po zahájení liečby sa zmierni intenzita bolesti o 30–35 %, a to aj u pacientov, ktorí sú rezistentní na gabapentín<sup>3</sup>.

Perorálne podaný pregabalín v dennej dávke 150–600 mg rozdelený do dvoch alebo troch dávok, bol významnejšie účinný ako placebo aj pri postherpetickej neuralgii v dosiahnutí úľavy od bolesti a zároveň zlepšoval poruchu spánku navodených bolestí v najmenej 4 randomizovaných a dvojito zaslepených multicentrických štúdiách s dĺžkou trvania 4 až 13 mesiacov. Nástup účinku pregabalínu bol v porovnaní s placebo významne rýchlejší, pričom jeho medián sa pohyboval od 1,5 do 3,5 dňa (> 4 týždne pri placebe). Pregabalín v uvedenom dávkovacom rozpätí pacienti veľmi dobre znášali<sup>4</sup>. Tieto výsledky potvrdzujú už dávnejšiu účinnosť pregabalínu pri rovnakom dávkovaní, a to najmenej u polovici pacientov rezistentných na gabapentín<sup>5</sup>.

Podobne aj prínos opioidov jednoznačne prevažuje nad potenciálnymi rizikami nežiaducich účinkov (t.j. najmä nevoľnosť, zápcha, sedácia a vracanie) – hodnota NNH (t.j. Number Needed to Harm) pre ukončenie liečby je 16,7 (95 % CI: 1–100)<sup>6</sup>.

Otázka, či rôzne opioidy majú rozdielnu terapeutickú účinnosť pri

centrálnej alebo periférnej neuropatickej bolesti, však zostáva nezodpovedaná. V Eisenbergovej meta-analýze randomizovaných kontrolovaných štúdií, v ktorých sa opioidy podávali pri neuropatickej bolesti ne-nádorového pôvodu, sa nepodarilo preukázať, že spontánna centrálna neuropatická bolesť je menej rezpozívna k ich podávaniu ako periférna bolesť<sup>7</sup>.

V kontraste s touto meta-analýzou sa recentne poukazuje na ich vyššiu účinnosť skôr pri periférnej, ako centrálnej, neuropatickej bolesti<sup>8</sup>. Pripomeňme, že v tomto prípade sa pozorovalo zastropovanie ich účinku a aj fenomén dnes všeobecne označovaný ako opioidmi indukovaná hyperalgezia<sup>9</sup>.

Dominantný mechanizmus účinku opioidov spočíva v stimulácii opioidových receptorov, minoritnú úlohu má napr. ovplyvnenie spätného vychytávania neurotransmiterov sérotonínu a noradrenalínu (tramadol) alebo noradrenalínu samotného (tepentadol). S ohľadom na ich mechanizmus účinku, afinitu k opioidovým receptorom, a napokon aj vnútornú afinitu, otvára sa možnosť pre preferenčnú voľbu konkrétneho opioidu pri konkrétnom type bolesti. Neuropatická bolesť v tomto smere nie je výnimkou.

Európska federácia neurologických spoločností (EFNS) aktuálne opioidy odporúča ako druhú až tretiu liečebnú modalitu pri bolestivej diabetickej neuropatii, postherpetickej neuralgii a centrálnej neuropatickej bolesti<sup>10</sup>. Veľkosť počiatkovej dávky opioidu prirodzene závisí od aktuálneho stavu každého konkrétneho pacienta a od jeho farmakologickej anamnézy v zmysle doterajšieho užívania opioidov. Obvyklá iniciálna dávka sa však pohybuje od 10 do 15 mg morfínu, prípadne ekvipotentnej dávky iného analgetika každé 4 hodiny, alebo podľa potreby, pričom s odstupom 1. až 2. týždňov sa pacient prevádza na ekvianalgetickú dávku dlhodobšie pôsobiacich anodynov, ako je napr. transdermálny fentanyl, axykodón ER alebo morfín ER. Ak sa nedosiahne zodpovedajúca úroveň liečebnej odpovede, odporúča sa opioidové analgetikum postupne vysadiť a úplne nahradiť/prípadne vyskúšať kombináciu s adjuvantným analgetikom<sup>11</sup>.

Novinkou medzi opioidmi je silne pôsobiaci agonista tapentadol významujúci sa duálnym mechanizmom účinku. Okrem stimulácie opioidových receptorov pôsobí takisto ako inhibitor spätného vychytávania (re-uptake) noradrenalínu na descendných dráhach pre bolesť, pričom oba mechanizmy sa podieľajú na tlmení bolesti. Kým opioidový komponent je významnejší pri nociceptívnej bolesti, noradrenalinová zložka je významná najmä pri neuropatickej bolesti. Indikuje sa okrem akútnej bolesti práve pri liečbe silnej chronickej bolesti. Z hľadiska farmakokinetiky lieku je podstatné, že tapentadol nie je proliečivom (na rozdiel od stimulácie opioidových receptorov metabolitom tramadolu) a súčasne aj to, že nejde o racemát. Jeho účinnosť tak nezávisí od metabolickej aktivácie materskej látky a súčasne nemá ani žiadne aktívne metabolity. Vzhľadom na nízku väzbu na bielkoviny krvnej plazmy a na nezávislosť v rámci transformácie na systéme cytochrómu P450 má takisto nízky potenciál liekových interakcií.

V 12-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebo kontrolovanej klinickej štúdií s pacientmi s chronickou bolesťou bedrovej chrbtice tapentadol významne znižoval priemernú intenzitu bolesti



v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ). Súčasne jeho užívanie sprevádzal významne nižší výskyt nežiaducich účinkov, a to nielen v porovnaní s placebom, ale aj oxycodónom. V porovnaní s oxycodónom bol zaznamenaný aj nižší výskyt prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov i z iných dôvodov. Autori štúdie opisujú aj priaznivý vplyv tapentadolu na kvalitu života<sup>12</sup>. Terapeutická účinnosť sa preukázala aj v ďalšej štúdii 3. fázy u osôb s bolestivou osteoartrózou kolena alebo chronickou bolesťou chrbta. Z celkového počtu 1 117 osôb sa zistila porovnateľná účinnosť s oxycodónom, v porovnaní s ktorým poskytoval trochu väčšiu úľavu, avšak bez štatisticky významného rozdielu. Významne nižší bol však výskyt nežiaducich účinkov (nevoľnosť, vracanie, zápcha, pruritus)<sup>13</sup>. Z hľadiska neuropatickej bolesti je zaiste významná dvojito zaslepená 12-týždňová štúdia, v rámci ktorej sa pozorovalo zlepšenie v porovnaní s placebom u 53,6 % osôb, ktoré užívali tapentadol, kým pri placebe to bolo len 30 %<sup>14</sup>.

V liečbe chronickej bolesti, vrátane neuropatickej bolesti, má svoje uplatnenie aj kapsaicín. Ide o alkaloid izolovaný z chilli papričiek (rod *Capsicum*) agonisticky pôsobiaci na vanilloidové receptory TRPV-1. V štúdiu u myši, ktoré boli umelo zbavené tohto receptora, sa vôbec nerozvíjala termálna hyperalgezia po navodení zápalu. Kapsaicín je teda látka, ktorá arteficiálne navodzuje ich zníženie citlivosti, tzv. desenzitizáciu<sup>15</sup>. V ľudskom tele dokonca týmto mechanizmom zabraňuje pôsobeniu exogénne podaného glutamátu, ktorý prirodzene pôsobí ako neurotransmitter na dráhach bolesti<sup>16</sup>. Pravdepodobne znižuje aj množstvo substancie P v periférnych nervových zakončeniach a spôsobuje ich desenzitizáciu.

Dnes sa s ním stretávame v odporúčaných terapeutických postupoch na liečbu bolesti u osteoartritických pacientov<sup>17</sup>. Hodnota jeho NNT (t.j. číslo udávajúce počet pacientov, ktoré treba liečiť, aby aspoň u jedného pacienta klesla intenzita bolesti najmenej o 50 %) sa v prípade artrózy kĺbov ruky pohybuje okolo 3, pričom dĺžka štúdie, v ktorej sa preukázala účinnosť, bola 4 týždne<sup>18,19</sup> – doloženie účinnosti sa klasifikovalo ako Ia<sup>17</sup>.

V krajinách EÚ sa kapsaicín užíva aj na liečbu periférnej neuropatickej bolesti nediabetických pacientov, a to buď samostatne, alebo v kombinácii s ostatnými prípravkami. V USA má okrem toho schválenú indikáciu postherpetickéj neuralgie, pričom sa podáva vo forme náplasti. Jeho aplikácia má rýchly a trvalý ústup bolesti, a to dokonca aj pri neuropatickej bolesti u osôb HIV pozitívnych<sup>20,21</sup>. Ako najčastejší nežiaduci účinok sa popisujú lokálne páľivé pocity alebo erytém, ktoré však počas liečby odznejú.

## ZÁVER

Všeobecne platí, že liečba neuropatickej bolesti si vyžaduje komplexný prístup, ktorý spočíva jednak vo farmakoterapii a fyzioterapii, často sa však nezaobíde ani bez neuromodulácie či chirurgického riešenia. V kontexte farmakoterapie najdôležitejšiu úlohu okrem opioidov majú najmä adjuvantné analgetiká, hlavne antikonvulzíva a antidepresíva (predovšetkým tricyklické antidepresíva a predstavitelia skupiny inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu, SNRI), kapsaicín, NMDA antagonistov, alfa-2 agonistov, lokálnych anestetík a pod.

Pri chronickej bolesti, ktorá môže mať samozrejme aj neuropatický charakter, sa okrem toho stretávajú s využitím nesteroidových antiflogistík alebo často nedoceneným paracetamolom, ktorý sa často podáva v nedostačujúcich dávkach. Treba pripomenúť, že jeho mechanizmus účinku sa doteraz nepodarilo spoľahlivo objasniť. Hovorí sa tak o jeho pleiotropnom pôsobení na úrovni nielen blokady cyklooxygenáz, ale aj o modulácii endogénneho kanabinoidového systému, o interakcii s opioidovými receptormi a dôraz sa dáva na serotonergnú transmisiu na úrovni descendných dráh bolesti. Tieto vlastnosti potom predurčujú jeho možné využitie najmä pri chronickej bolesti, vrátane napr. osteoartritickéj bolesti, kde je aj súčasťou medzinárodne odporúčaných postupov (pozn. dosis therapeutica singula = 10-15 mg/kg t.hm.)<sup>22,23</sup>.

