



E D U K A F A R M

medinews

4/2012

ČASOPIS PRE LEKÁROV

CHOCHP V AMBULANTNEJ PRAXI LEKÁRA

VYSOKODÁVKOVANÝ VITAMÍN C –
– ZABUDNUTÝ POKLAD
VO FARMAKOTERAPII

VÝZNAM ADHERENCIE
PRI ANTIEPILEPTICKEJ LIEČBE

NOVÉ TRENDY V LIEČBE PSORIÁZY

FARMAKOFLEBOTROMBOPROFYLAXIA
VÉNOVEJ TROMBOEMBÓLIE (VTE)

LEVODOPA V TERAPII
PARKINSONOVEJ CHOROBY

NOVŠIE POZNATKY V LIEČBE
ANKYLOZUJÚCEJ SPONDYLITÍDY

GUNAPREVAČ V PREVENCIÍ CHRÍPKY
A CHRÍPKOVÝCH OCHORENÍ

NUTRIČNÉ POŽIADAVKY ZDRAVEJ KOŽE

NOVÉ MOŽNOSTI LIEČBY
DIABETIKOV 2. TYPU

NEBIVOLOL: ANTIHYPERTENZÍVUM
OVPLYVŇUJÚCE ENDOTELIÁLNU
DYSFUNKCIU

SKÚSENOSTI S FRM LIEČBOU
V PRAXI REUMATOLÓGA

Odborná redakcia mediNEWS: Odbornú časť spracováva:

PharmDr. Vladimír Végh
PharmDr. Lucie Kotlářová
MUDr. Pavel Kostíuk, 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



CHOCHP V AMBULANTNEJ PRAXI LEKÁRA

MUDr. Bohumil Matula

Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

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. K stanoveniu diagnózy CHOCHP je nevyhnutné spirometrické vyšetrenie. Farmakologické a nefarmakologické intervencie signifikantne zlepšujú pľúcne funkcie, zlepšujú záťažovú kapacitu, kvalitu života, redukujú symptómy, exacerbácie i mortalitu pacientov s CHOCHP.

DIAGNOSTIKA

Hlavné príznaky ochorenia sú kašeľ, vykašliavanie spúta a dýchavica pri námahe, ktorá sa zhoršuje s pokročilou ochorením. Hlavne pri miernejšej poruche však pacienti nemusia mať ťažkosti, ktoré by ich nútili vyhľadať lekára. Preto je potrebné na CHOCHP myslieť už na úrovni prvého lekárskeho kontaktu u rizikovej skupiny pacientov – fajčiari po dosiahnutí veku 40 rokov, jedinci vystavení expozícii inhalačným škodlivinám (aj pasívni fajčiari), ľudia z nevyhovujúceho sociálneho prostredia (pozri tabuľka č.1). Na stanovenie diagnózy CHOCHP je nevyhnutná spirometria¹, ktorá zároveň slúži aj na stanovenie stupňa závažnosti obmedzenia prietoku vzduchu (obštrukcie) a na monitorovanie priebehu ochorenia. Spirometrické kritériá odhalenia a určenia závažnosti obmedzenia prietoku vzduchu v DC podľa Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD¹ sú: Pomer $FEV_1/FVC < 0,7$ po inhalačnej aplikácii bronchodilatancia, t.j. 400 µg salbutamolu, alebo 80 µg ipratropia, kde FEV_1 je jednosekundový úsilný výdychový objem a FVC je vitálna kapacita pľúc pri úsilnom výdychu. Hodnotenie závažnosti podľa stupňa zníženia FEV_1 ¹ ukazuje tabuľka č.2.

Tabuľka č.1 Klúčové indikátory vedúce k úvahe o CHOCHP¹

Uvažuj o CHOCHP a požaduj spirometriu, ak sa u pacienta nad 40 rokov vyskytuje niektorý z nasledujúcich príznakov. Tieto príznaky ešte nie sú diagnostické, ale ich stúpajúci počet zvyšuje pravdepodobnosť CHOCHP.

Na potvrdenie diagnózy CHOCHP je nevyhnutné spirometrické vyšetrenie.

Dýchavica

- je progredujúca (zhoršuje sa s časom)
- charakteristicky sa zhoršuje pri námahe
- je pretrvávajúca

Chronický kašeľ

- môže byť intermitentný a nemusí byť produktívny

Chronická produkcia spúta

- každé chronické vykašliavanie spúta môže byť indikátorom CHOCHP

Anamnéza expozície rizikovým faktorom

- fajčenie
- dym z vykurovania a varenia
- inhalačné škodliviny a chemikálie v pracovnom prostredí

KLASIFIKÁCIA CHOCHP PODĽA GOLD 2011¹

Doterajšie klasifikácie závažnosti CHOCHP sa opierali výlučne o výsledky spirometrického vyšetrenia, čo sa ukázalo ako nedostatočné. Závažnosť ochorenia, vrátane prognózy prežívania, je totiž určovaná viacerými faktormi, ktoré nemusia tesne korelovať s výsledkom spirometrie. Dôležité sú aj symptómy a ich vplyv na kvalitu života pacienta, exacerbácie a prítomnosť pridružených systémových dôsledkov a pridružených ochorení. Preto nové hodnotenie závažnosti CHOCHP podľa GOLD 2011 (pozri obr. č.1) zahŕňa viac komponentov, a to: 1. stanovenie rizika – spirometrické hodnotenie závažnosti obštrukcie, ako je to uvedené v tabuľke č. 2, a počet exacerbácií za posledný rok a 2. zhodnotenie symptómov dotazníkom CAT (COPD Assessment Test) alebo dyspnoe pomocou MMRC škály (Modified Medical Research Council) (tabuľka č.3).

Klasifikácia symptómov pomocou dotazníka CAT spočíva na odstupňovaní (5 bodová škála) najviac zodpovedajúcej intenzity symptómov uvedených v 8 otázkach, ktoré sú zamerané na kašeľ, prítomnosť hlienov, tlaku na hrudníku, dýchavicu, obmedzenie činnosti v domácnosti, schopnosť vonkajších aktivít, kvalitu spánku a celkový pocit energie. (Dotazník je prístupný na stránke http://www.catestonline.org/english/index_Slovakia.htm – zároveň poskytuje aj možnosť vyplnenia dotazníka s výpočtom celkového skóre a vytlačenie protokolu). CAT poskytuje komplexnejšiu informáciu o symptómoch, preto predstavuje prvú voľbu v hodnotení, MMRC škála je použiteľná ako druhá voľba, nie je potrebné robiť oba testy súčasne.

Tabuľka č.2 Hodnotenie stupňa závažnosti obmedzenia prietoku vzduchu podľa GOLD

- 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 µg, alebo ipratropium 80 µg)

Obrázok č.1 Klasifikácia CHOCHP podľa GOLD 2011¹

RIZIKO	GOLD klasifikácia obmedzenia prietoku	SKUPINA		Exacerbácie za rok	RIZIKO
		(C)	(D)		
	4			≥ 2	
	3	(C)	(D)		
	2	(A)	(B)	0-1	
	1	MMRC 0-1 CAT < 10	MMRC ≥ 2 CAT ≥ 10		
SYMPTÓMY					

MMRC - Modified Medical Research Council
CAT - COPD Assessment Test

Tabuľka č. 3 Hodnotenie dyspnoe podľa škály „Modified Medical Research Council“

Klasifikácia dýchavice podľa MMRC (Modified Medical Research Council grading)
0. Mám dýchavicu len pri náročnom cvičení.
1. Mám dýchavicu, keď sa ponáhlam, alebo idem do mierneho kopca.
2. Chodím po rovine pre dýchavicu pomalšie ako väčšina mojich rovesníkov, alebo musím zastať, keď idem po rovine vlastným tempom.
3. Zastavujem pre dýchavicu po prejení cca 100 metrov po rovine alebo po niekoľkých minútach.
4. Som príliš dýchavičný, aby som mohol opustiť dom, alebo som dýchavičný pri obliekaní / vyzliekaní.

(Chronická obštrukčná choroba pľúc, Národné smernice pre prevenciu a terapiu, SPFS 2011 (www.spfs.sk) GOLD_Report 2011; <http://www.goldcopd.org>)

Spirometrické vyšetrenie (GOLD klasifikácia obmedzenia prietoku), počet exacerbácií za rok a intenzita symptómov (CAT alebo MMRC) sú základom na stanovenie skupiny CHOCHP podľa GOLD 2011 (pozri obrázok č.1):

A skupina: Nízke riziko a málo symptómov. GOLD 1-2, menej ako 2 exacerbácie za rok, CAT <10 alebo MMRC 0-1.

B skupina: Nízke riziko a viac symptómov. GOLD 1-2, menej ako 2 exacerbácie za rok, CAT ≥10 alebo MMRC ≥ 2.

C skupina: Vysoké riziko a málo symptómov. GOLD 3-4 a/alebo 2 a viac exacerbácií za rok, CAT <10 alebo MMRC 0-1.

D skupina: Vysoké riziko a viac symptómov. GOLD 3-4 a/alebo 2 a viac exacerbácií za rok, CAT ≥10 alebo MMRC ≥ 2.

MANAŽMENT CHOCHP

Manažment CHOCHP spočíva v diagnostike a monitorovaní ochorenia, redukcii rizikových faktorov, rehabilitácii, liečbe stabilného ochorenia, manažmente exacerbácií a liečbe komorbidít.

Hlavné ciele liečby CHOCHP (1) sú:

I. REDUKOVAŤ SYMPTÓMY

- zmierniť symptómy,
- zlepšiť toleranciu záťaže,
- zlepšiť celkový zdravotný stav.

II. REDUKOVAŤ RIZIKÁ

- prevencia progresie ochorenia,
- prevencia a liečba exacerbácií,
- redukcia mortality.

Nefarmakologické intervencie (tabuľka č. 4). Sem patrí redukcia rizikových faktorov, rehabilitácia, vakcinácia, kyslíková liečba, neinvazívna ventilácia, chirurgická liečba (transplantácia a objem redukujúce operácie pľúc).

Redukcia rizikových faktorov a zanechanie fajčenia predstavuje najdôležitejšiu intervenciu u pacientov v každom štádiu CHOCHP a má najväčší potenciál ovplyvniť dlhodobý priebeh ochorenia. Preto treba poskytnúť pacientovi všetku dostupnú pomoc v snahe zanechať fajčenie, a to vrátane psychologickéj intervencie a farmakoterapie¹.

Rehabilitácia je dôležitá pre všetkých pacientov s CHOCHP bez ohľadu na štádium ochorenia. Každému pacientovi, ktorý sa zadýcha pri chôdzi svojim tempom po rovine, by mala byť poskytnutá rehabilitácia, ktorá by mala obsahovať predovšetkým kondičný tréning a aktivity denného režimu, ďalej fyzikálnu terapiu (technika dýchania, fyzioterapia, polohové drenáže), ako i nutričnú podporu^{1,3}. Rehabilitácia zlepšuje kvalitu života, participáciu na denných aktivitách, záťažovú toleranciu a zmiernuje dýchavicu a únavu¹.

Vakcinácia proti chrípke a pneumokokom by mala byť pravidelnou súčasťou starostlivosti o pacienta s CHOCHP. Výraznejší profit z očkovania majú starší pacienti (> 65 rokov), pacienti s pokročilým ochorením (FEV₁ < 40 % RH) a v prípade prítomnosti komorbidít¹.

Kyslíková liečba – dlhodobá domáca oxygenoterapia (DDOT) u pacientov s chronickou hypoxemickou respiračnou insuficienciou zlepšuje prežívanie¹ a je spolu so zanechaním fajčenia jedinou dokázanou intervenciou, ktorá predlžuje život pacientov s CHOCHP. DDOT zároveň redukuje polycytémiu, tlak v pľúcnych cievach, dyspnoe, nočnú hypoxémiu a redukuje nočné arytmie³. Potrebná je aplikácia O₂ aspoň 15 hodín denne, obvykle nosovými okuliarmi s malými prietokmi 1–3 l/min. **Neinvazívna ventilácia** (NIV) je indikovaná počas exacerbácie v prípade, ak pretrváva hypoxémia a/alebo hyperkapnia s nízkym pH (< 7,35) napriek maximálnej liečbe^{1,3}. U pacientov s akútnou respiračnou insuficienciou NIV znižuje potrebu invazívnej mechanickej ventilácie a jej komplikácií a môže zlepšovať prežívanie³. Využíva sa aj v prípade stabilizovaného pokročilého ochorenia s hyperkapniou (1), väčšinou v kombinácii s DDOT. V prípade súčasného výskytu CHOCHP a obštrukčného spánkového apnoe (OSAS) pacienti výrazne profitujú z liečby CPAP

Tabuľka č. 4 Manažment stabilného ochorenia – nefarmakologické opatrenia¹

PACIENT	ZÁKLADNÁ INTERVENCIA	ODPORÚČANÁ INTERVENCIA	POĎĽA LOKÁLNYCH ODPORÚČANÍ
A	Zanechanie fajčenia (môže zahŕňať aj farmakologickú liečbu)	Fyzická aktivita	Očkovanie proti chrípke Pneumokoková vakcinácia
B,C,D	Zanechanie fajčenia (môže zahŕňať aj farmakologickú liečbu) Pľúcna rehabilitácia	Fyzická aktivita	Očkovanie proti chrípke Pneumokoková vakcinácia

Tabuľka č. 5 Lieky používané v liečbe CHOCHP (upravené podľa¹)

Liek	Jednotlivá dávka v ug	Per os	Trvanie účinku
BETA-2-AGONISTY			
Krátko účinkujúci (SABA)			
salbutamol	100 (MDI)		4-6
fenoterol	200 (MDI)		4-6
Dlho účinkujúci (LABA)			
formoterol	6-12 (DPI)		12
salmeterol	25-50 (MDI, DPI)		12
indacaterol	150 (DPI)		24
ANTICHOLINERGIKÁ			
Krátko účinkujúce (SAMA)			
ipratropium	20 (MDI)		6-8
Dlho účinkujúce (LAMA)			
tiotropium	18 (DPI), 2,5 (SMI)		24
KOMBINÁCIA SABA + SAMA V JEDNOM INHALERI			
fenoterol/Ipratropium	50/20		6-8
METYLXANTÍNY			
aminofylín		100-600 mg	12-24
teofylín		100-600 mg	12-24
INHALAČNÉ KORTIKOSTEROIDY (IKS)			
beklometazón	50-400 (MDI, DPI)		
budesonid	100,200,400 (DPI)		
flutikazón	50-500 (MDI, DPI)		
KOMBINÁCIA LABA + IKS V JEDNOM INHALAČNOM SYSTÉME			
formoterol/budesonid	6/200, 12/400 (DPI)		
salmeterol/fluticason	50/500 (DPI)		
SYSTÉMOVÉ KORTIKOSTEROIDY			
prednizón		5-60 mg	
methyl-prednizolón		4,8,16 mg	
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY- 4			
roflumilast		500 ug	24

Tabuľka upravená podľa dostupnosti a indikačných obmedzení v Slovenskej republike

MDI – Metered Dose Inhaler („spray“)

DPI – Dry Powder Inhlaer („prášok“)

SMI – Smart Mist Inhaler (Respimat“)

Tabuľka č. 6 Stratégia farmakoterapie CHOCHP podľa jednotlivých skupín¹

Pacient	PRVÁ VOLBA	DRUHÁ VOLBA	ALTERNATÍVA
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	iPDE-4 SAMA a/alebo SABA teofylín
D (vysoké riziko, viac symptómov)	IKS + LABA alebo LAMA	IKS+LABA alebo IKS+LABA a LAMA alebo ICS+LABA a iPDE-4 alebo LAMA a LABA alebo LAMA a iPDE-4	karbocysteín SAMA a/alebo SABA teofylín

Skratky – pozri text a tabuľka č. 5

(kontinuálna pozitívna pretlaková ventilácia) alebo BiPAP (dvojúrovňová pozitívna pretlaková ventilácia s vyšším tlakom aplikovaným v nádychu a nižším tlakom aplikovaným vo výdychu).

Transplantácia pľúc a objem redukujúca operácia pľúc je možná u mladších (< 65 rokov) pacientov, ktorí nemajú iné závažné ochorenia, majú pokročilé ochorenie so zlou prognózou a homogénny typ postihnutia pľúc^{1,3}. Objem redukujúca operácia pľúc je určená skupine pacientov s ťažkým nehomogénnym emfyzémom pľúc s výraznými symptómami (hlavne dyspnoe) napriek optimálnej medikácii. Výkon je vysoko rizikový, preto sa hľadajú možnosti redukcie pľúcnych objemov bez potreby otvorenej hrudnej operácie^{1,3}. V posledných rokoch sa objavili bronchoskopické metodiky (aplikácia jednocestných ventilov do priedušiek a použitie biologických substancií), ktorými možno dosiahnuť redukcii objemu pľúc bez otvorenej chirurgickej operácie^{1,3}.

FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

Vhodná farmakoterapia dokáže redukovať frekvenciu a závažnosť exacerbácií, zmierniť symptómy, zlepšiť toleranciu fyzickej námahy a zlepšiť kvalitu života pacientov s CHOCHP. Žiadna zo súčasných farmakologických intervencií však nedokázala jednoznačne modifikovať dlhodobý pokles pľúcnych funkcií¹. Liečebné intervencie pri CHOCHP závisia od skupiny podľa GOLD 2011 a od toho, či ide o stabilizované ochorenie alebo exacerbáciu^{1,3}.

Prehľad používaných liekov v liečbe CHOCHP poskytuje tabuľka č. 5 a stratégiu liečby podľa jednotlivých skupín podľa GOLD 2011¹ tabuľka č.6.

Inhalačné bronchodilatanciá sú základom liečby CHOCHP. Bronchodilatanciá rozdeľujeme podľa dĺžky účinku na krátko (cca 4 h) a dlho pôsobiace (> 12 h) a podľa mechanizmu účinku na agonistov beta 2 receptorov (beta-2 mimetiká) a anticholinergiká. Voľba najvhodnejšieho bronchodilatátora závisí od individuálnej odpovede v zmysle zmiernenia symptómov a prítomnosti vedľajších účinkov¹. Dlho účinkujúce inhalačné bronchodilatanciá (LABA, LAMA) sú pohodlnejšie na používanie a vyvolávajú výraznejšiu redukciiu symptómov ako bronchodilatanciá s kratším účinkom (SABA, SAMA). Najlepší efekt na pľúcne funkcie, symptómy, toleranciu záťaže a kvalitu života majú bronchodilatátory s viac ako 24 hodinovým účinkom (LABA – indakaterol, LAMA – tiotropium) s dávkovaním iba jedenkrát denne¹. Kombinácia bronchodilatátorov z rôznych skupín má výraznejší efekt, ako zvyšovanie dávky jedného bronchodilatátora¹. 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. V nemocničnej starostlivosti sa na inhalačnú aplikáciu bronchodilatancií často používajú aj nebulizátory.

ZAČNITE LIEČIŤ SPIRIVOU®

ako základnou udržiavacou liečbou CHOCHP,
keď symptómy ovplyvňujú každodenný život,
lebo

**ŽIVOT
NEPOČKÁ.**

SPIRIVA®: jediné dlhoúčinkujúce anticholinergikum
podávané jedenkrát denne na udržiavaciu liečbu
pacientov s CHOCHP.

SPIRIVA®
(tiotropium)



SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Názov lieku: Spiriva 18 mikrogramov, inhalačný prášok v tvrdej kapsule. **Zloženie lieku:** 1 kapsula obsahuje 18 µg tiotropia, podaná dávka obsahuje 10 µg tiotropia. **Lieková forma:** Inhalačný prášok v tvrdej kapsule. **Indikácie:** Tiotropium je indikované ako bronchodilatancium na udržiavaciu liečbu na zmiernenie príznakov u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. **Dávkovanie a spôsob dávkovania:** Inhalácia obsahu jednej kapsuly použitím pomôcky HandiHaler 1x denne, vždy v rovnakom čase. **Kontraindikácie:** Pacienti s precitlivosťou na tiotropiumbromid, atropín alebo jeho deriváty, napr. ipratropium alebo oxitropium alebo pomocnú látku monohydrát laktózy, ktorá obsahuje mliečnu bielkovinu. **Špeciálne upozornenia:** Nemá sa používať ako iniciálna liečba akútneho záchvatu bronchospazmu, teda ako záchranná liečba. Pri užívaní u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom, hyperpláziou prostaty, alebo s obštrukciou hrdla močového mechúra sa má postupovať opatrne. U pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením obličiek sa liek podáva len ak očakávaný prínos prevažuje potenciálne riziko. Pacienti si majú dávať pozor, aby im liek nevníkol do očí. Spiriva môže spôsobiť precipitáciu alebo zhoršenie glaukómu s úzkym uhlom, bolesť očí alebo dyskomfort, prechodné neostré videnie a iné oftalmologické komplikácie. Ak sa objaví ktorákoľvek z kombinácií týchto očných príznakov, pacienti majú prestať užívať liek a majú okamžite kontaktovať špecialistu. Sucho v ústach pri dlhodobom používaní môže viesť k zubnému kazu. Obsahuje laktózu. **Liekové a iné interakcie:** Neboli pozorované žiadne nežiaduce liekové interakcie. Súčasné podávanie s liekmi obsahujúcimi anticholinergiká sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** Časté: sucho v ústach. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať pri teplote do 25° C. Neuchovávať v mrazničke. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim nad Rýnom, Nemecko. **Dátum revízie:** Jún 2012.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Podrobnejšie informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na dole uvedenej adrese: Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava, Slovenská republika, tel.: 02/ 58101211, fax: 02/58101277



Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka, Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava,
tel.: +421 2 581 01 211,
fax: +421 2 581 01 277

Pfizer Luxembourg SARL, o.z.,
Pribinova 25, 811 09 Bratislava,
tel.: +421 2 335 55 500,
fax: +421 2 335 55 499

SPIRIVA® bola vyvinutá spoločnosťou Boehringer Ingelheim
a je propagovaná spoločne firmami Pfizer a Boehringer Ingelheim.



