



# E D U K A F A R M

# medinews

1/2011

ČASOPIS PRE LEKÁROV

NOVINKY PRI LIEČBE KARCINÓMU PRSNÍKA

BENÍGNA PROSTATICKÁ HYPERPLÁZIA  
V R. 2011

LIEČBA MIERNEJ AŽ STREDNE SILNEJ  
BOLESTI

MD INJEKCIE S KOLAGÉNOM ZNIŽUJU  
POTREBU UŽÍVANIA NESTEROIDOVÝCH  
ANTIFLOGISTÍK/ANTIREUMATÍK

NOVÉ ANTI-TNF LIEKY

ZÁKLADNÉ PRINCÍPY PREVENČIE A LIEČBY  
KONČATINOVOCIEVNYCH ISCHEMICKÝCH  
CHORÔB

SÚČASNÝ POHĽAD NA LIEČBU  
PARKINSONOVEJ CHOROBY

KOMBINÁCIA TELMISARTAN/AMPLODIPÍN  
(TWINSTA) A LIEČBA HYPERTENZIE

BISFOSFONÁTY V PREVENČII FRAKTÚR  
POSTMENOPAUZÁLNYCH ŽIEN

WORLD ALZHEIMER REPORT 2010

INFEKCIE MOČOVÝCH CIEST

CHONDROITÍN SULFÁT VO SVETLE  
KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

LIEČBA ALERGICKEJ RINITÍDY



Odborná redakcia mediNEWS:

PharmDr. Vladimír Végh  
Mgr. Lucie Kotlářová  
MUDr. Pavel Kostiuik, CSc.  
MUDr. Jiří Slíva, PhD.

Odbornú časť spracováva:

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

Registrované pod č. MK SR EV 3130/09  
ISSN 1336-3239

# NOVÉ POZNATKY O KARCINÓME PRSNÍKA

Doc. MUDr. Vladimír Bella, PhD.

predseda SEKCAMA SOS SLS, primár Mamologického oddelenia, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

**Karcinóm prsníka a človek patria k sebe už niekoľko tisícročí. Karcinóm prsníka nie je ochorením len dnešnej doby, nakoľko ide o pojem s dlhoročnou históriou. Už od starých Egypťanov existujú záznamy o rakovine prsníka zaznamenané na papyruse. Najstarší popis siaha až do mnohých rokov pred Kristom. Karcinóm prsníka je najčastejším nádorovým ochorením v ženskej populácii. Treba si uvedomiť, že karcinóm prsníka je morfológicky i geneticky veľmi heterogénna skupina ochorení.**

Pravidelne sa objavujú nové pohľady na prevenciu, diagnostiku, terapiu a dispenzarizáciu karcinómu prsníka. Vzhľadom na komplexnosť a multidisciplinárny prístup tejto problematiky sa často vyskytujú aj kontroverzné články na prebiehajúce novinky. Karcinóm prsníka je celospoločensky a ekonomicky veľmi závažné ochorenie, nakoľko má vysokú incidenciu, mortalitu, ale i prevalenciu.

## RIZIKOVÉ FAKTORY

Rizikom vzniku karcinómu prsníka sa zaoberajú mnohé štúdie. Existuje viacero rizikových faktorov, ktoré sú vo svete akceptované (vek, pohlavie, skorá menarché, neskorá menopauza...). V posledných rokoch sa intenzívnejšie diskutuje o denzite prsníka, vitamíne D, bisfosfonátoch, fyzickej aktivite a hormonálnej substitučnej terapii.

## EPIDEMIOLOGIA

Absolútny počet karcinómov prsníka vo svete, ako i na Slovensku, neustále rastie. Posledné oficiálne štatistické výsledky o zhubných nádoroch na Slovensku sú dokumentované z roku 2006. Z celkového počtu 12 653 karcinómov u žien na Slovensku v roku 2006 bolo 2 264 invazívnych karcinómov prsníka, čo znamená 17,9 % podiel zo všetkých onkologických ochorení. Hrubá incidencia bola 81,6/100 000, pričom svetová štandardizovaná incidencia bola 52,6/100 000. Karcinóm in situ bol detekovaný v 102 prípadoch. Invazívny karcinóm u mužov v absolútnom počte bol diagnostikovaný v 29. prípadoch. Absolútny počet karcinómov prsníka u mužov je v podstate už niekoľko rokov stabilizovaný. Karcinóm prsníka postihuje hlavne ženy vo vekovej skupine nad 40 rokov, s absolútnym najvyšším výskytom v rozmedzí 60 až 69 rokov (271 prípadov), s relatívne najvyšším výskytom vo vekovom rozmedzí 75 až 79 rokov (259,6/100 000). Výskyt neinvazívneho karcinómu bol najvyšší vo vekovom rozmedzí 60 až 64 rokov, keď sa vyskytol v 22 prípadoch, vo veku pod 40 rokov sa vyskytol len šesťkrát. Vďaka sekundárnej prevencii za posledné roky sa čoraz viac žien s karcinómom prsníka detekuje vo včasných štádiách ochorenia. Percentuálny výskyt karcinómu prsníka podľa štádia TNM v Slovenskej republike v roku 2006 bol nasledovný:

I. štádium	26,64 %
II. štádium	38,99 %
III. štádium	21,4 %
IV. štádium	6,79 %
neznáme štádium	6,17 %

Prostredníctvom zdravotnej výchovy, prevencie a terapie ako i následným follow-up sa 5-ročné prežívanie žien s karcinómom prsníka výrazne zlepšovalo. Relatívna miera 5-ročného prežívania v rokoch 1980 až 1984 bola 52,4, v rokoch 2000 až 2004 bola až 74,0.

## SKRÍNING

Preventívne vyšetrenia žien ako i skríning karcinómu prsníka u žien v určitom veku života je dnes samozrejmosťou. Jednotlivé odporúčania sa niekedy odlišujú. Rôzne názory sú aj na to, v akom veku života by mala žena absolvovať skríningové vyšetrenie. Vedú sa celosvetové diskusie, či je potrebné začínať od 40., 45. alebo od 50. roku života ženy. Horná veková hranica skríningu sa často ohraničuje na 65 rokov, pričom v niektorých štátoch sveta sa skríningové vyšetrenia vykonávajú aj vo vyššom veku. Ukazovateľom úspešnosti vykonávania skríningového programu je hlavne podiel žien, ktoré sa z určenej populácie zúčastnia na skríningu v jednotlivých rokoch, ako i plošné pokrytie skríningových vyšetrení digitálnou mamografiou. Efekt mamografického skríningu sa sleduje podľa mnohých indikátorov kvality. Medzi hlavné indikátory kvality patria:

- detekčná miera,
- podiel pozvaných žien na doplňujúce vyšetrenia,
- pomer benígnych a malígnych operácií prsníka,
- podiel neinvazívnych a invazívnych karcinómov,
- podiel minimálnych invazívnych karcinómov,
- podiel invazívnych karcinómov bez postihnutia lymfatických uzlín,
- podiel pokročilých karcinómov.

Podmienkou skríningových programov je aj spracovanie, analyzovanie a vyhodnocovanie odporúčaných zozbieraných údajov.

## DIAGNOSTIKA

Diagnostika karcinómu prsníka nie je vždy ľahkou úlohou. Dnes pri diagnostike karcinómu prsníka jednoznačne najvýznamnejšiu úlohu zastáva mamografia, v poslednom období digitálna. K výhodám digitálnej mamografie oproti klasickej mamografii patrí hlavne:

- možnosť manipulácie s digitálnou informáciou po vytvorení obrazu,
- schopnosť priblíženie a zväčšenie obrazu,
- presnejšie zobrazenie karcinómu prsníka u žien s denznými prsníkmi a u pre-, perimenopauzálnych žien.

Výhodou mamografie je aj možnosť vykonávať biopsie nehmateľných ložísk, jednak pomocou stereotaxie alebo v špecializovaných zariadeniach možno vykonať aj vákuovú mamotómiu.

Napriek efektívnemu mamografickému vyšetreniu má stále vysoký význam anamnéza, klinické vyšetrenie ako i doplňovacie zobrazovacie metódy – ultrasonografia ako bioptické metódy, hlavne core cut biopsia.

V poslednom období sa objavili informácie o účinnosti diagnostiky karcinómu prsníka pomocou elastografie i ultrasonografie doplnenej kontrastným vyšetrením. Po úpadku záujmu o mamoscintigrafiu sa taktiež v poslednom období objavuje viacero publikácií, ktoré túto metódu oživujú. Magnetická rezonancia prsníkov je v súčasnosti dostupná



# fakt

**Herceptin® znižuje riziko recidívy o 46 %  
v liečbe pacientok s včasným HER2 pozitívnym  
karcinómom prsníka<sup>1</sup>**



**Herceptin®**  
trastuzumab

Precision • Power • Promise

<sup>1</sup> Piccard-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. N Engl J med 2005, 353:1659-1672

#### Skrátená informácia o lieku

Herceptin 150 mg. Prášok na koncentrát na infúzy roztok. **Zloženie:** Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg trastuzumabu. Rekonštituovaný roztok obsahuje 21 mg/1 ml trastuzumabu. **Charakteristika:** Trastuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 proti receptoru 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2). **Indikácie:** 1. *Metastatický karcinóm prsníka:* Herceptin sa indikuje na liečbu pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, ktorých tumory vykazujú nadmernú expresiu receptora HER2: a) formou monoterapie na liečbu tých pacientok, ktoré dostali aspoň dva režimy chemoterapie pre metastatické nádorové ochorenie. Predchádzajúce režimy chemoterapie museli obsahovať aspoň antracyklín a taxán, s výnimkou pacientok, pre ktoré nie sú vhodné tieto lieky. U pacientok s pozitívnou hormonálnych receptorov musela byť predchádzajúca hormonálna liečba neúspešná, s výnimkou pacientok, pre ktoré nie je vhodná hormonálna liečba. b) v kombinácii s paklitaxelom na liečbu tých pacientok, ktoré nedostávali chemoterapiu pre metastatické nádorové ochorenie a pre ktoré nie je vhodná liečba antracyklínom. c) v kombinácii s docetaxelom na liečbu tých pacientok, ktoré nedostávali chemoterapiu pre metastatické ochorenie. d) v kombinácii s inhibitorom aromatázy na liečbu pacientok po menopauze s metastatickým karcinómom prsníka a s pozitívnou hormonálnych receptorov, ktoré neboli predtým liečené trastuzumabom. 2. *Včasný karcinóm prsníka:* Herceptin sa indikuje na liečbu pacientok s včasným karcinómom prsníka s pozitívnou HER2 po operácii, chemoterapii (neoadjuvantnej alebo adjuvantnej) a rádioterapii (ak je aplikovateľná). 3. *Metastatický karcinóm žalúdka (MKŽ):* Herceptin v kombinácii s kapecitabínom alebo 5-fluóruacílom a cisplatínou sa indikuje na liečbu pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageového spojenia, ktorí nedostávali protinádorovú liečbu na metastatické ochorenie. **Dávkovanie:** 1. *Metastatický karcinóm prsníka:* Herceptin sa podáva v týždenných schémach (úvodná dávka Herceptinu je 4 mg/kg telesnej hmotnosti, nasledujúca odporúčaná týždenná dávka Herceptinu je 2 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa s ňou jeden týždeň po úvodnej dávke) alebo v 3-týždenných schémach (úvodná dávka Herceptinu je 8 mg/kg telesnej hmotnosti, o 3 týždne neskôr sa podá 6 mg/kg telesnej hmotnosti a potom v 3-týždňových intervaloch sa opakuje dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti). Herceptin sa podáva až do progresie ochorenia. 2. *Včasný karcinóm prsníka:* Úvodná dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti, o 3 týždne neskôr sa podá 6 mg/kg

telesnej hmotnosti a potom v 3-týždňových intervaloch sa opakuje dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná vo forme infúzie. Pacientky s včasným karcinómom prsníka sa majú liečiť 1 rok alebo až do recidívy ochorenia. 3. *Metastatický karcinóm žalúdka:* Herceptin sa podáva v úvodnej dávke 8 mg/kg telesnej hmotnosti, o 3 týždne neskôr sa podá 6 mg/kg telesnej hmotnosti a potom sa opakuje dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti v 3-týždňových intervaloch podávaná vo forme infúzie. Herceptin sa podáva až do progresie ochorenia. **Kontraindikácie:** Pacientky so známou precitlivosťou na trastuzumab, myšie bielkoviny alebo na niektorú z pomocných látok. Pacientky s ťažkou dušnosťou v pokoji v dôsledku komplikácií nádorového ochorenia alebo pacientky vyžadujúce doplnkovú oxygenoterapiu. **Upozornenia:** Používanie Herceptinu je spojené s kardiotoxicitou. Všetci kandidáti na liečbu sa majú pozorne vyšetriť z hľadiska funkcie srdca. **Interakcie:** Štúdie liekových interakcií s Herceptinom sa neuskutočnili na ľuďoch. Riziko interakcií so súčasne užívanými liekmi nie je možné vylúčiť. **Nežiaduce účinky:** Medzi najčastejšie pozorované nežiaduce účinky patrili reakcie na infúzie, napr. horúčka a triaška, ktoré sa vyskytli najmä po prvej infúzii Herceptinu. Medzi ďalšie pozorované príznaky patria bolesť brucha, asténia, bolesť na hrudníku, bolesť hlavy, nauzea, bolesť kĺbov a svalov. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka boli nazofaryngitída, anémia, trombocytopenia, dysgeúzia, hnačka, stomatitída, bolesti brucha, únava, pyrexia, zápal sliznic, triaška a pokles telesnej hmotnosti. Niektoré nežiaduce účinky súvisia s infúziou Herceptinu, vrátane dušnosti, hypotenzie, bronchospazmu, tachykardie a respiračnej tiesne a môžu mať závažný charakter. **Balenie:** 1 injekčná liekovka. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Podrobné informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Veľká Británia  
**Zastúpenie na Slovensku:** Roche Slovensko s.r.o., Cintorínska 3/A, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5263 8201, fax: 02/5263 5014

**Dátum revízie SPC:** január 2010



diagnostická zobrazovacia metóda. Táto zobrazovacia technika je ďalšou nezastupiteľnou metódou, hlavne pri vyšetrení asymptomatických vysoko rizikových žien. Cieľom vyšetrenia je detekcia patologických ložísk so zvýšenou vaskularizáciou. Magnetická rezonancia prsníkov má vysokú senzitivitu, ale nízku špecifickosť. Pomocou magnetickej rezonancie sa môže detekovať multifokalita, multicentricita, ako i bilaterálna karcinóm prsníka, primárne ložisko pri potvrdených metastázach do lymfatických uzlín v axile alebo vzdialených metastázach. Pomocou magnetickej rezonancie sa taktiež môže navigovať biopsia patologického ložiska v prsníku.

## PATOLÓGIA

Pokroky týkajúce sa karcinómu prsníka neobišli ani oblasť patológie. Karcinóm prsníka delíme na podskupiny podľa klinicko-patologických kritérií a molekulárna klasifikácia umožňuje odlišiť zhubné nádory rovnakého histologického nálezu. Histopatologické výsledky sú veľmi dôležitým prognostickým znakom ochorenia. Vyšetrenia umožňujú odlišiť biologické správanie nádorov a majú veľký vplyv na voľbu terapeutického postupu. Morfológické vyšetrenie a následná histopatologická diagnóza zahŕňa určenie biologickej povahy zhubného ochorenia. Veľká nádej sa vkladá do vyšetrení génovej expzie v nádorových bunkách metódou génových čipov. Dnes je už samozrejmosťou, že pri voľbe optimálneho terapeutického postupu, okrem vyšetrenia expzie hormonálnych estrogénových a progesterónových receptorov, proliferáčnych markerov je aj vyšetrenie onkoproteínov (p53 či HER2/neu). Stav nádorových receptorov je nevyhnutný pre správnu indikáciu karcinómu prsníka hormonálnou terapiou. Hormonálne dependentné nádory tvoria približne 65–75 % všetkých invazívnych nádorov, HER2 pozitívne 15–20 %, a triple-negatívne karcinómy 10–15 %. Vyšetrenie HER2 bolo zahrnuté do rutinného štandardu vyšetrenia karcinómu prsníka. HER2 možno v nádorovom tkanive vyšetriť dvoma odlišnými metódami. Ide o detekciu proteínu pomocou imunohistochemie alebo pomocou detekcie kópií génu v jadre metódou in situ hybridizácie, najčastejšie fluorescenčnou alebo chromogénnou metódou.

Pomocou imunohistochemického vyšetrenia sa zhubné nádory prsníkov rozdeľujú na štyri základné podtypy:

- luminálny typ A,
- luminálny typ B,
- s overexpresiou HER 2,
- bazálny fenotyp.

Priaznivejšiu prognózu má luminálny fenotyp A a luminálny fenotyp B, v porovnaní so zvyšnými dvoma fenotypmi. Karcinóm s bazálnym fenotypom má najhoršiu prognózu.

Podiel výskytu triple – negatívnych karcinómov prsníka (bez prítomnosti expzie estrogénového, progesterónového a HER 2 receptoru) – sa pohybuje v rozmedzí 10–20 %. Tento typ nádoru je agresívny s horšou prognózou ochorenia, s častejším výskytom u mladších žien. U žien s triple – negatívnym karcinómom prsníka sa zaznamenal častejší výskyt lokoregionálnych metastáz, mozgových a viscerálnych vzdialených metastáz.

## GENETIKA

Karcinóm prsníka sa vyskytuje hlavne v staršom veku, ako dôsledok expozície rôznych karcinogénov, ale i v dôsledku predlžovania veku života. Podľa výskytu existujú tri formy karcinómu prsníka:

- sporadický typ,
- familiárny typ,
- hereditárny typ.

V poslednom období boli objavené nádorové gény. Predpokladá sa, že asi približne 5–10 % karcinómov prsníka vzniká na podklade zárodočnej mutácie génov BRCA1, BRCA2, p53, CHK2, STK11, ATM, PTEN, MMR, ale aj v génoch kódujúcich rastové faktory a ich receptory (EGF, IGF, TGF, EGF-R, Her2neu), hormóny a ich receptory (E, Pg, ER, PgR), gény inhibujúce proliferáciu, onkogény (c-erbB, c-myc, ras a iné tumorsupresorové a mutátorové gény). Teoretický predpoklad je, že rozvojom genetiky sa zistia aj ďalšie gény. Napriek dnešnej vysokej vedeckej úrovni nie sme schopní odhaliť niektoré mutácie génov. Doteraz nie je presne známe, koľko génov pre karcinóm prsníka vlastne existuje. Pri dnešnej identifikácii mutácie génov sa za najčastejšiu mutáciu génu predpokladá BRCA1 asi v 52 %, BRCA2 v 32 %, zvyšných 16 % patrí ostatným génom. 80 % žien s hereditárnou formou karcinómu prsníka je na podklade mutácie v génoch BRCA 1 a BRCA2. V oblasti genetiky je už dnes v indikovaných prípadoch zvýšeného genetického rizika vzniku karcinómu prsníka samozrejmosťou vyšetrenie génov.

Indikácie ku genetickému vyšetreniu mutácie zárodočných génov BRCA1 a BRCA2:

- výskyt bilaterálnej formy karcinómu prsníka alebo ovária v akomkoľvek veku pacientky,
  - karcinóm prsníka a karcinóm ovária v rodine alebo u pacientky, pričom karcinóm bol prvýkrát diagnostikovaný vo veku do 40 rokov života ženy,
  - karcinóm prsníka alebo vaječníka v rodine – dve až tri príbuzné v prvom a druhom stupni v jednej línii, ale aspoň jedna žena diagnostikovaná vo veku do 40 rokov,
  - karcinóm prsníka u muža,
  - rodinní príslušníci pozitívne testovaných osôb od 18 roku života.
- Pacientky s genetickým karcinómom prsníka majú zvýšené riziko recidív ako i vyšší výskyt multifokálneho, multicentrického a bilaterálneho karcinómu prsníka v porovnaní so ženami so sporadickým výskytom karcinómu prsníka.
- Možnosti prevencie u žien s dôkazom mutácie BRCA1 a BRCA2:
- úprava životosprávy,
  - chemoprevenia s možnosťou zníženia incidencie karcinómu prsníka,
  - intenzifikácia dispenzarizácie (zahájenie preventívnych vyšetrení v mladšom veku a častejšie kontroly ako u bežnej populácie),
  - profylaktické chirurgické výkony.

U pacientok s geneticky potvrdeným génom a vysokým rizikom vzniku karcinómu prsníka a ovária sa často odporúčajú chirurgické profylaktické postupy. Profylaktická mastektómia radikálne zníži riziko vzniku karcinómu prsníka. Pri indikácii mastektómie sa často plánuje okamžitá alebo následná rekonštrukcia prsníka.

Dispenzarizácia u žien pri dôkaze mutácií BRCA1, BRCA2 je v rôznych publikáciách mierne odlišná. Jedno z možných odporúčaní je:

- samovyšetrenie prsníkov 1-krát mesačne od 21. roku života,
- klinické vyšetrenie 2-krát ročne od 21. roku,
- ultrasonografia prsníkov 2-krát ročne od 21. roku,
- natívna mamografia 1-krát ročne od 30. roku života,
- magnetická rezonancia prsníkov 1-krát za rok od 21. roku,
- transvaginálna sonografia maternice a ovárií 1–2-krát ročne od 21. roku,
- vyšetrenie onkomarkerov Ca 125, CEA, CA 15-3 1-krát ročne od 21. roku,
- ultrasonografia abdomenu 1–2-krát ročne od 21. roku,
- hemokult 1-krát ročne od 45. roku,
- kolonoskopia 1-krát za 3 roky od 45. roku,
- kožné vyšetrenie 1-krát ročne od 21. roku.

## TERAPIA

Prvou voľbou pri terapii karcinómu prsníka je chirurgická liečba. Zásadou je onkologická bezpečnosť, u kuratívnych dostatočná radikálnosť.



Pri včasnom štádiu zhubného ochorenia sa uprednostňujú prsník zachovávajúce operácie. Výskyt lokoregionálnych recidív po vykonanej mastektómii je nižší v porovnaní s operáciou zachovávajúcou prsník, ale rozdiel v dobe prežívania pacientok nie je signifikantný. Mastektómia je metódou voľby pri lokálne pokročilých zhubných nádoroch prsníka a recidívach po operácii šetriacej prsník.

Súčasťou kuratívnych výkonov pri operácii prsníka je aj chirurgický výkon v spádovom lymfatickom systéme. Realizuje sa axilárny staging, ktorý je rozhodujúci pri ďalšom terapeutickom postupe. Stav postihnutia lymfatických uzlín v axile je stále najdôležitejším prognostickým faktorom pri voľbe terapie. Pri včasnom záchyťe karcinómu prsníka, bez klinického a bez zjavného metastatického postihnutia axilárnych lymfatických uzlín, sa nevykonáva axilárna disekcia bez predchádzajúcej sentinelovej biopsie. Pri axilárnej disekcii v 1. a 2. etáži je nevyhnutné vyšetrovanie minimálne desiatich lymfatických uzlín.

Sentinelová biopsia je prvá v poradí lymfatických uzlín nachádzajúca sa v ceste lymfy z tumoru do axily. Približne 95 % karcinómov prsníka je drénovaných cez axilu, ostatné sa drénujú extraaxilárne, parasternálne, pozdĺž arteria mamma interna alebo kombinovane. Senzitivita vyšetrovania je vyššia ako 90 % a falošná negativita sa pohybuje okolo 5 %. Detekcia sentinelovej uzliny sa vykonáva pomocou kumulácie rádiofarmaka – technécia a/alebo patentnou modrou.

Typ terapie karcinómu prsníka sa zohľadňuje podľa určeného štádia ochorenia a podľa prognostických faktorov. Terapie karcinómu prsníka je chirurgická, hormonálna, chemoterapia, biologická liečba a rádioterapia, častá je kombinácia týchto postupov. Až na vzácne výnimky po prsník zachovávajúcej operácii je indikovaná vždy rádioterapia.

Neinvazívne karcinómy delíme na duktálny a lobulárny karcinóm in situ. Obe entity sa výrazne odlišujú. Kým duktálny karcinóm in situ sa považuje za skutočné zhubné ochorenie, lobulárny karcinóm in situ sa dnes považuje za ukazovateľ zvýšeného rizika vzniku invazívneho karcinómu.

Pri duktálnom karcinóme in situ sa vykonáva chirurgický zákrok za účelom úplného odstránenia zhubného nádoru s dostatočne širokým lemom a s čistými resekcijnými okrajmi. Otázka vyšetrovania lymfatických uzlín je zatiaľ nejasná. Niektorí autori pri zákroku zachovávajúcom prsník odporúčajú vykonať sentinel biopsiu u všetkých pacientok, iní autori len pri karcinóme s vysokým gradingom, rozsiahlym tumorom, s mikroinváziou alebo nepriaznivým imunohistochemickým profilom.

Rádioterapia po konzervatívnom chirurgickom výkone sa považuje za jednoznačnú štandardnú terapeutickú metódu. Na upresnenie lokalizácie lôžka karcinómu prsníka pri plánovaní postoperačného boostu sa môže vykonávať predoperačné CT s i.v. kontrastom v ožarovacej polohe pacientky. Po chirurgickom zákroku zachovávajúcom prsník sa pri plánovaní boostu vykonáva fúzia pred- a postoperačného CT. Novou formou podania rádioterapie je aj aplikácia rádioterapie počas operačného zákroku. Po odstránení zhubného tumoru chirurgickým zákrokom na operačnom stole sa aplikuje rádioterapia, ktorá môže nahradiť postoperačnú rádioterapiu.

Súčasťou systémovej terapie karcinómu prsníka je využitie chemoterapie, hormonálnej terapie a biologickej liečby.

Vzhľadom k väčšiemu počtu detekovaných žien vo včasných štádiách ochorenia, a vzhľadom na približne 75 % pacientok s karcinómom prsníka v postmenopauzálnom veku i na prítomnosť expresie estrogénových a/alebo progesterónových receptorov sa hormonálna terapia používa čoraz častejšie. Táto liečba patrí k najstaršej systémovej terapii. Hlavným cieľom liečby je zabrániť stimulácii nádorových buniek endogénnymi estrogénmi. Doteraz bol zlatým štandardom adjuvantnej hormonálnej terapie postmenopauzálnych žien s pozitívnymi steroidovými receptormi tamoxifén, ale v posledných rokoch vznikom novej generácie

selektívnych inhibítorov aromatázy nastala zmena v manažmente hormonálnej terapie postmenopauzálnych žien. Selektívne inhibítory aromatáz (anastrozol, letrozol, exemestan) znižujú koncentráciu estrogénov post-menopauzálnych žien inhibíciou syntézy estrogénov, a preto sa v súčasnosti využíva následná kombinácia hormonoterapie pomocou tamoxifénu a inhibítorov aromatáz.

V posledných rokoch sa objavili aj o možnosti vysokodávkovanej chemoterapie s podporou periférnych progenitorových buniek a pribúdajú na trhu aj nové cytostatiká a využívajú sa ich vzájomné kombinácie.

Zaradenie biologickej liečby ako terapie je dnes už štandardným postupom. Miesto biologickej liečby pri karcinóme prsníka v rámci cielennej protinádorovej terapie je v súčasnosti nespochybniteľné. Biologická liečba účinkuje cielene na špecifické signálne dráhy, ktoré sú dôležité pre prežívanie a proliferáciu nádorových buniek a v porovnaní s klasickou chemoterapiou má iný profil toxicity i mechanizmus účinku. Pacientky s karcinómom prsníka a s HER2 pozitivitou majú významný negatívny prognostický faktor. Tieto pacientky majú významný prediktívny faktor účinnosti terapie cielených na blokádu receptora HER2.

Pri lokálne pokročilom karcinóme prsníka je liečbou prvej voľby neoadjuvantná chemoterapia. Pomocou neoadjuvantnej chemoterapie môžeme dosiahnuť redukciu primárneho karcinómu, a tak následne dosiahnuť aj operáciu, ktorá zachováva prsník. U pacientok po menopauze s hormonálne dependentným lokálne pokročilým karcinómom možno dosiahnuť remisiu aj pomocou indukčnej hormonálnej terapie.

Inflamatórny karcinóm prsníka je typ karcinómu s rýchle progredujúcim nádorom, s veľmi zlou prognózou, nakoľko je to najmalígnejšia forma zhubného nádoru prsníka. Pri tomto type karcinómu je vysoká pravdepodobnosť včasnej metastatickej diseminácie, a je to inoperabilná forma karcinómu prsníka. Vyskytuje sa približne do 5 % z celkového počtu zhubných nádorov prsníka.

Viacere štúdie sa zaoberali možnosťou zistenia rezistencie na cytostatiká. Pomocou pravidelného sledovania patologickej nadexpresie vybraných génov sa pravdepodobne môže poskytnúť informácia o riziku progresie karcinómu prsníka.

Okrem chirurgickej, systémovej terapie a rádioterapie je veľmi dôležitá rehabilitácia. Aj napriek zavedeniu sentinel biopsie sa vyskytujú pacienti s lymfedémom hornej končatiny. U pacientok s karcinómom prsníka je nutná prevencia, včasná diagnostika a následná terapia lymfedému hornej končatiny. Pri pacientkach s karcinómom prsníka nie je zanedbateľná ani psychologická a sociálna stránka.

Mnoho štúdií sa zaoberá chemopreenciou. Hlavne u vysoko rizikových skupín žien sa v niektorých štátoch sveta podáva chemoprevenca. Na širšie využitie hormonálnej chemoprevenencie sa stále ešte čaká.

## ZÁVER

Všetky pacientky s karcinómom prsníka musia byť dispenzarizované do konca života. Recidíva ochorenia môže nastať aj niekoľko rokov po terapii primárneho karcinómu prsníka. Nezanedbateľný je aj výskyt kontralaterálneho karcinómu prsníka. Okrem toho, blízke príbuzenstvo ženského rodu u žien s karcinómom prsníka má vyššie riziko vzniku karcinómu prsníka ako bežná populácia. Pri viacpočetnom výskyte karcinómu prsníka a/alebo ovária treba myslieť aj na genetický typ karcinómu prsníka. Karcinóm prsníka je ochorenie s multidisciplinárnym prístupom mnohých odborníkov z rôznych odborov, a preto je nutná spolupráca nielen pri diagnostike, ale i terapii a dispenzarizácii žien s karcinómom prsníka. Čím ďalej je terapia karcinómu prsníka do istej miery „šitá“ na konkrétnu pacientku.

# BENÍGNA PROSTATICKÁ HYPERPLÁZIA V ROKU 2011

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

**B**enígna prostatická hyperplázia (BPH) je jedným z najčastejších nezhubných ochorení, ktoré postihuje mužskú populáciu – 40 % prevalencia u päťdesiatnikov, 50 % u 50 – 60-ročných mužov, 60 % u 60 – 70-ročných a až 90 % výskyt u jedincov starších ako 80 rokov.

BPH môže viesť ku zväčšeniu objemu prostatickej žľazy (tzv. BPO – benign prostatic enlargement), ku obštrukcii dolných močových ciest (tzv. BPO – benign prostatic obstruction) a/ alebo ku príznakom dolných močových ciest (tzv. LUTS – lower urinary tract symptoms). *LUTS, ktoré obťažujú svojho nositeľa, sú prítomné približne u 30 % mužov starších ako 65 rokov.*

## ETIOLÓGIA BPH

Etiológia BPH **nie je dokonale preskúmaná**. Predstojná žľaza je pod vplyvom endokrinného systému a pre vývoj BPH sa predpokladá **uplatnenie viacerých faktorov**. Za známe etiopatogenetické faktory podmieňujúce vznik BPH sa považuje **vek pacienta (resp. proces starnutia)** pri súčasnej normálnej tvorbe testosterónu semenníkmi. Ako **podporné faktory** sa pri vzniku BPH uplatňujú **rasové faktory** (ovplyvňujú vzájomnú interakciu medzi žľazovou zložkou prostaty a jej stromálnymi štruktúrami), **spôsob výživy** (príjem cholesterolu, resp. fytoestrogénov) a tiež **dedičná predispozícia a etnické vplyvy**. Chronické stavy, ako hypertenzia a diabetes mellitus, sa v poslednom období dávajú čoraz častejšie do súvislosti s klinickou BPH.

## PATOFYZIOLÓGIA BPH

Prolifерácia tkaniva prostaty môže zapríčiniť obštrukciu na úrovni krčka močového mechúra (BOO – bladder outlet obstruction), ktorá sa bežne klinicky prejaví ako LUTS, hyperaktívny močový mechúr (OAB – overactive bladder), nekompletné vyprázdnenie močového mechúra a niekedy aj ako akútna retencia moču (AUR – acute urinary retention) (tab. 1). Na vývoji BOO pri BPH sa spolupodieľajú dve zložky: 1. tzv. statická (sprostredkovaná účinkom zvýšeného objemu prostaty), 2. tiež aj tzv. dynamická zložka (pretože už dávnejšie bolo dokázané, že kontrakcia hladkej svaloviny prostaty je sprostredkovaná alfa-1 adrenergickými receptormi).

Hlavný intracelulárny androgén zodpovedný za reguláciu rastu prostatickej žľazy je dihydrotestosterón (DHT). DHT je konvertovaný primárne v bunkách prostatickej stromy z prekursora testosterónu enzýmom 5-alfa redukázou, ktorá existuje v dvoch izoformách: typ 1 – s menšou expresiou a aktivitou v prostate, ale s predominantným pôsobením v extraprostatických tkanivách, ako sú koža a pečeň; typ 2 – s prevažujúcou expresiou a aktivitou v prostatickom tkanive. Avšak na symptomatológii dolných močových ciest pri BPH sa spolupodieľa aj močový mechúr. Predominantným neurotransmitterom v močovom mechúri je *acetylcholin*, ktorý stimuluje muskarínové (M) receptory na povrchu hladkých svalových buniek detruzora. Je známych 5 podtypov M receptorov, z toho M<sub>2</sub> a M<sub>3</sub> podtypy sú prítomné v detruzore. Hoci väčšinu (približne 80 %) receptorov v močovom mechúri tvorí subtyp M<sub>2</sub> a len 20 % podtyp M<sub>3</sub>, práve **M<sub>3</sub> receptory sa podieľajú na kontrakcii svaloviny detruzora u zdravých ľudí**. Úloha M<sub>2</sub> podtypu zostáva zatiaľ neobjasnená.<sup>8,9</sup> Avšak bolo dokázané, že u chorých jedincov (napr. s neurogénou dysfunkciou močového mechúra, alebo s obštrukciou výpuste mechúra) sa na kontrakcii podieľajú aj M<sub>2</sub> receptory.

## DIAGNÓZA A DIFERENCIÁLNA DIAGNÓZA BPH

V poslednej dekáde vytvorili viacerí autori **smernice na zhodnotenie, liečbu a sledovanie mužov s LUTS/ BPH** (tab. 2). Medzi odporúčané vyšetrenia patria: **1. podrobná anamnéza** (vrátane využitia *dotazníkov – tzv. IPSS* (international prostate symptom score): získané skóre sa môže pohybovať od 0 do 35 bodov; príznaky so skóre 0 – 7 sa hodnotia ako mierne, 8 – 19 ako stredne závažné a 20 – 35 ako závažné (obr. 1) a *mikčného denníka* (dáva jasný prehľad nielen o frekvencii mikčii cez deň a v noci a o vymočených objemoch moču, ale súčasne informuje lekára aj o pitnom režime pacienta), **2. fyzikálne vyšetrenie** zahrňujúce *digitálne rektálne vyšetrenie* (DRV) na zhodnotenie veľkosti konzistencie prostatickej žľazy a prípadné vylúčenie karcinómu prostaty (KP) a základné neurologické vyšetrenie, **3. stanovenie sérovej hodnoty PSA** (prostatického špecifického antigénu) na vylúčenie KP a  *kreatinínu* (na zhodnotenie funkcie obličiek), **4. vyšetrenie moču** (na vylúčenie infekcie močových ciest, karcinómu močového mechúra a pod.), **5. prietokové meranie (uroflowmetria – stanovenie „sily“ prúdu moču pri mikcii)**, **6. zhodnotenie postmikčného reziduálneho moču** (najčastejšie ultrasonograficky) – väčší objem (> 200 ml) zvyškového moču po vymočení signalizuje dysfunkciu močového mechúra a menej priaznivý efekt následnej liečby. Medzi tzv. **voliteľné vyšetrenia** patria: urodynamické tlakovo – prietokové meranie (na vylúčenie napr. tzv. neurogénneho močového mechúra), uretrocytostokopia (najmä na oddiferencovanie nádorov dolných močových ciest), *ultrasonografické zobrazenie horných močových ciest* (na vylúčenie napr. hydronefrózy a možnej chronickej renálnej insuficiencie v dôsledku BPH), *transrektálna ultrasonografia prostaty* (TRUSP) a pod. Dotazník IPSS, ktorý zahŕňa aj hodnotenie kvality života, je dôležitý nielen na úvodné posúdenie závažnosti príznakov, ale aj na stanovenie efektivity liečby BPH. *Zlepšenie o dva body sa všeobecne považuje za klinicky významný parameter účinnosti aplikovanej terapie.*<sup>2,3</sup> Boli stanovené aj **rizikové faktory pre klinickú progresiu LUTS/BPH: objem prostaty  $\geq 30$  g a PSA v sére  $\geq 1,4$  ng/ml. Klinická progresia LUTS/BPH môže byť definovaná ako: zhoršenie príznakov (symptóm skóre) o  $\geq 4$  body nad počiatočnú hodnotu, ďalej prítomnosť: akútnej retencie moču, inkontinencie moču, obličkovej nedostatočnosti, alebo recidivujúcej infekcie močových ciest (IMC)**. U pacientov s BPH je vždy dôležité a potrebné **vylúčiť aj iné možné príčiny LUTS**, ako sú karcinóm prostaty (KP), konkrementy v močovom systéme, striktúra močovej rúry, zápaly dolných močových ciest, karcinóm močového mechúra, neurogénny močový mechúr a pod.

## KONZERVATÍVNA LIEČBA BPH

**Spôsoby liečby BPH** ukazuje tabuľka č. 3. **Ciele liečby BPH sú: rýchle a dlhodobé zlepšenie príznakov dolných močových ciest, prevencia progresie (komplikácií) BPH** (zníženie rizika vzniku akútnej retencie moču a potreby chirurgickej korekcie BPH, prevencia vzniku konkrementov a divertikul v močovom mechúri, chronickej retencie moču s možným zlyhaním obličiek, infekcie močových ciest, makroskopickej hematurie, redukcia objemu prostaty a pod.).

*Muži s malými ťažkosťami (IPSS 0 – 7) sú vhodní na sledovanie (WW – watchful waiting)*, teda nie sú liečení medikamentózne ani chirurgicky. Súčasťou WW je **vzdelávanie, ubezpečenie pacienta, že príčinou ťažkostí nie je rakovina, pravidelné monitorovanie a rady týkajúce sa životného štýlu**. *Malé zmeny životného štýlu a správania (zníženie príjmu tekutín v určitom čase s cieľom znížiť*

Tab. 1 Súčasná terminológia pri benígnych ochoreniach prostaty<sup>2, 3</sup>

TERMÍN	POPIS	DEFINÍCIA
LUTS	Príznaky dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms)	Nešpecifický termín pre príznaky, ktoré môžu súvisieť s dysfunkciou dolných močových ciest. Rozoznávajú sa dve hlavné skupiny symptómov: uskladňovacie* (predtým tzv. „iritačné“) a vyprázdňovacie** (predtým tzv. „obštrukčné“)
BPH	Benígna prostatická hyperplázia (benign prostatic hyperplasia)	Histologický základ pre diagnózu BPE, ktorá môže viesť k BOO, ktorého dôsledkom sú LUTS
BOO	Obštrukcia krčka močového mechúra (bladder outflow obstruction)	Urodynamicky dokázaná obštrukcia pasáže moču
BPE	Benigne zväčšenie prostaty (benign prostatic enlargement)	Klinický nález zväčšenej prostaty v dôsledku predpokladanej BPH
BPO	Benígna prostatická obštrukcia (benign prostatic obstruction)	BOO zapríčinená v dôsledku BPE
OAB	Hyperaktívny močový mechúr (overactive bladder)	Syndróm urgencie, s alebo bez urgentnej inkontinencie moču, bežne spojený s častým močením cez deň (polakizúriou $\geq 7 \times$ ) a s močením v noci (noktúriou $\geq 1 \times$ )

\*symptómy uskladňovania moču sa vyskytujú počas plnenia močového mechúra a patria sem: denné frekventné močenie, noktúria, urgencia, inkontinencia moču

\*\*symptómy vyprázdňovania moču sa vyskytujú počas mikcie a patria sem: slabý prúd moču, veľa močenie, prerušovaný prúd moču, retardované močenie, tlačenie počas močenia, terminálne odkvapkávanie, pocit neúplného vyprázdnenia močového mechúra, postmikčné odkvapkávanie

LUTS – lower urinary tract symptoms, BPH – benigna prostatická hyperplázia, BOO – bladder outlet obstruction

BPE – benign prostatic enlargement, BPO – benign prostatic obstruction, OAB – overactive bladder

frekvenciu močenia, keď je to najvhodnejšie – v noci alebo na verejnosti – odporúčaný denný príjem tekutín 1500 ml by sa nemal redukovat', obmedzenie príjmu alkoholu a kofeínu, tréning močového mechúra, liečba obštrukcie a pod.) môžu pozitívne ovplyvniť symptómy a predchádzať zhoršeniu stavu, ktorý si vyžaduje medikamentózne alebo chirurgickú liečbu. Ďalší výskum a skúsenosti v tejto oblasti sú však potrebné. **Zhoršovanie príznakov a postmikčné rezíduum sú najvýznamnejšími prediktormi** zlyhania jednoduchého sledovania jedincov s LUTS/BPH. FARMAKOTERAPIU BPH ukazuje tab. 4. Základ konzervatívnej liečby BPH predstavujú dve skupiny medikamentov – alfa-blokátory a inhibitory 5 – alfa reduktázy.