## LITERATÚRA

- Sliva J, Kozák J, Černý R. Farmakoterapie neuropatické bolesti Praha: Maxdorf, 2010.
- Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP, Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008; 12: 203-213.
- Chiechio S, Zammataro M, Caraci F et al. Pregabalin in the treatment of chronic pain: an overview. *Clin Drug Investig*. 2009; 29: 203-213.
- McKeage K, Keam SJ. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs Aging* 2009; 26: 883-892.
- van Seventer R, Feister HA, Young JP, Jr., Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr.Med Res.Opin.* 2006; 22: 375-384.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2006; 3: CD006146.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 3043-3052.
- Smith HS, Meek PD. Pain responsiveness to opioids: central versus peripheral neuropathic pain. *J Opioid.Manag.* 2011; 7: 391-400.
- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N.Engl.J Med.* 2003; 348: 1223-1232.
- Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 1113-1e88.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
- Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert.Opin.Pharmacother.* 2010; 11: 1787-1804.
- Wild JE, Grond S, Kuperwasser B et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract.* 2010; 10: 416-427.
- Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr.Med. Res.Opin.* 2011; 27: 151-162.
- Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? *Clin J Pain.* 2008; 24: 142-154.
- Arendt-Nielsen L, Svensson P, Sessle BJ, Cairns BE, Wang K. Interactions between glutamate and capsaicin in inducing muscle pain and sensitization in humans. *Eur J Pain.* 2008; 12: 661-670.
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann.Rheum.Dis.* 2009; 68: 8-17.
- Zhang WY, Li Wan PA. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46: 517-522.
- McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 1992; 19: 604-607.
- Peppin JF, Majors K, Webster LR, Simpson DM, Tobias JK, Vanhove GF. Tolerability of NGX-4010, a capsaicin 8% patch for peripheral neuropathic pain. *J.Pain Res.* 2011; 4: 385-392.
- Webster LR, Peppin JF, Murphy FT, Lu B, Tobias JK, Vanhove GF. Efficacy, safety, and tolerability of NGX-4010, capsaicin 8% patch, in an open-label study of patients with peripheral neuropathic pain. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 2011; 93: 187-197.
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann.Rheum.Dis.* 2007; 66: 377-388.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis.Cartilage.* 2007; 15: 981-1000.

# Otvára nový život bez bolesti



Pre trvalý úspech v manažmente bolesti

**PALEXIA®** retard  
Tapentadol

\* Kress HG: Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? Eur J Pain. 2010; 14(8):781-3.

## PALEXIA retard – skrátená informácia o lieku

**PALEXIA retard 50, 100, 150, 200, 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním (tapentadol)**

**Terapeutické indikácie:** Ťažká chronická bolesť u dospelých, ktorú primerane tlmia len opioidné analgetiká. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávkovací režim sa má určiť individuálne podľa závažnosti liečenej bolesti, predošlej skúsenosti s liečbou a možnosti sledovať pacienta. PALEXIA retard sa má užívať dvakrát denne, približne každých 12 hodín. PALEXIA retard sa kvôli zaisteniu predĺženého uvoľňovania má užívať vcelku, nemá sa deliť ani žuvať, a zapíť dostatočným množstvom tekutiny. PALEXIA retard sa môže užívať nezávisle od jedla.

**Začiatok liečby u pacientov neužívajúcich v súčasnosti opioidné analgetiká:** Pacienti majú začať liečbu s dávkou 50 mg tapentadolu dvakrát denne. **Začiatok liečby u pacientov v súčasnosti užívajúcich opioidné analgetiká:** Pri prechode z opioidov na PALEXIU retard a výbere počiatočnej dávky sa má vziať do úvahy povaha predošlého lieku, jeho podávanie a jeho priemerná denná dávka. Vyššie dávky PALEXIE retard sa môžu vyžadovať u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy, v porovnaní s pacientami, ktorí neužívajú opioidy pred začatím užívania PALEXIE retard. **Titrácia a udržiavacia liečba:** Po začatí liečby sa má dávka individuálne titrovať pod úzkym dohľadom ošetrojúceho lekára až na úroveň, ktorá poskytuje adekvátnu analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch. Podľa skúsenosti z klinických štúdií je na dosiahnutie adekvátnej kontroly u väčšiny pacientov vhodný titračný režim, pri ktorom sa zvyšuje dávka tapentadolu každé 3 dni o jednu 50 mg tabletu tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním dvakrát denne. Celkové denné dávky PALEXIE retard vyššie ako 500 mg sa neštudovali a preto sa neodporúčajú. **Kontraindikácie:** PALEXIA retard je kontraindikovaná: u pacientov s precitlivosťou na tapentadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok; v situáciách, keď sú kontraindikované liečivá s agonistickou aktivitou na  $\mu$ -opioidné receptory, t.j. u pacientov so významnou respiračnou depresiou (pri nemonitorovaných lôžkach alebo pri absencii resuscitačného vybavenia) a u pacientov s akútnou alebo ťažkou bronchiálnou astmou alebo hyperkapniou; u každého pacienta, ktorý má alebo je podozrenie, že má paralytický ileus; u pacientov s akútnou intoxikáciou alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami alebo psychotropnými liekmi. **Špeciálne upozornenia:** Pri PALEXII retard existuje možnosť zneužitia a závislosti. To treba zvážiť pri predpisovaní alebo vydávaní PALEXIE retard v situáciách, keď je zjavné zvýšené riziko nesprávneho použitia, zneužitia, závislosti alebo nedodržania pokynov na používanie. Pri vysokých dávkach alebo u pacientov citlivých na agonistov  $\mu$ -opioidných receptorov môže PALEXIA retard vyvolať na dávku závislú respiračnú depresiu. Preto sa PALEXIA retard má podávať s obozretnosťou u pacientov s poškodenými respiračnými funkciami. PALEXIA retard sa nemá používať u pacientov, ktorí môžu byť obzvlášť citliví na intrakraniálne účinky zadržiavania oxidu uhličitého, ako sú pacienti s potvrdeným zvýšeným intrakraniálnym tlakom, poruchami vedomia alebo v kóme. PALEXIA retard sa má opatrne predpisovať rovnako ako ostatné agonisty  $\mu$ -opioidných receptorov u pacientov so zachvatovitým ochorením v anamnéze alebo za akýchkoľvek podmienok zvyšujúcich riziko zachvatu. PALEXIA retard sa neštudovala u pacientov s ťažkým poškodením pečene a/alebo ťažkým poškodením obličiek, preto sa použitie v týchto populáciách neodporúča. U pacientov s ochorením biliárneho traktu vrátane akútnej pankreatitídy sa má PALEXIA retard používať s opatrnosťou. Liečba PALEXIUIU retard sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú alebo počas posledných 14 dní užívali inhibitory monoaminoxidázy (MAO). PALEXIA retard sa má v gravidite používať len v prípade, ak potenciálny prospech prevyšuje nad potenciálnym rizikom pre plod. Použitie PALEXIE retard u žien v čase pôrodu alebo tesne pred ním sa neodporúča. PALEXIA retard sa nemá používať počas dojčenia. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** PALEXIA retard môže nepriaznivo ovplyvniť funkcie centrálného nervového systému, a preto môže mať významný vplyv na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. To sa má očakávať najmä na začiatku liečby, pri zmene dávkovania, a tiež v kombinácii s alkoholom alebo trankvilizérmí. Pacienti majú byť upozomení, či môžu viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Poruchy gastrointestinálneho a centrálného nervového systému: nauzea, závraty, zápch, bolesti hlavy, somnolencia, znížená chuť do jedla, úzkosť, poruchy spánku, depresívna nálada, nevožita, nepokoj, poruchy pozornosti, tras, mimovoľné svalové kontrakcie, vracanie, hnačka, dyspepsia. Iné časté nežiaduce účinky: sčervenanie, dyspnoe, pruritus, nadmerné potenie, vyrážka, asténia, únava, pocit zmeny telesnej teploty, suchosť sliznice, edém. **Predávkovanie:** Skúsenosti s predávkovaním tapentadolom sú veľmi obmedzené. Predklinické údaje naznačujú, že pri intoxikácii tapentadolom možno očakávať príznaky podobné tým, ktoré vyvolávajú ostatné centrálny pôsobiace analgetiká s agonistickým pôsobením na  $\mu$ -opioidných receptoroch. Tieto príznaky podľa klinického stavu zahŕňajú najmä miazu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm až zástavu dýchania. Opatrenia pri predávkovaní sa majú sústreďiť na liečbu príznakov  $\mu$ -opioidného agonizmu. Pri podozrení na predávkovanie tapentadolom sa má zásadná pozornosť venovať zdržaniu priechodnosti dýchacích ciest a zavedeniu asistovanej alebo kontrolovanej ventilácie. **Veľkosť balenia:** 60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Nemecko. **Reg.č.:** 50 mg: 65/0670/10-S, 100 mg: 65/0671/10-S, 150 mg: 65/0672/10-S, 200 mg: 65/0673/10-S, 250 mg: 65/0674/10-S. **Dátum poslednej revízie SPC:** október 2010. **Výdaj lieku je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom.** Pred predpísaním lieku si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC). Podrobnejšie informácie sú k dispozícii na adrese STADA PHARMA Slovakia, s.r.o., Einsteinova 23, 851 01 Bratislava; tel.: 02/52621933, 02/52497034, fax: 02/44 632 039.

# SÚČASNÉ MOŽNOSTI LIEČBY BIPOLÁRNEJ AFEKTÍVNEJ PORUCHY A JEJ PODTYPOV

doc. MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.

Psychiatrická klinika SZU UNB Ružinov, Bratislava

## ZÁKLADNÉ FAKTY O BIPOLÁRNEJ AFEKTÍVNEJ PORUCHE

Bipolárna afektívna porucha (BAP), starší názov manicko depresívna psychóza, je psychická porucha, ktorá patrí do skupiny porúch nálady (v starších klasifikáciách afektívne poruchy). Jej hlavným prejavom sú opakované epizódy (najmenej dve), počas ktorých dochádza k zmene nálady a úrovne aktivity. Niekedy porucha spočíva v elevácii nálady a zvýšenej aktivity (mánie), inokedy naopak, v skleslej nálade a zníženej energii a aktivite (depresia). V niektorých prípadoch sa môžu manifestovať súčasne príznaky depresie aj mánie (zmiešaná epizóda). Klasifikácia MKCH-10 (1992) v časti Duševné poruchy a poruchy správania vymedzuje depresívnu epizódu (miernu, stredne ťažkú a ťažkú) a manickú, hypomanickú a zmiešanú epizódu bipolárnej afektívnej poruchy. Pri ťažkých formách depresie a mánie umožňujú ďalej určiť, či sú, alebo nie sú prítomné psychotické príznaky (bludy, halucinácie a závažná porucha kritickosti a hodnotenia reality (tab. 1).

