



E D U K A F A R M

medinews

1/2014

ČASOPIS PRE LEKÁROV

NOVÉ ANTIKOAGULANCIÁ A ICH VÝZNAM
U PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ
A RIZIKOM CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY

POSTAVENIE ANTIBIOTÍK V LIEČBE
RESPIRAČNÝCH INFEKCIÍ

LIEČBA CHOCHP, NOVÉ ÚČINNÉ LÁTKY,
NOVÉ LIEČEBNÉ POSTUPY

TYPICKY MUŽSKÁ PROBLEMATIKA:
BENÍGNA HYPERPLÁZIA PROSTATY
A EREKTLNÁ DYSFUNKCIA

VYSOKODÁVKOVANÝ PARENTERÁLNE PODÁVANÝ
ASKORBÁT ZVYŠUJE CHEMOSENZITIVITU
KARCINÓMU OVÁRIA A REDUKUJE TOXICITU
CHEMOTERAPIE

PREVENCIA SKELETÁLNYCH KOMPLIKÁCIÍ
V PROTINÁDOROVEJ LIEČBE S VYUŽITÍM
BIOLOGICKEJ LIEČBY

AKNÉ – ETIOPATOGENÉZA, DIAGNOSTIKA, LIEČBA

BEZPEČNÁ MEDICÍNA V PRAXI
NEUROLÓGA – KAZUISTIKY



12



**VITAMÍN C –
ODBORNÍCI
Z RÔZNYCH
KONTINENTOV
SA ZHODUJÚ
V JEHO
ONKOLOGICKOM
POTENCIÁLI**

28



**SCLEROSIS
MULTIPLEX –
NOVÉ ASPEKTY
V DIAGNOSTIKE
A LIEČBE**

35



**NOVÉ RIEŠENIE
ALERGICKEJ
RINITÍDY**

54



**LIEČBA
DRÁŽDIVÉHO
ČREVA**

Odborná redakcia mediNEWS: Odbornú časť spracováva:

PharmDr. Vladimír Végh
PharmDr. Lucie Kotlářová
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

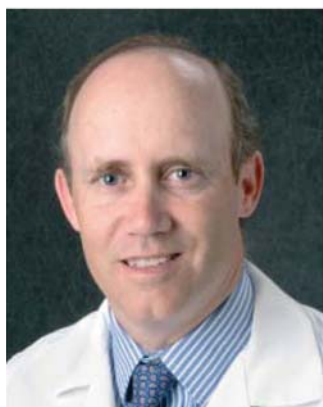
Edukafarm s.r.o.
tel.: +421 2 44 630 400
fax: +421 2 44 630 401
e-mail: edukafarm@edukafarm.sk

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

VITAMÍN C – ODBORNÍCI Z RÔZNYCH KONTINENTOV SA ZHODUJÚ V JEHO ONKOLOGICKOM POTENCIÁLI

PharmDr. Lucie Kotlářová, Edukafarm, Praha

Infúzna terapia vysokodávkovaným vitamínom C (IVC) dokáže nasmerovať nádorové bunky k apoptóze a zároveň chrániť tie zdravé. Vďaka pokroku, ktorý prináša do liečby onkologických ochorení, vyvoláva rastúci záujem vo svete aj u nás. Na otázky súvisiace s touto terapiou odpovedajú odborníci, ktorí majú s ňou dlhodobé skúsenosti: Prof. MUDr. Joseph J. Cullen (JC) z University of Iowa Cancer Center (USA), MUDr. Jeanne A. Drisko (JD) z University of Kansas Cancer Research Institute (USA), MUDr. Marta Holíková (MH) zo Safe Treatment Medical Center ČR a PharmDr. Zdeněk Procházka (ZP) zo spoločnosti Edukafarm.



AKÝM MECHANIZMOM PÔSOBÍ IVC NA NÁDOROVÉ BUNKY?

JC: Podstatou terapie IVC je duálna farmakodynamika vitamínu C. Kým v prostredí zdravých buniek askorbát funguje ako „zametač“ reaktívnych zlúčenín kyslíka, t.j. antioxidantne, keď s nimi reaguje za vzniku neškodných produktov, ak sa ocitne v prostredí so zvýšenou koncentráciou iontov železa a acidózy, typickým práve a len pre nádorovú bunku, pôsobí opačne – prooxidatívne, keď vzniknutý peroxid vodíka prenikne do bunky a zničí ju. V tejto súvislosti možno askorbát chápať ako pro-drug peroxidu vodíka.

Protinádorový mechanizmus zahŕňa celý komplex účinkov, ktorými je askorbát schopný inhibovať rast a proliferáciu nádorových buniek. Ide hlavne o jeho vplyv na angiogéniu a vaskularizáciu nádoru prostredníctvom VEGF. Ďalšie mechanizmy sú z oblasti imunológie, a to konkrétne vplyv na hladinu cytokínu IL-6, na zvýšenie expresie MHC class I a na zvýšenie expresie Fas receptorov. Tiež na úrovni molekulárnej biológie sa uskutočnil výskum zaoberajúci sa mechanizmami apoptózy spôsobenej askorbátom. Tu je literárne doložené pôsobenie askorbátu na p38 MAP kináze dependentnej up regulácie transferínových receptorov a down regulácie 14-3-3a, pričom obe tieto cesty vedú k bunkovej smrti nádoru pôsobením na aktivitu pro-kaspáz a kaspáz.

PREČO VITAMÍN C APLIKOVAŤ INFÚZNOU CESTOU, NESTAČÍ TABLETKA „CÉČKA“ DENNE?

ZP: Transportná kapacita ľudského čreva je striktno obmedzená. Takže pri perorálnom podaní možno dosiahnuť len nízku koncentráciu vitamínu C v krvi. Tá postačuje na zabezpečenie bežných, nie však preventívnych a liečivých účinkov askorbátu – protiinfekčných, protizápalových a protinádorových. Na ich dosiahnutie treba vytvoriť v krvi niekoľkonásobne vyššiu koncentráciu, čo je možné len pri intravenóznom podaní. Na to je určený registrovaný liečivý prípravok obsahujúci koncentrát vitamí-

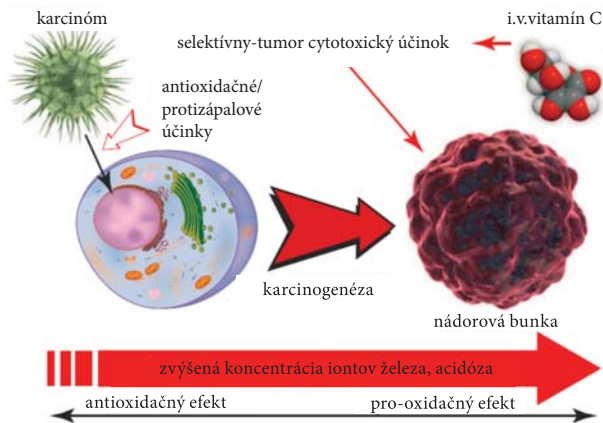
nu C vyrobený špeciálnou technológiou, ktorá zaručuje, že prípravok je pH neutrálny a bez obsahu konzervantov. Tieto podmienky nespĺňajú injekcie vitamínu C, pretože obsahujú konzervanty, a nie sú pH neutrálne. Nesmieťe totiž zamieňať lieky obsahujúce vitamín C pre infúziu a injekčnú formu.

MÁ ZMYSEL ÍŠŤ NA INFÚZIU VITAMÍNU C Z PREVENTÍVNYCH DÔVODOV?

ZP: Áno, dávka 0,1 g/kg telesnej hmotnosti, reprezentovaná zhruba jednou 7,5 gramovou infúziou, sa podáva pre svoje antioxidantné účinky, keď vitamín C funguje ako spomínaný zametač reaktívnych zlúčenín kyslíka, ktoré spôsobujú oxidatívny stres. Ten oslabuje imunitný systém, vytvára priaznivé podmienky pre vznik chronického zápalového procesu, prípadne spôsobuje predovšetkým recidivujúce infekcie, alergie, artritídy, aterosklerózu a nádorové ochorenie. Napríklad na jeseň a na jar je ideálne aplikovať jednu infúziu týždenne počas jedného mesiaca. Zlepší sa tak nielen antioxidantná kapacita, ale aj kondícia imunity aj psychická kondícia, pretože vitamín C v prvom rade absorbujú bunky imunitného a nervového systému.

AMERICKÝ NATIONAL CANCER INSTITUTE VYSOKODÁVKOVANÝ VITAMÍN C ODPORUČA – MÔŽETE SPOMENÚŤ JEHO AKTUÁLNE VYHLÁSENIE?

JC: Hovorí sa v ňom, že vitamín C je základným nutrientom, ktorého antioxidantnú podstatu poznáme. Ďalej sa uvádza, že štúdie preukázali, že vysoká dávka vitamínu C má prooxidatívne vlastnosti a znižuje proliferáciu bunkových línii karcinómu prostaty, pankreasu, hrubého čreva, hepatocytov, mezoteliómu a neuroblastómu a v neposlednom rade konštatuje, že štúdie s terapiou IVC u onkologických pacientov preukazujú zlepšenie kvality života a zníženie nežiaducich účinkov protinádorovej liečby a IVC sa v klinických štúdiách všeobecne veľmi dobre znášal. Spomínané skutočnosti vynikajú vo svetle záverov Svetového onkologického fóra 2012, kto-



ré konštatujú, že výsledky štandardnej protinádorovej liečby sú zvlášť pri nových chemoterapeutikách a cieľenej biologickej terapii veľmi neuspokojivé, lebo nie sú dost bezpečné a prinášajú vyššie riziko toxickej smrti.

PREČO TEDA NIEKTORÍ ČESKÍ, ALE AJ SLOVENSKÍ ONKOLÓGOVIA ODMIETAJÚ IVC ODPORÚČAŤ?

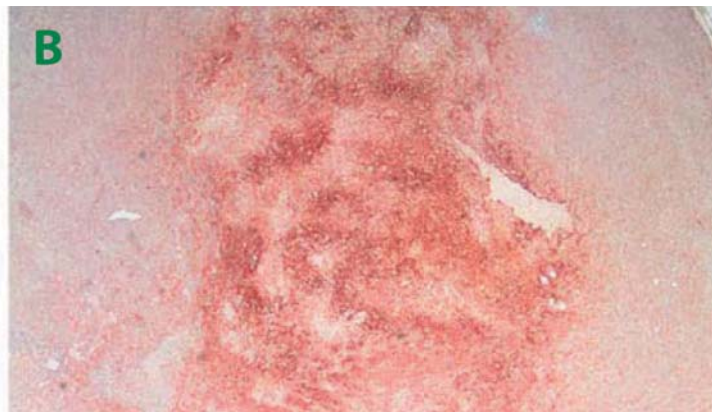
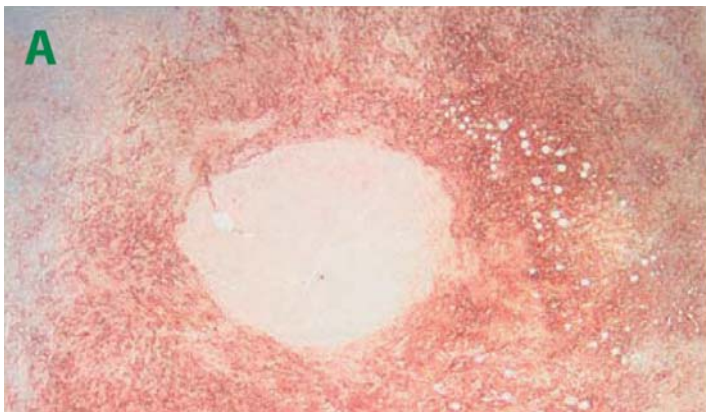
JC: V USA bola situácia podobná, ale čím ďalej viac onkológov mení názor, pretože z výsledkov posledných štúdií možno vyvodíť dôkaz vysokej bezpečnosti IVC a jeho silný protinádorový potenciál. Napríklad chorí s karcinómom pankreasu, u ktorých sa udáva medián prežitia 6 mesiacov, sú v jednej z aktuálnych štúdií s IVC vo veľmi dobrej kondícii a prežívajú už 25. mesiac. Vzhľadom na tieto výsledky onkológovia na univerzitách v USA zaradili infúzny vitamín C do protinádorovej terapie, aj keď pred niekoľkými rokmi bol ich postoj veľmi skeptický až odmietavý.

SÚ K DISPOZÍCII SKÚSENOSTI NIEKTORÉHO KLINICKÉHO PRACOVISKA S VEĽKÝM SÚBOROM ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV LIEČENÝCH VYSOKO-DÁVKOVANÝM VITAMÍNOM C?

JC: Áno, napríklad v júni 2013 publikovala svoje skúsenosti americká Riordan Clinic. Išlo o 1 000 pacientov s karcinómom prsníka, prostaty, pľúc, obličiek, pankreasu, kože, krvi, močového mechúra a kostí. Podľa záverov tejto práce sa u všetkých chorých dosiahli výsledky zodpovedajúce schopnosti vitamínu C viesť nádorové bunky k zániku, potlačiť ich rozmnožovanie, pôsobiť proti metastázam a redukovať zápalové parametre.

Obrázok:

Askorbát zvyšuje enkapsuláciu tumoru zvýšením syntézy kolagénu typu IV; (A) skorbutické nádorové tkanivo, (B) askorbátom suplementované nádorové tkanivo



AKO SI VYSVETĽUJETE SÚČASNÝ ZÁUJEM O IVC?

ZP: Zlom priniesli roky 2004 – 2008, keď sa pri skúmaní farmakokinetiky vitamínu C ukázalo, že pôsobí selektívne tumor-cytotoxicky, len ak sa podáva intravenózne vo vysokých dávkach. Tým sa vysvetlila „malá historická záhada“. Cameron a Pauling totiž skúsili podávať vitamín C onkologickým chorým v terminálnom štádiu, ktorí prežívali dlhšie a s lepšou kvalitou života, už pred asi 40. rokmi, čo podnietilo Dr. Moertela z americkej Mayo Clinic k zorganizovaniu štúdií, ktoré však predchádzajúce sľubné výsledky nepotvrdili. Nikomu vtedy nezišlo na um, že rozdiel zapríčinil spôsob podania, keď Cameron s Paulingom dostávali liek do tela pacientov intravenózne, kým na Mayo Clinic len perorálne. Vysvetlením onej „záhady“ sa začala renesancia záujmu o IVC, ktorá vyústila v zorganizovanie mnohých klinických štúdií.

PREDNÁVANOM BOLA, PÁN PROFESOR, PUBLIKOVANÁ VAŠA ŠTÚDIA PREUKAZUJÚCA VZÁJOMNÚ SYNERGIU IVC A RÁDIOTERAPIU...

JC: V našom výskume sa preukázala synergia medzi podávaním farmakologického vitamínu C a rádioterapiou. Výskum stále prebieha, rovnako aj klinické štúdie, ale už teraz môžeme povedať, že vitamín C zvyšuje citlivosť nádorového tkaniva na žiarenie. Praktickým výsledkom tohto faktu je možné znížiť radiačnú dávku na dosiahnutie rovnakého účinku na nádorové tkanivo. Dr. Moser opísal veľmi detailne danú problematiku vo svojej odbornej práci publikovanej tento rok (Moser CJ, Rawal M, Wagner BA et al.: Pharmacological ascorbate and ionizing radiation (IR) increase labile iron in pancreatic cancer. Redox Biology 2014; 2: 22-27).

KEDY JE VHDNÉ NASADIŤ IVC?

JD: Infúzny vitamín C pôsobí najlepšie v raných štádiách rakoviny pri použití v kombinácii s chemoterapiou alebo rádioterapiou. U onkologických pacientov v pokročilom štádiu ochorenia aplikácia infúzneho vitamínu C zlepšuje prognózu prežitia a kvalitu života. Ako experti z Kansas University Medical Center, tak i ďalší spolupracovníci onkológovia odporúčajú podávať infúzny vitamín C v ten istý deň ako chemoterapiu alebo rádioterapiu.

S AKOU CHEMOTERAPIOU BY SA IVC NEMAL KOMBINOVAŤ?

JD: Onkológovia z Kansaskej a Iowskej univerzity nezistili žiadne nežiaduce interakcie podávania IVC s akoukoľvek chemoterapiou, s výnimkou methotrexátu, kde sa kombinácia neodporúča. Infúzny vitamín C znižuje nežiaduce účinky chemoterapie a zvyšuje kvalitu života onkologických pa-



ODBORNÉ ODPORÚČANIE

cientov. Vyplýva to z vyššie uvedeného mechanizmu účinku a našich skúseností. K rovnakému záveru dospel aj náš NCI.

MÔŽE IVC PREKYSLIŤ ORGANIZMUS A NARUŠIŤ CHEMOTERAPIU?

ZP: Ako sme už uviedli, použitím infúzneho vitamínu C súčasne s chemoterapiou alebo rádioterapiou sa neznižuje účinnosť tejto liečby, avšak znižuje sa jej nežiaduce účinky! Prekyslenie nie je možné, pretože roztok infúzie je nastavený titráciou bikarbonátom sodným na pH 6-7, takže je neutrálny a neobsahuje konzervanty.

AKO VYZERÁ TERAPEUTICKÝ PROTOKOL IVC, PODĽA KTORÉHO POSTUPUJETE?

JD: Začíname dávkou 15 g 2-krát týždenne. Pri dobrej tolerancii liečby dávku zvyšujeme tak, že sa z týždňa na týždeň zvyšuje vždy o 15 g až na 1,0 g/kg telesnej hmotnosti. Dávka 1,0 g/kg sa aplikuje 2-krát týždenne počas 3 mesiacov, následne sa uskutoční revízia zdravotného stavu. V čase remisie sa pokračuje v dávkovacej schéme 1-krát týždenne 0,1-1,0 g/kg telesnej hmotnosti. Asi po roku liečby možno znížiť frekvenciu podávania na 1 dávku za 14 dní alebo mesiac, podľa posúdenia lekára. V podávaní IVC pokračujeme aj počas podávania chemoterapie. V týchto dňoch, keď sa infúzia neaplikuje, podávame aj perorálny vitamín C v nízkej dennej dávke 3-krát 250 mg. Podmienkou pre nasadenie takéhoto terapeutického protokolu je zachovaná funkcia obličiek.

AKO MOŽNO SPOZNAŤ, ŽE TERAPIA IVC JE VHODNÁ PRE DANÝ TYP NÁDORU?

JD: Každý jedinec reaguje individuálne, a nie je možné stopercentne predpovedať, ako budú rôzne typy nádorov reagovať, čo platí pre akúkoľvek liečbu. Avšak rozhodujúcim medzníkom je obvykle pozitronová emisná tomografia (PET scan). V prípade, keď je PET scan pozitívny, nádor tzv. svieti, potom reaguje na infúzny vitamín C veľmi dobre. Ak je PET scan negatívny, ale v organizme je preukázaný aktívny nádor, vitamín C býva menej účinný.

KDE MOŽNO TERAPIU IVC V STAROSTLIVOSTI O ONKOLOGICKÉHO PACIENTA ZARADIŤ? AKÝ MÁ PODĽA VÁŠHO NÁZORU CELKOVÝ VÝZNAM?

MH: Infúzna vysoká dávka vitamínu C sa okrem spomenutého terapeutického nasadenia používa v onkológii tiež ako súčasť nutričnej liečby (parenterálnej výživy), pretože nádorové bujnenie a onkologická terapia preukázateľne vedú k deficitným koncentráciám vitamínu C v organizme. V štúdiách sa uvádza, že tento deficit sa často blíži k úrovni skorbutu. V takom prípade sú ohrozené imunitné funkcie, organizmus je zahltený oxidatívnym stresom, ktorý je živnou pôdou pre chronicky zápalové reakcie. Kvôli deficitu vitamínu C môže tiež zle fungovať metabolizmus, cievny a nervový systém, čo sa v rámci chemoterapie a rádioterapie prejavuje nežiaducimi účinkami. Patrí sem najmä nevoľnosť, vracanie, žalúdočné a črevné ťažkosti, únava, slabosť, vyčerpanie, anémia, depresia, dyslipidémia, znížená odolnosť voči infekciám, zlé hojenie rán, znížená pevnosť ciev a ďalšie. Avšak vysoká dávka vitamínu C promptne koriguje deficitnú hladinu vitamínu C v krvnej plazme a udržiava spomenuté funkcie na potrebnej úrovni, čo vedie ku zníženiu výskytu nežiaducich účinkov a zvýšeniu kvality života.

NEDÁVNO STE NA TLAČOVEJ KONFERENCII SO SVOJIMI KOLEGAMI PREZENTOVALI SVOJE SKÚSENOSTI. MÔŽETE UVIEŠŤ JEDEN REPREZENTATÍVNY PRÍKLAD?

MH: Spomenula by som pacienta s inoperabilným nádorom pľúc, u ktorého po zaradení infúzie vitamínu C sa na kontrolnom zobrazovacom vyšetrení konštatovalo, že nie sú viditeľné metastázy, ktoré opísal hrudný chirurg pri operácii. Tento nález objektívne dokladá protinádorový účinok vitamínu C, lebo iná terapia sa nemohla chorému poskytovať. Treba dodať, že tento prípad dokazuje bežná prax mnohých ďalších kolegov.

ZAUJALA VÁS V POSLEDNOM ČASE NEJAKÁ AKTUÁLNA ŠTÚDIA? MÔŽEME SA AJ U NÁS TEŠIŤ NA REALIZÁCIU VEĽKEJ ŠTÚDIE S IVC?

ZP: Štúdií s vitamínom C vychádza stále veľké množstvo, preto nemusíme bojovať s nedostatkom informácií. V podstate sa delia na dve kategórie. Jeden typ štúdií publikovaných v poslednej dobe preukazuje stále sa prehĺbujúci deficit vitamínu C u chronicky chorých pacientov, v USA sa začína objavovať aj u detí. Treba dodať, že tento typ štúdie preukazuje, že subklinický deficit askorbátu, resp. znížený oxidačno-redukčný potenciál má rozhodujúcu úlohu pri vzniku a priebehu malignít, kardiovaskulárnych chorôb, diabetu mellitu, reumatoidnej artritídy, asthma bronchiale a chronických črevných zápalov.

Druhý typ sa zameriava na farmakologické využitie vitamínu C pri týchto nozologických jednotkách. S ohľadom na onkologické zameranie tohto rozhovoru je zaujímavý vplyv vitamínu C na karcinóm pankreasu, prsníka, neuroblastóm a ďalšie. Najnovšia štúdia publikovaná pred dvomi týždňami je zameraná na kombináciu rádioterapie a vitamínu C, keď vitamín C zvyšuje množstvo labilného železa, ktoré prispieva k zvýšenej citlivosti nádorového tkaniva proti žiareniu.

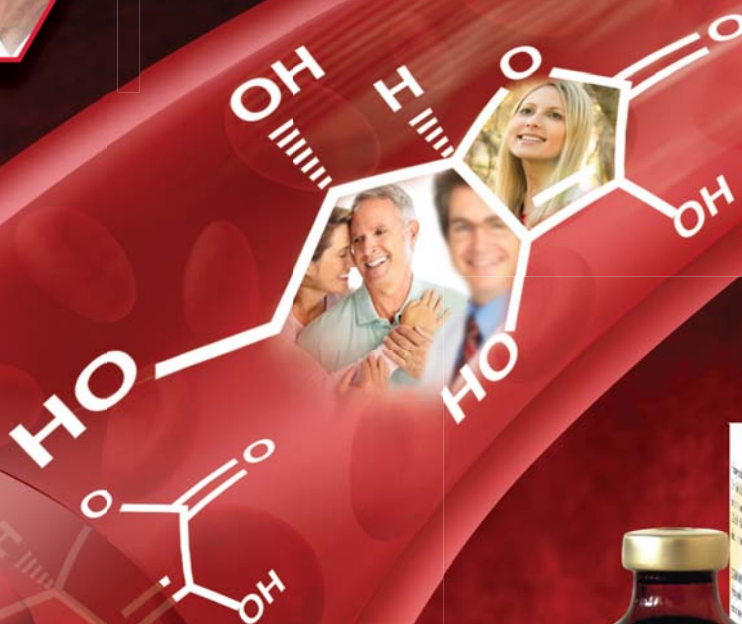
A na čo sa môžeme tešiť? Sme radi, že česko-slovenská-americká spolupráca je na vysokej úrovni, a preto dnes prebieha finalizácia realizácie druhej fázy klinického hodnotenia využívajúceho kombináciu vysokej dávky vitamínu C s gemcitabínom u pacientov s karcinómom pankreasu.

Avšak skutočnosť, že sa realizujú mnohé štúdie, vôbec nebráni komplementárnemu nasadzovaniu IVC v rámci protinádorovej terapie, čo potvrdzuje prax na univerzitných onkologických klinikách v USA. Máme dostatok informácií, z ktorých vyplýva jasné preukázanie jej bezpečnosti na báze medicíny založenej na dôkazoch v podobe znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky, kazuistik a štúdií fázy I. Okrem toho sa možno pri aplikácii IVC opierať o terapeutický protokol Kansas Univerzity Medical Center, ktorý má spoločnosť Edukafarm k dispozícii. S prihliadnutím na to, čo terapia IVC prináša onkologickému pacientovi a čo sme tu už uviedli, nie je dôvod vyčkávať na jej široké uplatnenie.



Vitamin C-Injektopas® 7,5 g

Infúzna terapia vitamínom C



Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Vitamin C-Injektopas 7,5 g. **Zloženie:** Acidum ascorbicum 7,5 g/50 ml roztoku na infúziu. 1 ml roztoku na infúziu obsahuje 150 mg kyseliny askorbovej. **Lieková forma:** Infúzny roztok. **Indikácie:** Na liečbu nedostatku vitamínu C alebo jeho zvýšenej potreby, ktorú nie je možné dostatočne zabezpečiť príjmom potravy. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Na intravenózne použitie. **Dávkovanie u detí:** V priemere 170 mg/m²/24 hodín. **Dávkovanie u dospelých:** Hypovitaminóza s prejavmi skorbutu: 1000 mg/deň. Suplementácia vitamínu C pri parenterálnej výžive: 500 mg/deň. Poruchy prekrvenia: 500 mg/deň. Fyzická a psychická záťaž: 250-500 mg/deň. Postraumatické stavy: 500-1000 mg/deň. Anemické stavy: 500 mg/deň. Podporná liečba pri virózach a chorobách z prechladnutia: 1000 mg/deň. Periférna intravenózna infúzia (trvanie približne 20 minút) lieku Vitamin C-Injektopas 7,5 g (približne 100 mg/kg telesnej hmotnosti) po rozriedení 50 ml roztoku so 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 50 ml vody na injekciu, môže udržať plazmatické hladiny askorbátu na suprafyziologických až normálnych fyziologických hladinách 4 hodiny (až do 6 hodín). **Kontraindikácie:** Vitamin C-Injektopas 7,5 g sa nesmie používať u pacientov s ochorením alebo predispozíciou na obličkové kamene alebo u pacientov s obličkovou nedostačitosťou, alebo pri ochorení s akumuláciou železa (talasémia, hemochromatóza, sideroplastická anémia). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Intravenózna injekcia vysokých dávok lieku Vitamin C-Injektopas 7,5 g môže spôsobiť akútne renálne zlyhanie v dôsledku obličkových kameňov s precipitácie kalcium-oxalátových kryštálov v obličkách. Pacienti s erytrocytovým nedostatkom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy mali v ojedinelých prípadoch skúsenosť s hemolýzou pri vysokých dávkach vitamínu C (4 g za deň). Prekročeniu dennej dávky 100 až 500 mg kyseliny askorbovej sa preto treba vyvarovať. 1 liekovka s 50 ml roztoku na injekciu obsahuje 42,3 mmol (972 mg) sodíka. Je to potrebné vziať do úvahy u pacientov s diétou s nízkym obsahom soli. **Liekové a iné interakcie:** Kyselina askorbová môže interferovať s antiokagulanciami. Súbežný príjem perorálne užíwanej kyseliny askorbovej ovplyvňuje plazmatickú koncentráciu flufenazínu a pri súbežnom užívaní kyseliny askorbovej a kyseliny acetylsalicylovej sa zmenil ich renálny klírens. Vysoké dávky kyseliny askorbovej sa majú podávať s odstupom po chemoterapii (v závislosti od počasu

chemoterapeutického lieku, 1-3 dni neskôr). **Informácia pre diabetikov:** Parenterálne podávanie kyseliny askorbovej môže interferovať s niektorými redox-citlivými krvnými testami na stanovenie glukózy, ktoré sa používajú u diabetikov. **Gravidita a laktácia:** Denná dávka 100 až 500 mg kyseliny askorbovej sa nemá prekročiť počas gravidity alebo laktácie. Kyselina askorbová sa vylučuje do materského mlieka a prestupuje placentárnu bariéru. **Nežiaduce účinky:** Kyselina askorbová je vo všeobecnosti dobre tolerovaná. Nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť pri podávaní vysokých dávok (viac ako 1g/deň) alebo u rizikových skupín pacientov. Môže sa vyskytnúť hnačka, abdominálna distenzia, flatulencia, prechodná kolika, nepokoj, úzkosť, zhoršený spánok. U predisponovaných pacientov alebo pri vysokých dávkach môže dôjsť k tvorbe močových kameňov. Pri súčasnom podávaní spolu so sulfónamidmi môže dôjsť pri vysokých dávkach k zvýšeniu kryštalúrie. Zvýšené vylučovanie oxalátov močom vyvoláva niekedy pocit pálenia pri močení. U pacientov s deficienciou glukózo-6-fosfátdehydrogenázy a pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou môže podanie kyseliny askorbovej vyvolať hemolýzu. U predisponovaných osôb môže dôjsť k urýchleniu vzniku akútnej artritídy. **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:** U alergických osôb môžu vzniknúť kožné reakcie až astmatický záchvat. U novorodencov, ktorých matky užívali vysoké dávky vitamínu C, sa môžu vyskytnúť prejavy skorbutu alebo syndróm vysadenia. Podobný prejav skorbutu sa môže vyskytnúť u ľudí, ktorí náhle prestali užívať vysoké dávky kyseliny askorbovej. Pri akútnych infekciách sa podanie lieku Vitamin C-Injektopas 7,5 g veľmi zriedkavo spájalo so zimnicou a zvýšenou teplotou. **Uchovávanie:** Uchovávať pri teplote do 25 °C, v pôvodnom obale. Chrániť pred svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** PASCOE Pharmazeutische Präparate GmbH, Giessen, Nemecko. **Dátum revízie textu:** September 2012. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.** Určené pre odbornú verejnosť. **Pre viac informácií pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku.**

Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii: inPHARM, s.r.o., Trnavská cesta 82/A, 82 101 Bratislava, tel.: +421 2 44 630 402, e-mail: inpharm@inpharm.sk, www.inpharm.sk

NOVÉ ANTIKOAGULANCIÁ A ICH VÝZNAM U PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ A RIZIKOM CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY

Doc. MUDr. Ján Kmec, PhD.

Kardiocentrum FNSP J.A. Reimana Prešov, FZO PU, Prešov

Fibrilácia predsiení je najrozšírenejšou srdcovou arytmiou, ktorá súvisí s 5-násobným zvýšením rizika mozgovej príhody. Zhodnotenie rizika tromboembolizmu oproti riziku krvácania pri antitrombotickej liečbe je v praxi kritickým krokom, ktorý je založený na rizikových stratifikačných schémach. Limitácie warfarínu vyzývajú k zavedeniu nových orálnych antikoagulancií, ktoré sú v súčasnej dobe zamerané na inhibíciu trombínu (dabigatran etexilát) a faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Z hľadiska primárneho endpointu (mozgová príhoda alebo systémová embolizácia) všetky štyri nové orálne antikoagulanciá ukázali noninferioritu v porovnaní s warfarínom, ale hladina významnosti pre superioritu bola dosiahnutá len pri apixabane a dabigatrane v dávke 2 x 150 mg. Z bezpečnostného hľadiska všetky nové antikoagulanciá signifikantne znižovali incidenciu hemoragickej mozgovej príhody a intrakraniálnej hemorágie. Superioritu vo výskyte závažných krvácaní oproti warfarínu potvrdili jedine apixaban a dabigatran 110 mg.

ÚVOD

Fibrilácia predsiení (FP) je najrozšírenejšou srdcovou arytmiou¹. Jej prevalencia vo všeobecnej populácii v krajinách rozvinutého sveta je približne 1,5 – 2 % a zvyšuje sa na 17,8 % u jedincov starších ako 85 rokov. Arytmia ja združená s 5-násobným zvýšením rizika mozgovej príhody (MP), 3-násobnou zvýšenou incidenciou kongestívneho srdcového zlyhávania (SZ) a s vyššou mortalitou (u neliečených pacientov je 30-dňová mortalita 24 %)^{1,2,3}. MP združené s FP majú vysokú rekurenciu a najhoršie prežívanie. Rozhodnutie o užívaní antitrombotík v prevencii MP u pacientov s FP vyžaduje posúdenie individuálneho rizika pacienta pre MP s pravdepodobnosťou krvácania pri antitrombotickej liečbe. Zhodnotenie tohto rizika je v praxi kritickým krokom, ktorý je založený na rizikových stratifikačných schémach. Jednoduchou stratifikačnou schémou pre zhodnotenie rizika MP u pacientov s FP je CHADS₂ skóre (tabuľka 1); rozšírenou schémou je CHA₂DS₂-VASc skóre (tabuľka 1), ktorá zahŕňa prídavné rizikové faktory, vrátane veku od 65 do 74 rokov a vaskulárne ochorenie. Pre stratifikáciu rizika krvácania u antikoagulovaných pacientov Európska kardiologická spoločnosť (EKS) odporúča používanie HAS-BLED skóre (tabuľka 1). Zvýšené HAS-BLED skóre dobre koreluje s rizikom krvácania⁴.

ANTIKOAGULANCIÁ

Až donedávna boli k dispozícii ako orálne aktívne antikoagulanciá len antagonisti vitamínu K (AVK)⁵. AVK sú vysoko efektívne u pacientov s FP v prevencii MP, hlavne ischemickej etiológie, a spôsobujú v porovnaní s placebom 64 % redukciiu rizika MP a 37 % redukciiu rizika v porovnaní s protidoštičkovou liečbou⁶. Limitácie AVK – warfarínu (časté monitorovanie, úzke terapeutické okno, pomaly začiatok a ukončenie účinnosti, dlhý polčas rozpadu, početné liekové a potravinové interakcie, existujúci genetický polymorfizmus, nepredvídateľná farmakodynamika a farmakokinetika) spôsobujú, že táto liečba je problematická, a to zapríčiňuje, že len asi polovica vhodných pacientov je v skutočnosti touto liečbou liečená¹. Klinicky životaschopné alternatívy k warfarínu – nové antikoagulanciá, musia byť samozrejme bezpečné a dobre tolerované, s nízkou frekvenciou a závažnosťou nežiaducich účinkov⁷. Limitácie AVK vyzývali k zavedeniu nových orálnych antikoagulancií (NOAC), ktoré sú zamerané na trombín (FIIa) a faktor Xa (FXa), kľúčové enzýmy koagulačnej kaskády (obrázok 1). Priame inhibítory trombínu (gatran) sa viažu na trombín a zabráňujú jeho schopnosti konvertovať fibrinogén na fibrín. Na rozdiel od nepriamych inhibítorov trombínu, ako je heparín, priame inhibítory trombínu inhibujú nielen voľný trombín, ale tiež trombín viazaný na fibrín. V súčasnosti len dabigatran etexilát má

CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc	HAS-BLED
Congestive heart failure (Kongestívne SZ) 1 bod	Congestive heart failure/left ventricular dysfunction* (Kongestívne SZ/dysfunkcia EK) 1 bod	Hypertension† (Artériová hypertenzia) 1 bod
Hypertension (Artériová hypertenzia) 1 bod	Hypertension (Artériová hypertenzia) 1 bod	Abnormal renal‡ or liver§ function Abnormálne renálne alebo hepatálne funkcie (1 bod pre každú)
Age ≥75 y (Vek ≥ 75 rokov) 1 bod	Age ≥75 y (Vek ≥ 75 rokov) 2 body	Stroke (Mozgová príhoda) 1 bod
Diabetes mellitus (Diabetes mellitus) 1 bod	Diabetes mellitus 1 bod (Diabetes mellitus)	Bleeding history or predisposition + (Anamnéza krvácania alebo predispozícia) 1 bod
Stroke (Mozgová príhoda) 2 body	Stroke/TIA/thromboembolism (MP/TIA tromboembolizmus) 2 body	Labile INR (Labilné INR) 1 bod
	Vascular disease# (Vaskulárne ochorenie) 1 bod	Elderly (age ≥75 y) (Starší vek ≥ 75 rokov) 1 bod
	Age 65–74 y (Vek 65 – 74 rokov) 1 bod	Drugs or alcohol** (Liek alebo alkohol) (1 bod pre každú)
	Sex category (ie, female sex) (Pohlavie) (napr. ženské) 1 bod	
Maximum: 6 bodov	Maximum: 9 bodov	Maximum: 9 bodov

Tabuľka 1. CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED rizikové faktory a skórovacie schémy⁴.

Legenda: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED – akronymy anglických slov nezávislých rizikových faktorov, INR – international normalized ratio, TIA - tranzitórny ischemický atak, * EF ľavej komory ≤ 40 %, # – predošlý srdcový infarkt, periférne artériové ochorenie a/alebo plaky v aorte, ** sprievodné užívanie aspirínu, nesteroidových protizápalových liekov alebo alkoholu > 20 U/ týždeň, † - očakávaný čas v terapeutickej rozpätí < 60 %, ‡ - systolický krvný tlak > 160 mmHg, § - chronická dialýza, transplantácia obličiek alebo sérový kreatinín >200 umol/L, † - chronické hepatálne ochorenie (napr cirhóza) alebo bilirubín > 2-násobok horného limitu normálnych hodnôt alebo sérové transaminázy > 3-násobok horného limitu normálnych hodnôt, + predchádzajúce krvácanie vyžadujúce hospitalizáciu alebo spôsobujúce pokles hemoglobínu > 2 g/l a/alebo vyžadujúce transfúziu krvi alebo predispozícia ku krvácaniu, ako sú hemoragické diatézy alebo anémia.



	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Veľkosť vzorky	18 113	14 264	18 201	21 107
Nová liečba a dávky	Dabigatran 110 mg 2x denne Dabigatran 150 mg 2x denne	Rivaroxaban 20 mg 1x denne *15 mg 1x denne	Apixaban 5 mg 2 x denne **2,5 mg 2x denne	Edoxaban 30 mg 1 x denne Edoxaban 60 mg 1 x denne
Upravované dávky	Nie	Pri randomizácii	Pri randomizácii	Počas štúdie
Dizajn	Noninferiorita PROBE	Noninferiorita Dvojito zaslepená	Noninferiorita Dvojito zaslepená	Noninferiorita Dvojito zaslepená
Pacienti	CHADS2 skóre ≥ 1	CHADS2 skóre ≥ 2	CHADS2 skóre ≥ 1	CHADS2 skóre ≥ 2
Primárny cieľ	MP a SE	MP a SE	MP a SE	MP a SE
Bezpečnostný cieľ	Veľké krvácania	Veľké krvácania	Veľké krvácania	Veľké krvácania

Tabuľka 2. Prehľad charakteristík klinických štúdií nových orálnych antikoagulancií v porovnaní s warfarínom u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (upravené podľa 5).