### 1. Antagonisty alfa – adrenoreceptorov (alfa-blokátory, AB)

Dlhodobá sa predpokladá, že  $\alpha$ -blokátory inhibujú endogénne uvoľňovaný noradrenalin v hladkých svalových bunkách prostaty, a tým spôsobujú zníženie napätia (tonusu) v oblasti predstojnej žľazy a krčka močového mechúra. **Dostupné liečivé látky: alfuzosín, doxazosín, tamsulosín, terazosín** a v súčasnosti už aj **silodosín**. Nepriame, ale aj limitované priame porovnania medzi jednotlivými  $\alpha$ -blokátormi ukazujú, že **všetky** vyššie spomenuté medikamenty **majú podobnú účinnosť pri vhodnom dávkovaní**. Klinické štúdie potvrdili, že  **$\alpha$ -blokátory redukujú IPSS o 35 – 40 % a zvyšujú maximálny prietok moču (Q max.) o 20 – 25 %**. Účinnosť  $\alpha$ -blokátorov nezávisí od veľkosti prostaty a v dlhodobých štúdiách bolo dokázané, že táto skupina liekov neredukuje objem prostatickej žľazy a nepredchádza vzniku akútnej retencie moču (AUR) – čiže častí pacientov bude musieť byť (skôr či neskôr) chirurgicky liečená pre BPH. Z hľadiska profilu **nežiaducich účinkov** (NÚ) sa najčastejšie vyskytuje **asténia, závraty a ortostatická hypotenzia**. Vazodilatačné účinky sú výraznejšie u doxazosínu a terazosínu. Pozorovalo sa, že pacienti s kardiovaskulárnymi sprievodnými ochoreniami sú vnímavejší na vazodilatačné účinky vyvolané  $\alpha$ -blokátormi. Napriek dlhodobému používaniu  $\alpha$ -blokátorov bol až nedávno zaznamenaný tzv. **IFIS (intraoperatívny floppy iris syndrom)** v súvislosti s operáciou katarakty, hlavne v spojitosti s tamsulosínom. Alfa-blokátory niekedy spôsobujú aj **retrográdnú ejakuláciu**. **Alfa-blokátory sú liekmi prvej voľby u mužov s LUTS**. Všetky  $\alpha$ -blokátory sú **dostupné v dávkovaní raz denne**. V záujme zníženia NÚ sa odporúča titrácia dávky na začiatku liečby doxazosínom a terazosínom, nie je však nutná pri liečbe alfuzosínom a tamsulosínom. Pre rýchly nástup účinku sú  $\alpha$ -blokátory vhodné aj na **intermitentné použitie u pacientov so symptómami s kolísajúcou (fluktuujúcou) intenzitou**, keď nie je potrebná dlhodobá liečba. **Alfa-blokátory sú vhodné pre mužov so stredne závažnými a závažnými LUTS**.

### 2. Inhibitory 5-alfa reduktázy (I-5AR)

I-5AR indukujú apoptózu v prostatických epiteliálnych bunkách, čo vedie k redukcii: objemu prostaty o 15 – 25 % a hladiny PSA o 50 % po 6 – 12 mesiacoch liečby. Zníženie objemu prostaty môže byť výraznejšie po dlhšie trvajúcej liečbe. **Dostupné liečivé látky: finasterid, dutasterid**. Finasterid inhibuje len 5- $\alpha$  reduktázu typ 2, avšak dutasterid (tzv. duálny inhibitor) inhibuje s podobnou intenzitou oba typy tohto izoenzýmu. Klinické účinky v porovnaní s placebo sú viditeľné po 6 – 12 mesiacoch kontinuálnej terapie. **Po dvoch až štyroch rokoch liečby I-5AR redukujú LUTS (IPSS) o 15 – 30 %, objem prostaty o 18 – 28 %**

**a zvyšujú Q max. o 1, 5 – 2 ml/s** u pacientov s BPH. Zlepšenie symptómov po finasteride závisí od objemu prostaty a nemusí byť účinnejšie od placebo u pacientov s prostatami menšími ako 40 g. Dutasterid redukuje: IPSS, objem prostaty (PV – prostate volume) a riziko AUR a súčasne zvyšuje Q max. u mužov s BPH a prostatou  $\geq 30 – 40$  g. Komparatívne štúdie s  $\alpha$ -blokátormi dokázali, že I-5AR zlepšujú symptómy pomalšie a v prípade finasteridu aj menej efektívne. Dlhodobá štúdia s dutasteridom u symptomatických mužov s PV  $> 30$  g potvrdila lepšiu efektivitu (účinnosť na LUTS) v porovnaní s tamsulosínom. **I-5AR redukujú pri dlhodobej liečbe riziko AUR alebo potrebu chirurgického zákroku** najmä u prostaty s objemom  $\geq 30 – 40$  g. Presný mechanizmus účinku I-5AR v znížení progresie BPH nie je ešte celkom objasnený, ale je zrejme dôsledkom zníženia rezistencie výpuste močového mechúra. Medzi **najčastejšie NÚ** I-5AR patria: **znížené libido, erektilná dysfunkcia (ED), poruchy ejakulácie, znížená tvorba semena** a pod. Incidencia NÚ je všeobecne nízka a klesá úmerne s dĺžkou aplikácie I-5AR – najmä dutasteridu. V dôsledku pomalšieho nástupu účinku sú I-5AR vhodné len na **dlhodobú terapiu**. **Vplyv I-5AR (napr. 50 % zníženie sérovej hodnoty PSA) je potrebné vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike karcinómu prostaty (KP)**. **I-5AR môžu ďalej znižovať stratu krvi pri operácii** (transuretrálnej resekcii) BPH, pravdepodobne v dôsledku vplyvu na vaskularizáciu prostaty. **I-5AR sú určené pre mužov so stredne závažnými a závažnými LUTS/BPH a zväčšenou prostatou ( $\geq 30 / 40$  g)**. **I-5AR môžu predchádzať progresii BPH v dôsledku zníženia výskytu akútnej retencie moču (AUR) a potreby chirurgického zákroku na prostate**.

### 3. Kombinovaná liečba: alfa-blokátor (AB) + inhibitor 5-alfa reduktázy (I-5AR)

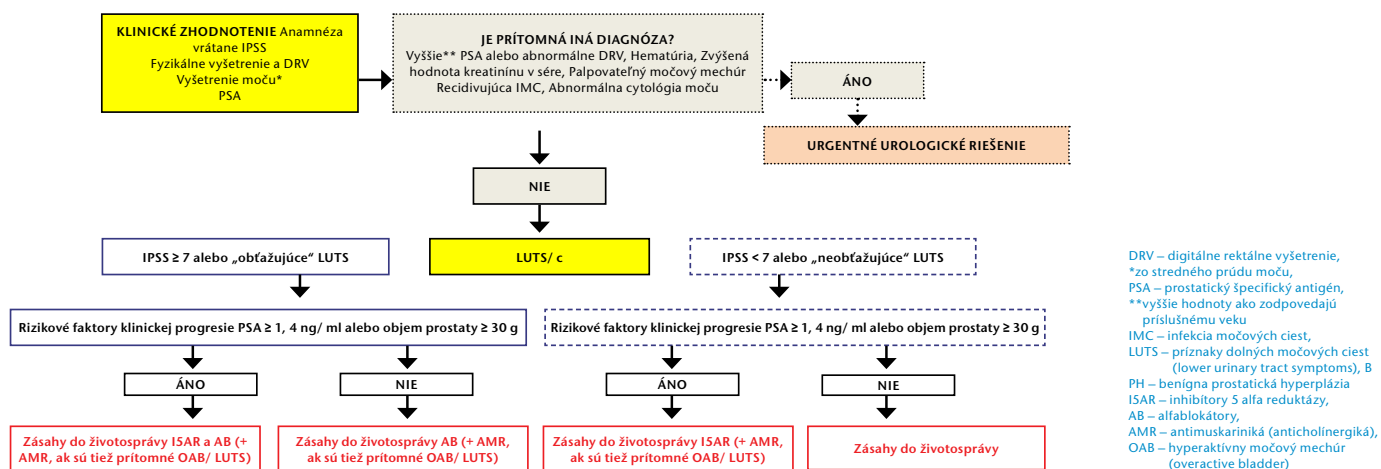
Kombinácia  $\alpha$ -blokátorov s I-5AR kombinuje rôzne mechanizmy účinku týchto dvoch skupín liekov, s cieľom dosiahnuť synergický efekt v zlepšení príznakov a prevencii progresie BPH. **Dostupné liečivé látky: alfa-blokátory (alfuzosín, doxazosín, terazosín, tamsulosín); inhibitory 5-alfa reduktázy (finasterid, dutasterid)**. **Klinický účinok  $\alpha$ -blokátorov sa dosiahne v priebehu niekoľkých hodín až dní po aplikácii, kým I-5AR potrebujú na pozitívny efekt niekoľko mesiacov**. **Dlhodobá, kombinovaná liečba**, v porovnaní s monoterapiou  $\alpha$ -blokátormi alebo I-5AR vedie k výraznejšiemu zlepšeniu LUTS, ku zvýšeniu Q max. a k oveľa významnejšej prevencii progresie BPH, ale súčasne je spojená s väčším výskytom NÚ. Kombinovaná liečba by sa preto mala používať primárne u mužov so stredne závažnými až závažnými LUTS s rizikom progresie BPH (väčší objem prostaty, vyššia koncentrácia PSA, vyšší vek). Kombinácia  $\alpha$ -blokátora s I-5AR by sa mala aplikovať len dlhodobu (viac ako 12 mesiacov) a problematika by mala byť prediskutovaná s pacientom ešte pred začatím liečby. Vysadenie  $\alpha$ -blokátora po 6 mesiacoch kombinovanej terapie možno zvážiť u mužov so stredne závažnými LUTS. **Kombinovaná liečba  $\alpha$ -blokátor + inhibitor 5 $\alpha$ -reduktázy je určená mužom so stredne závažnými až závažnými LUTS, zväčšenou prostatou a so zníženým Q max. (= muži s progresiou BPH)**. **Kombinovaná liečba nie je odporúčaná ako krátkodobá terapia (< 1 rok)**.

### 4. Fytoterapia

Fytoterapia znamená medicínske použitie rôznych extraktov z rôznych rastlín.

Tab. 2 Diagnostika a medikamentózna liečba príznakov dolných močových ciest u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty<sup>2, 3</sup>

IPSS – International Prostate Symptom Score



Je však otázne, ktoré komponenty fytopreparátov sú zodpovedné za zlepšenie symptómov LUTS. „In vitro“ štúdie ukázali, že rastliny môžu pôsobiť viacerými mechanizmami, avšak tieto poznatky neboli potvrdené „in vivo“ a preto **presný spôsob účinku fytopreparátov na BPH zostáva stále nejasný!** Zatiaľ nie je možné urobiť jednoznačné, špecifické odporúčania týkajúce sa fyto terapie u mužov s LUTS v dôsledku heterogenity rastlinných produktov a tiež pre metodologické problémy súvisiace s metaanalýzou štúdií.

### 5. Iné kombinácie liečiv

**Kombinácia alfablokátora + antimuskarinikum** sa využíva u mužov s BPH a súčasne prítomnou symptomatológiou hyperaktívneho močového mechúra (OAB – overactive bladder). **Mechanizmus účinku takejto kombinácie spočíva v dosiahnutí synergického efektu oboch skupín liekov – blokadou  $\alpha$ -receptorov a muskarinových receptorov.** V súčasnosti **nie** je k dispozícii kombinovaná tabletky. Doteraz bolo urobených a dokončených **9 štúdií**, ktorých cieľom bolo sledovať efektívnosť takejto kombinácie medikamentov u dospelých mužov s LUTS. **Kombinovaná liečba bola účinnjšia v znížení: častosti močenia, noktúrii alebo IPSS v porovnaní s  $\alpha$ -blokátorm alebo s placebo a významne redukovala epizódy urgentnej inkontinencie moču a podstatne zlepšila kvalitu života.** Počas kombinovanej terapie boli zaznamenané NÚ (najčastejšie **xerostómia**) typické pre obe použité skupiny liekov. Pri takejto kombinácii liečiv sa odporúča pravidelné meranie postmikčného rezídua (na posúdenie možnosti jeho zvýšenia, prípadne dôkazu retencie moču). **Kombináciu  $\alpha$ -blokátora a antimuskarinika treba zvážiť u pacientov so stredne závažnými až závažnými LUTS, ak nedošlo ku zlepšeniu príznakov po monoterapii. Opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní takejto kombinácie liečiv u mužov s podozrením na obštrukciu výpuste močového mechúra.**

### 6. Nové liečivá: Inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5)

Oxid dusnatý (NO) predstavuje významný neadrenergický, necholinergný neurotransmitter, ktorý je dôležitý najmä pri prenose nervových vzruchov v močovom systéme človeka. **Inhibitory PDE zvyšujú koncentráciu a predlžujú aktivitu intracelulárneho cyklického guanozín monofosfátu (cGMP), znižujú tonus hladkého svalstva detruzora, prostaty a močovej rúry.** Doteraz bolo identifikovaných 11 rozličných typov PDE, z ktorých PDE 4 a 5 sú predovšetkým prítomné v prechodnej zóne prostaty, v močovom mechúre a v močovej rúre. **NO sa môže podieľať na mikcii inhibíciou reflexného oblúka v mieche a vplyvom na neurotransmisiu v dolných močových cestách. Dostupné liečivé látky: sildenafil, tadalafil, vardenafil sú indikované v liečbe erektilnej dysfunkcie (ED) a pľúcnej arteriálnej hypertenzie, zatiaľ však nie v terapii mužských LUTS. Všetky inhibitory PDE5 podstatne zlepšujú IPSS o 17 – 35 % (rovnako symptómy z vyprázdnenia aj uskladnenia), ale menej ovplyvňujú prúd moču (Q max.) a hodnotu postmikčného rezídua (PVR – post void residual volume). Najčastejšie boli zaznamenané tieto NÚ:**

**bolesti hlavy, začervenanie, závraty, dyspepsia, zdurení sliznice nosa (nazálna kongescia), myalgia, hypotenzia, synkopa, tinitus („hučanie“ v ušiach), konjunktivitída, zhoršenie videnia a pod. Inhibitory PDE5 sú kontraindikované u pacientov užívajúcich nitráty alebo nicorandil** pre akcentované vazodilatačné účinky, ktoré môžu viesť k hypotenzii, infarktu myokardu u pacientov s koronárnou chorobou srdca alebo s náhlou cievnu mozgovou príhodou (NCMP). I-PDE5 sú oficiálne indikované len na liečbu ED a pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Liečba v iných indikáciách je zatiaľ **experimentálna** a nemôže sa rutinne používať. Postavenie inhibítorov PDE5 (v kontexte s ostatnými účinnými liekmi:  $\alpha$ -blokátory, 5-ARI, antimuskariniká) v liečbe LUTS/ BPH je teda potrebné ešte len stanoviť. **Inhibitory PDE5 znižujú stredne závažné až závažné symptómy LUTS. Inhibitory PDE5 sú v súčasnosti určené len pre mužov s erektilnou dysfunkciou, pľúcnou arteriálnou hypertenziou alebo tým jedincom, ktorí majú LUTS a zúčastňujú sa na klinickom skúšaní.** Prehľad efektivity, výhod a nevýhod konzervatívnych spôsobov liečby BPH je ukázaný v tabuľke 5.

## CHIRURGICKÁ LIEČBA BPH

**Vo všeobecnosti nie sú pochybnosti o chirurgickej liečbe BPH, ak sú u pacienta prítomné absolútne indikácie na takýto postup** (tab. 6). Avšak u 50 – 70 % pacientov sa ochorenie neprejaví absolútnymi indikáciami, ale iba subjektívnymi príznakmi postihnutia dolných močových ciest. Na liečbu tejto skupiny pacientov sú protichodné názory. **Chirurgické riešenie BPH by malo byť uvážené aj u mužov so stredne závažnými/závažnými a obťažujúcimi LUTS, ktoré sa nezlepšili po konzervatívnej liečbe (vrátane farmakoterapie), alebo aj u tých, ktorí odmietajú dlhodobú medikamentóznú liečbu a dožadujú sa aktívnejšieho postupu.**

**Transuretrálna resekcia prostaty (TURP)** predstavuje v súčasnosti **zlatý štandard chirurgickej liečby BPH**. Pri TURP sa hyperplastické tkanivo odstraňuje elektrickou slučkou endoskopu (resektora) zavedeného cez močovú rúru do jej prostatickej časti. Dnes sa už používajú aj **moderné (bipolárne) techniky resekcie** (s využitím plazmakinetikkej energie – PlazmaKinetic®) s ešte vyššou efektívnosťou a prospechom pre pacienta.

**Transuretrálna incízia prostaty (TUIP)** by mala byť použitá u mužov s menšími prostatami (< 30 g) a bez prítomnosti zväčšeného stredného laloka predstojnej žľazy.

**Transvezikálna (otvorená) prostatektómia (OPE)** je indikovaná u pacientov s veľkými prostatami (> 80 až 100 g), najmä ak je súčasne prítomná objemná cystolitíza (> 3 – 4 cm), alebo veľké divertikulum steny močového mechúra.

**Transuretrálna elektrovaporizácia prostaty (TUEVP)** využíva klasický resektor, v ktorom je štandardná slučka nahradená valčekovou vrúbkovanou elektródou. Vysoké hodnoty prúdu spôsobujú tepelnú vaporizáciu tkaniva s následným vytvorením dutiny v prostatickej uretre.





Obr. 1 Dotazník IPSS (International Prostate Symptom score) (Medzinárodná stupnica prostatických symptómov)

	Vôbec nie	Asi v jednom z piatich prípadov	Menej ako v polovici prípadov	Asi v polovici prípadov	Vo vyše polovici prípadov	Takmer vždy	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov mali po vymočení pocit nevyprázdneného mechúra ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov museli skočiť ako o dve hodiny po predchádzajúcom vymočení ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov pozorovali, že ste močenie niekoľkokrát prerušili a znovu začali ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov močenie len s ťažkosťami oddialili ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov mali slabý prúd moču ?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov museli pred začatím močenia tlačiť ?	0	1	2	3	4	5	
Koľkokrát v priebehu posledných štyroch týždňov ste museli v noci kvôli močeniu vstávať ? (priemerne za noc)	Vôbec nie	Raz	Dva razy	Tri razy	Štyri razy	Päťkrát a viac	
Hodnotenie kvality života podľa ťažkostí: Ako by ste sa cítili, keby ste mali mať v budúcnosti rovnaké ťažkosti s močením ako v súčasnosti ?	Výborne	Dobre	Prevažne dobre	Striedavo	Prevažne zle	Zle	Nezniesiteľne
	0	1	2	3	4	5	6

Odpovediam na otázky sú priradené body od 0 do 5

Klasifikácia mikčných príznakov: 0 – 7 (mierne príznaky); 8 – 19 (stredne závažné príznaky); 20 – 35 (závažné príznaky)

Kvalita života posúdená len jednou otázkou: odpovede sa pohybujú od „výborne“ po „nezniesiteľne“ (alebo od 0 do 6)

Všetky tieto vyššie spomenuté chirurgické spôsoby liečby (TURP, TUIP, OPE a TUEVP) sú subjektívne i objektívne oveľa efektívnejšie v porovnaní s konzervatívnou, alebo minimálne invazívnou terapiou BPH (tab. 7).

jeho včasom zistení. Rozhodujúca je aktívna spolupráca praktických lekárov, urológov a primerane informovaných pacientov.

## LITERATÚRA U AUTORA

## SÚČASNÝ STAV LIEČBY BPH NA SLOVENSKU

O súčasných „preskripčných“ zvyklostiach urológov v liečbe BPH na Slovensku informujú výsledky aktuálneho, kvantitatívneho výskumu, ktorý urobila nezávislá agentúra STEN/MARK (BPH 04/ 2010). Na prieskume sa zúčastnilo 50 urológov z celej SR formou internetového dopytovania sa. Počas jedného mesiaca navštíví urológa na Slovensku 450 – 460 pacientov, z toho počet mužov s novo diagnostikovanou BPH je 28 (medián) a už liečených na BPH 95 (medián). **Približne jedna pätina pacientov (20 %) je len sledovaná (WW), asi dve tretiny (70 %) sú liečené medikamentózne a jedna desatina (10 %) je liečených chirurgicky** (najmä transuretrálnou resekciov). Z tých, ktorí sú liečení medikamentózne, je **60 – 70 % na monoterapii a 20 – 30 % na kombinovanej liečbe**. Pacient s BPH na Slovensku je priemerne na monoterapii 20 mesiacov. **Alfa-blokátory sa v rámci monoterapie používajú u 70 % liečených mužov, u 20 % pacientov s LUTS/ BPH sa využívajú inhibítory I-5AR a fytopreparáty u zvyšných 10 %**. Najčastejšie používanou kombinovanou liečbou na Slovensku je aplikácia alfa-blokátora +I-5AR využíva sa až u polovice pacientov s LUTS/ BPH, ktorí sú na kombinovanej terapii. **Chirurgický zákrok na prostate je volený na Slovensku najmä po zlyhaní medikamentózne liečby LUTS/ BPH, ale tiež aj po opakovaní retencie moču**. Väčšina pacientov na monoterapii alebo využívajúcich kombinovanú terapiu dodržiava liečebný režim, vrátane lekárom odporúčaného dávkovania medikamentov. Počas prvého roku liečby, muži s LUTS /BPH na Slovensku využijú v priemere až 90 % lekárom predpísanej dávky liekov. Lekári si pozývajú medikamentózne liečených mužov s LUTS/ BPH na **kontroly raz za 3–6 mesiacov**, čo viac ako 90 % pacientov rešpektuje.

## ZÁVER

Ochorenia prostatickej žľazy (BPH, KP, prostatitída) sú veľmi frekventované v dnešnej mužskej populácii a väčšinou sa prejavujú ťažkosťami pri močení (príznaky dolných močových ciest - LUTS). Súčasná moderná diagnostická postupy predstavujú len minimálnu záťaž (fyzickú či psychickú) pre postihnutých mužov. Prevažujúcu chirurgickú liečbu BPH v minulosti nahradila medikamentózna liečba, najmä u pacientov s miernymi a stredne ťažkými príznakmi. Bolo dokázané, že primeraná medikamentózna terapia BPH znižuje potrebu operačného riešenia benigne zväčšenej predstojnej žľazy. Diferenciálna diagnostika a vylúčenie iných stavov, ktoré môžu spôsobovať LUTS, je mimoriadne dôležitá. KP je závažné – život ohrozujúce ochorenie, ktoré možno dostatočne efektívne riešiť len pri

Tab. 4 Medikamentózna liečba benígnej prostatickej hyperplázie

Skupina liekov	Mechanizmus účinku	Účinná látka	Preparáty
Alfa-blokátory (AB)	blokáda alfa-1 adrenoreceptorov v hladkom svalstve dolných močových ciest	tamsulosín	BAZETAM® FOKUSIN® OMNIC® OMNIC – TOCAS® TAMSULOSIN® TANYZ®
		alfuzosín	XATRAL SR® XATRAL – UNO®
		doxazosín	CARDURA® CARDURA XL® MAGUROL® ZOXON®
		terazosín	HYTRIN® KORNAM® SETEGIS® TERAZOSIN®
		silodosín	RAPAFLO®
Inhibítory 5-alfa reduktázy (I-5AR)	zábrana konverzii testosterónu na dihydrotestosterón	finasterid	PENESTER® PROSCAR®
		dutasterid	AVODART®
Kombinované preparáty (AB + I-5AR)	kombinácia efektu AB a I-5AR	tamsulosín + dutasterid	DUODART®
Fytoterapeutiká	presný mechanizmus účinku nie je známy	extrakty rastlín s rôznymi zložkami	AZUPROSTAT® CAPISTAN® CERNILTON® HARZOL® PROSTAKAN® PROSTAKAN – FORTE® PROSTAMOL® PROSTATONIN® TADENAN®

AB – alfa-blokátor  
I-5AR – inhibítor 5-alfa reduktázy

Tab. 6 Absolútne indikácie na chirurgickú liečbu u pacientov s benignou prostatickou hyperpláziou<sup>2, 3, 5, 10, 12</sup>

- retencia moču (neschopnosť močiť)
- nedostatočnosť (insuficiencia) obličiek spôsobená BPH
- recidivujúca makroskopická hematúria
- konkrementy v močovom mechúre
- recidivujúca infekcia močových ciest
- výdutina (divertikul) steny močového mechúra

BPH – benigná prostatická hyperplázia

Tab. 3 Spôsoby liečby benígnej prostatickej hyperplázie<sup>2, 3, 5, 12</sup>

1. Sledovanie pacienta	(pri minimálnych príznakoch)
2. Medikamentózna liečba	(alfa-blokátory /AB/, inhibitory 5-alfa reduktázy /I-SAR/, kombinácie liekov /AB + I-SAR, alebo AB + antimuskaríniká/fytopreparáty, stenty...)
3. Nechirurgická minimálne invazívna liečba	(TUMT, TUNA, HIFU, prostatické stenty, ...)
4. Chirurgická liečba	(TUIP, TURP, OPE, TUEVP, laserová prostatektómia: VLAP, ILC, Holmium, KTP, ... a pod.)
5. Nové techniky	(TUR s využitím plazmakinetikkej energie v soľnom prostredí /PlasmaKinetic®, chemoablácia prostaty /TEAP/, WIT, BoNTA a pod.)
6. Obsolentné (zastarané) techniky*	(napr. dilatácia balónikom a pod.)

AB – alfa-blokátor, I-SAR – inhibitor 5-alfa reduktázy, TUIP – transuretrálna incízia prostaty, TURP – transuretrálna resekcia prostaty, OPE – otvorená (transvezikálna) prostatektómia, TUEVP – transuretrálna elektroavaporizácia prostaty, TUMT – transuretrálna mikrovlnná terapia (transurethral microwave therapy), TUNA – transuretrálna ihlová ablácia prostaty (transurethral needle ablation), HIFU – cielely ultrazvuk vysokej intenzity (high intensity focused ultrasound), VLAP – vizuálna laserová ablácia prostaty (visual laser ablation of prostate), ILC – intersticiálna laserová koagulácia (interstitial laser coagulation), KTP – kárium titanyl fosfátový laser, TEAP – transuretrálna ablácia prostaty etanolom (transurethral ethanol ablation of prostate), WIT – vodou indukovaná termoterapia (water induced thermotherapy), BoNTA – injekcia botulinu neurotoxinu typu A (botulinum neurotoxin type A injection), \*dnes sa už neodporúčajú v liečbe benígnej prostatickej hyperplázie

Tab. 5 Konzervatívne možnosti liečby benígnej prostatickej hyperplázie<sup>2, 3</sup>

LIEČBA	NÁSTUP ÚČINKU	LUTS	UFM (Qmax.)	PV	PVR	PROGRESIA CHOROBY
WW, zásahy do životosprávy	(+)	+	(+)	-	(+)	?
Alfa-blokátory (AB)	+++	++	++	-	(+)	+++ (príznačky)
Inhibitory 5-alfa reduktázy (I-SAR)	(+)	+	++	+ až ++	(+)	+++ (retencia moču)
Antagonisty M receptorov (AMR)	++	++*	-	-	+++*	?
Fytopreparáty	++	+	(+)	-	-/(+)	+
Kombinácia AB + I-SAR	++	++	++	+ až ++	(+)	+++ (príznačky + retencia)
Kombinácia AB + AMR	+++	++	++	-	(+)	?
Inhibitory PDE5 (I-PDE5)	++	+	-	-	-	?

Rýchlosť nástupu účinku:

Účinek (ovplyvnenie)

(+) veľmi pomalý (mnoho mesiacov)

- bez ovplyvnenia

+ pomalý (niekoľko mesiacov)

(+) diskretný účinok

++ stredne rýchly (týždne)

+

+++

++

+++

+++

+++

?

slabý účinok

rýchly (dni)

stredný účinok

veľmi rýchly (hodiny)

silný účinok

veľmi silný účinok

neznámy účinok

LUTS – príznaky dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms)

UFM – uroflowmetria

Q max. – maximálny prúd moču (maximum urinary flow rate)

PV – objem prostaty (prostate volume)

PVR – postmikčné rezíduum (postvoid residual urine)

AB – alfa-blokátory

I-SAR – inhibitory 5-alfa reduktázy

AMR – antimuskaríniká

\*uskladňovacie (plniace) príznaky dolných močových ciest

\*\*zvýšenie postmikčného rezídua

I-PDE5 – inhibitory fosfodiesterázy 5. typu

(phosphodiesterase 5 inhibitors)

Tab. 7 Chirurgická liečba benígnej prostatickej hyperplázie<sup>5, 27</sup>

SPÔSOB LIEČBY	INDIKÁCIE	EFEKTIVITA	KOMPLIKÁCIE	KOMENTÁR
TUIP	prostata < 30 g a bez stredného laloka	zlepšenie IPSS o 70 % ↓PVR o 55 %	SUI (1, 8 %), striktúra močovej rúry, (1, 7 %), kontraktúra krčka mechúra (0, 4 %), retrográdna ejakulácia, (40 %)	
TURP	prostata 30 – 80 g	zlepšenie IPSS o 71 % ↑Qmax. (o 115 %) ↓PVR o 60 %	TUR syndróm* (2 %), potreba krvnej transfúzie (2 – 5 %), SUI (2,2 %) striktúra močovej rúry, (3, 8 %), kontraktúra krčka mechúra (4 %), retrográdna ejakulácia (65 – 70 %), ED (6,5 %)	
OPE	prostata > 80 g	zlepšenie IPSS o 75 % ↑Qmax. (o 175%) ↓PVR o 65 %	potreba krvnej transfúzie (16 – 45 %), SUI (> 10 %), striktúra močovej rúry, (2, 6 %), kontraktúra krčka mechúra (1, 8 %), retrográdna ejakulácia, (80 %)	
TUEVP	vysoko rizikovní pacienti s malými prostatami/ poruchami krvnej zrážavosti**	zlepšenie IPSS o 70 % ↑Qmax. (o 155 %) ↓PVR o 60 %	SUI (5 %), striktúra močovej rúry (2,6 %), kontraktúra krčka mechúra (1,8 %)	
LASEROVÁ PROSTATEKTÓMIA (VLAP, ILC, Holmium***)	vysoko rizikovní pacienti****	výhody: minimálna strata krvi ojedinelé prípady TUR syndrómu	nevýhody: chýbanie materiálu na histologické vyšetrenie viac dráždivých symptómov pri močení vysoké náklady	možnosť liečby pacientov nastavených na antikoagulačnú terapiu
TUMT	vysoko rizikovní pacienti s recidivujúcou IMC, ktorí odmietajú iné chirurgické riešenie BPH, alebo u ktorých je dlhodobá farmakoterapia neúčinná (alebo ju odmietajú)	vysokoenergetická TUMT je efektívnejšia ako TURP s nižšou hodnotou použitej tepelnej energie	potreba dlhobojnej katetrizácie mechúra po výkone (pre retenciu moču), vyššia morbidita pri tzv. vysokoenergetikkej TUMT	
TUNA	vysoko rizikovní pacienti nevhodní na chirurgické riešenie prostaty < 75 g bez prítomnosti izolovanej obštrukcie krčka močového	zlepšenie IPSS o 50 – 60 % ↑Q max. (o 50 – 70 %)	len jedna randomizovaná, krátkodobá klinická štúdia	jednoduchá a bezpečná aplikácia v lokálnej anestézii
PROSTATICKE STENTY	vysokorizikovní pacienti s recidivujúcou retenciou moču****, alebo muži nevhodní pre iné spôsoby chirurgického riešenia BPH		častý výskyt: Inkrustácií, infekcie močových ciest, chronickej bolesti	
HIFU	prostata < 75 g bez prítomnosti kalcifikácií a bez prítomnosti zväčšeného stredného laloka prostaty	zlepšenie IPSS o 50 – 60 % ↑Q max. (o 40 – 50 %)	žiadna randomizovaná klinická štúdia (zatiaľ je len v štádiu výskumu)	potreba celkovej anestézie nie je odporúčaná u starších mužov

TUIP – transuretrálna incízia prostaty

TURP – transuretrálna resekcia prostaty

OPE – otvorená (transvezikálna) prostatektómia

TUEVP – transuretrálna elektroavaporizácia prostaty

VLAP – vizuálna laserová ablácia prostaty (visual laser ablation of prostate)

ILC – intersticiálna laserová koagulácia (interstitial laser coagulation)

TUMT – transuretrálna mikrovlnná terapia (transurethral microwave therapy)

TUNA – transuretrálna ihlová ablácia prostaty (transurethral needle ablation)

HIFU – cielely ultrazvuk vysokej intenzity (high intensity focused ultrasound)

IPSS – international prostate symptom score

PVR – postmikčné rezíduum moču (post void residual volume)

Qmax. – maximálny prietok moču (maximum flow)

SUI – stresová inkontinencia moču (stress urinary incontinence)

ED – erektilná dysfunkcia

TUR – transuretrálna resekcia

\* intoxikácia tekutinou (sérové Na < 130nmol/l); rizikové faktory vzniku TUR syndrómu sú: nadmerné krvácanie pri otvorených venózných sínusoch,

predĺžený čas operácie

(>60 – 90 minút), veľké prostatické žľazy (> 90 g) a fajčenie

\*\*najmä v týchto prípadoch je alternatívou k TURP

\*\*\*Holmiová laserová prostatektómia je vhodná alternatíva k TURP alebo

OPE pri prostate akéhokoľvek veľkosti a tvaru

\*\*\*\*na antikoagulačnej terapii, nevhodní pre TURP/ OPE, ktorí žiadajú zachovať normálnu ejakuláciu

\*\*\*\*\*ako alternatíva k močovému katétru

# 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 metabolit, 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. Sťahovanie uretry vedie k tzv. obštrukčným príznakom (oslabený, prerušovaný prúd moču) a nedokonalemu 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 palmy – 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 mastné 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 symptomatológii 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 – zmierňovanie 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 tobolky denne (súčasne alebo rozdelené na 2 dávky), počas jedla alebo po jedle, dostatočne zapíť, dlhodobu. Priaznivé účinky možno očakávať o 3 – 6 týždňov.

## ZLOŽENIE PRÍPRAVKU PPROSTENAL® PERFECT COMPLEX

### 1 tobolka obsahuje:

<i>Serenoa repens</i> (Saw palmetto)	extrakt 160 mg
<i>Urtica dioica</i> (Prhlava dvojdomá)	extrakt 120 mg
<i>Lycopen</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.
- Sökelland 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.
- Giovannucci 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 Urtikaextrakten als Grundlage für eine rationale medikamentöse Therapie der benignen Prostatatyperplasie. Urologie (B) 1994;34:90-95.
- Metzker H, Kieser M, Hölscher U. Wirksamkeit eines Sabal-Urtica-Kombinationspräparates bei der Behandlung der benignen Prostatatyperplasie (BPH). Urologie (B) 1996;36:292-300

# LIEČBA MIERNEJ AŽ STREDNE SILNEJ BOLESTI

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

**Podľa IASP (International Association for the Study of Pain) sa bolesť definuje ako nepríjemný pocit vyvolaný vonkajším násilím alebo poruchou anatomickej a fyziologickej povahy tkanív a orgánov. Jeho intenzitu a farbu určuje ráz podnetu, nervové zásobenie postihnutej oblasti, stav centrálného nervového systému, vrodená povaha a v danej chvíli humorálna „nálada chorého“.**

Bolesť môže byť sprevádzaná celou škálou viac alebo menej závažných ochorení, od čoho sa odvíja aj jej prevalencia. Preto, ak hovoríme o bolesti v zmysle epidemiológie, treba sa ňou zaoberať v kontexte s daným ochorením. Podrobnejšie je zmapovaná napr. bolesť neuropatická, bolesť chrbta alebo detské opakované bolesti brucha. Napr. bolesti chrbta majú nemalý sociálno-ekonomický dopad, čo dokazuje pomerne vysoká prevalencia chorých medzi 7,6 a 37 %, pričom maximálny výskyt sa pozoruje v období medzi 45. a 60. rokom života. Ak sa pozrieme na štruktúru postihnutia, ide najčastejšie o oblasť bedrovú, krčnú a hrudnú (4:2:1). Podľa času trvania bolesti možno bolesť rozdeliť na bolesť akútnu (< 3 – 6 mesiacov) a bolesť subchronickú, resp. chronickú (> 3 – 6 mesiacov). Pri voľbe analgetika sa vždy snažíme podať látku s čo možno najvyšším pomerom medzi účinkom a bezpečnosťou; samozrejmosťou je dnes už i zohľadnenie ceny konkrétneho prípravku, prípadne úhrada zdravotnou poisťovňou, alebo miera spolupráce chorého.

Analgetickú účinnosť jednotlivých liekov možno vzájomne porovnávať pomocou ukazovateľa NNT (*Number Need to Treat*). Prakticky ide o číslo, udávajúce počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby sme aspoň u jedného z nich dosiahli najmenej 50% úľavu od bolesti. (Príklad: z hodnoty NNT pre kodeín 60 mg, ktorá je 18, vyplýva, že touto dávkou sa musí liečiť najmenej 18 chorých, aby sme aspoň jednému z nich utlmili bolesť o polovicu; inak, čím je hodnota tohto ukazovateľa nižšia, tým je vyššia pravdepodobnosť, že daná látka bude účinná). Príklady hodnôt NNT pri vybraných analgetikách so stredne silnou bolesťou zachytáva **obrázok 1**.

Voľba analgetika sa pritom neodvíja len od intenzity bolesti alebo jej etiológie. Veľmi závisí od toho, či ide o bolesť akútnu alebo chronickú. Pri chronickej bolesti sa riadime tzv. WHO rebríčkom analgetík, podľa ktorého liečbu začíname neopioidovými analgetikami (I. stupeň) a cez slabé opioidy + neopioidové analgetiká (II. stupeň) sa môžeme dostať až k silným opioidom + neopioidové analgetiká (III. stupeň). Podľa charakteru bolesti môžu sa takisto využívať koanalgetiká (napr. antikonvulzíva, lokálne anestetiká, antidepresíva – najmä tricyklík alebo SNRI, NMDA-antagonisty, kapsaicín a i.). Takému postupu hovoríme „po schodoch nahor“, t.j. *step-up* – **obrázky 2 a 3**. Pri silnej akútnej bolesti by mal byť postup opačný – t.j. *step-down*, t.j. od potenciálne najsilnejšieho analgetika k menej účinnému. K najvyužívanejším nesteroidovým antiflogistikám (NSA) patrí jednoznačne ibuprofén; v prípade opioidov ide o tramadol.

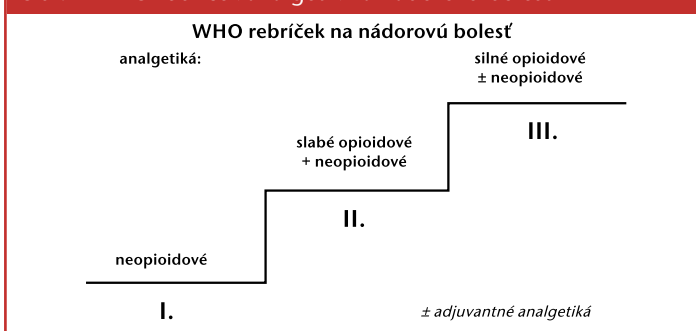
## IBUPROFÉN

Ibuprofén je derivátom kyseliny propiónovej a na základe svojho mechanizmu účinku sa zaraďuje medzi klasické alebo neselektívne nesteroidové antiflogistiká. To znamená, že pôsobí inhibične na enzým cyklooxygenázy 1 a 2 (COX-1 a COX-2). Kým COX-1 sa prisudzuje tvorba prostaglandínov potrebných na fyziologické procesy (optimálna glomerulárna filtrácia, agregabilita trombocytov, protekcia žalúdočnej sliznice proti kyslému pH atď.), COX-2 zodpovedá predovšetkým za tvorbu prostaglandínov zúčastňujúcich sa v patogenéze bolesti a zápalu. Toto

**Obr. 1** Hodnoty NNT vybraných analgetík so stredne silnou bolesťou

Oxfordská liga analgetík (upravené) (určené pre stredne silnú akútnu bolesť)	
NNT	Analgetikum
< 2,9	Nesteroidové antireumatiká ibuprofén 200 n. 400 mg, diklofenak 25 n. 50 mg a i.
	paracetamol + opioidy vysoké dávky paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg paracetamol 1 000 mg + kodein 60 mg
	metamizol 500 mg
	2,9 morfín 10 mg i.m., pethidin 100 mg i.m.
3 – 4	paracetamol n. KAS vysoké dávky (1 000 mg) paracetamol + kodein stredné dávky (1 000 mg) paracetamol 600 – 650 mg + kodein 60 mg
	4,1 – 6 paracetamol + kodein nízke dávky paracetamol 300 mg + kodein 30 mg tramadol 100 mg

**Obr. 2** WHO rebríček analgetík na nádorovú bolesť



delenie je však veľmi schematické, lebo dnes poznáme už celý rad patologických stavov, pri ktorých sa indukuje predovšetkým COX-1, čo vysvetľuje, prečo sú neselektívne NSA prakticky porovnateľne účinné ako COX-2 špecificky pôsobiace inhibítory, koxiby. V súvislosti s užívaním NSA sa veľmi často spomína riziko nežiaducich účinkov – predovšetkým možného poškodenia zažívacieho traktu. V tomto zmysle sa jednoznačne favorizujú najnovší zástupcovia so selektivitou oproti COX-2. Avšak pri dlhodobom užívaní je riziko tohto poškodenia prakticky porovnateľné. Významné rozdiely vo výskyte tohto typu nežiaduceho účinku sú však i vo vnútri tejto skupiny, pričom ibuprofén sa jednoznačne zaraďuje k tým najbezpečnejším, o čom napokon okrem iného svedčí aj jeho možnosť podávania detským pacientom ako antipyretika. Žiadne iné NSA túto indikáciu nemá, hoci mnohí z nás sme boli v det-

# IBALGIN® FAST

ÚĽAVA UŽ  
ZA 15 MINÚT<sup>1)</sup>



- **BOLESTI HLAVY**
- **MIGRÉNA**
- **BOLESTI ZUBOV**
- **MENŠTRUAČNÉ BOLESTI**



#### Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: **IBALGIN FAST**

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká.