**Tabuľka 1.** Príznaky epizód bipolárnej afektívnej poruchy (podľa MKCH-10, 1992)

<b>Depresívna epizóda</b> – príznaky depresie by mali trvať najmenej 2 týždne
Skleslá, depresívna nálada. Neschopnosť tešiť sa (anhedónia). Zníženie energie a aktivity/agitovanosť. Pokles, strata záujmov. Sebaobviňovanie (autoakuzácie). Unaviteľnosť po nepatrnej námahe. Znížené sebavedomie a sebadôvera. Zhoršené sústredenie a pozornosť. Pesimizmus, suicidalita. Poruchy spánku, znížená chuť do jedla, chudnutie, pokles libida. Denné kolísanie príznakov, ranné pesimum.
<b>Manická epizóda</b> - príznaky mánie by mali trvať najmenej 1 týždeň
Nálada od euforickej až po dráždivú, rezonantnú. Zvýšená energia a aktivita. Znížená potreba spánku. Strata sociálnych zábran, odbrzdenosť, mňanie peňazí, extravagantné a nepraktické plány, agresivita, hrubosť. Rozptýlená pozornosť. Zvýšené sebavedomie. Velikášske (megalomanické) myšlienky a prehnaný optimizmus, myšlienkový trysk. Hyperaktivita sa môže stupňovať do agresívneho, násilného správania.
<b>Hypománická epizóda</b> – príznaky by mali trvať aspoň niekoľko dní
Manické príznaky sú mierne, menej intenzívne. Narušenie funkčnosti v sociálnom prostredí býva pozorovateľné, ale nevýznamné. Príznaky hypománie nie sú referované spontánne, nie sú pociťované ako chorobné.
<b>Zmiešaná afektívna epizóda</b> - príznaky by mali trvať najmenej dva týždne
Oba súbory príznakov, depresie aj mánie, sú počas zmiešanej epizódy ochorenia rovnako vyjadrené.

Celoživotná prevalencia bipolárnej afektívnej poruchy je podľa rôznych zdrojov 0,5 až 7,5 %, podľa výsledkov nedávnej epidemiologickej štúdie National Comorbidity Survey približne 4,4 %. Vyskytuje sa rovnako u mužov aj u žien a vo väčšine prípadov začína pred 30 rokom života. Z výsledkov ďalších prieskumov vyplýva, že priebeh poruchy je epizodický, v určitých nepravidelných intervaloch sa striedajú epizódy depresie, mánie, hypománie a zmiešaných stavov. Epizódy sú zreteľne oddelené plnými alebo čiastočnými remisiami alebo priamo prechádzajú do polárnej formy („prešmyk, switch“). Depresia sa vyskytuje 3,5-krát častejšie ako mánie, zmiešané epizódy sú zriedkavejšie. Dĺžka depresívnej epizódy trvá v priemere 5,4 a dĺžka manickej epizódy 4,2 mesiacov. Longitudinálne štúdie ukázali, že u väčšiny pacientov sa v priebehu 25 rokov sledovania vyskytne v priemere 10 epizód. U 64,8 % pacientov sa zistila psychotická porucha v príbuzenstve. Asi u 20 % pacientov sa objaví rýchle cyklovanie, t.j. najmenej 4 epizódy (mánie, hypománie, depresie) v priebehu 1 roka. Sú známe prípady, keď rýchle cyklovanie, má frekvenciu týždňov, dní, dokonca hodín (ultra rýchle cyklovanie). Zdá sa však, že ide o prechodnú komplikáciu, u polovice pacientov v ďalšom priebehu dochádza k poklesu frekvencie epizód. Riziko suicídia je u pacientov s BAP 60-krát vyššie ako vo všeobecnej populácii. Faktory, ktoré provokujú epizódu a faktory a mechanizmy, ktoré udržiavajú dlhodobý priebeh BAP, sú uvedené v tab.2

**Tabuľka 2.** Prediktory dlhodobého priebehu bipolárnej afektívnej poruchy

Faktory provokujúce epizódu	Faktory udržiavajúce dlhodobý priebeh	Mechanizmy, ktoré udržiavajú priebeh
Psychosociálny stres. Telesné ochorenie. Generačné obdobie. (involúcia, klimaktérium, puberta) Sezónne, klimatické zmeny. Spontánny vznik.	Biologicky podmienená predispozícia k nedostatočnej odpovedi na liečbu. Predchádzajúca (neadekvátna) liečba. Nedostatočná kompliance. Psychotické príznaky. Zlé sociálne zázemie.	Behaviorálna senzitivácia. Kindling.

Na základe systematického vyhodnocovania priebehových charakteristík sa ukazuje, že bipolárna afektívna porucha je potencióálne celoživotné ochorenie s chronickým priebehom s progresívnymi charakteristikami (skrakovanie remisii, neúplné remisie, zvyšovanie frekvencie epizód, rýchle cyklovanie). Tieto pozorovania dali podnet k formulovaniu hypotetických mechanizmov, ktoré udržiavajú návratnosť epizód a zodpovedajú za progresiu ochorenia. Post et al. (1986) predpokladajú dva možné mechanizmy, behaviorálnu senzitiváciu a kindling, ktoré zohľadňujú psychologické, biologické a priebehové charakteristiky BAP. Psychosociálny stres, ak pôsobí prerušovane, môže vyvolať senzitiváciu t.j. pretrvávajúcu behaviorálnu odpoveď aj vtedy, ak už stres nepôsobí, alebo má podprahovú intenzitu. Psychosociálny stres teda nemá význam len pri provokácii epizód, ale vyvoláva dlhodobé zmeny citlivosti voči opakovaniu ďalších epizód. Mechanizmus kindlingu (roznečovanie) analogicky ako pri vzniku epileptických záchvatov, podmieňuje návratnosť a spontánny vznik epizód. Pre rozvoj kindlingu je rozhodujúca prerušovaná stimulácia. Každá ďalšia epizóda, ktorá vzniká na báze kindlingu, vzniká spontánne, bez vonkajšej stimulácie. Uvedené mechaniz-



my môžu prispieť k porozumeniu procesu od psychosociálnym stresom navodenej poruchy nálady až k spontánnemu opakovaniu epizód a zároveň vysvetľujú klinickú skúsenosť, že antiepileptiká (antikindlingové látky) znižujú frekvenciu rekurencie epizód. Moderný neurobiologický výskum prináša poznatky o tom, že pri BAP dochádza k mnohopočetným abnormalitám procesov extra/intracelulárnej signalizácie a k poruchám neuroplasticity najmä v prefrontálnej oblasti, ktorá je prepojená s limbickými štruktúrami. Uvedené zmeny sú geneticky determinované.

### LIEČBA BIPOLÁRNEJ AFEKTÍVNEJ PORUCHY

V priebehu posledných 30 rokov sa počet dostupných prípravkov tymostabilizátorov, vhodných na liečbu bipolárnej afektívnej poruchy, značne rozrástol. Veľký význam v akútnej aj udržiavacej liečbe nadobúdajú okrem lítia a antiepileptík (valproát, karbamazepín, lamotrigín) aj atypické antipsychotiká. Tymostabilizátory (stabilizátory nálady) sú v súčasnosti definované ako liečivá, ktoré ovplyvňujú najmenej jeden z primárnych aspektov bipolárnej poruchy (mánia, depresia, frekvencia cyklov) a neindukujú prešmyk do opačnej polarity. Pôsobia preventívne proti relapsu preferenčne na jednom póle bipolárnej poruchy, t.j. ovplyvňujú náladu buď „zhora“, alebo „zdola“ (tab. 3).

Tabuľka 3. Stabilizátory nálady

<b>Stabilizátory nálady pôsobiace „zhora“</b>
Antimaničný efekt bez negatívneho ovplyvnenia alebo spustenia depresie: <b>lítium, carbamazepín, valproát, atypické antipsychotiká, elektrokonvulzívna liečba (ECT)</b>
<b>Stabilizátory nálady pôsobiace „zdola“</b>
Antidepresívny efekt bez negatívneho ovplyvnenia alebo spustenia manických symptómov: <b>lamotrigín, valproát, olanzapín, quetiapín, ECT, lítium</b>

**Liečba bipolárnej afektívnej poruchy je komplexná, kombinácie liekov sa považujú v súčasnosti za štandardný postup.** Prvým cieľom liečby je dosiahnuť vymiznutie príznakov depresie alebo mánie – akútna liečba (6-8 týždňov), ďalším cieľom liečby je prevencia relapsov a prešmykov do polárnej epizódy – pokračujúca (stabilizačná) liečba (6 mesiacov) a konečným cieľom je prevencia rekurencie a udržanie dlhodobej remisie - dlhodobá profylaktická liečba (1 rok a viac). Pri manažovaní BAP je dôležité určiť terapeutický plán v spolupráci s pacientom, brať do úvahy predchádzajúcu liečbu (odpoveď, znášanlivosť) a brať do úvahy aj pacientove preferencie. So všetkými ženami, ktoré sú vo fertilmom veku, diskutovať o možnostiach antikoncepcie a rizikách novej gravidity (relaps, poškodenie plodu, riziko, ktoré súvisí s vysadením alebo zmenou liečby). Neoddeliteľnou súčasťou liečby BAP je psychoterapia a psychiatrická rehabilitácia (socioterapia), ktoré prispievajú k stabilizácii psychického stavu a zlepšujú komplianciu pacienta v priebehu dlhodobej farmakoterapie. Medzi preferované metódy patria kognitívne behaviorálna, interpersonálna a rodinná psychoterapia.

#### LIEČBA AKÚTNEJ MÁNIE

Cieľom liečby akútnej mánie je rýchle ovplyvnenie iritability, agitovanosti, agresivity, impulzivnosti a psychotických príznakov. Rýchly nástup účinku liečby je obzvlášť významný v prípade ťažkej mánie. Špecifické usmernenia na farmakologickú liečbu akútnej mánie sa za posledných pár rokov principiálne nezmenili. Liekmi prvej voľby naďalej ostávajú lítium, valproát a niektoré atypické antipsychotiká (olanzapín, risperidón,

quetiapín, quetiapín XR, aripiprazol, ziprasidón). Účinnosť uvedených prípravkov a ich kombinácií v liečbe akútnej mánie potvrdzujú výsledky mnohých kontrolovaných štúdií a ich meta-analýz. Medzi lieky druhej línie v liečbe akútnej mánie patrí paliperidón, ktorého účinok sa predbežne overoval v dvoch menších kontrolovaných štúdiách. Nové atypické antipsychotikum azenapín sa skúša v liečbe akútnej mánie aj zmiešanej mánie v monoterapii alebo v kombinácii s lítium alebo valproátom, výsledky kontrolovaných štúdií sú sľubné. U pacientov s ťažkou mániou, najmä v prípade farmakorezistencie, možno indikovať elektrokonvulzívnu liečbu. Na zvládnutie akútnej ťažkej agitovanosti manických pacientov sa okrem krátkodobého podávania benzodiazepínov (lorazepam) alebo podávania haloperidolu odporúča podávať intramuskulárne aripiprazol alebo olanzapín.