Inhalačné kortikoidy (IKS) zlepšujú symptómy, pľúcne funkcie a frekvenciu exacerbácií u pacientov s výraznejšou redukciou pľúcnych funkcií. Odobratie IKS z liečby môže u niektorých pacientov viesť k exacerbáciám¹. U CHOCHP pravidelná liečba IKS neovplyvňuje pokles pľúcnych funkcií a ani mortalitu a môže zvyšovať riziko pneumónií^{1,5,6}. U pacientov s CHOCHP sa IKS nepoužívajú samostatne, ale v kombinácii s bronchodilatátorom.

Kombinácia LABA + IKS má signifikantný vplyv na redukciu exacerbácií, preto u symptomatických pacientov pri pravidelnej bronchodilatačnej liečbe, s častými exacerbáciami a s $FEV_1 < 60\%$ RH je indikované použitie kombinácie IKS+LABA^{1,3,5}. Pridaním LAMA k tejto kombinácii je možné ešte viac zlepšiť pľúcne funkcie, kvalitu života a výraznejšie redukovať exacerbácie^{1,5}.

Metylantíny (teofylín, aminofylín) sú nešpecifické inhibítory fosfodiesterázy, antagonisti adenosinových receptorov a v minulosti sa využívali v liečbe CHOCHP pre bronchodilatačný účinok. V súčasnosti boli v tejto indikácii nahradené dlho účinkujúcimi inhalačnými bronchodilatanciami, ktoré sú efektívnejšie a majú menej vedľajších účinkov¹. Všetky dokázané efekty metylantínov sú viazané na prípravky s pomalým uvoľňovaním. Pridanie teofylínu k LABA zlepšuje bronchodilatačnú, malé dávky teofylínu ešte bez preukázateľného bronchodilatačného efektu môžu redukovať exacerbácie¹.

Inhibítory fosfodiesterázy-4 (roflumilast) sú vhodné na redukciu exacerbácií u pacientov s horšími pľúcnyimi funkciami ($FEV_1 < 50\%$ RH), s výraznejšou bronchitickou zložkou a častými exacerbáciami^{1,7,8}. Táto liečba môže byť spojená so špecifickými nežiaducimi účinkami, ktorými sú predovšetkým vracanie, hnačky a úbytok hmotnosti⁷.

Mukolytiká nepatria do štandardnej liečby stabilnej CHOCHP. Môžu z nej profitovať pacienti s viskóznym spútom. Liečba N-acetylcysteínom alebo karbocysteínom u pacientov, ktorí neužívajú inhalačné kortikosteroidy, môže redukovať exacerbácie¹.

EXACERBÁCIE CHOCHP

Exacerbácia CHOCHP je akútna udalosť charakterizovaná zhoršením respiračných symptómov nad rámec dennej variácie, ktorá vedie k zme-
ne liečby¹. Najčastejšou príčinou exacerbácií sú vírusové infekcie horných dýchacích ciest a infekcie tracheobronchiálneho stromu. Hlavným cieľom liečby je redukcia dôsledkov aktuálnej exacerbácie a prevencia následných exacerbácií¹. Treba dosiahnuť ústup symptómov, minimalizáciu rizika zlyhania liečby a deteriorácie stavu pacienta. Ambulantná starostlivosť je možná u pacientov s miernou exacerbáciou a lepšími pľúcnyimi funkciami. Základom liečby exacerbácií sú krátko účinkujúce bronchodilatátory^{1,3}, pričom kombinovaná liečba (SABA, SAMA) má výraznejší bronchodilatačný efekt. V prípade známkov bakteriálnej infekcie (zmena farby spúta, vyššie hodnoty CRP) je indikovaná antibiotická liečba¹. Ak nie sú príznaky infekcie dýchacích ciest, treba zvážiť krátkodobú liečbu (cca 2 týždne) systémovými kortikosteroidmi (napr. prednizón v dávke 40 mg/d). Hospitalizácia je potrebná pri neúspechu ambulantnej liečby a u pacientov s viacerými rizikovými faktormi, ako je vek, komorbidity, závažnosť funkčnej poruchy a závažnosť symptómov. Počas hospitalizácie sa popri aplikácii vyšších dávok SABA (aj cez nebulizátor), systémových kortikosteroidov a antibiotík často musí korigovať hypoxémia kyslíkovou liečbou a v prípade známkov ventilačného zlyhávania aplikácia neinvazívnej ventilácie s cieľom stabilizovať stav pacienta a predísť potrebe intubácie a umelej pľúcnej ventilácie³. Antibiotiká a systémové kortikosteroidy nie sú indikované na dlhodobú liečbu stabilného ochorenia, ale iba na zvládnutie exacerbácií¹.

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 i rakovinou pľúc⁹. Komorbidity obvykle nenarúšajú liečbu CHOCHP a majú byť liečené tak, ako u pacientov bez CHOCHP¹. Najčastejšie a najvýznamnejšie ochorenia koexistujúce s CHOCHP sú kardiovaskulárne ochorenia, ako ischemická choroba srdca, srdcové zlyhávanie, fibrilácia predsiení, artériová a pľúcna hypertenzia. V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že u CHOCHP nie sú kontraindikované kardioselektívne beta-blokátory, ktoré majú významné miesto vo farmakoterapii srdcovocievnych ochorení¹. Pacienti s CHOCHP významne profitujú aj z liečby statínmi¹⁰.

ZÁVER

CHOCHP je časté a stále nedostatočne diagnostikované ochorenie s progresívnym priebehom a systémovými dôsledkami, ktoré významne znižuje kvalitu života pacientov a zvyšuje ich mortalitu. Na CHOCHP je potrebné myslieť u každého pacienta exponovaného inhalačným škodlivinám s kašľom a dýchavicou pri námahe. Manažment CHOCHP spočíva v diagnostike a monitorovaní ochorenia, redukcii rizikových faktorov, rehabilitácii, liečbe stabilného ochorenia, zvládnutí exacerbácií a liečby komorbidít.

LITERATÚRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011. <http://www.goldcopd.org>.
2. Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009 34:648-654.
3. Celli BR. Update on the Management of COPD. *Chest* 2008; 133:1451-1462.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestation and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-1185.
10. 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.

VYSOKODÁVKOVANÝ VITAMÍN C – – ZABUDNUTÝ POKLAD VO FARMAKOTERAPII

Reportáž z tlačovej konferencie, uskutočnenej 4. decembra 2012 v Bratislave

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha

V ostatných rokoch sa stále častejšie objavujú v odbornej tlači materiály a štúdie o úlohe oxidatívneho stresu v patogenéze mnohých ochorení a úlohe antioxidantov v ich prevencii. Množia sa aj práce o využití vysokých dávok vitamínu C, ktorý je významným antioxidantom. Tejto problematike sa venovala tlačová konferencia s odborníkmi z oblasti farmácie, ktorá sa uskutočnila 4. decembra 2012 v Bratislave.



HISTÓRIA VITAMÍNU C, JEHO ÚLOHA V ORGANIZME

Konferenciu otvoril **PharmDr. Zdeněk Procházka**, generálny riaditeľ spoločnosti Edukafarm, ktorá sa zaoberá vzdelávaním v odbore farmakoterapie. Poukázal na rastúci význam antioxidantných látok v súčasnej dobe, keď vzrastá počet osôb, postihnutých pôsobením faktorov, spôsobujúcich oxidatívny stres (napríklad znečistenie životného prostredia, psychický a fyzický stres). V tejto súvislosti sa objavuje koncepcia podávania vysokých dávok vitamínu C, a to v oblasti prevencie i terapie. O význame vitamínu C pre ľudský organizmus a o histórii objavu tejto látky prehovoril **prof. PharmDr. Ján Kyselovič, CSc.**, dekan Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave. Poukázal na to, že vitamín C, chemicky kyselina L-askorbová, patrí medzi kľúčové molekuly, vitálne dôležité pre ľudský organizmus. Existenciu tejto látky a jej význam pre terapiu skorbutu lekári predpokladali niekoľko storočí. V roku 1617 britský lekár J. Woodall použil citrusy na liečbu skorbutu. Chemická štruktúra vitamínu C je známa až od 30. rokov 20. storočia. Za identifikáciu a syntézu tejto látky bola dvakrát udelená Nobelova cena v roku 1937 – za medicínu (A. Szent-Gyorgyi – terapia skorbutu vitamínom C) a za chémiu (W.N. Haworth – syntéza vitamínu C). V priebehu moderného molekulárno-medicínskeho výskumu sa identifikovalo a štúdiami potvrdilo celé množstvo dôležitých účinkov vitamínu C. Od dôkazov jeho antioxidantného pôsobenia, vplyvu na elasticitu kože, hojenia rán, integritu spojivového tkaniva, vstrebávania železa, až po štúdie, ktoré preukazujú jeho špecifickú úlohu v boji proti infekcii, nádorovým bunkám, kardiovaskulárnym

ochoreniam, alergiám a ďalším chorobám, ale napr. i pri hojení zlomenín. Vitamín C pôsobí predovšetkým ako elektrónový donor, napr. pri kľúčových enzýmoch syntézy kolagénu v koži a chrupavke, cievach a ranách, ďalej pri enzýmoch syntetizujúcich karnitín. Okrem toho je dôležitý pre syntézu dopamínu a ďalších peptidových hormónov, významný je jeho antiproliferatívny účinok na rast niektorých typov malígnych buniek. Počas ostatných rokov sa podarilo exaktnejšie charakterizovať nielen preventívny účinok dostatočného prísunu vitamínu C, ale aj terapeutický potenciál vysokých dávok (rádovo niekoľkých gramov denne) pri mnohých patologických stavoch.

NOVÉ POZNATKY O ÚLOHE VITAMÍNU C V PREVENCII A TERAPII

Novými poznatkami o úlohe vitamínu v prevencii a terapii sa zaoberala **PharmDr. Lucie Kotlářová**, vedúca klinického výskumu a farmakovigilancie spoločnosti Edukafarm. Upozornila na význam oxidatívneho stresu a chronického zápalu v etiopatogenéze mnohých ochorení. Mnoho chronických ochorení sprevádza znížená schopnosť organizmu na regeneráciu askorbátu, a preto ju sprevádza subklinický deficit vitamínu C¹⁻⁴. Dostatočný príjem vitamínu C má významnú profylaktickú úlohu. Štúdia EPIC, do ktorej bolo zaradených takmer 20 000 osôb, ukázala, že zvýšenie koncentrácie vitamínu C v sére o 20 µmol znižuje mortalitu o 20%.¹ Ak ide o liečebné podávanie vitamínu C pri ochoreniach sprevádzaných oxidatívnym stresom a zníženou



hladinou askorbátu, je potrebné podávanie podstatne vyšších dávok. Pretože pri perorálnom podaní je vstrebávanie značne obmedzené kapacitou a počtom tzv. transportných molekúl, možno takúto vysokú koncentráciu dosiahnuť – len s použitím intravenózneho infúzie vysokých dávok vitamínu C (100–200 mg/kg telesnej hmotnosti)⁵.

ÚČINNOSŤ VYSOKODÁVKOVANÉHO VITAMÍNU C – KLINICKÉ ŠTÚDIE

Výskum ukázal, že pri mnohých ochoreniach (napríklad alergiách, vrátane atopickej dermatitídy, ďalších kožných ochoreniach, ako je psoriáza, pri reumatoidnej artritíde, ateroskleróze, únavovom syndróme alebo depresívnej poruche) sa preukázala nízka hladina vitamínu C, ktorá vedie k chronickému oxidatívne stresu. Napr. existuje súvislosť medzi



nedostatočnou hladinou vitamínu C a hypertenziou⁹ alebo kataraktou¹⁰. Užitočná úloha vysokých dávok vitamínu C pri rôznych ochoreniach sa preukázala v mnohých štúdiách, napr. u diabetikov znižuje riziko vzniku diabetických komplikácií¹¹. Aplikácia vysokodávkového vitamínu C u pacientov s herpes zoster výrazne zmiernuje prejavy postherpetickej neuralgie (PHN)⁶. Ďalšia štúdia ukázala, že vysoké dávky vitamínu C počas operácie (myektómia) znižujú stratu krvi¹². Výskum ukázal, že vysokodávkován vitamín C potláča množenie buniek niektorých malígnych tumorov, usmrcuje ich a redukuje hmotu tumoru. Pravdepodobne existuje niekoľko mechanizmov tohto účinku, za hlavný sa považuje, že spôsobuje v okolí malígnych buniek vznik peroxidu vodíka, ktorý je pre niektoré malígne bunky toxický (príčinou je defektné enzymatické vybavenie týchto buniek, ktoré nie sú schopné peroxid detoxikovať)⁷. Jedna zo štúdií ukázala, že podávanie vysokodávkového vitamínu C viedlo v niekoľkých prípadoch u pacientov s rôzne lokalizovanými malígnymi tumorami ku zlepšeniu stavu s predĺženiu doby prežitia¹³. V klinických štúdiách účinkov vysokodávkovanej infúznej terapie vitamínom C, ako súčasť protinádorovej terapie, sa preukázalo, že táto liečba zvyšuje kvalitu života chorých. Napríklad v jednej štúdií sa pacientkam s karcinómom mammy podával súběžne so štandardnou onkologickou terapiou počas 4. týždňov vitamín C (1-krát týždenne 7,5 g v infúzii). Kontrolnú skupinu tvorili pacientky liečené len štandardnou protinádorovou terapiou. Pridanie vitamínu C viedlo k významnému zmierneniu prejavov ochorenia a nežiaducich účinkov terapie⁸. PharmDr. Kotlářová tiež uviedla odporúčané dávkovanie infúzne podávaného vitamínu C pri niektorých typoch ochorenia.

INFORMÁCIA O SPOLOČNOSTI PASCOE

Za výrobcu prípravkov pre vysokodávkovánú parenterálnu aplikáciu vitamínu C prehovorila **dr. Gabriele Weiss**, riaditeľka výskumu a vývoja spoločnosti Pascoe (Nemecko). Táto spoločnosť zhromaždila v rámci takmer 90. klinických štúdií údaje od viac ako 2 miliónov pacientov. Prípravky vyrábané touto spoločnosťou sú registrované v 23 krajinách sveta. Prípravok pre vysokodávkovánú parenterálnu aplikáciu vitamínu C, vyrábaný spoločnosťou Pascoe, je v Nemecku registrovaný od roku 1970. Pri výskume použitia tejto parenterálnej aplikácie sa firma sústreďuje predovšetkým na oblasť imunológie, alergológie, kardiológie a onkológie. Ak ide o využívanie infúznej aplikácie vysokodávkového vitamínu C v Nemecku, najčastejšie sa využíva na posilňovanie imunity, najmä v prevencii chrípky, ďalej nasledujú oblasti alergológia, onkológia, reumatológia a kardiovaskulárne ochorenia.

LITERATÚRA

1. Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet* 2001;357:657-63.
2. Deicher R, Zitai F, Bieglmayer C, et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1811-8.
3. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17-20.
4. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:239-267.
5. Du WD, Yuan ZR, Sun J, et al. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. *World J Gastroenterol* 2003;9:2565-9.
6. Schencking M, Vollbracht C, Weiss G, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of shingles: results of a multicenter prospective cohort study. *Med Sci Monit* 2012;18:CR215-224.
7. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentration selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci US* 2005;102:13604-9.
8. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *Vivo* 2011;25:983-90.
9. Myint PK, Luben RN, Wareham NJ, et al. Association between plasma vitamin C concentrations and blood pressure in the European prospective investigation into cancer-Norfolk population-based study. *Hypertension* 2011;58:372-9.
10. Ravindran RD, Vashist P, Gupta SK, et al. Inverse association of vitamin C with cataract in older people in India. *Ophthalmology* 2011;118:1958-1965.
11. Mazloom Z, Hejazi N, Dabbaghmanesh MH, et al. Effect of vitamin supplementation on postprandial oxidative stress and lipid profile type 2 diabetic patients. *Pak J Biol Sci* 2011;14:900-4.
12. Pourmatroud E, Hormozi L, Hemadi M, et al. Intravenous ascorbic acid (vitamin C) administration in myomectomy: a prospective randomized, clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:111-5.
13. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, et al. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 2006;174:937-42.

Vitamin C – Injektopas 7,5 g

Vysoko dávkovaná infúzna terapia vitamínom C

7,5g Vaša denná produkcia vitamínu C 0g

Liek na intravenózne použitie.



Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Vitamín 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 Vitamín 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:** Vitamín C-Injektopas 7,5 g sa nesmie používať u pacientov s ochorením alebo predispozíciou na obličkové kamene alebo u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, alebo pri ochorení s akumuláciou železa (talasémia, hemochromatóza, sideroblastická anémia). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Intravenózna injekcia vysokých dávok lieku Vitamín C-Injektopas 7,5 g môže spôsobiť akútne renálne zlyhanie v dôsledku obličkových kameňov z precipitácie kalcium-oxalátových kryštálov v obličkách. Pacienti s erytrocytovým nedostatkom glukóza-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 antikoagulantami. Súbežný príjem perorálne užívanej kyseliny askorbovej ovplyvňuje plazmatickú koncentráciu flufenazínu a pri súbežnom užívaní kyseliny askorbovej a kyseliny acetylsalicylovej sa zmenil ich renálny klirens. 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 preštvuje placentárnou bariérou. **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 krystalúrie. Zvýšené vylučovanie oxalátov močom vyvoláva niekedy pocit pálenia pri močení. U pacientov s deficienciou glukózo-6-fosfátdehydrogenázy a pacientov s paroxýznou 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 Vitamín 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 lekársky 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

VÝZNAM ADHERENCIE PRI ANTIEPILEPTICKEJ LIEČBE

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

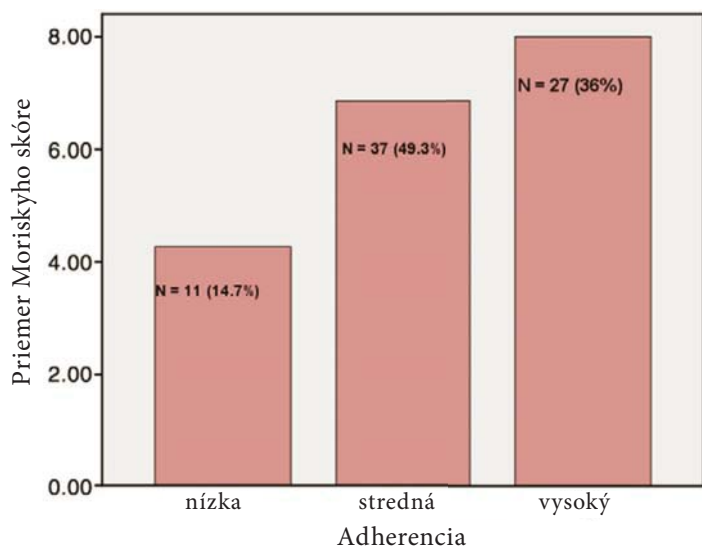
Ústavy farmakológie 2. a 3. LF UK, Praha

Epilepsia je častým neurologickým ochorením postihujúcim asi 1 % obyvateľov vyspelých krajín. Základom liečby je pestrá skupina antiepileptík, avšak aj napriek zavádzaniu nových látok do klinickej praxe sa u mnohých chorých nedarí dosiahnuť spoľahlivú kontrolu záchvatov. Okrem pestrej morfológie epilepsie treba príčinu tejto skutočnosti hľadať v odlišných mechanizmoch účinkov a farmakokinetických vlastnostiach jednotlivých zástupcov. Príčinou je však aj nedostatočná adherencia chorých. Nakoľko je liečba epilepsie dlhodobá, úmerne k tomu klesá aj ochota chorých užívať liečbu pravidelne v súlade s odporúčaním ošetrojúceho lekára. Nedostatočnú terapeutickú odpoveď tak možno zaznamenať až pri 1/3 všetkých epileptikov (1). Adherenciou sa pritom rozumie rozsah zhody pacientovho správania (užívanie liekov, dodržiavanie režimových opatrení) s radami zdravotníka alebo s liečebnými štandardmi. S adherenciou úzko súvisí aj perzistencia, ktorou sa rozumie doba od začiatku do konca liečby (alebo doba sledovania) v terapii chronických ochorení, kde sa vyžaduje pokračovať v terapii roky, alebo dokonca celý život.