ATC kód: M01AE01

Zloženie: filmom obalená tableta obsahuje 400 mg ibuprofenu (ako 683,246 mg ibuprofen-lyzínátu).

**Terapeutické indikácie:** IBALGIN FAST sa používa na úľavu od miernej až stredne silnej akútnej bolesti rozličného pôvodu, ako sú bolesti hlavy (vrátane tenzných a migrenózných bolestí hlavy), bolesti zubov, bolesti po extrakcii zuba (vrátane chirurgického odstránenia retinovaných zubov), bolesti po operáciách, bolesti chrbta, svalov a kĺbov (vrátane bolesti sprevádzajúcej artritídu a artrózu), neuralgia a dysmenorea. Zmierňuje zápal a preukazuje antipyretický účinok pri horúčkovitých stavoch. Liek je určený pre dospelých a mladistvých starších ako 12 rokov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelí a mladiství starší ako 12 rokov užívajú ako úvodnú dávku jednu tabletu (684 mg ibuprofen-lyzínátu, čo zodpovedá 400 mg ibuprofenu), potom jedna tableta každých 4 – 6 hodín podľa potreby. Interval medzi jednotlivými dávkami má byť najmenej 4 hodiny. Maximálna denná dávka na dispenzáciu bez lekárskeho predpisu je 1 200 mg ibuprofenu v priebehu 24 hodín. Bez lekárskeho predpisu je tento liek určený len na krátkodobé podávanie. Ak symptómy neustupujú alebo sa zhoršujú po 5 dňoch užívania pri bolesti a zápale alebo po 3 dňoch užívania pri horúčke, treba vyhľadať lekára. U starších pacientov je dávkovanie rovnaké ako u dospelých, no je nutná zvýšená opatrnosť. U pacientov s obličkovou a pečennou insuficienciou je nutná zvýšená opatrnosť. **Kontraindikácie:** Precitívnosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku, precitívnosť na kyselinu acetylsalicylovú a iné nesteroidové antiflogistiká, ktorá sa prejavuje ako astma, urtikária a iné alergické reakcie. Anamnéza gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie vo vzťahu k predchádzajúcej terapii liekmi zo skupiny NSAID. Aktívny peptický vred/krvácanie alebo anamnéza rekurentného peptického vredu/krvácania (dva alebo viac samostatných prípadov potvrdeného vredu alebo krvácania). Poruchy hemokoagulácie a hemopoézy. Závažné srdcové zlyhanie. Závažné zlyhanie pečene alebo obličiek. Treť trimester gravidity. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Opatrnosť je potrebná u pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo srdcového zlyhania, u pacientov súbežne dostávajúcich lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko gastrotoxicity alebo krvácania, u astmatických pacientov. Zvýšená pozornosť je nutná pri insuficiencii obličiek a pečene, pri systémovom lupus erythematoses a iných ochoreniach väzův (riziko aseptické meningitídy). Počas liečby nie je vhodné piť alkoholické nápoje a fajčiť. Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózeovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózeovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. **Liekové a iné interakcie:** IBALGIN FAST sa nemá používať súbežne s liekmi zo skupiny NSAID, vrátane špecifických inhibítorov cyklooxygenázy-2. Ibuprofen (podobne ako iné lieky zo skupiny NSAID) sa musí používať zvlášť opatrne v kombinácii s nasledujúcimi liekmi: Kyselina acetylsalicylová alebo iné lieky zo skupiny NSAID, kortikosteroidy, antihypertenzíva a diuretiká, antikoagulantá, antiagregačné lieky a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), lítium, digoxín, fenytoín, metotrexát, baklofen, zidovudín, chinolónové antibiotiká, cyklosporín, takrolimus, deriváty sulfonylmočoviny, sulfínpyrazón, probenecid, aminoglykozidy, mifepriston. **Gravidita a laktácia:** Ak to nie je jednoznačne nevyhnutné, ibuprofen sa nesmie podávať počas prvého a druhého trimestra gravidity. Ibuprofen je kontraindikovaný v treťom trimestri gravidity. Vzhľadom na minimálne množstvo liečiva v materskom mlieku, krátky polčas vylučovania a do dnešného dňa absenciu hlásení o škodlivých účinkoch na dojča, sa ibuprofen môže používať počas dojčenia na krátkodobé liečenie bolesti alebo známkov zápalu. Bezpečnosť po dlhodobom podávaní nebola stanovená. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi účinkami sú reakcie gastrointestinálnej povahy. Môžu sa vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, ktoré môžu byť fatálne, zvlášť u starších ľudí. V súvislosti s terapiou liekmi zo skupiny NSAID boli hlásené edémy, hypertenzia a zlyhanie srdca. **Veľkosť balenia:** 6 alebo 12 filmom obalených tabliet.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika

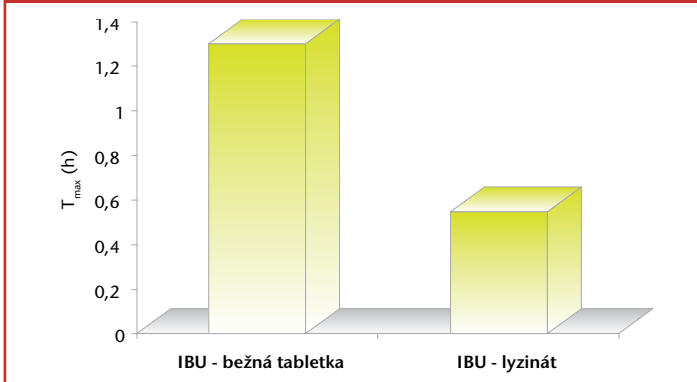
Výdaj lieku nie je viazaný na lekárske predpis.

Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Dátum poslednej revízie textu SmPC: September 2009.

Dátum prípravy materiálu: február 2011. SK.IBA.11.02.05

<sup>1</sup>SPC lieku Ibalgin Fast, dátum poslednej revízie textu: september 2009.

**Obr. 4** Porovnanie  $T_{max}$  (čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie) pri bežnej tabletky s ibuprofénom a pri ibuprofene lyzináte



skom veku v dobrej viere svojimi rodičmi liečení aspirínom (kyselina acetylsalicylová), ktorý je pre detský organizmus zaiste oveľa menej šetrný. S ohľadom na iné riziká ibuprofén nijako nevybočuje z profilu celej skupiny NSA a jeho účinnosť a bezpečnosť profil možno tak nepochybne označiť za veľmi priaznivý. Užitie ibuprofenu v tlmení bolesti, najčastejšie v dávke 200 alebo 400 mg, dokonca odporúča i Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) v rámci tzv. rebríčka analgetík, kde sa uvádza na popredných miestach pri miernej a stredne silnej bolesti – pozri vyššie. V snahe dosiahnuť čo najrýchlejšie úľavu od bolesti, je výskum v oblasti liekov zameraný na užívanie takých liekových foriem, ktoré by zabezpečovali rýchle vstrebávanie účinnej látky zo zažívacieho traktu. Možnosť ako to dosiahnuť, je zaiste viac. Ibuprofén podaný vo väzbe

s aminokyselinou lyzínom (prípravok Ibalgin Fast) je jedným z nich. Táto soľ v porovnaní s bežnou tabletkou zabezpečuje výrazne vyššiu hladinu ibuprofenu v krvnej plazme v kratšom časovom úseku, čo pacient vníma ako rýchlejšiu úľavu od bolesti (nástup analgetického účinku už po 15. minútach – obrázok 4.<sup>1</sup>)

V dvojito zaslepenej, randomizovanej a placebom kontrolovanej klinickej štúdií sa ibuprofén lyzinát s dávkou 400 mg porovnával s paracetamolom 1 g u osôb so stredne silnou až silnou bolesťou zubov (n = 240). Obidve látky síce po 6. hodinách zabezpečovali v porovnaní s placebom vyšší stupeň analgézie, avšak pre podanie ibuprofenu bol typický výrazne rýchlejší nástup účinku a všeobecne i vyššia analgetická účinnosť. Výskyt nežiaducich účinkov bol pritom v oboch aktívne liečených skupinách prakticky porovnateľný.<sup>2</sup> Lyzín je pritom nášmu telu vlastná aminokyselina. V prípravku Ibalgin Fast slúži len ako urýchľovač vstrebávania ibuprofenu a pre náš organizmus nepredstavuje žiadne riziko alebo záťaž. Obalované tabletky tohto prípravku obsahujú farbivo erythrosín (E 127), ktorý je súčasťou Zoznamu prídavných látok povolených na použitie v potravinách podľa platnej vyhlášky Ministerstva zdravotníctva, a ako také, je bezpečné, a pre náš organizmus neškodné. Prípadné nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytnú pri užití prípravku Ibalgin Fast, budú tak s najväčšou pravdepodobnosťou dané vlastnou účinnou látkou, nie týmto farbivom. Súčasne treba pripomenúť, že farebné označenie tabletiiek výrazne znižuje riziko zámienky liekov, najmä však u osôb, ktoré ich užívajú viac naraz.

**TRAMADOL**

Tramadol je opioidovým analgetikom s duálnym mechanizmom účinku. Materská molekula je racemickou zmesou pravo- a ľavotočivého enantioméru, čím sa blokuje spätné vychytávanie sérotonínu, prípad-

inzercia

## Noax® Drops

tramadol hydrochlorid

20 ml • 50 ml

viditeľné riešenie

1x denne

100 mg • 200 mg • 300 mg

**SKRÁTENÝ SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**NOAX Drops - perorálne roztokové kvapky**  
**Zloženie lieku:** Tramadol hydrochlorid 100 mg v 1ml. **Terapeutické indikácie:** Liečba strednej až silnej bolesti. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelí a deti od 12 rokov: Jednotlivá dávka na kontrolu strednej silnej bolesti je 20 kvapiek NOAX Drops (zodpovedá 50 mg tramadoliumchloridu). Ak kontrola bolesti nie je dostatočná, po 30-60 minútach sa môže podať ďalšia dávka. Ak ťažká bolesť vyžaduje potrebu vyššej dávky, podáva sa jednotlivá dávka 40 kvapiek NOAX Drops (zodpovedá 100 mg tramadoliumchloridu). V závislosti od intenzity bolesti trvá účinok dávky 4 až 8 hodín. Obvyčajne nie je nutné prekročovať denné dávky 160 kvapiek NOAX Drops (zodpovedá 400 mg tramadoliumchloridu). Pri nádorových bolestiach a silných pooperačných bolestiach môžu však byť potrebné i podstatne vyššie dávky. **Dávkovanie u detí:** Jednotlivá dávka pre deti vo veku 1-11 rokov je 1-2 mg tramadoliumchloridu / kg telesnej hmotnosti (1 kvapka obsahuje cca 2,5 mg tramadoliumchloridu); 1r, 10 kg = 4-8 kvapiek; 3r, 15 kg = 6-12 kvapiek; 6r, 20 kg = 8-16 kvapiek; 9r, 30 kg = 12-24 kvapiek; 11r, 45 kg = 18-36 kvapiek. **Geriatrickí pacienti:** Na liečbu akútnej bolesti sa NOAX Drops používajú raz alebo len niekoľkokrát, preto úprava dávky nie je potrebná. Pri chronickej liečbe u starších pacientov (75 rokov a viac) bez klinicky manifestnej hepatálnej alebo renálnej insuficiencie úprava dávkovania nie je obvykle nutná. U starších pacientov (nad 75 rokov) môže byť predĺžená eliminácia, preto sa individuálne môže predĺžiť interval medzi jednotlivými dávkami. **Pečeňová a obličková nedostatočnosť / dialýza:** Ak sa v prípade akútnej bolesti liek podá jednorazovo alebo iba niekoľkokrát, úprava dávkovania nie je potrebná. Pacientom s ťažkou obličkovou alebo pečevnou nedostatočnosťou sa NOAX Drops nemajú podávať. V menej závažných prípadoch sa má starostlivo zvažiť predĺženie intervalu medzi dávkami. **Upozornenie:** Používať by sa mala najmä silná analgeticky účinná látka. Kvapky sa užívajú v dostatočnom množstvom tekutiny, nezávisle na jedle. **Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na tramadol alebo ktorúkoľvek pomocnú látku, akútna intoxikácia sedatívami pôsobiacimi na CNS (alkohol, hypnotiká, iné opioidné analgetiká atď.), pacienti liečení MAO inhibítormi alebo ktorí

v priebehu posledných 14 dní užívali MAO inhibítory, epilepsia nedostatočne kontrolovaná liečbou, liek sa nesmie používať ako substitučný liek na detoxifikáciu, nie je vhodný pre deti do 1 roku. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Kvapky sa musia používať po starostlivom zvážení pomeru benefitu a rizika u pacientov závislých na opioidoch, s poruchou vedomia neznámeho pôvodu, šokom, s poruchou dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií, pri stavoch so zvýšeným intrakraniálnym tlakom ako dôsledkom poranenia hlavy alebo mozgových porúch, s hepatálnou alebo renálnou poruchou. Pacientom reagujúcim citlivo na opiáty môžu liek podáť len so zvýšenou opatrosťou. **Pomocné látky:** Liek obsahuje sacharózu, preto nie je vhodný pre pacientov s intoleranciou fruktózy, glukózo-galaktózovou intoleranciou alebo sacharózo-izomaltázovou deficienciou. **Liekové a iné interakcie:** Nemožno vylúčiť interakcie s MAO - inhibítormi pri podávaní lieku NOAX Drops. Súbežné podávanie lieku s inými centrálnymi tlmiacimi liekmi vrátane alkoholu môže potencovať tlmivé účinky na CNS. Súbežné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (enzymového induktora) môže znížiť analgetický účinok tramadoliumchloridu a skrátiť dobu jeho pôsobenia. Kombinácia zmiešaných agonistov a antagonistov (napr. buprenorfin, nalbufrín, pentazocín) a tramadoliumchloridu sa neodporúča. Tramadol môže vyvolať kríza a zvyšovať potenciál selektívnych inhibitorov spätného vychytávania serotonínu, tricyklických antidepresív, neuroleptík, antipsychotík a ďalších liečiv znižujúcich práh záchvatovosti. V ojedinelých prípadoch sa pozoroval serotonínový syndróm – napr. so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Pri súbežnom podaní tramadolu a kumarinových derivátov (napr. warfarín) majú byť pacienti starostlivo monitorovaní, pretože u niektorých pacientov boli pozorované znížené hodnoty protrombínového času a ekchymóza. Iné inhibítory CYP 3A4, napríklad ketonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetylácia), a tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. **Gravidita a laktácia:** Použitie má byť limitované na jednorazové podania, chronickému použitiu sa treba počas gravidity vyhýbať, tramadol reagádza placéntarnú bariéru, u novorodenca môže spôsobiť symptómy z vysadenia lieku ako dôsledok ťavy, pred alebo počas pôrodu neznižuje kontrakcie matrice, nemá sa podávať počas dojčenia, jednorazová dávka vyzrájane

nevyžaduje potrebu prerušiť dojčenie. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** NOAX Drops môžu i napriek dodržiavaniu všetkých pokynov na užívanie lieku ovplyvniť schopnosť pacienta rýchlo reagovať a nepriaznivo ovplyvniť jeho schopnosť aktívnej účasti v cestnej premávke alebo pri obsluhu strojov a práce vo výškach, a to najmä v kombinácii s ostatnými látkami s psychotropnými účinkami a zvlášť s alkoholom. **Nežiaduce účinky:** Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria nevoľnosť a závraty pozorované u viac ako 10% pacientov, ďalej bolesti hlavy, omdlenie, závažná nevoľnosť, vracanie, zápcha, suchosť v ústach, potenie. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI:** Allid Pharma GmbH&Co.KG Gottleib-Daimler-Strasse 19 D-89150 Laichingen, SRN **DÁTUM REGISTRÁCIE:** 16. 1. 1996 **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Máj 2010. Liek je viazaný na lekárske predpis. Pred predpísaním si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC). Určené pre odbornú verejnosť.

**ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE O LIEKU NOAX uno**  
**Zloženie lieku:** Tramadol hydrochlorid 100 mg alebo 200 mg alebo 300 mg, **Terapeutické indikácie:** Liečba strednej až silnej bolesti. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liek sa má užívať raz za 24 hodín. **Nežiaduce účinky:** Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria nevoľnosť a závraty pozorované u viac ako 10% pacientov, ďalej bolesti hlavy, omdlenie, závažná nevoľnosť, vracanie, zápcha, suchosť v ústach, potenie. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI:** CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Heiligenstadter Strasse 39/51, Viedeň, Rakúsko. Liek je viazaný na lekárske predpis. Ďalšie informácie o lieku je možné získať na nižšie uvedenej adrese.

Office: Júnová 33, 831 01 Bratislava 3, SR  
 tel.: 02/5920 7320, fax: 02/5920 7384  
 e-mail: office@csc-pharma.sk  
 www.csc-pharma.sk

02/2011 NOAX uno FEB 2011



**Obr. 3** Algoritmus liečby akútnej bolesti s ohľadom na jej intenzitu

Algoritmus farmakoterapie akútnej bolesti	
1. stupeň – pri miernej (až strednej) bolesti	
NSA nie sú KI	NSA sú KI
ibuprofén 200 alebo diklofenak 25 alebo kys. acetylsalicylová 650 – 1 000	paracetamol 650 – 1 000 alebo tramadol 75 – 100
2. stupeň pri strednej až silnej bolesti	
NSA nie sú KI	NSA sú KI
ibuprofén 400 (až 800) alebo diklofenak 50 (až 100) alebo iné klasické NSA alebo nimesulid 100 alebo vhodná analgetická kombinácia alebo metamizol 500 – 1 000	paracetamol 650 + tramadol 75 alebo paracetamol 650 – 1 000 + kodeín 60 alebo vhodná GI šetrná analgetická kombinácia alebo metamizol 500 – 1 000
3. stupeň – pri veľmi silnej bolesti	
silný opioid (prípadne + paracetamol alebo NSA)	
injekčne: morfín, piritramíd, pethidin	

ne noradrenalinu na nervovej synapsii. Aj keď je tento účinok podobný pôsobeniu väčšiny antidepresív, je výrazne slabší. Dominantnú úlohu v navodení analgézie tramadolom má jeho metabolizácia mikrozomálnym systémom cytochrómu P450 2D6 pri vzniku metabolitov stimulačne pôsobiacich na  $\mu$  opioidové receptory. Podobne ako vyššie spomenutý ibuprofén, aj tramadol je súčasťou WHO rebríčka analgetík pri stredne silnej až silnej bolesti (nádorová, dentálna, chronická nenádorová, pooperačná alebo neuropatická).<sup>3, 4</sup> Okrem toho sa tramadol využíva aj vo fixnej kombinácii s paracetamolom. Účinnosť tramadolu sa overila v mnohých klinických štúdiách, v ktorých sa podával v najrôznej-

ších liekových formách. Okrem analgetického účinku treba spomenúť aj sprievodný pozitívny vplyv na zlepšenie kvality spánku, a teda aj kvality života, čo pacienti veľmi oceňujú. Tramadol je relatívne bezpečný liek. K najčastejším nežiaducim účinkom spojeným s liečbou patrí predovšetkým nevoľnosť a závraty. Z obávaných, najmä v súvislosti s opioidovou medikáciou, ide najmä o útlm respiračného centra. Avšak v porovnávej štúdií s morfínom, zameranej na ovplyvnenie respiračného centra, sa zistil významný pokles saturácie pod 86 % u 13,3 % pacientov liečených morfínom, kým u pacientov užívajúcich tramadol tento jav vôbec nenastal.<sup>5</sup>

Na Slovensku je tramadol k dispozícii v celom rade prípravkov, vrátane napr. Noax Uno v tabletkách s predĺženým uvoľňovaním. Technológiou Contramid je zabezpečený nástup analgetického účinku cca o 1 hodinu po podaní a súčasne rovnomerné uvoľňovanie účinnej látky počas 24 hodín, čo umožňuje podávanie len 1-krát denne. Za účelom titrácie dávky je najnovšie k dispozícii taktiež tramadol vo forme kvapiek, a síce Noax Drops (20 a 50 ml), ktoré doteraz chýbali na slovenskom trhu.

## LITERATÚRA

- Schettler T, Paris S, Pellet M, Kidner S, Wilkinson D. Comparative pharmacokinetics of two fast-dissolving oral ibuprofen formulations and a regular-release ibuprofen tablet in healthy volunteers. *Clin. Drug. Invest.* 2001; 21:73-78.
- Mehlich DR, Jasper RD, Brown P, Korn SH, McCarroll K, Murakami AA. Comparative study of ibuprofen lysine and acetaminophen in patients with postoperative dental pain. *Clin. Ther.* 1995; 17:852-860.
- Sunshine A, Olson NZ, Zigelboim I, DeCastro A, Minn FL. Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 51:740-746.
- Pozos-Guillen AJ, Martinez-Rider R, Aguirre-Banuelos P, Arellano-Guerrero A, Hoyo-Vadillo C, Perez-Urizar J. Analgesic efficacy of tramadol by route of administration in a clinical model of pain. *Proc. West Pharmacol. Soc.* 2005; 48:61-64.
- Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth. Analg.* 1992; 74:510-514.

inzercia



**EDUKAFARM**  
vzdelávanie v oblasti  
"OTC" a "RX" liečiv

**Organizácia akreditovaných seminárov  
pre lekárov a lekárnikov**

Odborné časopisy – pre lekárov

**MEDIKOM SLK (mediNEWS)**

– pre farmaceutov **farmiNEWS**

Časopis pre laickú verejnosť **Lekáreň a lieky**

Viac na našej stránke **www.edukafarm.sk**



# MD INJEKCIE S KOLAGÉNOM ZNIŽUJÚ POTREBU UŽÍVANIA NESTEROIDOVÝCH ANTIFLOGISTÍK/ANTIREUMATÍK

MUDr. Bohumil Skála, Ph.D.

Ambulancia praktického lekára pre dospelých, Lanškroun

*Terapeutické prístupy ku chorobám pohybového ústrojenstva v poslednom čase zaznamenávajú určité zmeny.*

Pribúda totiž rizikových pacientov, či už vo vysokom veku alebo s komorbidityami, ktoré znemožňujú najmä dlhodobé systémové podávanie klasických liekov (salicylátov a ďalších nesteroidových antiflogistík/antireumatík (NSA), antimalarík, kortikosteroidov, imunosupresív, cytostatík, solí zlata, penicilamínu a analgetík-antipyretík alebo anodyn), vo väčšine prípadov zaťažených závažnými nežiaducimi účinkami a potenciálnymi liekovými interakciami, ako sú gastro- a hepatotoxicita, retencia tekutín, hemoragická diatéza, iatrogénny diabetes mellitus, rednutie kostí atď. Títo pacienti však trpia značnými myoskeletálnymi bolesťami (a v dôsledku toho zníženou kvalitou života); preto im treba ponúknuť moderný, účinný a pritom komfortný koncept liečby.

Rôzne formy reumatických ochorení predstavujú 20–25 % vyťaženie ambulancie praktického lekára; sú často príčinou pracovnej neschopnosti a objavujú sa v stále mladších vekových skupinách ekonomicky aktívneho segmentu obyvateľstva. V súčasnosti poznáme asi 200 reumatologických chorôb, ku ktorým patrí postihnutie kĺbov a príľahlých tkanív a spojív, t.j. periostu, svalov, šliach, úponov a väzív; k najčastejším diagnózam potom patria zápalové ochorenia (reumatoidná artritída, arthritis uratica, morbus Bechterev a i.), osteoartróza (v anglosaskej

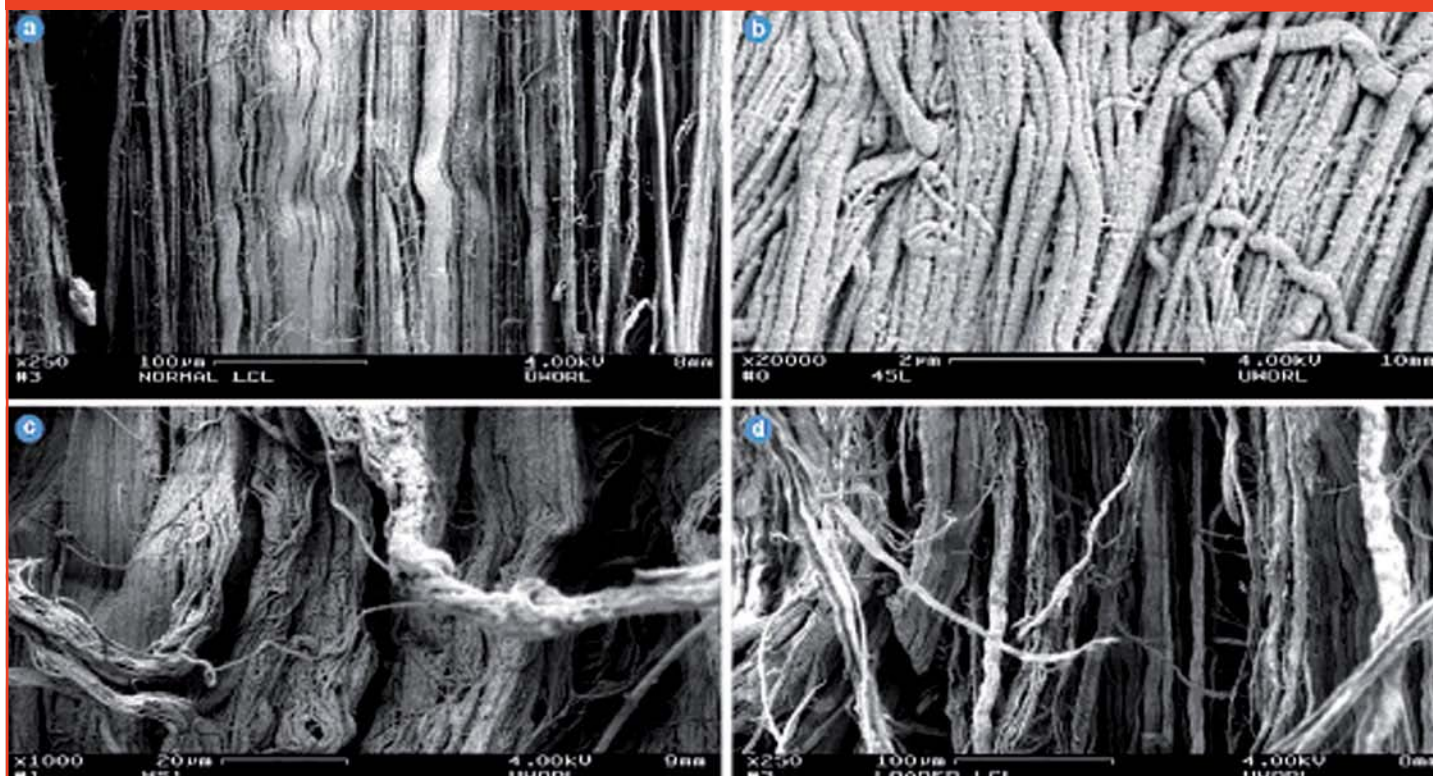
literatúre nazývaná osteoarthritis), osteoporóza, reumatizmus mäkkých tkanív a bolesti chrbta.

## NAJČASTEJŠIE CHYBY SPREVÁDZAJÚCE LIEČBU POHYBOVÉHO APARÁTU POMOCOU NSA

Nesteroidové antiflogistiká/antireumatiká predstavujú široko predpísovanú heterogénnu skupinu liekov s mnohými vedľajšími nežiaducimi účinkami – gastro-, nefro- a kardiotoxicitou a liekovými interakciami. Blokujú enzým cyklooxygenázy (COX), ktorý má dve izoformy: COX-1 a COX-2. COX-1 je nevyhnutný okrem iného pre tvorbu prostaglandínov, ktoré sú súčasťou ochranného hlienového filmu žalúdka; COX-2 sa zúčastňuje na vzniku zápalu a stimuluje receptory bolesti.

Podľa selektivity ku COX sa NSA delia na COX-neselektívne, COX-1-preferenčné, COX-2 preferenčné a COX-2 selektívne. COX-neselektívne („klasické“) NSA všeobecne nie sú vhodné na podávanie seniorom (okrem iného kvôli zhoršenej eliminačnej funkcii pečene a obličiek

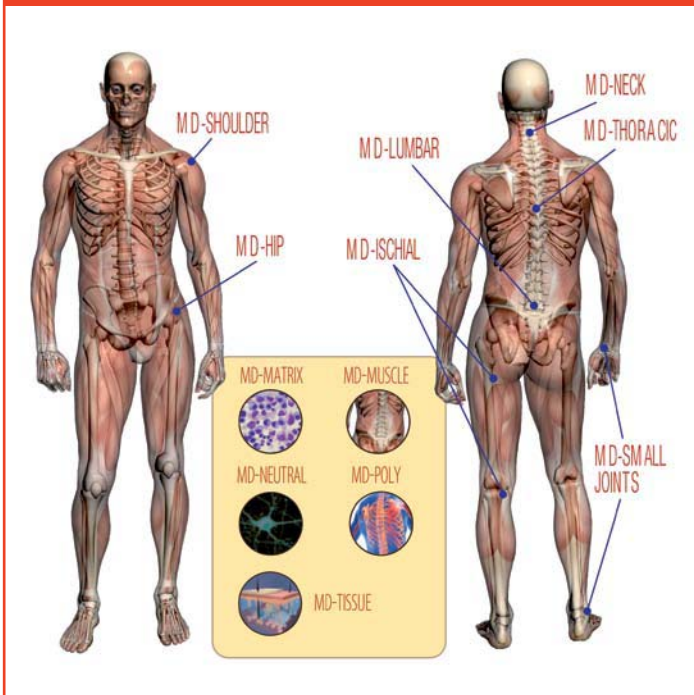
Obr. 1 Kolaterálne stredné väzivo: a. normálne, b. zdvojené, fúzia kolagénových fibril, c. proces jazvenia, d. mikroštrukturálne poškodenie z preťaženia (nie prasknutia). *Microfotografie in Provenzano P., Hurschler C., Vanderby R. Jr. – Connective Tissue Research, 42; 123-133; 2001.*







Obr. 2 Aplikácie GUNA MD kolagénových injekčných prípravkov



a často mnohých pridružených chorôb), kontraindikované sú pri floridnej i anamnestickvej vredovej choroba žalúdka a duodéna, pri súčasnom užívaní antikoagulancií (ASA, warfarín atď.) a kortikosteroidov. Veľká opatrnosť je potrebná pri súčasnej liečbe antidepresívami zo skupiny SSRI (citalopram a i.) a extraktmi z ginkga dvojlaločného, pri abúze alkoholu a tabaku. Hepatocita jedného z najpoužívanejších zástupcov starších NSA – diklofenaku – nie je novinkou.

Z hľadiska gastrotoxicity sú najmenej rizikové tzv. selektívne COX-2 inhibítory (koxiby), stredné riziko znamenajú tzv. preferenčné COX-2 inhibítory (napr. nimesulid). Z klasických NSA (COX-neselektívnych) je na sliznicu žalúdka najšetrnejším analgetikom ibuprofén.

Neplatí, že by sa pri inej aplikácii NSA ako perorálnej (napr. rektálnej, injekčnej, infúznej a pod.) bolo možné vyhnúť riziku krvácania do horných partií gastrointestinálneho traktu, pôsobí totiž systémovo.

Neselektívne NSA pri liečbe bolesti vykazujú stropný efekt, t.j. ich analgetický účinok nerastie s dávkou, preto je niekedy na mieste zväziť podanie iného lieku, napr. opioidu. NSA nie sú analgeticky účinnejšie ako paracetamol.

## APLIKÁCIA KOLAGÉNU V POROVNANÍ S KLASICKOU LIEČBOU

V liečbe bolesti sprevádzajúcej choroby pohybového aparátu sa veľmi úspešne uplatňujú prípravky tzv. fyziologickej regulačnej medicíny (FRM), t.j. postupu, ktorý sa zakladá na podávaní nízkych koncentrácií látok prirodzene sa vyskytujúcich v ľudskom organizme. Jednou z užívaných substancií je kolagén – látka, ktorú môžeme charakterizovať ako extracelulárny, vo vode nerozpustný štruktúrny glykoproteín tvoriaci základnú stavebnú jednotku spojivových tkanív (v telách cicavcov až 1/3 všetkých obsiahnutých bielkovín). Je funkčnou súčasťou kĺbovej chrupky, kĺbového puzdra, periartikulárnej matrix i svalov. Kolagén sa odbúrava rôznymi kolagénázami (napr. metaloproteinázami), zvýšene potom napr. pri osteoartróze. Po 60. rokoch dochádza u človeka k prudkému

poklesu biosyntézy kolagénu. Jednou z významných príčin bolestí pohybového ústrojenstva je ochabnutosť vnútorných a vonkajších stabilizačných kĺbových systémov. Ochabnuté podporné systémy vyvolávajú kĺbovú hypermobilitu, najmä pri nefyziologických polohách, v ktorých dochádza k predčasnemu opotrebeniu týchto systémov, čo ďalej zvyšuje riziko progresívnej degenerácie chrupky. Spomalené alebo hypermobilné súčasti podporného systému stimulujú receptory bolesti a zvyšujú napätie svalov v okolí kĺbu. Pri spevňovaní stabilizačných systémov kĺbov lokálne podaným kolagénom ide nielen o regeneráciu štruktúry (vytvorenie biologickej podpory, tzv. bioscaffold), ale tiež o analgetické pôsobenie. Lokálne podaný kolagén prispieva tiež k odstráneniu bolestivých kontraktíí svalstva v okolí kĺbu a k obnove jeho funkcie i funkcie postihnutého kĺbu.

Základnou účinnou zložkou zdravotníckych prostriedkov GUNA MD je kolagén (s dávkou 300 µg) v kombinácii s adjuvantnými rastlinnými extraktmi. K hlavným terapeutickým funkciám kolagénu zaraďujeme tzv. bariérový efekt, lubrikačnú aktivitu a podporu prípadnej súbežnej farmakologickej liečby. Transport kolagénu na miesto určenia spolu s ďalšími účinnými a pomocnými látkami sa zakladá na „collagen injectable drug delivery system“, ktorý je patentom chránený. Princípálne teda kolagén znova umiessujeme tam, kde ho je nedostatok, kde zosilňuje, štruktúruje a vytvorením tzv. adhezívnej bariéry chráni tkanivo chrupky, šliach, väzív a kĺbového puzdra (pozri obr.1). Kolagén tiež zlepšuje lubrikáciu kĺbu a kvalitu kolagénových fibril a následne funkciu všetkých anatomických štruktúr, kde je kolagén zastúpený.

GUNA MD zahŕňa celú škálu prípravkov určených na rôzne problémy muskuloskeletálneho aparátu, pozri obr. 2.

## DEKOMPENZOVANÁ GONARTRÓZA

### KAZUISTIKA Z ORDINÁCIE PRAKTICKÉHO LEKÁRA PRE DOSPELÝCH

MUDr. Bohumil Skála, Ph.D. Praktický lekár pre dospelých

Pacientka je žena vo veku 65 rokov, výška 173 cm, váha 87 kg, nefajčiarka. Zamestnanie: nepracujúca starobná dôchodkyňa. Alergická anamnéza: 0

#### Diagnóza

Hypertenzia, hyperlipoproteinémia, obezita, chronická venózna insuficiencia, st. p. osteosyntéze trieštivej fraktúry malleoli I.sin.

#### Osobná anamnéza

Bez zvláštností, bežné detské choroby; r. 1992 dislokovaná fraktúra ľavého priehlavku riešená osteosyntézou; varices cruris, r. 1998 operácia varixov dolných končatín; od r. 2001 hypertenzia a hyperlipoproteinémia, obezita; pomaly sa rozvíjajúci metabolický syndróm s občasným nálezom hyperglykémie nalačno, ale doteraz normálny orálny glykózový tolerančný test; od r. 2009 liečená v osteocentre pre osteoporózu (Bonviva 12-krát ročne); vlekľé vertebrogénne ťažkosti; od operácie ľavého priehlavku sa zhoršuje bolestivosť dolných končatín – gonartróza vľavo, nekompenzovaná, s chybným dynamickým stereotypom.

#### Rodinná anamnéza

Obaja rodičia DM 2. typu, hypertenzia a ICHS; otec zomrel na komplikácie melanómu; matka zomrela na pľúcnu fibrózu a tumor mediastína. Súrodencov nemá.

#### Lieková anamnéza

Predchádzajúca liečba bolesti: Nimesil (nimesulid), Recoxa (meloxicam),

**Súčasná liečba:**

Lokren 20 mg tbl	betaxolol	½ – 0 – 0
Caduet 10mg/10 mg tbl	amlodipín + atorvastatín	1 – 0 – 0
Vessel Due F tbl	sulodexid	1 – 0 – 1
Paralen 500 mg	paracetamol	2 – 0 – 0 podľa potreby
Algifen NEO gtt	metamizol 500 mg + pitofenon 5 mg	25 kvapiek podľa potreby
MD Knee inj.	kolagén + <i>Arnica montana</i>	pozri nižšie

Ibalgín (ibuprofén), Bonviva (acidum ibandronicum), príležitostné obstreky kortikosteroidmi.

**Klinický súhrn**

Dekompenzovaná artróza (najmä ľavé koleno), stav zhoršovaný nadváhou, pacientka opakovane a prakticky trvalo striedala NSA, naposledy nimesulid; v ostatných dvoch rokoch absolvovala niekoľko obstrekov kortikosteroidmi.

**Liečba pomocou FRM**

MD Knee inj. sa podávali s režimom: prvý týždeň 1 ampulka 3-krát týždenne intraartikulárne, následne druhý týždeň 1 ampulka 2-krát týždenne i. a., teraz 1 ampulka 1-krát týždenne i. a.

*Priebeh liečby:* Po prvom týždni liečby pomocou FRM došlo k výraznému zmierneniu nočných pokojových bolestí, teraz postupne odznievajú bolesti pri záťaži, pacientka vysadila NSA. Liečba nie je ukončená, jednako už teraz má veľmi pozitívne výsledky.

*Konkomitantná liečba k prípravkom FRM:* pozri súčasná liečba. Ako analgetikum pacientka užíva príležitostne paracetamol (Paralen) alebo spazmoanalgetiká (Algifen NEO).

**ZÁVER**

Podávanie MD prípravkov využívajúcich princípy fyziologickej regulačnej medicíny v mojej ambulancii rozšírilo možnosti voľby efektívnej liečby. Túto terapiu som začal aplikovať pri chorobách pohybového aparátu, a to s výborným výsledkom a bez nežiaducich účinkov. Aplikácia MD injekcií viedla ku zlepšeniu pohyblivosti pacientky, k ústupu subjektívne udávanej pokojovej bolestivosti v noci i bolesti pri záťaži. Ako sekundárny, avšak nie zanedbateľný efekt, sa javí skutočnosť, že sa mohla vysadiť perorálna medikácia NSA, s čím sa výrazne obmedzilo riziko prípadnej gastropatie, nefropatie, príp. hepatopatie. Z hľadiska veku pacientky toto považujem za významný prínos FRM.

**Farmakologické hľadisko liečby pomocou MD injekcie s kolagénom**

MD injekcie s kolagénom nie sú hradené z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Z farmakologického hľadiska je významné, že odpadajú prípadné náklady spojené s riešením nežiaducich účinkov nesteroidovými antiflogistikami/antireumatikami (gastrotoxická: ulcerácia-perforácia-krvácanie – u osôb starších ako 65 rokov je riziko štvornásobné, ako u mladšej populácie; hepato-, nefro- a kardiotoxická) a hospitalizáciou.