#### LIEČBA BIPOLÁRNEJ DEPRESIE

Cieľom liečby bipolárnej depresie je ústup depresívnej symptomatiky a minimalizovanie rizika indukcie manickej epizódy (prešmyku). Názozy na liečbu bipolárnej depresie sa rôznia a odporúčané postupy liečby sa dynamicky vyvíjajú. Monoterapia antidepresívami sa na základe zistení o ich destabilizačnom efekte na emotivitu u pacientov s BAP a na základe dôkazov o význame zvýšenom riziku prešmyku do mánie neodporúča. Antidepresívami indukovaná mánia sa vyskytne približne u 20-40 % pacientov s BAP, riziko prešmykov je vyššie pri podávaní tricyklických antidepresív (TCA), nižšie pri inhibítoroch spätného vychytávania sérotonínu (SSRI). Výsledky kontrolovaných štúdií podporujú podávanie antidepresív, najmä v prípade závažnejších foriem bipolárnej depresie, ale len v kombinácii s tymostabilizátormi alebo atypickými antipsychotikami.

Lítium, lamotrigín a quetiapín patria k bazálnym tymostabilizátormi v liečbe bipolárnej depresie. V prípade ľahších foriem bipolárnej depresie ich možno podávať v monoterapii, v prípade ťažších foriem sa pridávajú antidepresíva, najmä zo skupiny SSRI. Divalproex v kombinácii s antidepresívami predstavuje overenú stratégiu prvej línie, jeho efekt v monoterapii sa dostatočne nepreukázal. Množia sa údaje o antidepresívnom a tymoprofylaktickom účinku atypických antipsychotík quetiapínu a quetiapínu XR, ktoré boli v kontrolovaných štúdiách signifikantne účinné v liečbe bipolárnej depresie ako placebo. Preferovanou stratégiou sa stávajú kombinácie novších antidepresív (SSRI, bupropión) s niektorými atypickými antipsychotikami (olanzapín, quetiapín).

#### POKRAČUJÚCA A DLHODOBÁ LIEČBA BIPOLÁRNEJ AFEKTÍVNEJ PORUCHY

Cieľom pokračujúcej (stabilizačnej) a dlhodobej (profylaktickej) liečby BAP je prevencia relapsov a prešmykov do polárnej epizódy a udržanie dlhodobej remisie. Dlhodobá liečba sa zvažuje v určitých prípadoch, keď sú splnené požadované kritériá: viac ako 3 epizódy v minulosti alebo menej ako 3 epizódy, ak boli ťažké, psychotické a/alebo výskyt BAP v príbuzenstve. Mnohé štúdie ukázali sa, že tie tymostabilizátory, ktoré boli účinné v liečbe akútnej epizódy BAP, budú účinné v nezmenenej dávke aj počas pokračujúcej a dlhodobej liečby. Toto zistenie sa premieta aj do terapeutických usmernení. Dávky liekov možno redukovat len po starostlivom zvažovaní, pri dôslednom monitorovaní sérových hladín (lítia, valproátu a karbamazepínu) vyhodnocovaní psychopatológie a všetkých ďalších prejavov ochorenia. V prevencii relapsov BAP majú významné miesto s preukázaným profylaktickým účinkom lítium, lamotrigín, divalproex a niektoré atypické antipsychotiká (olanzapín, quetiapín, risperidón, aripiprazol, ziprasidón). Ak dlhodobo pretrváva úplná remisia a pacient si želá liečbu ukončiť z prijateľných dôvodov (napr. žena, ktorá plánuje tehotenstvo), dávky všetkých prípravkov sa redukujú veľmi pomaly. Náhle vysadenie napr. lítia môže vyprovokovať relaps v priebehu nasledujúcich pár týždňov až u 50 % pacientov. Podmienkou úspešnej tymoprofylaxie je dobrá kompliancia a vhodné účinné prípravky, ktoré pacient dobre toleruje.



## TERAPEUTICKÉ USMERNENIA

Liečba bipolárnej afektívnej poruchy je spracovaná v mnohých terapeutických usmerneniach. Aktualizované terapeutické odporúčania na liečbu akútnej mánie, bipolárnej depresie a na profylaktickú liečbu bipolárnej afektívnej poruchy CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) - update 2009<sup>24</sup> sú uvedené v tab. Zvýrazneným písmom v tabuľkách sú uvedené prípravky a ich kombinácie, ktoré neboli uvedené v predchádzajúcich usmerneniach CANMAT z r. 2005 a r. 2007.

Tabuľka 4.

CANMAT update 2009: Usmernenia na farmakologickú liečbu akútnej mánie

<b>Prvá línia</b>	Lítium, divalproex, olanzapín, risperidón, quetiapín, <b>quetiapín XR<sup>a</sup></b> , aripiprazol, ziprasidón, lítium alebo divalproex + risperidón, lítium alebo divalproex + quetiapín, lítium alebo divalproex + olanzapín, <b>lítium alebo divalproex + aripiprazol<sup>a</sup></b>
<b>Druhá línia</b>	Karbamazepín, ECT, lítium + divalproex, <b>azenapín, lítium alebo divalproex + azenapín<sup>a</sup></b> , <b>paliperidón monoterapia<sup>a</sup></b>
<b>Tretia línia</b>	Haloperidol, chlórpromazín, lítium alebo divalproex + haloperidol, lítium + karbamazepín, klozapín, <b>oxcarbazepín<sup>a</sup></b> , <b>tamoxifen<sup>a</sup></b>
<b>Neodporúča sa</b>	Monoterapia gabapentínom, topiramát, lamotrigin, verapamil, tiagabín, risperidón + karbamazepín, <b>olanzapín + karbamazepín<sup>a</sup></b>

Quetiapín XR s predĺženým uvoľňovaním, ECT elektrokonvulzívna terapia

<sup>a</sup> **zvýrazneným písmom** sú uvedené prípravky a ich kombinácie, ktoré neboli uvedené v predchádzajúcich usmerneniach CANMAT z r. 2005 a r. 2007.

Tabuľka 5.

CANMAT update 2009: Usmernenie na farmakologickú liečbu bipolárnej depresie

<b>Prvá línia</b>	Lítium, lamotrigin, quetiapín, <b>quetiapín XR<sup>a</sup></b> , lítium alebo divalproex + SSRI, olanzapín + SSRI, lítium + divalproex, lítium alebo divalproex + bupropión
<b>Druhá línia</b>	Quetiapín + SSRI, <b>divalproex<sup>a</sup></b> , lítium alebo divalproex + lamotrigin, <b>prídavný modafinil<sup>a</sup></b>
<b>Tretia línia</b>	Karbamazepín, olanzapín, lítium + karbamazepín, lítium + pramipexol, lítium alebo divalproex + venlafaxín, lítium + MAOI, ECT, lítium alebo divalproex alebo AAP + TCA, lítium alebo divalproex alebo karbamazepín + SSRI + lamotrigin, prídavná liečba EPA, prídavná liečba topiramát
<b>Neodporúča sa</b>	Monoterapia gabapentínom, <b>monoterapia aripiprazolom<sup>a</sup></b>

Quetiapín XR s predĺženým uvoľňovaním, SSRI inhibitor spätného vychytávania sérotonínu, AAP atypické antipsychotikum, TCI tricyklické antidepresívum, ECT elektrokonvulzívna terapia, MAOI inhibitor monoaminoxidázy, EPA eikosapentaénová kyselina

<sup>a</sup> **zvýrazneným písmom** sú uvedené prípravky a ich kombinácie, ktoré neboli uvedené v predchádzajúcich usmerneniach CANMAT z r. 2005 a r. 2007.

Tabuľka 6.

CANMAT update 2009: Usmernenie na profylaktickú liečbu bipolárnej afektívnej poruchy

<b>Prvá línia</b>	Monoterapia lítium alebo lamotriginom (údaje o prevencii mánie sú limitované) divalproex, olanzapín, <b>quetiapín<sup>a</sup></b> , <b>lítium alebo divalproex + quetiapín<sup>a</sup></b> , <b>risperidón LAI<sup>a</sup></b> , <b>prídavný risperidón LAI<sup>a</sup></b> , <b>aripiprazol (najmä na prevenciu mánie)<sup>a</sup></b> , <b>prídavný ziprasidón<sup>a</sup></b>
<b>Druhá línia</b>	Karbamazepín, lítium + divalproex, lítium + karbamazepín, lítium alebo divalproex + olanzapín, lítium + risperidón, lítium + lamotrigin, olanzapín + fluoxetín
<b>Tretia línia</b>	Prídavný fenytoín, prídavný klozapín, prídavné ECT, prídavný topiramát, prídavné omega 3 mastné kyseliny, prídavný oxkarbazepín, prídavný gabapentín
<b>Neodporúča sa</b>	Prídavať flupentixol, monoterapia gabapentínom, topiramátom alebo antidepresívami

LAI long acting injection, ECT elektrokonvulzívna liečba

<sup>a</sup> **zvýrazneným písmom** sú uvedené prípravky a ich kombinácie, ktoré neboli uvedené v predchádzajúcich usmerneniach CANMAT z r. 2005 a r. 2007.

## ZÁVER

Bipolárna afektívna porucha predstavuje oblasť psychiatrie, ktorej sa celosvetovo venuje veľká pozornosť. Jej hlavným prejavom sú opakované epizódy, pri ktorých dochádza k zmene nálady a úrovne aktivity (depresia, mánia, zmiešané stavy). Na základe systematického vyhodnocovania priebehových charakteristík sa ukazuje, že BAP je potencionálne celoživotné ochorenie s chronickým priebehom a progresívnymi charakteristikami. Tieto pozorovania dali podnet k intenzívnemu neurobiologickému, klinickému a farmakologickému výskumu. Na základe nových vedeckých poznatkov o účinnosti, znášanlivosti a bezpečnosti relevantných prípravkov svetové psychiatrické inštitúcie a národné psychiatrické spoločnosti produkujú špecifické terapeutické usmernenia na liečbu BAP. V ostatných 30 rokoch sa počet dostupných tymostabilizátorov, vhodných na liečbu BAP značne rozrástol. Veľký význam v akútnej aj udržiavacej liečbe nadobúdajú okrem lítia a antiepileptík aj atypické antipsychotiká. Kombinácie liekov sa v súčasnosti považujú za štandardný postup liečby BAP. Osobitná pozornosť sa v rámci farmakologického výskumu venuje postaveniu antidepresív v liečbe bipolárnej depresie. Ukazuje sa, že jedinou bezpečnou stratégiou je kombinovaná liečba antidepresív a tymoprofylaktík. Komplexná liečba BAP má stanovené pevné pravidlá, ktoré sa musia rešpektovať a dodržiavať. Dlhodobá profylaktická liečba má pre ďalší vývoj ochorenia mimoriadne veľký význam. Je zárukou nízkeho rizika návratu chorobného stavu a zárukou lepšej kvality života.