Zo strany chorého môže mať nízka miera kompliance, t. j. spolupráce s lekárom, veľa príčin. Ide najmä o obavu z nežiaducich účinkov, ktoré sa v prípade antiepileptík týkajú hlavne starších pacientov. Z ďalších dôvodov uvedme zabúdanie, všeobecne nechť užívať akékoľvek lieky (je to neprirodzené), neprítomnosť symptómov ochorenia, smutná nálada až depresia, obmedzenie/zásah do bežných denných aktivít, obava z možnej interakcie s alkoholom, obava zo závislosti a v neposlednom rade to môžu byť aj doplatky za lieky².

Dôsledkom neadekvátnej spolupráce je zvýšené riziko z neliečenia, t. j. zhoršenie klinického stavu, re-bounce fenomén v prípade náhleho vysadenia liečby.

Obrázok 1: Distribúcia chorých podľa Moriskyho skóre⁸



Nedôslednosť chorého v zmysle pravidelného užívania môže zasa viesť aj ku zvýšenému riziku nežiaducich účinkov alebo liekových interakcií (pacient užije dve dávky naraz namiesto dvoch oddelených), prípadne aj riziko predávkovania. S už uvedenou zvýšenou morbiditou úzko súvisí zvýšená potreba hospitalizácie³, klesajúca kvalita života a rastúce náklady na liečbu⁴. Epileptický pacient s nedostatočnou adherenciou sa vystavuje významne vyššiemu riziku záchvatov. Z analýzy viac ako 18 000 osôb epileptikov uskutočnenej v Spojených štátoch vyplýva, že takéto riziko záchvatu je až o 21 % vyššie – HR: 1,205 (p = 0,000 2)⁵. V inej, prierezovej štúdii sa 29 % z celkového počtu 408 liečených epileptikov priznalo, že v uplynulom mesiaci neuzívali predpísanú medikáciu v súlade s odporúčaním lekára⁶. Ďalšia práca opisuje omyly pri užívaní až u 71 % zo 661 chorých liečených antiepileptikami, pričom 45 % z nich udávalo výskyt záchvatu pri vynechaní dávky. Väčší sklon k vynechaniu liečby bol zrejmy u osôb liečených dlhšie ako 5 rokov⁷.

Levetiracetam¹ DESITIN®

Liečba epilepsie v inteligentnej forme.

Malé veci robia veľký rozdiel.

Moderná liečba „minitabletami“ vo vrecúškach ponúka flexibilitu a napomáha zlepšeniu compliance pacienta^{7,8}

- Zlá compliance sa uvádza u 20 % – 50 % epileptických pacientov.⁹



250 mg

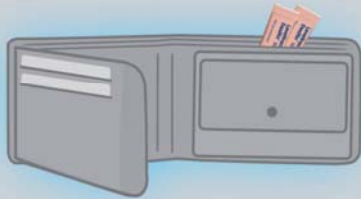


500 mg



1000 mg

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



Výhody, ktoré rozhodujú:^{2,3-6}

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

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

Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku

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



S cieľom zhodnotiť adhérenciu chorých k predpísanej liečbe a tiež vyjadriť vzťah k celkovej spokojnosti s liečbou, sa v predminulom roku uskutočnila a v minulom roku publikovala prierezová štúdia, ktorá sledovala 75 epileptikov. S využitím Moriskyho škály adhérencie k liečbe (MMAS) sa u 11 chorých (14,7 %) zistila nízka, u 37 (49,3 %) stredná a u 27 (36 %) vysoká miera adhérencie – t.j. 64 % non-adhérencia k liečbe (obrázok 1)! Tá prítomnosť pozitívne a súčasne aj významne korelovala s vekom ($p = 0,02$) a s dĺžkou liečby ($p = 0,01$). Prekvapivo sa však nezistili významné rozdiely medzi chorými s dobre a horšie kontrolovanou epilepsiou alebo medzi osobami liečenými monoterapiou, resp. viacerými prípravkami. Chorí liečení monoterapiou však boli s liečbou viac spokojní, a to i s ohľadom na jej účinnosť ($p = 0,04$)⁸.

Dosiahnutie čo možno najvyššej miery spolupráce chorého je preto kľúčové nielen v liečbe epilepsie, ale aj u mnohých chronicky prebiehajúcich ochorení bez výraznej symptomatológie, ako sú hypertenzia, diabetes mellitus, depresívna porucha a i. Spôsobovo, ako ju zvýšiť, nie je síce veľa, ale veľký dôraz sa kladie na podporu dôvery v ošetrojúceho lekára a dôslednú edukáciu chorého v zmysle objasnenia rizík spojených s nedostatočnou liečbou, ako aj rizík prípadných nežiaducich účinkov. Na úrovni farmakológie treba voliť taký liek, ktorý bude pacient čo možno najlepšie znášať. Z mnohých štúdií v rámci rôznych odborov vyplýva, že priaznivý účinok má podávanie lieku v čo možno najdlhších časových intervaloch, a preto sa dnes často preferujú prípravky s pozvoľným uvoľňovaním zo zažívacieho traktu, čo napokon eliminuje aj následné fluktuácie plazmatických hladín účinnej látky, a tak aj riziko nežiaducich účinkov vzniknutých na základe vysokej koncentrácie lieku. Na zvýšenie adhérencie (až o 20 %), najmä v kardiológii, významne vplýva využitie fixných kombinácií, a to dokonca už v 1. línii, ak hovoríme napr. o hypertenzii. Keďže v liečbe epilepsie primárne začíname liečbu jedným antiepileptikom, s najväčšou pravdepodobnosťou nepôjde o cestu, ktorou pôjde súčasná moderná epileptológia.

V súhrne uvedme, že je potrebné prikláňať sa k takým prípravkom, ktoré chorému budú pri užívaní poskytovať určitý komfort – jednoduchá manipulácia, ľahké prehltnutie, príjemná/neutrálna chuť alebo zápach, nízky počet dávok, minimálne nežiaduce účinky, spoľahlivý účinok, nízky/nulový doplatok. Veľmi významnú úlohu však má dôsledná edukácia chorého v zmysle potreby pravidelného užívania a priznania aj potenciálnych rizík nežiaducich účinkov s prípadným súčasným navrhnutím ich možného riešenia.

Všeobecne možno povedať, že najnovšie antiepileptiká ponúkajú v porovnaní so staršími zástupcami lepší bezpečnostný profil, a to nielen v kontexte nežiaducich účinkov, ale aj významne nižšieho potenciálu liekových interakcií (najmä v porovnaní s fenobarbitalom, karbamazepínom, fenytoínom a ďalšími, ktoré významne stimulujú aktivitu mikrozomálneho systému cytochrómu P450). Vyššie uvedené požiadavky z veľkej časti spĺňa nové antiepileptikum levetiracetam so stále ešte nie celkom vysvetleným mechanizmom účinku (interakcia so synaptickým vezikulárnym proteínom SV2A a následná inhibícia uvoľnenia transmiterov do synaptickej štrbiny). Hoci ide o látku s priaznivým bezpečnostným profilom, jej nová dostupnosť vo forme minitableti (Desitin) predstavuje ďalší krok vpred, najmä smerom k zlepšeniu práve diskutovanej adhérencie na liečbu. Farmakokinetický profil levetiracetamu v uvedenej liekovej forme je lineárny s nízkou inter- i intraindividuálnou variabilitou. V klinických štúdiách zameraných na kinetické vlastnosti prípravku sa nezaznamenali významné rozdiely vo vzťahu k pohlaviu alebo etniku; nepozoroval sa ani vzťah medzi koncentráciou liečivej látky a cirkadiánnymi rytmiami. Plazmatický profil zdravých dobrovoľníkov sa

prítom nelíši od profilu hladín zaznamenaného u chorých s epilepsiou. Granuly sa zapíjajú dostatočným množstvom vody a môžu sa užívať bez ohľadu na súčasný príjem potravy, čo zaiste opäť napomáha lepšej adhérencii chorého.

V rámci recentnej 10-mesačnej multicentrickej nemeckej štúdie (N – 395) sa hodnotila nielen jeho účinnosť, ale hlavne spokojnosť chorých s jeho užívaním. Do štúdie boli zaradení jednak novo diagnostikovaní pacienti ($n = 99$), ktorým sa tento prípravok podal ako doplnková liečba ($n = 75$) a pacienti, u ktorých sa uskutočnila zámena existujúcej liečby za Levetiracetam Desitin. Kým len 31,2 % probandov bolo pri začatí štúdie bez prejavov epilepsie, s odstupom 8. týždňov užívania levetiracetamu tento počet narástol až na 83,9 %. Úplná väčšina ošetrojúcich lekárov uvedenú liečbu na konci štúdie hodnotila ako veľmi dobrú (71,6 %) alebo dobrú (26 %), s čím korešponduje aj vyjadrenie pacientov, podľa čoho dvaja z troch uprednostnili liečbu levetiracetamom. Kompliancia chorých podľa ich lekárov bola veľmi dobrá u 69,8 % a dobrá u 25 % z nich. Len 5 % osôb ju označilo za strednú alebo vyložené zlé. Po ukončení štúdie 366 (92,7 %) pokračovalo v nastavenej liečbe minitabletkami levetiracetamu⁹. V kontexte vyššie uvedeného je zjavné, že na dosiahnutie optimálnych výsledkov v liečbe všeobecne, epilepsiu nevynímajúc, je dôležitá komunikácia medzi lekárom a chorým. Od nej sa odvíja vzájomná dôvera a pacientova ochota plniť odporúčanie lekára. Inovatívne liekové formy, ktoré sa v ostatných rokoch do klinickej praxe zavádzali, majú potenciál túto spoluprácu ešte výrazne podporiť a vylepšiť, čo sa v konečnom dôsledku premietne nielen do spokojnosti chorého, ale aj do zníženej pravdepodobnosti hospitalizácie, redukcie nákladov a pod.

LITERATÚRA

1. Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N.Engl.J.Med.* 1999; 340: 1565-1570.
2. Kemp S, Feely M, Hay A, Wild H, Cooper C. Psychological factors and use of antiepileptic drugs: pilot work using an objective measure of adherence. *Psychol.Health Med.* 2007; 12: 107-113.
3. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure.* 1997; 6: 87-93.
4. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia* 2008; 49: 446-454.
5. Manjunath R, Davis KL, Candrilli SD, Ettinger AB. Association of antiepileptic drug nonadherence with risk of seizures in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009; 14: 372-378.
6. Hovinga CA, Asato MR, Manjunath R et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav.* 2008; 13: 316-322.
7. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav.* 2002; 3: 338-342.
8. Sweileh WM, Ibbesheh MS, Jarar IS et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011; 21: 301-305.
9. Non-interventional study (NIS) with levetiracetam in epilepsy patients shows: minitables encourage patient compliance. *Pharma Fokus ZNS* 2012; 8.

Psoriáza je chronické, imunitne mediované zápalové systémové ochorenie s prevalenciou v populácii 2–3 %¹¹. Asi u 80 % pacientov ide o ľahké formy liečiteľné lokálnou terapiou v monoterapii alebo v kombináciách. 20 % však tvoria závažné formy ochorenia, ktoré významne negatívne ovplyvňujú kvalitu života pacientov a vyžadujú fototerapiu alebo systémovú liečbu^{3,7}. Závažná psoriáza je sprevádzaná mnohými ďalšími systémovými komorbiditami a podieľa sa na možnom skrátení priemernej dĺžky života. Zhoršenie kvality života u mnohých pacientov je porovnateľné s takými chorobami, ako sú depresie, ochorenia srdca, cukrovka či malignity²²⁻²⁵. Pacienti preto potrebujú dlhodobú, účinnú a pritom bezpečnú terapiu. Nebývalý rozmach poznatkov o imunopatogenéze ochorenia v posledných rokoch priniesol aj ich rýchlu transformáciu do vývoja nových liekov – modifikátorov biologickej odpovede – biologík. Biologiká sú vysokomolekulárne bielkoviny alebo polypeptidy vyrobené metódami genetického inžinierstva, ktoré špecificky a ciele zasahujú do priebehu patofyziologických reakcií v organizme^{1,15}. Vysoká selektivita biologík sa odráža aj v ich dlhodobej účinnosti a bezpečnosti. Cieľovými štruktúrami biologík v terapii psoriázy sú niektoré cytokíny zodpovedné za imunologický zápal v koži¹.

INDIKÁCIE BIOLOGICKEJ LIEČBY PSORIÁZY

Biologická liečba psoriázy nie je v európskych krajinách na rozdiel od USA liečbou prvej línie¹⁹. Je indikovaná len u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou formou psoriázy, u ktorých štandardná systémová liečba (metotrexát, acitretín, cyklosporín A, fotochemoterapia PUVA) je neúčinná, kontraindikovaná alebo netolerovaná^{1,16}. Kritériom hodnotenia závažnosti psoriázy je index PASI (Psoriasis Severity Area Index), podľa ktorého je psoriáza stredne ťažká až ťažká, ak je PASI > 10 (alebo BSA – Body Surface Area index je > 10, ak nie je použiteľné PASI) a Index kvality života – DLQI je > 10². Výnimočne je možné indikovať biologickú liečbu aj u pacientov s menším postihnutím pri lokalizáciách, ktoré spôsobujú značné funkčné alebo psychické ťažkosti, ako je napr. palmoplantárna nepustulózna psoriáza, postihnutie genitálu či kapilícia¹⁸. Podľa súčasných poznatkov môže byť biologická liečba prínosom aj u psoriázy nechtov, anti-TNF liečba aj u generalizovanej pustulóznej a erythrodermickej psoriázy, pri zlyhaní štandardnej terapie aj u acrodermatitis continua suppurativa^{12,19}. Okrem dokázaného účinku na kožu zlepšujú biologiká aj prejavy psoriatickej artritídy (PsA). V off-label indikáciách môže byť biologická liečba efektívna aj u iných zápalových dermatóz²¹.

MECHANIZMUS ÚČINKU BIOLOGÍK

Prvé biologikum v terapii psoriázy bolo na slovenský trh uvedené v roku 2005. V súčasnosti máme možnosť liečiť psoriatických pacientov štyrmi preparátmi – adalimumabom, etanerceptom, infliximabom a ustekinumabom. Výber konkrétneho biologika je podmienený mnohými faktormi, predovšetkým závažnosťou a formou ochorenia, konkomitantnými chorobami, kontraindikáciami, ale aj preferenciami pacienta¹. Podľa nástupu účinku sa biologiká rozdeľujú na rýchlejšie účinné (adalimumab, infliximab a ustekinumab) a pomalšie účinné (etanercept)¹³. Podľa štúdií účinnosti možno hlavný terapeutický cieľ – zlepšenie psoriázy o 75 % (PASI 75) dosiahnuť u 50 až 90 % pacientov liečených biologikami, čo je účinnosť porovnateľná s klasickými antipsoriatikami alebo fototerapiou¹². V čom sa však biologiká významne odlišujú od konvenčnej terapie, je špecifický mechanizmus ich účinku a absencia orgánovej toxicity^{1,12,22}. Antagonisti tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α) adalimumab, etanercept a infliximab blokujú účinky tohto prozápalového cytokínu, ktorý je tvorený mnohými bunkami vrátane keratinocytov a zohráva jednu z hlavných úloh v patogenéze psoriázy, PsA a iných ochorení. TNF- α je z buniek uvoľňovaný ako solubilný cytokín po odštiepení z prekurzora viazaného na povrch bunky³. Solubilný aj transmembránový TNF- α sú

biologicky aktívne a viažu sa na dva odlišné receptory. Anti-TNF- α monoklonálne protilátky adalimumab a infliximab a solubilný TNF receptor etanercept špecificky viažu solubilné aj transmembránové formy TNF- α , čím blokujú jeho biologický účinok^{9,11}. Významne sa však medzi sebou odlišujú v imunogenícite, farmakokinetike a mechanizmoch účinku⁸.

Adalimumab je plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou afinitou viaže tak na solubilný, ako aj na transmembránový TNF- α ³. Má rýchly nástup účinku, u niektorých pacientov zreteľný už v prvom týždni terapie a je vhodný aj na dlhodobú liečbu, pri dlhodobej liečbe stráca odpoveď len asi 10 % pacientov¹¹. Podľa štúdií dosahuje PASI 75 v 16. týždni liečby 71 – 80 % pacientov, je účinný aj pri psoriáze kapilícia a nechtov⁴. Liek si môže podávať aj samotný pacient formou subkutánnej injekcie (pera) v dávke 80 mg na začiatku liečby, potom 40 mg o týždeň a následne každé dva týždne. Vynechanie terapie nezvyšuje riziko rebound fenoménu a dlhodobý bezpečnostný profil s viac ako 10-ročnými skúsenosťami u rôznych indikácií je veľmi priaznivý^{2,5,13}. Okrem psoriázy je indikovaný aj v liečbe psoriatickej artritídy, reumatoidnej a juvenilnej idiopatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, Crohrovej choroby a ulceróznej kolitídy¹⁷. Infliximab je chimérická humánno-mýšia monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou afinitou viaže na transmembránový aj solubilný TNF- α . Podáva sa formou dvojhodinovej i.v. infúzie v 0., 2. a 6. týždni terapie v dávke 5 mg/kg, pri dobrej odpovedi sa podáva ďalej v osemtyždňových intervaloch^{1,15}. Infliximab sa pre rýchly nástup účinku považuje za účinný a indikovaný pre zahájenie liečby psoriázy, aj u jej závažných a nestabilných foriem (erythrodermická a pustulózna forma)¹⁰. Zlepšenie je možné pozorovať už v 1.–2. týždni terapie, PASI 75 dosahuje v 10. týždni terapie 82 – 88 % pacientov¹⁵. Vzhľadom na možnosť vzniku infúzných reakcií by sa liečba infliximabom nemala prerušovať. Pri poklese účinnosti sa kombinuje s metotrexátom aj z dôvodu potlačenia tvorby neutralizujúcich protilátok⁷. Infliximab sa využíva aj v gastroenterologických indikáciách¹⁷. Je absolútne kontraindikovaný pri tuberkulóze, závažných infekčných ochoreniach, sepsy, srdcovom zlyhavaní (NYHA III/IV) a známej precitlivenosti na infliximab. Neodporúča sa ani u pacientov s malignitami, demyelinizačnými ochoreniami a poruchami krvotvorby¹. Etanercept je jediný plne humánny solubilný fúzny proteín vznikajúci fúziou dvoch TNF receptorov II. typu s Fc fragmentom humánnej protilátky triedy IgG1. V úvode terapie sa odporúča podávať 25 mg 2-krát týždenne alebo 50 mg 1-krát týždenne subkutánne. Pri požiadavke rýchlejšieho účinku sa liečba môže zahájiť dávkou 50 mg 2-krát týždenne po dobu 12 týždňov s prechodom na dávkovanie 50 mg 1-krát týždenne alebo 25 mg 2-krát týždenne. V udržiavacom režime je dávka 50 mg 1-krát týždenne rovnako účinná ako dávka delená. Nástup účinku je zreteľný už po 2 týždňoch terapie, výraznejší je po 4 až 8 týždňoch^{6,9}. Výsledky štúdií dokazu-



jú účinnosť dosiahnutím PASI 75 po 12. týždňoch terapie u 60 % pacientov, pri zdvojenom dávkovaní v 24. týždni u 78 % pacientov⁶. Etanercept je vhodný aj na intermitentnú liečbu, pri opakovanom zahajovaní terapie však môže byť efekt terapie podobne ako u ostatných anti-TNF biologík nižší. Ako jediné biologikum sa odporúča v liečbe ťažkej psoriázy u detí vo veku nad 6 rokov v dávke 0,8 mg/kg (maximálne 50 mg) 1-krát týždenne, v detských reumatologických indikáciách vo veku od 2 rokov^{6,13}.