Kým priemerná cena 1 DDD (definovanej dennej dávky) pri COX-ne-selektívneho NSA sa pohybuje okolo 2–5 Kč, pri preferenčných inhibítoroch COX-2 predstavuje cca 10 Kč a pri koxiboch je to už 20 Kč.

Náklady na prípadnú liečbu peptickej ulcerácie indukovanej užívaním NSA boli autormi holandskej farmakoeconomickej štúdie (Vonkeman HE, Braakman-Jansen LM, Klok RM et al. Incremental cost effectiveness of proton pump inhibitors for the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers: a pharmaco-economic analysis linked to a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R144.) stanovené na 115 676 eur, ak uvažujeme podávanie najlacnejšieho inhibítora protónovej pumpy omeprazolu. Z toho vyplýva, že profylaxia nežiaducich účinkov v oblasti gastrointestinálneho traktu podávaním inhibítorov protónovej pumpy a prípadná liečba žalúdočných alebo duodenálnych ulcerácií predstavuje pre systém zdravotného poistenia nemalú finančnú záťaž.

Injekčné prípravky GUNA MD sú voľbou účinnej a ekonomicky prijateľnej liečby bolesti u pacientov predisponovaných na liekové interakcie, nežiaduce účinky klasicky zavedených analgetík. Zároveň sa cení ich schopnosť znižovať potrebu analgetík pri kombinácii injekčnej liečby pomocou GUNA MD a perorálnou liečbou analgetík, čím sa znižuje riziko nežiaducich účinkov analgetík. Z týchto dôvodov injekčná forma kolagénu nachádza svoje pevné miesto v ordinácii praktických lekárov, reumatológov, ortopédov, algeziológov a neurológov.

**LITERATÚRA U AUTORA**

# FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÁ MEDICÍNA V TERAPII BOLESTI



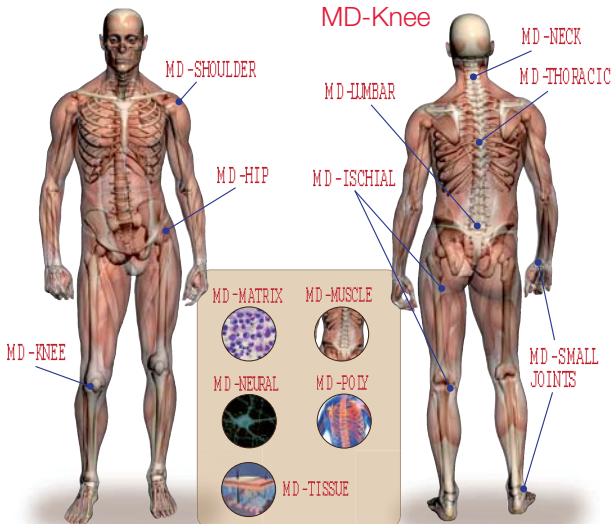
Benefity:

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

Prípravky:

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

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



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



zdravotnícky prostriedok

#### Indikácie:

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

#### Terapeutický protokol:

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

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

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



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

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

# NOVÉ ANTI-TNF LIEKY PRI REUMATOIDNEJ ARTRITÍDE

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. & 3. LF UK, Praha

*V liečbe reumatoidnej artritídy sa dnes už pomerne často využívajú látky s inhibičným účinkom na tumory nekrotizujúci faktor TNF-alfa. Jednak sú to monoklonálne protilátky – chimerický infliximab a plne humánný adalimumab, a jednak solubilný receptor pre TNF-alfa, etanercept. Ich terapeutická účinnosť prakticky vo všetkých štádiách ochorenia je podložená mnohými klinickými štúdiami.*

Najnovšie sa do klinického užívania dostávajú ďalšie monoklonálne protilátky, a síce certolizumab pegol (CZP) a golimumab (GLM).

*Certolizumab pegol* (predtým označovaný aj ako CDP870) je rekombinantný humanizovaný Fab fragment monoklonálnej protilátky proti TNF-alfa, vytvárajúci sa len jednou Fab časťou imunoglobulínovej molekuly viazanej na polyethylenglykol (PEG), ktorý však s TNF vôbec neinteraguje, avšak jeho prítomnosť výrazne predlžuje biologický polčas certolizumabu (podobne, ako to je pri ďalšom TNF-antagonistovi pegsunercepte – tu však nejde o monoklonálnu protilátku, ale o solubilný receptor, podobne ako pri etanercepte – táto molekula je teraz v II. fáze klinického výskumu).<sup>1</sup> S väzbou účinnej látky na PEG máme dnes už bohaté skúsenosti aj z iných medicínskych oblastí, ako napr. pri roztrúsenej skleróze používaný pegylovaný interferón, pri makulárnej degenerácii sietnice pegaptanib, alebo využitie pegylovaných rastových faktorov (pegfilgrastím) pri pacientoch s neutropéniou.

Z najvýznamnejších klinických štúdií uskutočnených s certolizumabom spomeňme 24-týždenné porovnanie monoterapie certolizumabu v dávke 400 mg s.c. každé 4 týždne oproti placebo, pričom v oboch raménach štúdie sa vysadila akákoľvek doplnková medikácia, vrátane metotrexátu. Kým ACR20 sa dosiahlo u 46 % osôb liečených certolizumabom, pri placebe išlo len o 9 %; podobne aj ACR50 – 23 vs. 4 % a ACR70 – 6 vs. 0 %.<sup>2</sup> V štúdiách III. fázy RAPID 1 (n = 982; certolizumab v lyofilizovanej forme) a RAPID 2 (n = 619; certolizumab v tekutej forme) sa certolizumab podával spoločne s metotrexátom. V obidvoch štúdiách v porovnaní s metotrexátom významne znižoval intenzitu klinických prejavov choroby, čo korešpondovalo s vyššími hodnotami ACR – **tabuľka 1**. V štúdií RAPID 2 sa taktiež preukázal priaznivý vplyv certolizumabu na nižšiu rádiologicky potvrdenú progresiu ochorenia.<sup>3,4</sup>

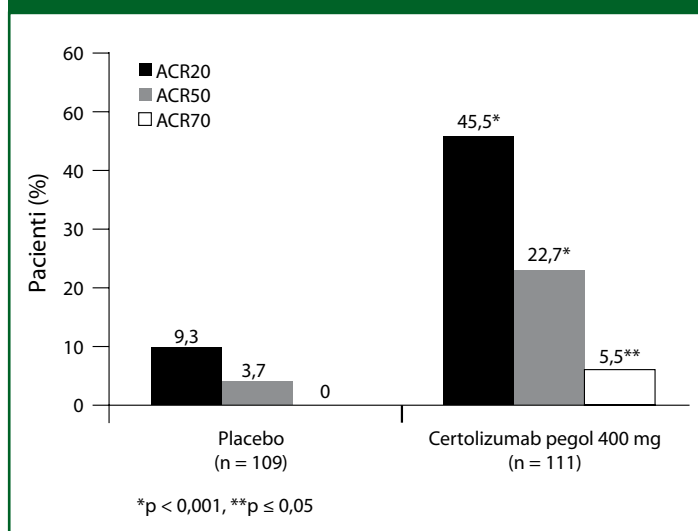
Podobné priaznivé výsledky sa dosiahli aj v 24-týždenných štúdiách FAST-4WARD – **obrázok 1**.<sup>5</sup>

*Golimumab* je plne humánná rekombinantná monoklonálna protilátka IgG1kappa proti TNF-alfa. Okrem reumatoidnej artritídy sa jej účinnosť hodnotila aj u pacientov s psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou.<sup>6</sup> Pri subkutánnom podaní spoločne s metotrexátom oproti metotrexátu samotnému výrazne zvyšoval hodnoty ACR – **obrázok 2**.<sup>7</sup>

**Tab. 1** Vplyv certolizumabu na hodnoty ACR po 24-týždennnej liečbe (upravené podľa<sup>2</sup>)

	RAPID 1			RAPID 2		
	placebo	200 mg	400 mg	placebo	200 mg	400 mg
ACR20	14	59	61	9	57	58
ACR50	8	37	40	3	32	33
ACR70	3	21	21	1	16	11

**Obr. 1** Vplyv certolizumabu na hodnoty ACR (podľa<sup>5</sup>)



Účinnosť golimumabu sa hodnotila v 52-týždennnej randomizovanej klinickej štúdií GO-FORWARD, v ktorej sa zistila závislosť účinku od veľkosti podanej dávky a zároveň sa podarilo preukázať aditívny účinok súčasne podaného metotrexátu. Výhodou golimumabu je pritom podávanie iba raz za mesiac, a to pri dosiahnutom účinku.<sup>8</sup> Veľmi podobné výsledky sa dosiahli aj v ďalšej 24-týždennnej štúdií.<sup>9</sup>

# Rýchla odpoveď.

# Rýchla voľba

týždeň 1

týždeň 6

týždeň 12

**Vďaka rýchlej odpovedi máte príležitosť rozhodnúť do 12 týždňov, či s preparátom CIMZIA® Vaši RA pacienti napredujú alebo je čas posunúť sa ďalej.** <sup>1,2</sup>

Skrátená informácia o lieku: CIMZIA® 200 mg injekčný roztok. Zloženie: Každá predplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg certolizumab pegolu v jednom ml. Indikácie: Cimzia, v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej, aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, keď je odpoveď na antireumatiká modifikujúce ochorenie (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs), vrátane metotrexátu, nedostatočná. Cimzia sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie metotrexátu, alebo keď pokračovanie v liečbe metotrexátom nie je vhodné. Dávkovanie: Odporúčaná počiatočná dávka Cimzie pre dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou je 400 mg (vo forme dvoch 200 mg injekcií v jeden deň) v 0., 2. a 4. týždni, potom nasleduje udržiavacia dávka 200 mg každé 2 týždne. Ak je to vhodné, s podávaním metotrexátu sa má pokračovať počas liečby Cimziou. Kontraindikácie: Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako sú sepsa alebo oportúnne infekcie. Stredne závažné až závažné srdcové zlyhanie (III/IV trieda NYHA). Liekové a iné interakcie: Kombinácia Cimzie a anakinny alebo abataceptu sa neodporúča. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní: Pred liečbou Cimziou, počas nej a po jej skončení sa musia u pacientov starostlivo sledovať znaky a príznaky infekcií, vrátane tuberkulózy. Pred začiatkom liečby Cimziou sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu alebo inaktívnu (latentnú) tuberkulózu infekciu. V prípade, že je aktívna tuberkulóza diagnostikovaná pred liečbou alebo počas nej, liečba Cimziou sa nesmie začať a musí sa prerušiť. Nežiaduce účinky: Časté: bakteriálne infekcie kdekoľvek, vírusové infekcie, horúčka, hypertenzia, vyrážka alebo svrbenie, bolesti hlavy, poruchy zmyslového vnímania, pocit slabosti a celkovej nevoľnosti, bolesť, eozinofilné poruchy, leukopénia, hepatitída, reakcie v mieste vpichu. Menej časté: alergické ochorenia, karcinómy solidných orgánov, karcinómy kože, prekancerózy, benigne nádory a cysty, kardiomyopatie, ischemické koronárne arteriálne poruchy, arytmie, palpitácie, edém, vaskulitída, lupus erythematosus, sepsa, tuberkulóza, mykatické infekcie, astma a s ňou súvisiace symptómy, pleurálny výpotok a symptómy, kongescia a zápal respiračného traktu, kašeľ, ascites, gastrointestinálna ulcerácia a perforácia, zápal gastrointestinálneho traktu, stomatitída, dyspepsia, abdominálna distenzia, orofaryngeálna suchosť, hepatopatia, cholestáza, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, svalové poruchy, zvýšená hladina kreatinofosfokinázy v krvi, nerovnováha elektrolytov, dyslipidémia, poruchy chuti do jedla, zmeny telesnej hmotnosti, anémia, lymfadenopatia, trombocytopénia, trombocytóza, zimnica, ochorenie podobné chrípke, zmena vnímania teploty, nočné potenie, návaly tepla, úzkosť, poruchy nálad, vertigo, poruchy vedomia, alopecia, nový nástup alebo zhoršenie psoriázy a s ňou súvisiace ochorenia, dermatitída a ekzém, porucha potnej žľazy, kaštný vred, fotosenzitivita, akné, zmeny farbenia kože, suchá koža, poruchy nechtov a nechťového lôžka, porucha funkcie obličiek, krv v moči, symptómy močového mechúra a močovej rúry, poruchy menštruačného cyklu a krvácania maternice, poruchy prsníkov, porucha zraku, zápal oka a očného viečka, porucha slzenia, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, predĺženie času koagulácie. Zriedkavé: lymfóm, melanóm, pneumónia, livedo reticularis, cerebrovaskulárna príhoda, pancytopénia, splenomegalia, erytrocytóza, abnormálna morfológia bielych krviniek, cholelitiáza, angioneurotický edém, sarkoidóza, sérová choroba, pankulitída, poruchy štítnej žľazy, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, pokus o samovraždu, delírium, duševná porucha, akustická neuritída, bolesť trojklaného nervu, porucha koordinácie alebo rovnováhy, tinitus, gastrointestinálna fistula, odyofágia, hypermitilita, exfoliácia a deskvamácia kože, bulózne ochorenia, porucha štruktúry vlasov, sexuálna dysfunkcia, nefropatia, intersticiálna pľúcna choroba, pneumonitída, perikarditída, atrioventrikulárna blokáda. Dátum poslednej revízie SPC: 08/2010. Liek je viazaný na lekársky predpis a je plne hrađený z prostriedkov ZP. Pri predpisovaní lieku je nutné oboznámiť sa v celom rozsahu s informáciami o vedľajších účinkoch a o osobitných upozorneniach a opatreniach pri používaní, ktoré sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku, alebo sú k dispozícii na adrese: UCB s.r.o., organizačná zložka, Úprkova 4, 811 04 Bratislava, Tel.: +421 2 5920 2020, Fax: +421 2 5920 2026, e-mail: info.bratislava@ucb.com.



UCB s.r.o., organizačná zložka,  
Úprkova 4, 811 04 Bratislava,  
tel.: +421 2 5920 2020, fax: +421 2 5920 2026  
e-mail: info.bratislava@ucb.com

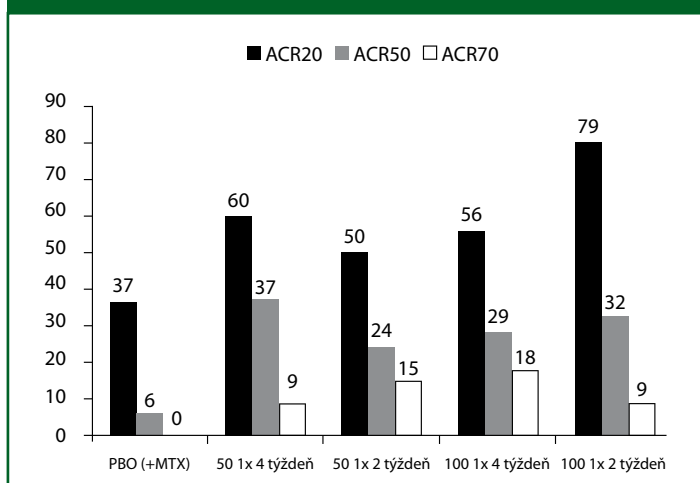


**CIMZIA®**  
(certolizumab pegol)

Rýchla odpoveď. Rýchla voľba.



Obr. 2 Vplyv golimumabu na hodnoty ACR po 16-týždňovej liečbe (upravené podľa<sup>7</sup>)



nosť oboch spomenutých najnovších dostupných anti-TNF pôsobiacich látok v liečbe reumatoidnej artritídy. Okrem iného táto skutočnosť môže mať veľký význam pri zmene z liečby jedným liekom na iný liek v dôsledku zlyhania účinku (napr. rozvoj „rezistencie“ v dôsledku tvorby neutralizačných protilátok) alebo zlej znášanlivosti pacientom.

## LITERATÚRA

1. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. MABs. 2010; 2.
2. Bingham CO, III. Emerging therapeutics for rheumatoid arthritis. Bull.NYU.Hosp.Jt. Dis. 2008; 66:210-215.
3. Smolen J, Landewe RB, Mease P et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann.Rheum.Dis. 2009; 68:797-804.
4. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum. 2008; 58:3319-3329.
5. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann.Rheum.Dis. 2009; 68:805-811.
6. Zidi I, Bouaziz A, Mnif W, Bartegi A, Al Hizab FA, Amor NB. Golimumab therapy of rheumatoid arthritis: an overview. Scand.J Immunol. 2010; 72:75-85.
7. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum. 2008; 58:964-975.
8. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. Ann.Rheum.Dis. 2010; 69:1129-1135.
9. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60:2272-2283.

# ZÁKLADNÉ PRINCÍPY PREVENIE A LIEČBY KONČATINOVOCIEVNYCH ISCHEMICKÝCH CHORÔB

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

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

**Orgánovocievne artériové ischemické choroby (srdcovocievne, mozgovocievne, končatinovocievne, obličkovocievne, pľúcnicievne, črevnocievne, očnicievne, ušnicievne a ďalšie) sú dôležitou manifestáciou systémovej aterosklerózy a iných artériových chorôb cievneho systému (arterioloskleróza; diabetická makroangiopatia; diabetická mikroangiopatia; Mönckebergova medioskleróza; arteritídy – vaskulitídy; kompresívne artériové syndrómy; fibromuskulárna dysplázia artérií; cystická degenerácia adventície artérií; artériová trombóza; artériová embólia; traumatické a posttraumatické arteriopatie; fyzikálne arteriopatie; chemické a toxické arteriopatie; iatrogénne oklúzie artérií; disekcia artérií; komplikovaná artériová aneurizma; artériovo-vénová fistula a ďalšie). V práci sa rozoberá efektívna prevencia a liečba končatinovocievnych ischemických chorôb podľa Sekcie angiologov SLK.**

**K**edže 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 Európskych odporúčaniach<sup>8</sup> a podľa VAS (Vascular Independent Research and Education European Organization)<sup>14</sup> sa rozlišujú tri navzájom sa doplňujúce preventívne stratégie: populačná, vysokoriziková a sekundárna. 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**).<sup>3-7</sup> Vysokoriziková individuálna stratégia je preventívna starostlivosť zameraná na osoby, ktoré majú genetickú predispozíciu k cievnyim chorobám a/alebo majú vaskulárne rizikové faktory (dyslipoproteinémia, artériová hypertenzia, fajčenie, diabetes mellitus atď.) ktorá má viesť k ich eliminácii.<sup>3-7</sup>

## TRI NONFARMAKOPROFYLAKTICKÉ ANGIOPROTEKTÍVNE (VASKULOPROTEKTÍVNE) PILIERE (IMPERATÍVY)

Nefajčiť!; Menej a zdravo jesť!; Viac sa pohybovať! – sú tri základné piliere (imperatívy) zdravého životného štýlu a prevencie nielen orgánovocievnych artériových ischemických chorôb, ale všetkých cievnych chorôb.<sup>6</sup> Sekundárna prevencia obliterujúcich organických artériových chorôb by sa mala začať v čase manifestácie (C1) cievnej choroby. Cieľom včasnej a racionálnej liečby je zvládnuť vývoj chorobného artériového cievneho procesu, zastaviť ho pokiaľ možno ešte v reverzibilnom štádiu, zamedziť vzniku komplikácií, zabrániť vzniku trvalých následkov, vzniku práceneschopnosti, invalidity a predčasnej smrti. Pamätajte, že čím vyššie je klinické štádium (C0-C4) jednotlivých artériových chorôb (E1-E18) a čím periférnejšia (distálnejšia) je lokalizácia artériovej oklúzie (AP, AD, AMV) a čím vyššie je patofyziologické štádium (P1-P3) ktorejkoľvek orgánovocievnej ischemickej choroby, tým väčšia je pravdepodobnosť náhlych cievnych príhod v oblasti vitálnych orgánov (srdce, mozog).<sup>6,7</sup> V liečbe končatinovocievnej ischemickej choroby sa uplatňujú predovšetkým internisticko-angiologické („konzervatívne“) liečebné postupy (psychoterapia, diétoterapia, fyzioterapia – najmä kinezioterapia, termoterapia, elektroterapia; a farmakoterapia). Táto liečba by mala byť zásadne etiopatogenetická (kauzálna) s hlavným cieľom: zastaviť

progresiu či dosiahnuť regresiu základnej artériovej cievnej choroby. 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 endotelovoprotektívne a orgánovoprotektívne účinky.<sup>1, 6, 9, 10, 13</sup>

Do druhej skupiny patria tzv. invazívne, radikálne liečebné postupy, a to jednak metódy intervenčnej (angio)rádiológie (selektívna katérová trombolýza, translúmenová angioplastika, stentovanie) a/alebo metódy (angio)chirurgické (endarterektómie, rekonštrukčné operácie, amputácie končatín). Výber vhodnej liečebnej metódy je prísne individuálny a závisí od všetkých aspektov komplexnej „CEAP“ diagnózy.<sup>7</sup> Kým kauzálna internisticko-angiologická liečba je indikovaná vo všetkých štádiách choroby (C0 až C4b), v štádiu C3 až C4 sa treba vždy pokúsiť o radikálnu liečbu. Napriek tomu, že pri úspešnom radikálnom (revaskularizačnom, reperfúznom) postupe sa okamžite zvýši prietok krvi a tlak v ischemických tkanivách, je to v istom zmysle iba liečba symptomatická, ktorá neovplyvňuje základnú artériovú cievnu chorobu ani jej rizikové cievne faktory. Takže aj po radikálnej liečbe musí kontinuálne pokračovať kauzálna internisticko-angiologická liečba, vždy aj s dôslednou elimináciou všetkých rizikových vaskulárnych faktorov.<sup>6</sup>

## TRI ZÁKLADNÉ FARMAKOPROFYLAKTICKÉ ANGIOPROTEKTÍVNE METÓDY

Pod **antilipidogénnou terapiou**, ktorá je významnou súčasťou antia-terogénnej a komplexnej angioprotektívnej liečby, rozumieme zníženie influxu lipidov do cievnej steny a/alebo zvýšenie efluxu lipidov z cievnej steny artérií. Nemala by sa celkom stotožňovať s antihyperlipidemic- kou (hypolipemickou) liečbou, pri ktorej sa stanovujú cieľové hodnoty vybraných lipidových parametrov v krvi, ktoré už podľa najnovších poznatkov nepredstavujú zvýšené riziko vzniku a progresie aterosklerózy a iných artériových chorôb. Odporúčané cieľové hodnoty lipidov nie sú jednotné, neustále sa aktualizujú s novými poznatkami medicíny dôkazov. Na angioprotektívnom účinku hypolipidémik sa podieľajú aj/predovšetkým ich tzv. pleiotropné (nelipidové) účinky, ktoré sú pri jednotlivých liekoch v piatich hlavných skupinách veľmi rozdielne.<sup>2,6,9,10,13</sup>

Statíny sú inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A reduktázy (*rosuvastatín, atorvastatín, simvastatín, lovastatín, pravastatín, fluvastatín*), znižujú endogénnu syntézu cholesterolu, najmä LDL-C, mierne znižujú aj TAG a mierne zvyšujú HDL-C. Pleiotropné účinky sú pri jednotlivých statínoch kvalitatívne i kvantitatívne rozdielne. Modulujú



funkciu endotelu, trombogénu, zápalové, oxidačné a proliferatívne procesy. Významne prispievajú k stabilizácii aterosklerotickej lézie a k prevencii instabilnej ischemie orgánov. Statíny sa podávajú raz denne, najlepšie po hlavnom jedle alebo počas neho. Metabolizujú sa v pečeni. Pri správne vedenej kontrolovanej liečbe statínmi sú nežiaduce účinky zriedkavé. Sem patrí liekové poškodenie pečene, ktoré monitorujeme sledovaním hepatálnych enzýmov. Ich 2-3-násobné zvýšenie je dôvodom k prerušeniu liečby. Najzávažnejšou komplikáciou je poškodenie priečne pruhovaného svalstva (od myalgie, cez myopatiu až po život ohrozujúcu rhabdomyolýzu), pri ktorej je viac ako 10-násobné zvýšenie kreatínfosfokinázy.

**Fibráty sú deriváty kyseliny fibrovej** (*ciprofibrát, fenofibrát, gemfibrozil, bezafibrát*). Výrazne modulujú expresiu jadrových receptorov (perioxome proliferator activated receptors alpha – PPAR-alpha) s následnou kvantitatívnou i kvalitatívnou úpravou takmer všetkých aterogénnych lipidov. Pleiotropné účinky fibrátov spočívajú najmä antitrombotickom a protizápalovom pôsobení, čím prispievajú k stabilizácii aterosklerotickej lézie. V súčasnosti sa používajú fibráty s vlastnosťami, ktoré umožňujú ich dávkovanie raz denne.

**Sekvestranty žľových kyselín** (rezíny; živice) sú aniónové iónomeniče, ktoré v tenkom čreve viažu žľové kyseliny a tým znižujú ich reabsorpciu (*colestipol, cholestyramín*). Prerušujú zároveň ich enterohepatálny obeh a žľové kyseliny sa vo zvýšenej miere vylučujú stolicou. Znižujú len koncentráciu T-C a LDL-C, naopak TAG sa môžu zvýšiť. Keďže sa nevstrebávajú a nemajú závažnejšie nežiaduce účinky, sú vhodné na liečbu detí, gravidných žien a pacientov s hepatopatiami. Možu sa kombinovať so všetkými ostatnými hypolipemikami. Užívajú sa pol hodinu pred jedlom.

**Kyselina nikotínová a jej deriváty** (*acipimox*) znižujú syntézu VLDL-C v pečeni, čo sekundárne znižuje tvorbu LDL-C. Okrem toho zvyšujú HDL-C a znižujú TAG. Efektívne sú však len veľmi vysoké dávky (okolo 2 g), čo však aj u novších liekových formách s postupným uvoľňovaním spôsobuje nepríjemné sčervenanie (flush) a palpitácie. Nedávno registrovaný kombinovaný liek (1000 mg kyseliny nikotínovej a 20 mg laropirantu) tbl. má redukovať príznaky návalov ešte viac ako čisté liekové formy kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním.

Selektívne inhibitory intestinálnej absorpcie cholesterolu (SIIAC) blokujú prechod cholesterolu črevnou stenou. *Ezetimib* sa používa v kombinovanej liečbe so statínmi, len výnimočne v monoterapii pri kontraindikácii iných hypolipidemik.

**Pod antitrombotickou liečbou (artériotrombopropylaxiou)** rozumieme všetky liečebné opatrenia, ktoré majú zabrániť vzniku trombózy, zamedziť progresii trombu a jeho embolizácii, a ktoré majú zlikvidovať už vzniknutý trombus. Artériové antitrombotiká (artériotrombopropylaktiká) sa delia na dve základné skupiny: klasické a nové antitrombocytové lieky.<sup>4,6</sup> Podľa mechanizmov účinku sa klasické antitrombocytové lieky (predtým nesprávne nazývané antiagreganciá), používané v prevencii artériovej trombózy, obvykle delia na 4 skupiny.<sup>4</sup>

**Inhibitory cyklooxygenázy sú lieky**, ktorí inhibujú enzým cyklooxygenázu (COX-1) a tým tvorbu tromboxánu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). *Acetylsalicylová kyselina* (ASK) je najpoužívanejším antitrombocytovým liekom v klinickej medicíne. Účinok ASK je ireverzibilný a kompletný, už pri pomerne malej dávke (30 mg) zasiahne celú populáciu cirkulujúcich trombocytov a účinok trvá počas celého ich života (7 – 10 dní). Pri dlhotrvajúcej liečbe je účinná dávka 75 – 160 (325) mg denne. Pri tejto dávke nie je ovplyvnená cyklooxygenáza (COX-2) v monocytoch a makrofágoch, nedochádza k potlačeniu tvorby prostacyklínu v endotelových bunkách, navyše pri vyšších dávkach stúpa aj riziko nežiaducich účinkov, predovšetkým gastrointestinálnych erózií a krvácania. Veľký počet štúdií potvrdil asi 25% redukciu relatívneho rizika vaskulárneho úmrtia, čo viedlo k zavedeniu ASK ako štandardného lieku pri primárnej i sekundárnej prevencii artériových stenotizujúcich (obliterujúcich) chorôb a orgánovocievnych

ischemických chorôb (syndrómov). Dávno diskutovaným problémom je aspirínová rezistencia, fenomén klinickej neúčinnosti (zlyhania ASK v prevencii artériovej trombózy) a/alebo fenomén laboratórnej neúčinnosti ASK (neschopnosť laboratórne dokázať inhibíciu trombocytových funkcií). Vyskytuje sa v rozmedzí 5 – 45 %, etiopatogenéza je multifaktoriálna. Okrem menšieho podielu farmakokinetických a farmakodynamických príčin sa všeobecne zdôrazňuje faktor nonkompliance. V skutočnosti sa za fenoménom zlyhania akejkolvek vaskulárnej prevencie skrýva s veľkou pravdepodobnosťou komplexný problém endotelovej dysfunkcie, ktorú zatiaľ štandardne ani kvantitatívne, a ani kvalitatívne neurčujeme. Medzi lieky, ktoré reverzibilne inhibujú cyklooxygenázu (COX-1), a tým aj tvorbu tromboxánu TXA<sub>2</sub> (pri ukončení liečby sa obnovuje funkcia trombocytov do 24 hodín), patrí *indobufen* a *sulfinpyrazón* (ktorý má navyše aj urikozurický efekt).

## ANTAGONISTY RECEPTOROV P2Y12 PRE ADP (TIENOPYRIDÍNY)

**Tienopyridínové deriváty** selektívne inhibujú trombocytový ADP receptor P2Y12, kľúčový pre signálnu aktiváciu, adhéziu a agregáciu trombocytov. Patrí sem *tiklopidín* a jeho 6-krát účinnejší novší následník *klopidogrel* zároveň s menším rizikom nežiaducich účinkov, najmä neutropénie a trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP). Inhibícia trombocytov závisí od dávky, pričom účinné potlačenie funkcií sa dosiahne po 2-3 dňoch užívania 500 mg tiklopidínu alebo 75 mg klopidogrelu. Blokáda je ireverzibilná, nie je ovplyvniteľná trombocytovým koncentrátom, funkcia sa upravuje 5 – 7 dní po vynechaní klopidogrelu. Postupy pre použitie klopidogrelu sa neustále prehodnocujú a inovujú, keďže ostatné štúdie prinášajú nové výsledky i prekvapenia pri duálnej antitrombocytovej liečbe (kyseliny acetylsalicylovej a klopidogrel). Klopidogrelová rezistencia sa opisuje u 10 – 33 % pacientov. Príčinou „slabej odpovede“ na klopidogrel môže byť okrem nedostatočnej dávky, nedostatočnej absorpcie, nonkompliance, variabilnej transformácie lieku na aktívny metabolit (závislej od aktivity cytochrómu P450 3A4) aj multifaktoriálna patogenéza artériovej endotelovej dysfunkcie a artériovej tromboembólie.

**Antagonisty receptorov GPIIb/IIIa**; blokátory trombocytových fibrinogénových receptorov sú treťou skupinou klasických antitrombocytových liekov (tzv. skutočné antiagreganciá), ktorej vývoj bol inšpirovaný Glanzmanovou trombastíniou, pri ktorej tento receptor chýba. V súčasnosti sa používajú tri lieky na parenterálne intravenózne použitie. *Abciximab* je Fab fragment monoklonálnych myších protilátok proti ľudskému glykoproteínu IIB/IIIa. *Eptifibatid* je cyklický heptapeptid, obsahujúci sekvenciu Lys-Gly-Asp. *Tirofiban* je nepeptidický tyrozínový derivát s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktorého štruktúra napodobňuje sekvenciu Arg-Gly-Asp na molekule fibrinogénu, ktorá zodpovedá za jeho väzbu na receptor GPIIb/IIIa. Spolu s nárazovou liečbou klopidogrelom majú svoje miesto v neivazívnej liečbe akútnych cievnych trombotických príhod, najmä v koronárnej oblasti cirkulácie u vysokorizikových osôb. K hlavným nežiaducim účinkom patrí krvácanie a trombocytopenia. Inhibitory fosfodiesterázy a akceleratory zvyšovania cAMP v trombocytoch blokádou konverzie cAMP na neaktívny AMP sú štvrtou skupinou klasických artériových antitrombotík. *Dipyridamol* nemá samotne podávaný lepšie výsledky ako ASK a klopidogrel. Kombinovaný liek dipyridamol 200mg v kombinácii s 25 mg acetylsalicylovej kyseliny sa uprednostňuje pri sekundárnej prevencii náhlych cievnych mozgových ischemických príhod. *Cilostazol* je chinolínový derivát, inhibujúci fosfodiesterázu a pôsobiaci ako vazodilatátor, má aj účinok na plazmatické lipidy (znižuje triacylglyceroly a zvyšuje HDL cholesterol). Je schválený americkým FDA už od r. 1999 na liečbu končatinovocievnej ischemickej choroby. Porovnávacia štúdia cilostazolu a pentoxifylínu, ktoré sú v USA schválené na liečbu ischemickej choroby končatín, preukázala



# Trombex®

(klopidogrel)

## Hladká cesta životom



### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU Trombex 75 mg filmom obalené tablety

**ATC kód:** B01AC04 **Zloženie:** každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsíranu). **Terapeutické indikácie:** prevencia aterosklerotických príhod: U pacientov po infarkte myokardu (v intervale od niekoľkých dní až do menej ako 35 dní), po ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode (v intervale od 7 dní až do menej ako 6 mesiacov) alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením. U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom: akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non Q-infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobujúcich sa zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú liečbu. **Dávkovanie:** Dospelí a starší pacienti: Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg s jedlom alebo nalačno. U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non Q-infarkt myokardu): liečba klopidogrelom sa má začínať jednorazovou nasycovacou dávkou 300 mg a potom sa má pokračovať dávkovaním klopidogrelu 75 mg raz denne (spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávke od 75 mg do 325 mg denne). Pri akútnom infarkte myokardu s eleváciou ST segmentu sa má: klopidogrel podávať ako jedno-razová denná dávka 75 mg s počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U pacientov starších ako 75 rokov sa klopidogrel má začať podávať bez nasycovacej dávky. Pediatrickí pacienti: Účinnosť a bezpečnosť klopidogrelu u detí a mladistvých sa zatiaľ nestanovila. **Poškodenie funkcie obličiek:** U pacientov s poškodením funkcie obličiek sú terapeutické skúsenosti obmedzené. **Poškodenie funkcie pečene:** U pacientov so stredne závažným ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú terapeutické skúsenosti obmedzené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Ťažké poškodenie funkcie pečene. Aktívne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických účinkov, musí sa ihneď zvážiť vyšetrovanie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy svedčiace pre krvácanie. Podávanie klopidogrelu počas prvých 7 dní od akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody sa vzhľadom na nedostatok údajov neodporúča. Trombex obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami neznášanlivosti galaktózy, deficienciou laktázy alebo malabsorpciou glukózo-galaktózy nesmú tento liek užívať. Liek obsahuje hydrogenovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku. **Liekové a iné interakcie:** Klopidogrel sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení ASA, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, trombolitikami alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi vrátane Cox-2 inhibítormi. Súčasné užívanie klopidogrelu s perorálnymi antikoagulantami sa neodporúča. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2). K liečivám inhibujúcim CYP2C19 patria: omeprazol a esomeprazol, fluvoxamín, fluoxetín, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidín, ciprofloxacín, cimetidín, karbamazepín, oxkarmabazepín a chloramfenikol. **Gravidita a laktácia:** Vzhľadom na nedostatok údajov sa užívanie klopidogrelu v tehotenstve neodporúča. V rámci bezpečnostných opatrení sa počas liečby Trombexom nemá v dojčení pokračovať. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Klopidogrel nemá žiaden alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Časté nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli: hematóm, krvácanie z nosa, gastrointestinálna hemorágia, hnačka, bolesti brucha, dyspepsia, podliatiny, krvácanie v mieste vpichu. Krvácanie je najčastejšie hlásenou reakciou, najviac prípadov sa zaznamenalo počas prvého mesiaca liečby. Ďalšie nežiaduce účinky: trombocytopénia, leukopénia, eozinofília, intrakraniálne krvácanie (boli hlásené niektoré prípady s fatálnym záverom), bolesti hlavy, parestézie, závraty, krvácanie do oka (konjunktiválne, okulárne, retinálne), vred žalúdka a dvanástnika, gastritída, vracanie, nauzea, zápcha, flatulencia, vyrážky, pruritus, krvácanie do kože (purpura), neutropénia, vrátane závažnej neutropénie, vertigo, retroperitoneálna hemorágia. **Veľkosť balenia: 1.)** 28, 30 alebo 90 filmom obalených tabliet balených do fľaš z hnedého skla. **2.)** 7, 14, 28, 30, 84, 90, 100 filmom obalených tabliet balených v PVC/PVDC/Alumínium blistri. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku sa oboznáňte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Dátum poslednej revízie textu SmPC:** august 2010.

### MODERNÁ KVALITNÁ STAROSTLIVOSŤ

Adresa: Zentiva a.s. - Nitrianska 100 - 920 27 Hlohovec - Slovenská republika  
Zentiva a.s. - Aupark Tower - Einsteinova 24 - 851 01 Bratislava - Slovenská republika  
Tel.: 02 / 33 100 100 - Fax: 02 / 33 100 199 - E-mail: zentiva@zentiva.sk - www.zentiva.sk

SK.TBX.11.01.01  
Dátum prípravy materiálu: január 2011

# ZENTIVA

Člen skupiny sanofi-aventis



vyššiu účinnosť cilostazolu. Okrem Veľkej Británie, nie je v Európe cilostazol registrovaný. *Trifusal* má napriek štruktúrnej i funkčnej podobnosti s acetylsalicylovou kyselinou, vrátane ireverzibilnej blokády cyklooxygenázy (preferenčne COX-2), viacero odlišností. Jeho hlavný metabolit – kyselina hydroxytrifluormetylbenzoová (HTB) inhibuje fosfodiesterázu a zvyšuje obsah cAMP v trombocytoch. Slabšie antitrombocytové antitrombotické účinky majú aj niektoré vazoaktívne lieky, napríklad *naftidrofuryl*, ktorý blokuje serotonínové receptory typu 5-HT<sub>2</sub>; *molsidomín* zvyšuje cGMP v trombocytoch, obdobne ako niektoré vazodilatačné prostanoidy – *alprostadil*, *iloprost* a iné.

Vývoj nových protidoštičkových liekov (nových artériových antitrombotík) dnes smeruje ku komplexnejšiemu potlačeniu funkcií trombocytov. Podľa mechanizmu účinku sa rozdeľujú do minimálne šiestich skupín.<sup>4</sup>

Trombolytiká (fibrinolytiká) sú lieky, ktoré podstatne zlepšili systémovú alebo selektívnu (regionálnu) trombolytickú liečbu artériovej tromboembólie. Trombolytiká prvej generácie (*streptokináza* a *urokináza*) sa už prakticky nepoužívajú. K trombolytikám druhej generácie patrí *altepláza*, *anistrepláza*, *prourokináza*, k trombolytikám tretej generácie patrí *ratepláza*, *lanotepláza* a ďalšie. Trombolytická liečba sa monitoruje obvykle trombínovým časom. Po trombolytickej liečbe vždy musí nasledovať antikoagulačná liečba.

Antikoagulačné lieky (antikoagulanciá) sú treťou skupinou antitrombotík, ktoré sa delia na minimálne dve podskupiny: priame a nepriame antikoagulanciá. Priame antikoagulanciá sú látky, ktoré znižujú zrážavosť krvi cez antitrombín III. Patrí sem klasický nefrakcionovaný *heparín (UH)*, alebo heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparins – LMWH), ako napr. *nadroparín*, *dalteparín*, *enoxaparín* a ďalšie. Druhou podskupinou priamych antikoagulancií sú priame inhibitory trombínu, ako napr. *hirudín*, *hirugén*, *hirulóg* a ďalšie. Nepriame antikoagulanciá sú látky, ktoré znižujú zrážavosť krvi nepriamo interferenciou so syntézou hemokoagulačných faktorov v pečeni závislých od vitamínu K (II, VII, IX a X) s nástupom účinku až po určitej latencii. Z kumarínov je to *warfarín*, ktorý sa v monopreprofilaxii artériovej tromboembólie používa dnes už zriedka, napr. pri rezistencii na antitrombocytové lieky. Pri kombinovanej antitrombotickej liečbe sa súčasne podávajú dva antitrombotické lieky s rozdielnymi mechanizmami účinku, napríklad nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej s warfarínom. Pri substituovanej antitrombotickej liečbe sa podáva chýbajúci antitrombotický faktor, napr. *antitrombín III*.<sup>1,6</sup>

**Vazoaktívne lieky** predstavujú heterogénnu, pomerne veľkú skupinu liekov s komplexnými mechanizmami účinku, pri ktorých sa rôzne kombinuje endotelovoprotektívny účinok, antiproliferatívny účinok, vazodilatačný účinok, priaznivé ovplyvnenie hemoreológie, antitrombotický účinok, priaznivé ovplyvnenie celulárnych krvných elementov (erytrocytov, leukocytoch, trombocytov), antioxidačný účinok, protizápalový účinok atď. Okrem už spomenutých liekov sem patrí *pentoxifylín*, *sulodexid*, *buflomedil*, *dextran*, *kalciové antagonisty*, *inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu – ACEI* (nielen pri artériovej hypertenzii, ale pre ich angioprotektívne účinky aj pri normotenzii), *sartany*, *prostaglandíny* (pri kritickej končatinovej ischemii), *imunosupresíva a imunomodulanciá* (pri vaskulitidách), niektoré *antiuratiká*, *antidiabetiká*, *modulátory angiogenézy* a ďalšie. Väčšina týchto liekov čaká na objektívne klinické hodnotenie.<sup>6,9,10,12,13</sup>

## REDUKCIA REZIDUÁLNEHO VASKULÁRNEHO RIZIKA

V ostatnom čase sa intenzívne sleduje fenomén reziduálneho vaskulárneho rizika a potreby jeho redukcie, ktorý podnietil vznik nezávislej akademickej nadácie R3i (Residual Risk Reduction Initiative), a ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy.<sup>2,6,11</sup> Okrem troch nonfarmakoprogylaktických pilierov tvoria teda v súčasnosti farmakoprogylak-

ticko-terapeutickú kostru tri skupiny liekov (statín, artériotromboprogylaktikum a ACE-inhibitor) a podľa potreby redukcia reziduálneho vaskulárneho rizika (3r) podľa aktuálnych poznatkov medicíny dôkazov – „**zásada 3x3**“<sup>6</sup>.