## LITERATÚRA U AUTORKY



# PROBLEMATICKÁ A AKNÓZNA PLEŤ V PRAXI DERMATOVENEROLÓGA

MUDr. Katarína Poláková, PhD.,

Dermatovenerologická ambulancia Preventívneho centra OUSA, Bratislava

**Akné je jedným z najčastejších kožných ochorení adolescentov. Prevalencia sa odhaduje v západných industrializovaných krajinách medzi 50-95 %.**

Klinicky závažnejšie prejavy (stredne závažné a závažné) majú frekvenciu výskytu 20-35 %<sup>1,2</sup>.

K ústupu prejavov dochádza zvyčajne medzi 19. -26. rokom života. Napriek tomu určité percento mužov i žien má prejavy akné aj v dospelosti, niekedy aj bez ohľadu na to, či sa v puberte toto ochorenie vyskytlo. Dlhšie trvajúce ochorenie býva často príčinou psychickej traumy so sociálnou izoláciou pacienta. Neliečené, alebo nesprávne liečené akné môže zanechať na koži permanentné jazvy s pretrvávaním psychických problémov po celý život.

Známe sú aj genetické faktory, závažnejšie akné mávajú pacienti s pozitívnou rodinnou anamnézou, existuje vysoká zhoda u identických dvojčiat.

Rozdiely v prevalencii, závažnosti, následkoch sú aj vplyvom rasových a etnických faktorov. Do úvahy prichádzajú environmentálne faktory, populácie s prírodným životným štýlom nemávajú akné, v poslednom čase sa pozoruje korelácia medzi akné a západnými stravovacími návykmi.

## PATOFYZIOLÓGIA

Akné má multifaktoriálnu etiopatogénu. Ide o chronické androgén-dependentné zápalové ochorenie pilosebaceróznej (vlasovomazovej) jednotky. V patofyziológii sa uplatnia štyri primárne faktory:

- hyperplázia mazových žliaz s nadmernou produkciou mazu abnormálna proliferácia a diferenciácia folikulárnych keratinocytov kolonizácia folikulov s *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) uvoľňovanie zápalových mediátorov.

Nadmerná produkcia mazu a hyperkeratinizácia sú stimulované predovšetkým hormonálnymi zmenami, či už je to dané zvyšujúcou sa hladinou androgénov v puberte, ale tiež zvýšenou citlivosťou receptorov mazových žliaz na androgény pri ich normálnej hladine. Hyperkeratóza v ústiach mazových folikulov vedie k retencii mazu a ku vzniku mikrokomedónov, ktoré sú prekurzormi všetkých ďalších aknóznych prejavov<sup>3</sup>.

Pacienti s akné majú vyšší počet lobulov (lalôčikov) v mazových žľazách voči nepostihnutým jedincom. Najnovšie sa má za to, že zápalové procesy predchádzajú hyperproliferáciu keratinocytov<sup>4</sup>.

Zvýšená produkcia interleukínu-1 alfa prispieva k rozvoju komedónov, nezávisle od kolonizácie s *P. acnes*. Popisuje sa aj relatívny nedostatok kyseliny linolénovej.

Produkcia lipidov v mazových žľazách je regulovaná prostredníctvom receptorov aktivovaných proliferátormi peroxidáz, ktoré spolupôsobia s retinoidnými X receptormi pri regulácii epidermálnej proliferácie a diferenciácie ako aj lipidového metabolizmu. Proteíny, viažuce elementy sterolovej odpovede sprostredkujú zvýšenie tvorby glandulárnych lipidov navodenej IGF-1 faktorom (inzulínu podobný rastový faktor). Na regulácii aktivity mazových buniek sa zúčastňujú aj receptory substancie P, neuropeptidázy, alfa-melanocyty stimulujúci hormón, receptory IGF-1R a CRH-R1 (kortikotropín-uvolňujúci hormón), rovnako ako ektopeptidázy, napríklad dipeptidylpeptidáza IV a aminopeptidáza N. Mazová žľaza pôsobí aj ako endokrinný or-

gán, ktorý reaguje na zmeny v androgénoch a ostatných hormónoch. Oxidovaný skvalén môže stimulovať hyperproliferatívne správanie keratinocytov a lipoperoxidy produkujú leukotrién B4, ktorý má silné chemoatraktívne vlastnosti.

Pri akné dochádza k produkcii chemotaktických faktorov a stimulácii syntézy tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF-alfa) a interleukínu-1-beta. *P. acnes* indukuje produkciu cytokínov prostredníctvom aktivácie TLR-2 receptorov (Tool Like Receptors) a následnej aktivácie nukleárneho faktora kapa B a transkripčného faktora aktívatorového proteínu-1 (AP-1). Aktivácia AP-1 indukuje gény matrixových metaloproteáz, ktorých produkty štiepia a menia dermálnu matrix. Zlepšenie poznatkov o vzniku akné na molekulárnej úrovni svedčí o tom, že akné je ochorenie, na ktorom sa zúčastňujú mechanizmy vrodenej aj získanej imunity a zápalové procesy<sup>4</sup>.

Význam sa príkladá genetickým faktorom s vplyvom na veľkosť a aktivitu mazových žliaz, sklon ku komedogenéze, vrátane zvýšenej citlivosti receptorov na androgény. Uvažuje sa o polygénne viazanej dedičnosti<sup>5</sup>.

Na rozvoj, či chronický priebeh ochorenia môžu mať vplyv aj iné faktory, súvisiace s individuálnou vnímavosťou toho-ktorého pacienta. Patria medzi ne niektoré potraviny, fokálna (ložisková infekcia), horúčkovitá stavy, fyzická záťaž spojená s nadmerným potením, psychosomatické problémy, tráviace ťažkosti, mechanické faktory (čelenka, vlasy, škriabanie, intenzívne vytlačanie), slnečné žiarenie, niektoré chemické látky.

## KLINICKÉ PREJAVY

Akné najčastejšie postihuje tvár (99 %). Menej často chrbát (60 %) a prednú stranu hrudníka (15 %).<sup>5</sup> Klinické prejavy sú veľmi pestré a varirujú od mierneho komedonického akné (s alebo bez zápalových lézií) až k agresívnemu fulminantnému ochoreniu s hlboko uloženými zápalovými prejavmi, či nodulmi, v niektorých prípadoch môže byť spojené s celkovou symptomatológiou.

### ACNE COMEDONICA

Klinicky sa prejavuje nezápalovými léziami, ktoré sa vyvíjajú zo subklinického „mikrokomeda“, ktoré je dokázateľne len histologicky v začiatočnom štádiu vývoja akné<sup>5</sup>. Nezápalové lézie sú dvojaké: otvorené (čierne hlavičky) a uzavreté komedóny (biele hlavičky). Komedóny sú časté v stredných partiách tváre, ak sa objavia v skorých štádiách ochorenia, môžu byť indikátorom zlej prognózy<sup>6</sup>. Uzavreté komedá sú nezápadné, s neviditeľným folikulárnym otvorom.

### ACNE PAPULOPUSTULOSA

Väčšina pacientov má zmiešané nezápalové a zápalové lézie<sup>7</sup>. Zápalové lézie sa vyvíjajú z mikrokomeda, alebo z nezápalových, klinicky zjavných lézií a môžu byť povrchové alebo hlboké<sup>8</sup>. Medzi povrchové zápalové lézie patria papuly a pustuly, dosahujúce v priemere veľkosti 5 milimetrov, alebo menej. Tieto sa môžu rozvinúť do hlbokých pustúl, alebo nodulov a predstavujú tak závažnejšiu formu ochorenia. Zápalové makuly predstavujú regredujúce lézie a môžu pretrvávajú mnoho týždňov a prispievajú k celkovému zápalovému vzhľadu.



### ACNE NODULARIS / CONGLOBATA

Malé noduly sú definované ako tuhé zápalové lézie do 5 milimetrov v priemere, pri dotyku sú bolestivé. Noduly sú väčšie ako 5 milimetrov, veľké noduly sú v priemere väčšie ako 1 centimeter. Môžu sa rozšíriť hlboko a na veľké plochy, často vyúsťujú do bolestivých lézií, s exsudatívnymi sinusovými prejavmi a deštrukciou tkaniva. Konglobujúce akné je zriedkavou, ale závažnou formou akné, najčastejšie u dospelých mužov, s občasnými systémovými prejavmi, alebo bez nich. Lézie sa zvyčajne objavujú na trupe a ramenách, neraz sa rozširujú aj na sedacie partie. V kontraste s obvyčajným akné, sú tvárové lézie zriedkavejšie. Choroba je častá v druhej a tretej dekáde života a môže pretrvávajúť až do šiestej dekády. Konglobujúce akné je charakterizované mnohopočetnými, zoskupenými, komedónmi, medzi zápalovými papulami, citlivými, hnisajúcimi nodulmi, ktoré často splyvajú do sinusových prejavov. Rozsiahle a znetvorujúce jazvy sú častou charakteristikou.

### INÉ DRUHY AKNÉ

Existuje viacero závažných aj menej závažných a nezvyčajných variantov, alebo komplikácií akné, alebo sa vyskytujú ochorenia, ktoré su akné podobné.

*Acne premenstrualis* (neostro sa oddeľuje od *acne vulgaris*, nakoľko asi u 70 % žien vzniká väčšia, či menšia exacerbácia pred menzes), *acne postpubertalis* - akné dospelých žien (vzniká zvyčajne v dospelosti, bez ohľadu na to, či prebehlo akné v puberte).

*Acne inversa* je formou *acne conglobata*, prebieha však v iných lokalitách (ingvinálne ryhy, axily, perigenitálna oblasť, análna ryha, šija, hlava).

*Acne fulminans* je akútne febrilné ulcerujúce *acne conglobata* s polyartralgiami a leukocytózou.

Akné pri body buildingu je vyvolané androgénne pôsobiacimi steroidmi, ktoré niekedy užívajú športovci na výstavbu svaloviny a zvýšenie telesného výkonu.

*Acne mechanica* vzniká pri miernom akné v miestach trvalého pôsobenia tlaku, či trenia na pokožku (opasky, helmy, traky, čelenky - akné u hippies).

*Acne cosmetica* vzniká často mimo bežného veku akné po komedóne pôsobiacich mastných kozmetikách, prejavy sú na lícach, jarmových oblúkoch, na brade, čele.

Olajové, dechtové, živicové a halogénové akné. Mazacie, vrtacie, surové oleje, halogénové uhľovodíky, dechtové produkty, živicové destiláty vyvolávajú pri trvalom kontakte prejavy na najintenzívnejšie exponovaných miestach (zámočníci, automechanici na vonkajších a extenzorových stranách stehien).