Najnovšie biologikum ustekinumab je namierený proti spoločnej podjednotke p40 cytokínov IL-12 a IL-23, ktoré sú secernované aktivovanými dendritickými bunkami. Ustekinumab tak blokuje aktiváciu Th1 a Th17 buniek, ktoré produkujú viaceré cytokíny – TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-2 a IL-22^{10,13}. Jeho priemerný polčas je 15–45 dní, čo umožňuje podávanie v dlhých časových intervaloch. Ustekinumab sa dávkuje podľa hmotnosti pacienta, do 100 kg v dávke 45 mg subkutánne, nad 100 kg v dávke 90 mg v 0., 4. týždni a potom každých 12 týždňov. Nástup účinku pozorovať už v 2. týždni terapie, maximálna odpoveď sa pozoruje v 20. až 24. týždni. V 12. týždni liečby dosahuje PASI 75 s dávkou 45 mg 67 % pacientov, s dávkou 90 mg 66 %, po 24. týždňoch 76 %, resp. 85 %²⁴. Jeho výhodou okrem dlhého intervalu podania je aj opätovné dosiahnutie PASI 75 po reintrodukcii liečby. Päťročné bezpečnostné údaje referujú o pretrvávajúcej účinnosti, výskyt nežiaducich účinkov nie je zvýšený a nezávisí od dávky^{4,6}.

NEŽIADUCE ÚČINKY A KOMPLIKÁCIE BIOLOGICKEJ LIEČBY

Dominujúcim nežiaducim účinkom biologík je imunosupresia, preto je potrebné pred liečbou a počas nej vylúčiť rôzne infekčné ochorenia¹. Pacienti liečení anti-TNF biologikami majú zvýšené riziko reaktívacie latentných infekcií, najmä tuberkulózy. Relatívne riziko jej vzniku stúpa po liečbe TNF-antagonistami až 25-násobne, podľa klinického prostredia a použitého biologika. Väčšinou ide o reaktíváciu latentnej tuberkulózy, ktorá je často atypická a v 50 % prípadov ide o extrapulmonálnu lokalizáciu¹⁴. Všetky národné smernice sa zhodujú v tom, že každý pacient, u ktorého sa indikuje liečba biologikami, má byť vyšetrený na tuberkulózu, a tam, kde sa tuberkulóza nedokáže, na latentnú tuberkulóznú infekciu. Medzi vyšetrenia by mali patriť röntgen hrudníka a tuberkulínový test alebo IGRA test. Dokázaný kontakt s tuberkulózou alebo neliečená tuberkulóza by mali byť indikáciou na preventívnu liečbu aj vtedy, keď sa latentná infekcia testami nepotvrdí. Odporúčané režimy preventívnej chemoterapie sa líšia, buď isoniazid 6 – 9 mesiacov, 3 mesiace rifampicin plus isoniazid alebo 4 mesiace rifampicin. Po začatí preventívnej chemoterapie sa 4 týždne jej trvania považujú za bezpečné pre nasadenie liečby TNF-antagonistami (dôkaz úrovne D) (17). Pri chronickej hepatitíde B môže dôjsť počas liečby anti-TNF biologikami ku zvýšeniu vírusovej replikácie s následnou reaktíváciou infekcie. U pacientov HBsAg negatívnych a anti-HBc pozitívnych môže byť liečba anti-TNF preparátmi pri pravidelných sérologických a biochemických kontrolách bezpečná³. Pre reaktíváciu infekcie je pravdepodobne najrizikovejší infliximab. Pacienti s hepatitídou C pri adekvátnom monitoringu môžu byť podľa platných európskych odporúčaní liečení etanerceptom alebo ustekinumabom^{7,10}. Pozitívna ANA autoprotilátok naznačuje potenciálne riziko vzniku lupus-like prejavov a vylučuje liečbu anti-TNF preparátmi, nejde však o absolútnu kontraindikáciu²². Metaanalýza kontrolovaných štúdií všetkých biologík na vzorke viac ako 10 000 pacientov so stredne závažnou až závažnou formou psoriázy nepreukázala signifikantné riziko výskytu hlavných srdcovo-cievnych udalostí v porovnaní s placebo²⁰. Anti-TNF biologiká sú nevhodné pre pacientov so závažným srdcovým zlyhaním. V priebehu terapie anti-TNF biologikami dochádza ojedinele ku vzniku alebo zhoršeniu demyelinizačných ochorení, preto je liečba týmito typmi biologík nevhodná pre pacientov so sklerózou multiplex alebo inými demyelinizačnými ochoreniami a neodporúča sa ani vtedy, ak má pacient blízkych príbuzných

s týmito chorobami^{1,7}. Hoci nie sú dostupné presvedčivé dôkazy o riziku biologickej liečby u chirurgických pacientov, odporúčaným postupom na základe skúseností u pacientov s PsA je vynechanie anti-TNF terapie pred plánovanou operáciou v určitém časovom intervale rovnajúcom sa 3–5-násobku biologickeho polčasu liečiva, u operácií s minimálnym rizikom infekčných komplikácií môže ísť o jeho dvojnásobok. Odporúčaný čas vysadenia biologík sú 2 týždne pri etanercepte, 6–8 týždňov pri adalimumabe, 4–6 týždňov, pri infliximabe a 12 týždňov pri ustekinumabe. Ak je pooperačný priebeh bez infekčných komplikácií, je možné v biologickej liečbe pokračovať s odstupom 10–14 dní^{11,23}. Nakoľko nie sú dostupné preukázateľné údaje o bezpečnosti biologickej liečby v gravidite, odporúča sa pre ženy vo fertilnom veku antikoncepcia počas terapie a prerušenie biologickej terapie pred plánovaným otehotnením (3 týždne pri etanercepte, 6 mesiacov pri infliximabe, 5 mesiacov pri adalimumabe a 15 týždňov pri ustekinumabe)^{1,9,11}. Vplyv na spermatogézu zostáva nejasný⁹. V súvislosti s očkovaním je odporúčaným postupom zrealizovať očkovanie ako prvé a až potom začínať s liečbou biologikami. Počas biologickej liečby (2 týždne pred ukončením a 6 mesiacov po ukončení) nie je možné podávať živé a ani oslabené vakcíny, každoročné očkovanie inaktivovanou vakcínou proti chrípke a pneumokokom je možné ako u iných imunosuprimovaných pacientov^{1,7,13}.

UKONČENIE LIEČBY, KOMBINOVANÁ TERAPIA

Biologická liečba má byť ukončená, ak sa nedosiahne dostatočná kontrola ochorenia hodnotená poklesom PASI po určitom časovom intervale (primárne zlyhanie), alebo nastane zlyhanie už navodenej remisie (sekundárne zlyhanie), vzniknú závažné nežiaduce reakcie, alebo sa objavia iné kontraindikácie liečby^{4,17}. Dôvodom ukončenia terapie môže byť aj rozhodnutie pacienta¹⁷. Z analýzy údajov vyplýva, že najčastejším dôvodom ukončenia biologickej liečby biologikami je strata terapeutického odpovede³. Nakoľko žiadne biologikum nemá 100 % účinnosť, treba rátať takmer vo všetkých prípadoch s obdobiami kombinovanej liečby s konvenčnou systémovou liečbou. Infliximab je napr. často podávaný súčasne s metotrexátom za účelom nielen zvýšenia účinnosti a udržania odpovede, ale aj zníženia tvorby protilátok. Metotrexát je v kombinácii s biologikami podávaný v nižších dávkach ako obvykle, priemerne 7,5 mg týždenne s nevyhnutnou suplementáciou folátmi v dávke 5 mg 6 dní v týždni. Cyklosporín A sa kombinuje v dávkach 2,5 mg/kg/deň a menej a acitretín v dávke 0,2 mg/kg/deň a menej^{22,25}. Kombinácia metotrexátu s biologikami môže byť užitočná hlavne u pacientov so súčasným výskytom PsA²². Vhodná je aj kombinácia s lokálnou terapiou, kombinácie s fototerapiou nevykazujú jednoznačne zvýšenú účinnosť, navyše anti-TNF preparáty môžu zvyšovať riziko vzniku nemelanómnej rakoviny kože, a to hlavne u pacientov liečených v minulosti cyklosporínom A alebo fototerapiou¹⁷. Skúsenosti so zmenou jedného biologika na iné naznačujú, že ak dôjde k zmene terapie z etanerceptu na adalimumab, pravdepodobne väčšina pacientov bude reagovať pozitívne^{12,19}. Ak sa však nasadí etanercept po adalimumabe, odpoveď sa znižuje a takáto postupnosť nie je racionálna a ani efektívna¹⁹. Podobne, sekvenčná liečba infliximabom po inom anti-TNF biologiku bude pravdepodobne efektívna, čo však neplatí v opačnom poradí^{12,22}. Inou možnosťou pri zlyhaní anti-TNF terapie je prechod na liek s iným mechanizmom účinku, ako je ustekinumab⁷.

Biologická liečba psoriázy je už dnes pevnou súčasťou štandardnej terapie tohto závažného ochorenia a jej význam je nespochybniteľný. Pri dobrom bezpečnostnom profile je nasadenie biologík východiskom pre tých pacientov, u ktorých zlyhala všetka dostupná non-biologická terapia. Z dôvodu finančnej náročnosti sa môže hrazená liečba momentálne indikovať len na dermatologických pracoviskách v Bratislave, Nitre, Martine, Banskej Bystrici, Prešove a Košiciach.

LITERATÚRA U AUTORA.

Stelara®

5-ročné údaje o bezpečnosti

Napredujeme s dôverou

Veľká databáza o klinickej bezpečnosti lieku Stelara (ustekinumab) neustále narastá. Disponuje údajmi od viac ako 3000 pacientov liečených až 5 rokov a sledovaných 8028 pacientorokov.¹



Skrátená informácia o lieku:

Názov lieku: STELARA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Účinná látka: ustekinumab

Indikácie: liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, metotrexátu a PUVA, prípadne sú im takéto terapie kontraindikované alebo ich netolerujú.

Kontraindikácie: precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia.

Zvláštne upozornenie: ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. Pred začatím terapie liekom STELARA je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. STELARA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou. Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. Neodporúča sa podávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) súčasne s liekom STELARA. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní, zriedkavo sa môže vyskytnúť anafylaxia a angioedém. Ďalšie: viď úplná informácia o lieku (SmPC).

Nežiaduce účinky: infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, celulitída, vírusová infekcia horných dýchacích ciest, depresia, závraty, bolesti hlavy, bolesť hltana a hrtana, upchatý nos, hnačka, svrbenie, bolesti chrbta, myalgia, artralgie, únava, erytém v mieste vpichu injekcie, reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane bolestivosti, opuchu, svrbenia, zatvrdnutia, hemorágie, podliatin a podráždenia), infekcie, malignity. Ďalšie nežiaduce účinky: viď úplná informácia o lieku (SmPC).

Interakcie: nezistili sa žiadne náznaky interakcie s týmito súčasne podávanými liekmi: paracetamol, ibuprofén, kyselina acetylsalicylová, metformín, atorvastatín, levotyroxín. Živé vakcíny sa nesmú podávať súčasne s ustekinumabom.

Dostupná lieková forma: 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Veľkosť balenia: 1 naplnená striekačka

Dávkovanie: úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 45 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U pacientov, u ktorých sa

nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie.

Pacienti s hmotnosťou > 100 kg: 90 mg subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 90 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov.

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov): nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Spôsob podávania: subkutánna injekcia, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou.

Poruchy pečenej a obličkových funkcií: podanie sa neskúmalo.

Ďarchovosť a dojčenie: neodporúča sa užívať liek STELARA počas gravidity, ženy vo fertilnom veku majú používať počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe účinný spôsob antikoncepcie. Je potrebné rozhodnúť, či prerušiť laktáciu počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe alebo či prerušiť terapiu liekom STELARA so zretelom na prínos laktácie pre dieťa a prínos terapie pre pacientku.

Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje: neskúmalo sa.

Možná lieková závislosť: Nevyvoláva závislosť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgicko

Dátum poslednej revízie textu: jún 2012

Spôsob vydaja lieku: Liek je viazaný na lekársky predpis a je plne hrađený zo zdravotného poistenia.

Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyžiadanie. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490



FARMAKOFLEBOTROMBOPROFYLAXIA VÉNOVEJ TROMBOEMBÓLIE (VTE)

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

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

Parenterálne prípravky heparínu a orálne kumarínové antikoagulantia sú v súčasnosti štandardnými antitrombotickými liekmi na prevenciu a liečbu vénovej tromboembólie (VTE). Ukázalo sa, že nefrakcionovaný heparín, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou a fondaparín sú účinne a bezpečne znižujú riziko vénovej tromboembólie. Napriek uspokojivej účinnosti majú tieto lieky aj mnohé obmedzenia, ktoré sú ešte zreteľnejšie s rozširujúcimi sa indikáciami pre primárnu tromboprophylaxiu (PTP), a najmä pre neohraničenú, prípadne celoživotnú sekundárnu tromboprophylaxiu (STP). Preto v súčasnosti narastá potreba nových účinnejších a pritom bezpečných liekov so špecifickým antitrombotickým účinkom, možnosťou perorálneho užívania, pohodlným dávkovaním a bez nutnosti monitorovania. V poslednej dekáde sa vyvinuli nové antitrombotiká s vysoko selektívnym inhibičným účinkom proti konkrétnemu koagulačnému enzýmu alebo proti špecifickému stupňu koagulačnej kaskády.

Trombóza je intravitálne zrážanie krvi v cievach alebo v srdci. Angiotrombóza, ktorá vzniká v žilách, je žilová trombóza (vénová trombóza; flebotrombóza), pri uvoľnení trombu a jeho pohybe cievnym riečiskom (najčastejšie embólia do pľúcnych ciev – pľúcna embólia) sa táto cievná choroba označuje správnejšie vénová tromboembólia (VTE); flebotromboembólia alebo vénová tromboembolická choroba (VTECH)¹⁻³³ a stále patrí k hlavným príčinám vysokej vaskulárnej morbidity a mortality – angiopandémia tretieho milénia¹.

ETIOPATOGENÉZA VÉNOVEJ TROMBOEMBÓLIE (VTE)

Z etiopatogenetického hľadiska je vénová tromboembólia komplexným multifaktoriálnym procesom, pri ktorom sa zúčastňuje obvykle viac priamych i nepriamych predisponujúcich (rizikových) faktorov. Priame (hlavné; angio-hemo-stázové)^{1,2} predisponujúce faktory trombózy formuloval už v roku 1856 Virchow a sú známe ako Virchowova a Rokitsanského triáda: vaskulárne poškodenie (vrátane endotelovej dysfunkcie); poruchy hemokoagulácie (trombofilné stavy); spomalenie krvného prúdu, stáza (angiohemoreologické vlastnosti). K nepriamym (vedľajším) rizikovým protrombotickým faktorom patrí: vyšší vek, nadhmotnosť až obezita, gravidita, užívanie hormonálnej antikoncepcie, trauma (prípadne aj so sádrovou či inou fixáciou), chirurgické výkony, malígne nádorové choroby, srdcové zlyhávanie (kardiálna insuficiencia), angiometabolický syndróm X, edémové stavy, chronická vénová choroba dolných končatín a i.¹⁻⁷. Ďalšie všeobecné delenie rizikových faktorov tromboembólie je delenie na vrodené a získané rizikové faktory, často sa uplatňujú v rôznych kombináciách. Väčšina symptomatických tromboembolických príhod (50–70 %) a fatálnych pľúcnych embólií (70–80 %) sa vyskytuje u pacientov s vnútornými chorobami^{2,3,4}. Hospitalizácia pre akútnu vnútornú chorobu je nezávisle spojená približne s 8-násobným zvýšením relatívneho rizika VTE a predstavuje takmer štvrtinu všetkých VTE príhod v celej populácii³. U pacientov s vnútornými chorobami sa objavili aj iné klasifikácie rizikových faktorov VTE, napríklad podľa Turpieho (2007): rizikové faktory špecifické pre pacienta a rizikové faktory súvisiace s chorobami⁸. Rizikové faktory pre profylaxiu VTE u pacientov s vnútornými chorobami rozdeľuje Cohen a spol.⁹ na tri skupiny: na základe dôkazov, na základe dohody, podľa úvahy^{2,9,33}. Stratifikáciu - klinickú pravdepodobnosť VTE, vrátane pľúcnej em-

bólie (PE), možno určiť viacerými spôsobmi, napr. podľa skóre Wellsa a spol., klinickú pravdepodobnosť PE podľa revidovaného „Ženevského skóre“ (Geneva score)^{2,3,10}. Riziko vzniku VTE sa dá významne znížiť vhodnou tromboprophylaxiou².

KOMPLEXNÁ KLINICKO-ETIOLOGICKO-ANATOMICKO-PATOFYZIOLOGICKÁ DIAGNÓZA VÉNOVEJ TROMBOEMBÓLIE (VTE)

Treba dôrazne upozorniť, že pre diagnózu vénovej tromboembólie je nenahraditeľné základné anamnestické a fyzikálne vyšetrenie, vrátane fyzikálnych angiologických testov, kým ultrasonografické (echovaskulografické, echokardiografické), pletyzmografické a ďalšie prístrojové vyšetrenia a D-diméry i ostatné laboratórne vyšetrenia sú pomocné vyšetrovacie metódy, i keď majú pre konečnú diagnózu VTE rozhodujúci význam. Rýchla a presná diagnóza musí mať vždy nielen klinický, ale aj etiologický, anatomický a patofyziológický komponent^{1,2,11,12,19,22,33}.

KLASICKÉ VÉNOVÉ ANTITROMBOTICKÉ LIEKY





Vénová tromboprophylaxia (flebotromboemboloprophylaxia) štandardnými (klasickými) antitrombotickými liekmi, konkrétne nízkymi dávkami nefrakcionovaného heparínu (low dosed unfractionated heparin, LDUH), heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparins, LMWH), ale aj fondaparínom a kumarínovými derivátmi (warfarinom) znižuje riziko asymptomatickej a symptomatickej VTE prinajmenšom o 50 % u širokého spektra pacientov s vnútornými chorobami v porovnaní s pacientmi bez tromboprophylaxie.

U všetkých pacientov s vnútornými chorobami sa musí rutinne posúdiť riziko VTE! Na základe mnohých klinických štúdií boli vypracované viacerými autoritami odporúčania na prevenciu a liečbu VTE, z nich najdôležitejšie sú americké a európske odporúčania, v Slovenskej republike majú aj právnu validitu Odporúčania Sekcie angiologov SLK².