## ZÁVER

Doterajšie niektoré medzinárodné<sup>9,10,13</sup> a národné<sup>12</sup> odporúčania manažmentu končatinovocievnych artériových ischemických chorôb vychádzali predovšetkým z klinickej diagnózy a klasifikácie. Základným predpokladom efektívnej kauzálnej racionálnej liečby je však rýchla a správna komplexná klinická, etiologická, anatomická a patofyziologická (CEAP) diagnóza nielen končatinovocievnej ischemickej choroby, ale aj ďalších artériových a iných vnútorných orgánových chorôb. Interná medicína a jej špecializácie sú dobrým príkladom i dôkazom toho, že efektívny manažment systémových artériových cievnych chorôb, ktoré sa vyznačujú polymorbiditou, sa nezaobíde bez jej významných generalizačných, integračných a koordinačných funkcií. Treba zdôrazniť, že väčšina artériových chorôb (E1 – E18) má viacero ďalších samostatných chorobných podjednotiek a každá má aj svoje preventívno-terapeutické špecifiká, meniace sa podľa aktuálnych poznatkov medicíny dôkazov (EBM). V klinickej praxi nesmie byť stredobodom liečby len určitý systém, orgán či tkanivo, ale celý človek. Pacient s s hociktorou orgánovocievnu ischemickou chorobou je nositeľom vysokého globálneho multiorgánového vaskulárneho rizika. Nelieči sa klinický nález, ani sa nelieči akýkoľvek prístrojový či laboratórny výsledok alebo diagnóza, ale človek – pacient.

## LITERATÚRA

1. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 675 – 968S.
2. Frouchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. Am J Cardiol 2008; 102 (10 Suppl): 1K-34K.
3. Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby. 2. Vyd. Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK. Bratislava 2001. 268.
4. Gavorník P. Artériotromboprogylaxia v klinickej praxi. Cardiol 2010; 19 (4): 293-299.
5. Gavorník P. Ateroskleróza a iné choroby tepien. 1. Vyd. Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK. Bratislava 1999. 216.
6. Gavorník P. Končatinovocievne ischemické choroby. B 2.1/1-92. In: Gavorník P, Hrubíško M, Rozborilová E (eds). Diferenciálna diagnostika kardiovaskulárnych, respiračných a hematologických ochorení. I. 1. vyd. Bratislava: Dr. Josef Raabe, 2010. 300. ISBN 978-80-89182-46-6
7. Gavorník P. Obliterujúce choroby artérií a končatinovocievna ischemická choroba. Nová klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická klasifikácia. Cardiol sk 2010; 19 (3): 201-213.
8. 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.
9. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus and Vascular Disease Foundation. Circulation 2006; 113 (11): e463-e654.
10. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33 (Suppl 1): S1-S75.
11. Residual Risk Reduction Initiative. Available from: www.r3i.org
12. Štvrtinová V, Šefránek V, Murín J et al. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu periférneho artériového ochorenia končatin. Odporúčania Slovenskej angiologickej spoločnosti, Slovenskej spoločnosti pre cievnu chirurgiu, Slovenskej kardiologickej spoločnosti, Slovenskej internistickej spoločnosti a Slovenskej rádiologickej spoločnosti. Cardiol 2006; 15 (6): 317–323.
13. TASC – Management of peripheral arterial disease. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Int. Angiol. 2000; 19 (Suppl. 1): 1-310.
14. VAS (Vascular Independent Research and Education European Organization). Available from: <http://www.vas-int.org>

# SÚČASNÝ POHĽAD NA LIEČBU PARKINSONOVEJ CHOROBY

MUDr. Denis Richter

Neurologické oddelenie, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, UNB, Bratislava

**Parkinsonova choroba je po Alzheimerovej chorobe druhé najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie. Odhaduje sa, že v Slovenskej republike touto chorobou trpí 12 – 15 tisíc pacientov. V posledných dekádach sa podstatne rozšírili poznatky o patofyziológii Parkinsonovej choroby (Pch), terapeutické možnosti, a v neposlednom rade sa výrazne predĺžil a skvalitnil život pacientov s Parkinsonovou chorobou.**

Dlhodobé prežívanie pacientov s Pch zároveň prináša nové, v minulosti nepoznané problémy. Manažment pacientov s týmto ochorením patrí v neuroológii k tým najzložitejším a najkomplexnejším. Článok podáva prehľad súčasnej terapie Pch, posledných noviniek a v krátkosti načrtáva budúce perspektívy.

## ÚVOD

Parkinsonova choroba je progresívne ochorenie zapríčinené predčasným zánikom neurónov v centrálnej nervovej sústave (substancia nigra, kmeňové jadrá, mozgová kôra, bulbus olfactorius) a autonómnej nervovej sústavy s následným nedostatkom dopamínu a iných neuromediátorov. Spoločnou abnormitou, ktorú možno nájsť u všetkých pacientov s Pch, je degenerácia dopamínerných neurónov a výskyt tzv. Lewyho teliesok v prežívajúcich neurónoch substancia nigra. Ochorenie postihuje približne rovnako obe pohlavia, prevalencia narastá úmerne s vekom. Typický začiatok ochorenia je 5. – 6. dekáda. Príčina PCH nie je dodnes známa. Predpokladá sa interakcia medzi faktormi prostredia a genetickou dispozíciou. Diagnóza Pch je predovšetkým klinická. Pomocné vyšetrenia, ako je MRI, SPECT, levodopový test, slúžia pri diagnostických pochybnostiach na vylúčenie iných ochorení.<sup>1</sup>

## LIEČBA PARKINSONOVEJ CHOROBY

Nedostatok dopamínu je hlavným menovateľom v patofyziológii typických motorických príznakov Pch (tabuľka 1.). Opätovné nastolenie dopamínovej rovnováhy je preto hlavným terapeutickým princípom v liečbe Pch. Dlhoročné klinické skúsenosti podporené poznatkami získanými z farmakologických a elektrofyziologických štúdií viedli ku vzniku teórie o kontinuálnej dopamínergnej stimulácii. Podľa tejto teórie je dopamínerná stimulácia za fyziologických okolností relatívne stabilná – tonická. Prudké kolísanie, nárazová – pulzná stimulácia vedie zasa k poruchám v okruhoch bazálnych ganglií a spôsobuje najmä v neskorých štádiách komplikácie. Aj keď táto teória nie je jednoznačne dokázaná, je všeobecne akceptovaná a do značnej miery ovplyvnila spôsob liečby Pch a vývoj nových liečebných postupov.<sup>2</sup>

V minulosti motorické príznaky v klinickom obraze dominovali. S nástupom levodopy (L-dihydroxy-fenylalanín) v 60. rokoch 20. storočia a neskôr aj ďalších liekov sa značne predĺžilo prežívanie postihnutých a objavili sa dovtedy neznáme, resp. nepozorované príznaky a komplikácie (psychické, kognitívne, autonómne, spánkové poruchy, mimovoľné pohyby). Zväčša nie sú podmienené dopamínernou poruchou, alebo

vznikajú ako následok dlhodobej dopamínergnej liečby. V pokročilom štádiu Pch často dominujú a predstavujú veľký terapeutický problém.

V liečbe Pch máme k dispozícii viacero liekových skupín a preparátov. Pre farmakorezistentných pacientov máme na výber z dvoch možností – hlbokú mozgovú stimuláciu a kontinuálne podávanie levodopy transabdominálnou duodenálnou sondou pomocou automatizovanej pumpy (tabuľka 2). Vzhľadom na komplexnosť symptomatiky a značné rozdiely v priebehu ochorenia neexistujú štandardy liečby Pch. Publikované schémy majú charakter odporúčaní a liečba je individualizovaná.<sup>3,4</sup> Výber iniciálnej liečby závisí od životného štýlu a preferencií pacienta, s prihliadnutím na vek a celkový zdravotný stav.<sup>5</sup> Algoritmus liečby Pch zobrazuje obrázok 1.

### Tab. 2: Antiparkinsoniká (ATC N04). Charakteristika liekov a liečebných postupov dostupných v SR

1. Prekurzory dopamínu (levodopa + karbidopa/benserazid, levodopa + karbidopa + COMT inhibítor). V nigrostriálnych neurónoch sa levodopa metabolizuje na dopamín a nahrádza deficit dopamínergnej stimulácie spôsobený úbytkom neurónov. V dôsledku farmakokinetiky levodopy má stimulácia pulzný – nefyziologický charakter, čo vedie k rozvoju dyskínéz a fluktuácií. Preparáty s postupným uvoľňovaním levodopy tento problém neodstránili a v praxi sa neosvedčili.

Levodopa sa považuje za zlatý štandard v liečbe PCH a je v tejto indikácii nenahraditeľná. Neovplyvňuje nedopamínerné symptómy a vyžaduje postupné dávkovanie. Je bezpečná aj pre starších a polymorbidných pacientov. Ak pacient neodpovedá na liečbu dostatočnou dávkou levodopy, treba prehodnotiť diagnózu Parkinsonovej choroby.

2. Agonisty dopamínu (AD) (ropinirol, pramipexol, rotigotín) pôsobia priamo na postsynaptické dopamínerné receptory (DR). Stimulácia DR sa približuje fyziologickým podmienkam, takže výskyt fluktuácií a dyskínéz je zriedkavejší ako pri liečbe levodopou. AD sa v účinnosti vyrovnávajú levodope a majú aj slabý antidepressívny efekt. V súčasnosti patria medzi najpoužívanejšie antiparkinsoniká. AD sa používajú v monoterapii aj v kombinácií s ostatnými antiparkinsonikami vrátane levodopy. Trendom sú nové formy AD s vylepšenou farmakokinetikou. Pramipexol a ropinirol je k dispozícii v novej liekovej forme – tabliet s riadeným uvoľňovaním, ktoré zabezpečia stabilnú hladinu počas celých 24 hodín. Rotigotín je zatiaľ jediným antiparkinsonikom, ktoré sa aplikuje vo forme náplasti. Poskytuje stabilnú plazmatickú koncentráciu. Náplasť umožňuje bezpečnú liečbu pacientov s poruchami perorálneho príjmu, demenciou či ne-



dostatočnou spoluprácou. Nové formy AD sú v praxi bezpečnejšie a pre pacienta pohodlnejšie. Nespornou výhodou 24-hodinových foriem AD je dopaminergná stimulácia aj počas spánku.

- Inhibítory monoaminoxidázy B (MAO-B) (selegilín, rasagilín) zabraňujú metabolizácii dopamínu monoaminoxidázou. Rasagilín je novší preparát, a najmä s ohľadom na lepšiu účinnosť v podstate nahradil selegilín. Použitie nachádzajú v monoterapii v úvode ochorenia, alebo ako prídavná liečba. Existujú úvahy o možnom neuroprotektívnom efekte inhibítorov MAO-B, presvedčivý dôkaz zatiaľ nebol publikovaný. Výhodou MAO-B je výborná znášanlivosť a jednoduché dávkovanie.
- Antagonisty NMDA receptorov (amantadín). Mechanizmus účinku amantadínu spočíva v zlepšení uvoľňovania dopamínu z presynaptických vezikúl. Znížená aktivita excitačného neurotransmiteru glutamátu zároveň podmieňuje schopnosť amantadínu redukovať dyskinézy. Infúzna forma je jedným z mála dostupných parenterálnych antiparkinsoník a využíva sa na zvládnutie akútneho hypodopaminergných stavov, keď nie je možná perorálna liečba (napríklad pooperačné stavy).
- Inhibítory katechol-o-metyltransferázy (COMT) (entakapon, tolkapon) zvyšujú dostupnosť a stabilizujú hladinu levodopy v mozgu znížením jej metabolizmu. Užívajú sa spolu s levodopou. Nie je potrebná titrácia. V súčasnosti je dostupný aj kombinovaný preparát levodopa + karbidopa + COMT inhibítor.
- Anticholinergiká. Mechanizmus účinku anticholinergík spočíva v úprave rovnováhy medzi dopamínom a acetylcholínom. Anticholinergiká majú závažné a časté vedľajšie účinky a pri dlhodobom užívaní môžu potencovať zmeny typické pre Alzheimerovu demenciu.<sup>8</sup> Dnes sa považujú za obsolentné.
- Hlboká mozgová stimulácia je indikovaná u pacientov s pokročilou, farmakologicky nevládnuteľnou Pch. Hlboká mozgová stimulácia vyžaduje predoperačné vyšetrenie a pooperačné sledovanie na špecializovanom pracovisku.
- Novou a vítanou možnosťou je kontinuálna aplikácia levodopy priamo do duodéna pomocou pumpy. Metóda je indikovaná u pacientov s pokročilou, farmakologicky nevládnuteľnou Pch. V porovnaní s hlbokou mozgovou stimuláciou má menej obmedzení, je jednoduchšia a lacnejšia. Vykonáva sa len na špecializovaných pracoviskách.

## NOVÉ PERSPEKTÍVY V LIEČBE A VÝSKUME PARKINSONOVEJ CHOROBY

Pch patrí medzi najlepšie poznané neurodegeneratívne ochorenia. Patofyziológia je podrobne popísaná, avšak málo vieme o etiológii ochorenia. Výskum Pch sa preto zameriava najmä na 2 kľúčové otázky: Čo zapríčiňuje úbytok špecifických neurónov, a ako mu môžeme predchádzať? Ako môžeme tieto neuróny nahradiť, respektíve vykompenzovať túto stratu? Napriek intenzívnej práci sa v najbližšej dobe nepredpokladá zásadný prielom v liečbe Pch. Testujú sa najmä nové liekové formy existujúcich produktov a nové molekuly pôsobiace cez známe mechanizmy (safinamid, MAO-B inhibítor, III. fáza klinického testovania).

Prioritou č.1 je neuroprotektia. Nádeje sa vkladali do mnohých molekúl, bohužiaľ, bez presvedčivých dôkazov. V súčasnosti sa testuje viacero preparátov s odlišným mechanizmom účinku: blokátory glutamátových receptorov, inhibítory monoaminoxigenázy, blokátory Ca kanálov,

Tab. 1 Kardinálne príznaky Pch

Bradykinéza	spomalenie vykonávaného pohybu
Pokojoyvý tras	pohyby prstov a rúk pripomínajúce počítanie mincí
Rigidita	zvýšený odpor svalu pri pasívnom natiahnutí
Posturálna instabilita*	porucha vstávania, chôdze, pády posturálne poruchy sú typické pre pokročilé ochorenie

\*Non-dopaminergný príznak

alfasynuklín, látky zabraňujúce apoptóze, resp. zlepšujúce funkciu mitochondrií. Vývoj a testovanie neuroprotektívnych látok sťažuje neznáma etiológia Pch. Ďalším problémom je chýbajúci včasný marker ochorenia. Testovanie prebieha u pacientov s klinicky manifestným ochorením a s pokročilým procesom neurodegenerácie. Naproti tomu, neuroprotektia by mala byť najefektívnejšia v skorom štádiu ochorenia, ktoré prebieha bezpríznakovo.

Novým nádejším smerom je génová terapia. Pomocou vírusového vektora sa do mozgových buniek vloží požadovaný gén. Takýto gén následne produkuje enzým, ktorý pomáha potláčať príznaky Pch. Od roku 2010 prebiehajú štyri klinické štúdie s génovou terapiou. Výsledky zatiaľ nie sú známe, a skoré praktické využitie sa neočakáva.<sup>6</sup>

Od 80. rokov minulého storočia prebiehajú pokusy s nahradením odumretých buniek substantia nigra pomocou neuronálnej transplantácie. V súčasnosti sa na tento účel využívajú kmeňové bunky, ktoré sa injektujú do substantia nigra. Metóda je čiastočne úspešná. Kmeňové bunky prežívajú a produkujú dopamín. Bohužiaľ, klinický efekt nie je dostatočný a problémom je najmä nadprodukcia dopamínu so závažnými vedľajšími účinkami. Iným problémom je silný tlak na zákaz používania kmeňových buniek v USA, čo brzdí ďalší výskum.<sup>6,7</sup>

## ZÁVER

Posledné dekády priniesli pokrok v poznávaní Pch. S tým úzko súvisí aj príchod nových liekov a liekových foriem. Aj keď v súčasnosti nedokážeme zastaviť progresiu ochorenia, môžeme symptomatickou liečbou dlhodobo priaznivo ovplyvňovať stav pacienta a oddialiť výskyt niektorých komplikácií. Zmeny v liečebných postupoch a komplexnosť problematiky robia starostlivosť o pacientov s Pch značne náročnou. Na vyriešenie čakajú niektoré zásadné otázky a výzvy – včasná diagnostika Pch, neuroprotektia, prevencia.

## LITERATÚRA

- Valkovič P. Súčasný pohľad na Parkinsonovu chorobu. *Via pract.*, 2006;3(5): 256-261.
- Suchowersky O. et al. Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review) *Neurology* 2006; 66:976-982.
- Richter D, Benetin J. Odporúčania pre farmakologickú liečbu Parkinsonovej choroby. *Ambulantná terapia* 2006; 3 (1): 26–9.
- Pahwa R. et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) *Neurology* 2006; 66: 983-996.
- Hauser RA, Zesiewicz TA. Advances in the Pharmacologic Management of Early Parkinson Disease. *The Neurologist* 2007;13: 126-132.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med* 2010; 16 (6): 653–61.
- Redmond DE. Cellular replacement therapy for Parkinson's disease--where we are today? *The Neuroscientist* 2002; 8 (5): 457–88.
- Goetz CG, Koller WC, Poewe W, et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord.* 2002; 17 Suppl 4:S1-166.

Pre všetky štádiá idiopatickej Parkinsonovej choroby<sup>1</sup>

# Pre lepšie dni a noci s 24-hodinovým, kontinuálne uvoľňovaným Neuprom

09:00  
Ranná  
prechádzka  
so psom

14:00  
Stretnutie  
v klube

19:30  
Večerná  
prechádzka  
so psom

Neupro® je indikované pre liečbu znakov a príznakov skorého štádia Parkinsonovej choroby ako monoterapia alebo v kombinácii s L-dopou, čiže počas trvania choroby až do neskorých štádií keď efekt L-dopy zoslabne alebo sa stane premenlivým a dochádza k fluktuáciám terapeutického účinku (fluktuácie ku koncu dávkovacieho intervalu alebo "on-off" fluktuácie zo stavu dobrej hybnosti tzv. "on" stavu do stavu zlej hybnosti tzv. "off").<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Versus placebo.

**Neupro®**  
rotigotín transdermálna náplast

Náplast na Parkinsonovu chorobu

**Reference: 1.** Súhrn charakteristických vlastností lieku Neupro® (SPC, 03/2010).

**Skrátená informácia o lieku: Lieková forma:** Neupro® 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h je tenká transdermálna náplast matricového typu. Transdermálna náplast Neupro® 2 mg/24 h uvoľní 2 mg rotigotínu za 24 hodín, Neupro® 4 mg/24 h uvoľní 4 mg rotigotínu za 24 hodín, Neupro® 6 mg/24 h uvoľní 6 mg rotigotínu za 24 hodín, Neupro® 8 mg/24 h: uvoľní 8 mg rotigotínu za 24 hodín. **Indikácie:** Neupro sa indikuje na liečbu znakov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby v počiatočnom štádiu v monoterapii (t. j. bez L-dopy) alebo v kombinácii s L-dopou, čiže počas trvania choroby až do neskorých štádií, keď účinok L-dopy zoslabne alebo sa stane premenlivým a dochádza k fluktuáciám terapeutického účinku (fluktuácie ku koncu dávkovacieho intervalu alebo „on-off“ fluktuácie zo stavu dobrej hybnosti tzv. „on“ do stavu zlej hybnosti tzv. „off“). **Dávkovanie:** Neupro® sa aplikuje na pokožku raz denne. Náplast sa ponecháva na pokožku 24 hodín a potom sa vymieňa za novú, ktorá sa aplikuje na iné miesto. Liečba sa začína jednorazovou dennou dávkou 2 mg/24 h. Následne sa zvyšuje v týždňových intervaloch (t. j. 2 mg/24 h v 1. týždni, 4 mg/24 h v 2. týždni, 6 mg/24 h v 3. týždni a 8 mg/24 h v 4. týždni), kým sa nedosiahne účinná dávka. Maximálna dávka je u pacientov v počiatočnom štádiu Parkinsonovej choroby 8mg/24 h. V pokročilom štádiu Parkinsonovej choroby je počiatočná dávka 4 mg/24 h, maximálna dávka je 16 mg/24 h. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok. Pred vyšetrením magnetickou rezonanciou (MRI) alebo pred kardioverziou sa náplast Neupro musí odstrániť, aby nedošlo k vzniku popálenín. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Neupro je potrebné uchovávať v pôvodnom obale v chladničke pri teplote 2-8° C. Miesto s náplastou sa nemá vystavovať vonkajším tepelným zdrojom. Je známe, že liečba agonistami receptorov dopamínu spôsobuje hypotenziu, a preto sa odporúča sledovanie krvného tlaku. V prípade výskytu ospalosti, náhleho zaspánia, pretrvávajúcich či závažných kožných vyrážok v mieste aplikácie sa má uvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Kvôli zníženiu rizika kožných reakcií sa má miesto aplikácie striedať. Ak sa liečba musí ukončiť, mala by sa obmedzovať postupne, aby sa nevyskytli príznaky neuroleptického malígneho syndrómu. Pacientom užívajúcim agonistov dopamínu sa nemajú podávať neuroleptiká. **Nežiaduce účinky:** *Veľmi časté:* nevoľnosť, vracanie, ospalosť, závrat a reakcia v mieste aplikácie. *Časté:* poruchy vnímania, nočné mory neobvyklé sny, nespavosť, dyskinéza, posturálny závrat, palpitácie, ortostatická hypotenzia, hypertenzia, štikútanie, zápcha, dyspepsia, sucho v ústach, erytém, svrbenie, hyperhidróza, periférny edém, astenické stavy, zníženie hmotnosti a pád. *Menej časté:* hypersenzitíva, náhle zaspávanie, poruchy sexuálnej túžby, nutkavé poruchy, rozmazané videnie, poruchy videnia, atriálna fibrilácia, hypotenzia, bolesť brucha, celkové svrbenie, podráždenie pokožky, zvýšenie hladiny pečeneového enzýmu, zvýšenie hmotnosti, zrýchlenie srdcového rytmu. *Zriedkavé:* psychotická porucha, kŕč, supraventrikulárna tachykardia, generalizovaná vyrážka, podráždenosť. **Dátum revízie textu:** 11/2010. **Registračné číslo (a):** EU/1/05/331/001 – 003, EU/1/05/331/014 – 019, EU/1/05/331/004 – 006, EU/1/05/331/020 – 025, EU/1/05/331/007 – 009, EU/1/05/331/026 – 031, EU/1/05/331/010 – 012, EU/1/05/331/032 – 037. Liek je čiastočne hrađený z prostriedkov ZP. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Pri predpisovaní lieku je nutné oboznámiť sa v celom rozsahu s informáciami o vedľajších účinkoch a o osobitných upozorneniach a opatreniach pri používaní, ktoré sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku, alebo sú k dispozícii na adrese: UCB s.r.o., organizačná zložka, Úprkova 4, 811 04 Bratislava, Tel.: +421 2 5920 2020, Fax: +421 2 5920 2026, e-mail: info.bratislava@ucb.com**

# KOMBINÁCIA TELMISARTAN/ AMLODIPÍN (TWINSTA) SCHVÁLENÁ EURÓPSKOU LIEKOVOU AGENTÚROU NA LIEČBU HYPERTENZIE

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.  
Edukafarm, Praha

*Európska lieková agentúra (EMA) schválila prípravok Twynsta (kombináciu telmisartanu a amlodipínu v jednej tabletky) ako nový liek na výrazné zníženie krvného tlaku s 24-hodinovým účinkom.*

Spoločnosť Boehringer Ingelheim oznámila 20. 10. 2010, že Európska komisia potvrdila kladné stanovisko Európskej liekovej agentúry (EMA) na schválenie prípravku Twynsta, prípravku určeného na liečbu vysokého tlaku dospelých pacientov, u ktorých amlodipín nezabezpečil zodpovedajúcu reguláciu krvného tlaku, alebo na substitučnú liečbu dospelých pacientov, ktorí užívajú telmisartan i amlodipín vo forme samostatných tabliet s obsahom rovnakej dávky týchto prípravkov.

Twynsta obsahuje kombináciu **telmisartanu (blokátor receptorov angiotenzínu) a amlodipínu (blokátor vápnikového kanála)**. Prípravok zabezpečuje zníženie krvného tlaku až o 50 mm Hg a celodennú (24 hodín) reguláciu krvného tlaku až u 83 % pacientov.<sup>1-4</sup> Znižuje krvný tlak u mnohých pacientov s miernou, strednou a ťažkou hypertenziou. Osobitne účinný je prípravok u hypertonikov so zvýšeným rizikom (napr. pacienti s obezitou, metabolickým syndrómom a cukrovkou).

Veľké množstvo doložených kladných účinkov amlodipínu i telmisartanu existuje u pacientov s rizikom kardiovaskulárnych ochorení. Ako **telmisartan, tak aj amlodipín sú v daných skupinách liekov, kam sa zaraďujú, látkami s najdlhším pôsobením.**<sup>1-4</sup> V skupine ARB je navyše len telmisartan indikovaný na zníženie morbidity z kardiovaskulárnych príčin (infarkt myokardu a cievná mozgová príhoda) u mnohých pacientov s rizikom závažných srdcových príhod.<sup>5,12</sup>

Podľa profesora Michaela Böhma, riaditeľa a vedúceho katedry vnútornej medicíny a kardiológie na Sárskej univerzite v Nemecku, „u pacientov so zvýšeným rizikom kardiovaskulárneho ochorenia to znamená, že u pacientov so zvýšeným krvným tlakom, bude mať táto kombinácia z hľadiska účinnosti osobitnú výhodu v porovnaní s jednotlivými prípravkami a možno i s kombinovanými prípravkami. Pacienti ju dobre tolerujú a v porovnaní so samotným amlodipínom môže mať menej vedľajších účinkov. Oba faktory sú pre ošetrojúceho lekára veľmi významné, lebo zabezpečujú, že u pacienta bude menšia pravdepodobnosť toho, že lekár bude musieť liek vysadiť.“

Schválenie Európskou komisiou prichádza po kontrole výsledkov troch pilotných štúdií prípravku Twynsta. Výsledky týchto štúdií preukazujú, že prípravok Twynsta: <sup>2-4, 13-15</sup>

- zabezpečí 24-hodinové dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (< 130/80 mm Hg podľa kritérií Americkej kardiologickej asociácie – AHA) u 82,7 % pacientov v prípade liekovej formy 80 mg/10 mg.

Výsledky nedávnej dvojito zaslepanej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie pacientov s ťažkou hypertenziou („TEAMSTA severe HTN“) navyše preukázali, že:

- TWYNSTA znižuje systolický krvný tlak v priemere takmer o 50 mm Hg. Ide o výrazné zníženie preukázané takmer u polovice subjektov hodnotenia, ktoré sa radí k najväčšiemu zníženiu krvného tlaku v klinických hodnoteniach s antihypertenzívami.<sup>1</sup>

Profesor Klaus Dugi, korporátny viceprezident spoločnosti Boehringer Ingelheim pre medicínu, k schváleniu povedal: „Máme radosť, že EMA schválila prípravok TWYNSTA. Údaje preukázali, že ide o účinný a dobre tolerovaný prípravok na liečbu mnohých hypertonikov vrátane pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, napríklad cukrovkou a obezitou. Sme presvedčení, že bude správnou terapeutickou voľbou pre lekára i pacientov, ktorí potrebujú zabezpečiť dobrú reguláciu krvného tlaku.“

Vysoký krvný tlak je najrizikovejším faktorom vzniku kardiovaskulárneho ochorenia. Je zodpovedný za viac úmrtí, ako akýkoľvek iný samostatný kardiovaskulárny rizikový faktor vrátane vysokej hladiny cholesterolu, cukrovky alebo fajčenia.<sup>4</sup> Výsledky rozsiahlej súhrnnej analýzy 61 štúdií, ktoré zahŕňajú viac ako 1 milión pacientov (12,7 miliónov paciento-rokov) naznačujú, že zníženie systolického krvného tlaku o 2 mm Hg, znižuje riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod, napr. srdcového infarktu a cievnnej mozgovej príhody, o 7 až 10 %.<sup>16</sup>

Prípravok Twynsta bol schválený v USA v októbri 2009. Teraz, po schválení Európskou komisiou, výrobca, spoločnosť Boehringer Ingelheim, čo najskôr zabezpečí dostupnosť tohto nového lieku v európskych krajinách.

## PRÍPRAVOK TWINSTA

Twynsta je prípravok obsahujúci kombináciu telmisartanu (blokátor receptorov angiotenzínu II, ARB) a amlodipínu (blokátor vápnikového kanála, CCB), ktorý sa užíva na liečbu vysokého tlaku s dávkovaním raz denne jedna tabletky.



Prípravok Twynsta (kombinácia telmisartanu a amlodipínu v jednej tabletky) schválil v októbri 2009 americký Úrad pre kontrolu potravín a liekov (FDA) ako prostriedok na liečbu vysokého tlaku, a to samostatne alebo spoločne s ďalšími liekmi proti vysokému tlaku a ako počiatočný liek pre pacientov, ktorí budú na zabezpečenie dobrej regulácie krvného tlaku pravdepodobne potrebovať viac látok.

Telmisartan je moderná látka zo skupiny blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB). Telmisartan sa stal predmetom najambicióznejšieho a najrozsiahlejšieho výskumného programu, ktorý sa kedy nejakéj látke zo skupiny ARB venoval. Klinické hodnotenia ONTARGET, PROTECTION a PROFESS zahrňujúce viac ako 58 000 pacientov skúmali účinnosť a ochranné účinky telmisartanu voči kardiovaskulárnym ochoreniam (ďalšie informácie sú uvedené na adrese [www.news-landmarktrials.com](http://www.news-landmarktrials.com)).

EMA schválila prípravok Twynsta po kontrole výsledkov klinických hodnotení preukazujúcich:

- výrazné zníženie krvného tlaku až o 50 mm Hg u hypertonikov so zvýšeným rizikom (napr. pacienti s obezitou, metabolickým syndrómom a cukrovkou<sup>1-4</sup>),
- zabezpečenie cieľovej hodnoty krvného tlaku počas celého dňa (24 hodín) u 82,7 % pacientov,<sup>1-4</sup>
- rozsiahle množstvo doložených kladných účinkov amlodipínu a telmisartanu (t.j. jediného blokátora receptorov angiotenzínu (ARB) s indikáciou kardiovaskulárnej prevencie) u pacientov s rizikom kardiovaskulárných ochorení.<sup>5,12</sup>

#### Súvisiace odkazy:

[http://www.boehringer-ingelheim.com/corporate/news/information\\_packs/hypertension.asp](http://www.boehringer-ingelheim.com/corporate/news/information_packs/hypertension.asp)  
[www.news-ontarget.com](http://www.news-ontarget.com)  
[www.micardis.com](http://www.micardis.com)

## LITERATÚRA

1. Neutel JM, Mancia G, et al. Single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 10 mg provides superior blood pressure reductions in patients with severe hypertension: TEAMSTA Severe HTN Study. Poster presentation at the European Society of Hypertension (ESH), June 2010.
2. White B et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2010.
3. Littlejohn J, et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens* 2009;11:4:207-213.
4. Neldam S, Lang M, et al. Fixed-dose combination therapy with telmisartan and amlodipine 5 mg in non-responders to amlodipine 5 mg provides superior blood pressure reductions to, and is associated with less peripheral oedema than, amlodipine 10 mg. Poster presentation at the American Society of Hypertension (ASH), May 2009.
5. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New England Journal of Medicine* 2008; 358(15):1547-59.
6. The TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* Published online 31 August 2008.
7. Pitt B et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102(13):1503-10.
8. Nissen SE, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-25.
9. Dahlof B, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
10. Williams B, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1213-25.
11. Leenen FH, et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2006;48(3):374-84.
12. MICARDIS SmPC 2010.
13. Neldam S, Edwards C, et al. Investigators. Switch to a fixed-dose combination therapy with telmisartan and amlodipine provides significant blood pressure reduction and control in patients not adequately controlled with amlodipine 10 mg. Poster presentation at the American Society of Hypertension (ASH), May 2009.
14. Neldam S, Lang M, et al. Long-term safety and efficacy of single-pill combinations of telmisartan 40 - 80 mg plus amlodipine 5 mg in patients initially not controlled on amlodipine 5 mg: open-label follow-up of the TEAMSTA-5 study (TEAMSTA-5 follow-up). Poster presentation at the European Society of Hypertension (ESH), June 2010.
15. Neldam S, Edwards C, et al. Long-term safety and efficacy of single-pill combinations of telmisartan 40 - 80 mg plus amlodipine 10 mg in patients not initially controlled on amlodipine 10 mg: open-label follow-up of TEAMSTA-10 study (TEAMSTA-10 follow-up). Poster presentation at the European Society of Hypertension (ESH), June 2010.
16. Lewington S, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
17. Littlejohn T, Ruilope LM, et al. Telmisartan in combination with amlodipine provides a highly effective and well-tolerated treatment option for hypertensive patients with diabetes: sub-analysis from a factorial design study. Poster presentation at.

# BISFOSFONÁTY V PREVENCII FRAKTÚR POSTMENOPAUZÁLNYCH ŽIEN: IBANDRONÁT VS. ALENDRONÁT/RISEDRONÁT

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.  
Edukafarm, Praha

**Osteoporóza žien po menopauze významne zvyšuje výskyt fraktúr s často fatálnymi následkami. Bisfosfonáty sú dôležité lieky, ktoré môžu riziko týchto zlomenín znížiť. Nová štúdia VIBE porovnávala účinnosť troch bisfosfonátov: ibandronátu podávaného raz mesačne a risedronátu alebo alendronátu podávaného raz týždenne.**

Bisfosfonáty sú lieky s vysokou afinitou ku kostnému tkanivu, v ktorom inhibujú aktivitu osteoklastov, a tým pôsobia proti odbúraniu kosti. Ibandronát je vysoko účinný bisfosfonát zo skupiny aminobisfosfonátov. Podávanie ibandronátu vedie k postupnému pribúdaniu kostnej hmoty a zníženiu výskytu zlomenín žien po menopauze potlačením zvýšeného kostného obratu do premenopauzálnych hodnôt. Zvláštnosťou ibandronátu je dávkovanie: podáva sa raz mesačne, na rozdiel od risedronátu a alendronátu, ktoré sa podávajú raz týždenne.

Na konferencii Americkej spoločnosti pre význam kostí a minerálov (American Society for Bone and Mineral Research), ktorá sa konala v roku 2008 v Montreale, sa zverejnili výsledky štúdie VIBE, zaoberajúcej sa porovnaním účinnosti raz mesačne podávaného ibandronátu a raz týždenne podávaného alendronátu alebo risedronátu.

Do štúdie VIBE (eValuation of Ibandronate Efficacy) sa zaradilo 7 345 žien vo veku od 45 rokov vyššie, ktorým sa začal predpisovať ibandronát (raz mesačne v dávke 150 mg) a 56 837 žien v rovnakom vekovom rozpätí, a tým sa predpísal alendronát (35 mg alebo 70 mg), prípadne risedronát (35 mg) podávaný raz týždenne. Na zaradenie do štúdie bola podmienka, aby tieto ženy užívali liečbu minimálne 90 dní (a bez komorbidít typu Pagetovej choroby). Priemerná doba sledovania bola 7 mesiacov. Autori porovnávali skupinu ibandronátu a alendronátu/risedronátu. Výsledky štúdie ukázali, že riziko fraktúr v oblasti bedra, nonvertebrálnych fraktúr a celkových zlomenín (bez ohľadu na lokalizáciu), bolo v oboch skupinách porovnateľné (1,4 % v skupine ibandronátu raz mesačne, 1,5 % v skupine porovnávaných bisfosfonátov raz týždenne), a výskyt vertebrálnych zlomenín bol dokonca nižší v skupine ibandronátu (0,11 % vs. 0,24 %;  $p = 0,006$ ).

Štúdia VIBE ukázala, že raz mesačne podávaný ibandronát je takmer rovnako účinný pri znížení rizika osteoporózy a fraktúr dolných končatín, ako bisfosfonáty risedronát či alendronát, podávané raz týždenne.

Jeden z autorov (dr. Harris) pripomenul, že výhodou ibandronátu podávaného raz mesačne je lepšia kompliance pacientov (oproti bisfosfonátom, ktoré treba podávať častejšie). Obvyklým problémom pacientov, užívajúcich dlhodobo bisfosfonáty, je nedostatočná compliance liekov, ktoré treba podávať častejšie, aj keď bezprostredne po podaní pacient pociťuje okamžitý efekt.

Tento pokles compliance sa označuje ako „medication fatigue“ – únava z liečby. Na riešenie tohto problému liečby, ktorú treba podávať dlhodobo, existujú lieky s dlhším dávkovacím intervalom, ako je práve ibandronát.

Autori ďalej skúmali, či sa výsledky štúdie nezmenia po vylúčení rôznych špecifických podskupín žien, u ktorých môže ďalšia liečba ovplyvniť napríklad kostný metabolizmus – pacientok, ktoré užívajú estrogény, kalcitonín, raloxifén, kortikosteroidy a pod. (tzv. analýza senzitivity). Aj potom boli výsledky štúdie nezmenené.

Na uvedenej konferencii sa ďalej prezentovala subanalýza štúdie VIBE – hodnotenie účinku bisfosfonátov v podskupine žien vo veku nad 65 rokov. V tejto analýze si autori položili otázku, či u takýchto starších žien je účinnosť skúmaných bisfosfonátov odlišná od celej skupiny bez ohľadu na vek. V tejto podskupine je totiž vyšší podiel žien s osteoporózou ako v celkovej skupine, ktorá zahŕňa aj mladšie ženy. Výsledky boli rovnaké – účinnosť ibandronátu v znižovaní incidencie fraktúr bola porovnateľná s obidvoma ďalšími bisfosfonátmi, napriek tomu, že ibandronát sa podáva menej často.

Dokonca výskyt vertebrálnych fraktúr bol v skupine ibandronátu trochu nižší. Aj v tejto skupine starších postmenopauzálnych žien platí, že liek s dlhším dávkovacím intervalom (ibandronát) môže byť prínosom i zlepšenia compliance pacientov – tak sa ďalej znižuje riziko osteoporotických fraktúr, z ktorých najmä zlomeniny krčka stehennej kosti majú fatálne následky.

V SR sú registrované tieto prípravky s obsahom ibandronátu: Bonviva, Bondenza (tabletky, predplnená injekčná striekačka s roztokom na intravenóznou injekciu) a Bondronat (roztok na intravenóznou injekciu); všetky prípravky sú produktom firmy Roche.

## LITERATÚRA

- Harris ST, Blumentals WA, Poston SA, et al. Fracture risk with once-monthly oral ibandronate compared with weekly bisphosphonates: primary and sensitivity analyse from the evaluation of inabdronate efficacy (VIBE) database fracture study.
- Silverman SL, Blumentals WA, Poston SA, et al. Fracture risk in women aged 65 years or older with once-monthly oral ibandronate compared with weekly bisphosphonates: analyses from the evaluation of ibandronate efficacy (VIBE) database fracture study.
- American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 30th Annual Meeting: Posters Su408, M367. Montreal, 2008.





# RAZ MESAČNE Bonviva

kyselina ibandronová

**PREUKÁZANÁ DLHODOBÁ ÚČINNOSŤ<sup>1</sup>**

**Začnite liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy s Bonvivou...**

#### Bonviva® 150 mg filmom obalené tablety

**Zloženie:** Liečivo kyselina ibandronová 150 mg v jednej tablete. **Charakteristika:** Kyselina ibandronová je vysoko účinný bisfosfonát obsahujúci dusík. Pôsobí selektívne na kostné tkanivo a špecificky inhibuje aktivitu osteoklastov. V dôsledku redukcie zvýšeného kostného obrátu na premenopauzálne hodnoty vedie k progresívnym čistým prírastkom kostnej hmoty a k zníženiu výskytu zlomenín. **Klinická účinnosť:** V celej populácii pacientov v štúdiu MF4411 sa nezaznamenalo zníženie výskytu nevertebrálnych fraktúr, avšak pri dennom podávaní ibandronátu sa dokázala účinnosť u vysoko rizikovej podskupiny (s hodnotami T-skóre BMD stehnového krčku < -3,0), kde sa zaznamenalo zníženie rizika nevertebrálnych fraktúr o 69%.