Legenda: MP- mozgová príhoda, SE – systémová embolizácia

*pre pacientov s CL_{Cr} od 30 do 49 ml/min.)

**u pacientov s najmenej dvoma nasledujúcimi kritériami: vek ≥80 rokov, hmotnosťou ≤ 60 kg alebo sérovou hladinou kreatinínu ≥ 133 umol/l)

ukončenú III. fázu klinického skúšania pre zhodnotenie prevencie MP u pacientov s FP. V súčasnosti je vyvíjaný veľký počet látok pre priame ovplyvnenie faktora Xa (priame inhibítory faktora Xa, xabany), z ktorých väčšina je orálne aktívna. Len tri z nich apixaban, rivaroxaban, edoxaban majú ukončenú III. fázu klinického skúšania pre prevenciu MP u pacientov s FP⁵. Výber orálnej antikoagulačnej liečby pre prevenciu MP pri FP je znázornený na obrázku 2.

NOVÉ ANTIKOAGULACIÁ

Dabigatran etexilát je tzv. prodrug perorálneho priameho inhibítora trombínu dabigatranu, ktorý sa priamo a reverzne viaže na katalytické miesto trombínu. Antikoagulačné účinky dabigatranu nastupujú veľmi rýchlo a pretrvávajú počas 24 hodín. Súčasné podávanie dabigatran etexilátu s jedlom nemá vplyv na jeho biologickú dostupnosť, ale spomaľuje absorpciu. Vstrebávanie dabigatranu je ovplyvnené aktivitou transportného systému glykoproteínu P (P-gp) v membránach enterocytov. Vylúčovanie dabigatranu prebieha prevažne (až 80 %) renálnou cestou. U pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou je dabigatran kontraindikovaný. Výhodou dabigatranu je, že nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450. Riziko potravinových a liekových interakcií je preto pomerne nízke. Monitorovanie účinku dabigatranu nie je nutné. Doterajšie skúsenosti svedčia preto, že dabigatran etexilát je bezpečný liek. Frekvencia klinicky závažnejších krvácaní je nízka (pod 2 %). Medzi ďalšie nežiaduce účinky patria gastrointestinálne obtiaže (dyspepsia, nauzea, bolesti brucha, hnačka a ďalšie nešpecifické abdominálne obtiaže; hepatálna toxicita nebola dokázaná) a hypersenzitivita, ktorá je vzácna a vyskytuje sa u menej ako 0,1 % pacientov. U pacientov s FP sa liek podáva 2-krát denne^{8,5,2,9}.

Rivaroxaban je vysoko selektívny reverzibilný priamy orálny inhibítor FXa, ktorý sa po orálnom podaní rýchlo vstrebáva, s maximom koncentrácie od 2 do 4 hodín. Je-

ho biologická dostupnosť sa zvyšuje pri podávaní spolu s potravou, preto sa odporúča užívať liek spolu s potravou. Asi tretina lieku je vylúčovaná renálne, dve tretiny sú metabolizované. Liek sa neodporúča užívať u pacientov s CL_{Cr} <15 ml/min. Liek je metabolizovaný v pečeni enzýmami cytochrómu P450, a preto nie je odporúčaný u pacientov, ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4 a P-gp, ako sú azolové antimykotiká a inhibítory HIV proteáz. U pacientov s FP sa liek podáva 20mg 1-krát denne (u pacientov so stredne závažnou renálnou insuficienciou: CL_{Cr} 30–49 ml/min. 15 mg 1-krát denne). Monitorovanie účinku rivaroxabanu nie je nutné^{10,5}.

Apixaban je vysoko selektívny, reverzibilný priamy inhibítor FXa. Maximálna plazmatická koncentrácia po orálnom podaní sa dosiahne v 3 – 4 hodinách. Apixaban sa podáva vo všetkých indikáciách 2-krát denne, približne 25 % podanej dávky je vylúčená v nezmenenej forme močom. Apixaban sa neodporúča u pacientov so závažne poškodenými reálnymi funkciami (CL_{Cr} <15 ml/min.). Pre prevenciu MP u pacientov s FP je obvyklá odporúčaná dávka apixabanu 5 mg 2-krát denne; dávka 2,5mg 2-krát denne je odporúčaná u pacientov s ≥2 nasledujúcimi kritériami: vek ≥ 80 rokov, hmotnosť < 60 kg alebo hladina sérového kreatinínu ≥ 133 umol/l³.

Edoxaban je tiež orálny selektívny priamy inhibítor FXa. Vrchol plazmatickej koncentrácie po orálnom podaní sa dosiahne v 1. až 3. hodine. Jeho absorpcia nie je ovplyvňovaná potravou, asi 50 % absorbovaného lieku sa vylúči v nezmenenej forme močom. Liek je metabolizovaný v < 4 % v pečeni cestou závislou od CYP3A4. U pacientov s CL_{Cr} od 30 do 50 ml/min, s hmotnosťou ≤60 kg a u tých, ktorí užívajú silné inhibítory glykoproteínu P (P-gp) (ako sú verapamil, chinidín alebo dronedarón), je zvýšená expozícia lieku a títo pacienti vyžadujú užívanie polovičných dávok edoxabanu. V súčasnej dobe nie sú pre žiadne z NOAC špecifické reverzné látky alebo antidotá^{5,11}.

CHRAKTERISTIKA A VÝSLEDKY KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ NOVÝCH ORÁLNYCH ANTIKOAGULACIÍ V PREVENCIÍ TROMBOEMBOLIZMU U PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ

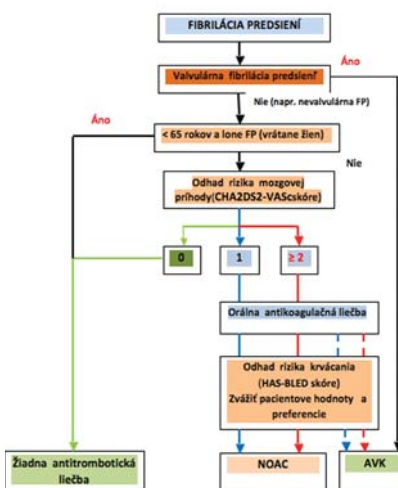
Účinnosť a bezpečnosť nových antikoagulancií oproti AVK (warfarín) bola zhodnotená v štyroch klinických štúdiách: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anti-coagulant therapy with dabigatran etexilate)^{12,13}, ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)¹⁴, ARISTOTLE (Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)¹⁵ a ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction-48)¹⁶. Prehľad charakteristík jednotlivých klinických štúdií NOAC v porovnaní s warfarínom u pacientov s nevalvulárnou FP je uvedený v tabuľke 2.

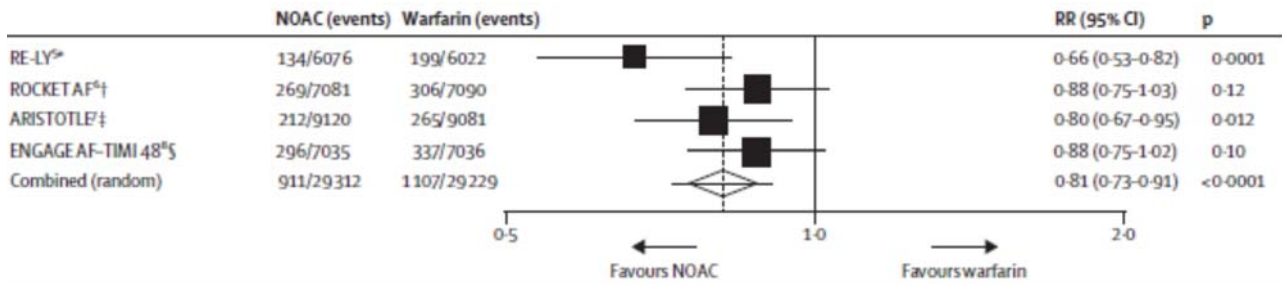
Štúdia RE-LY: prospektívna, randomizovaná open-label klinická štúdia (fáza III), ktorá porovnávala dve zaslepené dávky dabigatran etexilátu (110 mg 2 x denne alebo 150 mg 2x denne) s otvorenými (open-label), upravovanými dávkami warfarínu, ktorých cieľom bolo dosiahnuť INR od 2,0 do 3,0. Do štúdie bolo za-

Obrázok 2.

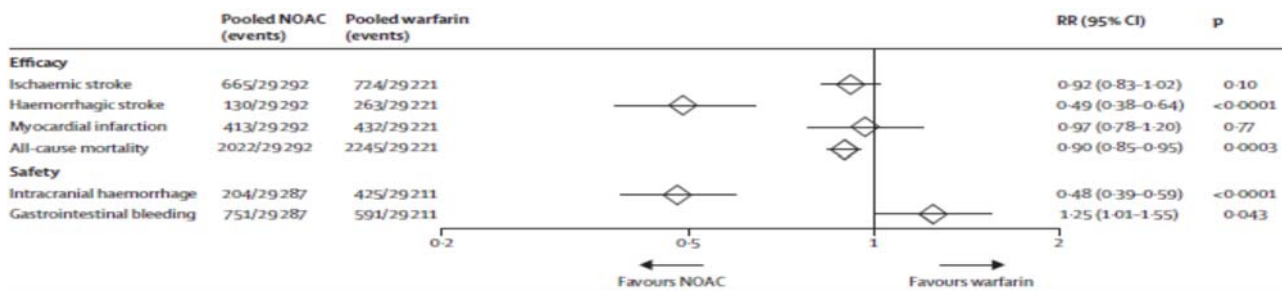
Výber antikoagulancií²

Protidoštičková liečba aspirín plus klopidogrel, alebo menej účinná - samotný aspirín - by sa mala zvážiť u pacientov, ktorí odmietajú akúkoľvek orálnu antikoagulačnú liečbu, alebo nemôžu tolerovať antikoagulanciá z dôvodu, ktorý nesúvisí s krvácaním. Ak sú prítomné kontraindikácie k orálnej antikoagulačnej liečbe alebo k protidoštičkovej liečbe, má sa zvážiť oklúzia, uzáver alebo excízia uška ľavej predsieni.

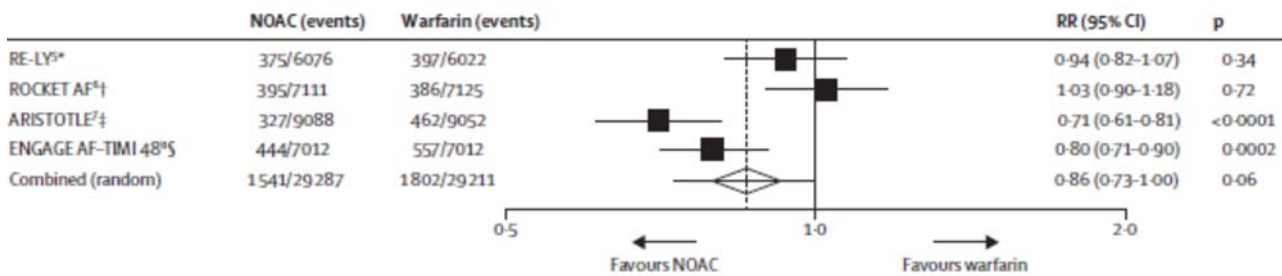




Obrazok 3. Porovnanie účinnosti (výskyt mozgových príhod a systémových embolizácií) vysokých dávok NOAC s warfarínom¹⁸
 Legenda: NOAC: nové orálne antikoagulačná



Obrazok 4. Vysoko dávkovaný režim NOAC. Sekundárne endpointy - účinnosť a bezpečnosť¹⁸



Obrazok 5. Vysoko dávkovaný režim NOAC. Veľké krvácania¹⁸.

hnutých 18 113 pacientov s nevalvulárnou FP a s najmenej jedným rizikovým faktorom pre MP (anamnéza prekonanej MP/TIA alebo systémovej embolizácie, ejekčná frakcia ľavej komory < 40 %, alebo príznaky SZ triedy II - NYHA, vek ≥ 75 rokov, vek ≥ 65 rokov a aspoň jeden z nasledujúcich ďalších rizikových faktorov: diabetes mellitus, ischemická choroba srdca alebo arteriálna hypertenzia). Medián trvania liečby bol 2 roky. Pre pacientov liečených warfarínom bol priemerný čas v terapeutickom rozmedzí 64 % a medián 67 % (tabuľka 2). Výsledky štúdie poukázali na redukciu primárneho endpointu (MP alebo systémová embolizácia (SE)) z 1,7 %/rok vo warfarínovej skupine na 1,54 %/rok v 110mg dabigatranovej skupine (p < 0,001, pre noninferioritu) a na 1,11%/rok v 150 mg dabigatranovej skupine (p<0,001, pre superioritu). Dabigatran 150 mg dvakrát denne viedol k významnému zníženiu ako ischemickej tak aj hemoragickej MP. Výskyt veľkého krvácania bol 3,57 %/rok vo warfarínovej skupine oproti 2,87 %/rok v dabigatran 110mg skupine (p=0,003) a 3,32 %/rok v dabigatran 150 mg skupine (p=0,31). Výskyt hemoragických MP a intrakraniálneho krvácania bol nižší v oboch dabigatranových skupinách (ročný výskyt intrakraniálneho krvácania: 0,1% pri dabigatrane 110 mg a 150 mg vs. 0,4 % pri warfaríne; p<0,001). Gastrointestinálne krvácanie bolo zvýšené z 1,0 %/rok pri warfaríne na 1,5 %/rok pri dabigatrane 150 mg (p<0,001). Zaznamenané bolo nesignifikantné zvýšenie výskytu srdcového infarktu v oboch dabigatranových ramenách a celková mortalita bola 4,13 %/rok vo warfarínovej skupine v porovnaní s 3,75 %/rok v dabigatran 110 mg skupine (p = 0,13) a 3,64 %/rok v dabigatran 150 mg skupine (p = 0,051)^{12, 13, 5, 2}. Štúdia RELY-ABLE (Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation) poskytu-

je prídavné bezpečnostné informácie dabigatranu pre veľkú kohortu pacientov pokračujúcich v rovnakých dávkach dabigatranu, aké im boli pridelené v štúdiu RE-LY počas 2,3 roka trvajúcej prídavnej liečby (celkovo priemerná sledovaná perióda bola 4,3 roka). Počas prídavnej 2,3 roka trvajúcej liečby výskyt závažných udalostí nebol v rozpore s ich výskytom zisteným počas štúdie RE-LY. Pri porovnaní 2 dávok dabigatranu v štúdiu RELY-ABLE nebola zistená signifikantná diferenciacia vo výskyte MP alebo mortality, ale bol zistený vyšší výskyt závažného krvácania pri vyšších dávkach dabigatranu. Medzi oboma dávkami dabigatranu nebola zistená diferenciacia v čistom klinickom benefite, ktorý bol hodnotený ako kompozitný cieľ pozostávajúci z MP, krvácania a úmrtia¹⁷.

Štúdia ROCKET-AF zahrnuje pacientov s nevalvulárnou FP s vysokým rizikom pre MP, ako o tom svedčí CHADS2 skóre ≥ 2. Táto štúdia randomizovala 14 264 pacientov k dvojito- zaslepenej liečbe, buď k rivaroxabanu 20 mg 1 x denne (15 mg denne pre pacientov s CL_{Cr} od 30 do 49 ml/min), alebo k warfarínu. Populácia štúdie bola vo vyššom riziku pre MP než vo väčšine ostatných štúdií s FP, s priemerným CHADS2 skóre 3,5. Priemerný čas v terapeutickom rozmedzí bol 55 % a median 58 %, čo bolo nižšie ako v ostatných štúdiách. Štúdia bola vedená príhodami a ukončená po približne 2 rokoch sledovania. Primárny endpoint (MP alebo SE) demonštroval noninferioritu rivaroxabanu oproti warfarínu. Ročný výskyt MP a systémovej embolizácie bol 2,12 % v rivaroxabanovej skupine a 2,42 % vo warfarínovej skupine (p<0,001 pre noninferioritu a p=0,117 pre superioritu), ale štúdia nedokázala redukciu ischemickej MP. Celková mortalita bola 4,5 % v rivaroxabanovej skupine a 4,9 % vo warfarínovej skupine (p = 0,15).



Odporúčania na prevenciu tromboembolizmu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení – nové antikoagulancia	T	HD
NOAC – priame inhibítory trombínu (dabigatran) alebo orálne inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, apixaban) odporúčajú sa u pacientov s FP, u ktorých je odporúčaná OAL, nemôžu byť použité upravované dávky AVK, sú ťažkosťami v udržaní terapeutickú úroveň antikoagulácie, očakávajú sa nežiaduce účinky AVK alebo je neschopnosť zúčastňovať sa na monitoringu INR alebo ho vykonávať.	I	B
Ak sú odporúčané OAK, jedno z NOAC, priame inhibítory trombínu (dabigatran) alebo orálne inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, apixaban), malo by sa zväziť pre väčšinu pacientov s nevalvulárnou FP na základe čistého klinického prínosu skôr ako upravované dávky AVK (INR 2-3).	IIa	A
Ak sa odporúča dabigatran, pre väčšinu pacientov má sa zväziť dávka 2x 150 mg/deň v preferencii k dávke 2x 110mg/deň, druhá dávka je odporúčaná u: starších pacientov, vek >80, konkomitantného užívania ovplyvňujúcich sa liekov (napr. verapamil), vysokého rizika krvácania (HAS-BLED skóre ≥ 3), stredne závažného renálneho poškodenia (CL _{Cr} 30-49ml/min.).	IIa	B
Ak sa používa rivaroxaban, pre väčšinu pacientov má sa zväziť dávka 20 mg jedenkrát denne v preferencii k dávke 15 mg jedenkrát denne, druhá dávka je odporúčaná pri vysokom riziku krvácania (HAS-BLED skóre ≥ 3) a stredne závažnom renálnom poškodení (CL _{Cr} 30-49ml/min.).	IIa	C
U pacientov po začatí liečby novými antikoagulanciami odporúča sa základne/prvotné a následné pravidelné zhodnotenie renálnych funkcií (CL _{Cr}). Zhodnotenie by sa malo vykonať každoročne, častejšie u pacientov so stredne závažným renálnym poškodením, kde CL _{Cr} má byť zhodnotené 2 – 3-krát ročne.	IIa	B
U pacientov so závažným renálnym poškodením (CL _{Cr} <30 ml/min.) nové antikoagulancia (dabigatran, rivaroxaban a apixaban) sa neodporúčajú.	III	A

Taľbka 3. Odporúčania pre prevenciu tromboembolizmu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení – nové antikoagulancia²

Legenda: NOAC: nové antikoagulancia, OAL: orálna antikoagulačná liečba, FP: fibrilácia predsiení, AVK: antagonisty vitamínu K, INR: International Normalized Ratio, T: trieda, HD: hladina dôkazov, CL_{Cr}: klirens kreatinínu.

Poznámka: V súhrne charakteristických vlastností lieku, na rozdiel od Odporúčaní ESC, je dávka dabigatranu 2 x 150 mg odporúčaná aj u pacientov s miernym (CL_{Cr} ≤ 80 ml/min.) a stredne ťažkým (CL_{Cr} 30 - 50 ml/min.) poškodením funkcie obličiek; apixaban a rivaroxaban sa neodporúčajú u pacientov s CL_{Cr} <15/ml/min.).

Ročný výskyt veľkých krvácaní bol 3,60 % v rivaroxabanovej skupine a 3,45 % vo warfarínovej skupine (p = 0,58). Veľkých krvácaní z gastrointestinálneho traktu bolo viac v rivaroxabanovej skupine (3,2 %) v porovnaní s warfarínovou skupinou (2,2 %, p<0,001). Pri rivaroxabane oproti warfarínu bol zaznamenaný nižší výskyt intrakraniálneho krvácania (0,5 %/rok vs. 0,7 %/rok; p = 0,02) a tým nižší výskyt fatálnych krvácačových príhod (0,2 %/rok vs. 0,5 %/rok; p = 0,003). Štúdia dokázala, že u pacientov s nevalvulárnou FP, ktorí sú vo vysokom riziku MP, rivaroxaban bol noninferiorný v porovnaní s warfarínom, pokiaľ ide o riziko MP alebo systémovej embolizácie, bez signifikantného zvýšenia rizika veľkých krvácaní^{14, 16}.

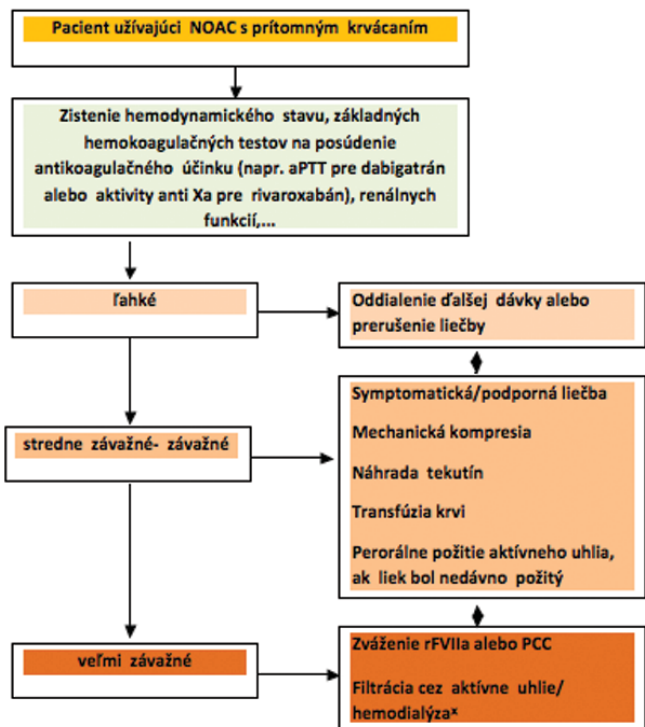
Štúdia ARISTOTLE bola randomizovaná, dvojito zaslepená a double dummy (III. fáza) štúdia, ktorá porovnávala apixaban (5 mg 2-krát denne; redukovaná dávka 2,5 mg 2-krát denne u pacientov s najmenej dvoma nasledujú-

cimi kritériami: vek ≥ 80 rokov, hmotnosťou ≤ 60 kg alebo sérovou hladinou kreatinínu ≥ 133 umol/l) oproti upravovaným dávkam warfarínu, s cieľom dosiahnuť INR od 2,0 do 3,0. Do štúdie bolo zahrnutých 18 201 pacientov s nevalvulárnou FP, ktorá bola zaznamenaná počas 12 mesiacov pred randomizáciou a s najmenej jedným prídavným rizikovým faktorom pre MP. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s MP v posledných 7 dňoch a s CL_{Cr} < 25 ml/min. Priemerné CHADS2 skóre bolo 2,1 a medián trvania liečby 1,8 roka. Minimálna doba sledovania bola 1 rok a priemerný čas v terapeutickom rozmedzí 62,2 % (medián 66,0 %). Výsledky štúdie poukázali na redukciu primárneho endpointu (MP alebo SE) z 1,60 %/rok vo warfarínovej skupine na 1,27 %/rok v apixabanovej skupine (p = 0,01, pre superioritu). Výskyt veľkých krvácaní bol 3,09 %/rok u pacientov vo warfarínovom ramene oproti 2,13 %/rok v apixabanovej skupine (p< 0,001). Výskyt hemoragickej MP a intrakraniálneho krvácania bol signifikantne nižší u pacientov, ktorí boli liečení apixabanom, oproti tým s warfarínom (intrakraniálne krvácanie 0,33 %/rok vs. 0,80 %/rok, p< 0,001). Gastrointestinálne krvácanie bolo podobné v oboch liečebných ramenách, v apixabanovom ramene bol zaznamenaný numericky nesignifikantný nižší výskyt srdcového infarktu. Celková mortalita bola 3,94 %/rok pre warfarín oproti 3,52 %/rok pre apixaban (p = 0,047). V štúdií nebol medzi liečebnými skupinami (apixaban versus warfarín) zaznamenaný signifikantný rozdiel vo výskyte ischemickej MP. Štúdia demonštrovala, že u pacientov s nevalvulárnou FP a so zvýšeným rizikom pre MP bol apixaban superiorný k warfarínu v prevencii MP a systémovej embolizácie, spôsoboval menej krvácaní a nižšiu mortalitu^{15, 5}.

Štúdia ENGAGE AF-TIMI 48 je randomizovaná, dvojito-zaslepená, double dummy, mnohonárodná štúdia (fáza III) s noninferiorným dizajnom, ktorá porovnávala liečebnú stratégiu edoxabanu oproti warfarínu. Celkovo bolo do štúdie zahrnutých 21 107 pacientov, ktorí boli randomizovaní buď k vysokej expozícii edoxabanu (60 mg 1-krát denne, upravované podľa clearance lieku), k nízkej expozícii edoxabanu (30mg 1-krát denne, upravované podľa clearance lieku), alebo k warfarínu, upravovaného podľa INR (2,0 – 3,0). Inklúzne kritériá pre zaradenie do štúdie zahŕňajú nedávnú (≤ 12mesiacov) elektrokardiograficky dokumentovanú nevalvulárnou FP a CHADS2 skóre ≥2. Randomizácia je stratifikovaná podľa CHADS2 skóre a predpokladanej expozície lieku. Primárny endpoint (MP alebo SE) sa vyskytol u 1,50 % pacientov/rok vo warfarínovej skupine, u 1,18 %/rok vo vysoko dávkovanej edoxabanovej skupine (p<0,001 pre noninferioritu, p = 0,02 pre superioritu) a u 1,61 %/rok v nízko dávkovanej edoxabanovej skupine (p = 0,005 pre noninferioritu, p=0,44 pre superioritu). Ročný výskyt hemoragickej MP bol 0,47 % vo warfarínovej skupine, 0,26 % vo vysoko dávkovanej edoxabanovej skupine (p<0,001) a 0,16 % pri nízko dávkovanom edoxabane (p<0,001). Výskyt ischemickej MP bol 1,25 % vo warfarínovej skupine, 1,25 % pri vysokých dávkach edoxabanu (p=0,97) a 1,77 % pri nízkych dávkach edoxabanu (p<0,001). Ročný výskyt veľkých krvácačových príhod bol 3,43 % pri warfaríne, 2,75 % pri vysokých dávkach edoxabanu (p<0,001) a 1,61 % pri nízko dávkovanom edoxabane (p<0,001). Výskyt život ohrožujúceho intrakraniálneho krvácania a veľkého krvácania plus klinicky relevantného nie veľkého krvácania bol pri warfaríne 0,78 %, 0,85 % a 13,02 %, v porovnaní s 0,40 %, 0,39 %, a 11,10 %, pri vysoko dávkovanom edoxabane a 0,25 %, 0,26 %, a 7,97 % pri nízko dávkovanom edoxabane (p<0,001 pre porovnanie warfarínu s každou dávkou edoxabanu)¹⁶.

POROVNANIE NOVÝCH ORÁLNYCH ANTIKOAGULANCIÍ V PREVENCIÍ MOZGOVEJ PRÍHODY A SYSTÉMOVEJ EMBOLIZÁCIE U PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ

Ruffova meta-analýza (2013) je prvou, ktorá obsahuje údaje o všetkých štyroch NOAC v prevencii MP a SE u pacientov s FP. Autori vykonali meta-analýzu všetkých 71683 pacientov, ktorí boli zahrnutí do štúdií RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE a ENGAGEAF-TIMI 48. **Hlavným endpointami** boli výskyt MP a SE, ischemickej MP, hemoragickej MP, celkovej mortality, infarktu myokardu, veľkého krvácania, intrakraniálnej hemoragie a gastrointestinálneho krvácania. **Obrázok 3 ukazuje porovnanie účinnosti vysokých dávok NOAC s warfarínom.** Pacienti, ktorí užívali NOAC, mali signifikantne redukovaný primárny kompozitný endpoint – MP a systémovej embolizáciu o 19 % v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali warfarín. Bene-



Obrázok 6.

Manažment krvácania u pacientov užívajúcich nové antikoagulanty².

Legenda: aPTT: aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, NOAC: nové orálne antikoagulanty, PCC: koncentrát protrombínového komplexu, PT: protrombínový čas, rFVIIa: aktivovaný rekombinantný faktor VII a, *s dabigatranom.

fit bol spôsobený predovšetkým výraznou redukciou hemoragickej MP (obrázok 4). NOAC boli združené so signifikantnou redukciou celkovej mortality; podobné s warfarínom boli v prevencii ischemickej MP a infarktu myokardu (obrázok 4). Randomizácie k vysokým dávkam NOAC boli združené s 14% nesignifikantnou redukciou veľkých krvácaní (obrázok 5). V súlade so znížením hemoragickej MP, bolo pozorované významné zníženie intrakraniálneho krvácania, ktoré zahŕňalo hemoragickú MP, subdurálne, epidurálne a subarachnoidálne krvácanie (obrázok 4). Nové orálne antikoagulanty sú však združené so zvýšeným výskytom gastrointestinálneho krvácania (obrázok 4). Benefit NOAC v porovnaní s warfarínom v redukcii MP a SE bol konzistentný vo všetkých skúmaných podskupinách.

Nízko dávkovaný režim NOAC mal podobnú účinnosť ako warfarín na **kompozitný primárny endpoint** – MP a SE. Pri diferenciacii podľa typu MP nízko dávkovaný režim bol v porovnaní s warfarínom združený so zvýšeným výskytom ischemickej MP, ktorý bol vyvážený veľkým poklesom hemoragickej MP. Podobne ako vysoko dávkovaný režim, aj nízko dávkovaný režim NOAC ukázal v porovnaní s warfarínom signifikantnú redukcii celkovej mortality. Pri nízko dávkovanom režime bol zaznamenaný signifikantne vyšší výskyt infarktu myokardu. Tento režim poukázal na nesignifikantnú redukcii veľkých krvácaní, ale na signifikantnú redukcii intrakraniálnej hemorágie. Výskyt gastrointestinálnych krvácaní bol podobný ako pri warfaríne⁸.

KLINICKÉ IMPLIKÁCIE

Postavenie nových antikoagulantov v Odporúčaniach EKS (2012) pre prevenciu tromboembolizmu pri nevalvulárnej FP je uvedené v tabuľke 3. Pre zhodnotenie plazmatickej hladiny dabigatranu sú užitočné **ekarínový koagulačný čas a dilučný trombinový čas**, ktoré priamo odrážajú inhibíciu trombinu, hoci využitý môže byť (predovšetkým v emergentných situáciách) aj **aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT)**, aj keď korelácia, najmä pri vyšších koncentráciách, nie je li-

neárna. Rivaroxaban predlžuje **protrombínový čas (PT)**, čo môže byť použité ako hrubý odhad antikoagulačného účinku. Pre zhodnotenie antikoagulačného účinku orálnych inhibitorov faktora Xa je výhodnejší test **anti – Xa**.

Pacienti, ktorí užívajú nové antikoagulanty, môžu byť postihnutí **akútnym koronárnym syndrómom a/alebo podstupujú perkutánnu koronárnu intervenciu**. Konkomitantné užívanie protidoštičkovej terapie s NOAC signifikantne zvyšuje riziko krvácania, ako je to aj v prípade kombinácie orálnych antikoagulantov (AVK) s protidoštičkovou liečbou². Súčasné odporúčania EKS u pacientov indikovaných k terapeutickému antikoagulačnému liečeniu a s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a/alebo implantáciou koronárneho stentu odporúčajú tripletnú liečbu anopyrínom, clopidogrelom a AVK. Odporúčané trvanie tripletného liečby je od 2-4 týždňov do 6 mesiacov v závislosti od zhodnotenia individuálneho rizika krvácania, typu stentu a okolností implantácie stentu¹⁹.

Pacienti liečení NOAC môžu byť postihnutí **akútnou ischemickou MP**. Ak u pacientov užívajúcich **dabigatran** sú trombinový čas alebo ekarínový koagulačný čas alebo Hemoclot dostupné a sú v norme, nie je relevantná hladina dabigatranu v plazme a trombolytická liečba môže byť aplikovaná. Ak sú tieto parametre mierne alebo stredne závažne predĺžené alebo nie sú dostupné, trombolytická liečba môže byť zvažovaná po individuálnom zhodnotení rizika a benefitu. U pacientov užívajúcich **rivaroxaban** alebo **apixaban** môže byť aplikovaná trombolytická liečba, ak je dostupná a je normálna plazmatická aktivita faktora Xa. Ak plazmatická aktivita faktora Xa je mierne alebo stredne závažne zvýšená alebo plazmatická hladina rivaroxabanu je < 100 ng/ml alebo apixabanu < 10 ng/ml, môže sa trombolytická liečba zvážiť po individuálnom zhodnotení rizika a benefitu pacienta. Alternatívne, trombolýza môže byť zvažovaná pri normálnych hodnotách aPTT a PT po individuálnom posúdení rizika a benefitu a dôkladnom zhodnotení dokumentácie, alebo ak je možné získať špecifický informovaný súhlas pacienta a/alebo jeho príbuzného²⁰.

Pri zmene antikoagulačnej liečby z AVK na NOAC malo by pred podaním NOAC -dabigatran, apixaban INR poklesnúť pod 2,0 a pri rivaroxabane pod 3. **Pri zmene z NOAC na AVK**, AVK by sa mali začať podávať pred vysadením NOAC počas doby, ktorá je závislá od renálnych funkcií. **Pred začatím užívania NOAC je nevyhnutné zhodnotiť renálne funkcie (CL_{Cr}) u všetkých NOAC**. Renálne funkcie majú byť zhodnotené jedenkrát ročne u pacientov s normálnym (CL_{Cr} ≥ 80 ml/min) alebo ľahkým (CL_{Cr} 50 – 79 ml/min) renálnym poškodením a 2 – 3-krát ročne u pacientov so stredne závažným renálnym poškodením (CL_{Cr} 30 - 49 ml/min). NOAC nevyžadujú úpravu dávok na základe špecifických koagulačných testov. **Manažment krvácania** pacientov užívajúcich nové antikoagulanty je znázornený na obrázku 6².

EKS odporúčania odporúčajú u pacientov s trvaním FP ≥ 48 hodín, alebo ak trvanie FP nie je známe, orálnu antikoagulačnú liečbu (napr. VKA s INR 2-3 alebo dabigatran) ≥ 3 týždne pred a ≥ 4 týždne po kardioverzii, bez ohľadu na metódu (elektrická alebo farmakologická orálna/i.v.)². Údaje zo štúdií RE-LY, ROCKET-AF a ARISTOTLE nepreukázali žiadny rozdiel vo výskyte MP alebo SE v porovnaní s inými formami antikoagulačnej liečby, pri vykonanej transpažerárovej echokardiografii alebo bez nej²¹. Reynolds uvádza, že dabigatran, rivaroxaban a apixaban u pacientov s FP, ktorí podstúpili kardioverziu preukázali v prevencii MP minimálne noninferioritu v porovnaní s warfarínom²².

Zásady **perioperačného manažmentu NOAC**. **Pri prerušení NOAC a ich reštartovaní sa musia vziať do úvahy charakteristiky pacienta** (funkcia obličiek, vek, anamnéza krvácajúcich komplikácií, súbežná medikácia) a **chirurgické výkony**. Pri chirurgických výkonoch s menším rizikom krvácania, u pacientov s normálnou funkciou obličiek sa odporúča prerušiť NOAC 24 hodín pred plánovanou operáciou. Pri operáciách, ktoré majú veľké riziko krvácania, posledné užitie NOAC by malo byť 48 hodín pred operáciou²⁰. Toto krátke obdobie prerušenia nevyžaduje preklenovaciu liečbu heparínom alebo nízko molekulárnym heparínom. Pri znížených renálnych funkciách doba prerušenia liečby sa predlžuje. **Čas opätovného nasadenia dabigatranu, rivaroxabanu alebo apixabanu** je takmer výhradne závislý od rizika pooperačného krvácania. Po operácii riziko závažných krvácajúcich komplikácií

Pre pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsení s aspoň jedným ďalším rizikovým faktorom vzniku cievnej mozgovej príhody

Pretože na všetkých cieľoch záleží

Čo je pre Vás dôležité pri výbere antikoagulancia pre vášho pacienta?

- a Účinnější prevencia CMP/systémovej embólie*
- b Účinnější redukcia závažného krvácania*
- c Účinnější redukcia celkovej mortality*
- d Bez nutnosti sledovať INR

E VŠETKY UVEDENÉ VÝHODY
* oproti warfarínu

Prvé a jediné antikoagulans, ktoré preukázalo superioritu oproti warfarínu v 3 dôležitých výsledkoch†

- ✓ Superiorita v prevencii CMP/systémovej embólie **21%** RRR, $p=0,0114^{1,2}$
- ✓ Superiorita v redukcii závažného krvácania **31%** RRR, $p<0,001^{1,2}$
- ✓ Superiorita v redukcii celkovej mortality **11%** RRR, $p=0,0465^{1,2}$

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU ELIQUIS 2,5 mg filmom obalené tablety, ELIQUIS 5,0 mg filmom obalené tablety

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku, časť 4.8.