WARFARIN PMCS

nový

WARFARINUM NATRICUM CLATHRATUM

-  **výhoda – balenie v blistri**
-  **100 tableť po 2 mg a 5 mg**
-  **jednoduché polenie**
-  **vyrobené na Slovensku**



WARFARIN PMCS 2 mg, WARFARIN PMCS 5 mg

Zloženie: Warfarinum natriicum clathratum 2,17 mg zodpovedá warfarinum natriicum 2 mg v 1 tablete. Warfarinum natriicum clathratum 5,40 mg zodpovedá warfarinum natriicum 5 mg v 1 tablete. **Farmakoterapeutická skupina:** Antikoagulans, antagonist vitamínu K. **Indikácie:** Terapia a prevencia hlbokéj žilovej trombózy a pľúcnej embolizácie; sekundárna prevencia infarktu myokardu a prevencia trombo-embolických komplikácií (porážka alebo systémová embolizácia) po infarkte myokardu; prevencia trombo-embolických komplikácií u pacientov s fibriláciou predsiení, s ochorením srdcových chlopní alebo s náhradami srdcových chlopní; liečba a prevencia tranzitórnych ischemických príhod (TIA) a porážky. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na warfarín alebo pomocné látky; gravidita; hemoragická diatéza (von Willebrandova choroba, hemofília, trombocytopenia, poruchy funkcie krvných doštičiek); ťažká porucha funkcie pečene, cirhóza pečene; neliečená alebo nekontrolovaná hypertenzia; nedávno prekonané intrakraniálne krvácanie, alebo predispozícia k nemu, ako sú aneurizmy mozgových artérií; poruchy rovnováhy; operácia CNS alebo očí; predispozícia ku krvácaniu do tráviaceho (GIT) a uropoetického traktu, napríklad krvácanie do GIT v anamnéze, divertikulóza, alebo malignity; infekčná endokarditída alebo perikardiálny výpotok; demencie, psychózy, alkoholizmus a iné stavy s nízkou compliance, kedy sa nedá zaručiť bezpečnosť antikoagulačnej terapie. **Nežiaduce účinky:** Menšie alebo väčšie krvácanie, nauzea, vracanie, hnačka, reverzibilné zvýšenie pečeňových enzýmov, cholestatická hepatitída, kumarínová nekróza, syndróm purpurových prstov, alergické reakcie (väčšinou kožná vyrážka). **Interakcie:** Účinok warfarínu zvyšujú salicyláty, allopurinol, metronidazol, azitromycín, erytromycín, klaritromycín, tetracyklín, norfloxacin, ofloxacin, kotrimoxazol, sulfafurazol, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, amiodarón, propafenón, chinidín, digoxín, chinín, steroidné hormóny, tamoxifén, statíny, fibráty, disulfiram, fenylbutazón, interferón alfa a beta, tyroxín. Účinok warfarínu znižujú azatioprin, barbituráty, cyklosporín, dikloxacilín, disopyramid, grizeofulvín, chlórdiazepoxid, chlórtafidón, spironolaktón, karbamazepín, valporát sodný, kloxacilín, merkaptopurín, mesalazín, mitotan, nafcilín, primidón, rifampicín, izoniazid, rofekoxib, trazodón, vitamín C, potravy bohaté na vitamín K. **Upozornenie:** Opatrnosť je potrebná u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou, s hypertyreózou alebo hypothyreózou, u starších pacientov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávkovanie je individuálne podľa protrombinového času. Pacienti s priemernou hmotnosťou (70 kg) a jedincami s hodnotou INR pred liečbou pod 1,2 sa v prvých dňoch podáva vyššia dávka warfarínu (najčastejšie 10 mg), ktorá sa spravidla znižuje na základe výsledku INR. Optimálne hodnoty INR sa pohybujú podľa závažnosti v rozsahu 2,0–3,5. **Balenie:** 50 a 100 tableť po 2 mg alebo 5 mg. **Dátum revízie textu:** Apríl 2012. S podrobnejšími informáciami sa zoznámte v súhrne charakteristických vlastností lieku. **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.: +421 527 723 058

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



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

Podľa európskych odporúčaní International Consensus Statement viacerých odborných spoločností, vrátane Medzinárodnej Angiologickej Únie (International Union of Angiology – IUA)^{4,31} sa má uvažovať o trombotopofylaxii (LDUH 5000 IU 3-krát denne s.c. alebo LMWH 1-krát denne s.c.) zvlášť u pacientov vo veku nad 40 rokov s akútnou vnútornou chorobou a/alebo zníženou pohyblivosťou pri jednej z nasledovných chorôb: akútne zlyhávanie srdca; respiračná choroba; aktívny zhubný nádor vyžadujúci liečbu; akútna infekčná choroba vrátane ťažkej infekcie a sepsy; reumatická choroba; ischemická mozgová príhoda alebo akútny infarkt myokardu. Trombotopofylaxiu by mali mať aj pacienti s akútnou vnútornou chorobou so zníženou pohyblivosťou a najmenej jedným z nasledovných rizikových faktorov: anamnéza VTE; zhubný nádor; vek nad 75 rokov^{2,4,11,12,22,31,33}. V ostatných Odporúčaníach Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) o diagnóze a manažmente akútnej pľúcnej embólie²⁴ z nepochopiteľných dôvodov úplne chýba prevencia vénovej tromboembólie (VTE). Efektívna prevencia hĺbkovej vénovej trombozy (HVT) je totiž najúčinnější spôsob prevencie pľúcnej embólie (PE). Bez trombozy nie je tromboembólia^{2,33}

Na klasickú trombotopofylaxiu možno použiť aj prvý biosyntetický selektívny parenterálny nepriamy inhibítor faktora Xa, pentasacharid, registrovaný pre klinické použitie v r. 2001 – fondaparinux (Arixtra®) v dávke 2,5 mg 1-krát denne s.c.¹¹⁻¹⁵.

Kumarínové deriváty, najmä warfarín sú už vyše 50 rokov jediné účinné perorálne antikoagulanty so širokou škálou indikácií klasической trombotopofylaxie, ktoré sa v Severnej Amerike na rozdiel od Európy intenzívne používajú aj v prevencii VTE po veľkých ortopedických operáciách³. K ich hlavným limitáciám patrí úzke terapeutické rozpätie a nepredvídateľný antikoagulačný efekt súvisiaci s vplyvom výživových faktorov, funkciami pečene, liekovými interakciami, ako aj s geneticky podmienenými rozdielmi v citlivosti na warfarín. Tieto faktory môžu zvyšovať riziko krvácania, preto si liečba kumarínmi vyžaduje precízne monitorovanie a adjustáciu dávok^{2,3,4,11,12,32,33}, pri INR 2-3.

NOVŠIE ANTITROMBOTICKÉ LIEKY

Flebotromboembolopofylaxia novšími vénovými antitrombotikami sa opiera o najnovšie poznatky v regulácii angiohemostázy. Cieľom vývoja nových antitrombotík je obísť liminácie a riziká klasických antitrombotík¹⁻⁴. Vďaka technologickému pokroku je dnes možné ovplyvniť takmer každý stupeň angiohemostázy. Ako ideálny cieľ pre zásah nových antitrombotík sa javí najmä faktor IIa a faktor Xa^{17,18}. Nové vénové antitrombotiká by mali spĺňať tieto požiadavky: predvídateľný účinok; vyššiu bezpečnosť, najmä pri dlhotrvajúcom užívaní; nižšie riziko krvácania; perorálnu aplikáciu; jednoduché dávkovanie bez potreby monitorovania, a v konečnom dôsledku by mali znížiť reziduálny výskyt VTE²⁵⁻³³.

Nepriamy parenterálny inhibítor faktora Xa – fondaparinux (Arixtra®) sa v najnovších schémach zaraďuje už do skupiny klasických antitrombotík. Fondaparinux inhibuje faktor Xa prostredníctvom väzby na antitrombín. Vývoj pokračuje biotinylovanou verziou idrabiotaparinux.

Priame parenterálne inhibítory faktora Xa: DX-9065a (vývoj lieku zastavený), otamixaban (XRP0673). Priame perorálne inhibítory

faktora Xa ukazujú, že inhibícia faktora Xa je kritickým miestom antitrombotickej stratégie. Rivaroxaban (Xarelto®) je prvým registrovaným liekom z tejto skupiny, najskôr schválený na prevenciu VTE len pri nahradení bedrového a kolenného kĺbu (1-krát 10 mg tbl.)^{2,13-16}, od 19. 11. 2011 (EMA) aj na liečbu VTE (2-krát 15 mg tbl v trvaní 3 týždňov) a prevenciu recidív VTE (1-krát 20 mg tbl) i na trombotopofylaxiu systémovej artériovej tromboembólie a prevenciu cievnych mozgových príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsieni (1-krát 20 mg tbl denne). Vo vývoji sú ďalej apixaban, razaxaban, betrixaban, edoxaban a ďalšie.

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

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

Priame perorálne inhibítory trombínu: ximelgatran bol prvým orálnym inhibítorom trombínu, hepatotoxicita viedla k jeho stiahnutiu z používania; dabigatran etexilát (Pradaxa®) je reverzibilný orálny priamy inhibítor trombínu druhej generácie, ktorý nevyžaduje monitorovanie. Bol registrovaný v krajinách EÚ začiatkom r. 2008 na prevenciu VTE pri artroplastikách bedrových a kolenných kĺbov (2 cps 110 mg, t.j. 220 mg denne, niekedy 2 cps 75 mg, t.j. 150 mg denne), v súčasnosti i na prevenciu VTE a na prevenciu akútnych tromboembolických cerebrovaskulárnych príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsieni (2 x 150 mg cps, denná dávka 300 mg)^{2,3,20-33}.

Okrem farmakotrombotopofylaxie treba v rámci komplexnej prevencie a liečby VTE vždy používať aj kineziotrombotopofylaxiu a mechanotrombotopofylaxiu^{2,33}. Možno hovoriť o kinezio-mechanofarmako-flebotromboembolopofylaktickej triáde.

Trvanie flebotrombotopofylaxie u pacientov s vnútornými chorobami je v súčasnosti jednou z najdiskutovanejších aktuálnych medicínskych otázok. Výsledky štúdie EXCLAIM²¹ a ďalšie ukázali, že u pacientov s akútnymi vnútornými chorobami spojenými s imobilizáciou protrahovaná trombotopofylaxia LMWH podávaná po 10-dňoch hospitalizácie ešte ďalších 28 (± 4) dní ambulatnou formou vedie k ďalšiemu zníženiu rizika VTE (obdobne ako po chirurgických výkonoch)^{2,8,15,21,30}. Prerušenie trombotopofylaxie u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením po prekonanej VTE, je možné iba vtedy, ak sa malígna choroba nepovažuje za aktívnu².

Napriek tomu, že potreba priaznivé účinky vénovej trombotopofylaxie v rizikových situáciách sú dobre známe, reálny stav v klinickej praxi je stále doteraz neuspokojivý^{2,33}.

ZÁVER

Trojkombinovaná farmakoflebotromboembolopofylaxia spolu s kineziotrombotopofylaxiou a mechanoflebotrombotopofylaxiou je účinná, bezpečná a ekonomicky výhodná a treba urobiť všetko pre to, aby sa v rizikových skupinách pacientov stala rutinným postupom. Neurobenie stratifikácie flebotromboembolického rizika a nevykonanie kombinovanej flebotromboembolopofylaxie u rizikových pacientov, by sa malo považovať za vážnu odbornú chybu. Účinnosť implikuje nielen samotnú život ohrozujúcu vénovú tromboembóliu, ale aj jej komplikácie a následky, vrátane sekundárnej posttrombotickej formy chronickej vénovej choroby dolných končatín („postflebotrombotického syndrómu“) i chronickej tromboembolической pľúcnej hypertenzie.

Fraxiparine®

nadroparin

FRAXIPARINE FORTE®

nadroparin

OVERENÁ¹, ÚČINNÁ² A BEZPEČNÁ³

PROFYLAXIA VTE

LIEČBA VTE



Fraxiparine, Fraxiparine Forte - Skrátená informácia o lieku: Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Glaxo Group Limited, Greenford, Spojené kráľovstvo. **Zloženie:** Fraxiparine: Vápenatá soľ nadroparinu 9500 IU anti-Xa v 1 ml roztoku. Fraxiparine Forte: Vápenatá soľ nadroparinu 19 000 anti-Xa IU v 1 ml roztoku. **Pomocné látky:** zriedená kyselina chlorovodíková alebo roztok hydroxidu vápenatého na úpravu pH (5-7,5), voda na injekciu. **Lieková forma:** injekčný roztok. **Farmakoterapeutická skupina:** Antikoagulans, antitrombotikum. ATC kód: B01AB06. **Indikácie:** Prevencia tromboembolickej choroby: najmä vo všeobecnej chirurgii alebo ortopédii, u vysokorizikových pacientov s internými ochoreniami (pri respiračnom zlyhaní a/alebo respiračnej infekcii a/alebo kardiálnom zlyhaní), ako aj hospitalizovaných na jednotke intenzívnej starostlivosti, liečba tromboembolickej choroby, prevencia zrážania krvi počas hemodialýzy, liečba nestabilnej anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu. **Dávkovanie:** Fraxiparine: *Dospelí:* Prevencia tromboembolickej choroby: všeobecná chirurgia - 0,3 ml subkutánne 2-4 hodiny pred operáciou a potom raz denne najmenej 7 dní; ortopédia - prvá dávka 12 hodín pred operáciou a druhá dávka 12 hodín po skončení operácie podľa telesnej hmotnosti, pokračovať raz denne najmenej 10 dní. V každom prípade je potrebné podávať Fraxiparine počas celého rizikového obdobia, najmenej do prepustenia pacienta do ambulantnej starostlivosti. Liečba tromboembolickej choroby: 2x denne (každých 12 hodín) po dobu 10 dní. Veľkosť dávky sa upravuje podľa telesnej hmotnosti pacienta tak, aby bola cieľová dávka 86 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti. Prevencia zrážania krvi počas hemodialýzy: dávka je individuálna pre každého pacienta, obvykle sa podáva v jednej dávke do arteriálnej linky na začiatku každého cyklu. U pacientov bez zvýšeného rizika krvácania: pod 50 kg 0,3 ml, 50-69 kg 0,4 ml, nad 70 kg 0,6 ml, u pacientov s vyšším rizikom krvácania polovičná dávka. Liečba nestabilnej anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu: podáva sa 2x denne (každých 12 hodín) s kyselinou acetylsalicylovou v dávke do 325 mg denne. Zvyčajná dĺžka liečby je 6 dní. Úvodná dávka sa podáva formou bolusovej intravenózneho injekcie a pokračuje sa subkutánne v dávke 86 IU anti-Xa/kg. *Deti a dospievajúci:* neodporúča sa používať u pacientov mladších ako 18 rokov. Porucha funkcie obličiek: U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 ml/min) nie je potrebné znížiť dávku. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min) je potrebné znížiť dávku nadroparinu o 25 až 33 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) v prevencii tromboembolickej choroby je potrebné znížiť dávku nadroparinu o 25 až 33 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek pri liečbe tromboembolickej choroby, nestabilnej anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu je Fraxiparine kontraindikovaný. Fraxiparine Forte: Liečba tromboembolickej choroby: *Dospelí:* subkutánne raz denne obvyčajne počas 10 dní. Veľkosť dávky sa upravuje podľa telesnej hmotnosti pacienta tak, aby bola cieľová dávka 171 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti. *Deti a dospievajúci:* neodporúča sa používať u pacientov mladších ako 18 rokov. Porucha funkcie obličiek: U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebné znížiť dávku nadroparinu o 25 %. Nadroparin je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. **Spôsob podávania:** Subkutánna injekcia sa obvyčajne podáva do pravej alebo ľavej strany brušnej steny, ale ako alternatívne miesto sa môže použiť stehno. Nie je určený na intramuskulárne podávanie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na nadroparin alebo pomocné látky, anamnéza trombocytopenie počas liečby nadroparinom, aktívne krvácanie alebo vyššie riziko krvácania v súvislosti s koagulačnými poruchami s výnimkou diseminovanej intravaskulárnej koagulácie nevyvolanej heparinom, orgánová lézia s rizikom krvácania (napr. aktívny peptický vred), hemoragická cievná mozgová príhoda, akútna infekčná endokarditída, závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) u pacientov liečených nadroparinom kvôli tromboembolickej chorobe, nestabilnej angine pectoris alebo non-Q infarktu myokardu. Liekovky na viacnásobné použitie obsahujú benzylalkohol a preto sa nesmú používať u detí do 3 rokov. Lokoregionálna anestézia pri elektívnych operačných zákrokoch je kontraindikovaná v prípade terapeutického podávania LMWH. **Osobitné upozornenia:** Vzhľadom na možnosť vzniku trombocytopenie vyvolanej heparinom je počas celej liečby nadroparinom potrebné sledovať počet trombocytov. Opatrnosť pri podávaní nadroparinu je potrebná v nasledujúcich situáciách: zlyhanie pečene, závažná arteriálna hypertenzia, anamnéza vredovej choroby alebo iných orgánových lézií, chorioretinálne cievne poruchy, v období po operáciách mozgu, miechy alebo oka, porucha funkcie obličiek. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje vysušnú prírodnú latexovú gumu, ktorá môže vyvolať alergické reakcie u jedincov citlivých na latex. **Interakcie:** Nadroparin sa musí opatrne podávať pacientom užívajúcim perorálne antikoagulanty, kortikosteroidy a dextrány. Pri profylaxii alebo liečbe venózneho tromboembolickej choroby a pri prevencii zrážania krvi počas dialýzy sa neodporúča súčasne podávať kyseliny acetylsalicylovej, iných salicylátov, nesteroidných antiflogistiká a antiagregancií, pretože môže byť spojené s vyšším rizikom krvácania. Ak nie je možné vyhnúť sa uvedeným kombináciám, pacientov je potrebné pozorne sledovať a robiť príslušné laboratorné vyšetrenia. **Gravidita a laktácia:** Použitie nadroparinu počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak prínos liečby je vyšší ako jej možné riziká. Použitie nadroparinu počas dojčenia sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** *velmi časté:* prejavy krvácania na rôznych miestach (vrátane prípadov spinálneho hematómu), malý hematóm v mieste vpichu, niekedy tuhé uzliny, ktoré obvyčajne vymiznú po niekoľkých dňoch; *časté:* zvýšenie transamináz, obvyčajne prechodné, reakcia v mieste vpichu; *zriedkavé:* trombocytopenia, trombocytóza, vyrážka, urtikária, erytém, pruritus, kalcinóza v mieste vpichu; *velmi zriedkavé:* eozinofília, reverzibilná po ukončení liečby, reakcie z precitlivosťou (vrátane angioedému a kožných reakcií), anafylaktoidná reakcia, reverzibilná hyperkaliémia v dôsledku útlmu tvorby aldosterónu, priapizmus, nekroza kože, zvyčajne sa vyskytuje v mieste vpichu. **Balenie:** Fraxiparine: s obsahom 2 alebo 10 naplnených striekačiek: 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml bez stupnice, 0,6 ml, 0,8 ml, 1,0 ml so stupnicou. Fraxiparine Forte: s obsahom 2 alebo 10 naplnených striekačiek: 0,6 ml, 0,8 ml, 1,0 ml. **Uchovávanie:** pri teplote do 25° C. Neuchovávať v mrazničke ani v chladničke, pretože studené injekcie môžu byť bolestivé. **Výdaj lieku** je viazaný na lekársky predpis. Dátum poslednej revízie textu: 06/2011. **Pred predpisovaním sa oboznámte s úplnou informáciou o lieku. Podrobnejšie informácie dostupné na požiadanie:** GlaxoSmithKline Slovakia, s. r. o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava 2, tel.: 02/4826 1111, fax: 02/4826 1110, www.gsk.sk

Literatúra

1. SPC Fraxiparine. SPC Fraxiparine Forte; 2. Smernice ACCP 2008 (American College of Chest Physicians); 3. Koopman MW *et al.* Treatment of VTE with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous LMWH administered at home. New England Journal of Medicine 1996; 334(11): 682-687.



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.; Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava 2, Tel.: 02 / 4826 1111, fax: 02 / 4826 1110
www.gsk.sk; www.mediforum.sk



LITERATÚRA

- Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby. 2. rozšírené a doplnené vyd. Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK. Bratislava. 2001: 268. ISBN 80-223-1608-3.
- Gavorník P, Gašpar L, Dukát A. Kombinovaná kineziotromboemboloprofylaxia, mechano-flebotromboemboloprofylaxia a farmako-flebotromboemboloprofylaxia vénovej tromboembólie v internej medicíne. *Vnitr Lék* 2012; 58(11):851-855
- MacLean S, Mulla S, Akl E et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e1S-e801S.
- Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25 (2): 101-161.
- Žuffa M. Paraneoplastický tromboembolický syndróm ako prvý príznak zhubného ochorenia. *Vnitr Lék* 2010; 56 (1): 49-52.
- Procházka M, Procházková J, Slavík L. Antitrombotická terapia v gravidite. *Vnitr Lék* 2010; 56 (2): 130-137.
- Ludka O, Špinar J, Musil V. et al. Perorální hormonální antikoncepce a riziko vzniku žilního tromboembolizmu. *Vnitr Lék* 2010; 56 (5): 370-375.
- Turpie AG. Extended duration of thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: optimizing therapy? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (1): 5-11.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus J et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94 (4): 750-759.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144 (3): 165-171.
- Gavorník P. Flebotromboprofylaxia v klinickej praxi. *Kardiológia/ Cardiology* 2010; 19 (2): 98-102.
- Gavorník P. Arteriortromboprofylaxia v klinickej praxi. *Kardiológia/ Cardiology* 2010; 19 (4): 293-299.
- Welzel D., Hull R., Fareed J. Prophylaxis of venous thromboembolism: low molecular weight heparin compared to the selective anticoagulants rivaroxaban, dabigatran and fondaparinux. *Int Angiol* 2011; 30 (3): 199-211.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. for ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *Br Med J* 2006; 332 (7537): 325-329.
- Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thromb* 2011; 31 (4): 407-416.
- Remková A. Prevencia vénovej tromboembólie v internej medicíne, v chirurgických disciplínach (vo všeobecnej chirurgii a pri operačných výkonoch v ortopédii) a v gravidite. *Kardiol prax* 2011; 9 (4): 164-172.
- Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 60-64.
- Weitz JI. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 65-67.
- Grüne S, Orlik J, Von Korn H. Clinical signs in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Int Angiol* 2011; 30 (1): 64-70.
- Kakkos SK, Caprini JA., Geroulakos G. Can combined (mechanical and pharmacological) modalities prevent fatal VTE? *Int Angiol* 2011; 30 (2): 115-122.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153 (1): 8-18.
- Gavorník P. Cestovná trombóza a varixy. *Interní Med.* 2008; 10 (5): 219-223.
- Gavorník P. Kompresívna terapia v prevencii a liečbe chorôb vénového a lymfového cievneho systému dolných končatín. *Gen angiol* 2002; 2 (2): 83-87.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29 (18): 2276-2315. doi:10.1093/eurheartj/ehn310
- Vaughan-Shaw PG, Cannon C. Venous thromboembolism prevention in medical patients: a framework for improving practice. *Phlebology* 2011; 26 (2): 62-68.
- Knepper J, Ramacciotti E, Wakefield TW. Novel anticoagulants: a discussion of clinical use in the treatment and prevention of venous thromboembolism. *Phlebology* 2011; 26 (1): 3-7.
- Becattini C, Lignani A, Masotti L et al. D-Dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thromb* 2012; 33 (1): 48-57.
- Dasari TW, Pappy R, Henneby TA. Pharmacomechanical Thrombolysis of Acute and Chronic Symptomatic Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review of Literature. *Angiology* 2012; 63 (2): 138-145.
- Kei A, Florentin M, Elisaf MS et al. Anticoagulant drugs: what is new? *Int Angiol* 2011; 30 (4): 299-320.
- Jezovnik MK, Poredos P. Factors influencing the recanalisation rate of deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2012; 31 (2): 169-175.
- Harenberg J, Kalodiki E, Walenga J. M. Ensuring safety of biosimilar low-molecular-weight heparins: a consensus statement of the International Union of Angiology. *Int Angiol* 2012; 31 (2):101-104.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. Joint ESC Guidelines. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635-1701, doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- Gavorník P. Kombinovaná flebotromboemboloprofylaxia (prevencia vénovej tromboembólie) v lekárskej klinickej praxi. *Medikom®* 2012; 2(1): 18-21.