**Indikácie:** Liečba osteoporózy u žien po menopauze so zvýšeným rizikom fraktúr. Preukázalo sa zníženie rizika vertebrálnych fraktúr, účinnosť u fraktúr femorálneho krčku nebola stanovená.

**Dávkovanie a spôsob podávania:** Jedna 150 mg tableta raz mesačne, pokiaľ možno v rovnaký deň každý mesiac. V prípade vynechania dávky má pacient liek užiť hneď, ako si to uvedomí, ak do ďalšej plánovanej návštevy lekára neostáva menej než 7 dní (vtedy počkať a pokračovať podľa pôvodnej schémy). Liek treba užívať ráno nalačno (najmenej po 6 hodinách bez jedla) a 1 hodinu pred prvým jedlom alebo nápojom (okrem pitnej vody) alebo akýmkoľvek ďalším perorálnym liekom alebo výživovým doplnkom (vrátane vápnika). Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť pohárom pitnej vody, pričom pacient sedí alebo stojí vo vzpriamenej polohe a 1 hodinu po užití si nesmie ľahnúť. Pitná voda je jediný nápoj, ktorým sa Bonviva môže zapíjať (minerálne vody sa počas liečby nemajú piť). Pacienti nemajú tabletu žuť, ani cmúľať pre možnosť vzniku orofaryngeálnej ulcerácie.

**Kontraindikácie:** Abnormality funkcie pažeráka, ktoré spomaľujú jeho vyprázdňovanie, ako striktúra alebo achalázia. Neschopnosť stáť alebo vzpriamene sedieť najmenej 60 minút. Hypokalcémia a precitlivosť na kyselinu ibandronovú alebo na niektorú z pomocných látok. **Upozornenia:** Perorálne podávané bisfosfonáty môžu vyvolávať miestne podráždenie sliznic horného gastrointestinálneho traktu. U pacientov s aktívnym ochorením horného gastrointestinálneho traktu je potrebné postupovať opatrne pre možné dráždivé účinky a možnosť zhoršenia primárneho ochorenia. Pacienti majú venovať zvýšenú pozornosť pokynom o dávkovaní a dodržiavať ich a lekári majú

upozorniť pacientov na možnú reakciu pažeráka a jej prejavy. Lekár pacienta upozorní, aby pri takýchto príznakoch Bonvivu prestal užívať a vyhľadal lekársku pomoc (dysfágia, odynofágia, bolesť za hrudnou kosťou, pálenie záhy). Je potrebná opatrnosť aj pri súbežnom podávaní nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a bisfosfonátov. Skôr ako sa začne liečba Bonvivou, musí sa upraviť hypokalcémia, prípadne ďalšie poruchy kostného metabolizmu. U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Bisfosfonáty sa spájajú s dysfágiou, ezofagitídou a gastroezofageálnou ulceráciou, preto riziková pacienti majú byť zvlášť opatrní a majú sa riadiť pokynom o dávkovaní a spôsobe podávania lieku. Pri súčasnom užívaní NSA je potrebná opatrnosť. Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa Bonviva neodporúča pacientom s klírens kreatinínu < 30 ml/min a nemá sa užívať počas gravidity alebo laktácie. U pacientov liečených bisfosfonátmi sa zaznamenala osteonekróza čeľuste. Väčšina týchto prípadov sa vyskytla u pacientov s nádorovým ochorením, ale hlásili sa aj prípady u pacientov liečených pre osteoporózu. Osteonekróza čeľuste je väčšinou spojená s extrakciou zubu a/alebo lokálnou infekciou (vrátane osteomyelitidy). Za rizikové faktory sa považujú diagnóza nádorového ochorenia, chemoterapia, rádioterapia, kortikosteroidy a slabá ústna hygiena. **Interakcie:** Jedlo (najmä mlieko) a výživové doplnky s obsahom vápnika, antacidá a niektoré perorálne lieky s obsahom multivalentných kationov (napr. hliník, horčík, železo) pravdepodobne interferujú s absorpciou Bonvivy. Metabolické interakcie sa považujú za nepravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné pečeneové izoenzy cytochrómu P450. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie bola artralgia. Podľa frekvencie výskytu boli časté nežiaduce reakcie: bolesť hlavy, ezofagitída, gastritída, ezofageálne vredy, gastroezofageálny reflux, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, kožná vyrážka, myalgia, bolesť svalov, svalové kŕče, svalová stuhnutosť a chrípke podobné ochorenie; menej časté: závrat, dysfágia, vracanie, plynatosť, bolesť chrbta, únava a zriedkavo sa vyskytla reakcia z precitlivosťou, duodenitída, angioedém, edém tváre, urtikária. **Balenia:** Filmom obalená tableta 1 x 150 mg, 3 x 150 mg. Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

Podrobné informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Roche Registration Limited, Welwyn Garden City, Veľká Británia. Zastúpenie v SR: Roche Slovensko, s.r.o., Cintorínska 3/A, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5263 8201, fax: 02/5263 5014. Dátum revízie SPC: 5. máj 2010



RAZ MESAČNE  
Bonviva  
kyselina ibandronová

<sup>1</sup> Felsenberg D, et al. Osteoporos Int 2009;20(Suppl.1):S15 (Abstract OC32)

# WORLD ALZHEIMER REPORT 2010, PREVENCIA DEMENCIÍ A ÚLOHA NITRENDIPÍNU

Doc. MUDr. Holmerová, Ph.D.<sup>1</sup>  
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gerontologické centrum, Praha, v spolupráci s FHS UK

<sup>2</sup>Edukafarm, Praha

**V septembri pri príležitosti Medzinárodného dňa Alzheimerovej choroby boli prezentované závery Svetovej správy o Alzheimerovej chorobe (World Alzheimer Report 2010). Tento dokument upozorňuje na varovné trendy vo výskyte Alzheimerovej choroby a ďalších demencií a poukazuje na dôležitosť prevencie.**

## VÝSKYT DEMENCIÍ STÚPA

V Českej, ako aj Slovenskej republike a ďalších rozvinutých krajinách dochádza k výraznému starnutiu populácie, ktoré bude naďalej pokračovať. V budúcich 40. rokoch sa zdvojnásobí počet osôb starších ako 65 rokov, pričom počet vekovo najstarších rastie najrýchlejšie. Preto sú aj u nás veľmi aktuálne závery World Alzheimer report 2010, ktoré dokumentujú aj ekonomický dopad demencií. Celosvetové náklady spojené s Alzheimerovou chorobou a ďalšími formami demencie prevyšujú súhrn nákladov spojených s nádorovými a kardiovaskulárnymi chorobami. Podľa posledných prevalenčných štúdií žije v súčasnosti v celej Európskej únii vyše pol milióna ľudí s demenciou a ich počet sa v budúcich 30 rokoch zdvojnásobí. Investície do výskumu, prevencie a liečby sú pritom ďaleko nižšie, ako je to pri iných ochoreniach. World Alzheimer Report 2010 upozorňuje, že je potrebné, aby sa prevencia a terapia Alzheimerovej choroby a starostlivosť o demenciou postihnutých pacientov stanovila ako najvyššia priorita a vytvorili sa takto zamerané národné plány.

## HYPERTENZIA AKO RIZIKOVÝ FAKTOR, POZÍCIA NITRENDIPÍNU

Veľmi dôležitou zložkou boja proti rozvoju demencií je pomenovanie rizikových faktorov ich vzniku a snaha o obmedzenie týchto rizík. K veľmi významným rizikovým faktorom vzniku demencie vo vyššom veku patrí hypertenzia. Preto sa výskum zamerával na hľadanie antihypertenzív, ktoré by hrozbu vzniku demencie znížili. Štúdie ukázali, že účinnosť rôznych antihypertenzív pri vplyve na výskyt demencie je rozdielna. Najvýraznejšia účinnosť v prevencii vzniku demencie sa preukázala pri kalciovom blokátore nitrendipíne. Mechanizmom antihypertenzívneho účinku nitrendipínu je inhibícia vstupu iónov vápnika do buniek prostredníctvom blokády prieniku kalcia do kalciových kanálov typu L v bunkách hladkej svaloviny ciev s následnou systémovou vazodilatáciou. Liečba nitrendipínom sa indikuje pri arteriálnej hypertenzii (zvlášť pri systolickej hypertenzii a hypertenzii v starobe a angíny pectoris. Ako ukázala štúdia Syst-Eur, nitrendipín pôsobí aj ako ochrana na nervový systém – znižuje riziko rozvoja demencií a cievnych mozgových príhod (CMP).

## ŠTÚDIA SYST-EUR, AKO DÔKAZ PREVENTÍVNEJ ÚLOHY NITRENDIPÍNU

Štúdia Syst-Eur patrí k najvýznamnejším štúdiám 90. rokov. Pôvodne sa zamerala predovšetkým na hodnotenie účinnosti nitrendipínu v terapii izolovanej systolickej hypertenzie u seniorov. Do štúdie sa zaradilo 4 695 pacientov s priemerným vekom 70 rokov, ktorých systolický tlak (TK) bol vyšší ako 160 mm Hg a diastolický nižší ako 95 mm Hg. V prvej, dvojito zaslepanej fáze štúdie (priemerné trvanie: 2 roky), sa pacienti randomizovali na skupinu nitrendipínu (pri nedostatočnom znížení TK sa pridal enalapril, prípadne hydrochlórothiazid) a skupinu placebo. Dávkovanie liekov bolo také, aby sa dosiahol systolický TK 150 mm Hg, s minimálnym poklesom o 20 mm Hg. Vzhľadom na zistenie, že riziko CMP kleslo v aktívne liečenej skupine signifikantne o 42 % v porovnaní s placebom a výskyt kardiovaskulárnych príhod sa znížil o 31 %, sa táto

dvojito zaslepená fáza predčasne ukončila a nasledovala otvorená fáza (trvajúca v priemere 6,1 roka), v ktorej všetci pacienti dostávali aktívnu liečbu. Výsledky ukázali, že v skupine liečenej od začiatku nitrendipínom pretrvávalo znížené riziko iktov a výskyt všetkých kardiovaskulárnych príhod sa významne znížil až do konca sledovania. Tolerancia nitrendipínu i pri dlhodobom podávaní bola veľmi dobrá.

V štúdií Syst-Eur sa tiež sledoval výskyt demencie (pomocou Mini Mental State Examination): osoby s podozrením na demenciu sa vyšetrili podrobnejšie (vrátane CT mozgu). Nitrendipín počas zaslepanej fázy signifikantne znížil výskyt demencie o 50 %. Aj na konci otvorenej fázy pretrvával významne nižší výskyt demencií v skupine nitrendipínu (o 50 %), poklesol výskyt Alzheimerovej choroby a vaskulárnej demencie. Analýza ukázala, že liečba nitrendipínom u 1 000 starších pacientov s hypertenziou počas 5. rokov môže zabrániť vzniku 20. prípadov demencie. Výsledky štúdie Syst-Eur ukazujú, že nitrendipín okrem toho, že znižuje riziko mozgových cievnych príhod, prispieva k zníženiu výskytu nielen vaskulárnej demencie, ale aj Alzheimerovej choroby.

## NITRENDIPÍN JE ÚČINNÝ V PRIMÁRNEJ PREVENCII DEMENCIÍ

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

## ZÁVER

Nitrendipín je antihypertenzívum, ktorého účinnosť v primárnej prevencii vzniku demencií sa preukázala na základe medicíny založenej na dôkazoch. Preto je liečba nitrendipínom výhodná u starších pacientov so systolickou hypertenziou; práve títo pacienti sú vznikom demencie zvlášť ohrození.

## LITERATÚRA

- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002;162:2046-2052.
- Filipovsky J, Doležal T, Píkrýl R. Nitrendipin. Farmakoterapie 2008;4:373-380.

Ďalšia literatúra u autorov.

# Lusopress®

nitrendipinum

## Trojité ochrana hypertonika



BERLIN-CHEMIE  
MENARINI



NCMP\*<sup>2,3,6</sup>

**-42%**

Demencia<sup>3</sup>

**-55%**



Fatálne a nefatálne  
kardiovaskulárne  
príhody<sup>2,6</sup>

**-26%**



Relatívne riziko  
proteínúrie<sup>7</sup>

**-33%**



\*NCMP=náhle cieвне mozgové príhody

Medicína založená na dôkazoch

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

**Lusopress® Kvalitatívne zloženie:** 1 tableta obsahuje nitrendipinum 20 mg. **Terapeutické indikácie:** arteriálna hypertenzia u dospelých pacientov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** 1 tableta 1 krát denne ráno, alebo ½ tablety 2 krát denne ráno a večer (celkove 20 mg nitrendipinu denne). **Kontraindikácie:** známa precitlivosť na liek, kardiovaskulárny šok, závažná stenóza aortálnej a subaortálnej chlopne, akútny srdcový infarkt (prvé štyri týždne), nestabilná angína pectoris, tehotenstvo a dojčenie. **Osobitné upozornenia:** u pacientov s dekompenzovaným srdcovým zlyhaním, s poruchami pečene, obličiek a s glaukómom je potrebná opatrnosť a starostlivé monitorovanie. Vzhľadom na to, že je popísané aj zvýšenie hladín alkalických fosfatáz, odporúča sa pravidelná kontrola pečenejových funkcií, ak je to potrebné aj prerušenie liečby. **Liekové interakcie:** β-blokátory a iné antihypertenzíva, α-adrenergé blokátory, antiarytmiká, diuretiká, myorelaxanciá, cimetidín, ranitidín, digoxín, rifampicín, gregový džús. Teoreticky možné interakcie: fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ketonazol, itrakonazol, flukonazol, kyselina valproová, erytromycín, ritonavir, indinavir, nelfinavir, sarquinavir. Dokázané neexistujúce interakcie: enalapril, midazolam. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** v gravidite a počas laktácie je aplikácia nitrendipínu kontraindikovaná. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** počas terapie sa môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce účinky (bolesť hlavy, závraty), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Platí to hlavne na začiatku liečby, pri modifikácii liečby alebo po požití alkoholu. **Nežiaduce účinky:** Frekvencia výskytu ≥ 10%: bolesti hlavy. Frekvencia výskytu ≥ 1% < 10%: slabosť, vazodilatácia, nauzea, periférne opuchy a závraty, palpácie. Frekvencia výskytu ≥ 0,1% < 1%: tachykardia, bolesť na hrudi, hypotenzia, bolesti žalúdka, zápcha, hnačka, dyspepsia, vracanie, bolesť svalov, tras, nervozita, závraty, dyspnoe, svrbenie, raš, poruchy videnia, zvýšená frekvencia močenia, abnormálne hodnoty testov funkcie pečene. Frekvencia výskytu ≥ 0,001%: hyperplázia dasien, leukopénia, agranulocytóza, gynekomastia. **Veľkosť balenia:** 28 tabliet s deliacou ryhou. **Spôsob výdaja lieku:** na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku oboznáňte sa, prosím, s úplnou informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Posledná revízia textu:** august 2008. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A., Milano, Taliansko **Dátum výroby materiálu:** 02/2011.

Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR, Palisády 29, 811 06 Bratislava



BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

# INFEKcie MOČOVÝCH CIEST – ZÁKLADY TERAPIE A PREVENECIE

PharmDr. Vladimír Végh  
Edukafarm, Praha

***Infekcie močových ciest patria k najčastejším ľudským bakteriálnym ochoreniam, ako i k najčastejším dôvodom konzultácie v lekárni, u praktického lekára a špecialistu. Ich závažnosť sa prejavuje v pomerne širokom spektre, od nezávažnej asymptomatickej bakteriúrie až k život ohrozujúcej akútnej pyelonefritíde so sepsou.***

Baktérie, ktoré vyvolávajú infekcie dolných močových ciest, sú prevažne endogénneho pôvodu. Pre anatomickú blízkosť urogenitálneho systému a konečníka sú to najmä zástupcovia črevnej bakteriálnej mikroflóry: v prevažnej väčšine *Escherichia coli*, menej často ide potom o *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* a ďalšie.

Najčastejšie (v 95 %) tieto baktérie prenikajú do močového traktu zvonka cez uretru (ascendentne). Krvnou cestou dochádza k napadnutiu urogenitálneho systému pomerne zriedka (asi v 5 %), napríklad pri bakteriálnych abscesoch v obličke.

Podľa lokalizácie delíme infekcie močových ciest na:

- infekcie dolných močových ciest (asymptomatická bakteriúria, akútna cystitída, chronická a recidivujúca cystitída),
- infekcie horných častí uropoetického traktu (akútna a chronická pyelonefritída).

Na rozlišovanie sa zvyčajne využívajú nasledujúce klinické kritériá:

- Infekcie dolných močových ciest sú charakteristické ťažkosťami pri močení – pítom pálenia a štipania, častejším nutkaním na močenie, suprapubicou bolesťou, tlakom alebo pocitom plnosti. Zvyčajne sa nevyskytuje teplota.
- Pyelonefritída je charakteristická celkovými príznakmi: teplotou, zimnicou, trasením, lumbálnou citlivosťou a bolestivosťou. Za najspohľadivejšie kritérium infekčného postihnutia obličiek a horných močových ciest sa považuje teplota nad 38 °C. Vyskytnúť sa môže tiež zápcha, vracanie a hnačka.

U pacientov s normálnym uropoetickým systémom majú infekcie obvykle nekomplikovaný priebeh. Komplikované infekcie sa vyskytujú najmä pri štruktúrnom alebo funkčnom postihnutí, alebo s prítomnosťou ďalších celkových ochorení, ktoré uľahčujú rozvoj infekcie močových ciest (diabetes mellitus, pacienti s imunodeficienciou).

## ANTIBIOTICKÁ TERAPIA

Pri nekomplikovaných a nerecidivujúcich infekciách dolných močových ciest u žien sa uprednostňujú krátkodobé režimy. Môže ísť o jednorazovú liečbu alebo trojdenné podávanie antibiotík/chemoterapeutík. Z dôvodov rozširujúcej sa rezistencie sa prax prikláňa k trojdennému režimu. Pri pacientoch s komplikujúcimi faktormi sa uprednostňuje dlhší (7 – 10 denný) režim. U mužov sú časté komplikujúce faktory (invázia baktérií do prostaty a obličiek), preto u nich nie sú vhodné krátkodobé režimy. Odporúčaná dĺžka liečenia je sedem dní. Podobne je to u tehotných žien alebo pri rekurentných infekciách.



Pri oboch pohlaviach sa najčastejšie používajú fluorochinolóny, β-laktámové antibiotiká a kotrimoxazol. V druhej línii sú to nitrofurantoin a fosfomycín trometamol (pozn. red.: v súčasnosti v SR nie je registrovaný).

Treba zdôrazniť, že používanie antibiotík/chemoterapeutík možno považovať za rizikový faktor selekcie rezistentných kmeňov a pri opakovaných infekciách by sa malo použitie antibiotík/chemoterapeutík obmedziť len na klinicky dokázané citlivé antibakteriálne agensy.

## FLUROCHINOLÓNY

Flurochinolóny patria dnes k najpoužívanejším chemoterapeutikám pri infekciách močových ciest. Pôsobia baktericídne a pri krátkodobej liečbe sa veľmi dobre znášajú. V liečbe akútnej nekomplikovanej infekcie močových ciest u dospelých sa obvykle používajú:

- ciprofloxacín: 250 – 500 mg v dvoch denných dávkach,
- ofloxacín: 200 – 400 mg v dvoch denných dávkach,
- norfloxacín: 400 – 800 mg v dvoch denných dávkach,
- pefloxacín: 400 – 800 mg 1-krát denne.



## BETA-LAKTÁMOVÉ ANTIBIOTIKÁ

Aminopenicilíny (ampicilín, amoxycilín) sa používajú predovšetkým u detí, tehotných a dojčiacich žien a pri infekciách vyvolaných grampozitívnymi kokmi (enterokoky, stafylokoky). Kmene *E. coli* sú však značne rezistentné a treba využívať inhibítory  $\beta$ -laktamáz.

Cefalosporíny druhej a vyššej generácie sa vyznačujú vysokými koncentráciami v moči, môžu sa podávať deťom, v gravidite a počas laktácie. Výskyt nežiaducich účinkov je pomerne nízky. Najvyužívanejšími sú cefixim (min. 400 mg) a cefuroxim axetil (1 000 mg).

## KOTRIMOXAZOL

Kotrimoxazol je dlhodobým štandardom v liečbe infekcií močových ciest. Dnes je však asi 15 – 25 % kmeňov *E. coli* v praxi rezistentných, preto sa uprednostňujú fluorochinolóny. Pri opakovanom a dlhodobom podávaní stúpa výskyt bakteriálnej rezistencie a nežiaducich účinkov (nefrotoxicita, hematotoxicita), preto nie je vhodný pre rekurentné infekcie.

## PREVENCIA

### IMUNOTERAPIA

Pri recidivujúcich infekciách močových ciest možno výhodne využiť imunomodulačnú terapiu. Špecifické bakteriálne lyzáty, pripravené z najčastejších kmeňov uropatogénnych baktérií stimulujú nešpecifické obranné schopnosti slizníc a zvyšujú tvorbu protilátok triedy IgA.

Podávanie možno začať súbežne s antibiotickou liečbou, ktorá pokračuje počas troch mesiacov. Ďalší pozitívny imunomodulačný účinok sa v dlhodobom pohľade pozoruje pri probiotikách.

### KANADSKÉ BRUSNICE

Látky, ktoré obsahujú kanadské brusnice, špecifickým spôsobom blokujú adhérenciu *E. coli* k epitelu močových ciest. Vďaka veľmi dobrej tolerancii ich obľubujú pacienti i lekári. V prevencii infekcií močových ciest môžu ich výhodne použiť predisponované tehotné a dojčiace ženy. Nie je však možné považovať ich za náhradu indikovanej antibiotickej/chemoterapeutickej liečby.

### LOKÁLNA APLIKÁCIA ESTROGÉNOV

Zmeny slizničného epitelu močového traktu a vagíny po menopauze zvyšujú pravdepodobnosť močových infekcií. V profylaktickom podávaní sa u týchto žien osvedčuje lokálne podávanie estrogénov.

### POSTKOITÁLNA PROFYLAXIA

Pohlavný styk je jedným z rizikových faktorov v etiopatogenéze infekcií močových ciest. Pri preukázanej súvislosti opakovanej infekcie a pohlavného styku sa preto odporúča jednodávková postkoitálna antibiotická profylaxia (napr. ciprofloxacín 250 mg).

### REŽIMOVÉ OPATRENIA

Základy prevencie rekurentných infekcií močových ciest sú: úprava pitného a mikčného režimu, zodpovedajúce hygienické opatrenie a ochrana pred prechladnutím („chladná hlava a nohy v teple“).

### LITERATÚRA U AUTORA

inzercia



# Urosept®

**Podporné prostriedky pri ochoreniach obličiek a močových ciest, obsahujú brusnice**

### UROSEPT® kapsuly a čaj

- odporúčajú sa na dobrú funkciu močového mechúra a močových ciest, žalúdočnej sliznice a ako ochrana pred pôsobením voľných kyslíkových radikálov
- pomáhajú predchádzať opakovaným ochoreniam močového traktu
- brusnicový extrakt spomaľuje rozklad vylúčeného moču a zabraňuje tak vzniku nežiaduceho zápachu (vhodné pri inkontinencii)
- priaznivo ovplyvňujú priebeh menštruácie

Žiadajte vo svojej lekárni.  
[www.muller-pharma.cz](http://www.muller-pharma.cz)

**Dr. Müller  
PHARMA**

# CHONDROITÍN SULFÁT VO SVETLE KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

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

**Chondroitín sulfát (CHS) je fyziologickou súčasťou proteoglykánov, ktoré sa nachádzajú v medzibunkovej hmote chrupavky (tzv. agrekátu). Po perorálnom podaní sa štiepi na fragmenty s rôznou molekulovou hmotnosťou, ktoré sa po vstrebaní akumulujú v kĺbovej chrupavke. Jeho biologická dostupnosť je cca 13 %.**

Symptomatický účinok CHS pri gonartróze sa testoval v mnohých klinických štúdiách. V porovnaní s diklofenakom v dennej dávke 150 mg bol síce jeho účinok pozvolnejší, avšak v porovnaní s NSA pretrvával počas až troch mesiacov od skončenia terapie. V ďalšej, dvojito zaslepanej štúdií s gonartrótickými chorými (n = 120) intermitentne liečenými CHS alebo placebo 2-krát po 3 mesiacoch počas jedného roka bolo možné pri liečbe CHS pozorovať výrazné zníženie Lequesneovho indexu o 36 % (vs. o 23 % pri placebe). V prospech CHS svedčil aj pokles intenzity bolesti, zvýšenej rýchlosti chôdze a celkového zlepšenia klinického stavu hodnoteného pacientom.

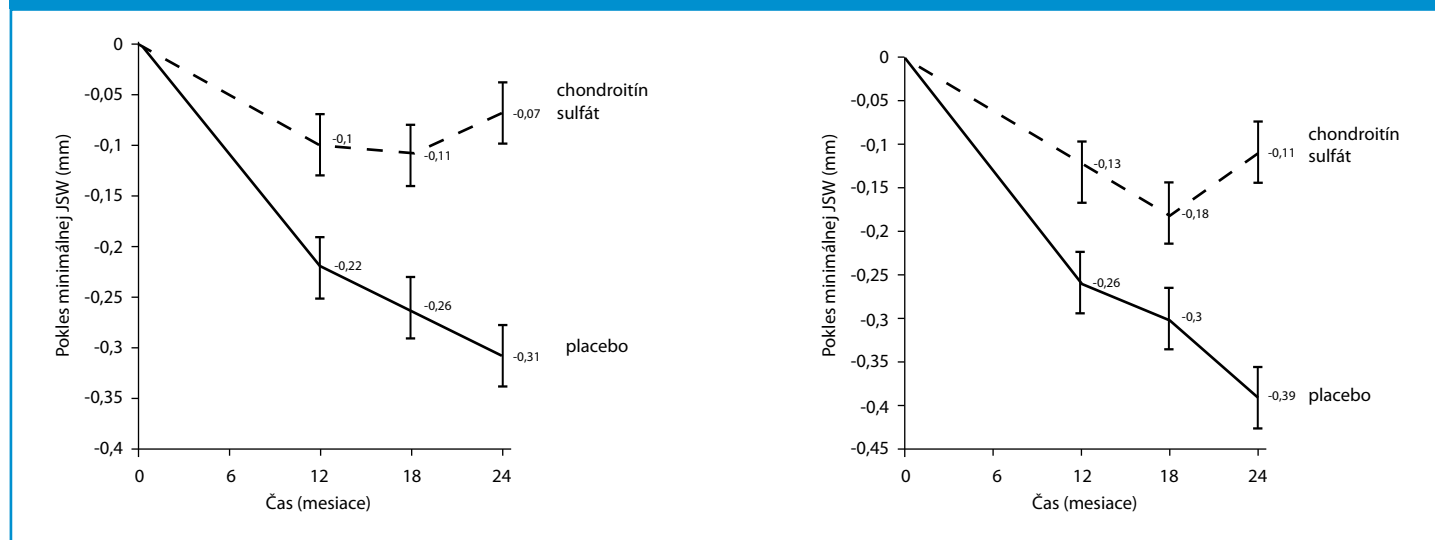
Symptomatický účinok CHS sa taktiež preukázal u chorých s erozívnu osteoartrózou rúk, kde dvojročná liečba CHS v dávke 800 mg v porovnaní s naproxénom 500 mg síce nevedla ku zníženiu aktivity procesu hodnoteného pacientom a lekárom, avšak u neliečených pacientov došlo k signifikantne väčšiemu zhoršeniu Dreiserovho algofunkčného indexu a celkového hodnotenia stavu pacientom a lekárom.

V pilotnej štúdií, v ktorej sa sledoval štruktúrny účinok CHS (800 mg denne) počas jedného roka u 42 pacientov s gonartrózou, sa preukázal 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 sa po dvoch rokoch kĺbová štrbina v skupine placebo významne zúžila o 0,61 mm, u osôb užívajúcich CHS zostala nezmenená; symptomatický účinok sa pritom významnejšie neodlišoval od placebo.

Veľkú pozornosť v poslednom čase vzbudila klinická štúdia STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention), ktorá sa uskutočnila s cieľom zhodnotiť, či aplikácia chondroitín sulfátu je sprevádzaná zlepšením symptomatológie a oddialením degradácie kĺbovej chrupavky v horizonte dvoch rokov u pacientov s osteoartrózou kolenného kĺbu. Štúdia bola medzinárodná (Francúzsko, Belgicko, Švajčiarsko, Spojené štáty a Rakúsko), randomizovaná, dvojito zaslepená a placebo kontrolovaná. Zúčastnilo sa jej 622 chorých s osteoartrózou kolenného kĺbu, ktorí sa na základe randomizácie rozdelili do dvoch skupín. Kým pacienti v prvej skupine užívali chondroitín sulfát v dávke 800 mg/deň (n = 309), v druhej skupine sa podávalo placebo (n = 313) počas dvoch rokov. Röntgenové snímky postihnutého kolena („Lyon schuss“ projekcia) sa vykonali v okamihu zaradenia pacienta do štúdie a následne v 12., 18. a 24. mesiaci; meranie JSW sa vykonávalo digitálne. Primárnym sledovaným parametrom bolo zmenšenie JSW (šírka kĺbovej štrbiny) počas trvania štúdie, sekundárne sa hodnotil vzťah podávanej medicíny k intenzite bolesti alebo spotrebe analgetík a taktiež bezpečnosť charakterizovaná výskytom nežiaducich účinkov, prípadne odstúpením zo štúdie.

V čase začatia štúdie sa medzi oboma skupinami nezistil žiadny, klinicky ani demograficky akýkoľvek signifikantný rozdiel. Porovnateľný bol počet osôb, ktoré od štúdie v jej priebehu odstúpili, a rovnako tak aj priemerná doba zotrvania pacientov v štúdií: 608 + 13 dní (medián 727 dní) vs. 620 + 12 dní (medián 728 dní) u chorých liečených chondroitín sulfátom, prípadne placebo (p = 0,7).

Obr. 1 Zmena v minimálnej šírke kĺbovej štrbiny – intention-to-treat analýza (a) a per-protocol analýza (b)



# Condrosulf®

Chondroitín sulfát



## Komplexné ovplyvnenie osteoartrózy:

- ✓ Tlmí zápalovú reakciu – znížením funkcie IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , voľných radikálov, prostaglandínov,...
- ✓ Spomaľuje degradáciu stavebných zložiek chrupavky
- ✓ Zvyšuje syntézu stavebných zložiek chrupavky de novo
- ✓ Spomaľuje nekrózu a apoptózu chondrocytov

## Condrosulf® pomáha pri degeneratívnom a traumatickom poškodení chrupavky

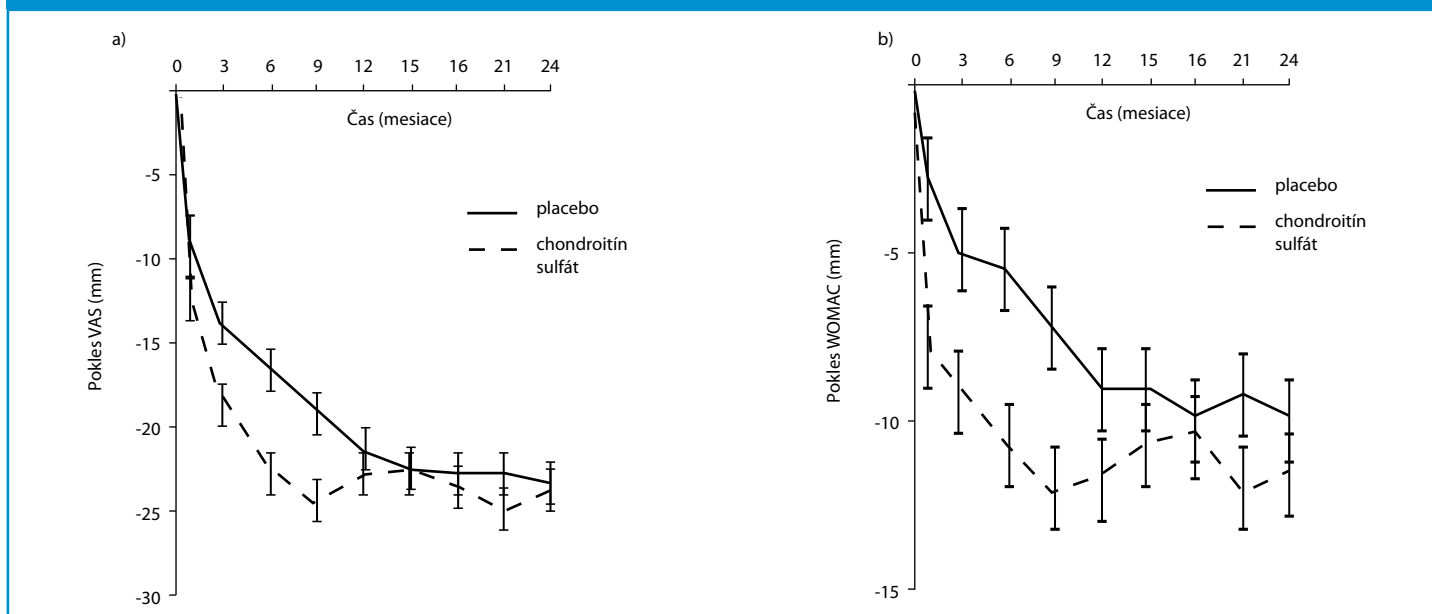


### Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku

**Účinná látka:** chondroitín sulfát (sodná soľ). **Indikačná skupina:** antiartrórium. **Charakteristika:** Chondroitín sulfát je základnou stavebnou zložkou chrupavky. Jeho hlavnou úlohou je viazať vodu, čím zabezpečuje správne mechanicko-elastické vlastnosti chrupavky pri pohybe a záťaži. V degeneratívnom procese osteoartrózy vplyvom lytických enzýmov dochádza k zníženiu množstva chondroitín sulfátu v chrupavke. Následkom zníženia schopnosti viazať vodu a straty mechanicko-elastických vlastností, dochádza k progresívnej degradácii chrupavky a zhoršeniu funkcií kĺbov. Podávanie lieku Condrosulf je určené na obnovenie metabolickej rovnováhy kĺbovej chrupavky dodaním chondroitín sulfátu. Chondroitín sulfát zvyšuje biosyntézu proteoglykánov a kolagénu a zvyšuje tvorbu kyseliny hyalurónovej chondrocytmi. Zároveň potláča činnosť chondrolytických enzýmov. Priamym antidegradácnym a protizápalovým pôsobením Condrosulf zasahuje do prirodzeného priebehu ochorenia. Condrosulf zlepšuje funkciu kĺbov, brzdí alebo zastavuje progresiu ochorenia. **Indikácie:** Condrosulf je určený na dlhodobú liečbu osteoartrózy. Liek je určený hlavne na liečbu nasledovných typov OA: femoro - tibiálna OA, femoro - patelárna OA, koxartróza, gonartróza a artróza prstových kĺbov. **Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na liečivo. **Nežiaduce účinky:** V ojedinelých prípadoch sa môžu vyskytnúť prechodné tráviace ťažkosti, ktoré si nevyžadujú prerušenie liečby. Alergické reakcie sú zriedkavé. U pacientov s nedostatčnosťou obličiek a srdca sa výnimočne môžu objaviť opuchy a/alebo zadržiavanie vody. **Špeciálne upozornenia:** V prípade súčasného užívania analgetík je potrebné pravidelne zvažovať ich dávkovanie, nakoľko Condrosulf vo väčšine prípadov znižuje spotrebu analgetík a NSA. **Liekové a iné interakcie:** Interakcie nie sú doposiaľ známe. **Výdaj:** Výdaj liekov je viazaný na lekársky predpis. Informácie pre zdravotníckych pracovníkov. Pred predpísaním sa oboznáňte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností, ktorý vám radi poskytneme na uvedených kontaktoch. **Posledná revízia textu:** júl 2008.



Obr. 2 Vplyv liečby na intenzitu bolesti – podľa VAS (a) a podľa WOMAC (b)



Kompliancia bola v štúdiu označená ako dobrá a v oboch skupinách v závere štúdie dosahovala najmenej 90 %. **Obrázok 1** zachytáva priemerný pokles minimálnej JSW počas 2-ročného trvania štúdie. Tu sa preukázal nielen signifikantný účinok doby trvania aplikácie lieku ( $p < 0,0001$ ), ale tiež signifikantný účinok chondroitín sulfátu ( $p < 0,01$ ), čo vypovedá o zvyšujúcom sa účinku liečby počas sledovaného obdobia. Kým v chondroitínovej skupine chorých bolo po 24. mesiacoch liečby v porovnaní so stavom pred začatím štúdie zrejme zmenšenie JSW v priemere len o  $0,07 \text{ mm} + 0,003 \text{ mm}$ , v prípade placebo išlo o  $0,31 \text{ mm} + 0,04 \text{ mm}$ .

Počet pacientov s röntgenologicky potvrdenou progresiou (pokles JSW najmenej o  $0,25 \text{ mm}$ ) bol výrazne nižší u pacientov užívajúcich chondroitín sulfát: 28 vs. 41 % (RRR: 33 %; 95 % CI: 16 – 46 %;  $p < 0,0005$ ). Hodnota NNT (*Number Needed to Treat*) bola vypočítaná na 8 (95 % CI: 5–17). Analogický rozdiel sa dosiahol aj pri zvolení inej prahovej hodnoty JSW. V 24. mesiaci trvania štúdie bol výrazne vyšší počet prípadov zlyhania liečby (kritériá GREES) u tých pacientov, ktorí užívali len placebo. Zaujímavým pozorovaním bola skutočnosť, že z aplikácie chondroitín sulfátu výrazne profitovali pacienti s iniciálne vyššími hodnotami body mass indexu ( $p < 0,03$ ).

Aplikácia chondroitín sulfátu viedla okrem toho v porovnaní s placebo k výraznejšej úlave od bolesti postihnutého kolena ( $p < 0,01$ ) – hodnotené pomocou vizuálne analógovej škály (VAS) a WOMAC skóre – **obrázok 2**. Tento účinok však nebol spojený s nižšou spotrebou paracetamolu –  $165 + 18 \text{ g}$  vs.  $169 + 17 \text{ g}$  ( $p = 0,5$ ) a ani s nižšou spotrebou nesteroidových antiflogistík –  $189 + 22 \text{ g}$  vs.  $226 + 226 + 24 \text{ g}$  ibuprofenu, prípadne jeho ekvivalentu ( $p = 0,3$ ).

94 % chorých liečených chondroitín sulfátom a 93 % pacientov užívajúcich placebo ( $p = 0,6$ ) označilo liečbu ako veľmi dobre alebo dobre znášanú. Medzi obidvomi skupinami sa nezistil žiadny signifikantný rozdiel vo výskytne nežiaducich účinkov, ktoré navyše boli zväčša nezávažné a spontánne odzneli.

## ZÁVER

CHS je dnes súčasťou medzinárodne uznávaných (EULAR) odporúčaných postupov na liečbu osteoartrózy kĺbov ruky, kolena, alebo bedra. Okrem symptomatického pôsobenia sa preukázal aj jeho štruktúrny účinok daný napr. aj inhibičným pôsobením na aktivitu metaloproteináz. Veľmi dobre sa znáša; závažné nežiaduce účinky neboli doteraz popísané. **Na základe priaznivých terapeutických výsledkov dosiahnutých v štúdiu STOPP, kde sa CHS podával kontinuálne, bol tento spôsob užívania schválený aj na Slovensku, t. j., že sa uprednostňuje dlhodobá liečba pred intermitentnou liečbou.**

## LITERATÚRA

- Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F et al. 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.



# NIEKTORÉ NAJNOVŠIE MOŽNOSTI V LIEČBE ALERGICKEJ RINITÍDY (MODERNÉ ANTIHISTAMINIKÁ, NOVÁ FORMA SUBLINGUÁLNEJ IMUNOTERAPIE)

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Edukafarm, Praha

***Alergická rinitída (AR) je veľmi časté ochorenie, ktoré podľa odhadov postihuje 10 – 20 % dospelých, asi 30 % dospievajúcich a u detí je výskyt ešte vyšší. AR sa definuje ako súbor príznakov, ktoré vznikajú pôsobením alergénov na nosovú sliznicu a podstatou ktorých je eozinofilový zápal, sprostredkovaný protilátkami IgE.***

Po kontakte s alergénom dochádza k degranulácii mastocytov, uvoľneniu histamínu a ďalších mediátorov a ku vzniku charakteristických príznakov, ako je nosová kongescia, svrbenie v nose, rinorea, kýchanie, často sa pridružujú prejavy konjunktivitídy – svrbenie očí a slzenie.