*Acne neonatorum* vzniká u niektorých detí hneď po narodení, alebo počas prvých týždňov života, spontánne ustupuje za niekoľko mesiacov. V etiopatogenéze sa predpokladá zvýšená produkcia androgénov nadobličkami a vyššia citlivosť folikulov mazových žliaz na androgény.



*Acne excoriata* - aj minimálne aknézne prejavy predstavujú často najmä pre mladé dievčatá psychickú záťaž, usilujú sa vytlačiť hoci len náznakové eflorescencie. Pričnou takejto nevhodnej manipulácie je neurotické správanie. Prejavy sa potom hojajú pomaly a zostávajú po nich jazvy, ktoré sú kozmeticky rušivé.

*Mallorca acne (acne aestivalis)* ustupuje spontánne bez jaziev. Tento akneiformný exantém sa prejavuje monomorfnými papulami, komedóny chýbajú, vyskytuje sa len na miestach exponovaných UV žiareniu. Niekedy sa dáva do súvislosti s olejovitými opalovacími prostriedkami<sup>9</sup>.

### KLASIFIKÁCIA AKNÉ PODĽA STUPŇA ZÁVAŽNOSTI

Akné sa posudzuje podľa objektívnej aktivity ochorenia (hodnotenie viditeľných znakov) a jeho dopadu na kvalitu života. Hodnotenie je náročné, doteraz sa opisalo viac ako 25 rozličných metód, neexistuje jednotný názor, ktorú používať.

### KLINICKÁ KLASIFIKÁCIA

Najnovšie liečebné odporúčania, založené na aktivite ochorenia vypracovalo Európske dermatologické fórum (EDF) a použilo nasledovnú klinickú klasifikáciu:

- *acne comedonica*
- *acne papulopustulosa* (mierne, stredné)
- *acne papulopustulosa* (závažné), *acne nodularis* (mierne)
- *acne nodularis* (závažné), *acne conglobata*.

### KVALITA ŽIVOTA

Použitie dotazníkov o kvalite života a psycho-sociálnych dotazníkov je dôležité pre správne chápanie ako ochorenie postihuje pacienta, i lepšie spoznanie priebehu choroby<sup>10</sup>. Meranie kvality života môže ovplyvniť výber liečby. U pacientov so závažným dopadom na kvalitu života môže byť pomocou nich odôvodnená agresívnejšia liečba.

### PROGNOSTICKÉ FAKTORY ZÁVAŽNOSTI OCHORENIA

Pri hodnotení a manažmente akné treba vziať do úvahy niekoľko prognostických faktorov, ktoré súvisia so závažnejšou formou ochorenia. Zahŕňajú rodinnú anamnézu, priebeh zápalu, perzistujúce ochorenie, alebo ochorenie s neskorým nástupom, nadmernou seboréou, androgénne spúšťače, akné na trupe, a/alebo psychologické následky. Predchádzajúce akné v detstve, môže tiež korelovať s opätovným vznikom akné v puberte, začiatok ochorenia v skorom veku, komedóny v strednej časti tváre, včasná a závažnejšia seboréa, včasné prejavy v súvislosti s menarché, znamenajú zvýšenú pravdepodobnosť, že akné bude mať závažnejší priebeh. Zjavenie prejavov nastáva zvyčajne po hlboko uložených zápalových prejavoch, niekedy je možné aj z povrchovjšie uložených zápalových preja-

# Acne Vulgaris



**PREUKÁZANÁ ÚČINNOSŤ PROTI  
HLAVNÝM FAKTOROM AKNÉ**

## **NOVINKY Eucerin® DermaPURIFYER**

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



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

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

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

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

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

# Eucerin®

MEDICÍNSKA STAROSTLIVOSŤ PRE KRÁSNU PLEŤ  
EKLUZÍVNE V LEKÁRŇACH



vov, pokiaľ má pacient sklony k tvorbe jaziev. Jazvy nad úrovňou kože so zvýšenou tvorbou kolagénu sú hypertrofické a keloidné. Niekedy naopak, pri nedostatočnej tvorbe kolagénu sa javia ako preliačené, atrofické, neraz sú jazvy spojené s nežiaducou pigmentáciou, klinicky sú fialovoružové, hnedasté, inokedy depigmentované. Prítomnosť hoci aj minimálnych jaziev nabáda k dôslednému liečeniu už vo včasných štádiách ochorenia.

## TERAPIA

V liečba acne vulgaris sa využíva množstvo lokálnych i systémových liečiv. Liečba sa líši podľa jednotlivých klinických foriem akné, tolerancie pacienta, ale v súčasnosti vychádza predovšetkým z dostupných medicínskych dôkazov (váha odporúčania) a konsenzu odborníkov<sup>4</sup>.

### LIEČBA ACNE COMEDONICA

Vzhľadom na miernu až strednú závažnosť tejto formy ochorenia postačuje lokálna liečba. Nejestvuje žiadna lokálna liečba s vysokou váhou odporúčania. Strednú váhu odporúčania majú lokálne retinoidy. S nízkou váhou odporúčania je benzoylperoxid a kyselina azelaová.

Z otvorených odporúčaní (chýbanie dostatočných dôkazov) sú to viditeľné svetlo, lasery, infračervené svetlo, IPL (intenzívne pulzné svetlo) a PDT (fotodynamická liečba).

### LIEČBA ACNE PAPULOPUSTULOSA (MIERNE AŽ STREDNE ZÁVAŽNÉ)

S vysokou váhou odporúčania sú vhodné lokálne fixné kombinácie adapalénu a benzoylperoxidu (BPO) a fixné kombinácie s klindamycínom a BPO.

Strednú váhu odporúčania majú aj monoterapie s kyselinou azelaovou, benzoylperoxidom a lokálnymi retinoidmi. U viac rozšírených prejavov kombinácia systémových antibiotík a lokálneho adapalénu.

S nízkou váhou odporúčania sú: monoterapia modrým svetlom, fixná kombinácia erytromycínu s tretinoínu, fixná kombinácia isotretinoínu a erytromycínu, perorálny zinok, kombinácia systémového antibiotika+ BPO, alebo systémové antibiotikum s fixnou kombináciou adapalénu s BPO.

Z otvorených odporúčaní je to liečba s červeným svetlom, IPL, laserom, PDT.

### LIEČBA ZÁVAŽNÉHO ACNE PAPULOPUSTULOSA /STREDNE ZÁVAŽNÉ ACNE NODULARIS

S vysokou váhou odporúčania je predovšetkým perorálna monoterapia izotretinoínom. Strednú váhu odporúčania majú systémové antibiotiká v kombinácii s adapalénom, s fixnou kombináciou adapalén/BPO, alebo v kombinácii s kyselinou azelaovou. S nízkou váhou odporúčania sú perorálne antiandrogény a perorálne antibiotiká, alebo perorálne antiandrogény+lokálna liečba, alebo systémové antibiotiká+BPO. Z otvorených odporúčaní je to liečba s IPL, s laserom, PDT, modrým svetlom.

### LIEČBA ACNE NODULARIS / CONGLOBATA

S vysokou váhou odporúčania je to jednoznačne monoterapia s perorálnym izotretinoínom. Strednú váhu odporúčania majú systémové antibiotiká s kyselinou azelaovou. Nízkou váhu odporúčaní majú: perorálne antiandrogény+perorálne antibiotiká. Alebo systémové antibiotiká v kombinácii s lokálnym adapalénom, BPO, alebo fixnou kombináciou adapalén-BPO. Z otvorených odporúčaní: IPL, laser, PDT.

### UDRŽIAVACIA LIEČBA

Prejavy akné sa môžu opakovať roky, preto akné dnes považujeme za chronické ochorenie. Počet mikrokomedónov sa liečbou znižuje, ale môže sa znova zvýšiť, takmer okamžite po prerušení lokálneho retino-

idu. Preto dnešná stratégia liečby by mala obsiahnuť indukčnú fázu, po nej udržiavaciu fázu, podporovanú adjuvantnou liečbou a ošetrovaním vhodnými kozmetickými prípravkami. Udržiavacia liečba vyžaduje pravidelné používanie terapeutických prípravkov, ktoré zaručujú, že akné zostane v štádiu remisie. Lokálny retinoid dokáže zabrániť nadmernej tvorbe mikrokomedónov. Predpokladá sa, že dlhšie trvanie udržiavacej liečby je prospešnejšie. Lokálna liečba kyselinou azelaovou môže byť v udržiavacej fáze tiež vhodnou aleternatívou lokálnym retinoidom, vzhľadom na jej účinnosť a priaznivý bezpečnostný profil. Na zníženie rezistencie na antibiotiká, nie je vhodné ich dlhodobé podávanie, ak je nutný antimikrobiálny efekt, k lokálnym retinoidom je vhodnejšie pridať BPO. Pre úspešnú dlhodobú udržiavaciu liečbu musí byť takáto terapia dobre tolerovaná, vyhovovať pacientovi a byť primeraná jeho životnému štýlu.

Nové poznatky o patofyziológii ochorenia, môžu zlepšiť dodržiavanie udržiavacej terapie. Najpresvedčivejším dôvodom je však pre ňu psychosociálny prínos menej postihnutej kože a oboznámenie pacienta s tým, že akné je chronické ochorenie a pre trvalú remisiu potrebuje indukčnú aj udržiavaciu liečbu<sup>4</sup>.

## ZÁVER

Terapeuticky možno priebeh akné skrátiť, zmierniť samotné prejavy a vylúčiť tak tvorbu obávaných jaziev. Pacienti s akné sú často postihnutí rušivými zmenami na tvári aj psychicky, čo sa prejavuje uzavretosťou, pocitom strachu, depresívnou náladou. Moderná liečba akné je v súčasnosti dostatočne účinná, avšak len komplexný prístup, neraz aj psychoterapia, čistenie kože, vhodná protiaknézna kozmetika, či zohľadnenie individuálnych skúseností pacienta navodí želaný efekt a trvalú remisiu ochorenia.

## LITERATÚRA

1. Amado JM, Matos ME, Abreau AM et al. The prevalence of acne in the north of Portugal. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006, 20 : 1287-1295.
2. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community based study. *Br J Dermatol* 2001, 145 : 274-279.
3. Fulcová J. Kožní choroby postihující obličej. Referátový výběr dermatovenerologie 2011, III. : 6-14.
4. Nast A., Dréno B., Bettoli V et al. European Evidence – based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *JEADV* 2012, 26 : 1-29.
5. Cunliffe WJ. *The Acnes*. Martin Dunitz Ltd, London, 1989.
6. Lucky AW, Biro FM, Huster GA et al. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994, 130 : 308-314.
7. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris - the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984, 111 : 83-92.
8. Orentreich N, Durr NP. The natural evolution of comedones into inflammatory papules and pustules. *J Invest Dermatol* 1974, 62: 316-320.
9. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatológia a venerológia*. Vydavateľstvo Osveta s. r. o. Martin, 2001.
10. Sipmson NB, Cunliffe WJ. Disorders of sebaceous glands. In Burns T, Breathnach S, Cosx N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th edn. Blackwell Science, Oxford, 2004 :43.