LEVODOPA V TERAPII PARKINSONOVEJ CHOROBY

MUDr. Michal Minár, Doc.MUDr. Peter Valkovič, PhD.

II. Neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

Parkinsonova choroba (PCh) patrí medzi neurodegeneratívne ochorenia a je spôsobená predčasným zánikom neurónov prevažne v substantia nigra. To vedie k nedostatku najmä dopamínu v okruhoch bazálnych ganglií, čo sa navonok najvýraznejšie prejavuje práve motorickými symptómami - tremorom, hypokinézou, rigiditou a poruchou postoja a chôdze. Nakoľko zatiaľ neexistujú relevantné dôkazy o preparátoch s neuroprotektívnym, a teda progresiu spomaľujúcim účinkom, v terapii PCh sa môžeme zatiaľ spoliehať len na symptomatickú liečbu. Jej úlohou je zvýšenie dopamínovej aktivity. Dopamín samotný neprechádza hematoencefalickou (HE) bariérou, ale jeho prekursor – levodioxifylalanín (L-DOPA, levodopa) – je ňou podobne ako iné aminokyseliny aktívne transportovaný¹.

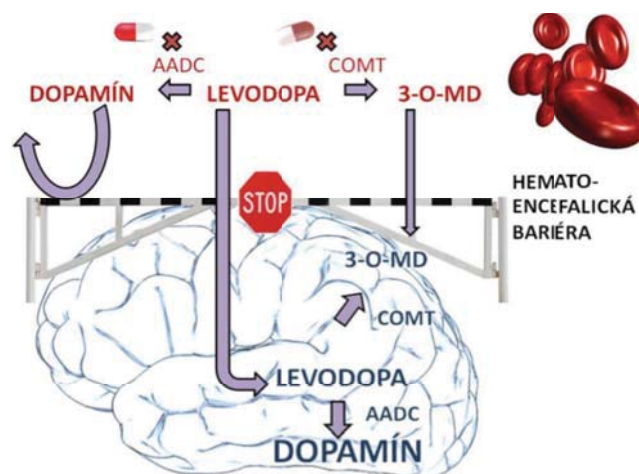
HISTÓRIA

V 50-tych rokoch minulého storočia švédsky lekár Arvid Carlsson pozoroval terapeutický efekt levodopy u králikov, u ktorých bol rezepínom vyvolaný parkinsonský syndróm. Práve L-DOPA bola vyskúšaná v liečbe pacientov s PCh - s dobrým účinkom na motoriku, ale s výraznými nežiaducimi účinkami. George Cotzias o desaťročie neskôr prišiel na to, že postupná titrácia perorálne podávanie levodopy od najnižších dávok viedla k zlepšeniu tolerancie liečby. Avšak stále len malé množstvo levodopy sa dostalo k cieľovým štruktúram CNS. Väčšia časť bola enzymaticky premenená na dopamín už na periférii dekarboxylázou aromatických aminokyselín (AADC). Ďalším pokrokom v terapii bol teda objav inhibítorov AADC, čo umožnilo markantne znížiť dávku levodopy bez obmedzenia symptomatického efektu. Neskôr boli vyvinuté viaceré levodopové preparáty - s riadeným uvoľňovaním, s inhibítormi katechol-O-metyltransferázy (COMT) či L-DOPA na priame jejunálne podávanie. Ak by sme chceli v histórii zísť oveľa ďalej, dôkaz o účinnosti levodopy siaha až do staroveku. Indickí lekári liečili ochorenie podobné parkinsonizmu semenami rastliny *Mucuna pruriens*, ktoré obsahujú až 1,5% čistej L-DOPY².

FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Levodopa sa po perorálnom príjme pomerne rýchlo a vo veľkej miere vstrebáva v jejune. Transportuje sa aktívne spolu s inými aminokyselinami, preto tuhá strava bohatá na proteíny môže spomaľovať alebo obmedzovať resorpciu liečiva - na to je dôležité pacientov upozorniť. U preparátov s bezprostredným uvoľňovaním sa maximálna plazmatická koncentrácia dosahuje za 30 až 120 minút a počas eliminácie je 60 až 90 minút. Ako už bolo spomenuté, AADC inhibítory blokujú premenu L-DOPY na dopamín na periférii, a tým zvyšujú jeho dostupnosť do CNS. V praxi používané inhibítory dekarboxylázy - karbidopa a benserazid - neprechádzajú HE bariérou. Nechávajú tak všetku levodopu v mozgu dostupnú AADC v dopamínových neurónoch, kde sa premieňa na nevyhnutný dopamín. Ak sa k inhibítorm AADC pridajú aj COMT inhibítory, dosiahne sa ešte vyrovnanjšia hladina levodopy. Tieto preparáty - konkrétne tolkapon a entakapon - inhibujú nechcenú premenu levodopy na 3-O-metyldopu, čo opäť zvýši dostupnosť L-DOPY v mozgu (Obr.1) Podľa recentných in vitro, in vivo aj klinických štúdií levodopa v po-

Obr.1 Farmakokinetika levodopy v organizme a miesta účinku inhibítorov enzýmov, ktoré ju degradujú pred vstupom do mozgu



AADC – dekarboxyláza aromatických aminokyselín, COMT – katechol-O-metyltransferáza, 3-O-MD – 3-O-metyldopa

užívaných dávkach nie je neurotoxická a neurýchluje neurodegeneráciu. To, že v pokročilých štádiách spôsobuje objavenie sa motorických fluktuácií (pozri nižšie), je spôsobené len spôsobom jej podávania. V súčasnej dobe existuje viac spôsobov, ako tento dlhodobý nepriaznivý efekt terapeuticky zvládnuť. Čo sa týka akútnych nežiaducich účinkov v spojitosti s užitím levodopy, medzi najčastejšie patria gastrointestinálne (nauzea, vracanie) a kardiálne (hlavne ortostatická hypotenzia). Tieto sú spôsobené práve tým dopamínom, ktorý vzniká na periférii premenou levodopy enzýmom AADC. Preto je vhodná - v úvode liečby akýmkoľvek pre pacienta novým dopamínovým preparátom - aspoň dočasná komedikácia antagonistom dopamínových receptorov, ktorý neprechádza HE bariérou - domperidónom.

PRAKTICKÉ VYUŽITIE

Na základe posledných poznatkov a skúseností v terapii Parkinsonovej choroby, každý pacient niekedy v priebehu ochorenia bude určite liečený levodopou (Tab.1). Zjednodušene možno povedať,

**Tab.1** Prehľad najpoužívanějších liečiv s obsahom L-dopy a/alebo inhibítora katechol-O-metyl transferázy dostupných v SR

Dopamínerné liečivá	Vlastnosti
L-DOPA + karbidopa/benserazid	ľahko rozpustné rýchlo pôsobiace jednoduché dávkovanie najefektívnejšie antiparkinsoniká
L-DOPA + karbidopa + entakapon tolkapon/entakapon	účinnnejšie v skorších štádiách stabilnejšia kontrola symptómov stabilnejšia kontrola symptómov zmenenie motorických fluktuácií
Levodopový intestinálny gél	výrazné fluktuácie a dyskínezy refraktérne na perorálne antiaparkinsoniká kontinuálne podávaná levodopa

že symptomatickú dopamínernú liečbu PCh možno začať monoterapiou agonistom dopamínových receptorov (skôr mladší pacienti bez kognitívnej poruchy), alebo levodopou (pacienti po 70-tke, resp. s kognitívnym deficitom a/alebo komorbiditami). Podľa všeobecne platných odporúčaní sú pre skoršie štádiá vyžadujúce dopamínernú terapiu levodopou najvhodnejšie preparáty v kombinácii s inhibítormi AADC súčasne s COMT inhibítormi. To zabezpečí pomerne stabilnú dodávku účinnej látky, ako aj relatívne kontinuálnu stimuláciu dopamínových receptorov v CNS. Existujú aj preparáty so stabilnou „zmesou“ levodopy, karbidopy a entakaponu, ktoré v dávkovaní 3 až 4-krát denne efektívne zlepšujú stav hybnosti pacienta s parkinsonizmom. Niekedy sa toto pomerne dlhé stabilné obdobie označuje ako medové týždne („honeymoon“).

Aj napriek úspešnej symptomatickej liečbe pri Parkinsonovej chorobe proces degenerácie dopamínerných neurónov pokračuje. A práve pulzatilná stimulácia závislá na dávke L-DOPY a jej dostupnosti do okruhov bazálnych ganglií vedie k rozvoju motorických komplikácií liečby levodopou. Medzi ne patria fluktuácie stavu hybnosti (striedanie „ON“ a „OFF“ stavov) a dyskínezy, hlavne na vrchole dávky lieku (peak dose). Toto kolísanie vyžaduje častejšiu modifikáciu liečby – úpravu dávky aj frekvencie užívania dopamínerných preparátov, skôr sa preferujú rozpustnejšie formy tabliet (kombinácia levodopa + AADC) pre hypomotilitu tráviaceho traktu. Užívanie levodopy viac ako 6-krát denne nie je veľmi výhodné, nakoľko už výraznejšie koliduje s príjmom potravy, a tak negatívne ovplyvňuje aj stabilnejšiu plazmatickú hladinu liečiva. K solubilnej levodope môžeme pridať COMT inhibítormi – tolkapon s užívaním 3-krát denne alebo entakapon, ktorý sa užíva s každou dávkou L-DOPY. Stále máme možnosť pridať k liečbe agonistu dopamínových receptorov či amantadín, u starších pacientov však musíme dávať pozor na neuropsychiatrické nežiaduce účinky.

Preparáty s riadeným (pomalým) uvoľňovaním L-DOPY (v kombinácii s AADC) nespĺnili očakávania. Ich špecifická forma zabezpečuje, že postupne uvoľňujú zo žalúdka účinnú látku do tenkého čreva. Ale pre nevyspytateľnú farmakokinetiku, ovplyvnenú okrem iného aj príjmom potravy, sa na zvládnutie motorických fluktuácií počas dňa nepoužívajú. Na druhej strane sú však výborne účinné ako posledná večerná dávka, ktorá udrží stabilnú (hoci nízku) nočnú plazmatickú hladinu levodopy, a tým zmierni „OFF“ stav počas noci a pozitívne ovplyvní tiež rannú akinézu (stav „nehybnosti“). V pokročilých štádiách pri výrazných fluktuáciách sú aj stavy ran-

nej akinézy výraznejšie a pacientmi veľmi zle tolerované. V tomto prípade sú ideálne dobre rozpustné prípravky levodopy s karbidopou/benserazidom. Rozpúšťajú sa už v ústnej dutine, dajú sa podávať aj do gastrickej sondy (pri veľmi pokročilej PCh alebo u pacientov v ťažkom stave) a rovnako sa dajú rozpustiť v malom množstve vody a vypiť. Bola dokázaná výborná účinnosť práve tejto rozpustnej formy u pacientov s ťažkými rannými akinézami, keď podanie približne 30 minút pred plánovaným vstávaním výrazne zjednoduší začatie denných aktivít³.

U pacientov s výraznými fluktuáciami stavu, u ktorých sa vyčerpali bežné formy terapie kombináciou perorálnych antiparkinsoník a ktorí nie sú vhodní na neurochirurgické riešenie, existuje aj na Slovensku možnosť kontinuálneho podávania levodopy. Koncentrovaný gél s obsahom až 2 g L-DOPY (a 0,5 g karbidopy) je cez perkutánnu endoskopickú gastrostómiu (PEG) aplikovaný pomocou prenosnej pumpy priamo do jejuna, čo je miesto najlepšej absorpcie účinnej látky. Táto metóda vedie k výraznému zlepšeniu motoriky, vymiznutiu fluktuácií a dyskínez, a k redukcii perorálnych antiparkinsoník^{4,5}.

ZÁVER

Všetky vyššie uvedené informácie nasvedčujú tomu, že levodopa zostáva najúčinnnejším antiparkinsonikom a zlatým štandardom v liečbe PCh. Moderné vedecké poznatky prinášajú do klinickej praxe také spôsoby jej podávania, aby bola dosiahnutá čo najstabilnejšia stimulácia dopamínerných receptorov, z čoho rezultuje dobrá kompenzácia pacientovho stavu.

LITERATÚRA

1. Valkovič P.: Súčasný pohľad na Parkinsonovu chorobu. *Via pract.*, 2006, roč. 3 (5): 256–261
2. Benetin J, Valkovič P.: Parkinsonova choroba. Herba 2009
3. Csoti I, Fornadi F.: Investigation on the solubility of a Levodopa/Carbidopa tablet – Overcome early morning Akinesia more rapidly. *Neuronews*, 2011: 1-4
4. Oertel WH et al.: Early (uncomplicated) Parkinson's disease, *European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition*. Blackwell Publishing Ltd. 2011
5. Oertel WH et al.: Late (complicated) Parkinson's disease, *European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition*. Blackwell Publishing Ltd. 2011

Rozhodujúci krok v liečbe parkinsonizmu

levodopa je základný liek v liečbe Parkinsonovej choroby



isicom[®] 100 mg

- vhodný na rýchle začatie liečby

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

isicom[®] 250 mg

- vhodný pre vyššie dávky a dlhodobé používanie

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

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



isicom[®]

easy go



Informácie: DESITIN Pharma, s.r.o.
Trojičné nám. 13, 821 06 Bratislava
desitin@desitin.sk, www.desitin.sk

Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku:

Názov lieku: isicom 100 mg, isicom 250 mg. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:** 1 tableta isicom 100 mg obsahuje 100 mg levodopum [levodopa] a 26,99 mg carbidopum monohydricum [zodpovedá 25 mg karbidopy]. 1 tableta isicom 250 mg obsahuje 250 mg levodopum [levodopa] a 26,99 mg carbidopum monohydricum [zodpovedá 25 mg karbidopy]. **Lieková forma:** Tablety. **Terapeutické indikácie:** Parkinsonský syndróm, Parkinsonova choroba. **Upozornenie:** Liek nie je indikovaný pri medikamentózne indukovaných parkinsonských syndródoch. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Vyššia dávka a počet jednotlivých dávok je v každom prípade individuálna. Pre dospelých platí nasledujúce dávkovacie odporúčanie: **Dávkovanie isicom 250 mg:** V prípade doteraz neliečených pacientov, liečbu treba začať podaním 125-250 mg levodopy/12,5-25 mg karbidopy denne (maximálne 1/4 tablety v jednotlivých dávkach). S dávkou je možné stúpať o 125 mg levodopy/12,5 mg karbidopy denne, alebo obdeň (pokiaľ je možné, nie viac než 1/2 tablety v jednotlivých dávkach). **Dávkovanie isicom 100 mg:** U neliečených pacientov liečbu treba začať podaním 50-150 mg levodopy/12,5-37,5 mg karbidopy [t.j. 1/4 tablety denne]. Dávku je možné zvyšovať o 50-100 mg levodopy/12,5-25 mg karbidopy každý 3. až 7. deň, na 1/2 až 1 tabletu denne. Denná dávka sa delí na 3-7 jednotlivých dávok. Obvyklá stredná dávka je 4-5 tablety, spravidla sa neodporúča prekročovať dávku 7 tablety za deň. Je možné zväziť i vyrovnanie možného dopaminového deficitu napr. pridaním agonistov dopamínu. **Kontraindikácie:** medikamentózne indukované parkinsonské syndrómy, precitlivosť na niektorú zo zložiek prípravku (pozri zloženie), ťažké psychózy, ťarchavosť a dojčenie. **Vzhľadom na to, že nie sú dostatočné klinické skúsenosti s podávaním lieku osobám mladším ako 18 rokov, nemôže sa liek podávať mladistvým do 18 rokov.** Výrazná hyperfunkcia štítnej žľazy, poruchy srdcového rytmu so zvýšenou frekvenciou (tachykardia), hormóny produkujúci tumor nadobličiek (feochromocytóm), závažné kardiálne, hepatálne, renálne a bronchiálne poruchy, ťažký organický psychosyndróm, poruchy krvotvorného systému, kožné nádory (hlavne melanóm a kožné zmeny s podozrením na melanóm), neliečený glaukóm úzkeho uhla. **Nežiaduce účinky:** Často sa môžu vyskytnúť: zažívacie ťažkosti ako nevoľnosť, vracanie, hnačky, zápcha a nechutenstvo s úbytkom hmotnosti, hlavne na začiatku liečby. Ďalej psychické ťažkosti ako nepokoj, úzkosť spojená s poruchami spánku, zmeny dynamogenie, zvýšenie agresivity až poruchy vnímania a myslenia (bludné myšlienky), depresívne rozladky (náhle, krátkodobé zmeny nálady) alebo hypomanická nálada, hlavne pri dlhodobšej liečbe alebo v pokročilejších štádiách ochorenia. S predĺžujúcou sa dobou liečby narastá možnosť výskytu motorických porúch (hyperkinéz s choreatickým a dystonickým charakterom) a myoklonie tvárového svalstva. Súbežne s tým sa môžu prejavovať aj náhle vypadkové fenomény (off-phenomen), obvykle spojené s klesajúcou koncentráciou levodopy v plazme a neskôr i nesystematické kolísanie pohybových schopností (on-off-phenomen). Príležitostne sa môžu vyskytnúť: pocit omámenosti, rozmazané videnie, únavnosť a kovová chuť, prípadne poruchy obehové (hypotonická ortostatická dysregulácia), poruchy srdcového rytmu, búšenie srdca a návaly tepla. Zriedka bývajúc pozorované: krvácanie do zažívacieho traktu, duodenálne vredy, hypertenzia, zápaly žíl, bolesti na hrudníku, sťažené dýchanie, parestézie, krče, leukopénia, trombocytopénia, agranulocytóza a hemolytické i nehemolytické anémie. Udávané sú tiež i zmeny laboratorných parametrov, napr. alkalické fosfatázy, AST, ALT, LDH, bilirubínu, zmenené hodnoty kyseliny močovej a močoviny. Bolo opísané zníženie hemoglobínu a hematokritu, zvýšenie glukózy v sére, zmeny počtu leukocytov, rovnako výskyt krvi a baktérií v moči. Vzácné sa môže objaviť tras rúk (flapping tremor). Celkom ojedinele sa vyskytli kožné zmeny typu sklerodermie. Levodopa je spojená so somnolenciou a veľmi zriedkavo s nadmernou spavosťou počas dňa a epizodami náhleho upadnutia do spánku. Ďalšie nežiaduce účinky, hlásené pri podávaní levodopy, ktoré sa môžu vyskytnúť aj pri podávaní lieku isicom, pozri SPC lieku. **Držiteľ registračného rozhodnutia:** DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, Nemecko. **Registračné číslo:** isicom 250 mg: 27/155/91-C/S, isicom 100 mg: 27/0757/95-S. **Dátum revízie textu:** 06/2008. **Dátum prípravy:** 07/2011, pre viac informácií pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.**

NOVŠIE POZNATKY V LIEČBE ANKYLOZUJÚCEJ SPONDYLITÍDY

MUDr. Martin Žlnay, MUDr. Daniel Žlnay, PhD.