Lieková forma: filmom obalená tableta. Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg alebo 5 mg apixabanu. **Indikácie:** Prevencia venózných tromboembolických príhod (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kľbu. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsení (NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek ≥ 75 rokov; hypertenzia, diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda \geq II). **Dávkovanie:** Prevencia VTE: 2,5 mg Eliquisu dvakrát denne, perorálne. Začiatková dávka sa má užiť 12 až 24 hodín po chirurgickom výkone. U pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na nahradenie bedrového kľbu je odporúčaná dĺžka liečby 32 až 38 dní. U pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na nahradenie kolenného kľbu je odporúčaná dĺžka liečby 10 až 14 dní. **Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF** je odporúčaná dávka Eliquisu 5 mg dvakrát denne, perorálne. **Zníženie dávky:** u pacientov s NVAF a s minimálne dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek ≥ 80 rokov, telesná hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérový kreatinín $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) je odporúčaná dávka Eliquisu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne. Pacienti s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min majú dostať dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denne, a liečba sa má používať s opatrnosťou. Liečba má pokračovať dlhodobou. U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min, alebo u dialyzovaných pacientov sa apixaban neodporúča. **Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Eliquis (a naopak)** sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke. **Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Eliquis:** pri zmene liečby z VKA na Eliquis prerušte liečbu warfarínom alebo inú liečbu VKA a liečbu Eliquisom začnite vtedy, keď medzinárodný normalizovaný index (INR) je $< 2,0$. **Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA:** pokračujte v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súčasného podávania Eliquisu s liečbou VKA, vyšetrite INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Pokračujte v súčasnom podávaní Eliquisu a liečby VKA, pokiaľ nedosiahnete hodnotu INR $\geq 2,0$. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne krvácanie. Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania. Lézia alebo ochorenie s významným rizikom závažného krvácania ako je súčasné alebo nedávna gastrointestinálna ulcerácia, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe alebo suspektné ezofagálne varixy, arterio-

venózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo významné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality. Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou napr. nefrakcionovaným heparínom, s heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou, derivátmi heparínu, perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, dabigatran atď.) s výnimkou okolností prechodu liečby na apixaban alebo z apixabanu alebo keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie permanentného centrálného žilového alebo arteriálneho katétra. **Osobitné upozornenia:** Riziko krvácania: pri podávaní Eliquisu je potrebné pacientov pozorne sledovať pre príznaky krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania sa odporúča opatrnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie Eliquisu sa má prerušiť. Liečba apixabanom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície. Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná. Súbežné používanie Eliquisu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania. Opatrnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení nesteroidnými antiflogistikami (NSAIDs), vrátane kyseliny acetylsalicylovej. Hemodialýza nie je účinný prostriedok pri liečbe predávkovania apixabanom. Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov s protetickými srdcovými chlopnami. **Interakcie:** Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a Pgp, ako azolové antimykotiká a inhibítory HIV proteázy. Súbežné používanie apixabanu so silnými indukčiami CYP3A4 a P-gp môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabanu, nevyžaduje sa úprava dávky apixabanu, avšak tieto lieky sa majú podávať s opatrnosťou. Antikoagulancia, inhibítory agregácie trombocytov a NSAIDs: z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná. Po kombinovanom podaní enoxaparínu (v jednorazovej dávke 40 mg) s apixabanom (v jednorazovej dávke 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu antifaktora Xa. Látky spájané s ťažkým krvácaním sa neodporúčajú užívať súbežne s Eliquisom: trombolýtiká, antagonisti receptora GPIIb/IIIa, tienopyridíny (napr. klopidoogrel), dipyrídamol, dextrans a sulfinpyrazón. **Gravidita a laktácia:** Neodporúča sa užívať apixaban počas gravidity. **Nežiaduce účinky:** časté: epistaxa, kontúzia, hematória, hematóm, krvácanie do oka a gastrointestinálne krvácanie. **Uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Balenia:** ELIQUIS 2,5 mg filmom obalené tablety: 10, 20, 60 a 168 filmom obalených tabliet. ELIQUIS 5 mg filmom obalené tablety: 14, 20, 56, 60, 168 a 200 filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum poslednej revízie textu:** 19.9. 2013. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +42123355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného agentúrou EMA:** 19.9. 2013

Literatúra: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992. 2. Eliquis SPC EMA 19.9.2013

† podľa štúdie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), ktorá bola fázy III, randomizovaná, dvojito zaslepená, s počtom pacientov 18 201 s NVAF, kde pri hodnotení parametrov bola aplikovaná dopredu stanovená stratégia hierarchického testovania pre Eliquis oproti warfarínu nasledovne (1) noninferiorita primárneho parametra, (2) superiorita primárneho parametra, (3) superiorita závažného krvácania, (4) superiorita v celkovej mortalite



jasne prevyšuje riziko tromboembolických komplikácií²³. V pooperačnom období NOAC sa môžu teda začať podávať tak skoro, ako je možné dosiahnuť účinnú hemostázu. Účinok NOAC bude zjavný počas niekoľkých hodín po podaní prvej dávky².

ZÁVER

V súčasnosti niet pochýb o tom, že NOAC sú, na základe účinnosti a bezpečnostného profilu, u značného počtu pacientov s nevalvulárnou FP a zvýšeným rizikom MP a SE preferovanou alternatívou k AVK. V porovnaní s warfarínom majú dôležité výhody, nižšie riziko intrakraniálneho krvácania, nemajú žiadne jasné interakcie s potravinami, majú menej interakcií s liekmi, nie je potrebný častý laboratórny monitoring a úprava dávok. Potrebne je mať viac informácií o zámene medzi rôznymi antikoagulantami, o prerušení ich podávania pred intervenčnými procedurami a/alebo operáciami a o ich účinku počas kardioverzie a ablácie. Ďalšie doplnkové štúdie budú potrebné pre určenie užitočnosti kombinácie NOAC s protidoštičkovými liekmi u pacientov s FP a akútnym infarktom myokardu a po perkutánnej koronárnej intervencii, ako aj pre určenie ich ďalších indikácií pre antikoagulačnú liečbu.

LITERATÚRA

1. Dentali F, Riva N, Crowther M. Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/10/15/CIRCULATIONAHA.112.115410>.
2. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719–2747.
3. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the Prevention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16: 6–14.
4. Fuster V and Chinitz JS. Net Clinical Benefit of Warfarin: Extending the Reach of Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Circulation* 2012; 125: 2285–2287.
5. De Caterina R, Steen Husted S, Wallentin L, et al. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1413–25.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
7. Ahmad Y and Lip GYH. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Where are We Now? *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2012; 6: 65–78.
8. Sorbera LA, Bozzo J, Castaner J. Dabigatran/dabigatran etexilate. *Drugs Fut* 2005; 30: 877–8.
9. Janský P. Dabigatran etexilát – prelom v antitrombotickej liečbe v kardiologii? *Interv Akut Kardiolog* 2011; 10(2): 82–86.
10. Jiang J, Hu Y, Zhang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in elderly Chinese subjects. *Thromb Haemost* 2010; 103: 234–41.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635–641.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–889.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
16. Giugliano RP, Ruff ChT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
17. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multi-center Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*. 2013; 128: 237–243.
18. Ruff CHT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. www.thelancet.com. December 4, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
19. Moser M, Olivier ChB, and Bode Ch. Triple antithrombotic therapy in cardiac patients: more questions than answers. *European Heart Journal*. 2014; 35: 216–223.
20. Steiner T, Bohm M, Dichgans M., et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 399–412.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. HRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2094–2106.
22. Reynolds MR. Cardioversion with Novel Oral Anticoagulants: Reconfirming a 50-year Old Standard. 10.1016/j.jacc.2013.10.037.
23. Schulman S and Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119 (13): 3016–3023.

POSTAVENIE ANTIBIOTÍK V LIEČBE RESPIRAČNÝCH INFEKCIÍ

Doc. MUDr. Mária Tamášová, CsC.

Klinika pneumológie a fizeológie LFUK a UNB, Bratislava

Respiračné infekcie sú choroby s vysokou morbiditou a mortalitou. Pacienti s respiračnými infekciami tvoria viac ako 30 % pacientov praktických lekárov, v období epidémie ešte viac. Výskyt a príznaky sú ovplyvnené meniacim sa spektrom mikróbov a ich vyvolávajúcich príčin. Napriek rôznym vyvolávateľom sú príznaky týchto ochorení veľmi podobné. V terapii respiračných infekcií sa s úspechom využíva široké spektrum antibiotík, ktoré sa podávajú buď v monoterapii, alebo v kombinácii. Dĺžka a sila podávaných antibiotík závisí od viacerých faktorov - od závažnosti ochorenia, veku pacienta, prítomnosti komorbidít a celkového stavu.

Akútne respiračné infekcie sú charakterizované zápalom niektorých častí alebo všetkých úsekov respiračného systému. Dospelí pacienti trpia v priemere 2 až 6-krát ročne na nejakú infekciu dýchacích ciest. Ochorenie je väčšinou dobre liečiteľné, problém nastáva, ak pacient chorobu prechodí, alebo má zníženú imunitu, prípadne trpí súčasne viacerými ochoreniami.

TRACHEOBRONCHITÍDA

Zápal priedušnice a priedušiek sa vyskytuje samostatne, alebo býva pokračovaním zápalu horných dýchacích ciest a je najčastejšou príčinou chorobnosti a práceneschopnosti v chladnom a vlhkom období. Celosvetovo sa výskyt líši podľa geografických, klimatických a sociálno-hygienických podmienok. Ochorenie je najčastejšie spôsobené respiračnými vírusmi Rhinovírus, Adenovírus, Influzavírus A,B. Ďalšími patogénmi, ktoré sa podieľajú na vzniku zápalu sú *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydophila pneumoniae*. Bakteriálna tracheobronchitída je najčastejšie vyvolávaná patogénmi *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*¹. Ochorenie trvá 7 až 10 dní má epidemický charakter a vyskytuje sa častejšie v chladných mesiacoch. Pre tracheobronchitidu je typický krátky akútny priebeh kašľa so subfebrilitami, kašeľ býva produktívny s expektoráciou bieleho spúta, pri bakteriálnej superinfekcii býva spútum hnisavé. Ak príznaky pretrvávajú dlhšie, treba urobiť RTG snímku hrudníka pre vylúčenie prechodu do pneumónie. V liečbe sa podávajú antipyretiká, vitamíny, kľudový režim, bronchodilatancia, pacienta dostatočne hydratujeme. Antibiotiká sa podávajú pri bakteriálnej superinfekcii- prítomnosť hnisavej expektorácie, leukocytóza, zvýšený CRP (C reaktívny proteín). Z antibiotík sa podávajú cefalosporíny, tetracyklíny, makrolidy^{1,2}.

CHRONICKÁ BRONCHITÍDA

Je to difúzne ochorenie dýchacích ciest, ktoré charakterizuje chronický produktívny kašeľ s dennou expektoráciou, vyskytuje sa najmenej 3 mesiace v roku, v dvoch po sebe nasledujúcich rokoch. Simplexná bronchitída znamená zápal s produkciou spúta. Chronická mukopurulentná bronchitída je charakterizovaná perzistujúcim zápalom bronchov s rekurentnou expektoráciou hlienového alebo hnisavého spúta, čo je znakom akútnej exacerbácie chronického ochorenia.

CHRONICKÁ OBŠTRUKČNÁ CHOROBA PĽÚC (CHOCHP)

CHOCHP je definovaná ako choroba, ktorej je možné predchádzať a liečiť ju, s významnými extrapulmonálnymi prejavmi, ktoré môžu prispieť k závažnosti stavu pacienta. Jeho pľúcna zložka je charakterizovaná obmedzením prietokov vzduchu- bronchiálnou obštrukciou, ktorá nie je plne reverzibilná^{3,4}.

Akútnu exacerbáciu CHOCHP vyvolávajú často rhinovírusy. Rhinovírusy, ktoré sú na príčine 25-50 % akútnych exacerbácií a tiež zvyšujú adhezivitu pneumokokov k bronchiálnemu epitelu. Táto interakcia vírusov a baktérií zvyšuje závažnosť exacerbácie. Ďalšie vírusové agens sú Coronavírus, Adenovírus, RS vírus, Influzava a Parainfluzava vírus. Bakteriálne respiračné infekcie - len časť infekčných exacerbácií CHOCHP je spôsobená baktériami. Najčastejšími bakteriálnymi patogénmi infekčnej exacerbácie CHOCHP sú *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Moraxella catarrhalis*. Medzi menej častých patogénov patrí *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Staphylococcus*

aureus, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*^{5,6} Tabuľka 1 zachytáva najčastejšie patogény ktoré sa podieľajú na exacerbácii chronickej bronchitídy.

Tabuľka 1. Najčastejšie patogény pri exacerbácii chronickej bronchitídy^{7,8}

Vyvolávateľ	Percentuálne zastúpenie
<i>Haemophilus influenzae</i>	30-70 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-30 %
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10-20 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	7-10 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7-10 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5-10 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10-15 %
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	10-15 %
<i>Bordetella pertussis</i>	3-5 %

BRONCHIEKTÁZIE

Sú to ireverzibilné dilatácie priedušiek stredného a malého priesvitu, ktoré spre-vádza chronická zápalová infiltrácia bronchiálnej steny a peribronchia (tkaniva okolo bronchu). Na vzniku sa uplatňuje slabosť bronchiálnej steny, so zvýšeným intrabronchiálnym tlakom, vonkajším ťahom a ciliárnu dysfunkciu. Retencia hlienu v dilatovaných prieduškách a recidivujúce infekcie vedú k progresii choroby.

Výšetrenie spúta: nahromadený hlien v rozšírených prieduškách vytvára ideálne prostredie pre množenie baktérií, spútum odoslané na výšetrenie odhalí prítomnosť neutrofilov a bohatej bakteriálnej flóry - *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, anaeróbne patogény a atypické mykobaktérie⁹.

Výšetrenie krvi: poukazuje na prítomnosť zápalu, vysoká FW, leukocytóza, vysoký CRP. Dôležité je aj imunologické vyšetrenie na odhalenie imunodeficientných stavov.

TERAPIA AKÚTNÝCH EXACERBÁCIÍ BRONCHIEKTÁZIÍ

Opakované bakteriálne infekcie spôsobujú prevažnú časť morbiditu u pacientov s bronchiektáziami, preto základom terapie je cieleňá liečba antibiotikami. Aplikujú sa širokospektrálne antibiotiká podľa citlivosti na základe kultivačného nálezu a dostatočne dlhú dobu, podľa klinického stavu, ale v priemere 2-3 týždne. Možno začať perorálnymi aminopenicilínmi a inhibítormi β laktamáz, tiež možno využiť cefalosporíny II. a III. generácie, cotrimoxazol a tetracyklíny. *Staphylococcus aureus* je grampozitívny kok býva prítomný na sliznici nosa a na koži u 30 % zdravých osôb, odtiaľ preniká do bronchov do bronchiektázií, ak vznikne pneumónia, máva často rozpadový charakter. Priebeh býva komplikovaný empyémom. Odporúčaným antibiotikom v liečbe je oxacilín, aminopenicilíny inhibítory β laktamáz, cefalosporíny II. a III. generácie, makrolidy, fluorochinolóny^{9,10}.

Ak sú bronchiektázie osídlené gramnegatívnymi enterobaktériami, ako sú *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter species*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* v liečbe sa dobre osvedčili cefalosporíny II. a III. generácie,



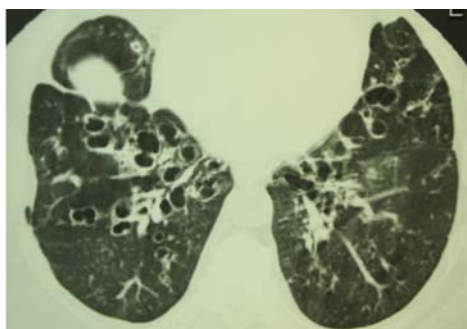
fluorochinolóny, aminoglykozidy, karbapenémy, piperacilín/ tazobactam¹¹. Ak je pôvodcom *Pseudomonas aeruginosa* je to G-baktéria, rezistentná voči dezinfekčným prostriedkom a antibiotikám. Najčastejšie kolonizuje prave pacientov s bronchiectáziami, v liečbe sa uplatňujú fluorochinolóny, aminoglykozidy, karbapenémy, antipseudomonádové penicilíny a cefalosporíny¹².

Anaerobné mikroorganizmy *Fusobacterium species*, *Peptostreptococcus species* sa uplatňujú u osôb s chronickými respiračnými chorobami, ako sú abscesy, bronchiectázie a chronické obštrukcie dýchacích ciest. Vhodné antibiotiká sú nitroimidazoly a linkosamidy. Niekedy sa objavia aj infekcie hubami *Aspergillus species* a mykobaktériami *Mycobacterium avium* komplex^{13,14}. Obrázok zachytáva RTG snímku hrudníka pacienta s obojstrannými rozsiahlymi bronchiectáziami. Obrázok 2 zachytáva CT sken u toho istého pacienta s obojstrannými bronchiectáziami.

Obrázok 1. RTG snímka hrudníka u pacienta s rozsiahlymi obojstrannými bronchiectáziami



Obrázok 2. CT sken u pacienta s obojstrannými bronchiectáziami



PNEUMÓNIA

Zápal pľúc sa vyskytuje v rôznych situáciách a liečba sa líši v závislosti od situácie. Ochorenie je klasifikované ako v komunite alebo v nemocnici získané, v závislosti od toho, kde bol pacient infikovaný. Ochorenie môže byť život ohrozujúce u starších, polymorbídnych pacientov alebo tých, so zníženou imunitou. Rizikovou skupinou sú pacienti so závažnými ochoreniami, onkologickí, ťažkí fajčiari, alkoholici, drogov závislí, ľudia žijúci v sociálnych zariadeniach, psychiatrickí pacienti⁹. Najčastejším vyvolávateľom pneumónie, či už v komunite získanej alebo nozokomiálnej, je *Streptococcus pneumoniae*. Etiologické agens býva identifikované i u dobre vedených štúdií iba v 50-70 % prípadoch¹⁵. K nákaze prichádza aspiráciou endogénnych mikrobov z nosofaryngu, kvapôčkovou infekciou od iného pacienta. V rozvoji zápalu pľúc majú vplyv prirodzené imunitné bariéry i zápalové bunky. Uplatňujú sa v rôznych fázach zápalu a môžu mať ochranné alebo poškodzujúce funkcie¹⁶.

Obrázok 3 RTG snímka hrudníka pacienta s pravostrannou bronchopneumóniou. Tabuľka 2 zachytáva najčastejšie patogény pri komunitnej pneumónii.

Obrázok 3. Pravostranná bronchopneumónia



Tabuľka 2. Etiológia komunitnej pneumónie¹⁷

Vyvolávateľ	Percentuálne zastúpenie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19,3 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,2 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11,3 %
<i>Legionella species</i>	1,9 %
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	8,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	3,3 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2 %

HLAVNÍ VYVOLÁVATELIA ZÁPALU PĽÚC A ICH CHARAKTERISTIKA

Streptococcus pneumoniae je významným G+ ľudským patogénom, hlavne u starších a polymorbídnych pacientov. Predpokladá sa, že je najčastejšou príčinou komunitných aj nozokomiálnych infekcií. Ochorenie má prudký priebeh s vysokými teplotami, triaškami, často vzniká pleurálny výpotok. Môže prísť k rozpadu infiltrátov, vzniku abscesov alebo k vzniku empyému. Pneumokoková pneumónia je častejšia u veľmi mladých, ale tiež u geriatrických pacientov s komorbiditou. Pre optimálne vedenie liečby je dôležité ohodnotiť závažnosť choroby, identifikovať pôvodcu a zistiť citlivosť na antibiotiká.

Z terapie je možné aplikovať aminopenicilíny s inhibítorom β laktamáz, makrolidy, cefalosporíny I. generácie, cotrimoxazol, tetracyklíny^{3,18}.

Haemophilus influenzae osídľuje horné dýchacie cesty, má ciliotoxické účinky, vyvoláva pneumónie, predovšetkým u fajčiarov a pacientov s CHOCHP, hlavne po vírusovom ochorení. V 10 % sa zistí produkcia β laktamáz. V liečbe sa aplikujú perorálne cefalosporíny III. generácie aminopenicilíny s inhibítormi β laktamáz, makrolidy, tetracyklíny, cotrimoxazol. Tabuľka 3 zachytáva najčastejšie patogény nozokomiálnej pneumónie.

Tabuľka 3. Etiológia nozokomiálnej pneumónie¹⁷

Vyvolávateľ	Percentuálne zastúpenie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25,9 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,3 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	7,5 %
<i>Legionella species</i>	4,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	4,0 %
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	7,0 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,4 %

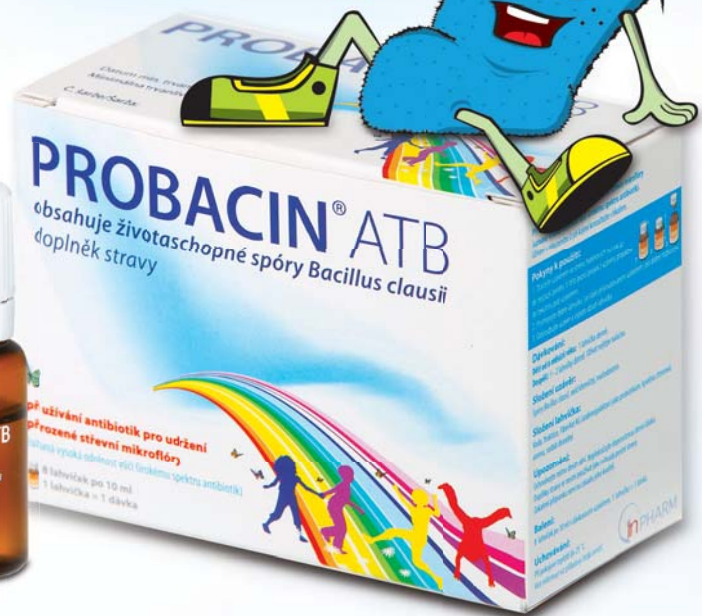
Moraxella catarrhalis: G-baktéria osídľuje dýchacie cesty imunokompromitovaných pacientov a môže spôsobovať pneumónie. Značný počet kmeňov produkuje β laktamázy. U starších pacientov fajčiarov s CHOCHP, môže

PROBACIN® ATB

Výživový doplnok s obsahom probiotickej spóry *Bacillus clausii*.



unikátna lieková forma,
vhodná aj pre deti



výživový doplnok

- ✓ Probiotikum vhodné pri užívaní antibiotík
(vysoká odolnosť voči širokému spektru antibiotík)
- ✓ praktické jednorazové fľaštičky pre deti už od 6 mesiacov!
- ✓ pohodlné a praktické pre rodičov
- ✓ deťmi obľúbené, veľmi chutné



1. Otáčajte uzáverom v smere hodinových ručičiek až do maximálnej možnej pozície. V tejto pozícii dôjde k prepadu prášku z uzáveru do tekutiny pod uzáverom.
2. Potrepte dobre fľaštičkou (so stále priskrutkovaným uzáverom) kvôli dobrému rozpusteniu.
3. Odskrutkujte uzáver a vypite obsah fľaštičky.



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



vyvolávať pneumóniu a aj exacerbácie CHOCHP. Tento kmeň je rezistentný na ampicilín, pretože produkuje enzým β laktamázu, preto sa v terapii odporúča liečba aminopenicilínmi s inhibítormi β laktamáz, cefalosporíny III. generácie makrolidmi, tetracyklínmi makrolidmi, tetracyklínmi, cotrimoxazolom.

Staphylococcus aureus je G⁺ kok, produkuje koagulázu, je vyvolávateľom pneumónie u starších pacientov s komorbidity, u pacientov po viróze, u obyvateľov sociálnych zariadení. Pneumónia má častejšie rozpadový charakter. Výskyt nosičstva je u 20-50 % populácie pričom u zdravotníckeho personálu býva nález stafylokokov vyšší. Liečba nosičov antibiotikami býva neúspešná. V liečbe je odporúčaný oxacilín, aminopenicilín s inhibítormi β laktamáz, cefalosporíny I. a II. generácie, makrolidy, fluorochinolóny, individuálne linkozamidy, alebo glykopeptidy. Nemocničné kmene bývajú vysokorezistentné. Stúpa výskyt meticilín rezistentných kmeňov MRSA.

Pseudomonas aeruginosa je G⁻ baktéria, kolonizuje porušené dýchacie cesty. Najčastejšie sú kolonizovaní pacienti s bronchiectáziami, a cystickou fibrózou. V terapii sa využívajú fluorochinolóny, aminoglykozidy, karbapenémy, antipseudomonádové penicilíny a cefalosporíny.

Gramnegatívne enterobaktérie *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* sú pôvodcami ochorení u starších pacientov s komorbidity a u nozokomiálnych nákaz. Typická býva klebsielová pneumónia s rozpadmi Fridländerov agens. V terapii sú odporúčané cefalosporíny II. a III. generácie, aminopenicilíny, inhibítory β laktamáz, fluorochinolóny, aminoglykozidy, karbapenémy^{3,18}. Tabuľka 4 uvádza odporúčanú ATB liečbu pneumónii podľa dokázaného vyvolávateľa.

RACIONÁLNA EMPIRICKÁ TERAPIA PNEUMÓNIE ANTIBIOTIKAMI

Vo väčšine prípadov nie je známy pri zistení pneumónie vyvolávajúci agens. Racionálne vedená empirická liečba je jediným reálnym postupom. Pri širokom spektre možných patogénov a rôznych typoch pacientov je problematické stanoviť jedno antibiotikum prvej voľby pre všetky prípady pneumónie a lekár má právo výberu niekoľkých odporúčaných antibiotických skupín. Vhodné antibiotikum sa vyberá na základe konkrétnej epidemiologickej situácie, predisponujúcich faktorov a podľa klinických príznakov.

Tabuľka 4. Odporúčaná ATB liečba pneumónii podľa vyvolávateľa¹⁹

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	penicilíny, aminopenicilíny/ inhibítory β laktamáz, cefalosporíny I. generácie makrolidy
<i>Haemophilus influenzae</i>	aminopenicilíny/ inhibítory β laktamáz makrolidy, tetracyklíny
<i>Staphylococcus aureus</i>	oxacilín, cefalosporíny I. a II. generácie, makrolidy
<i>Moraxella catarrhalis</i>	aminopenicilíny/inhibítory β laktamáz, cefalosporíny III. generácie, makrolidy, tetracyklíny
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	makrolidy, tetracyklíny, fluorochinolóny
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cefalosporíny II. a III. generácie, aminopenicilíny, fluorochinolóny
<i>Escherichia coli</i>	cefalosporíny II. a III. generácie, aminopenicilíny/ inhibítory β laktamáz
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	fluorochinolóny, aminoglykozody, penicilíny, cefalosporíny III.
<i>Morganella morganii</i>	aminoglykozidy, penicilíny, cefalosporíny II. a III. generácie
MRSA (meticilín rezistentný <i>Staphylococcus aureus</i>)	vankomycín, linesolid, teikoplanín

LIEČBA PNEUMÓNIE AMBULANTNE

Ambulantne sa vedie terapia ľahkej pneumónie u pacientov mladších (do 50 rokov), bez pridružených ochorení s miernym priebehom infekcie, bez ohrozenia životných funkcií. Racionálnosť empirickej liečby spočíva vo výbere antibiotika s dobrou toleranciou a vhodným spektrom účinku na respiračné patogény. Treba podať antibiotiká do 4 až 8 hodín perorálne od stanovenia diagnózy. Pred podaním liečby je vhodné odoslať sputum na mikrobiologické vyšetrenie a stanovenie citlivosti na antibiotiká. Sérologické vyšetrenie možno použiť na dôkaz atypických agens a na spresnenie druhu a dĺžky liečby pri pretrvávaní ťažkostí. Pri zahájení liečby ambulantne volíme aminopenicilíny, aminopenicilíny s inhibítormi β laktamáz (amoxicilín/ klavulanát, ampicilín/ sulbaktam alebo cefalosporíny II. generácie (cefuroxim, cefaclor, cefprozil). Cefalosporíny III. generácie majú široké spektrum aktivity sú dobre účinné na *Proteus vulgaris*, *Providentia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter cloacae* a dobre účinné na *Pseudomonas aeruginosa*. Niektoré cefalosporíny sú odolné voči β -laktamázam nemocničných kmeňov. Indikáciami sú G⁻ infekcie rezistentné na II generáciu sepsa pneumónia, akútna exacerbácia chronickej bronchitidy, Infekcie vyvolané *Haemophilus influenzae*. Cefixim pre perorálnu liečbu, je najúčinnější z cefalosporínov III generácie. Indikáciami sú infekcie dýchacích ciest, streptokoková faryngitída bronchitída, a ľahká a stredne ťažká komunitná pneumónia^{17,18,19}. Pri alergií na penicilínovú radu je ho možné využiť, nakoľko riziko skříženej alergickej reakcie je relatívne nízke a tiež je relatívne nízke riziko vzniku rezistencie^{20,21}. Pri podozrení na atypického vyvolávateľa sú indikované makrolidové antibiotiká (azitromycín, klaritromycín, roxitromycín), tetracyklíny, alebo respiračné fluorochinolóny (moxifloxacin, gatifloxacin). Liečebný efekt možno hodnotiť do 48 hodín od začiatku terapie, vtedy je možné očakávať efekt liečby. Dĺžka liečby u typických agens trvá 7 až 10 dní, u atypických agens 14-21 dní. Pri dobrej odpovedi na liečbu dochádza najskôr k ústupu subjektívnych ťažkostí, febrilit, kašľa, dýchavice, k regresii auskultačného nálezu, postupne i k poklesu laboratórnych parametrov a v priebehu týždňov i k regresii RTG nálezu²¹. Tabuľka č. 5 zobrazuje odporúčanú empirickú liečbu pneumónie pri neznámom agens²².

LIEČBA PNEUMÓNIE V NEMOCNICI

Stredne ťažká a ťažká pneumónia je indikáciou na hospitalizáciu. Liečba má byť zahájená do 4 hodín od stanovenia diagnózy. Pred zahájením treba odobrať sputum na mikrobiologické vyšetrenie, v prípade vysokých febrilit aj odber krvi na hemokultúru. Antibiotiká sa majú podávať intravenózne a v kombinácii, pričom u stredne ťažkej pneumónie možno pri stabilizácii stavu prejsť na perorálnu formu v priebehu 2-5 dní. Terapia má byť vedená so zámerom pokrytia typických aj atypických patogénov. V odporúčaníach európskych krajín je stále iniciálna terapia zameraná na *Streptococcus pneumoniae* a až pri zlyhaní liečby sa pridávajú makrolidy. Podľa slovenských odporúčaní je najvhodnejšou kombináciou parenterálneho podania aminopenicilínov (amoxicilín, amoxicilín klavulanát, ampicilín sulbaktam) alebo cefalosporíny II. III. generácie (cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxom, ceftazidim) a makrolidy (klaritromycín, azitromycín)²⁰.

Tabuľka 5. Odporúčaná empirická liečba pneumónie pri neznámom agens²²

ambulantne – predpokladáme typický agens	aminopenicilíny, aminopenicilíny/ inhibítory β laktamáz, cefalosporíny II. generácie
ambulantne – predpokladáme atypický agens alebo alergiu na penicilín	makrolidy, tetracyklíny, fluorochinolóny,
hospitalizácia	aminopenicilíny, s makrolidmi, aminopenicilíny/ inhibítory β laktamáz s makrolidmi cefalosporíny II. a III. gen. s makrolidmi, aminoglykozidy s cefalosporínmi, aminoglykozidy s aminopenicilínmi, fluorochinolóny
individuálne	linkosamidy, glykopeptidy, karbapenemy nitroimidazoly, linezolid, chloramfenikol



Alternatívou je podanie respiračného chinolónu v monoterapii (levofloxacin, moxifloxacin). Pod liečbou sa pozorovala nižšia mortalita a skrátenie doby hospitalizácie v porovnaní s liečbou monoterapiou β laktámovými antibiotikami v monoterapii.

Pri ťažkej pneumónii je vhodná kombinácia aminopenicilínov s inhibítormi β betalaktamáz alebo cefalosporíny III. generácie s makrolidmi, resp. trojkombinácia s aminoglykozidmi (gentamycín, amikacín, tobramycín). U pacientov so suspektnou infekciou vyvolanou *Pseudomonas aeruginosa* (bronchiektázie, cystická fibróza, CHOCHP, absces pľúc) je vhodné podať kombináciu s antipseudomonádových β laktámových antibiotík (piperacilín/ tazobactam, tikarcilín/ klavulanát, cefoperazón/ sulbactam s klasickým fluorochinolónom alebo s aminoglykozidmi. Po získaní výsledku kultivácie je treba prejsť na cieľnú liečbu podľa vyvolávateľa, pričom sa odporúča použiť 2-4 násobné dávky od zistenia MIC (minimálna inhibičná koncentrácia). Dĺžka terapie je individuálna. Pri nekomplikovanom priebehu stačí 7-10 dní u atypických agens 14-21 dní²².

REZISTENCIA NA ANTIBIOTIKÁ

Za krátke obdobie niekoľkých rokov sme svedkami rýchleho a veľmi prekvapujúceho rozvoja celosvetového výskytu nozokomiálnych kmeňov G-baktérií rezistentných na β laktámové antibiotiká vrátane cefalosporínov III. a IV. generácie a na rezervné doposiaľ účinné antibiotiká karbapenémové- imipenem a meropenem. Zmenili a značne sa rozšírili najmä kmene G-baktérií, schopných produkovať nové typy enzýmov, ktoré inaktivujú uvedené druhy antibiotík. Zistilo sa, že enzýmy produkované niektorými G-baktériami ESBL (Extended Spectrum Beta- Lactamases) prenášajú rezistenciu na penicilíny a cefalosporíny vyšších generácií. Cefalosporíny patria do skupiny vyšších generácií ako aj karbapenémy a boli až do 80. rokov minulého storočia dôležitými členmi skupiny tzv. rezervných antibiotík. Transferabilitnosť génov kódujúcich rezistenciu na cefalosporíny však postupne ohrozuje ich účinnosť na baktérie. Prejavuje sa čoraz častejšie multirezistenciou aj na tieto dôležité zatiaľ nenahraditeľné antibiotiká. Kritická situácia v prenosnej rezistencii na uvedené antibiotiká začína nadobúdať najmä v prvej dekáde tohto storočia hrozivý obraz a medzinárodný až medzikontinentálny rozmer nových typov prenosných bakteriálnych enzýmov β laktamáz s rozšíreným spektrom negatívnych účinkov na cefalosporíny (ESBL) a na nové triedy karbapenémov vyvolávajúcich rezistenciu mikróbov na imipenem a meropenem^{23,24}.

ZÁVER

Respiračné infekcie sú veľmi rozšírenými chorobami, ich príznaky sú ovplyvnené meniacim sa spektrom rôznych agens, napriek tomu sú príznaky týchto zápalových ochorení veľmi podobné. Častými patogénmi sú vírusy, pri ktorých sa v liečbe veľakrát predpisujú antibiotiká, tu však liečba neprináša pacientovi žiadny benefit, ba naopak vedie k radu nežiaducich účinkov. Antibiotiká patria k najväčším vynálezom ľudstva, vďaka ktorým sa podarilo dostať pod kontrolu mnohé infekčné choroby, na ktoré predtým pacienti zomierali. Veľakrát ich však indikujeme nesprávne. V prípade bakteriálnej infekcie je však potrebné bezodkladne nasadiť antibiotiká v dostatočnej dávke. Racionálnosť empirickej liečby spočíva vo výbere antibiotika s dobrou toleranciou a vhodným spektrom účinku na respiračné patogény a dobrým prienikom do pľúc. Pri danom spektre možných patogénov a u rôznych typoch pacientov je problematické stanoviť jedno antibiotikum prvej voľby pre všetky typy infekcií. Vhodné antibiotikum je treba vybrať na základe konkrétnej epidemiologickej situácie, predisponujúcich faktorov a podľa klinických príznakov. Racionálne používanie antibiotík je o voľbe lieku s maximálnym bakteriologickým a klinickým účinkom a minimálnym vplyvom na vznik a šírenie rezistencie.

LITERATÚRA

1. Tamášová M. In: Kiňová S. Hulín I. et al: Interná medicína ProLitera 2013. s.492-495.
2. Krofta K. Pneumologie Triton 2005 s.115-123.
3. Kolek V. Kašák V. a kol. Pneumologie Maxdorf 2010. s. 105-111.
4. Klener P. et al. Vnitřní lékařství Galén 2006.394-395
5. Wilson R. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease Eur Respir J. 1999: 13 233-235.
6. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD 2009 Available from: www.goldcopd.org.
7. Balter MS. La Forge J. et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis Can.Respir. J. 2003.10(Suppl):38-328.
8. Tamášová M. Miesto cefalosporínov v liečbe respiračných infekcií Via practica Solen 2013:10(5) s.170-174.
9. Tamášová M. Bronchiektázie Via practica Solen 2013:10(1) s16-18.
10. <http://www.anamneza.cz/Bronchiektazie/nemoc/256>.
11. Wilson CB. Jones PW. et al. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. Eur Respir J.1997:10:1754-60.
12. Hirshberg B. Levi M. et al. Factors predicting mortality of patients with bronchiectasis Chest.1999 746-50.
13. Balter MS. La Forge J. et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchiectasis. Can. Respir J.2003 10 SupplB:38-328.
14. Bartlett JG. The role of anaerobic bacteria in lung abscess. Clin Infect Dis.2005: 40:923-925.
15. 15.Guidelines for the management of adult lower respiratory infections Eur Resp J.2005.26
16. 16.Woodhead M A review of its antibacterial activity pharmacokinetic properties and clinical efficacy Drugs Eur Respir J 2002:20(Suppl36)20-27.
17. Kolek V. Diagnostika a liečba komunitne získané pneumonie dospelých Standard liečebného plánu. In: Forýtková I. Bourek A. Programy kvality a standardy liečebných postupů Resp.2006.;10 s.47-55.
18. Mandell LA. Wunderink RG. Anzueto A. Bartlett JG. Campbell GD. Dean NC. Dowell SF. File TM. Musher DM. Niederman MS. Torres A. Whitney CG. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44(Suppl 2): S27-S72.
19. Koleff MH. Morrow LE et al. Clinical characteristics and treatment of patients with pneumonia Chest 2008:129:1210-1218.
20. Boudouin VS. The pulmonary physician in critical care Critical care management of community acquired pneumonia Thorax 2006;57:267-271.
21. Koreň M. In Kiňová S. Hulín I. et al. Interná medicína ProLitera 2013. s.492-495.
22. Koleff MH. Shorr A. Tabak YP. et al. Epidemiology and outcomes of health care associated pneumonia CHEst 2008 128:3854-3862.
23. Blahová J. Babálová M. Králiková K. Krčméry V. Lek. Obz. 2011:60 (7-8):310-314.
24. <http://diva.aktuality.sk/clanok/39573/antibiotika-hlceme-akocukriky-postupne-prestavaju-ucinkovat>

SCLEROSIS MULTIPLEX – NOVÉ ASPEKTY V DIAGNOSTIKE A LIEČBE

Doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

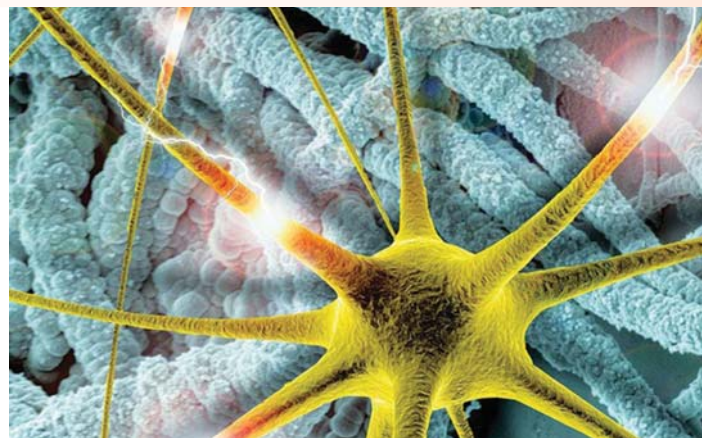
Neurologická klinika LF UPJŠ a UN L.Pasteura Košice

Sclerosis multiplex (SM) je chronické zápalové a neurodegeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS) vznikajúci na podklade abnormálnych imunitných procesov, vedúcich k poškodeniu myelínu a axónov CNS. V posledných rokoch sme zaznamenali pokroky v diagnostike tohto ochorenia, ale i v rozšírení terapeutických možností, príchodom nových účinnejších preparátov s potenciálom spomalenia aktivity ochorenia a prevencie trvalého neurologického postihnutia.

DIAGNOSTIKA

Sclerosis multiplex sa manifestuje v mladom dospelom veku, medzi 20. – 40. rokom života, častejšie postihuje ženy. Nakoľko má chronický a v polovici prípadov progresívny charakter, patrí medzi najzávažnejšie neurologické ochorenia vedúce k trvalej invalidizácii. Najčastejšia forma ochorenia je relaps-remitujúca (85 %), u približne polovice týchto pacientov prechádza do sekundárno-progresívnej formy. Primárno-progresívna forma (10 %) a progresívna – relabujúca forma (5 %) patria medzi menej časté.