*Dalšia literatúra u autorky, priložená fotodokumentácia (autorka).*

# belakne (adapalén)



- ✓ **Vhodná voľba na liečbu acne vulgaris, s vysokou účinnosťou a menej nežiadúcich účinkov.<sup>1</sup>**
- ✓ **Moderný topický retinoid 3. generácie s protizápalovým účinkom<sup>2</sup>.**

DOSTUPNÉ BALENIA:



- ✓ **Akné (acne vulgaris) je mimoriadne častá kožná choroba postihujúca v rozličnom stupni závažnosti približne 80 % adolescentov a mladých dospelých.<sup>3</sup>**

Liek sa vydáva len na lekársky predpis. Pred preskripciou si pozorne prečítajte súhrn charakteristických vlastností liekov. Podrobnejšie informácie sú k dispozícii na adrese:



BELUPO s.r.o., Cukrová 14, 811 08 Bratislava  
Tel.: 02/5932 4330, fax: 02/5932 4331, www.belupo.sk

## SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

### BELAKNE krém, gél

**Zloženie:** Jeden z dermálneho krému obsahuje 1 mg adapalénu (0,1 %), jeden z dermálneho gélu obsahuje 1 mg adapalénu (0,1%). **Terapeutické indikácie:** Belakne krém, gél je indikovaný na topickú liečbu acne vulgaris. Belakne krém, gél je vhodný na liečbu akné s lokalizáciou na tvári, na hrudníku a na chrbte. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Belakne krém, gél sa má aplikovať na postihnuté plochy jedenkrát denne po umytí. Postihnuté plochy musia byť pred aplikáciou suché. Liek sa aplikuje v tenkej vrstve a je potrebné vyhnúť sa kontaktu s očami, nosovými dierkami, perami a sliznicami. Liečba trvá 3-5 mesiacov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Belakne krém, gél u detí mladších ako 12 rokov sa neštudovala. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na adapalén alebo na niektorú z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Ak sa vyskytnú akákoľvek alergická reakcia, má sa terapia vysadiť. Podľa stupňa lokálneho podráždenia môže pacient znížiť frekvenciu aplikácií, vysadiť terapiu dočasne, pokiaľ príznaky nevymiznú, alebo trvale. **Liekové a iné interakcie:** I napriek tomu, že nie sú známe žiadne interakcie medzi liekmi na vonkajšie použitie, ktoré by sa mohli podávať súčasne s adapalénom, Belakne krém, gél by sa nemal aplikovať súbežne s ostatnými retinoidmi alebo liekmi s podobným mechanizmom účinku. **Nežiaduce účinky:** Podráždenie kože, pálenie a pocit tepla v mieste aplikácie, kontaktná dermatitída, spálenie na slnku, akné, bolesť kože, opuch kože, začervenanie, svrbenie a opuch očných viečok. Najvýznamnejší nežiaduci účinok je podráždenie kože, ktoré je reverzibilné po redukcii frekvencie aplikácií alebo ukončení terapie. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Žiadne špeciálne podmienky uchovávania.

**DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** BELUPO, s.r.o., Bratislava, Slovenská republika.

**DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Belakne krém - November 2011, Belakne gél - August 2011

<sup>1</sup> Literatúra: 1. Sulezmn Piskin, Erol Uzunali. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris 2007;3(4) 621-624

<sup>2</sup> Thielitz A, Helmdach M, Ropke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. Br J Dermatol 2001; 145: 19–27.

<sup>3</sup> D.Buchwald. SÚČASNÝ POHĽAD NA ETIOPATOGENÉZU A LIEČBU AKNÉ. Via pract., 2005, roč. 2 (3): 122–125

# SKÚSENOSTI S LIEČBOU MD INJEKCIAMI V ŠPORTOVEJ MEDICÍNE

MUDr. Eva Klimešová,

Revmatologická ambulancia, Poliklinika Medicentrum, České Budějovice

*Pri športových aktivitách často dochádza ku vzniku symptómov a syndrémov, ktoré sú dôsledkom preťaženia pohybového ústrojenstva. Tiež po intenzívnom tréningu a vrcholových výkonoch sa môže objaviť únava a ťažkosti, ktoré pôsobia nepriaznivo na psychické rozpoloženie jedinca. Všade tam, kde treba posilniť a obnoviť fyziologický stav kostry, svalstva a väziva, sa výborne uplatňujú MD injekcie s kolagénom. Konkrétne diagnostické a terapeutické postupy uvádza nasledujúci prehľad.*

## BOLESTI V KRÍŽOCH PO PREŤAŽENÍ SVALOV A VÄZOV

Tieto bolesti môžu mať mnohé príčiny; z exogénnych je to napr. ťažká práca, z ostatných potom zlé držanie tela alebo chybný motorický stereotyp, rozdielna dĺžka končatín alebo bolestivá kostrč. Dochádza tiež k svalovej dysbalancii následkom chybných pohybových návykov, obezity a hypermobility.

K typickým príznakom patrí únava, bolesti, ranná stuhnutosť alebo bolesť následkom únavy z preťaženia. Pri klinickom vyšetrení zisťujeme bolestivé svaly, ako hyperaktívne, tak aj ochabnuté. V terapii sa treba zamerať na postizometrickú relaxáciu, ošetrovanie trigger pointov v svaloch, bolestivých úponov na perioste a zmien na fasciách. Z FRM sa osvedčili injekcie MD-Lumbar, MD-Tissue a MD-Muscle.

## BOLESTI V KRÍŽOCH SPÔSOBENÉ LÉZIOU PLATNIČKY

Ide o výhrez platničky bez koreňovej kompresie. Výhrez má patologický nález. Klinicky možno u pacienta pozorovať antalgické postavenie, kyfotické držanie so skoliózou ku strane lézie, predklon je obmedzený, Laséque pozitívny. Pri lézii L3, L4 je pozitívne obrátený Laséque. V rámci liečby v akútnom štádiu nariaďujeme pokoj na lôžku a vykonávame epidurálny obštruktor kortikoidmi. S výhodou aplikujeme injekcie MD-Neural, MD-ischial a MD-Tissue.

## BOLESTI V HRUDNEJ CHRBTICI

Hrudná chrbtica je najmenej pohyblivý úsek chrbtice, najstabilnejší, ale premietajú sa do nej aj bolesti z vnútorných orgánov a prejavujú sa vertebroviscerálne vzťahy. K primárnym postihnutiam zaraďujeme juvenilnú kyfózu. Stuhnutosť a zvýšenie thorakálnej kyfózy nepriaznivo ovplyvňuje bedrovú a krčnú chrbticu, ktoré kyfózu kompenzujú. Pacient si sťažuje na bolesti medzi lopatkami alebo pod jednou lopatkou. Palpujeme skrátený m. pectoralis, oslabené medzilopatkové svalstvo a dolné fixátory lopatky. Blokády v hrudnej oblasti postihujú medzistavcové kĺby a kĺby medzi stavcami a rebrami. Blokáda thorakolumbálneho prechodu vyvoláva bolesti v krížoch, ale aj spazmy v hrudnej oblasti a medzi lopatkami. Treba vylúčiť interné komplikácie alebo prenesenú bolesť z vnútorných orgánov. Terapia spočíva v odblokovaní C-Th prechodu a rebier. Z FRM aplikujeme injekcie MD-Thoracic, MD-Matrix a MD-Muscle.

## BOLESTI KRČNEJ CHRBTICE

Vznikajú v dôsledku exogénneho preťaženia, následkom svalovej dysbalancie, porúch statiky, práce v dlhotrvajúcom predklone, predsunutého držania hlavy. Najdôležitejšie svalové a spúšťacie body bývajú v hornej časti m. trapezius, m. levator scapulae a v kývači. Liečba je založená na postizometrickej relaxácii. **Akútny úsad** (vzniká náhle po spánku alebo po prudkom pohybe hlavou, jazde autom s otvoreným oknom) sa prejavuje bolesťou a stuhnutosťou; bolesť sa lokalizuje na jednej strane, ku ramenu alebo záhlaviu.

Klinika je jednoduchá – obmedzená rotácia, predklon i záklon, najčastejšie



blokáda C2–C3. Základom liečby je opäť postizometrická relaxácia a aplikácia injekcií MD-Muscle a MD-Tissue.

## BOLESTI V DK

Najčastejšie ide o bolesti v segmentoch L4, L5, S1. Pri reflexnom syndróme L4 bolesť vyžaruje po ventrálnej ploche stehna ku kolenu i pod koleno, syndróm L5 po letarálnej ploche až po vonkajší členok, syndróm S1 po zadnej ploche k päte. Pozorujeme dyzestézie a hyperalgie v príslušnom segmente a svalové spazmy. Klinicky je reflexný syndróm L4 spôsobený poruchou v pohybovom segmente L3, L4 alebo v bedrovom kĺbe. Reflexný syndróm L5 býva následkom lézie pohybového segmentu L4, L5 so spazmom m. piriformis, častou komplikáciou je bolestivá hlavička fibuly. Reflexný syndróm S1 môže byť vyvolaný poruchou pohybového segmentu L5, S1, ale aj krížobedrovým kĺbom. Liečebne aplikujeme injekcie MD-Neural, MD-ischial a MD-Tissue. Pri **syndróme bolestivej pately** pri bolestivom kolene netreba prehliadnuť poruchu pohyblivosti pately a treba pátrať po krepitácii alebo trení. Príčinou bolesti v tibiofemorálnom sklbení je obmedzenie laterálneho pruženia. Klinicky dôležité sú poruchy pohyblivosti hlezna a tarzálnych kostičiek obmedzujúcich pohyb v kĺboch. Najčastejšie býva postihnutý talokrurálny kĺb, 2., 3., 4. tarzometatarzálny kĺb a kĺb talokalkaneárny. K príznakom patria bolesti v chodidlách, kŕče, dyzestézia. Chodidlo ovplyvňuje statiku tela mechanicky a reflexne. Príčinou bolesti päty pri státi môže byť **pätová ostroha**, pri ktorej je zvýšené napätie v úpone plantárnej aponeurózy. Bolestivá Achillova šľacha býva príčinou bolesti päty v mieste úponu, alebo je spôsobená blokádou bolestivého bedra. V terapii sa osvedčili injekcie MD-Knee, MD-Tissue a MD-Matrix.