Národný ústav reumatických chorôb Piešťany

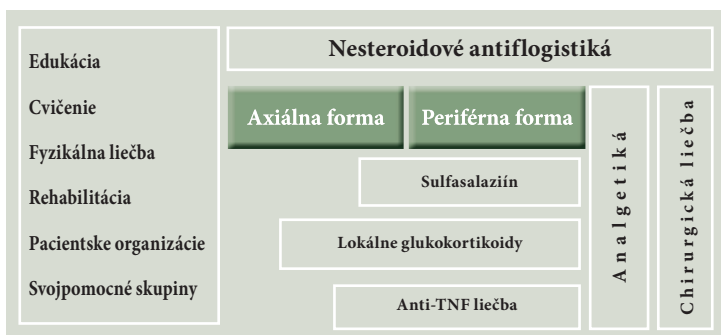
Ankylozujúca spondylitída (AS), v našich krajinách tiež známa ako Bechterevova choroba, je chronické zápalové reumatické ochorenie neznámej príčiny, ktoré primárne postihuje axiálny skelet. Fakultatívne, asi u 20 – 40 % pacientov, môžu byť zápalom zasiahnuté aj kĺby končatín, najčastejšie bedrové zhyby, ramená, kolená a členky; niektorí pacienti môžu trpieť zápalom šliach alebo rôznymi mimokĺbovými príznakmi (postihnutie očí, kože, gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu i srdca). Ochorenie sa spravidla začína pozvoľnými bolesťami v dolnej časti chrbta v dôsledku sakroiliitídy. Postupom času ťažkosti progredujú aj na vyššie úseky chrbtice, ktorá sa v dôsledku chronického zápalu stáva nepohyblivou, vyvíja sa typická kyfotická deformita chrbtice, pri ktorej sa predsúva hlava a zaobljuje chrbát.

Presný výskyt AS vo svete nie je známy. Podľa rôznych epidemiologických štúdií prevalencia axiálnej spondyloartritídy (SpA), ako celej skupiny, ktorej je AS hlavným predstaviteľom, kolíše v kaukazskej populácii Európy od 0,3 % vo Francúzsku až po 1,7 % v Nemecku, pričom výskyt vlastnej AS v rámci tejto skupiny je samozrejme menší. Rozdiely vo výskyte AS závisia od geografickej polohy a výskytu génu HLA-B27 v populácii. AS sa 3-krát častejšie vyskytuje u mužov ako u žien, spravidla začína v mladom veku, najčastejšie medzi 20. až 35. rokom života, po štyridsiatke ochorenie prakticky nevzniká. Svojou frekvenciou sa blíži výskytu reumatoidnej artritídy (RA), pričom má podobný vplyv na nespôsobilosť a zhoršenie kvality života pacientov.

LIEČBA ANKYLOZUJÚCEJ SPONDYLITÍDY

Pracovná skupina *The Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) v spolupráci s európskou ligou proti reumatizmu (EULAR) vytvorila odporúčania na liečbu AS (Obr.č.1). Primárnym cieľom liečby AS je snaha zabezpečiť dlhodobé zlepšenie kvality života pacientov, a to najmä potlačením celkového zápalu v tele, zlepšením pohyblivosti chrbtice a spomalením jej štrukturálneho poškodenia. Optimálna liečba AS pozostáva z nefarmakologických a farmakologických liečebných postupov. Mala by vychádzať zo spoločného rozhodnutia medzi pacientom a lekárom. Pre komplexnosť samotného ochorenia s rôznymi klinickými manifestáciami zvyčajne vyžaduje multidisciplinárny prístup koordinovaný reumatológom.

Obrázok č. 1 ASAS/EULAR odporúčania na liečbu ankylozujúcej spondylitídy (upravené podľa Zochling, 2006 a Braun, 2011)



REHABILITÁCIA

Základom nefarmakologickej liečby je správna edukácia pacienta a jeho motivovanie k pravidelnému cvičeniu. Rehabilitácia je nutná na zlepšenie pohyblivosti chrbtice a udržanie jej správnej funkcie, pomáha predchádzať vývoju alebo zhoršovaniu deformity chrbtice. Pacienti s AS by

mali doma pravidelne cvičiť, ako účinnejšia forma rehabilitácie sa odporúča komplexná kúpeľná starostlivosť alebo rehabilitácia v špecializovaných ústavoch zameraných na liečbu zápalových reumatických ochorení.

NESTEROIDOVÉ ANTIFLOGISTIKÁ

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) sa považujú za zlatý štandard liečby pacientov s AS. Na rozdiel od prostých analgetík, majú okrem analgetických aj protizápalové účinky, ktoré sa využívajú k potlačeniu chronického zápalu v oblasti chrbtice, periférnych kĺbov a úponov. Priaznivý účinok NSA sa pozoruje až u 77 % pacientov s AS, kým pacienti s čistou mechanickou bolesťou chrbta majú dobrú odozvu na tieto lieky len v 15 % prípadov. U väčšiny pacientov s AS liečba NSA vedie do 2 – 4 týždňov k rýchlej úľave od bolesti, k zmierneniu rannej stuhnutosti a do istej miery aj s tým súvisiacemu zlepšeniu fyzickej funkcie.

V súčasnej dobe sa pre liečbu AS využívajú prevažne deriváty kyseliny fenylacetovej (diklofenak, aceklofenak), deriváty kyseliny propiónovej (ibuprofén, naproxén a ketoprofén) a oxikamy (meloxicam). COX-2 inhibítory sú rovnako účinné ako neselektívne NSA, čo potvrdila klinická štúdia, v ktorej sa porovnával účinok celecoxibu a ketoprofénu a nezistil sa významný rozdiel medzi ich účinnosťou.

Dávkovanie NSA by sa malo prispôbiť klinickým symptómom ochorenia a tiež biologickému polčasnému rozpadu samotných liekov. Za normálnych okolností účinok lieku by mal pokryť nočné bolesti pacienta a tiež rannú stuhnutosť, hoci v mnohých prípadoch je možné podávať liek s 24-hodinovou účinnosťou, ak sú okrem typických zápalových bolesti prítomné aj mechanické ťažkosti z deformity chrbtice.

V ostatnej dobe sa ukazuje, že pri kontinuálnom užívaní NSA sa môže spomaliť štrukturálna progresia AS, a to najmä u pacientov s vyššími hodnotami FW a CRP. V dvojročnej klinickej štúdií s celecoxibom sa u 215 pacientov s AS dokázalo spomalenie rádiologickej progresie v skupine pacientov s kontinuálnym podávaním NSA v 45 % prípadov, pre porovnanie v skupine pacientov s intermitentným podávaním, teda len pri bolestiach, došlo k spomaleniu rádiologickej progresie len v 22 %. Doposiaľ nie



je známy presný mechanizmus, ako môžu NSA spomaliť vývoj osifikačných zmien na chrčtici; či supresiu chronického zápalu, alebo priamou inhibíciu aktivity osteoblastov cez supresiu prostaglandínov.

Na druhej strane sa však vyskytujú obavy z nežiaducich účinkov pri ich dlhodobom užívaní. U každého pacienta sa má pred zahájením liečby NSA vyhodnotiť riziko možných gastrointestinálnych, kardiovaskulárnych i renálnych nežiaducich účinkov. Počas samotnej liečby sa má prísne monitorovať potenciálna toxicita NSA. V prípade rizikových faktorov pre NSA gastropatiu by sa mal použiť efektívny gastroprotektívny prístup, napr. kombinácia neselektívneho NSA s inhibítorom protónovej pumpy, alebo použitie selektívnych COX-2 inhibítorov, u najrizikovejších pacientov aj v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Koxiby sú však kontraindikované u pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami, najmä behovou nedostatočnosťou a nestabilnou hypertenziou.

ANALGETIKÁ

Analgetiká, ako paracetamol a slabé opioidy sa môžu používať u pacientov s AS ako doplnková symptomatická liečba, najmä v prípadoch, ak maximálne odporúčaná liečba s NSA je nedostatočná, kontraindikovaná, alebo zle tolerovaná.

CHOROBU MODIFIKUJÚCE LIEKY (DMARDS)

Na rozdiel od reumatoidnej artritídy sa u pacientov s AS nepotvrdila účinnosť tzv. choroby modifikujúcich liekov pri redukcii zápalovej aktivity a spomalení štrukturálneho poškodenia. Methorexát, sulfasalazín, azathioprin i leflunomid nedokázali znížiť zápalovú aktivitu ochorenia u pacientov s axiálnou formou AS. V prípade periférnej formy ochorenia, pri ktorej sa vyskytuje artritída kĺbov končatín, prípadne entezitída, uveitída alebo zápalové črevné postihnutie, sa okrem NSA môže použiť sulfasalazín v dostatočne vysokej dávke 2–3 g/deň, pri ktorej má najlepšie výsledky z klinických štúdií.

GLUKOKORTIKOIDY

Pre pravidelnú systémovú aplikáciu glukokortikoidov chýbajú kontrolované štúdie, ktoré by potvrdili ich účinnosť pri AS. V prípade periférnej formy ochorenia možno využiť ich lokálnu aplikáciu formou intra-artikulárnych instilácií s popisovanou dobrou účinnosťou.

BIOLOGICKÁ LIEČBA

Biologická liečba predstavuje významný pokrok v terapii ankylozujúcej spondylitídy. Jej uplatnenie u pacientov s AS umožnilo dôkladnejšie pochopenie patogenézy samotného ochorenia. Podobne ako pri iných zápalových reumatických ochoreniach aj v patogenéze AS zohrávajú dôležitú úlohu imunopatologické deje – prezentácia antigénu pomocou antigén prezentujúcich buniek, aktivácia makrofágov, T- i B- lymfocytov a expresia rôznych prozápalových cytokínov. U pacientov s AS sa v bioptických vzorkách zo sakroiliakálnych kĺbov, v synoviálnej tekutine a v periférnej krvi našla zvýšená prítomnosť prozápalových cytokínov, najmä faktora nekrotizujúceho tumory (TNF- α) a interleukínu 6 (IL-6). Nerovnováha medzi prozápalovými a protizápalovými cytokínmi spúšťa a udržuje chronický zápalový proces. Pri zvýšených hladinách TNF- α ich prirodzené solubilné receptory nie sú schopné neutralizovať prozápalovú aktivitu, TNF- α sa tak viaže na receptory rôznych buniek a spúšťa kaskádu zápalových dejov s následnou deštrukciou tkanív. Keďže TNF- α zohráva dôležitú úlohu v imunopatogenéze AS, cieľená liečba proti tomuto cytokínu je u pacientov s týmto ochorením odôvodnená.

ANTI-TNF TERAPIA

Liečba AS pomocou inhibítorov TNF- α predstavuje najúčinnnejšiu formu jej terapie, ktorú potvrdili početné klinické štúdie a údaje z viacerých registrov biologickej liečby. V súčasnej dobe máme k dispozícii pre pacientov s AS štyri TNF- α inhibítory (tab. č.1)

Infliximab – je monoklonová chimérická protilátka, ktorá má na Fc frag-

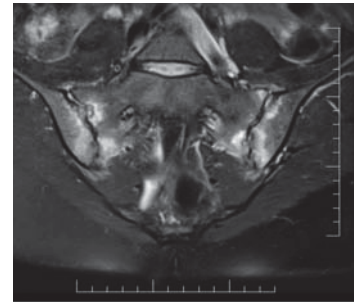
Rtg. obraz sakroiliitídy III.st. obojstranne

prítomná obojstranne zvýšená kostná sklerotizácia, erozívne zmeny a zúženia artikulárnej štrbiny sakroiliakálnych kĺbov



MRI obraz akútnej sakroiliitídy

v T2_{tse}-fs sekvencii prítomný hyperintenzívny signál v okolí oboch sakroiliakálnych kĺbov zo strany os ilium a os sacrum, prítomné drobné erozívne zmeny a v kraniálnych častiach aj ľahko zvýšená sklerotizácia artikulárnych plôch sakroiliakálnych kĺbov



mente IgG1 naviazaný myšací Fab fragment. Odporúčané dávkovanie u pacientov s AS je 5 mg/kg hmotnosti v intervale 0, 2, 6 a každých 6-8 týždňov v pomalej intravenózne inzulínii. Etanercept – je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora naviazaného na Fc fragment IgG1. Podáva sa v dávke 25 mg 2-krát týždenne alebo 50 mg raz týždenne formou subkutánnych injekcií. Adalimumab – je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1, ktorá neobsahuje myšacie bielkoviny, čím sa výrazne znižuje jeho imunogenicitu a zvyšuje bezpečnosť liečby. Podáva sa v dávke 40 mg raz za 2 týždne formou subkutánnych injekcií. Golimumab – je v súčasnosti zatiaľ posledným registrovaným TNF- α inhibítorom pre liečbu AS. Ide o humánnu monoklonovú protilátku triedy IgG1k ktorá špecificky viaže solubilnú i transmembránovo viazanú formu TNF- α a aplikuje sa v dávke 50 mg raz mesačne formou subkutánnych injekcií. Inhibítory TNF- α priaznivo ovplyvňujú axiálne, periférne i entezopatické prejavy AS. Výrazný protizápalový účinok anti-TNF liečby sa prejaví významným poklesom reaktantov akútneho zápalu a tiež výrazným znížením intenzity zápalu v oblasti sakroiliakálnych kĺbov a chrčtice, ako bolo preukázané použitím magnetickej rezonancie. Priaznivo pôsobí na zlepšenie fyzickej funkcie a kvality života u pacientov s AS.

Nástup účinku anti-TNF liečby je zvyčajne rýchly, pretrvávanie jej účinnosti býva dlhodobé a má menšiu tendenciu k poklesu ako u pacientov s RA. Podobne aj zotrvanie pacientov na anti-TNF liečbe býva pri AS dlhšie ako pri RA. Po vysadení anti-TNF liečby zvyčajne dochádza v priebehu 12 – 14 týždňov k relapsu ochorenia až u 95 % pacientov s AS.

V súčasnosti neexistuje žiadny dôkaz pre obligatórne použitie MTX alebo iného klasického DMARDs pri anti-TNF liečbe u pacientov s AS, ktoré by zvyšovalo jej účinnosť, ako je to vidieť pri RA. V prípade straty účinnosti jedného anti-TNF preparátu je možné ho zameniť za druhý TNF- α inhibítor s dostatočne dobrou odpoveďou.

V súčasnosti sú všetky dostupné anti-TNF preparáty rovnako účinné u pacientov s AS. Doposiaľ neexistuje žiadny dôkaz, ktorý by podporoval rôznu účinnosť jednotlivých TNF- α inhibítorov pri axiálnej alebo periférnej forme ochorenia. V prípade klinicky manifestného nešpecifického črevného zápalu, ktorý sa môže vyskytovať u 10 – 20 % pacientov s AS, je preferované použitie monoklonových protilátok (infiximab je tiež indikovaný na liečbu Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy, adalimumab pri Crohnovej chorobe). Etanercept u pacientov s idiopatickým črevným zápalom nepreukázal dostatočnú účinnosť, dokonca pri jeho použití môže dôjsť k zhoršeniu črevnej symptomatológie. Anti-TNF terapia má tiež priaznivý vplyv na zníženie incidencie relapsov akútnej uveitídy u pacientov s AS. Existujú však dôkazy z klinických štúdií, ktoré poukazujú, že



monoklonové protilátky v porovnaní s receptorom majú pravdepodobne lepšiu účinnosť pri znížení frekvencie uveitíd u pacientov s AS, ale tento rozdiel nie je taký výrazný, ako v prípade idiopatického črevného zápalu. Účinnosť anti-TNF liečby sa dokázala u pacientov s pokročilou formou AS, ktorí spĺňajú modifikované newyorské kritériá. Ukazuje sa, že v prípade zavedenia anti-TNF terapie v skorších štádiách ochorenia je jej účinok vyšší. U pacientov s non-rádiografickou axiálnou spondyloartritídou (včasnou AS) a trvaním ochorenia kratším ako 3 roky sa percentuálne dosahuje vyšší počet remisíí (až cca 50 % pri adalimumabe, infliximabe i etanercepte), ako pri dlhšom trvaní ochorenia alebo už pri rozvinutej forme AS. V súčasnosti sa predpokladá, že pri včasnom zavedení anti-TNF liečby pacientom s non-rádiografickou axiálnou spondyloartritídou by sa mohla zastaviť aj štruktúrna progresia ochorenia, ktorá sa už pri rozvinutej forme AS nedá spomaliť. Hoci sa pomocou MRI vyšetrenia zistil významný ústup akútnych zápalových zmien (edému kostnej drene, entezitídy, kapsulitídy a synovitídy) v oblasti sakroiliakálnych kĺbov a chrbtice, z dlhodobého hľadiska sa však zistila progresia vývoja syndezmofytických premostení v oblasti chrbtice u pacientov s rozvinutou AS. Uvedené diskrepantné nálezy dali vznik teórii rozpojeného zápalu a osifikácie, podľa ktorej vo včasných štádiách ochorenia prevažujú prevažne akútne zápalové procesy a následne v neskorších fázach ochorenia už reparačné zmeny v zmysle osifikácie. Treba podotknúť, že aj pacienti s rozvinutými formami ochorenia môžu mať okrem pokročilých osifikačných zmien na chrbtici aj akútne prejavy zápalu, a tak môžu profitovať z biologickej liečby, čo potvrdila aj subanalýza klinickej štúdie u pacientov s AS a kompletnou ankylozou chrbtice.

Tabuľka č.1: Anti-TNF preparáty v súčasnosti dostupné na liečbu AS

Liek	Dávka pri AS	Spôsob aplikácie
Infliximab	5 mg/kg	i.v. pomalé infúzie v 0., 2., 6. a každý 6-8 týždň
Etanercept	25 mg	s.c. 2x týždenne
	50 mg	s.c. 1x týždenne
Adalimumab	40 mg	s.c. každé 2 týždne
Golimumab	50 mg	s.c. 1x za mesiac

OSTATNÉ BIOLOGICKÉ LIEKY

V súčasnosti neexistuje žiadny dôkaz, ktorý by podporoval použitie iných biologických liekov, ako TNF-a inhibítorov u pacientov s AS. Účinnosť anakinry, receptorového antagonistu interleukínu 1 (IL-1Ra) sa sledovala v dvoch klinických štúdiách, v ktorých sa zaznamenalo zmiernenie klinických symptómov AS, ale pre malý počet pacientov bez štatistickej významnosti v porovnaní s placebom. Veľké očakávania sa vkladali do tocilizumabu, inhibítora receptora pre IL-6. Pilotná klinická štúdia však nepotvrdila jeho významne lepšiu účinnosť u pacientov s AS oproti placebo. Podobne sa nepotvrdila účinnosť rituximabu, monoklonovej protilátky proti CD20+ B lymfocytom, a tiež abataceptu, inhibítora kostimulačnej kaskády medzi CD 80/86 na antigén prezentujúcich bunkách a CD28+ na T-lymfocytoch. Z ostatných biologických liekov sa v súčasnosti sleduje účinnosť sekukinumabu, inhibítora IL-17. Výsledky v súčasnosti prebiehajúcej klinickej štúdie nie sú ešte k dispozícii.

INDIKÁCIA BIOLOGICKEJ LIEČBY

Podľa revidovaných ASAS odporúčaní je biologická liečba TNF- inhibítormi indikovaná pre pacientov spĺňajúcich modifikované newyorské kritériá na istú diagnózu AS, alebo pre pacientov spĺňajúcich ASAS klasifikačné kritériá na axiálnu non-rádiografickú spondyloartritídu, u ktorých pretrváva vysoká zápalová aktivita a zlyhala konvenčná liečba. Na Slovensku je viazaná na štyri centrá liečby rezistentných foriem zápalových reumatických ochorení, kde sa hodnotia okrem aktivity ochorenia viaceré štandardné medzinárodné indikačné kritériá pre an-

ti-TNF liečbu zahrnuté v protokole. Pacienti indikovaní na anti-TNF terapiu nesmú mať kontraindikácie k tejto liečbe.

RIZIKÁ BIOLOGICKEJ LIEČBY

TNF- α plní v organizme významné fyziologické úlohy, a tak jeho dlhodobé blokovanie môže mať aj negatívne dôsledky. Množstvo udávaných nežiaducich účinkov je vo svetle dôležitosti tohto cytokínu relatívne a možno aj prekvapivo malé. Najdôležitejšie nežiaduce účinky, ktoré sú asociované s anti-TNF liečbou, zahŕňajú najmä infekčné komplikácie aj so zvýšeným výskytom tuberkulózy, malignity, infúzne reakcie a reakcie v mieste vpichu, ďalej autoimunitné prejavy, neurologické, kardiovaskulárne a hematologické komplikácie podrobne uvádzané v SPC.

CHIRURGICKÁ LIEČBA

Totálna náhrada bedrových kĺbov by sa mala zväziť u pacientov s refraktérnou bolesťou a závažným štruktúrnym postihnutím bedrových kĺbov, pri AS bez ohľadu na vek pacienta. U pacientov s výraznou deformitou chrbtice, pri ktorej sa stratila schopnosť horizontálneho pohľadu, sa odporúča zväziť spinálnu korekčnú osteotómiu so zohľadnením rizika a prínosu. Pacienti s podozrením na fraktúru chrbtice, by mali byť vždy konzultovaní s neurochirurgom.