Prvé prejavy ochorenia bývajú v typických prípadoch poruchy videnia, miechové príznaky, alebo mozočkovo-kmeňový syndróm. Ide o tzv. klinický izolovaný syndróm (CIS, Clinically Isolated Syndrome). Táto prvá klinická manifestácia choroby je demyelinizačná príhoda zodpovedajúca histopatologicky zápalu v niektorej časti CNS, ktorá môže viesť k vytvoreniu demyelinizačného ložiska. V prípade vylúčenia iných alternatívnych diagnóz a na základe splnenia diagnostických kritérií podľa McDonalda (revízia roku 2010, nutné vyšetrenie magnetickou rezonanciou mozgu/miechy, dôkaz diseminácie ochorenia v čase a priestore) môžeme stanoviť diagnózu sclerosis multiplex už v dobe prvého ataku ochorenia (Tabuľka 1). Táto revízia diagnostických kritérií predstavuje veľký klinický prínos a viedla k zjednodušeniu diagnostiky SM v jej skorej fáze, čo následne, po implementácii kritérií do praxe, umožňuje skoré nasadenie efektívnej liečby. V súčasnosti máme vedecké dôkazy o tom, že najzávažnejšie patologické zmeny sa odohrávajú práve v úvode ochorenia, v prvých dvoch až troch rokoch, keď zápalový proces v CNS vedie okrem demyelinizačných zmien aj k rôznemu stupňu nezvratného poškodenia axónov, a teda ireverzibilnému



neurologickému funkčnému zneschopeniu.

Priebeh ochorenia zostáva aj pri nasadenej dostupnej liečbe stále nepredvídateľný. Aj po mnohých rokoch zdanlivo „benígneho“ priebehu môže neuropsychický deficit pacienta subakútne alebo chronicky progredovať. Súčasná terapeutická postupy sú efektívne do stupňa stredne ťažkého postihnutia, EDSS 3,0-4,5, pri vyšších stupňoch pozorujeme prevahu neurodegeneratívneho procesu, následkom zápalových zmien, ktoré postupne ustupujú.

LIEČBA

Cieľom terapie SM je naďalej snaha o ovplyvnenie imunitných procesov cestou imunomodulácie a selektívnej imunosupresie s navodením poklesu aktivity ochorenia, a tým spomalenia progresie invalidity.

Väčšina pacientov má relaps-remitujúcu formu sclerosis multiplex, t.j. po akútnom ataku (relapse) ochorenia dochádza k čiastočnej alebo úplnej úprave jeho symptómov. V liečbe relapsu ochorenia zostáva zlatým štandardom podanie vysokej dávky metylprednizolónu, celkovo 3-5 gramov, frakcionovane (250-1000 mg denne i.v.) s ohľadom na vek, hmotnosť a komorbidity chorého. Na prevenciu ďalších atakov a spomalenie progresie ochorenia je v prípadoch definovanej vysokej aktivity choroby indikovaná dlhodobá farmakologická liečba nazývaná „liečba ovplyvňujúca prirodzený priebeh choroby“ (DMT – Disease Modifying Therapy).

Tabuľka 2. Lieky prvej a druhej línie v liečbe sclerosis multiplex

1. línia	
Interferón beta-1a	i.m. 1x týždenne (Avonex®) s.c. 3 x týždenne (Rebif®)
Interferón beta-1b	s.c. ob deň (Betaferon®, Extavia®)
Glatirameracetát	s.c. denne (Copaxone®)
2. línia	
Natalizumab	infúzia každých 28 dní (Tysabri®)
Fingolimod	1 tbl denne (Gilenya®)

Tabuľka 1. Revidované McDonalдове diagnostické kritériá pre SM (2010)

Klinický prejav	Požadovaný diagnostický dôkaz
Dva alebo viac atakov Objektívny klinický dôkaz 2 a viac lézií	Žiadny
Dva alebo viac atakov Objektívny klinický dôkaz 1 lézie	Diseminácia v priestore - 1 a viac T2 lézií v najmenej 2 zo 4 typických regiónov (periventrikulárne, juxtakortikálne, infatentoriálne, spinálne) - ďalší klinický atak na inom mieste CNS
Jeden atak Objektívny klinický dôkaz 2 a viac lézií	Diseminácia v čase - súčasne asympt. Gd+ aj neenhancujúce lézie <i>alebo</i> - nová T2 lézia a/alebo Gd+ lézia v nasled. vyšetrení - druhý klinický atak
Jeden atak Objektívny klinický dôkaz 1 lézie (CIS)	Diseminácia v priestore <i>alebo</i> ďalší atak a Diseminácia v čase <i>alebo</i> ďalší atak

TO BOLO DNES UŽ MÁM PLÁNY NA ZAJTRA



TEVA Europe
Teva Pharmaceuticals Europe B.V.



TOTO JE O PEKNÝCH DŇOCH, NIE O STRATENÝCH

Skrátená informácia o lieku:

NÁZOV LIEKU: Copaxone 20 mg/ml. **ZLOŽENIE LIEKU:** Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 20 mg glatirameracetátu, čo zodpovedá 18 mg bázy glatirameru na predplnenú striekačku. **LIEKOVÁ FORMA:** injekčný roztok, predplnená striekačka. **Terapeutické indikácie:** Copaxone je indikovaný na liečbu pacientov s dobre definovanou prvou klinickou epizódou ak sa zistí, že v nich existuje vysoké riziko vzniku klinicky jednoznačnej sklerózy multiplex (CDMS). Copaxone sa indikuje na zníženie frekvencie relapsov u ambulantných pacientov (t.j. ktorí sú schopní chodiť bez pomoci) s relapsujúcou, remitentnou roztrúsenou sklerózou (MS). V klinických skúškach bola táto charakterizovaná najmenej dvoma atakmi neurologickej dysfunkcie v priebehu predchádzajúcich dvoch rokov. Copaxone nie je indikovaný na primárnu alebo sekundárnu progresívnu MS. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka pre dospelých je 20 mg glatirameracetátu (jedna predplnená striekačka), podávaná ako subkutánna injekcia raz denne. **Deti a adolescenti:** Neboli vykonané žiadne prípadné, randomizované, kontrolované klinické štúdie alebo farmakokinetické štúdie u detí alebo adolescentov. Avšak limitované publikované údaje naznačujú, že bezpečnostný profil u adolescentov od 12 do 18 rokov užívajúcich Copaxone 20 mg subkutánne každý deň je podobný tomu, ktorý možno vidieť u dospelých. Nie je dostatok dostupných informácií o použití Copaxone u detí mladších ako 12 rokov, aby sa vytvorili odporúčania pre ich použitie. Preto sa Copaxone nesmie používať v tejto populácii. **Starší pacienti:** Podávanie Copaxone nebolo u starších pacientov špecificky skúmané. **Použitie u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou:** Podávanie Copaxone nebolo u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou špecificky skúmané. Pacienti musia byť poučení,

ako si majú sami podávať injekciu a prvú injekciu si musia podať pod dohľadom zdravotníckeho personálu a zostať pod jeho dohľadom 30 minút po aplikácii. Každý deň sa musí injekcia aplikovať na iné miesto, aby sa znížila pravdepodobnosť lokálneho podráždenia alebo bolesti v mieste injekcie. **Kontraindikácie:** U pacientov so známou precitlivosťou na glatirameracetát alebo manitol a gravidných žien. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Copaxone sa má podávať iba subkutánne. Copaxone sa nemá podávať intravenózne alebo intramuskulárne. Liečba Copaxonom sa má začať pod dohľadom neurológa alebo lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou MS. Ošetrojúci lekár musí pacientovi vysvetliť, že v priebehu pár minút po podaní injekcie Copaxonu sa môže objaviť niektorá z nasledujúcich reakcií: vazodilatácia (návaly), bolesť na hrudi, dyspnoe, palpácie alebo tachykardia. Väčšina týchto symptómov trvá krátko a vymizne spontánne bez následkov. U pacientov so zhoršenou renálnou funkciou musia byť počas liečby Copaxonom monitorované renálne funkcie. **Liekové a iné interakcie:** Interakcie Copaxonu s inými liekmi neboli oficiálne hodnotené. Informácie o interakcii s interferónom beta nie sú dostupné. Zvýšený výskyt reakcií v mieste vpichu sa zaznamenal u pacientov, ktorým sa súčasne s Copaxonom podávali kortikosteroidy. **Gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití glatirameracetátu u gravidných žien. Počas liečby týmto liekom musí byť zväzované použitie kontraceptív. Laktácia: Údaje o vylučovaní glatirameracetátu, jeho metabolitov alebo protilátok do materského mlieka nie sú k dispozícii. Pri podávaní dojčiacim matkám sa má postupovať opatrne. Má sa zväziť relatívny pomer rizika a prínosu pre matku a dieťa. **Nežiaduce účinky:** Reakcie v mieste vpichu sú najčastejšie sa vyskytujúci nežiaducimi reakciami. Najčastejšie hlásené reakcie v mieste vpichu boli erytém, bolesť, zhrubnutie kože,

svrbenie, edém, zápal a precitlivosť. Reakcia spojená s minimálne jedným alebo s viacerými z nasledujúcich príznakov: vazodilatácia, bolesť na hrudníku, dýchavica, palpácia alebo tachykardia bola popísaná ako bezprostredná postinjekčná reakcia. Ďalšie hlásené veľmi časté nežiaduce účinky boli, nauzea, úzkosť, depresia, infekcia, infl uenza, bolesť hlavy, vazodilatácia, dyspnoe, vyrážka, bolesť kľob, bolesť chrbta, asténia, bolesť na hrudi, bolesť. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávajú sa v chladničke (2°C-8°C). Neuchovávať v mrazničke. Pokiaľ predplnené striekačky nemôžu byť uchovávané v chladničke, môžu byť jedenkrát uchovávané pri izbovej teplote (15°C-25°C), počas 1 mesiaca. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIÍ:** Teva Pharmaceuticals CR s.r.o., Praha, Česká republika. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Máj 2013. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku, alebo ju získate na adrese: TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava, tel.: +421 2 57 26 79 11, fax: +421 2 57 26 79 19, www.teva.sk Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Teslova 26, 821 02 Bratislava., tel.: +421 2 57 26 79 11
fax: +421 2 57 26 79 19, www.teva.sk

Dátum výroby: September 2013; Kód: SK/CPX/13/0016a



V Slovenskej republike je dostupná liečba DMT charakteru imunomodulačných a selektívne imunosupresívnych preparátov. Z hľadiska postupnosti ich nasadenia a indikačných obmedzení, sa delia sa do dvoch línií. V prvej línii sa využíva interferón beta-1a (interferón beta-1a s.c. inj. 3x týždenne, alebo interferón beta-1a i.m. 1x týždenne), interferón beta-1b (s.c. inj. ob deň) a glatirameracetát (s.c. inj. denne). Tieto preparáty majú na základe klinických štúdií preukázateľnú schopnosť imunomodulácie, vedúcej v porovnaní s placebom k redukcii ročného výskytu relapsov o 29-34 %, redukcii vzniku nových ložísk v obraze MR a niektoré spomaľujú progresiu ochorenia. V praxi sú dostupné viac ako 16 rokov a majú veľmi dobrý bezpečnostný profil. Nevýhodou uvedenej liečby je nutnosť pravidelného injekčného podávania, úvodné stavy podobné chrípke, kožné reakcie po vpichoch, s čím súvisí postupne klesajúca adherencia chorých až zastavenie liečby približne u 15 %. Približne u 30 % chorých sú lieky prvej línie nedostatočne efektívne. Príčiny nonresponzivity sú farmakogenetické a tvorba neutralizačných protilátok voči preparátom (6-45 %), čím klesá biologický efekt lieku. Nedostatočná účinnosť liečby DMT je charakterizovaná pokračujúcou aktivitou ochorenia, vznikom ďalších relapsov ochorenia, tvorbou nových ložísk v zápalu a demyelinizácie alebo zväčšenia už existujúcich ložísk a enhancementu lézií po podaní kontrastnej látky v obraze MR mozgu/miechy (ročné kontroly MR), ako aj progresiou funkčného zneschopenia chorého hodnoteného stupnicou EDSS (Expanded Disability Status Scale; od 0 do 10). Pri nedostatočnej účinnosti preparátov 1. línie (interferón beta alebo glatirameracetát) je nutná včasná eskalácia liečby na preparát 2. línie. Jedným z nich je monoklonálna protilátka natalizumab (proti alfa-4-beta-1-integrínu, i.v. infúzia každých 28 dní), dostupný v Slovenskej republike od roku 2007. V klinických štúdiách viedol v porovnaní s placebom k poklesu počtu relapsov o 68 %. Tolerancia lieku je veľmi dobrá. Limitujúcim faktorom liečby je riziko vzniku progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (3,3/1000 liečených) pri infekcii vírusom JC u séropozitívnych pacientov. Od roku 2012 je v SR dostupný liek fingolimod, ktorý možno nasadiť v 2. línii. Fingolimod je prvý perorálny liek, funkčný antagonista receptora S1P. V klinických štúdiách viedol v porovnaní s placebom k poklesu ročného výskytu relapsov o 54 % a spomaleniu progresie funkčného zneschopenia o 37 %. Oba preparáty, natalizumab i fingolimod, možno podávať u chorých s relaps-remitujúcou formou SM, ak ich neurologický deficit je do EDSS 5,0 (vrátane), ak zlyhala liečba interferónmi beta a glatirameracetátom. Je možné ich podať i v prípadoch rýchlo sa vyvíjajúcej závažnej relaps-remitujúcej SM s 2 a viac závažnými relapsami ochorenia počas jedného roku alebo signifikantnou progresiou v obraze MR mozgu (Tabuľka 2).

V prípadoch neefektívnej liečby a trvale prítomnej progresie možno u niektorých pacientov dosiahnuť spomalenie progresie podaním kúry imunosupresív zo skupiny cytostatík – cyklofosamid alebo mitoxantron. Ich širšie používanie v praxi je ale limitované pre vysoké riziko závažných nežiaducich prejavov (akútne leukémia, kardiotoxicita, hemoragická cystitída, leukopénia, alopecia, gonadálna toxicita).

NOVÉ PERSPEKTÍVNE LIEKY

V poslednom desaťročí významne pokročil vývoj nových preparátov pre liečbu SM, ktoré spĺňajú požadované kritériá jednak vyššej účinnosti, akceptovateľnej bezpečnosti (vrátane teratogenicity) a pohodlnej aplikácie. Sľubné nové perorálne lieky očakávané v roku 2014 aj v SR sú dimetylfumarát a teriflunomid. Dimetylfumarát, látka BG-12, redukoval ročný výskyt relapsov v porovnaní s placebom o 53 %. Teriflunomid vykazoval redukcii ročného výskytu relapsov v porovnaní s placebom o 59 % a pokles rizika progresie disability o 29,8 %. Oba lieky preukázali v registračných klinických štúdiách veľmi dobrý bezpečnostný profil. Ďalším vysoko efektívnym sľubným liekom je alemtuzumab, monoklonálna protilátka proti znaku CD52. V klinických štúdiách sa účinnosť alemtuzumabu u relaps-remitujúcej formy SM porovnávala s liekom interferón beta-1a s.c.

44 mcg a preukázala v porovnaní s ním redukcii ročného výskytu relapsov o 54,9 % a spomalenie progresie disability o 42 %. Dávkovanie lieku je v dvoch cykloch infúzií i.v. s odstupom 12 mesiacov.

MONITORING LIEČBY A NEŽIADUCICH PREJAVOV

Pacient liečený preparátmi DMT by mal byť sledovaný klinicky i laboratórne (sérové biomarkery ochorenia, infekcií, meranie expresie proteínu MxA ako markeru biologickej účinnosti interferónov beta, vyšetrenie protilátok na JC vírus, biochemické a hematologické parametre) v pravidelných intervaloch v špecializovaných ambulanciách a centrách na liečbu sclerosis multiplex. Cieľom je nielen sledovanie účinnosti lieku, rýchla eskalácia pri suboptimálnej odpovedi, ale i včasný záchyt a efektívna liečba nežiaducich prejavov jednotlivých liekov.

V posledných piatich rokoch priniesol farmakologický výskum nové účinnejšie preparáty v liečbe SM. Pri súčasných viacerých terapeutických možnostiach si vyžaduje liečba vysoko individualizovaný prístup, berúc do úvahy typ ochorenia, aktivitu (klinickú a dynamiku zmien v MR – magnetickej rezonancii mozgu a miechy), charakter a stupeň neurologického deficitu, schopnosť spolupráce pacienta, zváženie pomeru benefitu a rizika nežiaducich prejavov konkrétneho preparátu. Efekt liečby týmito preparátmi však zostáva veľmi individuálny, hľadajú sa preto biomarkery predikujúce responzibilitu na liečbu.

SYMPTOMATICKÁ LIEČBA

Symptomatická liečba SM je zameraná na odstránenie alebo zmiernenie symptómov ochorenia, predovšetkým spasticity, bolestivých stavov, úzkosti, depresie, porúch sfinkterov. Významný vplyv na priebeh ochorenia má suplementácia deficitu vitamínu D. Z nefarmakologických prístupov sa javí ako vysoko efektívna rehabilitácia a pravidelné cvičenie. Súčasťou starostlivosti o pacienta je aj psychologická terapia a sociálna pomoc.

ZÁVER

Je známe, že už v dobe CIS sú u mnohých chorých prítomné okrem demyelinizačných zmien aj ireverzibilné axonálne straty, ktoré vedú v nezvratným invalidizujúcim zmenám, s poruchami chôdze, koordinácie, kognície, vedúce často k strate zamestnania so všetkými sociálno-ekonomickými negatívnymi dôsledkami na život pacienta i jeho rodinu. Preto sa hlavný dôraz v súčasnosti kladie na neurológov v tom, aby sa sústredili na včasný záchyt ochorenia, a tým i začatie liečby.

LITERATÚRA

1. Polman CH, reingold SC, Banwell B, et. Al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revision to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2):292-302.
2. Rieckmann P, Boyko A, Centonze D, et al. Future MS care: a consensus statement of the MS in the 21st Century Steering Group. *J Neurol* 2013; 260(2):462-9.
3. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying treatment strategies. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(2): 225-40.
4. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2013; 19(4 Multiple Sclerosis): 922-43.
5. Runia TF, Jafari N, Hintzen RQ. Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. *Eur J Neurol* 2013; 20(12):1510-6.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), bežné preventabilné a liečiteľné ochorenie, je charakterizované pretrvávajúcim obmedzením prietoku vzduchu, ktoré je obvykle progresívne a asociované so zvýraznenou chronickou zápalovou odpoveďou v dýchacích cestách a pľúcach na škodlivé častice a plyny. Exacerbácie a komorbidity u pacienta prispievajú k celkovej závažnosti ochorenia. Farmakologické a nefarmakologické intervencie signifikantne zlepšujú pľúcne funkcie, zlepšujú záťažovú kapacitu, kvalitu života, redukujú symptómy, exacerbácie i mortalitu pacientov s CHOCHP.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je ochorenie charakterizované pretrvávajúcim obmedzením prietoku vzduchu, ktoré je obvykle progresívne a asociované so zvýraznenou chronickou zápalovou odpoveďou v dýchacích cestách a pľúcach na škodlivé častice a plyny. Exacerbácie a komorbidity u pacienta prispievajú k celkovej závažnosti ochorenia¹. K stanoveniu diagnózy CHOCHP je nevyhnutné spirometrické potvrdenie limitácie prietoku vzduchu, ktoré nie je celkom reverzibilné po aplikácii bronchodilatátora¹. Spirometrické kritériá odhalenia a určenia závažnosti obmedzenia prietoku vzduchu v dýchacích cestách podľa Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD¹ sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka č. 1. Hodnotenie stupňa závažnosti obmedzenia prietoku vzduchu podľa GOLD¹

1. **Lahký stupeň:** $FEV_1 / FVC < 0,7$ a $FEV_1 \geq 80\%$ referenčnej hodnoty (RH)
2. **Stredný stupeň:** $FEV_1 / FVC < 0,7$ a $80\% RH > FEV_1 \geq 50\%$ RH
3. **Ťažký stupeň:** $FEV_1 / FVC < 0,7$ a $50\% RH > FEV_1 \geq 30\%$ RH
4. **Veľmi ťažký stupeň:** $FEV_1 / FVC < 0,7$ a $FEV_1 < 30\%$ RH

Vysvetlivky:

FEV_1 = objem vzduchu vydýchnutý pri maximálnom úsilí za 1. sekundu výdychu
 FVC = objem vzduchu vydýchnutý pri maximálnom úsilí počas celého výdychu, ktorý má trvať aspoň 6 sekúnd

Do úvahy sa berú hodnoty po aplikácii krátko pôsobiaceho bronchodilatátora (salbutamol 400 μ g, alebo ipratropium 80 μ g)

NOVÁ KLASIFIKÁCIA CHOCHP DO SKUPÍN A, B, C, D

Doterajšie klasifikácie závažnosti CHOCHP sa opierali výlučne o výsledky spirometrického vyšetrenia, čo však dostatočne neodrážalo klinickú závažnosť a nezohľadňovalo rôzne fenotypy ochorenia. Prognóza ochorenia, kvalita života aj klinický priebeh sú totiž určované popri funkčných testoch aj intenzitou a charakterom symptómov, frekvenciou exacerbácií a komorbiditami. Hodnotenie závažnosti CHOCHP od novelizácie GOLD 2011 zahŕňa viac komponentov, a to: 1. stanovenie rizika – spirometrické hodnotenie závažnosti obštrukcie ako je to uvedené v tabuľke 1 a počet exacerbácií za posledný rok a 2. zhodnotenie symptómov buď dotazníkom CAT (COPD Assessment Test, dostupný aj na online na vyplnenie na adrese http://www.catestonline.org/english/index_Slovakia.htm) alebo stupňa dýchavice pomocou mMRC škály (Modified Medical Research Council, dostupná na: <http://www.spfs.sk/guidelines>). Novelizované odporúčania z roku 2013 a 2014 uvádzajú ďalší dotazník CCQ (Clinical COPD Questionnaire, dostupný na: www.vpl.sk/files/file/respirofiles/CCQ-Slovakia-Slovak-week.pdf), pričom „rozdielová“ hodnota CAT skóre je 1-1,5 (vypočíta sa zo súčtu bodov, ktoré sa vydeli číslom 10). CAT a CCQ poskytujú komplexnejšiu informáciu o symptómoch, preto predstavujú prvú voľbu v hodnotení, mMRC škála je však jednoduchšia a ľahko použiteľná (deliace kritérium medzi symptomatickými a málo symptomatickými je stupeň mMRC 2, t.j. „nevláde pre dýchať po rovine s rovesníkmi“). Pre posudzovanie exacerbácií sú dôležité stredne ťažké a ťažké exacerbácie, t.j. zhoršenie celkového stavu pacienta, ktoré vyžaduje intervenciu (antibiotiká, kortikosteroidy) alebo dokonca hospitalizáciu (= ťažká exacerbácia). Ďalšia novelizácia GOLD 2014 zdôraznila význam ťažkých exacerbácií, a zaraďuje

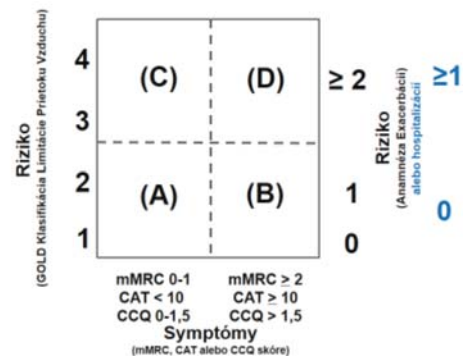
pacienta do rizikovej skupiny (C alebo D) aj v prípade jednej ťažkej exacerbácie, t.j. takej, ktorá vyžadovala hospitalizáciu v posledných 12 mesiacoch (pozri tabuľka 2 a obrázok 1).

Tabuľka 2 Kritériá pre zaradenie do skupín CHOCHP podľa GOLD 2014

- A skupina:** nízke riziko a málo symptómov. GOLD 1-2, menej ako 2 exacerbácie za rok (a žiadna hospitalizácia pre exacerbáciu za rok), CAT <10 alebo MMRC 0-1 alebo CCQ 0-1,5*.
- B skupina:** nízke riziko a viac symptómov. GOLD 1-2, menej ako 2 exacerbácie za rok (a žiadna hospitalizácia pre exacerbáciu za rok), CAT ≥ 10 alebo MMRC ≥ 2 alebo CCQ 0-1,5*.
- C skupina:** vysoké riziko a málo symptómov. GOLD 3-4 a/alebo 2 a viac exacerbácií za rok (alebo 1 hospitalizácia pre exacerbáciu), CAT <10 alebo MMRC 0-1 alebo CCQ > 1,5*.
- D skupina:** vysoké riziko a viac symptómov. GOLD 3-4 a/alebo 2 a viac exacerbácií za rok (alebo 1 hospitalizácia pre exacerbáciu), CAT ≥ 10 alebo MMRC ≥ 2 alebo CCQ > 1,5*.

* Rozdielová hodnota CCQ skóre je 1-1,5, v tejto práci bude uvádzaná hodnota 1,5

Klasifikácia CHOCHP podľa GOLD 2014



Obrázok 1. Kombinované hodnotenie CHOCHP. Riziko sa stanoví podľa FEV_1 a exacerbácií, pričom sa zohľadňuje horšia hodnota. Symptómy sa hodnotia podľa uvedených kritérií podľa mMRC alebo CAT alebo CCQ.

KOMPLEXNÁ STAROSTLIVOSŤ O PACIENTA S CHOCHP

Starostlivosť o pacienta s CHOCHP je postavená na nefarmakologických a farmakologických intervenciách. K nefarmakologickým intervenciám patrí redukcia rizík (zanechanie fajčenia, vakcinácia), rehabilitácia, oxygenoterapia, neinvazívna ventilácia, chirurgické alebo bronchoskopické intervencie redukujúce objem pľúc a transplantácia¹. Farmakoterapia dokáže modifikovať priebeh ochorenia v zmysle redukcie počtu exacerbácií, zmiernenia symptómov a zlepšenia kvality života. Stratégia liečby závisí od hodnotenia závažnosti, fenotypu ochorenia a od toho, či ide o stabilizované ochorenie alebo exacerbáciu¹. Nevyhnutná je adekvátna liečba komorbidít¹.



BRONCHODILATANCIA

Inhalačné bronchodilatancia sú základom liečby CHOCHP a sú indikované vo všetkých skupinách CHOCHP podľa GOLD. Bronchodilatancia rozdeľujeme podľa dĺžky účinku na krátko (cca 4 h – SABA, SAMA) a dlho pôsobiace (> 12 h – LABA, LAMA) a podľa mechanizmu účinku na agonistov beta 2 receptorov (β_2 sympatomimetiká) a anticholinergiká. Hlavnými zástupcami krátko účinkujúcich bronchodilatátorov sú salbutamol a fenoterol (SABA) a ipratropium (SAMA). V súčasnosti sa používajú podľa potreby na rýchlu kontrolu symptómov, pri exacerbáciách a sú liekom prvej voľby v skupine A podľa GOLD 2014¹. Na dlhodobú kontrolu symptómov sú indikované dlho pôsobiace bronchodilatancia¹. Pri všetkých inhalačne aplikovaných liečivách je dôležitý aj samotný inhalačný systém, schopnosť pacienta správnej aplikácie a jeho kompliance s liečbou. Potreba častej aplikácie znižuje adhérenciu pacienta k liečbe, výhodnejšie sú prípravky s menej častou potrebou užívania.

DLHO ÚČINKUJÚCE β_2 SYMPATOMIMETIKÁ (LABA)

Do tejto skupiny patrí formoterol s rýchlym nástupom účinku a dlhým pôsobením a salmeterol s pomalším nástupom účinku. Ich účinok pretrváva viac ako 12 hodín, preto sa aplikujú dvakrát denne. Indakaterol je betaagonista s dlhým účinkom, ktorý pretrváva viac ako 24 hodín, a preto stačí dávkovanie iba jedenkrát denne. Zároveň má aj rýchly nástup účinku. V porovnaní s formoterolom a salmeterolom má výraznejší bronchodilatačný efekt, výraznejší vplyv na zmiernenie symptómov a kvalitu života, ako i na redukciiu exacerbácií¹. Postupne prichádzajú aj ďalšie LABA s 24 hodinovým trvaním účinku vilanterol a olodaterol.

DLHO PÔSOBIACE ANTICHOLINERGIKÁ (LAMA)

V súčasnosti sú u nás k dispozícii 3 dlho pôsobiace anticholinergiká: tiotropium, glykopyronium a akliidinium. LAMA pomaly disociujú z muskarínových receptorov M_1 a M_3 a rýchlo z M_2 receptorov, majú dlhé pôsobenie a stačí podávanie v jednej (tiotropium, glykopyronium) alebo v dvoch denných dávkach (akliidinium). LAMA zlepšujú funkčné parametre, zmiernujú dýchavicu, zlepšujú záťažovú toleranciu a kvalitu života¹. Zároveň redukujú frekvenciu exacerbácií výraznejšie ako LABA² a potrebu hospitalizácií^{3,4}.

KOMBINOVANÁ BRONCHODILATAČNÁ LIEČBA

Kombinácia betaagonistov a anticholinergik (krátko aj dlho účinkujúcich) má výraznejší bronchodilatačný efekt¹ a viac redukuje exacerbácie ako jednotlivé zložky⁵. Je možné očakávať, že aj u nás bude už tento rok dostupná fixná kombinácia LABA + LAMA v jednej inhalovanej dávke (indakaterol + glykopyronium). Prebiehajú štúdie aj s ďalšími fixnými kombináciami LABA/LAMA – vilanterol/umeklidinium, olodaterol/tiotropium (dávkovanie jedenkrát denne) a formoterol/akliidinium (dávkovanie 2x denne).

KOMBINÁCIA INHALAČNÉ KORTIKOSTEROIDY (IKS) + LABA

Dlhodobá liečba IKS v kombinácii s bronchodilatanciami je odporúčaná pre pacientov s ťažkou/veľmi ťažkou CHOCHP (t.j. spirometrické hodnotenie GOLD 3 a 4) a častými exacerbáciami, ktorí nie sú adekvátne kontrolovaní pri liečbe samotnými dlhodobými pôsobiacimi bronchodilatanciami¹. Monoterapia IKS sa neodporúča, pretože je menej účinná než kombinovaná liečba LABA + IKS. U pacientov s výraznejšou redukciiou pľúcnych funkcií ($FEV_1 < 60\%$ RH) IKS s LABA zlepšujú symptómy, pľúcne funkcie a frekvenciu exacerbácií¹. Pridaním LAMA k tejto kombinácii („trojkombinácia“) je možné ešte viac zlepšiť pľúcne funkcie, kvalitu života a pravdepodobne aj výraznejšie redukovat exacerbácie¹. V krátkom čase bude dostupná kombinácia IKS + LABA (flutikazón furoát +

vilanterol) s potrebou dávkovania iba jedenkrát denne⁶. Odobratie IKS z liečby u niektorých pacientov môže viesť k exacerbáciám¹. Dlhodobá liečba IKS môže u pacientov s CHOCHP zvyšovať riziko pneumónií^{1,6,7,8}.

METYLXANTÍNY

Všetky dokázané efekty metylxantínov sú viazané na prípravky s pomalým uvoľňovaním. Pridanie teofylínu k LABA zlepšuje bronchodilataciu, malé dávky teofylínu ešte bez preukázateľného bronchodilatačného efektu môžu redukovat exacerbácie¹. Podľa odporúčaní GOLD 2014 sa na základe dôkazov relatívne nízkej účinnosti a vyššej miery nežiadúcich účinkov liečba metylxantínmi neodporúča (iba ak nie sú dostupné alebo aplikovateľné bronchodilatancia).

MUKOLYTIKÁ (ambroxol, erdosteín, carbocysteín, N-acetylcysteín)

Z mukolytickej liečby môžu profitovať pacienti s viskóznym spútom, ale paušálna dlhodobá liečba mukolytikami u pacientov s CHOCHP nie je opodstatnená¹. Lieky ako carbocysteín a N-acetylcysteín môžu redukovat exacerbácie u pacientov, ktorí neužívajú IKS¹.

INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY-4 (IPDE-4)

Inhibitory PDE-4 (roflumilast) sú efektívne v redukciiu exacerbácií u pacientov s horšími pľúcnyimi funkciami ($FEV_1 < 50\%$ RH), s chronickou bronchitídou a častými exacerbáciami¹ a majú aj nevýznamný bronchodilatačný efekt^{9,10}. V poslednej dobe sa hromadia dôkazy o priaznivom vplyve roflumilastu na komorbidity CHOCHP¹¹. Liečba iPDE-4 však môže byť spojená so špecifickými nežiaducimi účinkami, ako vracanie, hnačky a úbytok hmotnosti⁹.

STRATÉGIA FARMAKOLOGICKEJ LIEČBY CHOCHP

Odporúčania GOLD 2014 predkladajú stratégiu liečby na základe rozdelenia do jednotlivých skupín a odporúčajú štandardnú alternatívu v podobe rovnocennej prvej a alternatívnej liečby a ďalšiu možnú liečbu v prípadoch, keď nie je možné použiť štandardnú liečbu (pozri tabuľku 3). Pri rozhodovaní o vhodnej alternatívnej liečbe je potrebné zohľadňovať viaceré faktory: 1. závažnosť obštrukčnej poruchy, 2. častota a závažnosť exacerbácií a 3. symptómy (hlavne dyspnoe). Preto je možné liečbu podľa nových odporúčaní lepšie „ušiť na mieru“ konkrétnemu pacientovi (personalizovaná liečba), na druhej strane však vyžaduje od lekára starostlivú analýzu všetkých rizikových faktorov a posúdenie závažnosti ochorenia, vrátane komorbidít.

Tabuľka 3 Stratégia farmakoterapie CHOCHP podľa jednotlivých skupín (GOLD 2014)¹

Pacient	PRVÁ VOĽBA	ALTERNATÍVNA VOĽBA	ĎALŠIA MOŽNÁ TH
A (nízke riziko, málo symptómov)	SAMA pp alebo SABA pp	LAMA alebo LABA alebo SAMA a SABA	TEOFYLÍN
B (nízke riziko, viac symptómov)	LAMA alebo LABA	LAMA a LABA	SAMA a/alebo SABA TEOFYLÍN
C (vysoké riziko, málo symptómov)	IKS + LABA alebo LAMA	LAMA a LABA alebo LAMA a iPDE ₄ alebo LABA a iPDE	SAMA a/alebo SABA TEOFYLÍN
D (vysoké riziko, viac symptómov)	IKS + LABA a/alebo LAMA	IKS+LABA a LAMA alebo IKS+LABA a iPDE-4 alebo LAMA a LABA alebo LAMA a iPDE-4	KARBOCYSTEÍN SAMA a/alebo SABA alebo TEOFYLÍN

Použitie skratky pozri text

Zlepšenie
denných, nočných
a skorých ranných symptómov
CHOCHP⁽²⁾



Dávkovanie ráno a večer⁽¹⁾

Nová voľba liečby pre pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP⁽³⁾).

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Bretaris Genuair 322 mikrogramov inhalačný prášok

Zloženie: každá dávka obsahuje 375 µg akolidiniumbromidu, čo je ekvivalent 322 µg aklidínia.

Pomocné látky so známym účinkom: každá dávka obsahuje 12,5 mg monohydrátu laktózy.

Terapeutické indikácie: bronchodilatancium na udržiavaciu liečbu na zmiernenie symptómov u dospelých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc.

Dávkovanie a spôsob podávania: odporúčaná dávka je jedna inhalácia 322 µg aklidínia dvakrát denne. Na inhalačné použitie.

Kontraindikácie: precitlivenosť na akolidiniumbromid, atropín alebo jeho deriváty, vrátane ipratropia, oxitropia alebo tiotropia, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Klinicky významné upozornenia: Bretaris Genuair sa nemá používať pri astme.

Tak ako iné inhalačné liečby, aj podanie Bretaris Genuairu môže spôsobiť paradoxný bronchospazmus. Ak k tomu dôjde, liečba Bretaris Genuairom sa má ukončiť. Bretaris Genuair sa má používať s opatrnosťou u pacientov s infarktom myokardu počas predchádzajúcich 6 mesiacov, nestabilnou angínou pectoris, nedávno diagnostikovanou arytmiou počas predchádzajúcich 3 mesiacov alebo s hospitalizáciou počas predchádzajúcich 12 mesiacov z dôvodu srdcového zlyhania triedy III a IV podľa Newyorskej srdcovej spoločnosti. V súlade s jeho anticholinergickou aktivitou sa má akolidiniumbromid používať s opatrnosťou u pacientov so symptomatickou hyperpláziou prostaty alebo obštrukciou hrdla močového mechúra alebo glaukómom s ostrým uhlom.

Liekové a iné interakcie: súbežné podávanie akolidiniumbromidu s inými liekmi obsahujúcimi anticholinergiká sa neodporúča.

Gravidita: akolidiniumbromid sa má používať počas gravidity iba vtedy, ak očakávaný prospech preváži potenciálne riziká. **Laktácia:** rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu akolidiniumbromidom, sa musí urobiť po zohľadnení prospechu dojčenia pre dieťa a prospechu dlhodobej liečby akolidiniumbromidom pre ženu. **Fertilita:** nepovažuje sa za pravdepodobné, že akolidiniumbromid podávaný v odporúčanej dávke ovplyvní fertilitu u ľudí.

Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje: akolidiniumbromid nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Výskyt bolesti hlavy alebo rozmazané videnie môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Nežiaduce účinky: najčastejšie boli bolesť hlavy, nazofaryngitída, sínusitída, kašeľ, hnačka. Ostatné nežiaduce účinky sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Almirall, S.A., Barcelona, Španielsko

Spôsob výdaja lieku: viazaný na lekársky predpis

Pred predpísaním lieku oboznámte sa, prosím, s úplnou informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Posledná revízia textu: máj 2013

Referencie: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku

2. Beier J. et al. COPD. 2013., 10 (4):511-522

3. Maltais F, Milot J., Ther Adv. Resp. Dis. 2012., 6 (6):345-361

Zastúpenie v SR: Berlin-Chemie AG, Palisády 29, 811 06 Bratislava

tel.: 02/5443 0730, fax: 02/5443 0724, e-mail: bchbratislava@bch-menarini.sk

Dátum výroby materiálu: január 2014



A skupina: Túto skupinu je možné rozdeliť podľa stupňa obštrukcie na dve podskupiny, GOLD 1 a GOLD 2. V prípade lepšej spirometrie ($FEV_1 > 80\%RH$) je potrebné motivovať pacienta (ktorý má málo ťažkostí) k pravidelným kontrolám pľúcnych funkcií, dosiahnuť zanechanie fajčenia, resp. inej expozície inhalačným škodlivinám a povzbudzovať pacienta k fyzickej aktivite a zdravej životospráve. Z farmakoterapie obvykle vystačíme s krátko účinkujúcimi bronchodilatátormi podľa potreby. U pacientov s postbronchodilatačnou hodnotou $FEV_1 < 80\%RH$ odporúčania GOLD 2014 uvádzajú dve rovnocenné alternatívy štandardnej liečby – buď krátkodobé bronchodilatačnú podľa potreby, alebo pravidelná aplikácia dlho účinkujúceho bronchodilatátora. Analýza najväčších štúdií s CHOCHP¹² ukazuje na najrýchlejší pokles pľúcnych funkcií práve v skupine pacientov v skupine GOLD 2 a signifikantné ovplyvnenie rýchlosti poklesu FEV_1 dlho účinkujúcimi bronchodilatátormi práve v tejto skupine. V tomto prípade je teda už opodstatnená pravidelná liečba dlho účinkujúcimi bronchodilatátormi.