## BOLEŠŤ V RAMENE

Ide o zložitý problém, lebo veľké množstvo štruktúr vyvoláva bolesť prenášanú do segmentu C4 a je v segmente, z ktorého vychádza n. phrenicus. Bolesť v ramene môže byť následkom svalovej dysfunkcie v oblasti ramena a dochádza k preťaženiu (m.trapezius, m. levator scapulae, m. infraspinatus, m. subscapularis). Na úľavu od bolesti pomáha postizometrická relaxácia. V terapii úponových bolestí ramena bez postihnutia a obmedzenia hybnosti ramenného kĺbu sa osvedčili injekcie MD-Matrix a MD-Muscle.



Na terapiu periarthritis humero scapularis sú vhodné injekcie MD SHOULDER 1 amp. intraartikulárne do kĺbu 2 x týždenne.

### BOLEŠŤ KRČNEJ A HRUDNEJ CHRBTICI

Častou príčinou sú blokády prvých 4 rebier, pri lézii 2. až 4. rebra, bolesť v lopatke, pri lézii 1 rebra bolesť v ramene. **Poruchy funkcie humeroskapulárneho kĺbu** najčastejšie postihujú ženy od 45. do 65. veku. Prejavujú sa krutou bolesťou v ramene po ruku na predlaktí a zápästí. Najhoršia je v pokoji v posteli a obmedzenie pohybu sa postupne zväčšuje. Objektívne príznaky: bolestivý bod pri úpone deltového svalu a v axile, vyskytuje sa aj atrofia m. deltoideus, m. supraspinatus a m. infraspinatus. Pri liečbe sa zameriavame na krčnú chrbticu, rebrá, cervikotorakálny prechod a svalové spazmy. Aplikujeme injekcie MD-Shoulder a MD-Tissue. V ambulancii sa môžeme stretnúť tiež s bolesťou vo svaloch manžety rotátorov a dlhej šlachy m. biceps. Z liečebných prístupov sa najviac osvedčuje postizometrická relaxácia a aplikácia injekcií MD-Matrix a MD-Shoulder.

### BOLEŠŤ V OBLASTI LAKŤA

Komplikáciou CB syndrómov je epikondylárna bolesť, skôr na laterálnej (radiálnej), ako na mediálnej (ulnárnej) strane epikondylu. Významnú úlohu má zvýšené napätie svalov, ktoré sa upínajú na epikondylus.

Subjektívne: bolesť na zadnej ploche lakťa vyžaruje proximálne a distálne v oblasti HK pri uchopení sa zhoršuje, chorým vypadávajú z rúk predmety.

Liečebne sa používa postizometrická relaxácia svalov, ktoré sú v spazme a liečba krčnej chrbtice v kombinácii s injekciami MD-Tissue a MD-Matrix.

### BOLEŠŤ V ZÁPÄSTÍ

Príčinou bolesti je najčastejšie processus styloideus radii. Má vzťah k bolestivému laterálnemu epikondylu a k 1. karpometakarpálnemu kĺbu. Bolesť je hlavne lokálna, zhoršuje sa námahou. Pri bolestivom procese styloideu radii býva obmedzená radiálna dukcia ruky. Liečebne sa pri poruche karpometakarpálneho kĺbu na palci robí mobilizácia a obstrukcia v kombinácii s podávaním MD-Matrix inj.

### SYNDRÓM KARPÁLNEHO TUNELA

Ochorenie sa považuje za následok kompresie n. medianus. Subjektívne príznaky: znecitlivenie a trpnutie v prstoch, ranné bolesti a neskôr aj v noci, dyzestézie a bolesti pri dvíhaní ramien, zlepšenie potrasením rúk. V terapii sa používa MD-Tissue inj.

### ZÁVER

V praxi možno efektivitu liečby vidieť pri komóci, kontúzii, distorzii, natiahnutí svalov, preťažení svalov, pri podrázových stavoch po zlomeninách, pri sekundárnych artrózach. Výhodou MD-injekcií v športovej medicíne je rýchlosť účinku, vhodná kombinácia injekcií pri aplikácii a absencii významných nežiaducich účinkov. Majú reparačný, protizápalový a analgetický efekt. Veľmi úspešne možno MD injekcie kombinovať s inou analgetickou liečbou (NSA, kortikoidy), ktorú možno vo väčšine prípadov vďaka účinnosti a bezpečnosti spomínaných injekcií vysadiť.

# FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÁ MEDICÍNA V TERAPII BOLESTI

Benefity:

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

Prípravky:

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

Viac info na [www.inpharm.sk](http://www.inpharm.sk)

inPHARM

GUNA

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

# GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST HODNOTENÝ 2 KREDITMI CME

## 1. Z anatomicko-morfologického hľadiska rozlišujeme 3 typy kardiovaskulárnej choroby:

- a. mikrovaskulárnu, kapilárnu a kombinovanú,
- b. makrovaskulárnu, kapilárnu a kombinovanú,
- c. kapilárnu, mikrovaskulárnu a makrovaskulárnu,
- d. mikrovaskulárnu, makrovaskulárnu a kombinovanú.

## 2. V liečbe papulopustulózneho akné sa odporúča:

- a. perorálna liečba izotretinoínom,
- b. kortikosteroidmi,
- c. benzoylperoxid vo fixnej kombinácii s adapalénom,
- d. adapalén vo fixnej kombinácii s klindamycínom.

## 3. V liečbe epilepsie sa riadime odporúčaním:

- a. start high, go down,
- b. start low, go up,
- c. start low, go slow,
- d. start high, go fast.

## 4. Alternatívnou terapiou v liečbe epilepsie rozumieme:

- a. nahradenie užívania jedného antiepileptika iným v monoterapii,
- b. prevedenie chorého na kombináciu 2, príp. viac antiepileptík,
- c. uskutočnenie chirurgického zákroku spočívajúceho v odstránení ep. ložiska,
- d. intenzívnu oxygenoterapiu v kombinácii s nootropikami bezprostredne po záchvate.

## 5. Vírus chrípky patrí medzi:

- a. paramyxovírusy,
- b. ortomyxovírusy,
- c. pikornavírusy,
- d. adenovírusy.

## 6. Vyberte správne tvrdenie o *Anas barbariae* (A.b.):

- a. A.b. sa využíva v prevencii ornitózy,
- b. A.b. sa využíva v prevencii psitakózy,
- c. A.b. sa využíva v prevencii chrípky,
- d. ide o extrakt z týmusu vodného.

## 7. V liečbe hyperaktívneho močového mechúra sa uplatňuje:

- a. tiotropium,
- b. trospium,
- c. tridecanaminium,
- d. trolaminium.

## 8. Vyberte správne tvrdenie:

- a. trospium selektívne ovplyvňuje  $M_3$  receptory,
- b. darifenacín ovplyvňuje receptory  $M_{1-4}$ ,
- c. oxybutynín najčastejšie zo všetkých antimuskariník vyvoláva zápchu,
- d. trospium sa metabolizuje obličkami.

## 9. Kyselina hyaluronová sa môže využiť na liečbu:

- a. silikózy,
- b. asthma cardiale,
- c. chronickej obštrukčnej choroby pľúc,
- d. azbestózy.

## 10. Ako antipyretikum v detskom veku nemožno užiť:

- a. acetaminofén,
- b. paracetamol,
- c. kyselinu acetylsalicylovú,
- d. ibuprofén.

## 11. Odporúčaná max. denná dávka ibuprofenu u detí je:

- a. 7,5-10 mg/kg t. hm.
- b. 10-20 mg/kg t. hm.
- c. 20-30 mg/kg t. hm.
- d. 30-40 mg/kg t. hm.

## 12. Ku chondroprotektívam patrí:

- a. ASU
- b. naproxcinol,
- c. heparansulfát,
- d. keratansulfát.

## 13. Zvoľte správne tvrdenie o *Boswellia serrata*:

- a. jej účinné látky blokujú cyklooxygenázu,
- b. jej účinné látky blokujú 5-lipoxygenázu,
- c. jej účinné látky blokujú metaloproteinázy,
- d. jej účinné látky blokujú účinky TNF-alfa.

## 14. Vyberte správne tvrdenie o kapsaicíne:

- a. antagonizuje vaniloidné receptory,
- b. agonizuje vaniloidné receptory,
- c. inhibuje influx iontov kalcia na presynaptickej úrovni,
- d. facilituje influx iontov kalcia na presynaptickej úrovni.

## 15. Vyberte správne tvrdenie o tapentadole:

- a. ide o slabopôsobiaci opioid,
- b. inhibuje spätné vychytávanie sérotonínu,
- c. jeho mechanizmus účinku je identický s tramadolom,
- d. inhibuje spätné vychytávanie noradrenalinu.

## 16. V liečbe akútnej sinusitídy či otitis media sa najčastejšie využívajú:

- a. protistafylokokové penicilíny,
- b. cefalosporíny 1. generácie,
- c. cefalosporíny 2. generácie,
- d. cefalosporíny 2. a 3. generácie.

## 17. V liečbe benígnej hyperplázie prostaty sa v rámci fytotherapie nevyužíva:

- a. *Serenoa repens*,
- b. *Pygeum africanum*,
- c. *Pleurotus ostreatus*,
- d. *Urtica dioica*.

## 18. K stabilizátorom nálady, ktoré pôsobia zhora, patrí:

- a. olanzapín,
- b. quetiapín,
- c. karbamazepín,
- d. lamotrigín.

## 19. V 2. línii farmakoterapie akútnej mánie sa uplatňuje:

- a. lítium + divalproex,
- b. tamoxifén,
- c. chlórpromazín,
- d. olanzapín.

## 20. Zvoľte správne tvrdenie o vitamíne C:

- a. pri chronických ochoreniach je ho v organizme nadbytok,
- b. jeho plazmatickú koncentráciu možno ľahko zvýšiť navýšením perorálnej dávky,
- c. jeho podávanie znižuje výskyt postherpetickej neuralgie,
- d. pri kontakte s ROS sa redukuje na dehydroaskorbát.



## NÁVRATKA

Správne odpovede zakrúžkujte!  
Správna odpoveď je len jedna.

Návratku odošlite najneskôr  
30. 11. 2012 v obálke na adresu:

LEKÁR a.s., ADTEST 2/2012,  
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 3/2012

1.	a	b	c	d	8.	a	b	c	d	15.	a	b	c	d
2.	a	b	c	d	9.	a	b	c	d	16.	a	b	c	d
3.	a	b	c	d	10.	a	b	c	d	17.	a	b	c	d
4.	a	b	c	d	11.	a	b	c	d	18.	a	b	c	d
5.	a	b	c	d	12.	a	b	c	d	19.	a	b	c	d
6.	a	b	c	d	13.	a	b	c	d	20.	a	b	c	d
7.	a	b	c	d	14.	a	b	c	d					

Lekárska pečiatka

Správne odpovede testu z minulého čísla 2/2012: c,d,a,b,c,d,c,a,b,c,c,a,c,b,c,d,d,b,b,d