AR sa delí na **perzistujúcu** a **intermitentnú**, podľa dĺžky trvania symptómov. Alergénmi pri perzistujúcej AR sú najčastejšie prach, plesne a roztoče. Príznaky tejto nádchy sú celoročné. Pri intermitentnej AR je typickým alergénom peľ a ťažkosti sa objavujú dočasne, najčastejšie v období kvitnutia rastlín, na peľ ktorých je pacient alergický. Preto sa predtým používal termín sezónna AR. Symptómy intermitentnej AR trvajú menej ako 4 dni v týždni, maximálne 4 týždne, vznikajú bezprostredne po expozícii alergénu. Pri perzistujúcej AR sa príznaky vyskytujú viac ako 4 dni v týždni a počas dlhšej doby ako 4 týždne. Tento typ AR je opakovanou alebo trvalou expozíciou alergénu. V mnohých prípadoch je ťažké odlíšiť obidva typy: ukázalo sa, že 40 % pacientov so sezónnou AR a 46 % pacientov s celoročnou AR má perzistujúci typ choroby.

Podľa intenzity sa AR rozdeľuje na **lahkú, stredne ťažkú a ťažkú**. Väčšina pacientov je postihnutá stredne ťažkou alebo ťažkou formou, pri ktorej sú narušené každodenné aktivity, schopnosť koncentrácie i kvalita odpočinku.

Diagnostika AR sa zakladá na anamnéze a kožných testoch alergénom (ak nie je možné vykonať tieto testy, dá sa vyšetriť hladina alergénšpecifického IgE v sére). Odporúča sa tiež hľadať znaky bronchiálnej astmy, pretože v mnohých prípadoch je AR sprevádzaná týmto ochorením.

## LIEČBA ALERGICKEJ RINITÍDY

Komplexná liečba alergickej nádchy spočíva v eliminácii alergénov, farmakoterapii, špecifickej alergénovej imunoterapii. Vo farmakoterapii alergickej rinitídy sa používajú antihistaminiká II. generácie (vrátane najnovších, tzv. imunomodulačných AH), nazálne kortikosteroidy, používajú sa aj lieky z ďalších skupín, napr. kromóny, antileukotriény, dekonštrikta, anticholinergiká. Kauzálnu terapiu predstavuje alergénová imunoterapia (AIT). Kortikosteroidy sú lieky s relatívne pomalým

nástupom účinku (12 hodín), maximálny efekt možno často pozorovať s odstupom niekoľkých dní až týždňov. Pôsobia protizápalovo, znižujú obštrukciu nosa, ako aj na sekréciu, svrbenie alebo kýchanie. Užívajú sa pri AR stredne ťažkého a ťažkého stupňa a dlhodobo profylakticky. Nemajú bezprostredný úľavový efekt. Kromóny (kromoglykát dvojsodný a nedokromil sodný) pôsobia na mastocyty, obmedzujú rozvoj symptómov AR. Užívajú sa v liečbe AR mierneho stupňa. Topické dekonštrikta (napr. fenylefrín, oxymetazolín, xylometazolín, naphazolín) výrazne znižujú obštrukciu nosa. Pre riziko rozvoja rhinitis medicamentosa sa odporúčajú užívať len krátkodobo ako doplnkový liek.

V ďalšom texte sa zameriame podrobnejšie na niektoré najnovšie lieky z oblasti antihistaminík a alergénovej imunoterapie.

## ANTIHIISTAMINIKÁ

Antihistaminiká používané v alergológii sú lieky zo skupiny blokátov  $H_1$ -receptorov (tieto receptory sú zodpovedné za zvýšenú permeabilitu kapilár, konštrikciu hladkého svalstva a dráždenia senzitivných nervov). Tieto lieky potlačujú príznaky, ako je kýchanie, svrbenie, erytém. Okrem  $H_1$ -receptorov, ktoré sa nachádzajú napríklad na bunkách hladkej svaloviny dýchacích ciest, cievneho endotelu, na povrchu T a B-lymfocytov, ako aj na ďalších typoch buniek, zistili sa ešte ďalšie typy histamínových receptorov s rôznou distribúciou v organizme. V terapii alergií sa využívajú predovšetkým blokátory  $H_1$ -receptorov.

Terapeutické využitie antihistaminík vyplýva z ich účinku: pôsobia proti vazodilatácii spôsobenej histamínom a zvýšenej permeabilite kapilár, svrbeniu a konštrikcii hladkého svalstva. Užívajú sa v liečbe alergickej rinitídy (intermitentnej i perzistujúcej), alergickej konjunktivitídy, urtikárie, alergického exantému, angioedému a v kombinácii s adrenalínom na zvládnutie alergických reakcií. Antihistaminikami možno tiež doplniť liečbu pri ďalších ochoreniach, napr. pri atopickom akzéme.

## ANTIHIISTAMINIKÁ II. GENERÁCIE

Tzv. antihistaminiká I. generácie sa pre svoje sedatívne účinky už v liečbe AR neuvádzajú. V priebehu 80. rokov sa do antialergickej liečby



začali zavádzať novšie vyvíjané, nesesatívne antihistaminiká tzv. II. generácie, najnovšie z nich sa označujú ako imunomodulačné (niekedy aj ako antihistaminiká III. generácie). Tieto lieky majú hydrofilný charakter, a preto aj nízky prienik do centrálnej nervovej sústavy; následkom čoho nemajú výraznejšie sedatívne účinky. Lieky tejto skupiny sa ďalej vyznačujú relatívne rýchlym nástupom účinku, predĺženým pôsobením a komplexnejšími antialergickými účinkami, vrátane protizápalových. Je to dané ich pôsobením na mastocyty a bazofily, kde potláčajú syntézu a uvoľňovanie prozápalových cytokínov. Znižujú aj migráciu eozinofilov. Antihistaminiká II. generácie majú v porovnaní s I. generáciou i vyššiu afinitu k  $H_1$ -receptoru, rýchlejší nástup účinku a pôsobia i na neskorú fázu alergickej reakcie. Pri niektorých antihistaminikách tejto generácie (astemizol a terfenadín) sa objavil nežiaduci účinok – riziko vzniku ventrikulárnej arytmie s predĺžením intervalu QT, osobitne v kombinácii s niektorými liekmi, napr. makrolidmi. Preto sa tieto látky siahli u nás z trhu a nepoužívajú sa.

K užívaným antihistaminikám II. generácie patria napr. lieky na systémovú aplikáciu – loratadín, cetirizín, a lieky na lokálnu aplikáciu azelastín, levokabastín. Najnovšie antihistaminiká (levocetirizín, desloratadín a fexofenadín) sa zaraďujú do samostatnej skupiny.

## ANTIHISTAMINIKÁ S IMUNOMODULAČNÝM PÔSOENÍM

Najnovšie nesesatívne antihistaminiká sa niekedy označujú ako antihistaminiká III. generácie. Výstižné je pre tieto látky označenie „antihistaminiká s imunomodulačným pôsobením“, čo vyjadruje skutočnosť, že tieto lieky výrazne ovplyvňujú aj niektoré ďalšie zložky reťazca alergického zápalu, napríklad blokujú indukciu nukleárneho faktora  $\kappa$ -B (ktorý je dôležitý pre produkciu prozápalových cytokínov), znižujú expresiu adhezívnych molekúl a majú ďalšie užitočné účinky, využiteľné pri potláčaní alergického zápalu. K takýmto látkam patrí predovšetkým levocetirizín, desloratadín a fexofenadín.

**Desloratadín**, ktorý je aktívnym metabolitom loratadínu – sa nemusí v organizme premieňať na aktívny liek a jeho farmakokinetika nezávisí od príjmu potravy. V roku 2008 sa zverejnili výsledky dvoch klinických štúdií použitia desloratadínu u pacientov s alergickou rinitídou. Štúdie ACCEPT1 a ACCEPT2 (*Aerius Control: Clinical and Evaluative Profile of Treatment-1,2*) sú dve multicentrické, prospektívne, randomizované, placebom kontrolované klinické hodnotenia účinnosti a bezpečnosti desloratadínu (prípravku Aerius) v liečbe pacientov s alergickou rinitídou, definovanou aktualizovanými smernicami ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* – alergická rinitída a jej vplyv na astmu), ako rinitída intermitentná a perzistujúca. Tieto klinické štúdie boli prvými klinickými hodnoteniami, ktoré posudzovali účinnosť antihistaminika na podklade klasifikácie alergickej rinitídy podľa smerníc ARIA. Do štúdií boli zaradení pacienti s alergickou rinitídou intermitentnou (ACCEPT1) a perzistujúcou (ACCEPT2). V štúdiách sa posudzovala účinnosť a bezpečnosť liečby, ovplyvnenie kvality života, i farmakoekonomické aspekty liečby. V prvej štúdií desloratadín signifikantne znižoval intenzitu nosovej kongescie i ďalších príznakov alergickej rinitídy, a to už od prvého dňa, po celú dobu liečby. Významne zlepšoval aj ukazovatele kvality života súvisiace s alergickou rinitídou, pri osobách s vyšším počiatočným skóre príznakov bol efekt liečby desloratadínom najvýraznejší. Liečba sa ukázala bezpečná a výhodná i z farmakoekonomického hľadiska. Druhá štúdia ukázala, že pri liečbe desloratadínom signifikantne klesla nazálna kongescia už počas 1. dňa po podaní lieku a významný pokles bol zrejvý pri porovnaní prvého a 29. dňa liečby a prvého a 85. dňa liečby. To isté platí pre zníženie intenzity ďalších príznakov rinitídy. Pacienti desloratadín dobre znášali. Výsledky tejto štú-

die ukázali, že desloratadín je účinným liekom na terapiu perzistujúcej alergickej rinitídy.

**Levocetirizín** je farmakologicky aktívny enantiomér cetirizínu, má v porovnaní s cetirizínom dvojnásobne vyššiu aktivitu k  $H_1$ -receptoru. Zvyčajné dávkovanie je raz denne. Jeho účinnosť a bezpečnosť sa preukázala v mnohých štúdiách. Zaujímavá je štúdia, publikovaná v časopise *Clinical Drug Investigation*, v ktorej sa levocetirizín hodnotil z hľadiska spokojnosti pacienta. Výsledky tejto pediatrickej štúdie sú podobné ako pri podobnej observačnej štúdií iných autorov, uverejnené nedávno v tom istom časopise. V tejto predchádzajúcej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, pacienti a lekári tiež najvyššie hodnotili levocetirizín – tri štvrtiny pacientov bolo s jeho účinnosťou/bezpečnosťou „veľmi spokojných“, ďalšia pätina „pomernie spokojných“ a 95 % pacientov by preferovala tento liek pri ďalších ťažkostiach. Ak ide o vedľajšie účinky, najčastejšia bola ospalosť, ktorej výskyt v skupine levocetirizínu bol nízky (3,8 %), podobný ako v skupine fexofenadínu a desloratadínu a asi polovičný ako pri cetirizíne. Túto štúdiu končia autori konštatovaním, že levocetirizín pacienti i lekári hodnotia ako optimálne účinné a tolerované antihistaminikum na terapiu pacientov s alergickou nádchou a urtikáriou. V metaanalýze klinických štúdií sa ukázalo, že levocetirizín sa v klinických štúdiách prejavoval ako liek, ktorý v dennej dávke 5 mg účinne potláča príznaky sezónnej a perzistujúcej alergickej rinitídy i chronickej idiopatickej urtikárie a zlepšuje týmto pacientom celkovú kvalitu života pri dobrej znášanlivosti a bezpečnosti.

**Fexofenadín** je aktívny metabolit terfenadínu, ktorý bol vyvinutý ako bezpečná alternatíva terfenadínu (terfenadín mal nežiaduce kardiologické účinky). Farmakodynamický profil fexofenadínu je veľmi priaznivý. Selektívne sa viaže na periférne  $H_1$  receptory (nie na muskarínové), blokáda je účinná krátko po podaní (do 1 hodiny), počas vylučovania je 14 – 18 hodín. Neprestupuje hematoencefalickou bariérou. Významne znižuje expresiu adhezívnej molekuly ICAM-1 epitelovými bunkami spojovky a uvoľňovanie prozápalového interleukínu IL-6 fibroblastmi, blokuje aj ďalšie zložky alergického zápalu. Fexofenadín vôbec neovplyvňuje draslíkové kanály myokardu, preto nemá nežiaduce kardiologické účinky. Účinnosť a tolerancia fexofenadínu sa preukázala v niekoľkých štúdiách. Vedľajšie účinky boli minimálne, ich frekvencia nepresiahla 1 %, a bola nižšia ako v skupine placeba.

## ŠPECIFICKÁ ALERGÉNOVÁ IMUNOTERAPIA

Alergénová imunoterapia (AIT) predstavuje kauzálnu liečbu alergickej rinitídy. Jej cieľom je v maximálnej miere zmierniť príznaky, ktoré súvisia s vystavením senzibilizovaného pacienta vplyvu alergéna. U pacienta sa vyvinie tolerancia voči alergénu, ktorý vyvoláva jeho ochorenie, a to podávaním zvyšujúcich sa dávok alergénov, ktoré sú príčinou ochorenia. Túto liečbu uznala Svetová zdravotnícka organizácia ako jedinú liečbu, schopnú zmeniť prirodzený priebeh alergického ochorenia. Existujú dva spôsoby podania lieku: subkutánný (SCIT) znamená referenčný spôsob podania desenzibilizačného prostriedku; jeho účinnosť bola dôkladne doložená. Sublinguálny spôsob (SLIT) sa dobre toleruje a je menej náročný na podanie, jeho účinnosť je rovnaká ako pri subkutánnom podaní lieku injekciou. Jeho blahodarný účinok pretrváva dlho po skončení liečby. Sublinguálny AIT je dnes prevládajúcim spôsobom alergénovej imunoterapie.

## TABLETKOVÁ FORMA AIT

V poslednom období sa dosiahol ďalší zásadný pokrok v podávaní AIT zavedením tabletkovej formy SLIT. Nový prípravok sa volá Oralair, je



určený na liečbu alergickej rinitídy spôsobenej peľmi tráv (s konjunktivitídou alebo bez nej) u dospelých, dospievajúcich a detí od 5 rokov. Ide o prvú sublinguálnu tabletku AIT na českom a slovenskom trhu. Obsahuje extrakt alergénov týchto druhov tráv: reznáčka laločnatá, tomka, mätonoh, lipnica a timotejka. Vyvážené alergénové zloženie zodpovedá zastúpeniu tráv v celej Európe a je vhodné pre každého „trávového“ alergika. Podávanie prípravku začína 4 mesiace pred začiatkom peľovej sezóny a užíva sa nepretržite až do konca tejto sezóny. Účinnosť prípravku je doložená podľa zásad medicíny založenej na dôkazoch (EBM) mnohými dostatočne rozsiahlymi, multicentrickými, randomizovanými, placebom kontrolovanými klinickými štúdiami. Závety uvedených štúdií potvrdzujú účinnosť vakcíny vo veku od päť rokov a pri tejto liečbe sa nepozorovali žiadne závažné nežiaduce účinky. Prvá štúdia bola publikovaná v roku 2007. Zahŕňala 628 pacientov vo veku 18–45 rokov s alergiou na pele tráv. V štúdiu sa preukázala vysoká účinnosť Oralairu na zníženie množstva a intenzity alergických symptómov, zníženie liečby na úľavu príznakov a významné zlepšenie kvality života. Liečba bola dobre tolerovaná. Obdobné výsledky mala aj ďalšia štúdia, do ktorej boli zaradení detskí pacienti. V roku 2010 boli publikované predbežné výsledky štúdie dlhodobého užívania Oralairu. Po 3 rokoch sa ukázalo, že prípravok znižuje po 1 roku symptómy o 27 %, po 2 a 3 rokoch užívania o 43 %. Vedľajšie účinky mali prechodný charakter. Tabletková forma AIT sa v štúdiách ukázala ako účinná a bezpečná.

## ZÁVER

Možnosti liečby AR sa v priebehu rokov stále rozširujú a zdokonaľujú. Významným prínosom posledného obdobia sú nesedatívne, imunomodulačne pôsobiace antihistaminiká a tabletková forma sublinguálnej imunoterapie.

## LITERATÚRA

- Petrů V. Antihistaminika v léčbě alergií. *Postgraduální medicína* 2009;11:220-223.
- Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005;65:341-384.
- Ferrer M, Morais-Almeida M, Guizova M, et al. Evaluation of Treatment Satisfaction in Children with Allergic Disease Treated with an Antihistamine: An International, Non-Interventional, Retrospective Study. *Clin Drug Investig* 2010;30:15-34.
- De Vos C, Mitchev K, Pinelli ME, et al. Non-interventional study comparing treatment satisfaction in patients treated with antihistamines. *Clin Drug Investig* 2008;28:221-30.
- Bachert C, et al. Desloratadine significantly reduces nasal congestion and other individual symptom scores in subjects with intermittent allergic rhinitis: the ACCEPT1 study in collaboration with GA2LEN. XXVII. Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), abstracts. Barcelona, 2008. Abstract 1760.
- Bousquet J, et al. Desloratadine improves disease-specific quality of life and reduce symptom burden measures with a novel visual analog scale in patients with intermittent allergic rhinitis: results of the ACCEPT1 study in collaboration with GA2LEN. Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), abstracts. Barcelona, 2008. Abstract 1759.
- Bachert C, et al. Desloratadine treatment has an early and enduring effect on nasal congestion and other symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis: ACCEPT-2 study in collaboration with GA2LEN. American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) annual conference (abstracts). Seattle, 2008. Abstract 356.
- Singh-Franco D, Lee Ghin H, Robles GI, et al. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children. *Clinical Therapeutics* 2009;31: 1664-1687.
- Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 2009;31:921-44.
- Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-1345.
- Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-166.
- Didier A, Horak F, Worm M, et al. An assessment of sustained efficacy and safety of a 300IR five-grass pollen sublingual immunotherapy tablet in adults with grass pollen induced allergic rhinoconjunctivitis during a 3-year treatment study. *Allergy* 2010;65(s92):172.

# PROBACIN® 5miliárd

Obsahuje životaschopné spóry probiotického kmeňa *Bacillus clausii* MTCC 5472



výživový doplnok



- **nový probiotický kmeň**
- **nová lieková forma**

## Použitie:

- **pri užívaní antibiotík** (preukázaná vysoká odolnosť voči antibiotikám)<sup>5-7</sup>
- **obnovuje rovnováhu črevnej mikroflóry pri gastrointestinálnych poruchách**
- **pre alergikov** (alergická nádcha a ďalšie ťažkosti)<sup>1-4</sup>

## Charakteristika:

**Probacin** obsahuje spóry špecifického probiotického kmeňa *Bacillus clausii* doplnené arabinogalaktánom (prebiotikum, ktoré podporuje rast a aktivitu v čreve). Spóry *Bacillus clausii* sú veľmi odolné voči kyslému žalúdočnému prostrediu a po vyklíčení v čreve vytvárajú užitočnú črevnú mikroflóru. ***Bacillus clausii* je významne odolný voči širokému spektru antibiotík, a to voči radu:** penicilínovému – tetracyklínovému – cefalosporínovému – makrolidovému – aminoglykozidovému – linkosamidovému.

Ďalej je odolný voči metronidazolu, streptomycínu, kolistínu, kyseline nalidixovej, kyseline pipemidovej a kyseline fusidovej.

Vďaka odolnosti voči takému širokému spektru antibiotík, čo je výnimočnou vlastnosťou medzi probiotikami, napomáha *Bacillus clausii* obnove narušenej črevnej mikroflóry počas užívania antibiotík.

Štúdie preukázali, že *Bacillus clausii* stimuluje črevný imunitný systém (GALT), sprostredkúva špecifickú imunitnú odpoveď a predpokladá sa tak, že zabezpečuje ochranu pred rozvojom alergických a autoimunitných ochorení.

Pri podávaní *Bacillus clausii* bolo v klinickom testovaní dosiahnuté zníženie rizika vzniku alergických prejavov, napríklad alergickej nádchy, *Bacillus clausii* tiež znižuje frekvenciu a dĺžku infekcií horných dýchacích ciest, ako u zdravých osôb, tak aj u alergicky predisponovaných pacientov.<sup>1-4</sup>

V nedávnej štúdií bola identifikovaná a popísaná látka **clausin** tvorená baktériou *Bacillus clausii*. Ide o tzv. bakteriocín – látku, ktorá má svoju vlastnú antimikrobiálnu aktivitu. Vďaka tomu prirodzenou cestou pomáha ničť škodlivé baktérie v črevách.<sup>8</sup>

*Bacillus clausii* ďalej vykazuje zvýšenú príľnavosť k bunkám čreva. Zároveň produkuje antimikrobiálne pôsobiacu látku clausin, čím podporuje samotnú antibiotickú liečbu. **Probacin sa môže užívať súčasne s antibiotikami.** *Bacillus clausii* môžu užívať deti aj dospelí.

## Zloženie/ fľaštička:

Voda, sorbitol, kyselina citrónová, sorbát draselný, aróma, FiberAid (arabinogalaktan) ako prebiotikum.

## Zloženie/ uzáver:

Spóry *Bacillus clausii*, manitol, oxid kremičitý, maltodextrín.

## Dávkovanie:

### Deti od 6 mesiacov veku:

Pri akútnych stavoch 1 fľaštička denne, pri preventívnom používaní 1 fľaštička každé 3-4 dni.

**Dospelí:** 1-2 fľaštičky denne. Užiť najlepšie nalačno.

**Poznámka:** Najnižší vek 6 mesiacov, od ktorého je vhodné užívanie Probacinu u detí, posúdila a odsúhlasila Pediatrická spoločnosť ČLS JEP.

Výrobca: inPHARM s.r.o., so sídlom Tomášikova 25/A, Bratislava (vyrába zmluvný partner LABOMAR, Taliansko)

Dovozca/ informačný servis: inPHARM s.r.o., tel.: +421 2 44 630 402, e-mail: inpharm@inpharm.sk, www.inpharm.sk

## Klinické štúdie:

1. Marseglia GL, Tosca M. Účinnosť spór *Bacillus clausii* v prevencii opakujúcich sa respiračných infekcií u detí. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(1):13-17.
2. Ciprandi G, Tosca MA. Hodnotenie cytokinov získaných nosnou lavážou u alergických detí po podávaní *Bacillus clausii*. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:148-151.
3. Ciprandi G, Vizzaccaro A. Účinnosť *Bacillus clausii* u detí s alergickou nádchou. *Allergy* 2005;60:702-703.
4. Lee J. Metaanalýza klinických štúdií sledujúcich používanie probiotík v prevencii a liečbe atopickej dermatitídy u detí. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):116-121.
5. Bozdoğan B. Charakteristika ermi génu zodpovedajúceho za rezistenciu probiotických kmeňov *Bacillus clausii* k makrolidom. *Appl Environ Microbiol* 2004;70(1):280-284.
6. Grulich D. Molekulárna a biochemická charakteristika chromozómu šine uloženej beta-laktamázy BCL-1 u *Bacillus clausii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4000-4014.
7. Bozdoğan B, Galopin S. Chromozómína aahD2 kódujúca aminoglykozidovú nukleotidtransferázu v *Bacillus clausii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1343-1346.
8. Bouhss A, Al Dabbagh B, Vincent M et al. Specific interactions of clausin, a new lantibiotic, with lipid precursors of the bacterial cell wall. *Biophys. J* 2009;97:1390-1397.



## Unikátna operácia na Slovensku

Pri unikátnej operácii lekári nahradili kosť rastúcou protézou. Odborníci z Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou (DFNsP) na bratislavských Kramároch urobili unikátnu operáciu. Deväťročnej pacientke stehnovú kosť postihnutú zhubným nádorom nahradili „rastúcou protézou“.

Ešte pred niekoľkými rokmi bola pritom amputácia u pacientov s nádorom postihnutou končatinou nevyhnutná. Dnes však vedú lekári zachrániť aj takýchto pacientov. „Od septembra 2008 sme spravili 21 operácií, pri ktorých sme časť kostí alebo kĺbu nahradili individuálnou protézou,“ skonštatoval na tlačovej konferencii prednosta Detskej ortopedickej kliniky LFUK a DFNsP Milan Kokavec.

Počas 5,5-hodinovej operácie lekári deväťročnej pacientke nahradili individuál-

nou protézou zhotovenou na mieru celú stehnovú kosť, bedrový a kolenný kĺb. Cena protézy bola podľa Kokavca dosť vysoká, stála približne 28 000 eur, no treba podľa jeho slov prihliadnúť na to, že bola zhotovená na mieru. Protéza bude rásť spolu s dieťaťom, behom niekoľkých rokov ju lekári dokážu predĺžiť o 6,5 cm. Vo vnútri protézy sa totiž nachádza závitnica, ktorá umožňuje jednoduchým spôsobom končatinu predĺžiť.

V súčasnosti sa má malá pacientka podľa Kokavca dobre. „Rana je zahojená, žiadne známky infekcie nie sú. Pomaly ju staviame na nemecké barly, robíme všetko preto, aby čo najskôr začala chodiť,“ skonštatoval s tým, že najdôležitejšie teraz je, aby sa vyliečila z onkologického ochorenia. Lekári u dievčatka diagnostikovali tzv. Ewingov sarkóm, ktorý posti-



hoval celú kosť. „Išlo o obrovský nádor. Jedinou šancou, ako zachrániť končatinu, bola práve implantácia protézy,“ skonštatoval Kokavec.

Ewingov sarkóm predstavuje približne päť percent všetkých primárnych malígnych kostných nádorov. Najčastejšie je diagnostikovaný vo veku päť až 20 rokov a je lokalizovaný do dlhých kostí alebo panvy. Ewingov sarkóm je nádor kostnej drene, nachádza sa preto v strede kostí.

(tas)



## Detská nemocnica zrekonštruovaná do augusta 2011?

V rámci projektu Nadstavba a rekonštrukcia budovy bansko-bystrickej Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou (DFNsP) sa doteraz zrealizovalo plynové pripojenie s vnútroareálovým rozvodom a plynovou kotolňou, ktoré slúžia už svojmu účelu. Tiež dočasne prestrešili stropnú dosku prvého nadzemného podlažia.

Projekt odštartovali v novembri 2009.

Podľa riaditeľa nemocnice Jána Noska nemocnicu čaká ukončenie búracích prác na streche, finalizácia prác na nadstavbe s prestrešením zostávajúcej časti strechy, ako aj vybudovanie nových operačných sál, a rekonštrukcia druhého nákladného výťahu. Takisto sa musí prepojiť nadstavené podlažie s ostatnou časťou budovy. Podľa Noska bolo dôvodom rekonštruk-

cie dobudovanie chýbajúcej infraštruktúry a vyriešenie priestorov nemocnice. Na realizáciu projektu boli odsúhlasené finančné prostriedky z Operačného programu Zdravotníctvo vo výške viac ako 6,5 milióna eur.

Ukončenie prác je naplánované na august 2011.

(ava)

# Poslanci prelomili prezidentovo veto

Novela zákona o zdravotných poisťovniach a iných zákonoch bude platiť od 1. apríla 2011.

*Národná rada SR prelomila prezidentovo veto k novele zákona o zdravotných poisťovniach a iných zákonoch. Za právnu úpravu hlasovalo 79 zákonodarcov. Od apríla sa tak zavedie limit spoluúčasti, zruší sa povinnosť výmenných lístkov a obnoví transformácia nemocníc. Pôvodne mali zmeny platiť už od začiatku roku 2011.*



Premiérka Iveta Radičová počas prejavu v NR SR

Poslanci vyhovelí požiadavke prezidenta Ivana Gašparoviča, aby sa z novely zákona vypustili ustanovenia upravujúce vernostné systémy v lekárňach. Práve kvôli nim hlava štátu novelu nepodpísala. Plénum však nepodporilo požiadavku prezidenta na posun termínu transformácie nemocníc o pol roka.

## Ochranný limit

Doplatky za lieky sa podľa novely budú týkať dôchodcov a ťažko zdravotne postihnutých. Dôchodcovia zaplatia za štvrtrok maximálne 45 eur a zdravotne postihnutí maximálne 30 eur. Akékoľvek ďalšie doplatky im preplatí zdravotná poisťovňa. Do limitu sa však budú započítavať iba najlacnejšie lieky.

Od apríla aktuálneho roka sa taktiež ruší povinnosť odporúčacích lístkov. Pacienti nebudú musieť pred návštevou

špecialistu navštíviť svojho všeobecného lekára, ak to nepokladajú za prínosné. Oстане však zachovaná možnosť všeobecného lekára informovať svojho kolegu – špecialistu o požadovaných výkonoch a o zdravotnom stave pacienta. Minulosťou sa stane aj plošné testovanie na helicobacteria pylori.

## Štátne nemocnice

Budú sa transformovať z príspevkových organizácií na akciové spoločnosti. Ministerstvo umožňuje transformáciu aj neziskovým organizáciám poskytujúcim zdravotnú starostlivosť. Zakladateľom a stopercentným akcionárom budú cich obchodných spoločností bude štát, v ktorého mene bude konať ministerstvo alebo iný príslušný rezort.

Zmeny čakajú aj zdravotné poisťovne. Prísnejšie sa bude posudzovať ich platobná

schopnosť. Novela chce zvýšiť transparentnosť zmluvných vzťahov zverejnením zmlúv medzi poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti a poisťovňami. Jej ambíciou je aj vrátiť nezávislosť Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, a to zmenou spôsobu odvolania jeho predsedu.

Schválená novela prichádza aj so zmenami potrebnými na zavedenie platieb za diagnózu. Zavádza nový pojem diagnosticko-terapeutické systémy. Úrad pre dohľad získava v tejto súvislosti nové kompetencie, stane sa centrom pre klasifikačný systém diagnosticko-terapeutických skupín a bude zbierať údaje potrebné na zavedenie DRG – systému financovania v zdravotníctve.

V novele bude chýbať znovuzavedenie poskytovania zliav na lieky a dietetické potraviny na recept a zdravotnícke pomôcky na poukaz. Prezident tvrdil, že pozmeňujúci návrh poslancu Viliama Novotného (SDKÚ-DS) nie je v súlade so zákonom o lieku, ale aj ďalšími zákonmi zo zdravotníckej oblasti, no vyčítal mu aj terminologickú nepresnosť a slabú zrozumiteľnosť. „Zavedenie nových nedefinovaných pojmov vedie k nejednoznačnému výkladu a problémom pri vykonávaní zákona,“ znela jedna z výhrad prezidenta.

## Monopol lekární?

Proti úprave vystúpila aj Asociácia lekárníkov Slovenska a Slovenská lekárnická komora. Podľa nich povedie k rýchlej monopolizácii lekárenstva na Slovensku, so všetkými negatívnymi dôsledkami, ako je napríklad obmedzenie dostupnosti lekárenských služieb na periférii, či reálna hrozba zániku nezávislých lekární na Slovensku. Zároveň sa obávajú nárastu spotreby liekov.

Ministerstvo zdravotníctva SR ako aj koalíčný poslanec si však za úpravou stáli. „Cieľom je, aby pacienti doplácali na lieky menej a aby zľavy mali jasné pravidlá,“ zhrnul Novotný ešte na rokovaní výboru.

Zdroj: webnoviny.sk



# ĽUDSKÉ PRÁVA Z POHĽADU EURÓPSKEJ CHARTY PRÁV PACIENTOV

JUDr. Martina Sisková

„Aj keby si pacient mohol byť vedomý toho, že jeho stav je veľmi vážny, on sa môže uzdraviť, keď má vieru vo svojho dobrého lekára.“ (Hippokrates)

Práva človeka v rámci ochrany zdravia vychádzajú predovšetkým z problémov ľudských práv a práv pacientov, ktoré zohrávajú veľmi dôležitú úlohu v našich životoch, a to bez ohľadu na to, či sme zdraví alebo chorí. Každý z nás sa už aspoň raz ocitol v postavení pacienta a nejdennokrát si kládol otázku, aké práva ako pacient vlastne má? Mnohí o nich dodnes vôbec ani len netušia.

Ľudské práva môžeme označiť za súbor práv, ktoré vyjadrujú postavenie človeka v spoločnosti. Sú súčasťou každého človeka ako dôstojnej bytosti bez ohľadu na jeho občiansku príslušnosť k určitému štátu, ako aj jednotlivcom bez štátneho občianstva, či bezdomovcom. Sú to práva, priznávané jednotlivcom, sú to práva neodňateľné, nescudziteľné, nepremičateľné a nezrušiteľné. Poznáme tri generácie ľudských práv, pričom právo na ochranu zdravia spadá do druhej generácie ľudských práv, nachádzajúcich sa vo Všeobecnej deklarácii ľudských práv z roku 1948 v článkoch 22–27, ako aj v osobitnom Medzinárodnom pakte o hospodárskych, sociálnych a kultúrnych právach z roku 1966. Základným právam a slobodám sa venuje aj slovenská legislatíva a to práve druhá

hlava Ústavy SR z roku 1992 v článkoch 11–54, v jej najobsiahlejšej časti. Táto druhá hlava Ústavy SR vychádza z medzinárodných zmlúv a dohôd o ochrane ľudských práv a slobôd, z ktorých aj Slovenská republika prevzala záväzky.

Spomínaná druhá hlava Ústavy SR je rozdelená do 8. oddielov, ktoré upravujú jednotlivé skupiny práv a slobôd, pričom hospodárske, sociálne a kultúrne práva, niekedy označované aj ako práva druhej generácie, sú upravené v 5. oddiele druhej hlavy Ústavy v článkoch 35 až 43.

V súvislosti s právnou úpravou slovenskej legislatívy pokladám za prvoradé priblížiť Európsku chartu práv pacientov, z ktorej aj Slovenská republika prevzala záväzky.

Európska charta práv pacientov bola vytvorená za účelom posilnenia ochrany

pacientov v jednotlivých štátoch. Stala sa tak základom štrnástich konkrétnych práv pacientov, ktoré sú v súčasnosti najhorozenejšie.

Charta pozostáva zo 4. častí, pričom jej konkrétnych 14 práv pacientov je obsiahnutých v jej 2. časti. **1. časť Charty** s názvom **Základné práva**, jednak vymedzuje okruh pôsobnosti základných práv v EÚ ako aj zdroje, na ktoré sa Charta odvoláva. Súčasná Charta sa predovšetkým odvoláva na Chartu základných ľudských práv, ktorá bude základným kameňom Európskej ústavy. Potvrďuje celý rad neodcudiviteľných, všeobecne platných práv, ktoré nemožno obmedzovať zo strany orgánov EÚ a členských štátov, a ktorých sa jednotlivci nemôžu zrieknuť.

Koniec 1. časti.

inzercia

SIMPLY CLEVER



## Vážení lekári, lekárnici, zdravotné sestry,

BOAT, a.s. si Vám dovoľuje ponúknuť jedinečné **6%-né cenové zvýhodnenie**, ktoré Vám pri zdokladovaní Vašej profesie poskytneme na všetky cenníkové ceny modelu **Škoda Octavia Tour II**.

**Akcia trvá do 31.7.2011 a platí aj pre zubných technikov a veterinárov.**

**Škoda** Octavia Tour druhej generácie už od **10 199 €**



**ŠkodaFinancie**

\* cenníková cena, platí pri využití značkového financovania  
Kombinovaná spotreba a emisie CO<sub>2</sub>, automobilu Octavia Tour:  
6,4-7,2 l/100 km, 149-168 g/km. Ilustračné foto.

Začnite byť náročný a vstúpte do rodiny Octavia. Prichádza Škoda Octavia Tour druhej generácie za mimoriadnu cenu už od 10 199 € pri využití značkového financovania. Nadčasový dizajn, veľkorysý priestor, moderné technológie, spoľahlivé motory a doživotná záruka mobility. Doprajte si pre seba to najlepšie.

[www.skoda-auto.sk](http://www.skoda-auto.sk)

Váš autorizovaný predajca vozidiel Škoda

**BOAT, a.s.**  
Vajnorská 167  
832 37 Bratislava  
[www.boat.sk](http://www.boat.sk)

**Marek Horák**  
[horak@boat.sk](mailto:horak@boat.sk)  
0903 404 406

**Zuzana Schniderová**  
[schniderova@boat.sk](mailto:schniderova@boat.sk)  
0903 415 535

**BOAT**

# Sprievodca pôrodnicami informuje o ich stave v SR

*Desať rokov pôsobenia najnavštevovanejšieho slovenského rodičovského internetového magazínu [www.rodinka.sk](http://www.rodinka.sk) a projekt novej interaktívnej stránky [sprievodcaporodnicami.sk](http://sprievodcaporodnicami.sk) priblížili ich zriaďovatelia a manažéri.*

Ako nám povedala projektová manažérka Eva Pavlíková, jubilujúci internetový magazín ponúka priemerne 70 redakčných článkov mesačne. Zameriava sa na otázky rodiny, detí, výchovy, rodičovstva, zdravia. Poskytuje poradenstvo mamičkám s najmenšími i väčšími deťmi, prináša názory odborníkov z oblasti psychológie, medicíny, práva a iných sfér, ponúka aj ďalšie témy, ako sú vzťahy v manželstve, otázky zdravia celej rodiny, problémy školákov, bývanie, tehotenstvo, vývoj dieťaťa po narodení a pod.

Nový interaktívny portál [www.sprievodcaporodnicami.sk](http://www.sprievodcaporodnicami.sk) poskytuje prehľad pôrodníc, gynekologicko-pôrodnických a novorodeneckých oddelení nemocníc na Slovensku a službách, ktoré ponúkajú. Informácie vychádzajú z dotazníkového prieskumu úrovne služieb týchto zariadení.

## Najcennejšie informácie

V súčasnosti je na Slovensku 55 pôrodnických a novorodeneckých oddelení, z nich 46 odpovedalo na dotazníkový prieskum. „Dôležité je, aby mamičky mali dostatok informácií o pôrodniciach a službách, ktoré poskytujú, a mohli si vybrať zariadenie, ktoré by zodpovedalo ich očakávaniam“, povedala MUDr. Angelika Szalayová.

Pôrody sú najčastejšou príčinou hospitalizácie na Slovensku a pre ženu je to často jediná hospitalizácia v živote. Od roku 2007 klesol počet pôrodníc zo 63 na aktuálnych 55. Pritom počet pôrodov v SR stúpol z 51 137 v roku 2007 na 56 094 v roku 2009. Celoslovensky stúpa počet cisárskych rezov (v roku 2009 to bolo 27,4 %) aj na žiadosť pacientok. Až 66 % pôrodníc poskytuje predpôrodnú prípravu budúcim rodičom. Všetky pôrodnice, ktoré odpovedali na dotazník, umožňujú rodičke mať pri pôrode sprevádzajúcu blízku

osobu. Dve tretiny pôrodníc umožňujú výber konkrétneho pôrodnika (za poplatok).



Asi 48 % pôrodníc ponúka nadštandardnú pôrodnú sálu. Zdravého novorodenca ponechávajú s matkou v jednej miestnosti v 41 % pôrodníc.

Podpredsedníčka Výboru NR SR pre zdravotníctvo Jana Žitňanská sa zmenila

o zlých podmienkach pre rodičky v Ružinovskej nemocnici v Bratislave, kde je veľký nedostatok miesta pre matky čakajúce na pôrod a mamičky často umiestňujú na prístelky. Viaceré preto odchádzajú rodiť do Brna alebo do rakúskeho Hainburgu. Nemocnicu navštívil aj minister zdravotníctva Ivan Uhliarik, ktorý rozhodol o rekonštrukcii pôrodnice.

## Vzrastá odborná úroveň

„Kedysi bolo v Bratislave osem pôrodníc, teraz sú len tri (na Antolskej, na Kramároch a v Ružinove). Odborná úroveň lekárov a zdravotných sestier je porovnateľná s vyspelými krajinami, veľkým problémom je však nedostatočná kapacita pôrodníc,“ konštatoval okrem iného profesor Miroslav Borovský, hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva SR na gynekológiu a pôrodníctvo a prednosta kliniky v nemocnici na Antolskej. „Chýbajú miesta pre šesťnedeľky, sme absolútne poddimenzovaní, prejavuje sa nedostatok pôrodníkov. Zlá situácia je aj v regiónoch,“ povedal Borovský. Podľa jeho slov málo mužov ide v dnešnej dobe študovať medicínu, lebo táto profesia je veľmi nedostatočne platená. Problém vidí aj v tom, že peniaze, ktoré platia rodičky za nadštandardné služby, idú na dlhy, aj keď by mali slúžiť na zlepšenie situácie jednotlivých nemocníc.

(aja)







## NESTRKAJME HLAVU DO PIESKU

Spor okolo interrupcií a výhrada svedomia

Peter Greguš

Keď na jednej z bratislavských nemocníc prestali robiť interrupcie, bol vyslovený názor, že to súvisí s názorom jednej z vládnych strán, že by mala byť uzákonená tzv. výhrada svedomia, ktorá by mala o.i. znamenať, že lekári by mohli odmietať robiť také zákroky, resp. neurobiť také operácie, ktoré by boli v protirečení s ich náboženským presvedčením. Okrem interrupcií išlo by aj o predpisovanie antikoncepcie a podobné úkony.