B skupina: V tejto skupine je bronchodilatačná liečba dlho účinkujúcimi bronchodilatátormi zlatým štandardom, pričom pri nedostatočnom efekte monoterapie je opodstatnené zvoliť kombináciu LAMA + LABA. U pacientov v tejto skupine je zároveň nevyhnutné pátrať po komorbiditách, hlavne po pridruženom kardiálnom ochorení, ktoré môže byť čiastočne zodpovedné za symptómy pri relatívne dobrých funkčných parametroch a účinne ich liečiť. C a D skupina: Pri voľbe optimálnej liečby pacientov v skupine C a D je potrebné zohľadňovať, či je dôvodom zaradenia do skupiny funkčný nálež ($FEV_1 < 50\%RH$), alebo časté exacerbácie (2 a viac za posledný rok, alebo 1 hospitalizácia pre exacerbáciu v poslednom roku). V prípade častého výskytu exacerbácií je indikovaná liečba bronchodilatátormi v kombinácii s medikáciou, ktorá redukuje exacerbácie, t.j. IKS a/alebo roflumilastom. U pacientov so zlými pľúcnymi funkciami ($FEV_1 < 50\%RH$), s prevahou emfyzému a bez exacerbácií je možné aplikovať dlho účinkujúce bronchodilátory, najlepšie v kombinácii (LAMA + LABA). V D skupine, kde sú viac symptomatickí pacienti, je možné využiť kombináciu viacerých skupín liečiv podľa prevládajúcich faktorov (pľúcne funkcie, dyspnoe, expektorácia, exacerbácie). Exacerbácie, hlavne tie, ktoré nevyžadujú steroidovú liečbu ale antibiotiká, redukovávajú aj samotné dlho účinkujúce bronchodilatačnú^{13,14}. Samozrejmosťou musí byť diagnostika a dôsledná liečba komorbidít.

KOMORBIDITY

CHOCHP má významné systémové prejavy a je asociovaná s mnohými ďalšími chronickými ochoreniami, predovšetkým poruchou výživy, úbytkom a poruchou funkcie kostrového svalstva, kardiovaskulárnymi ochoreniami, metabolickým syndrómom, osteoporózou, depresiou, ako i rakovinou pľúc. Aj keď nie sú známe presné mechanizmy vzniku týchto prejavov a komorbidít, spoločným menovateľom môže byť systémový zápal¹⁵. Komorbidity u pacientov s CHOCHP majú byť liečené tak ako u pacientov bez CHOCHP a liečba CHOCHP obvykle neovplyvňuje liečbu pridružených ochorení¹. Kardioselektívne betablokátory, ktoré majú významné miesto vo farmakoterapii srdcovocievnych ochorení nie sú u pacientov s CHOCHP kontraindikované a títo pacienti z nich preukázateľne profitujú¹, ako aj z liečby statínmi¹⁶.

ZÁVER

CHOCHP je časté a stále nedostatočne diagnostikované chronické, progresívne ochorenie charakterizované pretrvávajúcim obmedzením prietoku vzduchu. Súčasná terapeutická možnosť dokážu zlepšiť prognózu a kvalitu života pacientov a modifikovať priebeh ochorenia. Pri všetkých štádiách CHOCHP je základom bronchodilatačná liečba. Dôležité je predchádzať exacerbáciám, dôsledne liečiť komorbidity a udržiavať primeranú fyzickú aktivitu, ktorá je kľúčovým prognostickým ukazovateľom CHOCHP.

LITERATÚRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2014. <http://www.goldcopd.org>.
2. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-1554.
4. Verkindre C, Fukuchi Y, Flemale A et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respiratory Medicine* 2010;104:1482-1489.
5. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199–209
6. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 210–23
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775–789.
8. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34: 641-647.
9. Calverley PM, Rabe KF, Goehring U-M, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685-694.
10. Fabri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695-703.
11. White BW, Cooke GE, Kowey PR et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD. *Chest* 2013; 144: 758-765
12. Decramer M, Cooper CB. Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax* 2010; 65: 837-841
13. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19–26
14. Wedzicha JA, Decramer M and Seemungal TAR. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40: 1545–1554
15. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestation and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.
16. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Potential benefits of statins on morbidity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Postgrad Med J* 2009;85:414–421.

Bilastín je nové antihistaminikum, ktoré štruktúrou nie je odvodené od žiadneho súčasného antihistaminika, nie je metabolitom, alebo enantiomérom iného antihistaminika. Jeho chemická štruktúra umožňuje nízku penetráciu do CNS, silný a selektívny antihistaminový účinok bez kardiotoxicity. Nepodlieha metabolizmu a v štandardnom dávkovaní je dobre tolerované pacientmi s hepatálnymi aj renálnymi ochoreniami. Bilastín spĺňa náročné kritériá pre lieky používané na liečbu alergickej rinitídy podľa Európskej akadémie pre alergiu a klinickú imunológiu EAACI a podľa medzinárodnej iniciatívy pre výskum vplyvu alergickej rinitídy na astmu ARIA. Od roku 2010 sa postupne zavádza do klinickej praxe prakticky vo všetkých štátoch EÚ s indikáciou na sezónnu a celoročnú alergickú rinitídu a urtikáriu u dospelých a detí od 12 rokov vyššie.

Alergická rinitída nepatrí z medicínskeho hľadiska k závažným chorobám. Dopad na kvalitu života môže byť ale prekvapujúco veľký. Symptómy významne ovplyvňujú pracovnú, alebo školskú produktivitu a zasahujú do voľno-časových aktivít jedinca¹. Popri zdravotných dôsledkoch má ochorenie aj nezanedbateľný ekonomický dopad. Liečba v ekonomicky rozvinutých krajinách nepredstavuje pre jednotlivca možno veľkú záťaž, avšak pri odhadovanej prevalencii alergickej rinitídy, ktorá sa pohybuje celosvetovo v rozsahu 10-30 % predstavuje už významné ekonomické bremeno. Alergická rinitída sa navyše často spája s ďalšími alergickými chorobami, a tým púta pozornosť z pohľadu verejného zdravotníctva.

KLINICKÝ OBRAZ A PATOFYZIOLÓGIA ALERGICKEJ RINITÍDY

Medzi typické príznaky alergickej rinitídy patria nosné príznaky ako svrbenie, opuch (kongescia), výtok (rhinorea) a kýchanie. Častým sprievodným prejavom alergickej rinitídy je alergická konjunktivitída, ktorá sa prejavuje slzením, pocitom pálenia, začervenaním a svrbením oboch očí. Kombinácia uvedených dvoch ochorení sa označuje ako alergická rinokonjunktivitída. Alergická reakcia má dve fázy. Včasná fáza nastupuje 20 minút po kontakte s alergénom a trvá niekoľko hodín. Sprevdáva ju spomínané svrbenie, kýchanie a vodový sekrét. Neskorá fáza sa rozvinie po 48 hodinách a prejavuje sa najmä nosnou obštrukciou. V posledných rokoch sa klasické delenie na sezónnu, celoročnú a profesionálnu alergickú rinitídu nahradzuje pojmami intermitentná a perzistentná alergická rinitída, pričom pojem intermitentná nie je totožný s pojmom sezónna. V závislosti od intenzity príznakov rozlišujeme ľahkú formu a ťažkú formu alergickej rinitídy².

V mechanizme alergickej rinitídy hrá úlohu viacero zápalových mediátorov, ktoré sa uvoľňujú počas včasnej fázy. Z nich najvýznamnejším je histamín. Kontakt alergénu s molekulami IgE naviazanými na mastocyty alergického jedinca vedie k degranulácii a k uvoľneniu histamínu do intersticiálnej tekutiny. Účinok histamínu sa realizuje prostredníctvom receptorov, ktoré patria do tzv. rodiny G-proteínov. V súčasnosti poznáme štyri typy histamínových receptorov H₁, H₂, H₃ a H₄. Biologický účinok histamínu sa v prípade alergickej reakcie uskutočňuje prevažne prostredníctvom H₁ receptorov, ktoré sú prítomné na povrchu endotelu, buniek hladkého svalstva a buniek centrálného nervového systému. Histamín zvyšuje uvoľňovanie ďalších mediátorov z mastocytov a bazofilov, tlmí humorálnu imunitnú odpoveď, zvyšuje kapacitu buniek prezentujúcich antigény a podporuje aktiváciu a proliferáciu Th₁ lymfocytov³. Za fyziologických okolností existuje rovnováha medzi aktívnou a neaktívnou formou receptora. Histamín pôsobí ako agonista, ktorý posúva rovnováhu na aktívnu stranu a vyvoláva kontrakciu hladkej svaloviny, bronchospazmus, zvyšuje permeabilitu endotelu a stimuluje senzorické nervy a kašľové receptory⁴. S mediátormi včasnej fázy sa uvoľňujú aj chemotaktické látky a cytokíny, ktoré prilákajú do miesta zápalovej reakcie ďalšie bunky, ako sú eozinofily a lymfocyty.

ANTIHISTAMINIKÁ

Prvé antihistaminiká sa objavujú už v štyridsiatych rokoch minulého storočia. Z pohľadu súčasných poznatkov ich označujeme ako H₁ antihistaminiká, nakoľko nie sú v pravom slova zmysle antagonisty receptorov, za ktoré sa skôr považovali⁵. Prvá generácia antihistaminik, mnohé sa používajú dodnes, má popri antihistaminovom účinku aj významný vplyv na CNS⁶. Tieto antihistaminiká prenikajú hematoencefalickou bariérou, vyvolávajú ospalosť, znižujú kognitívne funkcie a psychomotorický výkon. Prvá generácia antihistaminik má navyše nízku selektivitu k histamínovým receptorom a viaže sa už v terapeutických dávkach aj na

muskarínové a serotonínové receptory. Dôsledkom sú vedľajšie účinky ako je suchosť slizníc, obštipácia, retencia tekutín, ale aj zvyšovanie chuti do jedla a prírastok na hmotnosti.

Od 90-tych rokov minulého storočia sa objavuje druhá generácia antihistaminik, ktorých základnou vlastnosťou je veľmi malý vplyv na CNS. Dôvodom je ich menšia rozpustnosť v tukoch, čím sa znižuje priepustnosť cez hematoencefalickú bariéru a aktívne vytlačenie P-glykoproteínmi mimo CNS. Z praktického hľadiska to znamená významne menší sedatívny účinok oproti prvej generácii. Vyššia selektivita k H₁ receptorom nespôsobuje navyše nežiaduce účinky antimuskarínového a antiserotonínového charakteru. Tieto charakteristiky uprednostňujú antihistaminiká druhej generácie k pravidelnej a dlhodobej liečbe alergickej rinitídy a ďalších alergických chorôb ako liekov prvej voľby. Medzi jednotlivými molekulami existujú rozdiely a pri vyššom dávkovaní, prípadne pri predávkovaní sa nežiaduce účinky prvej generácie prejavujú takmer pravidelne. Rozdiely medzi antihistaminikami ovplyvňuje aj miera, akou sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450, s čím súvisí ich interakcia s inými liekmi. Vývoj nových antihistaminik preto stále pokračuje.

FARMAKODYNAMICKÉ VLASTNOSTI BILASTÍNU

Nedávno uvedenou pôvodnou molekulou na našom trhu, určenou na liečbu alergickej rinitídy a chronickej urtikárie je bilastín. Podľa štruktúry sa zaraďuje do skupiny nových antihistaminik druhej generácie. Nie je odvodený od žiadneho iného súčasného antihistaminika, nie je metabolitom ani enantiomérom iného antihistaminika. Podobne ako všetky ostatné antihistaminiká pôsobí ako inverzný agonista pre H₁ receptory. Vyznačuje sa vysokou selektivitou pre H₁ receptor a zanedbateľnou afinitou k muskarínovým, serotonínovým, adrenergickým a ostatným histamínovým receptorom⁷. V porovnaní s prvou generáciou farmák, nevykazuje žiadny anticholinergný účinok. Jeho afinita k H₁ receptoru je v porovnaní s cetirizínom päťkrát vyššia a v porovnaní s fexofenadínom trikrát vyššia⁸.

Viacero experimentálnych štúdií potvrdilo, že účinnosť bilastínu meraná pomocou inhibície kapilárnej permeability, úniku plazmatickej tekutiny do interstícia a potlačením bronchospazmu závisí od dávky. Účinok je porovnateľný s fexofenadínom, ale v porovnaní s cetirizínom je účinok silnejší a jeho trvanie je dlhšie⁹. Pri porovnávaní pôsobenia rôznych dávok u dobrovoľníkov sa zistilo, že bilastín v dávke 20 mg má v porovnaní s cetirizínom rýchlejší nástup účinku. Inhibícia histamínom indukovanej reakcie po 1,5 hodine od podania jednej dávky bola dvojnásobne väčšia ako u cetirizínu. V dlhšom odstupe bol účinok týchto dvoch molekúl porovnateľný, ale účinok na erytém pretrval u bilastínu aj po 24 hodinách. Podávanie jedenkrát denne u pacientov so sezónou alergickou rinitídou tak významne zmiernilo nosné aj očné príznaky⁹.

FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI BILASTÍNU

Pri bilastíne sa preukázal lineárny typ farmakokinetiky, keď v štúdiách s rôznymi dávkami sa rýchlosť eliminácie zvyšovala so stúpajúcou koncentráciou. Opakované podanie lieku tak nevedlo k jeho akumulácii. Po prvej orálnej dávke sa bilastín rýchlo absorbuje a dosahuje maximálnu koncentráciu C_{max} za 1 hodinu. Podľa farmakokinetického modelu sa distribučný objem stanovil na 59,2 l v prípade centrálného kompartmentu a na 30,2 l v prípade periférneho kompartmentu (distribučný objem celkovej telesnej vody). Bilastín je vhodným substrátom membránových transportérov ako P-glykoproteín a inhibitor transportu organických aniónov. Dôsledkom je veľmi obmedzená penetrácia cez hematoencefalickú



bariéru. Dve hodiny po aplikácii farmaka značkovanej izotopom ^{14}C v dávke 20 mg/kg sa zaznamenala rádioaktívna difúzia v periférnych tkanivách, prevažne v gastrointestinálnom trakte a v pečeni, ale nie v mozgu¹¹.

V terapeutických koncentráciách sa dosahuje väzba na plazmatické proteíny 84-90 %. V organizme sa metabolizuje minimálne. Po jednej orálnej dávke rádioizotopom značkovanej lieku v terapeutickú koncentráciu sa tento vylúčil takmer úplne v nezmenenej forme stolicou (67 %) a močom (33 %)¹². Stredný polčas eliminácie bol 14,5 hodiny. V in vitro podmienkach sa nepreukázal vplyv na cytochróm P450 v zmysle indukcie, alebo inhibície. Perorálna biologická dostupnosť pri súčasnom požití ovocných štiav poklesla približne o 30 %, čo je dôvodom pre odporúčanie užívať liek nalačno. U pacientov s renálnym zlyhávaním boli hodnoty AUC_{0-4} (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie za čas) a hodnoty polčasu eliminácie vyššie oproti zdravým jedincom, ostávali ale v rozmedzí bezpečnej koncentrácie a neznamenal preto klinicky významné riziko pre takýchto pacientov. Štúdie zamerané na farmakokinetiku bilastínu u pacientov s poškodením pečene sa nerobili, ale nakoľko nepodlieha metabolizmu, význam žľočových ciest pri jeho eliminácii sa považuje za okrajový a hepatálne poškodenie neovplyvňuje jeho farmakokinetiku.

ÚČINNOSŤ BILASTÍNU V LIEČBE ALERGICKEJ RINITÍDY

Rozhodujúcimi vlastnosťami pri výbere antihistaminika sú rýchlosť nástupu účinku a dĺžka trvania účinku. V expozičnom teste u 75 pacientov s polinózou vo vedeckej expozičnej komore sa v pravidelných intervaloch dva po sebe nasledujúce dni sledoval vplyv na rhinoreu, nosovú kongesciu, kýchanie a svrbenie nosa¹³. Pri porovnaní účinku 20 mg bilastínu, 10 mg cetirizínu, 120 mg fexofenadínu a placebo, podaných 2 hodiny po prvej expozícii sa ukázalo, že bilastín a cetirizín účinkovali už v priebehu 1 hodiny a ich účinok trval minimálne 26 hodín. Trvanie účinku fexofenadínu bolo kratšie, nakoľko účinnosť v priebehu druhého dňa bola menšia. V multicentrickej štúdií porovnávajúcej klinickú účinnosť pomocou skóre symptómov u 721 pacientov so sezónnou alergickou rinitídou v priebehu 14 dní pri liečbe 20 mg bilastínu alebo 5 mg desloratadínu v porovnaní s placebom preukázali, že obidve aktívne látky významne utlmili symptómy. Rozdiel v účinnosti sa medzi uvedenými molekulami nezistil¹⁴.

V liečbe celoročnej, perzistentnej alergickej rinitídy, ktorá je ťažšie terapeuticky ovplyvniteľná, preukázal bilastín zlepšenie, t.j. zmiernenie symptómov o 34 % po 28 dňoch liečby¹⁵. V porovnaní s cetirizínom sa dosiahol maximálny efekt liečby významne skor. Bartra a spol. realizovali prehľad klinických štúdií s použitím bilastínu s cieľom vyhodnotiť účinnosť na očné príznaky, ako svrbenie, začervenanie a slzenie¹⁶. Dokumentované práce preukázali porovnateľnú účinnosť bilastínu pri potlačení očných príznakov ako iné antihistaminiká druhej generácie. V zhode so zlepšením klinických príznakov sa preukázateľne zlepšila aj kvalita života pacientov. Dôkazom je analýza hodnotenia dotazníkov kvality života RQLQ (rhinitis quality of life questionnaire) ako sekundárnych cieľov troch klinických štúdií u 2 355 pacientov¹⁷. Bilastín preukázateľne potláča príznaky alergickej rinitídy a účinnosťou je minimálne rovnako efektívny ako cetirizín, levocetirizín, fexofenadín alebo desloratadín.

BEZPEČNOSŤ A TOLERANCIA

Z hľadiska bezpečnosti musia súčasné antihistaminiká spĺňať požiadavku minimálneho vplyvu na CNS a nulovej kardiotoxicity. Pre objektívne hodnotenie vplyvu na CNS sa používajú testy na pohybovú aktivitu, testy na pozornosť, asociatívnu integráciu a subjektívne hodnotenia nálady pomocou vizuálnej analógovej škály. Bilastín v dávkovaní 20 mg nevykazoval v porovnaní s placebom žiadny takýto vplyv na CNS¹⁸. Dávka 40 mg, dvojnásobná denná terapeutická dávka vyvoláva subjektívny pocit ospalosti, ale bez objektívnych zmien v psychomotorických testoch. Až 4-násobná denná dávka vyvolala diskrétny zmeny vo výsledkoch vyššie uvedených testov. Potenciálny účinok na CNS významne ovplyvňuje súčasné podanie alkoholu a sedatív. V dvojito slepej štúdií mala 20 mg dávka bilastínu spolu s alkoholom rovnaký účinok ako placebo v kombinácii s rovnakým množstvom alkoholu¹⁹. Naproti tomu alkohol v kombinácii s cetirizínom alebo v kombinácii s antihistaminikom prvej generácie významne zvyšoval tmivý účinok. Podobný efekt sa pozoroval aj v prípade kombinácie s beznodiazepínom. Štúdie zamerané na kardiovaskulárnu bezpečnosť u dobrovoľníkov ukázali, že desaťnásobné prekročenie terapeutického dávkovania sa nelíšilo od placebo²⁰. Jednorazové

podanie 20 mg bilastínu a opakované podávanie až do dávky 200 mg počas 7 dní nevedlo k štatisticky významnému predĺženiu QT intervalu. Hodnotenie vplyvu farmaka na repolarizačnú fázu, pomocou združeného skóre štruktúry T vlny na EKG (MCS) v čase dosiahnutia najvyššej plazmatickej hladiny, neprekročilo individuálne odchýlky od normy²¹. Tieto ako aj ďalšie práce potvrdili, že bilastín nemá vplyv na repolarizáciu buniek srdcového svalu a nepredstavuje rizikový liek pre pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami.

Odporúčanou dávkou v krajinách EÚ je 20 mg (1 tbl.) na deň. Nakoľko neexistujú štúdie u mladších detských pacientov, je bilastín dostupný od 12. roku života vyššie. Zmeny v dávkovacom režime nie sú v kategórii 12 až 18-ročných potrebné, podobne ani u pacientov nad 65 rokov. Najčastejšie uvádzanými neočakávanými udalosťami u liečených pacientov boli bolesti hlavy, závraty, únavnosť. Tieto zmeny neboli štatisticky významné v porovnaní s kontrolnými skupinami.

ZÁVER

Bilastín je novým druhogeneračným antihistaminikom s porovnateľnou účinnosťou ako desloratadín a cetirizín. Jeho znášanlivosť je minimálne rovnaká, alebo dokonca lepšia vo viacerých ohľadoch ako uvedené molekuly. Z týchto dôvodov spĺňa náročné kritériá Európskej akadémie pre alergiu a klinickú imunológiu, EAACI a kritériá medzinárodnej iniciatívy pre výskum vplyvu alergickej rinitídy na astmu, ARIA pre dennú a dlhodobú liečbu pacientov s alergickou rinitídou.

LITERATÚRA

- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. World Allergy Organization white book on allergy 2011-2012: executive summary [online]. Available from URL: http://www.worldallergy.org/publications/wao_white_book.pdf
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl. 1): s.147-334.
- Simons, F.E.R. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203-2217.
- P. Lieberman, "The basics of histamine biology," *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 106, supplement 2, pp. S2-S5, 2011.
- Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (6): 1139-1150.
- Chen C, Hanson E, Watson JW, et al. P-glycoprotein limits the brain penetration of non-sedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metab Dispos* 2003 Mar; 31 (3): 312-8.
- Corcóstegui R, Labeaga L, Inneráry A, et al. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs R D* 2006; 7 (4): 219-31.
- Corcóstegui R, Labeaga L, Inneráry A, Berisa A, Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D*. 2005;6(6):371-384.
- Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (9): 1338-47.
- Jauregizar N, de la Fuente L, Lucero ML, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (8): 543-54.
- Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H1-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10 (5): 779-93.
- Sologuren A, Lucero ML, Valiente R, et al. Human mass balance with [^{14}C]bilastine following oral administration to healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105 Suppl. 1: 106-7.
- Horak F, Zieglermayer P, Zieglermayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res*. 2010;59(5):391-398.
- Bachert C, Kuna P, Sanquer F; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009; 64(1):158-165.
- Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R; Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):121-130.
- Bartra J, Mullol J, Montoro J, et al. Effect of bilastine upon the ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(Suppl 3):24-33.
- Jáuregui I, Bartra J, del Cuvillo A, et al. Bilastine and quality of life. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(Suppl 3):16-23.
- García-Gea C, Martínez-Colomer J, Antónjoan RM, Valiente R, Barbano MJ. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H1 antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 675-685.
- García-Gea C, Clos S, Antónjoan RM, Gich I, Valiente R, Barbano MJ. Crossover, randomised, double-blind, double-dummy, placebo and positive standard-controlled trial to assess the possible interaction on CNS effects between bilastine (20 mg and 80 mg) and alcohol (0.8 g/kg) after single simultaneous administration in healthy subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99(Suppl.1): 30.
- Bilastine (F-96221-BMI). A novel antihistamine compound for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. Dostupné na <http://www.faes.es>.
- Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Tofte, Tyl B. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Invest* 2012; 32: 339-351.



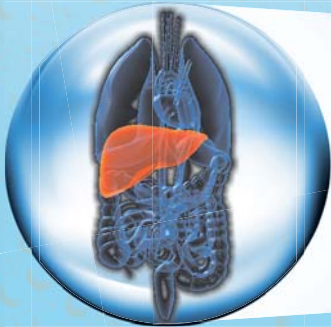
OMARIT[®]

bilastín



Antihistaminikum bez sedatívneho účinku⁽¹⁾

Výskyt ospalosti na úrovni placebo⁽¹⁾



Bez ovplyvnenia aktivity CYP 450⁽¹⁾
(in vitro)

V terapeutickej dávke bez
potencovania účinku alkoholu⁽¹⁾



Účinný na symptomatickú liečbu alergickej
rinokonjunktivitídy (sezónna alebo celoročná) a urtikárie.⁽¹⁾

Omarit 1 tableta obsahuje 20 mg bilastínu. **Terapeutické indikácie** Symptomatická liečba alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej alebo celoročnej) a urtikárie. **Dávkovanie a spôsob podávania** Dospelí a mladiství (12 rokov a viac) 20 mg (1 tableta) jedenkrát denne na zmiernenie príznakov alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej a celoročnej) a urtikárie. Tablety sa majú užívať perorálne jednu hodinu pred alebo dve hodiny po jedle alebo po ovocnom džúze. Odporúča sa užiť dennú dávku jednorazovo. Deti do 12 rokov. Bezpečnosť a účinnosť bilastínu u detí do 12 rokov nebola stanovená. **Kontraindikácie** Precitlivosť na liečivo bilastín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní** Súčasné podávanie bilastínu s inhibítormi P-glykoproteínu, ako je napr. ketokonazol, erytromycín, cyklosporín, rifonavir alebo diltiazem, môže u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek spôsobiť zvýšenie plazmatickej hladiny bilastínu, a preto aj zvýšenie rizika vzniku nežiaducich účinkov bilastínu. Z tohto dôvodu sa má vyhnúť súbežnému podávaniu bilastínu a inhibítora P-glykoproteínu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. **Liekové a iné interakcie** Interakcie s jedlom: jedlo značne znižuje perorálnu biologickú dostupnosť bilastínu o 30 %. Interakcie s grapefruitovou šťavou: súbežné užívanie bilastínu 20 mg s grapefruitovou šťavou znižuje biologickú dostupnosť bilastínu o 30 %. Tento účinok sa môže tiež vzťahovať na iné ovocné šťavy. Stupeň zníženia biologickej dostupnosti sa môže líšiť v závislosti od výrobcu a druhu ovocia. Interakcie s ketokonazolom alebo erytromycínom: súbežné užívanie bilastínu a ketokonazolu alebo erytromycínu zvyšuje AUC bilastínu dvojnásobne a C_{max} dvoj - trojnásobne. Interakcie s diltiazemom: súbežné užívanie 20 mg bilastínu a 60 mg diltiazemu zvyšuje C_{max} bilastínu o 50 %. Interakcie s alkoholom: psychomotorická výkonnosť po súbežnom užití 20 mg bilastínu a alkoholu bola podobná ako po užití alkoholu s placebom. Interakcie s lorazepamom: súbežné užívanie 20 mg bilastínu a 3 mg lorazepamu počas 8 dní nepotencovalo tlmivý účinok lorazepamu na CNS. **Fertilita, gravidita a laktácia** Fertilita: Neexistujú žiadne alebo len obmedzené klinické údaje. Štúdiá na potkanoch nepreukázala akýkoľvek negatívny účinok na plodnosť. Gravidita: Neexistujú žiadne alebo obmedzené údaje o užívaní bilastínu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priamy alebo nepriamy škodlivý účinok na reprodukčnú toxicitu, pôrod alebo postnatálny vývoj. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa podávaniu Omaritu počas tehotenstva. Laktácia: Nie je známe, či sa bilastín vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie bilastínu do mlieka sa u zvierat neštudovalo. Pri rozhodovaní, či pokračovať/prerušit dojčenie alebo pokračovať/prerušit terapiu Omaritom, je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby bilastínom pre matku. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje** Štúdiá uskutočnená s cieľom posúdiť vplyv bilastínu na schopnosť viesť vozidlá preukázala, že liečba 20 mg neovplyvnila schopnosť viesť vozidlá. Veľmi zriedkavo sa u pacientov zaznamenala ospalosť, ktorá môže ovplyvniť ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky** Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov liečených 20 mg bilastínu počas druhej a tretej fázy klinického skúšania boli bolesť hlavy, ospalosť, závrat a únava. Tieto nežiaduce účinky sa objavili s porovnateľnou frekvenciou u pacientov užívajúcich placebo. Nežiaduce účinky, ktoré mali aspoň minimálnu možnú súvislosť s liečbou bilastínom a hlásené u viac ako 0,1 % pacientov liečených 20 mg bilastínu v priebehu klinického vývoja, sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Pred predpísaním lieku oboznámte sa, prosím, s úplnou informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Spôsob výdaja lieku:** viazany na lekársky predpis.

Referencie:

1. SPC produktu Omarit[®]

Berlin-Chemie A.G. - obchodné zastúpenie v SR
Palisády 29, 811 06 Bratislava, Slovenská republika
mail: bchbratislava@bch-menarini.sk
tel.: 02/5443 0730, fax: 02/5443 0724

Posledná revízia textu: 2/2012
Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Menarini International
Operations Luxembourg A.S., 1, Avenue de la Gare,
Luxemburg, Luxembursko
Dátum výroby materiálu: 03/2014
Kód materiálu: OMAR 2014_04

Tento materiál je určený pre odbornú verejnosť a
interné účely spoločnosti.

Omarit[®]
20 mg tablety
bilastín
30 tabliet - 30 dní liečby

Omarit[®]
20 mg tablety
bilastín
10 tabliet - 10 dní liečby

- 1x denne
- v balení 10 alebo 30 tbl.
- Tableta Omaritu[®] sa má užívať 1 hodinu pred alebo 2 po jedle alebo ovocnom džúze.⁽¹⁾
- Odporúča sa užívať dennú dávku Omaritu[®] naraz.⁽¹⁾

KAPSÚL
30





KAPSÚL
60

Prostamol[®]

Serenoae extractum concentratum 320 mg

UNO[®]

**Typické prejavy spojené
s benígnou hyperpláziou
prostaty (BHP) - nezhubným
zväčšením prostaty**

-  slabý prúd moču
-  časté nutkanie na močenie
-  časté močenie počas dňa
-  časté močenie počas noci

Konzultujte, prosím, diagnostiku
BPH (nezhubné zväčšenie prostaty)
s vaším lekárom.



**Liek na liečbu ťažkostí
s močením pri nezhubnom
zväčšení prostaty**

1x DENNE



TYPICKY MUŽSKÁ PROBLEMATIKA: BENÍGNA HYPERPLÁZIA PROSTATY A EREKILNÁ DYSFUNKCIA

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakológie 2. a 3. LF UK, Praha

Benígna hyperplázia prostaty (BHP) je dominantným ochorením starnúcich mužov. Našťastie ide o ochorenie, ktoré sprevádza len veľmi nízka mortalita pohybujúca sa v rozpätí 0,5–1 na 100 000 mužov¹. Prevalencia histologicky potvrdenej benignej hyperplázie prostaty pritom rastie z asi 8 % mužov vo vekovej kategórii 31 až 40 rokov až na viac ako 80 % mužov starších ako 80 rokov^{2,3}. Podobná situácia sa týka aj erektilnej dysfunkcie. Celosvetová prevalencia sa uvádza v rozpätí od 2 % u mužov mladších ako 40 rokov a až 86 % u mužov starších ako 80 rokov⁴.

Vysoká prevalencia oboch ochorení, najmä však ich úzka korelácia s vekom, nie je však jediným spojivom. Najnovšie ju okrem iného spája aj podobne vedená farmakoterapia, lebo, ako uvedieme nižšie, v terapii oboch sa aktuálne využívajú inhibítory fosfodiesterázy 5 (pozn.: u nás indikácia BHP nie je zatiaľ schválená). Nižšie uvádzame základné body farmakoterapie oboch chorôb.

FARMAKOTERAPIA BHP

V liečbe benignej hyperplázie prostaty jednoznačne dominujú lieky zo skupiny antagonistov alfa-1- adrenergických receptorov (tamsulozín, alfuzosín a silodosín), inhibítory 5-alfa-reduktázy (finasterid a dutasterid) a neselektívnych antagonistov alfa-adrenergických receptorov (doxazosín a terazosín), marginálne sa využíva mepartricín pôsobiaci ako väzbač steroidových molekúl v črevnom lúmene. Mepartricín a inhibítory 5-alfa-reduktázy sú preskripčne obmedzené, avšak dostupná je najnovšia fixná kombinácia tamsulozínu s dutasteridom.

V prvej línii sa veľmi často využívajú fytofarmaká s obsahom *Serenoa repens* (palma plazivá, známa tiež ako trpezličia palma), prípadne výťažky iných rastlín, ako sú *Pygeum africanum* (africká slivka) *Cucurbita pepo* (tekvica obecná), *Urtica dioica* (přhlava dvojdomá), *Populus nigra* (topol čierny) a i. V zahraničí (USA) v tejto indikácii schválený inhibítory fosfodiesterázy-5 (PDE-5) tadalafil u nás zatiaľ nie je registrovaný (indikovaný len v liečbe erektilnej dysfunkcie), jednako sa objavujú práce popisujúce jednoznačný prínos podávaného sildenafilu⁵.

Prípravky rastlinného pôvodu sa v Európe bežne využívajú, napr. koncom 90. rokov predstavovali až 70 % všetkých prípravkov užívaných na liečbu BHP. Ide o lipofilné produkty rastlinného metabolizmu, ktorých mechanizmus sa zakladá na znížení aktivity enzýmu 5-alfa-reduktázy, prípadne spočíva v ovplyvnení väzby androgénu na androgénne bunkové receptory. Pripomeňme, že blokáda aktivity uvedeného enzýmu bráni premene testosterónu na dihydrotestosterón. Ten má oveľa silnejšiu afinitu k androgénnym receptorom ako testosterón, a je tak oveľa účinnejším androgénom. Práve účinná inhibícia vedie k zastaveniu rastu prostaty a k zmenšeniu jej objemu, čo v konečnom dôsledku vedie k zlepšeniu klinických prejavov ochorenia. Inhibované sú obidva známe podtypy enzýmu, a to ako v epiteliálnych bunkách prostaty, tak aj vo fibroblastoch. Priaznivý vplyv môže byť podporovaný tiež oslabením intenzity zápalových procesov, anti-edematóznym účinkom alebo potlačením mikčných ťažkostí.

Aj keď na účinnosť rastlinných prípravkov existujú dva odlišné názory, treba uviesť, že účinnosť sa analyzovala veľkým počtom klinických štúdií a metaanalýz. *Serenoa repens* obsahuje najmä masné kyseliny (kyselina olejová, laurová, myristová, palmitová, linolová a i.), a to vo voľnej forme alebo vo forme ethylesterov. Okrem toho obsahuje steroly beta-sitosterol, stigmasterol a daukosterol. Okrem preukázaného vplyvu na konverziu testosterónu na dihydrotestosterón sa týmto látkam pripisuje aj protizápalový a imunomodulačný vplyv. Z klinických štúdií vyplýva, že dlhodobé užívanie 320 mg *Serenoae repens extractum* denne vedie k zmierneniu príznakov BHP, a to po jednom mesiaci užívania. Alfa-lytiká sa v liečbe BHP využívajú dlhodobo a v minulosti sme boli svedkami posunu od neselektívne pôsobiacich alfa-1-lytik na čele s prazosínom alebo doxazosínom k špecificky pôsobiacim látkam na úrovni alfa-1A/1D-adrenergických receptorov. Dôsledkom tejto selektívnej inhibície je uvoľnenie hladkého svalstva prostaty a hrdla močového mechúra, čím sa uľahčí prietok moču uretrou a odstráni sa LUTS. Selektívne pôsobiaci tamsulozín, alfuzosín a najnovšie silodosín tak klinicky významne neovplyvňujú periférnu vaskulárnu resistenciu, a majú teda zanedbateľný potenciál na ovplyvnenie krvného tlaku. Preskripčne obmedzené inhibítory 5-alfa-reduktázy zabráňujú premene testosterónu na jeho fyziologicky aktívny dihydrotestosterón.

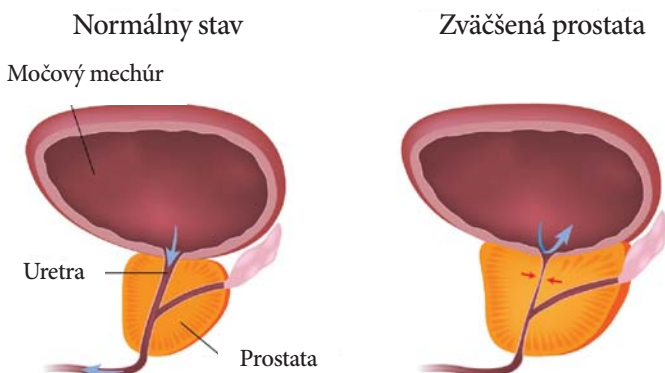
FARMAKOTERAPIA EREKILNEJ DYSFUNKCIE

Erektilná dysfunkcia môže mať nepochybne mnoho príčin, pričom nemožno vylúčiť ani negatívne pôsobenie konkomitantnej farmakoterapie (antipsychotiká, antidepressíva, parasympatolytiká, betablokátor a i.). Všeobecne platí, že treba ku každému chorému pristupovať individuálne a primárne sa snažiť odstrániť vyvolávajúcu príčinu, vrátane modifikácie liečby komorbidít alebo nasadenia nižšie uvedených liekov. U chorých liečených SSRI je tak jedným z ponúkaných riešení zámerna takejto liečby za DNRI, t.j. napr. bupropión.

Mnohí chorí často siahajú po najrôznejších výživových doplnkoch, ktorých mechanizmus účinku spočíva predovšetkým vo zvýšenej dodávke dilatácie pôsobiaceho oxidu dusnatého (L-arginín, maka - *Lepidium meyenii* a i.) alebo v zabránení jeho degradácie (pyknogenol); v niektorých prípadoch sa uvádza zvýšená formácia dihydrotestosterónu (napr. pri protodiscíne z kotvičníka zemného (*Tribulus terrestris*)).

Na tomto mieste však pripomeňme, že výživové doplnky zo svojej povahy nie sú určené na liečbu, na rozdiel od registrovaných liečivých prípravkov. Pri ich registrácii nie je cieľne skúmané ich kvalitatívne - kvantitatívne zloženie, a tak sa napr. v minulosti v Českej republike stalo, že jeden taký prípravok etablojúci sa ako prípravok na „prírodnej báze“ obsahoval tadalafil, a to dokonca v množstve prevyšujúce množstvo v schválených liečivých prípravkoch. Výživové doplnky však nie je možné vnímať len negatívne, ale v intenciách, ktoré sú dané v ich definícii. Teda, že ide o potraviny určené k priamej spotrebe, ktoré sa vyznačujú vysokým obsahom vitamínov, minerálnych látok alebo látok s nutričným či fyziologickým účinkom a ktoré boli vyrobené za účelom doplnenia bežnej stravy spotrebiteľa to na úroveň priaznivo ovplyvňujúci jeho zdravotný stav.

K najužívanejším dnes patria inhibítory PDE-5 (registrované sú sildenafil, tadalafil, vardenafil a najnovšie avanafil, ktorý na našom trhu ešte nie je dostupný), ktoré sa pôvodne vyvíjali za účelom liečby pľúcnej hypertenzie, kde sa aj dnes niektoré





z týchto látok (napr. sildenafil) úspešne terapeuticky využívajú⁶. Z pohľadu účinnosti inhibítorov PDE-5 v liečbe erektilnej dysfunkcie je veľmi zaujímavá recentne publikovaná práca, ktorej autori porovnávali účinnosť nízkej dennej dávky tadalafilu (5 mg) užívanej pravidelne v porovnaní s tou istou dávkou tadalafilu, avšak v kombinácii so sildenafilom (50 mg) užívaným podľa potreby (n = 180). Pri hodnotení Medzinárodného indexu erektilnej dysfunkcie (IIEF-5) sa zistilo, že obidva terapeutické prístupy sú porovnateľne bezpečné v zmysle zaznamenaných nežiaducich príhod. U mužov s ťažkou a stredne ťažkou formou ED bola kombinácia liečba jednoznačne účinnejšia ako monoterapia tadalafilom⁷.

Všeobecne platí, že ak je ktorákolvek z látok inhibujúcich PDE-5 podaná v súlade s SPC, väčšinou sa dobre znáša. Pri inhibítoroch s kratším biologickým polčasom sa popisujú zmeny farebného videnia, pri tadalafile bolesti chrbta. Inhibítory fosfodiesterázy-5 sa nesmú okrem známej precitlivosti podávať spoločne s látkami uvoľňujúcimi oxid dusnatý (ako sú molsidomín, amylnitrit či nitroprusid sodný) alebo nitráty. Opatrnosť je potrebná pri súčasnom užívaní inhibítorov cytochrómu P450 (napr. azolové antimykotiká) alebo alfablokátorov, ktoré by mohli ich účinky potencovať; zvýšenú pozornosť vyžaduje aj súčasné užívanie antiarytmík. Celkom nevhodné sú aj pre chorých so závažnými kardiovaskulárnymi poruchami (nestabilná angína pectoris alebo srdcová nedostatočnosť), zlyhávajúcou pečeňou, hypotenziou, cievnu mozgovou príhodou alebo infarktom myokardu v anamnéze alebo u chorých s degeneratívnym postihnutím sietnice a ischemickou neuropatiou nervus opticus.

Mechanizmus pôsobenia inhibítorov fosfodiesterázy 5 (PDE-5) vyplýva z označenia celej tejto skupiny látok – dôsledkom inhibície tohto enzýmu je zvýšená koncentrácia cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) v corpora cavernosa s následným uvoľnením hladkého svalstva penilných artérií a s uľahčeným plnením špongiovitých telies, a teda erekciou. Treba podotknúť, že daný účinok je podmienený súčasnou sexuálnou stimuláciou. Inhibítory PDE-5 tiež vykazujú antioxidantné vlastnosti a opisuje sa aj významný priaznivý účinok na bunky endotelu⁸. Recentne bolo pri sildenafilu opísané, že podporuje tvorbu svalového proteínu a obmedzuje svalovú únavu⁹; zaznamenaný bol aj antitrombotický účinok¹⁰. Vďaka vyššie opísaným vazodilatačným účinkom sa tieto látky úspešne skúšajú okrem iného u žien, ktoré majú problémy s počatím¹¹.

V liečbe ED je k dispozícii tiež synteticky pripravený prostaglandín (PGE_1) s výraznými vazodilatačnými účinkami, alprostadil. Ten si je schopný intrakavernózne aplikovať chorý až po starostlivej predchádzajúcej edukácii. Nesmie sa však indikovať pri ťažšej hemoragickej diatéze, kardiopulmonálnej dekompenzácii, anatomickej deformácii penisu, angulácii penisu, kavernóznej fibróze, Peyronieovej chorobe, náchylnosti k priapizmu (napr. pri kosáčikovitej anémii, leukémii) alebo pri zavedenom penilnom implantáte.

LITERATÚRA

1. La VC, Levi F, Lucchini F. Mortality from benign prostatic hyperplasia: worldwide trends 1950-92. *J.Epidemiol.Community Health* 1995; 49: 379-384.
2. Chute CG, Panser LA, Girman CJ et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J.Urol.* 1993; 150: 85-89.
3. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990; 17: 241-246.
4. Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, Thomas S, Bosch JL. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. *Int.J.Impot.Res.* 2002; 14: 422-432.
5. Abolyosr A, Elsagheer GA, Abdel-Kader MS, Hassan AM, Abou-Zeid AM. Evaluation of the effect of sildenafil and/or doxazosin on Benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Urol. Ann.* 2013; 5: 237-240.
6. Wang RC, Jiang FM, Zheng QL et al. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: A systematic review. *Respir.Med* 2014.
7. Cui H, Liu B, Song Z et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 2014.
8. Guimaraes DA, Rizzi E, Ceron CS, Pinheiro LC, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Atorvastatin and sildenafil lower blood pressure and improve endothelial dysfunction, but only atorvastatin increases vascular stores of nitric oxide in hypertension. *Redox.Biol.* 2013; 1: 578-585.
9. Sheffield-Moore M, Wiktorowicz JE, Soman KV et al. Sildenafil increases muscle protein synthesis and reduces muscle fatigue. *Clin Transl.Sci.* 2013; 6: 463-468.
10. Said E, Said SA, Gameil NM, Ammar EM. Modulation of thioacetamide-induced liver fibrosis/cirrhosis by sildenafil treatment. *Can.J.Physiol Pharmacol.* 2013; 91: 1055-1063.
11. Malinova M, Abouyta T, Krasteva M. [The effect of vaginal sildenafil citrate on uterine blood flow and endometrium in the infertile women]. *Akush.Ginekol.(Sofia)* 2013; 52 Suppl 1: 26-30.



Sila pre muža Radosť pre ženu

MODRASIL[®]
sildenafilu citras

Oslobodenie vzťahu od problémov s EREKCIU

Modrasil 50 mg, 100 mg

Zloženie: 50 alebo 100 mg sildenafilu vo forme citrátu v 1 filmom obalenej tablete. **Farmakoterapeutická skupina:** Lieky určené na liečbu erektilnej dysfunkcie. **Indikácie:** Liečba erektilnej dysfunkcie u mužov, čo je neschopnosť dosiahnuť alebo udržať dostatočnú erekciu penisu na vykonanie uspokojivého pohlavného styku. Aby bol sildenafil účinný, je potrebná sexuálna stimulácia. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na sildenafil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, súčasné podávanie s donormi oxidu dusnatého (amylnitrit) alebo nitrátmi, pacienti s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami (nestabilná angina pectoris alebo ťažké srdcové zlyhávanie), strata videnia v jednom oku v dôsledku nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu, ťažké poškodenie funkcie pečene, hypotenzia (< 90/50 mmHg), nedávno prekonaný infarkt myokardu alebo náhla cievna mozgová príhoda a hereditárne degeneratívne ochorenie retiny (napr. retinitis pigmentosa). **Nežiaduce účinky:** Bolesť hlavy, závrat, poruchy videnia, poruchy farebného videnia, návaly, nazálna kongescia, dyspepsia. **Interakcie:** Inhibitory CYP3A4 (napr. ketokonazol, erytromycín, cimetidín) znižujú klírens sildenafilu, inhibitory HIV proteázy (ritonavir, saquinavir) výrazne zvyšujú C_{max} a AUC sildenafilu, súčasné podávanie sildenafilu a ritonaviru sa neodporúča, grapefruitový džús spôsobuje mierne zvýšenie plazmatických hladín sildenafilu. Sildenafil je schopný potencovať hypotenzné účinky nitrátov, súbežné podanie sildenafilu s alfa-blokátormi môže viesť k symptomatickej hypotenzii. **Upozornenie:** Sildenafil nie je indikovaný k použitiu u žien a nie je určený osobám mladším 18 rokov. Pacienti by mali poznať svoju reakciu na sildenafil skôr, ako budú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje. Sildenafil sa má používať s opatnosťou u pacientov s anatomicou deformáciou penisu (ako angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré predisponujú k priapizmu (ako kosáčiková anémia, mnohonásobný myelóm alebo leukémia). **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je 50 mg užitá podľa potreby približne 1 hodinu pred sexuálnou aktivitou. Podľa účinnosti a tolerancie sa môže dávka zvýšiť na 100 mg alebo znížiť na 25 mg. Maximálna odporúčaná dávka je 100 mg denne. Ak sa užije sildenafil spolu s jedlom, nástup účinku sa môže oneskoriť v porovnaní s nástupom účinku po užití lieku nalačno. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo s poškodením funkcie pečene (napr. s cirhózou) sa odporúča zväziť úvodnú dávku 25 mg. **Balenie:** Modrasil 50 mg, Modrasil 100 mg: 4 alebo 8 filmom obalených tabliet. **Dátum poslednej revízie textu: Máj 2012. S podrobnejšími údajmi o lieku sa zoznámte v SPC. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis.**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca: PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika

Zastúpenie v SR: PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Drevárska 3663/8, 058 01 Poprad, tel.: +421 527 723 048

Obchodné zastúpenie v SR: PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Heydukova 12, 811 08 Bratislava 1, tel.: +421 244 880 823

www.promedcs.eu

PRO.MED.CS
Praha a.s.

023028666

VYSOKODÁVKOVANÝ PARENTERÁLNE PODÁVANÝ ASKORBÁT ZVYŠUJE CHEMOSENZITIVITU KARCINÓMU OVÁRIA A REDUKUJE TOXICITU CHEMOTERAPIE

MUDr. M. Holíková, InPharm Clinic, odd. klinickej onkológie, PharmDr. L. Kotlářová, Edukafarm, MUDr. P. Kostiuk, CSc., Edukafarm, MUDr. P. Garnolová, Inštitút onkológie a rehabilitácie Na Pleši

Výskum možnosti využitia vitamínu C v onkológii má dlhú históriu. Prvý raz sa táto téma objavila v 70. rokoch 20. storočia a stala sa predmetom odborných diskusií. Najnovším príspevkom o využití intravenózneho vysokodávkovaného vitamínu C (IVC) onkologickým pacientom je článok publikovaný vo februári 2014 americkými autormi v renomovanom časopise Science Translational Medicine¹.

Tento časopis sa zameriava na tzv. translačnú medicínu, t.j. odbor prepájajúci výsledky výskumu v oblasti molekulárnej biológie s klinickou praxou (impakt faktor časopisu predstavuje 10,75). Autori štúdií – väčšinou z Univerzity of Kansas a prof. Mark Levine z National Institutes of Health v Bethesde – sa zaoberali účinkami IVC pri karcinóme ovária a v článku referujú o troch štúdiách, dvoch laboratórnych a jednej klinickej.

FARMAKOLOGICKÉ PLAZMATICKÉ HLADINY

Skôr ako sa začneme článku detailne venovať, pripomeňme si niektoré skutočnosti. Relatívne nedávne objavy v oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky vitamínu C ukázali, že dôležitým faktorom pre jeho účinnosť je veľkosť podanej dávky a spôsob aplikácie a že vitamín C v plazmatickej koncentrácii v rade milimolov okrem antioxidantného, ochranného účinku na zdravú tkanivá pôsobí na niektoré línie nádorových buniek cytotoxicky (vdaka odlišnostiam nádorových buniek, napr. v oblasti bunkového metabolizmu).

Na základe týchto poznatkov sa ukázalo, že k protinádorovému účinku sú potrebné relatívne vysoké, tzv. farmakologické plazmatické hladiny askorbátu (radu milimolov), ktoré možno u človeka dosiahnuť len intravenóznym podaním dávok v rade gramov (perorálnou aplikáciou možno kvôli obmedzenému transportu askorbátu z čreva dosiahnuť plazmatické hladiny len v rade mikromolov)².

Dnes sa vo svete uskutočňuje laboratórny výskum zameraný na upresnenie mechanizmu cytotoxického pôsobenia farmakologických koncentrácií vitamín C na jednotlivé typy nádorových buniek. Zároveň sa uskutočnilo už niekoľko klinických štúdií fázy I zameraných na bezpečnosť intravenózneho vysokodávkovaného vitamínu C, príp. na jeho účinky u pacientov s onkologickým ochorením pri súčasne prebiehajúcej základnej protinádorovej liečbe (chemoterapia, rádioterapia).

VYSOKODÁVKOVANÝ ASKORBÁT A ONKOLOGICKÉ OCHORENIA

V úvode článku autori uvádzajú niektoré zistenia doterajšieho výskumu využitia IVC v onkológii. Upozorňujú, že štúdie ukázali bezpečnosť intravenózne podávaných dávok vitamínu C v rade aj desiatok gramov (napr. až 1,5 g/kg telesnej hmotnosti) u pacientov spĺňajúcich podmienky podávania IVC (normálna renálna funkcia a aktivita glukózo-6-fosfátdehydrogenázy)^{3,4}. Poukazujú na skutočnosť známú z predošlého výskumu, že jedným z mechanizmov cytotoxického pôsobenia IVC na nádorové bunky je produkcia peroxidu vodíka v okolí týchto buniek^{5,6,7}, prípadne reaktívnych zlúčenín kyslíka, ktoré pôsobia ako efektoory tohto účinku^{8,9}.

Cytotoxické pôsobenie farmakologických hladín askorbátu sa preukázalo u mnohých línií nádorových buniek^{5,8-10}. Boli publikované kauzistiky u onkologických pacientov^{11,12} a niekoľko štúdií fázy I, v ktorých sa preukázala jeho bezpečnosť, prípadne vplyv na zlepšenie znášanlivosti chemoterapie u pacientov s určitými typmi tumorov^{13,14}. Niektoré štúdie preukázali aj synergiu IVC s chemoterapeutikami¹⁷.

Na širšie použitie IVC v onkológii je podľa autorov potrebné, aby sa paralelne s klinickými štúdiami podrobnejšie vysvetľovali mechanizmy jeho účinku. Preto skúmali v laboratórnych podmienkach mechanizmus cytotoxického pôsobenia vitamínu C vo farmakologickej koncentrácii na bunky karcinómu

ovária, ďalej zisťovali, nakoľko askorbát ovplyvňuje pôsobenie chemoterapie na tieto bunky a nakoniec v randomizovanej klinickej štúdií skúmali bezpečnosť IVC v kombinácii s chemoterapiou u pacientok s karcinómom ovária.

MECHANIZMY CYTOTOXICKÉHO PÔSOBENIA ASKORBÁTU NA NÁDOROVÉ BUNKY

V prvej štúdií (in vitro) sa autori zaoberali mechanizmom protinádorového účinku milimolárnych hladín vitamínu C na bunky karcinómu ovária. Zistili, že askorbát v tejto koncentrácii svojou účasťou na tvorbe peroxidu vodíka v okolí nádorových buniek poškodzuje ich DNA. Tento efekt bol ešte výraznejší, ak sa askorbát kombinoval s alkylačným cytostatikom karboplatinou. Pridanie katalázy, t.j. scavengeru peroxidu vodíka, úplne zabránilo cytotoxicite askorbátu, čo je dôkazom, že táto cytotoxicita voči nádorovým bunkám je sprostredkovaná práve peroxidom vodíka.

Okrem toho askorbát v uvedenej koncentrácii spôsoboval v nádorových bunkách depléciu adenosintrifosfátu (ATP), ktorý je pre ne vitálne dôležitým, kým v normálnych ovariálnych bunkách askorbát túto depléciu nespôboval. Askorbát teda selektívne poškodzuje nádorové bunky metabolickým stresom. Okrem toho v nádorových bunkách aktivoval metabolickú cestu sprostredkovanú proteínkinázami ATM (ataxia-telangiectasia mutated) a AMPK (adenosine monophosphate-activated), a tým viedol k inhibícii proteínkinázy označovanej ako mTOR (mammalian target of rapamycin), čo je enzým dôležitý pre rast a proliferáciu buniek. Jej inhibícia má za následok zánik nádorových buniek.

SYNERGICKÉ PÔSOBENIE ASKORBÁTU A KARBOPLATINY V PREKLINICKOM MODELI

V druhej štúdií sa autori zaoberali in vitro v bunkách karcinómu ovária rozdielom medzi pôsobením samotného chemoterapeutika (karboplatiny) a jeho kombinácie s askorbátom vo farmakologickej koncentrácii. Ako sme už uviedli, autori zistili, že askorbát svojím pôsobením na DNA podporuje účinok karboplatiny, ktorá je liekom prvej línie pre terapiu pacientok s ovariálnym karcinómom. Na kvantitatívne upresnenie tohto efektu použili tri rôzne pomery dávok askorbátu a karboplatiny a zistili, že vyšší podiel askorbátu má za následok väčší počet zaniknutých nádorových buniek. Ide o synergický účinok, ktorý umožňuje pridaním askorbátu znížiť dávku karboplatiny na dosiahnutie rovnakého efektu, aký by sa dosiahol vyššou dávkou samotnej karboplatiny. Uvedená synergia sa ďalej testovala in vivo v animálnom modeli – na myšiach s inokulovaným ovariálnym karcinómom. Už samotný askorbát znižoval hmotnosť tumoru a navyše potencoval účinok karboplatiny a paklitaxelu, pričom najúčinnějšía bola kombinácia všetkých troch látok, ktorá spôsobila pokles hmotnosti tumoru o 94 %.

ZNÍŽENIE TOXICITY CHEMOTERAPIE

Tretia zo štúdií bola klinická prospektívna randomizovaná štúdia fázy I/IIa, do ktorej bolo zaradených 27 pacientok s najnovšie diagnostikovaným karcinómom ovária v štádiu III alebo IV. Pacientky boli randomizované na skupinu, v ktorej sa podávala len chemoterapia (paklitaxel a karboplatina), a na skupinu, v ktorej



sa podával okrem chemoterapie aj IVC. Obe skupiny sa porovnávali, pokiaľ ide o bezpečnosť, príp. toxicitu liečby. Štúdiu dokončilo 22 pacientok, 5 bolo z rôznych dôvodov z hodnotenia vyradených (napr. 2 pacientky zo skupiny bez IVC si žiadali počas štúdie podávanie askorbátu, ďalšie 2 pacientky nedodržiavali režimové pravidlá štúdie). Chemoterapia sa podávala v začiatkových 6 mesiacoch a IVC celkovo 12 mesiacov. Účastníčky štúdie boli sledované celkovo 5 rokov na hodnotenie prežitia. Nežiaduce účinky terapie sa hodnotili podľa kritérií CTCv3 (National Cancer Institute – NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events verzia 3). Intravenóznym vitamín C sa podával v infúziách so stúpajúcimi dávkami, začatých dávkou 15 g. Najvyššie podávané dávky boli 75 alebo 100 g a riadili sa cieľovou vrcholovou plazmatickou koncentráciou askorbátu, ktorá bola stanovená na 350 až 400 mg/dl (20 až 23 mmol/l)^{4,13}. Infúzie sa podávali s rýchlosťou 0,5 g/min. Po dosiahnutí cieľovej plazmatickej hladiny askorbátu sa infúzie vitamínu C podávali 2-krát týždenne počas 6 mesiacov súbežne s chemoterapiou a po jej ukončení ešte ďalších 6 mesiacov.

Výsledky ukázali, že výskyt nežiaducich účinkov mierneho až stredného stupňa (toxická 1. a 2. stupňa) bol v skupine, kde sa aplikoval IVC, signifikantne nižší ako v skupine, v ktorej sa podávala len chemoterapia, čo možno interpretovať tak, že aplikácia IVC zlepšuje u pacientok znášanlivosť chemoterapie. Ak ide o jednotlivé kategórie toxicity, znižovalo prídanie IVC toxické pôsobenie chemoterapie na nervové

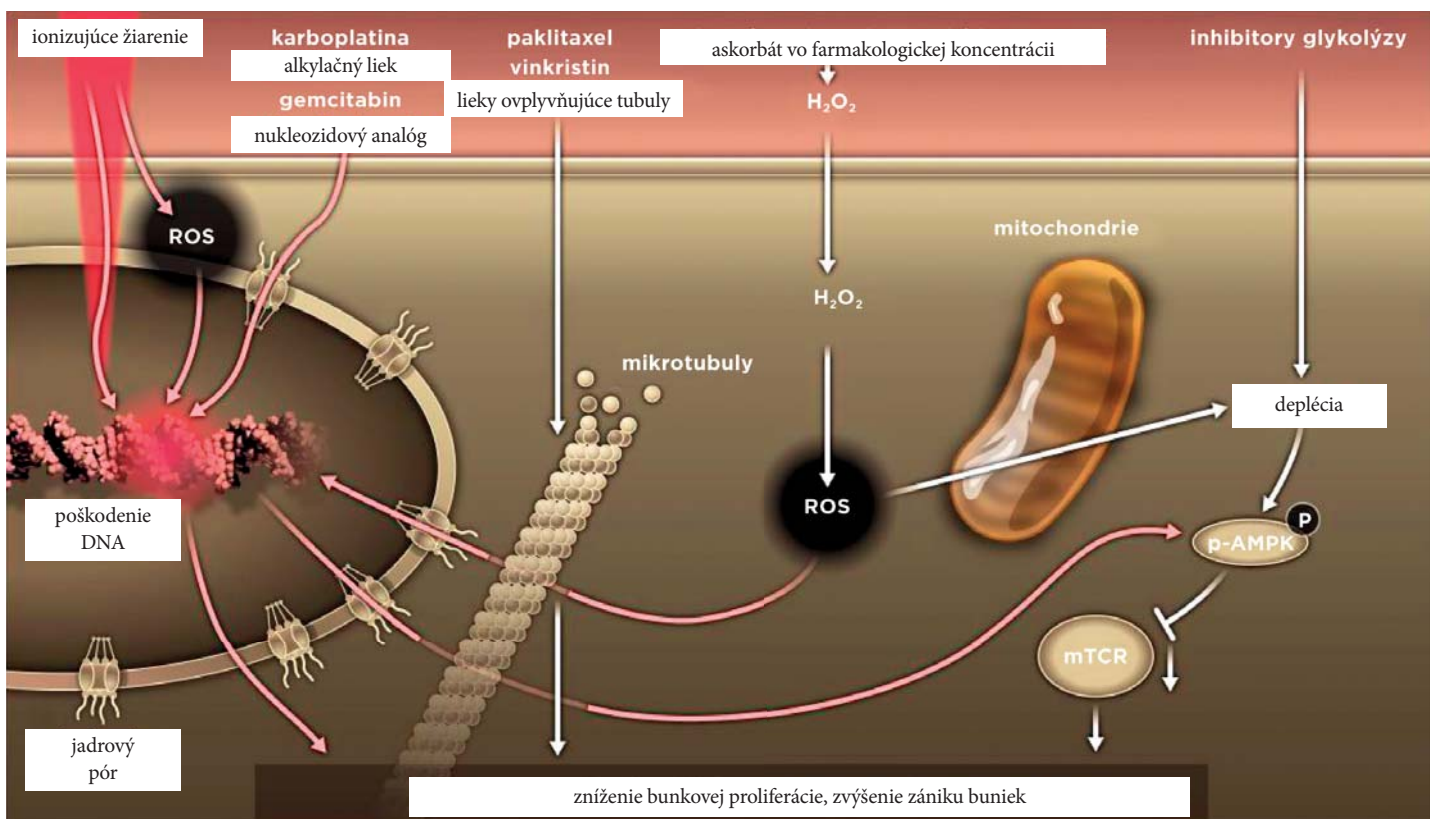
tkanivo, kostnú dreň, pečeň a žľazové cesty, pankreas, obličky, urogenitálny systém, znižovalo hepatobiliárnu, pankreatickú, renálnu/urogenitálnu, gastrointestinálnu, dermatologickú toxicitu a výskyt infekcií.

TREND NA PREDĹŽENIE CELKOVEJ DOBY PREŽITIA

Aj keď sa štúdia primárne zameriavala na hodnotenie bezpečnosti, príp. ovplyvnenia toxicity chemoterapie askorbátom, priniesla ešte jeden pozoruhodný výsledok, pokiaľ ide o vplyv prídania IVC, na efektivitu chemoterapie. V skupine pacientok, kde sa k chemoterapii pridal IVC, sa prejavil trend k predĺženiu celkovej doby prežitia (podiel pacientok, ktoré prežili viac ako 5 rokov, bol v tejto skupine vyšší ako v skupine bez askorbátu) a medián doby do progresie/relapsu bol v tejto skupine o 8,75 mesiacov dlhší. Pretože uvedené rozdiely nedosahovali hranicu štatistickej signifikancie, možno ho označiť ako trend k vyššej účinnosti chemoterapie, ak sa k nemu podáva intravenóznym vitamín C. Podľa autorov by na podporu tohto vplyvu IVC mohlo prispieť jeho častejšie podávanie¹³.

Štúdia sa uskutočňovala v rokoch 2002 – 2007 na dvoch pracoviskách: Univerzity of Kansas Medical Cancer Center /Cancer Center a Research Medical Center/ Resource Center-Gynecologic (obidve v Kansas City, USA). Dohľad nad priebehom štúdie

Obrázok



Synergické pôsobenie askorbátu a chemoterapeutík na nádorovú bunku. Askorbát vo farmakologickej koncentrácii spôsobuje produkciu peroxidu vodíka (H_2O_2) v extracelulárnom priestore. Peroxid vodíka vstupuje difúziou do buniek, spôsobuje dvojreťazcové zlomy DNA, čím aktivuje senzorový proteín ATM a zároveň spôsobuje intracelulárnu depléciu ATP. Znížená koncentrácia ATP aktivuje proteínkinázu p-AMPK, čo vedie ku zníženiu aktivity proteínkinázy mTOR a k potlačeniu prežívania a proliferácie buniek. Mechanizmy pôsobenia chemoterapeutík: Alkylčné liečivo karboplatina obsahuje reaktívne platinové komplexy, ktoré sa napájajú v molekule DNA na nukleofilné skupiny (napr. oblasti bohaté na GC nukleotidy), spôsobuje tak medzivláknové priečne spoje (cross-links), čo má za následok inhibíciu bunkovej proliferácie a bunkovú smrť. Inhibitory mitózy ako paklitaxel a vinkristín sa napájajú na jadrový tubulín a stabilizujú ho, inhibujú organizáciu mikrotubulov a tvorbu mitotického vretienka; to vedie k zastaveniu bunkového cyklu v metafáze. Nukleozidový analóg gemcitabín zasahuje do DNA počas replikácie a inhibuje ribonukleotid reductázu, čo vedie k nedostatku báz pre syntézu DNA. Inhibitory glykolýzy spôsobujú depléciu ATP. Ionizujúce žiarenie predstavuje vysokoenergetickú radiáciu, ktorá spôsobuje poškodenie DNA buď priamo ionizáciou, alebo častejšie nepriamo tvorbou reaktívnych zlúčenín kyslíka. Prevzaté z: McConnell MJ, Herst PM. Ascorbate combination therapy: New tool in the anticancer



zabezpečovalo centrum pre hodnotenie onkologických liekov amerického Úradu pre kontrolu potravín a liekov (FDA; Food and Drug Administration's Center for Drug Evaluation of Oncology Drug Products).

DISKUSIA

V laboratórnej časti štúdie sa autori zaoberali upresnením mechanizmu protinádorového účinku askorbátu vo farmakologických koncentráciách. Za základnú sa považuje produkcia peroxidu vodíka v extracelulárnom priestore⁵⁻⁷. V rôznych štúdiách sa postulovali rôzne mechanizmy tohto pôsobenia pri rôznych typoch nádorových buniek: napr. apoptóza, blokáda bunkového cyklu¹⁸, neapoptotické mechanizmy⁶⁻¹⁵, deplécia ATP¹⁶, autofágia^{8,16}. V uvedenej štúdií autori upresnili mechanizmus sprostredkovaný peroxidom vodíka – poškodenie DNA oxidatívnym stresom, ďalej preukázali depléciu ATP a spustenie procesu zahŕňajúceho aktiváciu ATM/AMPK a inhibíciu mTOR, t.j. zmeny, ktoré vedú k potlačeniu bunkovej proliferácie a zástaveniu bunkového cyklu, apoptóze, nekroze a autofágii. Tieto zistenia vytvárajú racionálny základ pre využitie kombinácie IVC s protinádorovými liekmi.

Vzhľadom na často neuspokojivé výsledky štandardnej chemoterapie u pacientok s karcinómom ovária existuje podľa autorov v liečbe týchto chorých priestor pre adjuvantné podávanie intravenózneho vysokodávkovaného vitamínu C. Uvádzajú, že toto poňatie podporujú výsledky ich doterajšieho výskumu, ktorý ukázal potenciál IVC ako látky selektívne cytotoxickej voči nádorovým bunkám^{2,13-14}. Ako ukázal laboratórny výskum *in vitro* a *in vivo*¹, askorbát pôsobí synergický s chemoterapeutikami ako karboplatina a paklitaxel a zvyšuje chemosenzitivitu nádoru. V klinickej štúdií, o ktorej referujeme, u pacientok s ovariálnym karcinómom znížilo toxicitu chemoterapie. Podiel pacientok, ktoré prežili 60 mesiacov, bol vyšší v skupine, ktorá mala k chemoterapii pridaný intravenózný vitamín C; v tejto skupine bol tiež dlhší medián doby do progresie/relapsu. Tieto rozdiely nedosahovali hranicu štatistickej signifikancie, preto ju autori označujú ako trend k vyššej účinnosti chemoterapie, ak sa k nej podáva IVC.

Autori zdôrazňujú, že výsledky tejto i ďalších štúdií (uskutočnilo sa už niekoľko štúdií fázy I preukazujúcich bezpečnosť vysokodávkovaného vitamínu C v kombinácii s chemoterapiou)^{1,13,14} vytvárajú základ pre rozsiahlejšie klinické skúmanie, ktoré bude vychádzať z výsledkov laboratórneho výskumu protinádorového pôsobenia vitamínu C vo farmakologických koncentráciách a zamerajú sa na účinnosť intravenózneho vysokodávkovaného vitamínu C pri rôznych nádorových ochoreniach a v kombinácii s rôznymi typmi chemoterapie.

LITERATÚRA

1. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014;6:222ra18.
2. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt S. M., Katz A., Wesley R. A., Levine M. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140:533–537.
3. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, Espey MG, Drisko J, Levine M. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLOS One* 2010;5:e11414.
4. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, Melnychuk D, Padayatty SJ, Rosadiuk K, Rousseau C, Robitaille L, Miller WH Jr. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008;19:1969–1974.
5. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Pooput C, Kirk KL, Krishna MC, Khosh DB, Drisko J, Levine M. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105:11105–11109.
6. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, Shacter E, Levine M. Pharmacologic ascorbic acid concen-

trations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2005;102:13604–13609.

7. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Lee JH, Krishna MC, Shacter E, Choyke PL, Pooput P, Kirk KL, Buettner GR, Levine M. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2007;104, 8749–8754.
8. Du J, Martin SM, Levine M, Wagner BA, Buettner GR, Wang SH, Taghiyev AF, Du C, Knudson CM, Cullen JJ. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:509–520.
9. Verrax J, Calderon PB. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med* 2009;47:32–40.
10. Pollard HB, Levine MA, Eidelman O, Pollard M. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo* 2010;24:249–255.
11. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 2006;174:937–942.
12. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr* 2003;22:118–123.
13. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, Littman S, Zabrecky G, Yeo CJ, Pillai MV, Newberg AB, Deshmukh S, Levine M. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLOS One* 2012;7:e29794.
14. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, Zehr PS, Berg DJ, Halfdanarson TR, Yee NS, Bodeker KL, Du J, Roberts II LJ, Drisko J, Levine M, Buettner GR, Cullen JJ. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:765–775.
15. Verrax J, Delvaux M, Beghein N, Taper H, Gallez B, Buc Calderon P. Enhancement of quinone redox cycling by ascorbate induces a caspase-3 independent cell death in human leukaemia cells. An *in vitro* comparative study. *Free Radic Res* 2005;39, 649–657.
16. Chen P, Yu J, Chalmers B, Drisko J, Yang J, Li B, Chen Q. Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. *Anticancer Drugs* 2011;23:437–444.
17. Espey MG, Chen P, Chalmers B, Drisko J, Sun AY, Levine M, Chen Q. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med* 2011;50:1610–1619.
18. Lin SY, Lai WW, Chou CC, Kuo HM, Li TM, Chung JG, Yang JH. Sodium ascorbate inhibits growth via the induction of cell cycle arrest and apoptosis in human malignant melanoma A375.S2 cells. *Melanoma Res* 2006;16:509–519.

Ďalšia literatúra u autorov.

PREVENIA SKELETÁLNYCH KOMPLIKÁCIÍ V PROTINÁDOROVEJ LIEČBE S VYUŽITÍM BIOLOGICKEJ LIEČBY

MUDr. Andrea Škripeková

Interná klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Asi štvrtina pacientov pri diagnóze nádorového ochorenia zažíva bolesť. Bolesť je prítomná u tretiny pacientov, ktorí sú v liečbe pre onkologické ochorenie a u 75 % pacientov s pokročilým nádorovým ochorením. Viac ako polovica pacientov s novodiagnostikovaným nádorovým ochorením má kostnú bolesť, najčastejšie pri ich metastatickom postihnutí, pričom v 80 % je za skeletálnymi metastázami karcinóm prsníka, pľúc alebo prostaty¹. V tabuľke 1 sú uvedené aj ďalšie typy nádorov, ktoré vykazujú osteotropizmus pri metastázovaní.² Klinicky definovaná skeletálna príhoda (SRE, skeletal related event), ktorá bola v štúdiách s bisfosfonátmi a aj s novou antiresorpčnou látkou denosumabom definovaná ako terapeutický cieľ, zahŕňa: nutnosť antalgickej rádioterapie, patologická zlomenina, nutnosť chirurgickej intervencie a kompresia miechy. Neličení pacienti s kostnými metastázami sú vystavení riziku SRE priemerne 1,5 za rok u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty a 4 za rok u pacientok s pokročilým karcinómom prsníka¹. Pre pacientov majú však významný dopad na kvalitu, ale aj na individuálnu dĺžku života aj ďalšie klinické dôsledky ako je spomínaná bolesť, hyperkalcémia alebo aplázia kostnej drene. Klinické dôsledky kostných metastáz, najmä však bolesť, sú príčinou straty samostatnosti pacienta, zvyšujú morbiditu, často sú príčinou prerušenia/nezačatia systémovej protinádorovej liečby, ktorá má vplyv na celkové prežítie.

Typ nádorového ochorenia	Výskyt kostných metastáz pri pokročilej chorobe (%)	Prežívanie od diagnózy skeletálnej metastázy (mesiace)
Mnohopčetný myelóm	95-100	20-33
Karcinóm prsníka	80-85	24-36
Karcinóm prostaty	85	36-48
Karcinóm pľúc	44	3-7
Karcinóm štítnej žľazy	50	48
Karcinóm močového mechúra	40	6-9
Malígný melanóm	40	6
Karcinóm obličky	20-35	12

Tabuľka 1. Výskyt kostných metastáz pri jednotlivých typoch nádorového ochorenia a prežívanie od ich diagnózy²

PATOFYZIOLÓGIA KOSTNÝCH METASTÁZ

Kosti sú častým miestom pre nádorové metastázy vďaka viacerým faktorom:

- Vysoký prietok krvi v kostnej dreni.
- Adhezívne molekuly produkované nádorovými bunkami ich často viažu na stromálne bunky kostnej drene a na kostnú matrix. Táto interakcia má ďalej za následok zvýšenú produkciu angiogénnych faktorov a faktorov, ktoré spúšťajú proces odbúravania kostnej matrix.
- Kosť je zdrojom rastových faktorov, ktoré sú uvoľňované a aktivované v priebehu kostnej resorpcie, a tak zabezpečujú „fertilné“ prostredie pre nádorové bunky³.

Interakcia nádorovej bunky so stromálnymi a hematopoetickými bunkami kostnej drene je kľúčovým faktorom zodpovedným za rozvoj metastáz v kostiach. Nádorové bunky dosiahnu lokálnu kostnú resorpciu pôsobením na prekursorov osteoklastov (pre-osteoklasty) pochádzajúce z monocyto-makrofágových bunkových línií, z ktorých sa formujú zrelé osteoklasty. Kľúčovým faktorom v procese osteoklastogenézy je ligand aktivátora receptora pre nuclear factor

kappa- β (RANKL). RANKL je transmembránový proteín exprimovaný najmä na povrchu osteoblastov, ale môže byť prítomný aj ako solubilný proteín. Jeho hlavnou funkciou je aktivácia osteoklastov. RANKL produkované osteoblastami po stimulácii rastovými faktormi a cytokínmi produkovanými nádorovou bunkou sa viažu na receptory pre RANKL (RANK), ktoré sú exprimované na povrchu buniek strómy kostnej drene, aktivovaných T-buniek a na povrchu osteoklastov, a stimuláciou osteoklastov spúšťajú a aktivujú proces resorpcie kosti. Za normálnych okolností aktiváciu RANK moduluje proteín osteoprotegerín (OPG), ktorý pôsobí preventívne voči abnormálnej strate kostnej hmoty aktivovanými osteoklastami.

Všetky typy kostných metastáz (osteolytické, osteosklerotické a zmiešané) sú prejavom poruchy integrity kostnej hmoty. Napriek tomu, že osteolytický typ kostných lézií pri karcinóme prsníka prevláda, asi 25 % kostných metastáz má (aj) osteoblastický typ lézií. A tiež možno povedať, že hoci pri karcinóme prostaty prevláda osteosklerotický (osteoblastický) typ lézií, majú kostné metastázy aj silnú osteolytickú zložku. Osteoblastickou aktivitou je formovaná nová kostná hmota, problém je však v tom, že ložiská osteoblastickej aktivity sú mimo ložisk resorbovanej kostnej hmoty³.

Farmakologická antiresorpčná liečba spočíva v podávaní liekov, ktoré pôsobia na osteoklasty, a tak bránia v resorpcii kostnej hmoty. Medzi antiresorpčné lieky zahŕňame bisfosfonáty a denosumab. Bisfosfonáty sú analógy pyrofosfátu, ktoré majú silnú afinitu k minerálnej matrix kostnej drene, inhibujú maturáciu prekursorov osteoklastov a indukujú apoptózu zreých osteoklastov. Bisfosfonáty obsahujúce dusík (kyselina zoledrónová, ibandronát a pamidronát) majú najväčšiu antiresorpčnú aktivitu. Denosumab je plne humanizovaná IgG2 protilátka, ktorá sa viaže na RANKL, inhibuje interakciu medzi RANK a RANKL, a tak sa znižuje resorpčná aktivita osteoklastov.