Tento problém má niekoľko aspektov. Napríklad iba katolícka cirkev má vedenie, ktoré má podobu štátu a môže uzatvárať medzinárodné zmluvy, ktorých dôsledky mali dopady na vnútroštátne zákonodarstvo. Lenže náboženská viera je jedna vec a povinnosť lekára postupovať podľa najmodernejších vedeckých poznatkov, je niečo iné. Čo má mať prednosť? Problém interrupcií má niekoľko zložitejších aspektov. Dôvodov k interrupcii môže byť viacero. Viac-menej akceptovanou okolnosťou je zdravotný stav ženy, keď by pôrod alebo už samotné tehotenstvo znamenalo pre ňu nebezpečenstvo smrti alebo ťažkého poškodenia na zdraví. Iný by bol problém, keby ženu k odmietaniu tehotenstva viedli iné dôvody. Napríklad otehotnenie z ľahkomyselnosti, či ako dôsledok znásilnenia. Základný konflikt je medzi dvoma stanoviskami. Podľa prvého už samotný zárodok je ľudská bytosť, ktorá má právo na ochranu svojho života. Na druhej strane by bola ochrana práv ženy, ktorá by napríklad mala právo sa slobodne rozhodovať, či chce alebo nechce byť matkou. Tí, čo by radi presadili platnosť výhrady svedomia, tiež argumentujú, že Hippokratova prisaha, ktorá obsahuje prvotné vymedzenie zásad lekárskej etiky a lekári ju skladajú už od staroveku, obsahuje sľub, že lekár nedá žene prostriedky, ktoré by jej umožnili vyhnutie plodu. Pravda, podľa názoru starovekých lekárov, byliny, ktoré sa používali na vyhnutie plodu, ohrozovali zdravie alebo dokonca život ženy. Aj dnes odporcovia interrupcií argumentujú tým, že tento zákrok znamená nielen smrť dieťaťa, ale ohrozuje zdravie

ženy, najčastejšie možnosť stať sa znova matkou. Prijateľnejšou alternatívou interrupcie bola antikoncepcia. Jedna z najstarších metód sa popisuje v biblickom Starom zákone. Boh potrestal smrťou Júdovho syna Ónána za to, že nechcel splodiť dieťa s Támár, vdovou po bratovi a pri súloží semeno púšťal na zem. Je paradoxné, že slovo onánia sa používalo na označenie sebaukájania. V stredoveku sa používali predchodcovia prezervatívov z rybieh čriev. Takéto metódy boli nespoľahlivé a ich používanie záviselo predovšetkým od rozhodnutia mužov.

V stredoveku boli interrupcie považované za trestný čin. Prelom v postojoch sa začal počas reformácie a vyvrcholil v 19. storočí, keď feministické hnutia požadovali, aby ženy mohli slobodne rozhodovať o svojom materstve. Prvým štátom, v ktorom sa uzákonilo právo žien na potrat, bolo Rusko po boľševickej revolúcii, v roku 1936 však Stalin presadil úplný zákaz potratov, ktorý trval do roku 1955. V Československu boli interrupcie zakázané až do roku 1957. Následne žena, ktorá žiadala o interrupciu, musela sa postaviť sama pred komisiu, ktorá posudzovala jej žiadosť. Dôvody museli byť zdravotné alebo sociálne (väčší počet detí, samoživiteľka a pod.).

Pred 50 rokmi došlo k objavu, ktorý znamenal sexuálnu revolúciu – hormonálna antikoncepcia. V 60. rokoch minulého storočia sa podarilo presadiť požiadavku, aby ju mohli používať aj nevydaté ženy. Čo sa týka Slovenska, v roku 1990 sa interrupciou končilo 49 % tehotenstiev, v roku 2008 to bolo 76,6 %. Údajne o interrupcie žiadajú predovšetkým ženy na vidieku, kým v mestách sa používa hormonálna antikoncepcia. Lenže, nielen Slovensko, ale aj väčšina krajín Európy stojí pred problémom demografického úpadku. Sami to vidíme. Dochádza k drastickému poklesu pôrodnosti, čo bude mať katastrofálne dôsledky pre budúcnosť. Ako riešiť tento problém, ktorý je dôsledkom masového rozšírenia hormonálnej antikoncepcie? To je práve moje zamyslenie možno aj pre vás.

### Poznámka:

Budeme radi, ak vás týmto zamyslením vyprovokujeme a podelíte sa s nami i čitateľmi o svoj názor, stanovisko, prípadne poskytnete svoj vlastný príbeh, ktorý radi uverejníme. Prosím, píšete na mailovú adresu: [redakcia.medikom@gmail.com](mailto:redakcia.medikom@gmail.com)

## INTERRUPCIA NIE JE ANTIKONCEPCIA

V našej ankete sme oslovili niekoľko žien a opýtali sme sa ich, aký názor majú na interrupciu.

### JANA

Kým som neotehotnela, tiež som mala „silné reči“ o slobode prejavu a možnosti rozhodnúť sa. Dnes viem, že by som si dieťa zobrala nikdy nenechala. So žiadnou vierou to nesúvisí, tým zaťažená nie som.

### ZUZANA

Ak je žena v manželstve, tak určite sa musí k tomu vyjadriť aj manžel. Patrí ku cti žene, ak sa rozhodne dať život svojmu dieťaťu. Ale ak sa rozhodne pre opak, netrúfam si ju odsudzovať. Iná vec sú potraty za okolností, keď majú manželia možnosť alebo iba žena samotná dieťa bezproblémovo vychovávať. Ak v takýchto prípadoch dôjde k interrupcii, potom sa nebojím toto pomenovať hriechom.

### VANDA

Človek ako slobodná bytosť sa predsa len môže nakoniec rozhodnúť ako chce, veď ani nápis na cigaretách „Fajčenie môže zabíjať“, neodradí ľudí od fajčenia...

### MELINDA

Som tehotná v 6. týždni a rozhodla som sa pre interrupciu. Jedno dieťa mám 2 a pol ročné, a to mi nateraz úplne stačí. Len mám obrovský strach a mám pochybnosti i napriek tomu, že viem, že to dieťa nechcem. Som rada, že môj malý je už samostatný.

### ZÁVER

Ak chceme hovoriť o potratoch, pozerajme sa na to cez optiku objektívnych a subjektívnych faktorov ovplyvňujúcich graviditu ženy. Hovoríme o šťastí, ktoré ju postihlo. Koľké túžia prežiť túto neuveriteľnú zmenu...Byť matkou, to je naozaj ten najväčší dar, ktorý žena môže priniesť sebe a v neposlednom rade ľudstvu. Je to akási explózia duše. Šťastie sa skladá z drobných radostí, tou najväčšou je zrod nového života. To sú tie chvíle, pre ktoré sa oplatí žiť, tešiť sa z lásky...

# Bratislavské lazarety a špitály

Eva Sisková

*Starostlivosť o zdravie jednotlivcov bola dlho záležitosťou rodín. Choroby, telesné chyby a rany sa liečili v domácom prostredí podľa starých, po generácie tradovaných zvykov. Lieky sa vyrábali z liečivých rastlín. Začali sa objavovať osobitné typy ľudových liečiteľov, ktorí ovládali rôzne liečebné praktiky, z ktorých sa v stredovekých mestách vytvorili zdravotnícke profesie špecializované na určité liečiteľské úkony.*

Spomínané zdravotnícke profesie sú v Bratislave písomne zdokumentované až od 14. a 15. storočia. Niektoré existovali už skôr v rozvíjajúcej sa podhradskej oblasti. Prvá zmienka o lekárnikovi je zaznamenaná už v roku 1310. Prvý lekár sa spomína až v 15. storočí. Kúpeľov bolo viac. V roku 1309 sa spomína kúpeľ pred Laurinskou bránou. Neskôr sa spomínajú horný (na baštovej ulici) a dolný (pri rybárskej bráne), ďalej kúpeľ vo vnútornom meste a kúpeľ župana na Rybnom námestí.

V Bratislave prvý špitál, o ktorom máme zdokumentovanú vedomosť, bol postavený až v 14. storočí, ale je známe, že vznikol už skôr. Pravdepodobne v druhej polovici 13. storočia. Z roku 1309 sa zachovala listina, podľa ktorej bol v Bratislave už „oddávna“ špitál spravovaný rehoľou antonitov. Z druhej polovice 14. storočia sa zachovala listina, z ktorej sa dozvedáme, že synovia richtára Jakuba, Ladislav a Pavol dali postaviť nový špitál, ktorý bol zasvätený sv. Ladislavovi. V roku 1397 vlastnícke práva na



špitál dali preniesť na mesto. Dokumenty z 15. storočia hovoria už o troch špitáloch: o špitáli sv. Antona, sv. Ladislava a sv. Alžbety. Stáli na južnom predmestí, kde bývala mestská chudoba a kde sa už v 14. storočí spomínajú dve špitálske ulice: Spitalenwsiedel (dnešná ul. Čs. armády) a Reichardsspitalenwsiedel (dnešná Rajská ulica).

V 17. storočí nastal podstatný prelom v organizácii zdravotníctva mesta. V tomto období po prvý raz začínajú vznikať v meste verejné nemocnice, ktoré sa venovali len liečeniu chorých. V roku 1669

založili nemocnicu Milosrdných bratov, kde liečili len mužov a v roku 1739 nemocnicu Alžbetínok pre liečbu žien.

Nemocnicu Milosrdných bratov postavili do samostatnej južnej časti barokového komplexu kláštora postaveného pred hradbami mesta (dnes námestie SNP). Nemocnica zohrala významnú úlohu počas morovej epidémie v rokoch 1700 – 1713 ako aj počas revolúcie 1848 – 1849.

Nemocnica Alžbetínok bola včlenená do kláštornej budovy postavenej na pravidelnom štvorkrídlovom pôdoryse. Po dostavbe o ďalšie krídlo mala miesto pre 96 pacientov z radov žien. V uličnom krídle budovy sa dodnes zachovala pôvodná lekáreň s barokovým zariadením a barokovými freskami na klenbách. Tretia veľká nemocnica vznikla v rokoch 1782 – 1784 v opustenej budove na mieste dnešnej budovy bývalej Národnej rady. Bola to vojenská nemocnica založená na príkaz Jozefa II. Mala pomerne veľkú kapacitu, vyše 200 postelí. Nemocnicu zrušili už roku 1840 a budovu prestavali v klasicistickom slohu na župný dom.

V tejto situácii ustupoval starý špitál do úzadia pozornosti mestských orgánov. Budova postupne chátrala, až sa nakoniec dostala do havarijnej situácie.

Nakoľko situácia v meste bola zlá z pohľadu starostlivosti o chorých, mestský registrátor B. Vetsera založil v roku 1830 stavebný spolok meštianskeho zaopatrovateľského ústavu. Výstavbou mestskej nemocnice v roku 1850 na dnešnej Miczkiewiczovej ulici začala nová éra v oblasti zdravotníckej starostlivosti.

inzercia

**ProCare**  
moderná poliklinika

Spoločnosť ProCare je sieť moderných polikliník pôsobiach v oblasti zdravotníctva od roku 2007.

## STAŇ SA SÚČASŤOU ŠPIČKOVÉHO TÍMU

Momentálne rozširujeme svoj tím pracovníkov a hľadáme:

BRATISLAVA | Poliklinika ProCare ProSanus a ProCare Euromedix:  
Všeobecný lekár pre dospelých | Ortopéd | Oftalmológ | Internista |

KOŠICE | Poliklinika ProCare  
Imunoalergológ | Gynekológ

SEREĎ | POLIKLINIKA ProCare:  
Ortopéd

## Ako dlho čakáte na diagnózu vy?



### Blíži sa Európsky deň vzácnych ochorení

Ochorenie je vždy nepríjemné, ale oveľa horšie je také, ktoré sa ťažko diagnostikuje a lieči. Pacient zápasí s problémami, ktoré by pri diagnostike a liečbe chorôb s vyšším výskytom nezažíval. Deň vzácnych ochorení (28. február) má už štvrtýkrát upriamiť pozornosť práve na takýchto pacientov. Iniciatíva koordinovaná Európskou organizáciou vzácnych ochorení Eurordis má za cieľ zvýšiť povedomie o chorobách, s ktorými sa ani lekári nestretávajú denne. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky vytvorilo na odporúčanie Európskej únie pracovnú skupinu, ktorej úlohou je vytvoriť národný plán a stratégiu systému centier diagnostiky a liečby vzácnych ochorení. Koncom minulého roka tiež vznikla patientska organizácia s názvom ZOGO – Združenie ojedinelých genetických ochorení.



V Európe je choroba či zdravotná porucha definovaná ako vzácna, ak postihuje menej ako jedného človeka z dvetisíc obyvateľov. Môže sa zdať, že jeden z 2 000 je málo, ale v Európe, kde žije 459 miliónov obyvateľov, to môže znamenať až 230 000 a na Slovensku 2 500 pacientov so vzácnym ochorením. Preto je dôležité si uvedomiť, že vzácne **ochorenie sa môže prejavíť u kohokoľvek z nás** v ktoromkoľvek období života.

„V súčasnosti poznáme až 8 000 ojedinelých chorôb. Tieto sa najčastejšie prejavujú v prvých mesiacoch a rokoch života a trpí nimi až päť percent novorodencov a dojčiat. Ide o vrodené vývojové chyby, dedičné poruchy metabolizmu, ojedinelé nádory aj ďalšie choroby genetického pôvodu. Často sa však choroba prejaví až v neskoršom období života človeka.“ vysvetľuje MUDr. Anna Hlavatá, PhD., primárka 2. detskej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave. Napriek tomu, že vzácnych chorôb je mnoho, mimoriadne ťažko sa diagnostikujú. Podľa štatistík Eurordis-u jeden zo

štyroch pacientov čaká na správnu diagnózu až 30 a viac rokov. Rado Baranik, pacient trpiaci Fabryho ochorením, ktoré sa prejavuje poruchami sluchu či zhoršením funkcie obličiek, sa správnej diagnózy dočkal rovnako až po dlhom čase. Lekári mu najskôr neverili a jeho zdravotné problémy pripisovali iným chorobám. Po vlastnej skúsenosti sa rozhodol podporovať pacientov s rovnakým problémom. Založil občianske združenie **ZOGO – Združenie Ojedinelých Genetických Ochorení**.

„Okrem toho, že diagnostika dlho trvá, vzácne ochorenia môžu byť pre pacientov aj finančne náročné. Len si predstavte, akým výdavkom musia čeliť napríklad pacienti z východného Slovenska, ak musia opakovane dochádzať na vyšetrenia do Bratislavy. Naše združenie by aspoň symbolickou čiastkou chcelo pomôcť aj im,“ vysvetľuje charakter funkcie združenia Rado Baranik. V niektorých európskych krajinách už vznikli programy pre pacientov trpiacich vzácnymi ochoreniami a ich rodiny. Rado Baranik vysvetľuje dôležitosť patientskych organizácií: „Vo Švédsku napríklad existuje Rodinný program v Agrenska Centre“.

Je to paradoxné, ale väčšina lekárov sa s určitými druhmi ojedinelých chorôb

stretáva výnimočne, často iba raz alebo dvakrát za celú dobu svojej profesionálnej činnosti. „Kým podľa genetickej frekvencie by u nás malo byť diagnostikovaných asi 125 pacientov s Fabryho chorobou, v skutočnosti táto choroba bola doteraz potvrdená v Slovenskej republike iba u štyroch ľudí,“ konštatuje prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH. Odborníci veria, že vďaka prudkému rozmachu molekulevej biológie a analýzy DNA sa znížia náklady a zvýši dostupnosť odborného vyšetrenia. „Ak sa už raz diagnostika podarí, **dokážeme v dnešnej dobe pomôcť pacientom** trpiacim napríklad Fabryho chorobou alebo cystickou fibrózou,“ zhodujú sa MUDr. Anna Hlavatá spolu s prof. MUDr. Lászlóm Kováčsom, ktorí sa ako jedni z mála lekárov na Slovensku už dlhšiu dobu sústreďujú na diagnostiku a liečbu ojedinelých genetických chorôb a vrodených metabolických porúch. Veľkým krokom k zabezpečeniu správnej diagnostiky a liečby by bolo, ak by sa starostlivosť o všetkých pacientov s ojedinelými chorobami sústredila do 5 – 10 centier, tak ako je to cieľom národnej stratégie pre ojedinelé choroby prijatej vlni v Českej republike. Na odporúčanie Európskej únie vytvorilo aj Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky **Pracovnú skupinu pre ojedinelé choroby**, ktorá má za úlohu vytvoriť národný plán a stratégiu systému centier diagnostiky a liečby vzácnych ochorení, ktorú vedie MUDr. František Cisarik, CSc. Práve včasná diagnostika pri vzácných ochoreniach zohráva kľúčovú úlohu v liečbe.

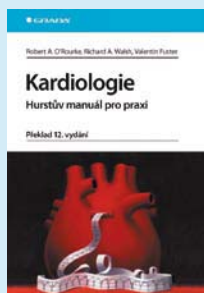
„Tohtoročný deň zriedkavých ochorení má v záhlaví heslo „Rare but Equal“, čo symbolizuje zmysel nášho snaženia, že napriek ťažkej chorobe a všetkým starostiam okolo, musíme za tým vidieť pacienta, ktorý má s nami rovnocenné túžby a snahy po uplatnení v živote,“ uzatvára MUDr. Cisarik.

Zdroj: OMNIPUBLIC THE COMMUNICATIONS COMPANY

#### FAKTY O VZÁCNÝCH OCHORENIACH

Vzácné ochorenie	Odhadovaný počet postihnutých osôb na Slovensku	Počet diagnostikovaných žijúcich pacientov
Turnerov syndróm	1000	Neznámy*
Cystická fibróza	600	450
Huntingtonova choroba	400	Neznámy*
Hemofília (chlapci)	350	Neznámy*
Muskulárne dystrofie (chlapci)	175	Neznámy*
Mukopolysacharidóza	150	22
Fabryho choroba	125	5

\*pre chýbajúcu evidenciu, nie sú údaje známe



## KARDIOLOGIE

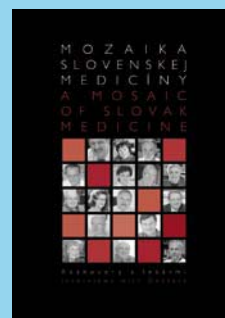
Od'Rourke Robert A., Walsh Richard A., Fuster Valentin a kolektiv

### Anotácia:

Tento manuál kardiológie predstavuje aktuálne kompendium diagnostiky a liečby širokého spektra pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami. Poskytuje užitočné klinické informácie všetkým, ktorí sa o pacientov so srdcovými chorobami starajú, a reaguje tak na požiadavku lekárov a študentov na stručnú, výstižnú a presnú príručku, ktorá by mohla byť použiteľná kdekoľvek – vo dne i v noci, teda vo chvíľach, keď nie je prístup k podrobnejším informáciám. Na vytvorení knihy sa podieľala väčšina odborníkov, ktorí prispeli do veľkej publikácie – 12. vydanie HURST'S the HEART. Manuál bol zásadne prepracovaný, vrátane dopĺňujúcich materiálov, ako je napríklad zobrazenie myokardu

a genetickej príčiny kardiovaskulárnych chorôb. Môže byť tiež použitý ako samostatný zdroj pre rýchle vyhľadávanie informácií týkajúcich sa vzniku, vývoja a liečby rôznych kardiovaskulárnych porúch. Dôležité informácie z ACC/AHA Clinical Practice Guidelines sú zahrnuté vo väčšine kapitol. Ďalej táto kniha obsahuje tabuľky a algoritmy, ktoré nie sú dostupné v texte veľkej knihy, čím poskytuje čitateľovi jednoduchú a prístupnú informáciu, potrebnú pre správnu a zodpovedajúcu liečbu.

**Hurstův manuál pro praxi, překlad dvanáctého vydání**  
17 x 24 cm | 800 strán  
978-80-247-3175-9  
jazyk český

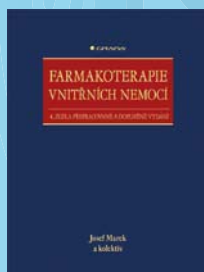


## MOZAIKA SLOVENSKEJ MEDICINY

Rozhovory s lekármi

### Anotácia:

Mozaika slovenskej medicíny je kniha rozhovorov s osobnosťami slovenského lekárstva. Autori publikácie sa pokúsili „vyliecť z bieleho pláštá“ šesťnásť osobností slovenskej medicíny a predstaviť ich nielen ako odborníkov, ale aj ako ľudí, ktorí žijú medzi nami a s nami. Rovnako bolo cieľom tejto knihy podporiť význam a spoločenský status vedy, výskumu, vzdelania a samozrejme samotnej medicíny. Pozornosť je venovaná osobnostiam pôsobiacim nielen doma, ale i v zahraničí, aj preto je publikácia dvojязыčná.



## FARMAKOTERAPIE VNITŘNÍCH NEMOCÍ

Marek Josef a kolektiv

Už štvrté, prepracované a doplnené vydanie mimoriadne úspešnej publikácie so všetkými potrebnými informáciami z farmakoterapie je určené pre lekárov všetkých odborností. Informácie v publikácii nájdú tiež farmaceuti, lekárnici a študenti. Rýchly vývoj nových liekov, liečebných postupov a rozvoj evidencie based medicine vyžadoval od početného kolektívu autorov pod vedením editora prof. MUDr. Josefa Marka, DrSc. veľké úsilie. Minulé vydania získali niekoľko významných ocenení odborných spoločností.

**4., zcela přepracované a doplněné vydání**

20 x 25 cm | 808 strán  
978-80-247-2639-7 | jazyk český

## ANATOMIE CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Rastislav Druga, Miloš Grim, Petr Dubový

### Anotácia:

Učebnica je určená najmä pre pregraduálne štúdium medicíny, ale môže byť užitočná aj pre študentov bakalárskych smerov ako aj pre osvieženie vedomostí pre postgraduálnych študentov neurovedných odborov a mladým neurológom. Popis centrálného nervového systému zachováva tradičný prístup a členenie – jednotlivé štruktúry sú popisované ako súčasť väčších celkov (miecha, mozgový kmeň, diencephalon, hemisféra).

Dôvodom tohto prístupu je skutočnosť, že neurologická diagnostika je vo väčšine prípadov typická a študent by sa mal

oboznámiť predovšetkým so stavbou a rozložením šedej a bielej hmoty jednotlivých častí CNS a používať tieto vedomosti pri interpretácii patologických zmien v rámci neurologickej diagnostiky. Významnou zložkou tohto textu sú údaje o spojoch jednotlivých štruktúr a etáží CNS (tzv. mozgové dráhy). Tieto údaje sa na mnohých miestach opierajú o výsledky dlhoročnej experimentálnej práce pracovníkov pražských anatomických ústavov, zameraných na štúdium štruktúr a spojov mozgového kmeňa, bazálnych ganglií a na organizáciu kôrových projekcií. Textovú časť dopĺňajú ilustrácie centrálného nervového systému.

### Galén

ISBN 9788072627066

Počet stran 219

Formát 195 x 280 mm, brožované, barevné

Vydání první, 2011

Poznámka Koedice GALÉN

– KAROLINUM; ISBN Karolinum 978-80-246-1895-1

# POZVÁNKA LEKOM SKI 2011

**19. marca 2011** sa v lyžiarskom areáli **Roháče - Spálená** pod záštitou Slovenskej lekárskej komory a RLK Žilina uskutočnia *celoslovenské lyžiarske preteky zdravotníkov v obrovskom slalome* pod názvom **LEKOM SKI 2011**.

Podmienkou účasti je zamestnanie v zdravotníctve a zaplatenie štartovného v sume 15,00 EUR pre členov a 20,00 EUR pre nečlenov SLK a zahraničných účastníkov. Zúčastniť pretekov sa môžu **všetci** pracovníci v zdravotníctve (aj nelekári).

## Program: sobota 19. 3. 2011:

o 7:30 h.	prezentácia na mieste konania
8:30 h.	zahájenie, prehliadka trate
9:30 h.	štart prvého predjazdca
13:00 h.	občerstvenie – obed v mieste konania
14.00 h. – 16:00 h.	voľné lyžovanie
18:00 h.	vyhodnotenie, záverečný raut

## Vekové kategórie:

Ženy:	do 40 a od 41 rokov
Muži:	do 40 rokov 41 – 50 rokov 51 – 60 rokov nad 61 rokov

## Rezervácia ubytovania je možná už vopred.

### Ubytovanie si rezervuje každý účastník sám!!!

- Koliba JOSU tel.: 043/53 95 133, 0907 854 401, mail: kolibajosu@kolibajosu.sk
- Penzión Pribiskô tel.: 0907 873 336, mail: penzion@penzionpribisko.sk, gejdos.s@stonline.sk
- Penzión Jantolák Miro tel.: 043/53 95 189, mail: miro.jantolak@stonline.sk
- Hotel TatraWest tel.: 043/53 95 210, 0907 873 334, fax: 043/53 95 117
- Hotel Primula tel.: 043/53 95 001, 0903 554 229, fax: 043/53 95 179
- Infocentrum Zuberec tel./fax: 043/5395 016, 043/5395 132
- Infocentrum tel.: 044/43 21 020

**PRIHLÁŠKY** posielajte na RLK Žilina, so sídlom Madačova 7, 034 01 Ružomberok, tel./fax: 044/43 21 020, e-mail: rlkzilina@ruzanet.sk.

V prihláške je potrebné uviesť: **MENO, PRESNÝ DÁTUM NARODENIA, PRACOVISKO**. Viac informácií o podujatí na RLK Žilina a v bulletine, ktorý rozpošleme na zdravotnícke zariadenia.

## PRVÍ TRAJA PRETEKÁRI V KAŽDEJ KATEGÓRII ZÍSKAJÚ VECNÉ CENY!

## PRIHLÁŠKA

na 5. ročník celoslovenských lyžiarskych pretekov v obrovskom slalome **LEKOM SKI 2011**

	Meno	Dát. narodenia	Pracovisko
1			
2			
3			

**záväzne sa prihlasujem na preteky**

**UPOZORNENIE:** Losovaní počítačovým systémom budú všetci záväzne prihlásení v príslušných vekových kategóriách.

## REGISTRATION FORM

for the 5<sup>th</sup> year of Slovak ski competition of health care professionals in giant slalom **LEKOM SKI 2011**

	Name	Date of birth	Place of work
1			
2			
3			

**binding registration for ski competition**

**NOTICE:** All registered will be drawn by means of computer system in individual age-categories.

- Predám očnú ambulanciu s.r.o. v Komárne  
MUDr. Mária Gubánová  
0915 306 663  
lguban@hotmail.com

- Dám do prenájmu v Piešťanoch zabehnutú ambulanciu všeobecného lekára pre dospelých na 10 a viac rokov. Bližšie informácie na tel.: 0949 250 506, 0948 90 77 37, stanislav.carsky@gmail.com

- **Ponuka práce:**  
Fakultná nemocnica Brno, **Interná hepatogastroenterologická klinika** Jihlavská 20, 625 00 Brno, prijme:

### 1 lekára/ku na oddelenie nefrológie a hemodialýzy (nástup možný ihneď)

#### Požiadavky:

- VŠ vzdelanie na LF
- zaradenie do špecializačnej prípravy v odbore nefrológie
- špecializovaná spôsobilosť v odbore vnútorného lekárstva, v odbore nefrológie alebo absolvovanie základného interného kmeňa – vítané

### 1 lekára/ku na JIP so zameraním na vnútorné lekárstvo/intenzívnu medicínu (nástup od 1. 3. 2011)

#### Požiadavky:

- VŠ vzdelanie na LF
- špecializovaná spôsobilosť v odbore vnútorného lekárstva alebo absolvovanie základného lekárstva, príp. absolvovanie základného interného kmeňa – vítané

**Kontaktná osoba:** zástupca prednostu kliniky pre LPP, doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc., tel.: 532 233 509, e-mail: zbořil@fnbrno.cz



Prvých traja výhercovia získajú knižné ceny!

	PRIVIEDOL	1. ČASŤ TAJNIČKY	STARÝ HOLANDSKÝ NÁZOV PRE LITER	CUDZIE ŽEN. MENO	NAZNÁŠAL	POMÔCKY: OXANA, OJODO, ANET, DUŠISLAV, AŠOT, RA, LITKE, TIK, ERZ, KAN	STANDARD TEMPLATE LIBRARY	1003 RÍM. ČÍSLICAMI	INŠTITÚT	TROPICKÝ STROM SO VZ. DREVOM	LAD (ANGL.)
KTO JE NA ČELE FAKULTY						ŽIALI					
ŽENSKÉ MENO						2. ČASŤ TAJNIČKY					
VINNÝ (KNIŽ.)						RUSKÝ MOREPLAVEC REAL BRAZÍLSKY (KÓD MENY)					
JE (ANGL.)			TIBETČINA (KÓD JAZYKA) SÍDLO V SUDÁNE			DVOJHLÁSKA MENO ZACHARIÁŠA				DRUH NÁBYTKU	TIBOR (DOM.)
ZN. ELEKT. SPOTREBIČOV				RUDA (NEM.) KRÁČA			VIRTUÁL STUDIO TECHNOLOGY PLŤ (ČES.)				
STARŠIE MUŽ. MENO									TITÁN (ZN.) STAROEGYPTSKÝ BOH SLNKA		
JAPONSKÁ RIEKA						3. ČASŤ TAJNIČKY					
NIESOL SA VZDUCHOM						RYLI PÔDU					

Správne odpovede z křížovky posielajte na adresu redakcie alebo na mail: [redakcia.medikom@gmail.com](mailto:redakcia.medikom@gmail.com)

Adresa redakcie:  
**MEDIKOM**  
 Slovenská lekárska komora  
 Dobšinského 12  
 811 05 Bratislava

S  
U  
D  
O  
K  
U

		3	5		2	8		
4				1				5
		6				3		
	2		7		8		1	
8			6		9			7
	3		1		5		9	
		1				2		
3				9				4
		9	4		3	1		

6			9		1			3
	5						4	
			2		4			
	2	1				8	3	
5				7				1
	6	9				7	2	
			7		9			
	4						6	
9			8		3			2

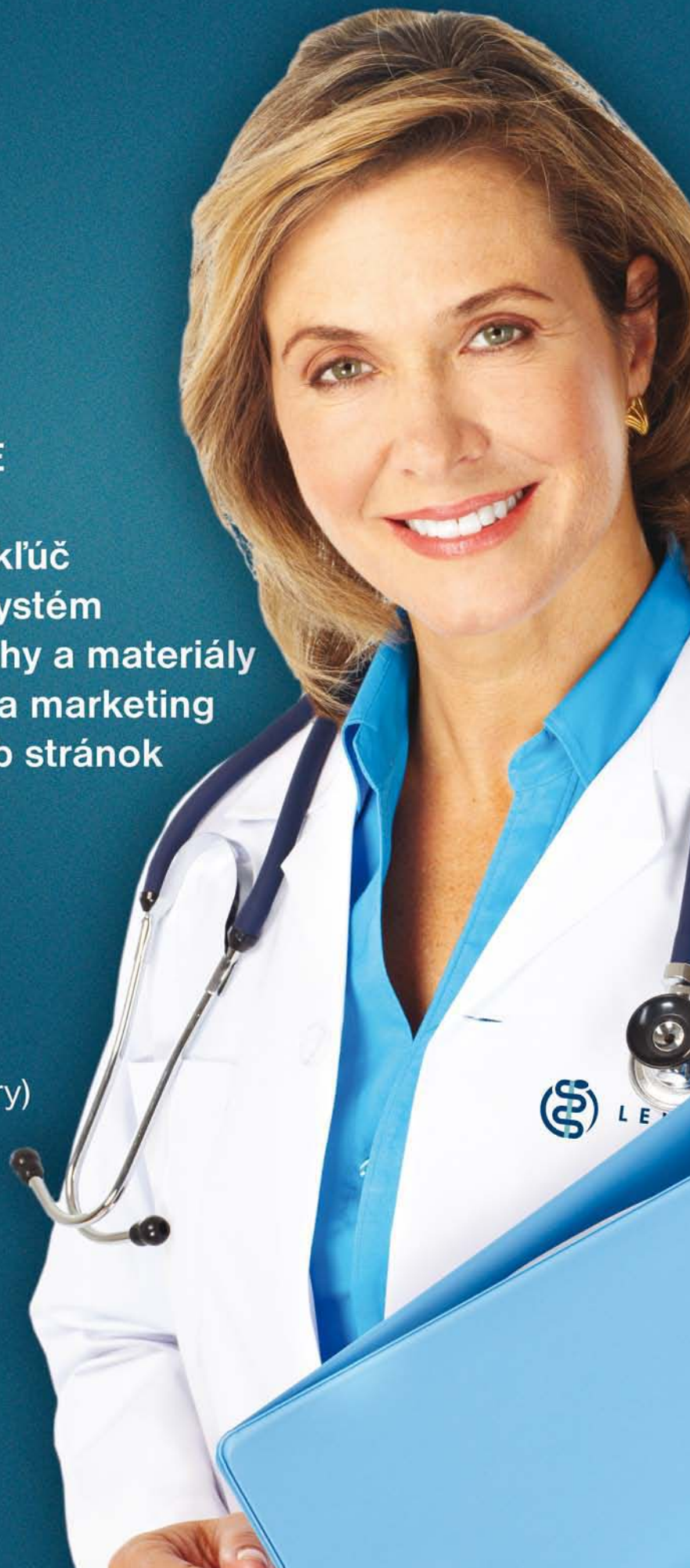


# LEKÁR

- Odborné semináre CME
- Kurzy a školenia
- Vzdelávacie aktivity na kľúč
- Interaktívny hlasovací systém
- Tlačoviny, grafické návrhy a materiály
- Telefonický monitoring a marketing
- Tvorba tematických web stránok

## novinka! e-shop

(štartujeme od apríla 2011  
ponukou zdravotníckej literatúry)



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

# INOVÁCIE V PREVENCIÍ KARDIOVASKULÁRNEHO RIZIKA

**EGITROMB**  
klopidogrel

NEOBSAHUJE  
LAKTÓZU\*



 **TORVAZIN**  
atorvastatin 10, 20, 40 mg

S PREBIOTICKÝM  
MALTODEXTRÍNOM\*\*



**VASOPENTOL HCT**  
(valsartan/HCT)

UNIKÁTNY  
VĎAKA LECITÍNU\*\*\*



**Skrátená informácia o lieku Egitromb 75 mg filmom obalené tablety.**

**Farmakoterapeutická skupina:** inhibitory agregácie trombocytov okrem heparínu.  
**ATC kód:** B01AC04. **Zloženie:** Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu. **Terapeutické indikácie:** prevencia aterosklerotických príhod u dospelých po infarkte myokardu, po ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením. Akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov, ktorí sa podrobili zavedeniu stentu po perkutánom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú liečbu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Egitromb sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg s jedlom alebo nalačno. **Akútny koronárny syndróm:** bez elevácie ST segmentu: liečba Egitrombom musí byť iniciovaná jednou počiatkovou nasycovacou dávkou 300 mg, s následným podávaním klopidogrelu v dávke 75 mg jedenkrát denne (v kombinácii s ASA od 75 mg do 325 mg denne). **Akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu:** Egitromb sa musí podávať ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U pacientov starších ako 75 rokov musí byť liečba klopidogrelom iniciovaná bez nasycovacej dávky. **Kontraindikácie:** Hypersenzitivita na klopidogrel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, ťažké poškodenie pečene, aktívne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemoragia. **Nežiaduce účinky:** Hematóm, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia, gastrická a duodenálna vred, gastritída, vracanie, nauzea, obštipácia, predĺžený čas krvácania, neutropénia, trombocytopenia, intrakraniálne krvácanie, parestézia, závrat, krvácanie oka, vyrážka, pruritus, krvácanie kože (purpura), hematózia. **Balenie:** 28 alebo 84 tabliet s obsahom 75 mg klopidogrelu v jednej tablete. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Posledná revízia textu:** Jún 2009. **Liek je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie. Informácia je určená pre odbornú verejnosť.**

**Skrátená informácia o lieku Torvazin 10 mg filmom obalené tablety, Torvazin 20 mg filmom obalené tablety a Torvazin 40 mg filmom obalené tablety.**

**Liečivo:** Každá tableta obsahuje 10 mg, 20 mg alebo 40 mg atorvastatínu. **Terapeutické indikácie:** Hypercholesterolemia: Torvazin je indikovaný so súčasne navrhovanou diétou na zníženie celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, apolipoproteínu B a triacylglycerolov u pacientov s primárnou hypercholesterolemiou vrátane familiárnej hypercholesterolemie (heterozygotná forma) alebo kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidemiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), pokiaľ diéta a iné nefarmakologické postupy nevedli k dostatočnému účinku. Torvazin je taktiež indikovaný na zníženie celkového cholesterolu a LDL cholesterolu u pacientov s homozgotnou familiárnou hypercholesterolemiou ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné. **Prevencia kardiovaskulárneho ochorenia:** u pacientov, u ktorých sa zistilo, že majú vysoké riziko vzniku prvej kardiovaskulárnej príhody, ako doplnok k úprave ďalších rizikových faktorov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Individuálne v závislosti od východiskových hodnôt LDL cholesterolu, cieľa liečby a odozvy pacienta. Obvyklá začiatková dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávkovania sa uskutočňuje s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne. Dávky vyššie ako 20 mg/deň sa u pacientov mladších ako 18 rokov nesledovali. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku, aktívne ochorenie pečene alebo neobjasnené pretrvávajúce zvýšenie sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice referenčných hodnôt, myopatia, gravidita, laktácia. **Liekové a iné interakcie:** Riziko myopatie počas liečby inhibítormi HMG CoA reductáz sa zvyšuje pri súčasnom podávaní cyklosporínu, fibrátov, makrolidových antibiotík vrátane erytromycínu, antimykotík azolového typu, inhibítorov HIV proteázy alebo niacínu, čo v zriedkavých prípadoch viedlo k rhabdomyolýze a zlyhaniu obličiek ako následok myoglobinúrie. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie očakávané nežiaduce účinky sú hlavne gastrointestinálne, vrátane obštipácie, flatulencie, dyspepsie a bolesti brucha, ktoré obvykle ustúpia pri pokračovaní v liečbe. Ďalšie nežiaduce účinky sú: alergické reakcie, nespavosť, bolesti hlavy, závraty, parestézie, vyrážky, pruritus, myalgia, artralgia, periférny edém, únava. **Balenie:** Torvazin 10 mg: 30 alebo 90 filmom obalených tabliet; Torvazin 20 mg: 30 alebo 90 filmom obalených tabliet; Torvazin 40 mg: 30 alebo 90 filmom obalených tabliet. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Maďarsko. **Posledná revízia textu:** September 2010. **Liek je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie. Určené pre odbornú verejnosť.**

**Skrátená informácia o lieku VASOPENTOL HCT 80/12,5 mg; VASOPENTOL HCT 160/12,5 mg; Vasopentol HCT 160/25 mg filmom obalené tablety.**

**Farmakoterapeutická skupina:** Antagonisty angiotenzínu II a diuretiká (valsartan a hydrochlorotiazid); ATC kód: C09DA03. **Zloženie:** Vasopentol HCT 80/12,5 mg obsahuje 80 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu; Vasopentol HCT 160/12,5 mg obsahuje 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu; Vasopentol HCT 160/25 mg obsahuje 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu. **Terapeutické indikácie:** Hypertenzia: Vasopentol HCT 80/12,5 mg (fixná kombinácia dávok: 80 mg valsartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu) je indikovaný u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný valsartanom alebo hydrochlorotiazidom v monoterapii. Vasopentol HCT 160/12,5 mg (fixná kombinácia dávok: 160 mg valsartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu) a Vasopentol HCT 160/25 mg (fixná kombinácia dávok: 160 mg valsartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) je indikovaný u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný valsartanom v monoterapii. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Vasopentol HCT 80/12,5 mg: Odporúčaná dávka je jedna filmom obalená tableta denne (80 mg valsartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu). Vasopentol HCT 160/12,5 mg: Odporúčaná dávka je jedna filmom obalená tableta denne (160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu). Liečba má vždy začať s nižšou dávkou valsartan 160/hydrochlorotiazid 12,5 mg a pokračovať najmenej 4-8 týždňov pred začatím liečby s dávkou lieku Vasopentol HCT 160/25 mg. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na valsartan, hydrochlorotiazid, iné sulfónamidové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, ťažká porucha funkcie pečene, biliárna chrtóza a cholestáza, ťažká porucha funkcie obličiek (klirens kreatinínu < 30 ml/min), anúria a pacienti podstupujúci dialýzu, 2. a 3. trimester gravidity, refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia. **Nežiaduce účinky:** Únava, nazofaryngitída, hnačka, bolesť na hrudníku, hypotenzia, závraty, kašeľ, poruchy videnia, nauzea, infekcie močovej a dýchacej sústavy, hypokaliémia, hyponatriémia, artritída, tinitus, potenie, myalgia. **Balenie:** 28 tabliet s obsahom 80 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu alebo 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu alebo 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu v jednej tablete. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Posledná revízia textu:** November 2009. **Liek je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie.**

Literatúra

\* SPC (súhrn charakteristických vlastností) lieku Egitromb, posledná revízia textu: jún 2009

\*\* SPC (súhrn charakteristických vlastností) lieku Torvazin, posledná revízia textu: september 2010

\*\*\* SPC lieku Vasopentol HCT, posledná revízia textu: november 2009

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.

Apollo BC-II, blok E, Prievozská 4/D, 821 09 Bratislava  
tel.: +421 232409453, fax: +421 2 32144900  
e-mail: sekretariat@egis.sk, http://www.egis.sk

ADTOR1010SK, Foto: shutterstock