DENOSUMAB VERZUS KYSELINA ZOLEDRÓNOVÁ

V ostatných dvoch desaťročiach sa stali bisfosfonáty a najmä kys. zoledrónová najefektívnejšími liekmi pri oddialení kostných komplikácií metastatického postihnutia skeletu. Napriek ich vynikajúcim účinkom u polovice chorých s kostnými metastázami vznikajú kostné komplikácie napriek liečbe kys. zoledrónovou. Preto sa hľadali ďalšie potenciálne účinné lieky.

Boli publikované tri ťažiskové randomizované, dvojito zalepené štúdie porovnávajúce denosumab a kys. zoledrónovú. V štúdiách boli zaradené pacienti/pacienti, ktorí mali aspoň jedno metastatické postihnutie skeletu dokázané rádiograficky a stav výkonnosti podľa WHO bol 0, 1 alebo 2. Dvojité zaslepenie sa dosiahlo tým, že v každej skupine sa podávalo placebo: v ramene s denosumabom 120 mg s.c. aj i.v. infúzia s placebom a v ramene s kys. zoledrónovou 4 mg i.v. aj s.c. injekcia s placebom. Lieky sa podávali každé 4 týždne. V prvej štúdií bolo zaradených 2 064 pacientok s karcinómom prsníka⁴, v druhej 1 901 pacientov s karcinómom prostaty⁵ a v tretej 1 776 pacientok/pacientov s inými solídnymi tumormi a s mnohopočetným myelómom⁶. Koncové ukazovatele všetkých troch štúdií boli rovnaké, aby sa mohla urobiť vopred plánovaná integrovaná analýza, ktorá bola realizovaná opäť na úrovni pacientov. Pacienti so zníženým klírensom endogénneho kreatinínu pod 30 ml/min. boli zo štúdií vylúčení kvôli nemožnosti podávať kys. zoledrónovú. Pri denosumabe nie je potrebné upravovať dávku podľa obličkových alebo pečenných funkcií. Ako ktorákoľvek iná monoklonálna protilátka je



odbúraná nešpecifickým katabolickým systémom buniek retikuloendotelového systému⁷.

Randomizácia pacientov bola stratifikovaná podľa prítomnosti predštúdiových komplikácií kostných metastáz a podľa iných faktorov špecifických pre jednotlivé nádorové ochorenia. Všetkým pacientkám a pacientom sa odporúčalo užívanie vitamínu D a kalciového preparátu.

Vopred špecifikovanými cieľmi týchto troch štúdií bolo testovanie non-inferiority a superiority pri posudzovaní doby vzniku prvej kostnej komplikácie v priebehu štúdie, doby vzniku hyperkalcémie pri malignite, incidencie nežiaducich účinkov a najmä špecifických nežiaducich účinkov. Okrem toho sa sledovala doba do progresie ochorenia, celkové prežitie, koncentrácia markerov pre kostný obrat a parametre užívania liekov proti bolesti.

Kombinovaná analýza všetkých troch štúdií⁸ zahrnuje údaje od 5 723 pacientok a pacientov randomizovaných do dvoch skupín. 69 % chorých zo skupiny s denosumabom a 70 % zo skupiny s kys. zoledrónovou nedokončilo štúdiu, najviac ich zomrelo, ďalší odopreli pokračovanie v štúdiu a niektorí progredovali. Denosumab bol o 17 % lepší voči kys. zoledrónovej v redukcii rizika vzniku prvej kostnej komplikácie v priebehu štúdie. Medián doby vzniku kostnej komplikácie bol 27,66 mesiaca u denosumabu a 19,45 mesiaca u kys. zoledrónovej, rozdiel v mediáne bol 8,21 mesiaca. Denosumab jednak predĺžil čas ku prvej kostnej komplikácii, ale aj ku vzniku hyperkalcémii z malignity. Denosumab bol účinnejší pri oddialení všetkých štyroch typov kostných komplikácií (patologická fraktúra, kompresia miechy, nutnosť chirurgickej intervencie alebo rádioterapie) v porovnaní s kys. zoledrónovou.

Zaujímavou podskupinovú analýzou bolo zistené zlepšené celkové prežívanie u pacientov s karcinómom pľúc (malobunkovým aj nemalobunkovým) s kostnými metastázami liečených denosumabom v porovnaní s kyselinou zoledrónovou. Analyzovaných bolo 811 pacientov s karcinómom pľúc, pričom u asi polovice pacientov bola pred randomizáciou zaznamenaná skeletálna komplikácia, 80 % malo nemalobunkový karcinóm pľúc, z nich asi polovica adenokarcinóm. Stredný čas prežívania bol u pacientov liečených denosumabom 8,9 mesiacov vs 7,7 mesiacov u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou (hazard ratio HR 0,80, p=0,01), u 702 pacientov s histológiou nemalobunkového karcinómu pľúc bol rozdiel v strednom čase prežívania 1,5 mesiaca (9,5 vs 8,0 mesiaca; HR 0,78, p=0,01) a u pacientov so skvamocelulárnou histológiou bol rozdiel 2,2 mesiaca (8,6 vs 6,4 mesiaca; HR 0,68, p=0,036). Autori subanalýzy sa zamýšľajú v diskusii, čo mohlo byť príčinou zlepšeného prežívania u tejto skupiny pacientov. Môže ísť o to, že inhibícia RANKL môže prímou inhibovať rast nádorových buniek, ktoré majú receptory pre RANKL. Môže ísť o pacientov, ktorí majú vysoké markery kostného obratu v moči (N-telopeptide of type I collagen (NTX)), a tým majú zvýšené riziko skeletálnych komplikácií. Pri retrospektívnej analýze pacientov v štúdiu s kyselinou zoledrónovou v porovnaní s placebom bolo u pacientov s vyšším kostným obratom definovaným zvýšením NTX v moči zaznamenané zníženie relatívneho rizika úmrtia v ramene s kyselinou zoledrónovou. A denosumab ako účinnejší inhibitor kostného obratu takýmto spôsobom participuje na celkovom prežívaní.⁹

Z nežiaducich účinkov oboch liekov treba upozorniť na rýchly rozvoj hypokalcémie už po prvej dávke denosumabu. Zdôrazňuje sa preto nutnosť suplementácie kalcia a vitamínu D od začiatku jeho podávania a kontrola hladín vitamínu D a kalcia v sére. Riziková sú najmä pacienti s renálnou insuficienciou a v chronickom hemodialyzačnom programe. Výskyt osteonekrózy čeluste bol porovnateľný pri oboch liekoch. Výhoda denosumabu je možnosť jeho podávania aj u pacientov s poškodenými funkciami obličiek. Nebolo však možné ho skúmať pri poklese glomerulárnej filtrácie pod 30 ml/min. v týchto štúdiách. Denosumab sa nevylučuje obličkami.

Bolesť je pri pokročilom nádorovom ochorení symptóm, ktorý výrazne deterioruje kvalitu života pacientov. musíme povedať, že pri súčasnom portfóliu medikamentov ju vieme vo väčšine prípadov zvládnuť. Farmakologická liečba bolesti je vždy spojená jednak s komplikáciami, ktoré musíme anticipovať a zvládnuť, je príznakom pre pacienta, že ochorenie nie je pod kontrolou a býva najčastejšou

príčinou odmietania liečby bolesti pacientom¹. Doterajšie štúdie s bisfosfonátmi sa zameriavali na výskyt skeletálnych komplikácií, ale nebola publikovaná štúdia, ktorá by zisťovala, či bisfosfonáty predlžujú interval do signifikantného zhoršenia bolesti. Ale v ďalšej štúdiu s kyselinou zoledrónovou a denosumabom, keď sa porovnával práve čas do objavenia sa bolesti, sa ukázalo, že denosumab nie je len superiórny v porovnaní s kyselinou zoledrónovou v zmysle prevencie skeletálnych komplikácií u pacientok s karcinómom prsníka, ale že predlžuje interval do objavenia sa klinicky signifikantnej bolesti. U pacientok, ktoré na začiatku liečby nemali bolesti, alebo mali len veľmi miernu bolesť v ramene s denosumabom dochádza k zhoršeniu bolesti o 9,7 mesiaca a u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú dochádza k signifikantnému zhoršeniu bolesti o 5,8 mesiaca. Denosumab teda oddaluje bolesť o 4 mesiace¹⁰.

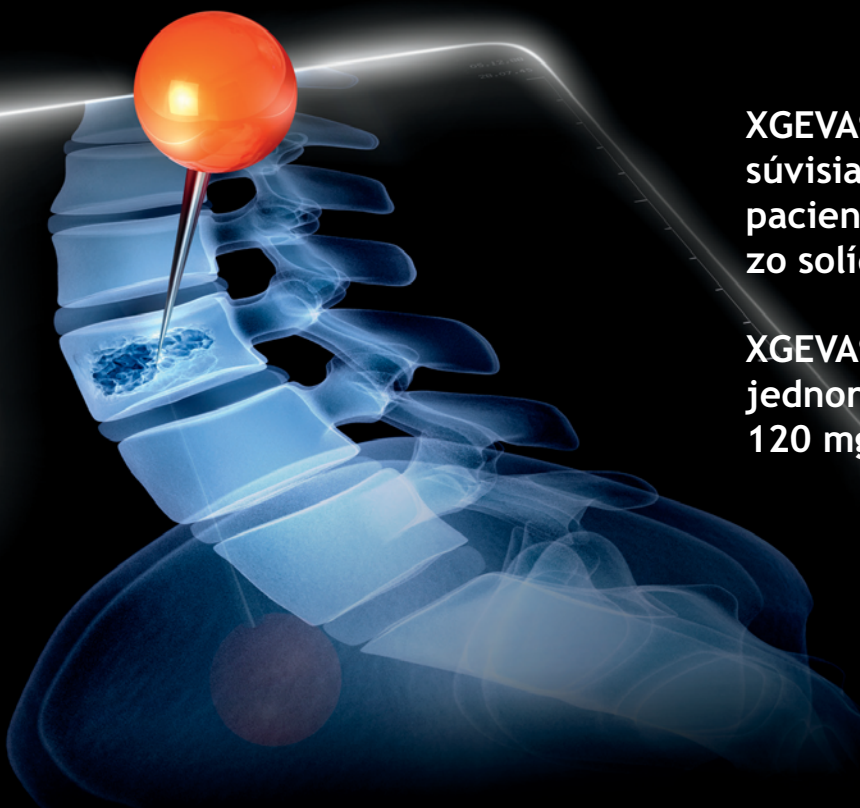
Pri súčasnom aj budúcom pokroku v medicíne si musíme pripustiť, že smrť stále zostáva súčasťou života. Že niektoré ochorenia nie sú vyliečiteľné. Je dôležité, aby sme život mohli predĺžiť. Ale pokroky v zlepšení kvality predĺženého života by mali mať rovnakú vážnosť. Dĺžka a kvalita by mali ísť vedľa seba. Štúdiám, ktoré zlepšia komfort pacientov (na 4 mesiace), by sa malo dostať rovnakej pozornosti ako štúdiám, ktoré predlžia život pacientov o 2 mesiace.

LITERATÚRA

1. Paice JA, Ferrell B, The Management of Cancer Pain, *Ca Cancer J Clin* 2011; 61:157-182
2. Wood SL, Brown JE, Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: Current and future management options, *Cancer Treatment Reviews* 38 (2012) 284-291
3. Roodman DG, Mechanisms of Bone Metastasis, *NEJM* 2004; Vol 350:1655-1664
4. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A, Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study, *JCO* 2010, 28:5132-9
5. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C, Denosumab vsus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study, *Lancet* 2011;377:813-22
6. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willebacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H, Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma, *JCO* 2011
7. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer R, Fujiwara Y, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A, Reply to M.S.Aapro, *JCO* 2011, Vol 29:e421-e423
8. Lipton A, Superiority of denosumab to zol acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trial, *EJC* 2012; 48:3082-3092
9. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, Solal-Celigny P et al, Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid, Subgroup Analysis from a Randomized Phase 3 Study, *J Thoracic Oncol.* 2012, 7:1823-1829
10. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, von Moos R, Fallofield L, Mathias SD, Patrick DL, Clemons M, Tonkin K, Nasuda N, Lipton A, de Boer R, Salvagni S, Tosselo Oliveira S, Qian Yi, Dansey R, Braun A, Chung K, Pain Outcomes in Patients With Advanced Breast Cancer and Bone Metastases, *Cancer* 2013

XGEVA®: PRVÝ A JEDINÝ INHIBÍTOR RANK LIGANDU NA PREVENCIU PRÍHOD SÚVISIACICH SO SKELETOM

LEPŠIA PREVENENCIA. CIELENÁ LIEČBA.



XGEVA® je indikovaná na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom (SRE) u dospelých pacientov s kostnými metastázami zo solídnych tumorov

XGEVA® sa podáva vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie 120 mg jedenkrát každé 4 týždne

XGEVA®
(denosumab)
CIELENÁ. ÚČINNÁ. OVERENÁ.

Referencie: Súhrn charakteristických vlastností lieku XGEVA®, Október 2013.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

XGEVA 120 mg injekčný roztok.

Zloženie: Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mg denosumabu v 1,7 ml roztoku (70 mg/ml). Pomocné látky: kyselina octová (ľadová), hydroxid sodný (na úpravu pH), sorbitol (E420), voda na injekciu. **Indikácie:** Prevencia príhod súvisiacich so skeletom (patologická fraktúra, ožarovanie kosti, kompresia miechy alebo chirurgický zákrok na kosti) u dospelých s kostnými metastázami zo solídnych tumorov. **Dávkovanie a spôsob podávania*:** Odporúčaná dávka XGEVY je 120 mg podávaná vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie jedenkrát každé 4 týždne do stehna, brucha alebo nadlaktia. Všetci pacienti musia užívať minimálne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D denne, pokiaľ nie je prítomná hyperkalciémia. Pacienti s poruchou funkcie obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Skusenosti u pacientov na dialýze alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené. Pacienti s poruchou funkcie pečene: Bezpečnosť a účinnosť denosumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmala. Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov): U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky. Deti a dospievajúci: XGEVA sa neodporúča u pediatrických pacientov (vo veku < 18 rokov), pretože bezpečnosť a účinnosť XGEVY sa u týchto pacientov nestanovili. **Kontraindikácie:** Závažná, neliečená hyperkalciémia, precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní*:** Suplementácia vápnikom a vitamínom D: Všetci pacienti musia užívať doplnky vápnika a vitamínu D, pokiaľ nie je prítomná hyperkalciémia. **Hypokalciémia:** Pred začiatkom liečby XGEVOU sa musí prítomná hypokalciémia upraviť. Hypokalciémia sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby XGEVOU a najčastejšie sa vyskytuje v priebehu prvých 6 mesiacov podávania. Pacienti so závažnou poruchou

funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pacienti na dialýze sú vystavení vyššiemu riziku rozvoja hypokalciémie. U týchto pacientov sa odporúča sledovanie hladín vápnika. Ak sa počas liečby XGEVOU vyskytne hypokalciémia, môže byť potrebné ďalšie doplnenie vápnika. Po uvedení lieku na trh sa zaznamenala závažná symptomatická hypokalciémia (vrátane fatálnych prípadov). **Osteonekróza čeluste:** U pacientov liečených XGEVOU sa vyskytla osteonekróza čeluste (Osteonecrosis of the jaw, ONJ). V klinických skúšaniach bol výskyt ONJ vyšší pri dlhšie trvajúcej expozícii. Pred liečbou XGEVOU u pacientov s aktívnymi ochoreniami zubov a čeluste sa má zvážiť stomatologické vyšetrenie s primeranou preventívnou stomatologickou starostlivosťou. Ak je to možné, počas liečby je potrebné sa vyhnúť u týchto pacientov invazívnym stomatologickým zákrokom. Počas liečby XGEVOU sa majú dodržiavať zásady správnej ústnej hygieny. Pacienti s podozrením na rozvoj ONJ alebo ti, u ktorých sa ONJ vyvinula počas liečby XGEVOU, majú podstúpiť stomatologické alebo stomatochirurgické ošetrenie. U týchto pacientov môže rozsiahly stomatochirurgický zákrok za účelom liečby ONJ zhoršiť ťažkosti. Pred predpisáním XGEVY u pacientov s neodvratnými rizikovými faktormi pre ONJ; a u pacientov, u ktorých sa vyvinula ONJ počas liečby XGEVOU, sa má u každého pacienta individuálne posúdiť riziko/prínos. Pacienti liečení XGEVOU sa nemajú súčasne liečiť inými liekmi obsahujúcimi denosumab (na indikáciu osteoporózy). Pacienti liečení XGEVOU sa nemajú súčasne liečiť bisfosfonátmi. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú používať XGEVOU. **Atypické fraktúry femuru:** U pacientov liečených XGEVOU sa zaznamenali atypické fraktúry femuru. Atypické fraktúry femuru sa môžu vyskytnúť v subtrochanterickej a diafyzálnej oblasti femuru pri malej traume alebo bez traumy. Tieto udalosti sú charakteristické špecifickými röntgenovými nálezmi. Atypické fraktúry femuru sa zaznamenali aj u pacientov s niektorými súběžnými ochoreniami (napr. nedostatok vitamínu D, reumatoidná artritída, hypofosfatázia) a u tých, ktorí používajú niektoré lieky (napr. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protónovej pumpy). Tieto udalosti sa vyskytovali aj bez antiresorpcnej liečby. Podobné fraktúry zaznamenané v súvislosti s bisfosfonátmi sú často bilaterálne; preto je potrebné u pacientov liečených denosumabom s fraktúrou femuru vyšetriť kontralaterálny femur. U pacientov s podozrením na atypickú

fraktúru femuru sa má vysadenie liečby XGEVOU zvážiť na základe individuálneho hodnotenia prínosu a rizika pre pacienta. Počas liečby XGEVOU sa odporúča pacientom, aby hlásili nové alebo nezvyčajné bolesti stehna, bedra alebo slabín. Pacienti s uvedenými príznakmi sa majú vyšetriť na prítomnosť inkompletnej fraktúry femuru. **Liekové a iné interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. **Súběžná chemoterapia a/alebo hormonálna liečba alebo predchádzajúca expozícia intravenóznym bisfosfonátom** nevyvolala žiadne klinicky významné zmeny v minimálnej sérovej koncentrácii a farmakodynamike denosumabu (močový N-telopeptid korigovaný podľa kreatinínu, UNTX/Cr). **Fertilita, gravidita a laktácia:** Gravidita: Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití XGEVY u gravidných žien. XGEVA sa neodporúča používať u gravidných žien a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. **Laktácia:** Nie je známe, či sa denosumab vylučuje do materského mlieka. **Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu XGEVOU,** sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre novorodenca/dojča a prínosu liečby XGEVOU pre ženu. **Fertilita:** Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve denosumabu na fertilitu u ľudí. **Nežiaduce účinky*:** Veľmi časté: dyspnoe, hnačka. Časté: osteonekróza čeluste, hyperhidróza, extrakcia zuba, hypofosfatémia, hypokalciémia. **Zriedkavé:** precitlivosť na liečivo, anafylaktická reakcia, atypické fraktúry femuru. **Špeciálne upozornenia na uchovávaní:** Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Príliš netraсте. XGEVA sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) do 30 dní v pôvodnom obale. Po vybratí z chladničky sa musí XGEVA použiť v priebehu 30 dní. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/11/703/001. **Dátum revízie textu:** 24. október 2013. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

Pred predpisáním lieku si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Amgen Slovakia s.r.o., Radlinského 40a, 921 01 Piešťany, www.amgen.sk; tel.: +421 33 321 13 22, fax: +421 33 321 13 60.

* Všímate si, prosím, zmenu(y) v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

AKNÉ – ETIOPATOGENÉZA, DIAGNOSTIKA, LIEČBA

MUDr. Kateřina Fajkošová

Unicare Medical Centre s. r. o., Praha

Akné je veľmi časté ochorenie, ktoré postihuje až 90 % školopovinných detí, z toho 20 % trpí stredne závažnou až závažnou formou. Zaujímavé je, že papulopustulóznú formu akné má dnes viac ako 20 % žien okolo veku 40 rokov a viac ako 30 % vo veku okolo 30 rokov. Pacienti trpiaci ťažkou formou akné sú najčastejšie sociálne izolovaní, ťažko nadväzujú partnerské i priateľské vzťahy, častejšie trpia depresiami. Je dôležité venovať im náležitú pozornosť, načúvať ich ponosám, vybrať starostlivo optimálnu liečbu a prípadne poradiť s liečbou výsledných stavov, napr. jaziev po akné.

Liečbu ľahších foriem akné môže zvládnuť v ordinácii praktický lekár. Starostlivosť o pacientov s ťažkými formami akné patrí celkom určite do rúk skúseného odborníka – dermatológa, ktorý má s príslušnou liečbou skúsenosti.

Cieľom tohto článku je podať prehľad o etiopatogenéze, prejavoch, a najmä liečebných možnostiach akné. Zároveň by mal upozorniť na stavy, keď by už liečbu mal viesť odborník, aby sa predišlo hojeniu zjazvením, prípadne, aby sa následky minimalizovali.

ETIOPATOGENÉZA

Acne vulgaris je chronické zápalové ochorenie postihujúce pilosebaceousnú jednotku, t.j. vlasovú folikulu a k nej viazanú mazovú žľazu. Z hľadiska etiopatogenézy sa uplatňuje niekoľko vplyvov. Významná je genetická dispozícia, ďalej hormonálne podmienená zvýšená tvorba mazu, retenčná folikulárna hyperkeratóza, zmeny v bakteriálnom osídlení, imunitné faktory a zápal. Jednotlivé patogenetické faktory sa vzájomne ovplyvňujú. Klinická závažnosť akné koreluje so stupňom imunity voči *Propionibacterium acnes* a tiež s mierou premoženia tejto baktérie, ktorá pri normálnych okolnostiach nie je patogénna. Na rozvoji veľmi zápalených pustúl sa podieľajú často stafylokoky.

Z gastrointestinálnych vplyvov má význam črevná dysmikrobiá. U pacientov s akné pomerne často zisťujeme zažívacie ťažkosti, ako je zápcha alebo nadúvanie.

KLINICKÉ PREJAVY

Základnými prejavmi akné sú komedóny a papulopustuly. Často sú prítomné aj iné morfy a akné býva rozdeľované podľa prevládajúceho typu eflorescencie (acne comedonica, acne papulopustulosa, acne nodulocystica, acne abscedens, acne conglobata).

Predilekčné lokalizácie akné sú tvár, ramená, horné partie chrbta a prs.

Akné sa môže členiť na skupiny aj z iných hľadísk – acne postpubertalis, acne infantum, acne excoriée, acne inversa, acne fulminans.

Ďalej odlišujeme tzv. akneiformné erupcie – akné z fyzikálnych príčin, acne medicamentosa, acne venenata.

Každý variant vyžaduje špecifický diagnostický a liečebný prístup.

VYŠETRENIE

Po stanovení diagnózy akné je niekedy vhodné vykonať ďalšie vyšetrenie. V prípade výrazného zápalu sa vykonáva ster z ložiska na kultiváciu a stanovenie citlivosti na antibiotiká. Niekedy odporúčame ORL vyšetrenie na vylúčenie infekčného fokusu. Ďalej sa uskutočňujú odbery krvi na ďalšie laboratorné vyšetrenie – najčastejšie KO+diff., FW, pečeňové testy, glykémia a lipidogram – najmä ak sa plánuje liečba systémovými retinoidmi.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Diferenciálne diagnosticky zvažujeme najčastejšie periorálnu dermatitídu, rozaceu, demodicosis, gram-negatívnu folikulitídu, miliu. Pri dospelých ženách nesmieme zabudnúť na hormonálne poruchy – virilizujúce syndrómy (syndróm polycystických ovárií).

Liečebný prípravok volíme najmä s ohľadom na aktuálnu formu akné a tiež s prihliadnutím na individuálnu citlivosť pleti pacienta. Opatrne postupujeme najmä u detí a u pacientov, ktorí súčasne trpia atopickým ekzémom. Mnoho pacientov s atopiou má súčasne i kontaktnú precitlivosť, ktorá môže byť nielen na účinnú látku lieku, ale aj na pomocné zložky prípravkov, tu je vhodné pripomenúť napr. parfemáciu alebo lanolín. Nielen z tohto hľadiska je významná podrobná anamnéza v rámci vstupného vyšetrenia.

Všeobecne sa odporúča používať kombinovanú liečbu. Pri ľahších formách akné však niekedy vystačíme aj s monoterapiou. Neodporúča sa monoterapia lokálnym antibiotikom. V praxi sa ukazuje, že i vhodne zvolená len dermokozmetická starostlivosť môže mať veľmi dobrý efekt.

Pri stredne závažných formách lieky obvykle kombinujeme tak, aby sa vo výslednom efekte dopĺňali a postihovali súčasne viac patogenetických mechanizmov vzniku akné. Rozhodne nie je vhodné kombinovať rôzne typy antibiotík súčasne. Tiež nekombinujeme lieky, ktoré majú vysoký iritačný potenciál, ak s týmito kombináciami nemáme skúsenosti.

Na lokálnu liečbu sú k dispozícii antibiotiká (erytromycín, klindamycín), ktoré sa zvyčajne kombinujú s ďalšími prípravkami (benzoylperoxid, kyselina azelaínová, retinoidy). Existujú aj kombinované hromadne vyrábané lieky. Ak podávame kombinovaný prípravok s antibiotikom, treba rešpektovať správne dávkovanie antibiotika. Tzn. napr. prípravok, ktorý obsahuje benzoylperoxid + klindamycín, podávame večer a treba pacientovi pridať samotný klindamycín, ktorý aplikujeme na očistenú pleť ráno (klindamycín sa podáva 2-krát denne a benzoylperoxid 1-krát denne, večer). Obohatenie lokálneho antibiotika erytromycínu zinkom vedie k zvýšeniu účinku. V letnom období vyberáme lieky, ktoré majú nižší iritačný potenciál (kyselina azelaínová). Aj tak môže niekedy dôjsť k miernemu podráždeniu pokožky, čo nemusí byť dôvodom na prerušenie liečby, niekedy stačí znížiť frekvenciu ošetrovania, po nejakom čase si pleť na lieky zvykne a používanie je naďalej bezproblémové.

Závažné formy akné spojené s výrazným zápalom a zjazvením už treba liečiť celkovo, túto liečbu zásadne vykonáva skúsený lekár, dermatológ, po klinickom a laboratórnom vyšetrení.

Retinoidy sa celkovo podávajú v dávke podľa hmotnosti pacienta a závažnosti akné. Liečba trvá obvyčajne 4–6 mesiacov. Počas liečby sa pravidelne vykonávajú laboratorné kontroly, ktorých frekvenciu stanovujeme individuálne. Túto liečbu môžu sprevádzať vedľajšie účinky, niektoré sú menej, iné viac závažné. Miera týchto vedľajších účinkov obvykle koreluje s dávkou účinnej látky. S ohľadom na možné vedľajšie účinky treba pred nasadením liečby starostlivo zvážiť riziká a prínos pre pacienta, ktorý by mal vždy prevažovať. Opatrne postupujeme pri mladších pacientoch, najmä ak sú ešte vo fáze rastu, keďže tieto lieky môžu spôsobiť predčasný uzáver rastových chrupiek. Liečbu systémovými retinoidmi starostlivo zvažujeme aj u fertílých žien, tieto lieky sú teratogénne a otehotnenie počas liečby a mesiac po jej ukončení je indikáciou na interrupciu. Dôležitá je fotoprotekcia počas liečby. Významná je najmä ochrana očí. Lokálne aplikované retinoidy sa gravidným ženám nepodávajú. Ak žena počas liečby lokálnymi retinoidmi otehotnie, liečba sa ihneď preruší.

Acne Vulgaris



Eucerin® DermaPURIFYER

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



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

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

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

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

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

Eucerin®

MEDICÍNSKA STAROSTLIVOSŤ PRE KRÁSNU PLEŤ



Z KLINICKEJ PRAXE

V celkovej liečbe sa používajú aj tetracyklínové antibiotiká. Mechanizmus ich účinku nie je presne objasnený, tetracyklíny podávané dlhodobo zasahujú zrejme i do metabolizmu lipidov. Používa sa zvyčajne minocyklín alebo doxycyklín, v dávke 50 mg/deň počas 3–6 týždňov. Kontrolujeme pečenné testy a krvný obraz. Pacientov upozorňujeme na nutnosť dôslednej fotoprotekcie. Tetracyklínové antibiotiká môžu spôsobiť závažné fototoxické reakcie.

HORMONÁLNA LIEČBA

Mnoho kombinovaných kontraceptív má priaznivý účinok na pleť. Tieto prípravky obsahujú etinylestradiol, príp. estradiol (15–50 µg) v kombinácii s niektorým zo syntetických progestínov. Rozhodnutie o preskripcii je plne v kompetencii ošetrojúceho gynekológa.

DOPLNKOVÁ STAROSTLIVOSŤ

Nedeliteľnou súčasťou liečby akné je i správna dermokožmetická starostlivosť. V tejto oblasti prebieha neustály vývoj, objavujú sa nové receptory, testujú sa nové molekuly, ktoré by mohli nájsť uplatnenie v liečbe akné, štúdiom týchto receptorov bolo v minulosti predmetom mnohých prác. Dermokožmetické prípravky všeobecne pomáhajú zvyšovať toleranciu liekov, ale tiež sa ako doplnok podieľajú na liečebnom efekte.

Ďalej možno spomenúť aj prínos užívania probiotík. Na túto tému sa uskutočňujú štúdie.

Dnes sa stále viac používa fyzikálna liečba. Niektorí pacienti si priam vyžadujú prístrojové oštenie. Možno použiť napr. IPL (intenzívne pulzové svetlo, najmä modré svetlo alebo kombinácia modrého a červeného svetla, ktorá je účinnejšia). Oštenie sa ponúka v dermatologických ordináciách, častejšie sa zaoberajúcich

estetickou dermatológiou. Oštenie môže vykonávať i kozmetička. Prínosné je toto oštenie najmä pri tých formách akné, kde je výraznejšia zápalová zložka. Cieľom je zlepšiť hojenie, deštrukcia baktérií a prevencia zjazvenia.

Laser sa však používa skôr na oštenie výsledných stavov – jaziev. V čase zákroku je nutné, aby bola pokožka bez zápalových ložísk. Oštenie sa nerobí počas liečby systémovými retinoidmi a zvyčajne minimálne 6 mesiacov po jej skončení.

Oblúbený je chemický peeling. Na trhu je k dispozícii množstvo produktov, z ktorých možno pre pacienta zvoliť najvhodnejší prípravok. Oštenie vyššími koncentraciami musí vykonávať skúsený lekár, nižšími koncentraciami (napr. do 35 % glykolovej kyseliny) preškolená sestra alebo kozmetička po absolvovaní príslušného kurzu. Peelingy majú rôzne zloženie, niektoré sú obohatené o ďalšie zložky, napr. vitamínmi. Podľa toho sa vykonávajú v rôznych intervaloch a s rôznou frekvenciou. Niektoré sa neutralizujú, iné nie. Oštením dôjde ku zjemneniu povrchu pleti, otvoreniu uzatvorených pórov, odlúpnutiu povrchových vrstiev, zjednoteniu textúry, prípadne vyblednutiu pigmentácie.

Niektoré pracoviská ponúkajú aj mezoterapiu ako doplnok liečby akné. Tu sa aplikuje zvyčajne aj zmes obsahujúca vitamíny a stopové prvky. Pôsobia antioxidačne, podporujú hojenie. Prípravky sa aplikujú injekčne do povrchových vrstiev kože špeciálnymi technikami.

ZÁVER

Základom liečebného úspechu je podrobná anamnéza a klinické vyšetrenie pacienta. Dôležité je vypočuť ho a nepodceňovať žiadnu informáciu. Aplikáciu lieku treba pacientovi dobre vysvetliť. Pacienta pozývame na kontrolu asi mesiac po začatí liečby, keď už možno vidieť efekt zlepšenia. Závažnejšie formy lieči zásadne dermatológ, ku ktorému treba pacienta včas poslať. Dnes je k dispozícii množstvo liekov a rôznych doplnkov starostlivosti, ktorú možno vzájomne kombinovať a vhodnými kombináciami možno dosiahnuť veľmi dobré výsledky. Je dôležité, aby sa liečba akné začala včas.

inzercia



HOTEL
PARTIZAN
WELLNESS CONGRESS



HORÚCA PONUKA DO CHLADNÝCH DNÍ

- Wellness & Ski v cene od 391,- € / osoba / pobyt 4 noci so skipasom
- Wellness pobyt „Pohladenie pleti“ od 242,- € / osoba / pobyt 3 noci
- Špeciálne pre mužov v cene od 290,- € / osoba / pobyt 3 noci

QUINTUS HORATIUS FLACCUS

„Pokiaľ sa darí dobre Tvojim nohám, krížom a bruchu, viac už Ti nemôže pridať ani skvelé bohatstvo kráľov.“

Fyziologická regulačná medicína svojimi prípravkami z radu Medical Device /MD – GUNA, taktiež terapia vysokodávkovaným vitamínom C významne obohacujú moju neurologickú prax.

Zdravotnícke prostriedky z radu Medical Device ma zaujali predovšetkým svojou vysokou účinnosťou, a najmä dobrou znášanlivosťou a najmä neprítomnosťou alergických reakcií, ktorá u chronických chorých s polypragmáziou je nežiaducou komplikáciou liečby.

V neposlednom rade ma oslovilo, že všetkých 13 produktov MD –GUNA obsahuje kolagén vhodne skombinovaný s pomocnými látkami zo skupiny fytofarmák i minerálnych látok. Toto unikátne zloženie MD inj. tak zabezpečuje transport kolagénu na miesto určenia patentom chráneným tzv. „collagen delivery systémom“. Bezpečná aplikácia bez výskytu nežiaducich účinkov je zaručená fyziologickou koncentráciou týchto látok v MD injekciách.

Pre lekára je veľmi dôležitá aj skutočnosť, že aplikácia týchto MD inj. sa nevylučuje s už nastavenou terapiou u pacienta. Navyše MD inj. podávané lokálne uvoľňujú bolestivú tenziu, a tak následne umožňujú i postupné znižovanie dávok analgetík, čo je veľkým prínosom najmä u chronických pacientov s polypragmáziou.

Túto skutočnosť som si nespočetnekrát overila u svojich spokojných pacientov, ktorým sa nielen ulavilo od bolesti, ale u hypertonikov sa aj sekundárne znížil krvný tlak, čo zároveň prispelo k nižším dávkam antihypertenzív, a pri celkovom znížení analgetík (v niektorých prípadoch až úplné vynechanie), začal pacientov opäť „poslúchať“ žalúdok, čím sa podstatne zlepšila i kvalita ich života.

Vo svojich kazuistikách som vybrala reprezentantov z troch skupín pacientov, ktorí tvoria podstatnú časť dennej praxe neurológa.

KAZUISTIKA 1

Názov kazuistiky: Cervikovestibulárny syndróm

44 r. pacientka, výška 165 cm, váha 62 kg, pracovníčka v potravinárskom priemysle, vedúca tímu, pracuje 8 hodín denne striedavo v teplom a chladnom prostredí.

Dôvod vyšetrenia: pacientka k nám prichádza na neurologické vyšetrenie 19.11.2013 na odporúčanie obvodného lekára. Udáva cca dva mesiace zvýraznenie bolesti krčnej chrbtice, posledné 2-3 týždne i opätovné bolesti v záhlaví skôr vľavo s pridaním sa občasných závratov niekoľko dní pred našim vyšetrením. Závraty máva najmä z rána, alebo večer, keď si líha. Musí dávať pozor na prudké pohyby, udáva i miernu nauzeu. Pomerne dosť výrazne ju tento stav obmedzuje pri bežných denných činnostiach.

RA: otec diabetes mellitus 2. typu, inak bez pozoruhodností.

OA: OP 0, úrazy hlavy 0, uštipnutie kliešťom 0, chronický vertebralgický syndróm, iné sledované choroby neguje.

LA: dlhodobo bez liečby, antikoncepcia 0

AA: nie je známa

Ide o pacientku s chronickou bolesťou krčnej chrbtice s recidivujúcim vesti-



bulárnym syndrómom. Na našej neurologickej ambulancii dispenzarizovaná od r. 2008, pacientke bola opakovane podávaná infúzna vazoaktívna terapia, analgetická terapia, prechodne i antidepressívna terapia.

Záver dosiaľ prevedených vyšetrení:

RTG C chrbtice: V AP projekcii napriamená C lordóza, porucha dynamiky do AF i RF, v bočnej projekcii zjavná diskopatía C7 /TH1.

CT mozgu: 11/2011 – bez patologického nálezu

MRI C chrbtice: 12/2013 – hernia disku C5-C6 s naliehaním na koreň C6 vľavo s útlakom 3.st.

USG ECC: hemodynamicky, závažné zmeny I.st. na ACI bilat. art. vert. bilat bez známok insuficiencie.

Posledný rok aj napriek ťažkostiam, pre pracovné nasadenie nevyhľadala lekársku pomoc.

Vyšetrenie:

Obj: TK 140/85, hlava mezocefalická na poklop nebolestivá, izokoria, fotoreakcia priama i konsenzuálna bilaterálne prítomná, hlavové nervy bez patologického nálezu, ľahký nystagmoidný neklud bulbov, výstupy nervu trigemínu nebolestivé, taxia správna.

HKK: šlachovookosticové reflexy symetrické – bez výpadku, Mingazini bez sklesu, sila symetricky, bez výpadku.

C chrbtica: v inklinácii s obmedzením do T polohy vľavo takmer plne blokována, vpravo inklinácia blokována z 1/3, palpačne výrazné skrátenie extenzorov, spazmy paracervikálneho svalstva vľavo s nálezom trigger pointov.

TH chrbtica: lavostranná kyfokolióza mierneho st., s blokádou paravertebrálneho svalstva v derma TH 4-6 l. sin, Romberg III. titubácie s ťahom dozadu a vľavo.

Diagnóza: exacerbovaný akútny vestibulárny syndróm s účasťou cervikálnej zložky s lavostrannou blokádou C chrbtice. Súvisiaci nález lavostranná blokáda TH4-6/očakávaný nález, nakoľko C chrbtica funkčne končí v dermatóme TH4/.

Terapia: aplikácia MD-Matrix paracervikálne vľavo do oblasti trigger pointov-tie palpačne hmatné paravertebrálne na úrovni C4/C5/, aplikácia rázových vln na oblasť hyperalgických zón /ďalej len HAZ/ v oblasti mm. trapezoidei a paravertebrálne na oblasť TH chrbtice, Meloxikam inj. i.m.

Priebeh liečby: prvý týždeň pacientke aplikované MD-Matrix celkom 2-krát, a to v utorok a v piatok, aplikácia rázových vln v dávke D-Actor hlavica 1200 razov/1,2 bar/12 Hz bilaterálne na oblasť HAZ, V – actor hlavica



v dávke 600 razov/1,6 bar/ taktiež bilaterálne oblasti hyperalgických zón a paravertebrálne nielen na oblasti blokády TH chrbtice (v rozsahu od TH2-TH 10), celkom 2x, a to v utorok a v piatok pred aplikáciou MD inj. súčasne s liečbou meloxicam inj. celkom 5x bez prestávky od pondelka do piatka, denne maleinát flupirtínu v dávke 0-0-1, taktiež denne vazodilatans betahistín 24 mg tbl. v dávke 2x1.

Druhý týždeň aplikácia MD-Matrix celkom 2x utorok a piatok, aplikácia rázových vln utorok a piatok, meloxicam inj.ex, následne nasadený p.os meloxicam, maleinát flupirtínu tbl. užíva ďalej v dávke 0-0-1.

Už prvý týždeň po druhej aplikácii MD-Matrix paracervikálne do oblasti trigger pointov udávala pacientka podstatný ústup vertiga a bolesti. Po štvrtej aplikácii MD inj. spolu so súbežnou aplikáciou RV (rázové vlny) zostalo len minimálne vertigo bez algii C chrbtice, bez cefalej.

Vzhľadom na vysoké pracovné vyťaženie pacientky a nadchádzajúce vianočné sviatky, kontrola pacientky naplánovaná až o mesiac, s upravenou terapiou bez analgetík, odporúčané užívanie betahistínu v dávke 2x 24 mg. Vybavená meloxicamom p.os s maleinatom flupirtínu pre prípadné ťažkosti, pacientka poučená.

Pri kontrole 13.1.2014 bez vertigonozných ťažkostí, aj napriek pozitívnemu nálezu na MRI C chrbtice v terapii p.os len betahistín 24 mg v upravenej dávke 2x1/2.

Záver: U pacientky s akútnym cervikoveštibulárnym syndrómom s pozitívnym nálezom na MRI C chrbtici, kombinovaná vyššie uvedená antiflogistická, myorelaxačná terapia, fyzikálna terapia/RV/s včasným podaním MD-Matrix inj. má veľmi skorý a uspokojivý efekt. Dochádza k úprave klinického stavu.

Z objektívneho nálezu: v inklinácii s obmedzením v krajnej polohe vľavo, vpravo inklinácia bez obmedzenia, palpačne extenzory voľné, na paracervikálnom svalstve nehmateľné trigger pointy, Romberg III. bez titubácií.

Pacientka schopná i rýchlej chôdze, pri líhaní bez vertiga, návrat do pracovného procesu po 14 dňoch liečby, bez nutnosti dlhodobej PN, v liečbe naďalej betahistín v dávke 16 mg, MD inj. v pláne pri recidíve ťažkostí.

KAZUISTIKA 2

Názov kazuistiky: Chronický lumboischialgický syndróm bilaterálne s radikulárnou iritáciou L4 a L5 l.dx a L5 l.sin

Ide o 57 r. pacienta, so stredoškolským vzdelaním, 168 cm, 87 kg, fyzicky náročnou prácou – stavbárska činnosť.

Dôvod vyšetrenia: Pacient v prichádza na našu neurologickú ambulanciu pre torpidný LI syndróm 02/2013.

Klinicky u pacienta dominujú výrazné algie sakroiliakalnej oblasti s vyžarovaním algii do PDK, chôdza antalgická v anteflexii, bradybázická.

Z ďalších ťažkostí v popredí chronická porucha spánku, celková spomalenosť.

OA: VCHD (vredová choroba gastroduodéna), st.p.OP pre gastroduodenálny ulkus 1980, st.p.OKA (vrodená katarakta) 1989, konc. hypertrofia LK s poruchou diast.fcie LK II.st.

LA: Co-Prenessa, Torvacard tbl.

AA: nie je známa

Vyšetrenie:

Obj: TK 130/75, prima vista oploštelá mimika tváre.

HKK: šlachovookosticové reflexy, symetricky hyporeflexia, flexia, zvýšené ERCP bilat. s akc. l.sin, Mingazini bez sklesu, sila symetrická.

DKK: šlachovookosticové reflexy – hyporeflexia bilat. s max. oslabenia L5/S1

l.sin, trofické zmeny na koži v oblasti predkolenia vľavo, Laseque bilat. l.dx 60 st., pozit. l.st. l.sin 60 st., Mingazini bez sklesu s oslabenou výdržou bilat., Patrik bilaterálne pozitívny s akcentom. l.sin, parestézie v derma L5/S1, py negat., pozit. fenomén palca l.sin.

C-chrbtica: v inklinácii bilat. nedotahuje do T polohy z 1/3, bilat. skrátenie extenzorov.

TH-chrbtica: kyfoskolióza, tuhšie paravertebrálne valy bilat. s tvorbou gibu na C-Th prechode

L-chrbtica: napriamená lordóza, palp. tuhé paravertebrálne valy, bilat. s akcentom l.dx, palpačne výrazná SI algia l.dx –vizuálna analógová škála bolesti 9, Tomayer 30 cm, porušená dynamika do anteflexie i do retroflexie, inklinácie do strán plne blokové, Romberg III. titubácie, na špičky a päty sa nepostaví, chôdza bradybázická v anteflexii s oporou francúzskej barley vľavo, prítomná propulzia.

Stav pacienta vyžaduje komplexnú diagnostiku a liečbu.

Z dostupných vyš. u pac. zistené:

RTG LS chrbtice: ťažké diskopatické zmeny, klinovitý tvar tiel stavcov L4/L5, s max. telo stavca L5 dorzálne komunikuje s os sacrum.

RTG panvy: zvýšená subchondrálna skleróza bilat., prítomné ťažké uzurácie bedrových hlavíc s akcentom l.sin.

CT LS chrbtice: zníženie priestoru L4-L5, L5-S1, mediálna protrúzia diskov L5-S1 s kompresiou na oba korene L5 2-3st., intervertebrálna spondylartróza, lumbalizácia S1.

4/2013 MRI LS chrbtice: generalizované vyklenutie, bulding disku L4-L5 s miernou komprimáciou predného durálneho priestoru a odstupov koreňov L5 bilat. viac vpravo.

Terapia: 2/2013 – podávaná pulzná kortikoterapia, gabapentin, upravená antihypertenzívna terapia internistom.

Pre chronické poruchy spánku a zistený i parkinsonický syndróm so sekundárne depresívnym syndrómom. Pacientovi nasadený ropinirol postupne titrovaný na dávku 2x4 mg, pridaný taktiež escitalopram 10 mg denne.

Pacientovi vzhľadom na chronicitu ťažkostí odporučená hospitalizácia na chronickom lôžku – hospitalizácia na LDCH (Liečebňa dlhodobých chorých), liečba však bez významnejšieho efektu – pretrvávajúce lumbalgie s anteflexčným postojom pri chôdzi.

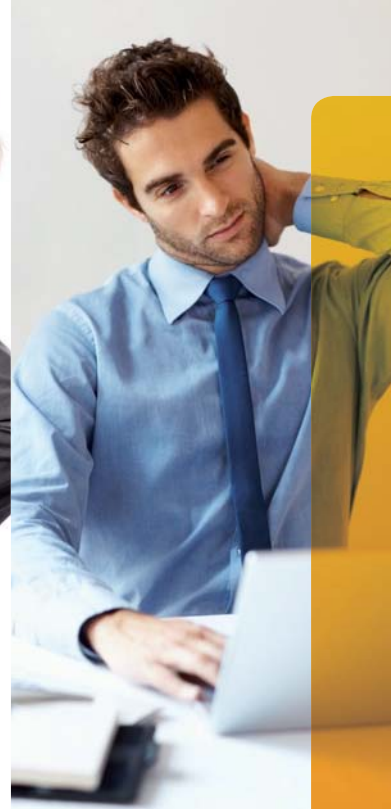
2. 9. 2013 – u pac. prevedené algeziol. vyš. s vykonanou blokádou mediálnych ramienok L5 r.d, L4, L3 a L2 vľavo. Pacient udáva prechodný niekoľkohodinový ústup algii, potom však bolesť nadobudla opäť rovnakú intenzitu. Následne pristupujeme k ozonoterapii opakovane: koreň L5 vľavo 18.9.2013, koreň L5 l.dx 4.10.2013. St.p. 3.sedení ozonoterapie koreň L4 l.dx 20.11.2013, po opakovaných ozonoterapiách pac. už nemá tak výrazné algie, no chôdza aj naďalej v anteflexii a zvláda len kratšie vzdialenosti pre pocity únavy v DKK. St.p. 3. ozonoterapii koreňa L4 l.dx 20.11.2013, st.p. ozonoterapii 4.10.2 013 koreňa L5 l.dx, 1x L5 l.sin 9/2013.

Morbus Parkinson so sekundárnym depresívnym syndrómom

Terapia: 11. 2013 so súhlasom pacienta začatá terapia MD inj., v úvode postupne opichy koreňov S1 bilat, L5 l.dx a L4 l.dx paravertebrálne z voľnej ruky podľa protokolu, celkovo pacient vybral 16 inj. MD GUNA-Matrix do vyššie uvedených koreňov.

Aktuálne 1.2014 užíva odpor. Escitalopram 10mg v dávkovaní 1-0-0, naftidrofuryl 100 ret. tbl.1-0-1, maleinát flupirtínu p.p., Pregabalín 75mg, 0-0-1/18h/, clonazepam 0,5 p.p. na noc, Ropinirol SR 4mg tbl. 1-0-1.

FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÁ MEDICÍNA V TERAPII BOLESTI



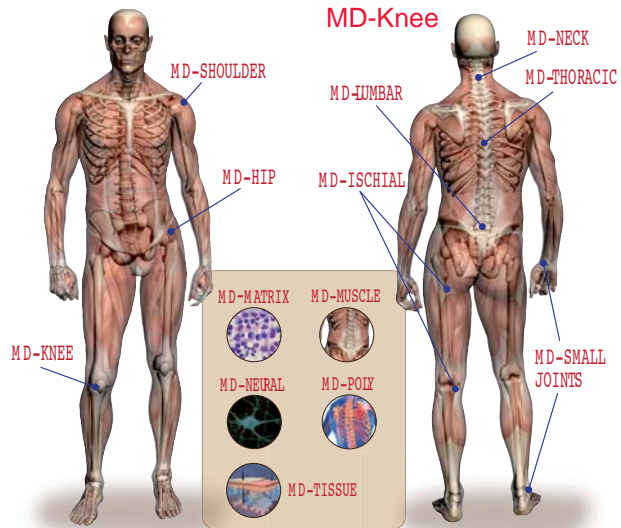
Benefity:

- ✓ zmiernenie bolesti a zlepšenie pohyblivosti svalov, kĺbov a chrbtice
- ✓ bez liekových interakcií
- ✓ nežiaduce účinky neboli pozorované

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 pomáhajú zmierniť bolesť a zlepšiť pohyblivosť spomalením fyziologickej degenerácie kĺbov a prídružených tkanív, a to vždy v tej oblasti, pre ktorú sú určené. Zároveň zmiernujú poškodenie spôsobené starnutím, nesprávnym držaním tela, sprievodnými chronickými ochoreniami, poraneniami a úrazmi.

Terapeutický protokol:

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

Forma aplikácie:

injekčná forma na subkutánne, intradermálne a intraartikulárne podanie.

Štatút:

zdravotnícky prostriedok (medical device).

Dostupnosť:

vo všetkých lekárňach
– lekári môžu objednať priamo v spoločnosti inPHARM,
e-mail: inpharm@inpharm.sk, tel.: +421 2 44 630 402



Informačný servis zabezpečuje spoločnosť inPHARM, tel.: 02/44 630 402, inpharm@inpharm.sk

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



Záver: Pacient chodí takmer vzpriamene bez opory, koreňové bolesti pri lumboischialickom syndróme ustúpili na viac ako 60 %. Pacient je schopný prejsť sám aj väčšiu vzdialenosť bez fr. barle, zvláda bežné denné činnosti.

Z objektívneho nálezu: L-chrbtica - napriamená lordóza, palpačne pretrvávajúca tuhosť paravertebrálneho svalstva, avšak miernejšej intenzity, SI algia l.dx podľa vizuálnej analógovej škály 4-5, Tomayer 20 cm, porušená dynamika LS chrbtice do anteflexie i retroflexie, inklinácie do strán blokované z polovice Romberg III. titubácie, na špičky sa postaví s oporou o lôžko, na päty čiastočne odpúta špičky od podložky, chôdza bradybázická bez opory francúzskej barly, bez propulzie

V terapii MD inj. pokračuje 1-2x mesačne a sám dodáva, že s liečbou MD inj. je veľmi spokojný.

Po absolvovaní vyššie uvedenej pomerne komplikovanej terapie sme výraznejší ústup algii u pacienta zaznamenali až v kombinácii liečby s MD injekciami, a až následne bolo možné znížiť dávkovanie Pregabalínu na užívanie lieku každý druhý deň, nakoľko pacient mal už aj pomerne výraznejšie tráviace ťažkosti / pri VCHGD/privítal aj vylúčenie príležitostného užívania NSA. Počas liečby sa pacientovi jednoznačne zvýšila kvalita života. Perspektívne plánujeme u pac. vysadiť i Pregabalín.

KAZUISTIKA 3

Názov kazuistiky: Lymfská borelióza u pacientky s torpidným lumboischialickým syndrómom

52 ročná pacientka, výška 165 cm, váha 70 kg, vysokoškolsky vzdelaná, pracujúca v školstve, poradenská činnosť.

Dôvod vyšetrenia: Pacientka k nám prichádza na prvé vyšetrenie 8.10.2013 pre pomerne výrazné bolesti krížov s propagáciou bolesti po dorsolaterálnej ploche stehna až do lýtky a päty PDK.

Bolesti hlavy 1x za dva týždne, ktoré popisuje ako intenzívne a páľivé.

RA: otec infarkt myokardu

OA: v mladosti veľmi časté zápal mandlí, st.p. cholecystektómii 2007, OP 2012-st.p. panhysterectómii, ústipnutie kliešťom 6/2013-preliečená ATB pre reaktívny erytém.

LA: neužíva.

AA: PNC, Bismoral, Unasyn, Rulid, cefalosporin, Biston, Nurofen

Z objektívneho nálezu:

Obj: TK110/85, hlavové nervy bez patologického nálezu, ameningeálna

HKK: šlachovokosticové reflexy – symetricky vybavné, Mingazini bez sklesu, sila symetrická

DKK: šlachovokosticové reflexy – oslabenie L5/S1 l.dx, Laseque l.dx 60 st., Mingazini bez sklesu, avšak s oslabenou výdržou vpravo, parestézie v derma L5 a S1, extenčné iritačné príznaky zánikové negatívne.

C-chrbtica: v inklinácii bilaterálne s obmedzením do T polohy, prítomné bolestivé skrútenie extenzorov s akcentom l.dx

L-chrbtica: napriamená lordóza, palpačne tuhé paravertebrálne valy predovšetkým vpravo, SI algia l.dx, Tomayer 50 cm, Romberg III. mierne titubácie, vpravo viazne špička, chôdza antalgická vpravo.

Diagnóza: torpidný LI syndróm s radikulárnou iritáciou L5 /S1 l.dx pri susp. generalizovanej Lymfkej borelióze neuroinfekčné II. št.

Terapia: na amb. aplikovaný obstrek SI skl. M1 % l.dx, reflexná terapia na oblasť HAZ (hyperalgických zón) M1 %, Magnesium sulfuricum 10 % i.m.

Odber séra KO, bioch. protilátky anti LB – pre pozitívne zaklieštenie 6/2013 s reaktívnym erytémom, preliečená jednorazovo azitromycínom, bez prvotných odberov séra v spáde, a bez ďalšej kontroly.

Vzhľadom na torpidný LI sy a suspektnú generalizovanú neuroinfekciu II.št., u pacientky začatá infúzna analgetická terapia celkom 5x, meloxicam tbl. v dávke 2x1/2, maleinát flupirtínu, pregabalín 75 mg, ktorý je nasadený pre torpidnú radikulárnu symptomatológiu.

15. 10. 2013 – výsledky odberu protilátok anti LB vo vysokom titri v tr. IgM 190 000 AU/ml.

Vykonaný odber séra pre dôkaz protilátok anti LB metódou Western Blot.

22. 10. 2013 pozitivita metódou Western blot potvrdená. Podľa odporúčania infektológa pacientka nastavená na doxycyklín 200 mg á 12 h, po dobu 21 dní, pokračuje v terapii pregabalín 75 mg 1 x d.

25.10.2013 – 4. deň terapie ATB – prichádza pre opätovné výrazné bolesti do PDK, u pac. prevedené urgentné CT vyš. LS chrbtice etáž L3-L4, **CT vyš.:** Pravostranná preforaminálna až foraminálne zasahujúca hernia disku L5-S1 s kompresiou koreňa S1 vpravo 3.st. a foraminálne L5 (2.-3.st.). Vzhľadom na celkový klinický stav, pacientke odporúčaná hospitalizácia, avšak pac. uprednostňuje ambulatnú terapiu.

Pacientka riadne poučená o svojom zdravotnom stave, následne navrhnutá terapia infúznym vit. C v dávke 7,5 g/100 ml fyziologického roztoku. S touto liečbou pacientka súhlasí.

Už po prvom podaní infúzneho vitamínu C, druhý deň pri kontrolnom vyšetrení, pozorujeme u pacientky podstatné zlepšenie zdravotného stavu, v zmysle čiastočného ústupu radikulárnej symptomatológie – úľava od algii o viac ako 30 %. U pac. naďalej p.o. terapia ATB a pregabalínom, v noci sa už mohla vyspať. U pac. kúra Vitamínom C-Injektapas 7,5 g, celkom 3x každý druhý deň, s úplným odznením algii. Kontrola v 22. deň od začatia ATB terapie, pacientka sa cíti veľmi dobre, bez ťažkostí.

Záverom by som chcela poznamenať, že liečbu Vitamínom C-Injektapas 7,5 g hodnotím veľmi pozitívne. Pacientka absolvovala vyššie uvedenú infekčno-analgetickú terapiu a medikamentóznou štandardnú liečbu pri dg. Lymfská borelióza II. št. pri stanovenej pozitívite protilátok anti LB a pri pozitívnom CT náleze hernie. Jej stav sa výrazne upravil až vtedy, keď sme k liečbe pridali infúznou terapiu vitamínom C, a pacientka nemusela absolvovať hospitalizačnú liečbu.

Jej stav sa rapidne zlepšil, ustúpili príznaky torpidnej radikulopatie, bez cefaley v priebehu niekoľkých dní, a až na pár dní voľna nemusela byť dlhodobo PN, čo pacientka v danej profesii veľmi ocenila.

U pacientky prevedený kontrolný odber protilátok anti LB 02/2014 – s hodnotou 99 AU/ml, s plánovaným kontrolným odberom 5/2014. Aktuálne v liečbe sine, pacientka bez ťažkostí.

Myšlienka na záver:

Klasická liečba po dôkladnom zvážení vhodne skombinovaná s MD-inj, či vysokointenzifikovaným vit. C, prináša veľmi skorý a optimálny efekt liečby, s možnosťou minimalizácie medikamentózneho rizika. Zároveň sa tak znižuje riziko rozvoja množstva nežiaducich účinkov z polypragmázie, či nadužívania analgetík u pacienta, čo má taktiež v širšom aspekte pozitívny dopad na zníženie nákladov liečby nielen samotného pacienta, ale aj nás poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.

LIEČBA DRÁŽDIVÉHO ČREVA

MUDr. Michal Konečný, PhD., Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc. |

I. interní klinika LF a FN, Olomouc

Dráždivé črevo (irritable bowel syndrome – IBS) je funkčnou poruchou hrubého čreva prejavujúcou sa bolesťami brucha, nepravidelnou alebo striedavou stolicou a nutkavými defekáciami. Prejavuje sa ako ranná frakcionovaná defekácia (opakované ranné vyprázdnenie), postprandiálna defekácia (riedka stolica s imperatívnym nutením po jedle) alebo debakle (opakované urgentné defekácie s kolikovitou bolesťou celého brucha). Funkčná hnačka sa od IBS líši trvalým, nebolestivým priebehom.

Pacienti trpiaci funkčnými poruchami GIT-u sú častými návštevníkmi ordinácií praktických lekárov i špecialistov. Až 50 % chorých navštevujúcich gastroenterológov má ťažkosti funkčného pôvodu. V prípade IBS si pacienti opakovane sťažujú na zmeny charakteru stolice, často sa nedarí vystopovať žiadna zrejmá súvislosť. Vyšetrovanie musí byť starostlivé, pretože nemožno obísť možnosť odhalenia závažného organického ochorenia. Liečba IBS musí vždy kombinovaná a komplexná. Zahŕňa prístup nefarmakologický (zmeny dietetických a režimových opatrení), ako aj medikamentózne. Spolupráca pacienta a lekára je väčšinou veľmi náročná a zložitá, vyžaduje dôveru a spoluprácu na strane pacienta, u lekára však trpezlivosť, starostlivosť, schopnosť empatie a uvážlivosť v preskripcii širokej palety liekov.

Diagnóza IBS je diagnózou per exclusionem. Ochorenie má typické príznaky, akými sú bolesti brucha, hnačka, zápcha a ich vzájomné striedanie. Diagnostika spočíva vo vylúčení organického postihnutia hrubého čreva a splnení Rímskych kritérií III.

Rekurentná brušná bolesť alebo dyskomfort najmenej tri dni v mesiaci v minulých troch mesiacoch (začiatok najmenej pred 6. mesiacmi) v spojení najmenej s dvomi nižšie uvedenými kritériami:

1. zlepšenie defekácie;
2. začiatok spojený so zmenami vo frekvencii vyprázdňovania stolice;
3. začiatok spojený so zmenami vo forme (vzhľadu) stolice.

Podmienkou diagnózy IBS je normálny nález pri fyzikálnom vyšetrení, a to nielen nález na bruchu, ale i na srdci, pľúcach a ďalších orgánoch. Na definitívne stanovenie diagnózy je pri prvom kontakte s pacientom nutné uplatniť aspoň základné **laboratórne zobrazovacie vyšetrovacie metódy**. Ide o vyšetrenie CRP, krvného obrazu, pečene, t.j. sérových hodnôt bilirubínu, ALT, AST, ALP a GGT, ďalej amylázy a lipázy séra a moču, močovin, kreatinínu a kyseliny močovej. Normálna musí byť aj sérová hladina sodíka, draslíka, chlóru, magnézia. Vyšetrit

je potrebné chemicky moč a močový sediment. K základnému laboratórnemu vyšetreniu patrí tiež vyšetrenie sérových lipidov, TSH a glykémie. Zo zobrazovacích metód je prvou voľbou abdominálna ultrasonografia. Nevyhnutnými vstupnými vyšetreniami sú metódy **endoskopické** (kolonoskopia), prípadne aj **röntgenologické** (kontrastné vyšetrenie tráviacej trubice, počítačová tomografia, prípadne magnetická rezonancia).

V medicíne platí, že najhoršie sa liečia také stavy, pri ktorých nie je známa etiológia a patogenéza a pri ktorých je normálny objektívny nález a normálne sú aj nálezy pri laboratórnych, funkčných a zobrazovacích vyšetreniach. K takým stavom patrí tiež IBS. Diagnóza sa opiera o anamnestické údaje a opis subjektívnych ťažkostí. Lekár, ktorý chorého s IBS do svojej starostlivosti preberá, alebo už ho v starostlivosti má, je postavený pred zložitú a často veľmi nevďačnú úlohu.

NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

Mala by vždy predchádzať farmakologickú liečbu. Zakladá sa predovšetkým na **zmene diétnych a režimových opatrení**. Pacientom odporúčame príjem stravy po malých porciách, častejšie počas dňa. Zložením by mala plne vyhovovať dostatočnému energetickému príjmu a výdaju, obsahovať by mala všetky zložky potravy. Treba dodržiavať dostatočný pitný režim, príjem vlákniny, vitamínov a minerálov. Vo výbere pokrmov sa musí chorý vyvarovať silne kyslých a korených jedál, jedál pripravených smažením, mlieka, ktoré sa často zle toleruje.

Veľmi dôležité je starostlivé vysvetlenie podstaty ochorenia tak, aby sa s touto informáciou mohol pacient psychicky vyrovnáť, a to preto, že jeho edukácia a spolupráca je v dlhodobej liečbe podstatná a možno tak dosiahnuť lepšie výsledky. V literatúre sa ďalej hovorí o možnom ovplyvnení IBS **hypnózou a psychoterapiou**. V teoretickej rovine možno uvažovať aj o elektrostimulácii perkutánne naloženými elektródami, metódou, s ktorou zatiaľ nemáme významnejšie klinické skúsenosti.

inzercia



Pri ťažkostiach s trávením...

Pri poruchách trávenia škrobovín, strukovín, ovocia a zeleniny.

Orenzym je digestívum, to znamená liek podporujúci trávenie. Je určený pre dospelých a deti už od 3 rokov. Každá obalená tableta obsahuje liečivú látku takadiastasum 200 m.j. (0,0366 g).

Liečivý prípravok kvôli vnútornému užitiu. Pozorne prečítajte príbalovú informáciu.



Orenzym® spoľahlivo pomáha už 40 rokov.

www.novartis.cz



Niektorí pacienti sa cítia ochorením frustrovaní, vnímajú stav ako výrazné zhoršenie kvality života a prítomnými symptómami sa cítia vyčerpaní. Tieto psychické ťažkosti často prevyšujú organické symptómy. Preto starostlivosť o týchto pacientov zahŕňa i psychologický pohovor, psychoterapiu, relaxačnú terapiu, hypnoterapiu alebo kognitívne behaviorálnu terapiu, najmä u pacientov s refraktérnou funkčnou dyspepsiou a často sa nemožno vyhnúť nasadeniu liekov zmierňujúcich úzkosť a depresiu. Táto psychická interakcia sa prejavuje tiež v skutočnosti, že u pacientov s funkčnými ťažkosťami je vysoký stupeň efektívnej odpovede na podanie placebo (17 – 64 %). Jednako stále platí, že tento postup volíme len u pacientov s jasne stanovenou diagnózou, prípadne tam, kde je organická patológia exaktne vylúčená.

FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

Liečba je ako pri všetkých ťažkostiach zložitá a zatiaľ neexistuje liek, ktorý by bol účinný v liečbe všetkých symptómov. Terapia je prísne individuálna a **liekovú skupinu volíme podľa prevažujúceho príznaku.**

Antidiarhoiká – ide o najvhodnejšiu skupinu liekov pre podskupinu dráždivého čreva – hnačkovitú. Najčastejšie predpisovaným je loperamid (Imodium) 2 – 4 mg až 4-krát denne, ktorý spomaľuje tranzit črevom, zvyšuje absorpciu vody a iontov, zvyšuje pokojový tonus análneho sfinkteru, čo môže viesť i k čiastočnému odstráneniu nepríjemného pôvodného javu u mnohých pacientov – špinenie. Niektorí lekári považujú za efektívne profylaktické podanie, 4 mg v jednej dávke pred spaním, a to najmä u pacientov s imperatívnym ranným nútením na stolicu. Loperamid neprechádza cez hematoencefalickú bariéru, a preto sa uprednostňuje pred diphenoxylátom (Reasec) alebo kodeínom. V druhom rade možno použiť cholestyramín, ak v etiopatogenéze dráždivého čreva berieme do úvahy aj podiel žľčovcov solí. K používaným adsorbenciam zaraďujeme calcium carbonicum, smectit. Výhodné je pridať aj prebiotiká a probiotiká, ktorých je na trhu široká škála.

Setrony (antagonisty 5-HT₃ sérotonínových receptorov), v zahraničí používané aj v liečbe dráždivého čreva, sa v Českej republike v tejto indikácii nepoužívajú.

Pri zápchovej forme dráždivého čreva na prvom mieste odporúčame diietetické opatrenia a naučenie pacienta defekáčnemu mechanizmu a starostlivosti o stolicu.

Odporúčame vlákninu v množstve zhruba 10-30 g ražnej vlákniny denne, dostatočný prísun tekutín. Deflatulencia (simitikon) možno podávať pri aerofágiách a pocitoch nadúvania, podobný efekt majú aj prípravky obsahujúce *Mentha piperita*.

Spazmolytiká – Pri IBS s bolestivou symptomatológiou volíme podávanie spazmolytík (pinaverín, mebeverín, drotaverín, trimebutín, alverín). Jednako ordinovanie týchto typov liekov by nemalo byť plošné a paušálne. U nás dostupný mebeverín možno použiť v dávke 2x200 mg aj u pacientov s glaukómom a hypertrofiou prostaty.

Psychofarmaká – spektrum používaných farmák sa potom rozširuje o tricyklické antidepresíva (TCA) alebo selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), podávané v dávkovaní redukovanom u TCA na cca 1/3 dávok z psychiatrickej indikácie. Ich opodstatnenie je podmienené koexistenciou psychických zmien u pacientov s IBS. Patrí sem napríklad sulpirid (Dogmatil, Prosulpin), tianeptín (Coaxil) a amitriptylín. Podanie benzodiazepínov, ak už o ich ordinácii uvažujeme, možno považovať len za krátkodobé riešenie. Úspešné použitie tricyklických antidepresív (napr. 50 – 150 mg amitriptylínu v nočnej dávke) pacientom s dráždivým črevom a bolesťou ako dominantným príznakom dokumentujú veľké štúdie.

Ostatné medikácie – veľmi rôznorodá skupina látok, pre ktorých použitie neexistujú dostatočne preukázateľné farmakologické štúdie typu „evidence based medicine“, pričom ich používanie je v lekárskej praxi značné a vychádza z empirických poznatkov. Patria sem pankreatické enzýmy (Pangrol, Kreon, Panzytrat, Gastrix), pepermint (Colpermin), HCL-dilutum, cholestyramín a ďalšie.

LITERATÚRA

- Mařatka Z.: Functional digestive disorders – pathophysiological approach. Folia Gastroenterol. Hepatol., 2008; 6: 85–87.
- Prokeřova J., Ševčíkova A.: Funkční onemocnění GIT – syndrom dráždivého tračníku. Medicína pro praxi 2008;10:368-370.
- Lukař K. a kol. eds.: Funkční poruchy trávicího traktu. Praha: Grada 2003: 198.
- Lukař K., Hep A.: Římska klasifikace III (2006). Čes. a Slov. Gastroent. Hepatol. 2007; 61: 39–45.
- Tack J., Halley N.J. et al.: Functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2006; 130: 1466 -1479.
- Corsetti M., Caenepeel P., Fischer B. et al.: Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. Am. J. Gastroenterol, 2004, 99; 1152-1159.
- Cremonino F., Talley N.J.: The overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – a tale of one or two disorders? Aliment Pharmacol Ther 2004;20 (Suppl.7); 40-49.
- Puera D.A., Kovaci T.D., Metz C.D. et al. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Am. J. Med 2004; 116; 740-748.
- Honzak R.: Pohled psychiatra na funkční poruchy trávicího traktu. In Lukař K. a spol: Funkční poruchy trávicího traktu. Grada Praha; 2003; 174-192.
- Lukař K.: Terapie funkčních poruch trávicího ustroji. In. Dítě P. et al: Farmakoterapie v gastroenterologii. Galén Praha; 2011; 167-182.

inzercia

Než zistíte, aký ma hnačka pôvod ODPORUČAME VÁM Smectu

Smecta® je bezpečný a účinný liek proti hnačke spôsobenej vírusmi alebo baktériami.
Je vhodná pre dospelých i deti, tehotné aj dojčiacie ženy.

Základom liečby hnačky je rehydratácia a vhodná diéta.
Medikamentózna liečba výrazne skracuje dĺžku trvania hnačky.



KÚPITE VO SVOJEJ LEKÁRNI

Pred použitím si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
V prípade nežiaducich účinkov sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.
Liek na vnútorné použitie

Zastúpenie pre SR:
LIEK, s.r.o., Hviezdoslavova 19
903 01 Senec

IPSEN
Innovation for patient care



NO-SPA® 40 mg pomáha zbaviť sa bolestivých kŕčov.

Kŕče hladkého svalstva, napr. pri:

- spastickej kolitíde pri syndróme dráždivého čreva,
- zápale močového mechúra,
- bolestivej menštruácii.



Skrátená informácia o lieku

NO-SPA 40 mg

Lieková forma: Tablety. **Liečivo:** Drotaveríniumchlorid

ATC kód: A03AD02. **Indikácie:** spazmy hladkého svalstva spojené s ochorením žlčníka a žľožových ciest: cholelitiáza, cholangioliáza, cholecystitída, cholangitída, pericholecystitída, papilitída. Spazmy hladkého svalstva obličiek a močových ciest: nefrolitiáza, ureterolitiáza, pyelitída, cystitída, tenezmus močového mechúra. *Adjuvantná liečba pri:* spastických stavoch gastrointestinálneho traktu: vredová choroba žalúdka a dvanástnika, gastritída, spazmy kardie a pyloru, enteritída, kolitída, spastická kolitída so zápchou a meteorizmus pri syndróme dráždivého čreva; pri tenznej bolesti hlavy a pri gynekologických poruchách (dysmenorea). **Kontraindikácie:** precitlivenosť na drotaverín alebo pomocné látky. Ťažké zlyhanie obličiek alebo pečene. Ťažká srdcová insuficiencia (syndróm nízkeho výdaja). Deti mladšie ako 1 rok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** podávanie lieku pri hypotenzii si vyžaduje zvýšenú opatnosť. Tablety No-Spy obsahujú laktózu. Použite drotaverín u detí nebolo v klinických štúdiách vyhodnotené. **Ferilita, gravidita a laktácia:** Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatnosť. Podávanie drotaverínu počas dojčenia sa neodporúča. **Dávkovanie a spôsob podávania:** *Dospelí:* Obvyklá denná dávka je 120 – 240 mg perorálne v 2 – 3 rozdelených dávkach. *Deti:* Použite drotaverín u detí nebolo v klinických štúdiách vyhodnotené. **Nežiaduce účinky:** *zriedkavé:* nauzea, zápcha, bolesti hlavy, vertigo a nespavosť, palpitácie, hypotenzia, alergické reakcie (angioedém, urtikária, vyrážka, pruritus). **Dostupné balenia:** 20 alebo 24 tablety v blistroch; 60 tablety vo fľaši s dávkovačom. **Výdaj lieku nie je viazaný na lekársky predpis. Dátum poslednej revízie:** apríl 2013.

Určené pre odbornú verejnosť.

Dátum prípravy materiálu: január 2014

GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST HODNOTENÝ 2 KREDITMI CME

1. V liečbe relaps-remitujúcej formy sclerosis multiplex sa uplatňuje metylprednizolón frakcionovane v dennej dávke:

- a) 250-1000 mg
- b) 25-100 mg
- c) 2,5-10 g
- d) 25-100 g

2. Zvoľte správne tvrdenie o natalizumabe:

- a) je liečivou látkou 1. línie
- b) pôsobí proti alfa-4/beta-1 integrínu
- c) pôsobí proti alfa-4/beta-2 integrínu
- d) pôsobí proti alfa-4/beta-3 integrínu

3. Zvoľte správne tvrdenie o denosumabe:

- a) je monoklonálnou protilátkou proti RANK
- b) je monoklonálnou protilátkou proti MAPK
- c) je monoklonálnou protilátkou proti RANKL
- d) nie je vhodný pre ženy v postmenopauze

4. Zvoľte správne tvrdenie o SRE (skeletal related event):

- a) zodpovedá 1,5/roku ca prsníka
- b) zodpovedá 1,5/roku ca prostaty
- c) zodpovedá 1,5/roku ca kolorekta
- d) zodpovedá 1,5/roku pri nemalobunkovom ca pľúc

5. Cytotoxická askorbátu je sprostredkovaná:

- a) hydroxylovými aniontmi
- b) peroxidom vodíka
- c) oxoniovým kationtom
- d) superoxidovým radikálom

6. Zvoľte správne tvrdenie o pôsobení askorbátu v nádorových bunkách:

- a) stimuluje mTOR
- b) aktivuje ATM
- c) inhibuje PDGF
- d) znižuje účinky karboplatiny

7. Pri rozvoji akné sa uplatňuje najmä:

- a. Propionibacterium
- b. Streptococcus
- c. Staphylococcus
- d. Candida

8. Zvoľte správne tvrdenie o kyseline azelainovej:

- a) má nižší iritačný potenciál, preto je vhodná v zimných mesiacoch
- b) má vyšší iritačný potenciál, preto je vhodná v zimných mesiacoch
- c) má vyšší iritačný potenciál, preto je vhodná v letných mesiacoch
- d) má nižší iritačný potenciál, preto je vhodná v letných mesiacoch

9. Apixaban je:

- a) priamy inhibítor faktora Xa
- b) nepriamy inhibítor faktora Xa
- c) priamy inhibítor faktora II
- d) nepriamy inhibítor faktora II

10. V štúdií RE-LY sa hodnotila účinnosť:

- a) epixabanu
- b) apixabanu
- c) dabigatranu
- d) rivaroxabanu

11. Najčastejším bakteriálnym agensom pri chronickej bronchitíde je:

- a) Staphylococcus aureus
- b) Klebsiella pneumoniae
- c) Haemophilus influenzae
- d) Chlamydia pneumoniae

12. Cefixim je cefalosporinom:

- a) 1. generácie
- b) 2. generácie
- c) 3. generácie
- d) 4. generácie

13. Setróny:

- a) stimulujú serotonínové receptory
- b) znižujú účinky angiotenzínu II
- c) inhibujú aktivitu enkefalináz
- d) antagonizujú serotonínové receptory

14. Pri syndróme dráždivého tračníka sa odporúča vláknina v množstve:

- a) 1-5 g/deň
- b) 5-10 g/ deň
- c) 10-20 g/ deň
- d) 10-30 g/deň

15. Zvoľte správne tvrdenie o bilastine:

- a) je H₁ antihistaminikum 2. generácie
- b) jeho nežiaducim účinkom je kardiotoxicita
- c) pôsobí výrazne sedatívne
- d) je H₁ antihistaminikum 1. generácie

16. Bilastín je určený na liečbu:

- a) bronchiálnej astmy
- b) alergickej nádchy
- c) atopického ekzému
- d) alergickej keratokonjunktivitídy

17. Zvoľte správne tvrdenie:

- a) silodosín je inhibítor 5-alfa reduktázy
- b) alfusosín inhibuje tvorbu dihydrotestosterónu
- c) tamsulosín znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu
- d) silodosín inhibuje alfa-1 receptory

18. Zvoľte správne tvrdenie:

- a) avanafil blokuje PDE-5
- b) sildenafil blokuje PDE-5 a PDE-3
- c) avanafil blokuje PDE-4
- d) sildenafil blokuje PDE-3

19. Zvoľte správne tvrdenie:

- a) k LAMA patria tiotropium a ipratropium
- b) k LAMA patria tiotropium a glykopyronium
- c) k LAMA patria ipratropium a glykopyronium
- d) k LAMA patria aklidinium a ipratropium

20. Vyberte správne tvrdenie o vilanterole:

- a) patrí k SABA
- b) patrí k LAMA
- c) patrí k LABA
- d) patrí k RABA

NÁVRATKA

Správne odpovede zakrúžkujte!
Správna odpoveď je len jedna.

Návratku odošlite najneskôr
30. 4. 2014 v obálke na adresu:

LEKÁR a.s., AD TEST 1/2014,
Dobšinského 12, 811 05 Bratislava

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

Meno:

Ulica:Mesto:

PSČ:ID:

Dátum: Podpis:

Garantovaný autodidaktický test hodnotený 2 kreditmi CME
MEDIKOM 1/2014

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

Lekárska pečiatka