ZÁVER

Ankylozujúca spondylitída svojimi dôsledkami spôsobuje u pacientov výraznú fyzickú nespôsobilosť a významne zhoršuje kvalitu ich života. Stanovenie diagnózy v skorých fázach ochorenia a včasné zavedenie liečby dokáže výrazne zmierniť dopad imunologického zápalu na pohybový aparát a snáď aj spomaliť štruktúrnú progresiu samotného ochorenia.

LITERATÚRA

- Braun J., van der Berg R., Baraliakos X., et al.: 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2011, roč. 70, č. 6, s. 896-904.
- Burmester G., Lanan A., Biasucci L., et al.: The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel *Ann Rheum Dis* 2011, 70, s. 818-822.
- Dougados M., Dijkmans B., Khan M., Maksymowych W., van der Linden S., Brandt J.: Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2002, roč. 61, Suppl 3, s. iii40-iii50
- Furst D.E., Keystone E.C., Braun J., Breedveld F.C., Burmester G.R., et al.: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis*, 2012, roč. 71, suppl. č. 1, s. i2-i45.
- Haroon N., Inman, R.: NSAIDs and radiographic progression in ankylosing spondylitis. Bagging big game with small arms? *Ann Rheum Dis*, 2012, roč. 71, č. 10, s. 1593-1595.
- Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., Brandt J., Braun J., Burgos-Vargas R., Dougados M., Hermann KG., Landewé R., Maksymowych W., van der Heijde D.: The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009, roč. 68, suppl. 2, s: ii1-ii44.
- Sieper J., Haibel H., Mielants H.: Management of spondyloarthritis. In: EULAR compendium of rheumatic diseases. Ed. J. Bijlsma, BMJ group, London, 2010, s. 116-132.
- Van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W., et al.: 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011, roč. 70, č. 6, s. 905-908.
- Wanders A., van der Heijde D., Landewe R., et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in ankylosing spondylitis: a randomised clinical trial. *Arthritis Rheum*, 2005, roč. 52, č. 6, s. 1756-1765.
- Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R., et al.: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis*, 2006, roč. 65, č.4, s. 442-452.

GUNAPREVAC V PREVENCII CHRÍPKY A CHRÍPKOVÝCH OCHORENÍ

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., PharmDr. Lucie Kotlářová

Edukafarm, Praha

V ČLÁNKU SA UVÁDZAJÚ VÝSLEDKY POROVNÁVACIEHO HODNOTENIA GUNAPREVAC A CHRÍPKOVEJ VAKCÍNY V PREVENCII CHRÍPKOVÉHO SYNDRÓMU V DETSKOM VEKU

Chrípka a chrípkové ochorenia predstavujú nielen zdravotnícky, ale aj sociálny a ekonomický problém. Preto je dôležitá prevencia týchto chorôb. Zaujímavým príspevkom na riešenie tejto problematiky je prospektívna multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia talianskych pediatrov M. Colomba, C. Rigamontiho, M. L. Danzu a A. Bruna, v ktorej autori porovnávali účinnosť chrípkovej vakcíny, multikomponentného prípravku Guna-*prevac* a kombináciu oboch metód v prevencii chrípkového syndrómu u detí. Ako kontrola slúžila skupina detí, ktorým sa nepodával žiaden prípravok. Štúdia bola publikovaná v časopisoch *Physiological Regulating Medicine* a *Biotherapeutics*.

ANTIGÉNNY SHIFT A DRIFT

Chrípka je epidemickým ochorením. Každý rok chrípkový vírus nakaží milióny ľudí. Deti do 6. rokov sú vírusovými infekciami ohrozenejšie z dôvodu nezrelosti ich imunitného systému. Medzi najbežnejšie komplikácie chrípkovej infekcie patrí zápal stredného ucha, bakteriálna sinusitída a sekundárna bakteriálna pneumónia spôsobená baktériami, napr. *Haemophilus influenzae*.

Chrípkový vírus je charakterizovaný veľkou antigénnou variabilitou (antigénny shift a drift), ktorá sa prejavuje hlavne pri type A. Antigénny shift je častým typom genotypového preskupenia, pri ktorom dochádza k náhrade segmentov vírusového genómu segmentmi chrípkových vírusov z rezervoáru zvieracej infekcie; to sa zvyčajne stáva v prípade pandémie. Antigénny drift je typ s miernou antigénnou odchýlkou, ktorá sa obvyčajne prejavuje v obdobiach medzi pandémiami.

CHRÍPKOVÁ VAKCÍNA

Vakína proti chrípke stimuluje protilátkovú imunitnú odpoveď, ktorá sa vyznačuje špecifickosťou a pamäťou. Z toho vyplýva nižšia preventívna účinnosť s ohľadom na antigénny shift alebo drift. Vakcinácia má u detí priemernú účinnosť 68 %, u dospelých nižšiu. Očkovanie nechráni proti kmeňom chrípkových vírusov, ktoré sa líšia od tých, z ktorých sa vakína pripravuje, ani proti ďalším vírusom, ktoré spôsobujú respiračné ochorenie s príznakmi podobnými chrípke (200 antigénne odlišných vírusov, napr. vírusy parainfluenzy, adenovírusy). Obmedzením vakcinácie je aj nedokonalá stimulácia slizničnej a bunkovej imunity, aj keď je percento nežiaducich príznakov po očkovaní vakínou proti chrípke veľmi nízke, boli zaznamenané nežiaduce účinky lokálne (kožné reakcie), ako aj systémové (horúčka, bolesť hlavy, bolesť svalov, zimnica).

GUNAPREVAC NA PREVENCIU AJ LIEČBU

Gunaprevac je kombinovaný liečivý prípravok s imunomodulačným a sliznicu stabilizujúcim účinkom. Vyvoláva primárne bunkovú imu-

nitnú odpoveď, a tým sa obchádza problém antigénnej premenlivosti i chrípkového vírusu. Obsahuje komponenty zamerané na stimuláciu imunity a zložky zabezpečujúce dlhodobú stabilizáciu slizničnej integrity pri preventívnom podaní a kontrolu symptómov v rámci liečebnej stratégie. Prípravok obsahuje látky v nízkych farmakologických koncentráciách, ktoré zabezpečujú preventívne a terapeutické pôsobenie pri vysokej bezpečnosti.

Do prvej skupiny patrí *Anas barbariae* (extrakt z kačacej pečene a myokardu obsahujúci antigénne pôsobiace segmenty vírusových partikul). Pôsobí protívirusovo stimuláciou cytotoxických T lymfocytov a NK buniek s následnou cytolýzou buniek napadnutých vírusmi. Zmes sérotypov inaktivovanej baktérie *Haemophilus influenzae* posilňuje protibakteriálnu imunitu prostredníctvom stimulácie Th lymfocytov. Extrakt z luskáča lekárskeho (*Asclepias vincetoxicum*) stimuluje vrodenu imunitu prostredníctvom makrofágov s následnou produkciou protívirusovo pôsobiaceho interferónu gama. Extrakt z Echinacey má imunostimulačný, protizápalový a antiseptický efekt.

Druhú skupinu tvoria zložky s preventívnym, sliznicu stabilizujúcim účinkom, umocneným prítomnosťou aktivovaných cytotoxických lymfocytov, tvoriacich 80 % všetkých lymfocytov v epiteli slizníc. Vo fáze už prebiehajúceho ochorenia potom tieto látky ovplyvňujú symptómy. Preventívne dávkovanie (1-krát týždenne) vedie ku stabilizácii slizníc, liečebné dávkovanie (každých 6–8 hodín až do odznenia príznakov zmiernuje symptómy. Cuprum metallicum chráni sliznicu pred oxidatívnym stresom, a tým ju stabilizuje, okrem toho je účinné pri myalgiiach. Belladonna prispieva k dekonstácii slizníc. Pri liečbe sa využíva jej bronchospazmolýtický efekt. Cis-akonitát, ktorý je alkaloidom obsiahnutým v *Aconitum napellus*, napomáha podporou tvorby bunkovej energie zachovanie integrity slizníc. Okrem toho má táto zložka analgetický a antipyretický účinok.

KLINICKÉ ŠTÚDIE

Štúdia mala tieto ciele: zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť prípravku Gunaprevac, vakcináciu a ich kombináciu v prevencii chrípkových príznakov u detí; zhodnotiť vplyv tejto liečby na nutnosť antibiotickej tera-



pie a ďalšie parametre. Na tieto účely bola pripravená prospektívna multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia so súborom 176 detí vo veku 2 – 6 rokov v starostlivosti všeobecných pediatrov na 4 pediatrických klinikách v Miláne. Štúdia sa uskutočňovala v období od októbra 2004 do februára 2005.

PACIENTI A METODIKA

Do štúdie boli zaradené deti, ktoré v predchádzajúcom roku prekonal minimálne 4 chrípkové epizódy alebo respiračné infekcie v sledovanom období (október–február). V dobe začatia štúdie boli všetky zaradené deti v dobrom zdravotnom stave. Vylúčené boli deti so závažnou poruchou imunity a liečbou imunosupresívami. Pacienti boli rozdelení na skupinu A (aplikácia chrípkovej vakcíny), skupinu B (podávanie prípravku Gunaprevac), skupinu C (kombinácia Gunaprevac + chrípková vakcína) a kontrolnú skupinu D.

V skupine A sa aplikovala vakcína Vaxigrip Bambini Split, ktorá spĺňala odporúčanie WHO pre severnú pologuľu a pokyny EÚ na sezónu 2002–2005. Vakcína sa aplikovala intramuskulárne alebo subkutánne s 2. dávkami s odstupom 4 týždňov. V skupine B sa podával Gunaprevac sublingválne raz týždenne, a to počas 8. týždňov. V skupine C sa obidve skupiny kombinovali. Sledoval sa výskyt týchto ochorení/príznakov: rinitídy, otitídy, tonzilitídy, faryngitídy, tracheitídy, bronchitídy, bronchopneumónie, enteritídy, vracania, bolesti hlavy; hodnotila sa nevyhnutnosť použitia antibiotickej liečby a ďalšie parametre súvisiace s účinkom liečby (počet dní absencie v škole u pacientov, počet zameškaných dní v zamestnaní u rodičov chorých detí a pod.)

VÝSLEDKY

Štúdia preukázala, že u detí v skupinách A, B, C majú všetky postupy v porovnaní s kontrolami zrejmy preventívny účinok. Pri každom z preventívnych postupov sa prejavila rozdielna preventívna účinnosť, ak ide o jednotlivé klinické obrazy chrípkového syndrómu (pozri grafy 1–3). Percento epizód akútnych respiračných infekcií, pri ktorých bolo potrebné nasadiť antibiotiká, sa pri skupinách A, B a C významne znížilo v priemere zo 65 na 40 %.

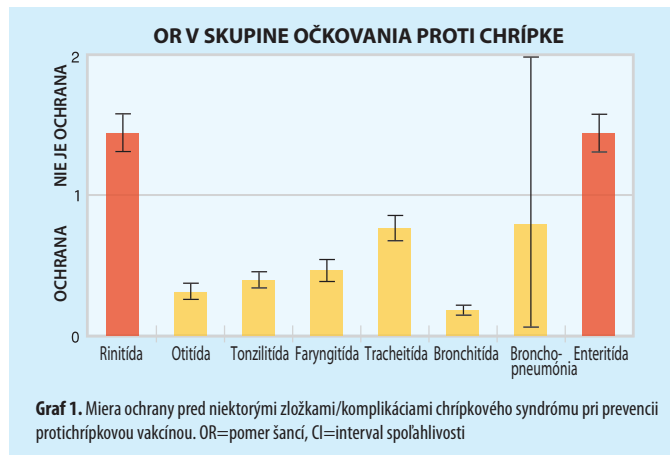
Najvýraznejšie výsledky v znížení chorobnosti priniesla vzájomná kombinácia oboch prípravkov. Okrem toho všetky spôsoby prevencie významne znížili absencie v škole a v zamestnaní (u rodinných príslušníkov) a závažnosť klinického priebehu u non-respondentov. U detí užívajúcich Gunaprevac sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky, kompliance detí a ich rodičov bola optimálna. Pri chrípkovej vakcíne sa zaznamenala jedna nežiaduca reakcia.

ZÁVER

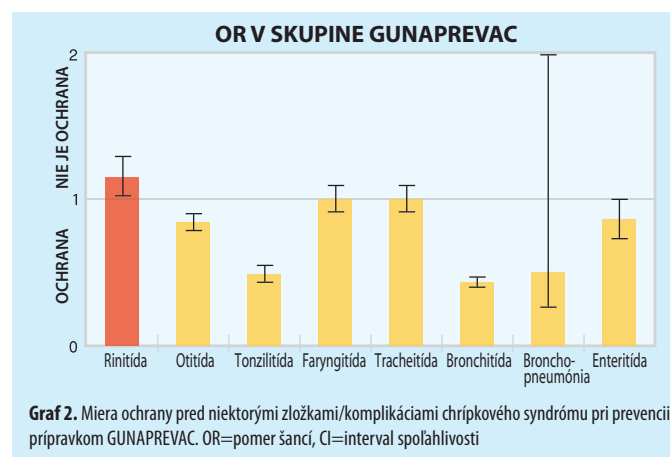
Štúdia ukázala, že prípravok Gunaprevac má v prevencii chrípkového syndrómu porovnateľnú účinnosť ako protichrípková vakcinácia. Môže mať dôležitú úlohu v prevencii chrípkových a parainfluenzových infekcií. Toto pôsobenie možno vysvetliť imunoprofylaktickým účinkom jeho komponentov, a to aj v prípadoch častých antigénnych driftov, charakteristických pre chrípkový vírus.

Zaujímavé sú takisto výsledky synergických účinkov kombinácie chrípkovej vakcíny a prípravku Gunaprevac. Je to vysvetliteľné komplementárnym mechanizmom ich účinku: na jednej strane protilátková imunostimulácia v dôsledku špecifickosti a veľmi vysokej selektivity chrípkovej vakcíny (ale tiež jej „bezbrannosť“ proti vírusovému driftu), okrem toho potom imunostimulácia pri prípravku Gunapre-

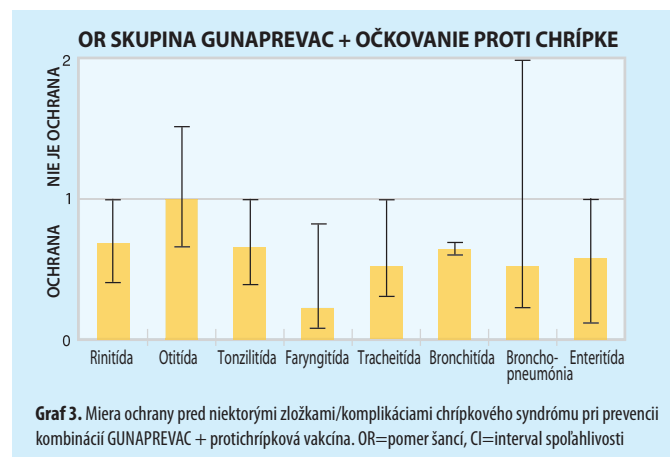
vac, ktorá poskytuje účinnú obranu aj v prípade vírusového driftu. Tieto mechanizmy účinku, ako ukazujú výsledky štúdie, sa vzájomne vhodne dopĺňajú.



Graf 1. Miera ochrany pred niektorými zložkami/komplikáciami chrípkového syndrómu pri prevencii protichrípkovou vakcínou. OR=pomer šancí, CI=interval spoľahlivosti



Graf 2. Miera ochrany pred niektorými zložkami/komplikáciami chrípkového syndrómu pri prevencii prípravkom GUNAPREVAC. OR=pomer šancí, CI=interval spoľahlivosti



Graf 3. Miera ochrany pred niektorými zložkami/komplikáciami chrípkového syndrómu pri prevencii kombinácií GUNAPREVAC + protichrípková vakcína. OR=pomer šancí, CI=interval spoľahlivosti

Zdroj: Physiological Regulating Medicine 2009(1):3-10, Biotherapeutics 2011(1):25-29.

GUNAPREVAC



Anas barbariae Hepatis et Cordis extractum
tradiční protivirová obrana



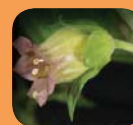
Haemophilus influenzae
snižuje riziko
komplikací chřipky

Aconitum napellus
podpora tvorby ATP
antipyretický účinek



Asclepias vincetoxicum
stimulace přirozené imunity

Belladonna
antiedematózní účinek
spasmolytikum



Echinacea angustifolia
stimulace přirozené imunity

Cuprum
podpora enzymatických procesů
antipyretikum, analgetikum



synergie

Účinek kombinace těchto látek podávaných v nízké koncentraci se vzájemně podporuje. Výsledkem je stimulace obranyschopnosti organismu společně s ochranou sliznic a potlačením příznaků chřipky.



Účinné látky: Anas barbariae hepatis et cordis extractum 200K, Haemophilus influenzae 9CH, Asclepias vincetoxicum 5CH, Echinacea 3CH, Aconitum napellus 5CH, Belladonna 5CH, Cuprum 3CH. Pomocné látky: sacharóza, cca 1g. Balení: 6 tubů granúl. Každá tuba obsahuje 1 g granúl. **Dávkovanie:** *Prevenícia:* 1 tuba granúl týždenne počas 6 týždňov. *Liečba:* Dospelí a deti staršie ako 6 rokov 1 tuba granúl od objavenia sa prvých príznakov chřipky alebo ochorenia z prechladnutia. Potom každých 6 až 8 hodín (max. 3 dávky denne) až do vymiznutia príznakov. V prípade pretrvávania príznakov sa poraďte so svojim lekárom. *Deti od 2 do 6 rokov:* polovica dávky pre dospelých. Použitie u detí mladších ako 2 roky konzultujte s detským lekárom. **Spôsob podania:** granuly vysypte priamo pod jazyk a nechajte ich voľne rozpustiť. Užite 15 minút pred jedlom. U detí je možné dávku rozpustiť v malom množstve vody. Ak sa príznaky ochorenia do 5 dní nezlepšia alebo ak sa zhoršia, poraďte sa so svojim lekárom. Uchovávajte pri teplote do 25°C. **Spôsob vydania lieku:** Výdaj lieku nie je viazaný na lekársky predpis. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Liek na vnútorné použitie. Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Držitel rozhodnutí o registrácii: inPHARM CLINIC s.r.o., V Lipkách 647, 154 00 Praha 5, Česká republika
Informačný servis: inPHARM s.r.o., Trnavská cesta 82/A, 821 01 Bratislava, SR, tel.: +421 2 44 630 402, e-mail: inpharm@inpharm.sk



NUTRIČNÉ POŽIADAVKY ZDRAVEJ KOŽE

PharmDr. Vladimír Végh

Edukafarm, Bratislava

Ludská koža by sa dala považovať za jeden z najdokonalejších obalových materiálov s funkciami, ktoré sa doposiaľ nepodarilo komplexne umelo napodobniť. Vnímať kožu však len v týchto súvislostiach by bolo veľkou chybou.

Koža je v skutočnosti najväčším orgánom ľudského tela (predstavuje 10 – 15 % celkovej telesnej hmotnosti) s veľkou funkčnou variabilitou. Okrem základnej bariérovej funkcie (mechanická/chemická/biologická/fotoprotektívna bariéra) plní dôležité funkcie metabolické (syntéza vitamínu D), regulačné (termoregulácia), senzorické (hmat, pocit tepla/chladu), imunitné (Langerhansove bunky patria k najľahšie senzibilizovateľným), sekréčné (tvorba keratínových derivátov, kožného mazu, pachu) a depotné (voda, krv, tuky). K nezanedbateľným patrí v ľudskej spoločnosti i funkcia psychosociálna, pretože samotná koža je dôležitým prvkom nonverbálnej komunikácie – celkové hodnotenie vzhľadu významne súvisí so stavom kože, a môže tak významne ovplyvňovať psycho-sociálny status.

Táto multiplicita funkcií je umožnená predovšetkým mnohovrstvovým usporiadaním kože, v ktorom každá vrstva plní špecifické poslanie. Na kožu a kožné adnexy (vlasý, ochlpenie, nechty) však pôsobí rad vonkajších i vnútorných faktorov, ktoré ovplyvňujú ich morfológiu i funkciu. Koža je charakteristická značnou adaptabilitou, ktorá však nie je neobmedzená. Pôsobením záťažových faktorov dochádza postupne k vyčerpaniu regeneračnej kapacity a k rozvoju degeneratívnych zmien, ktoré bývajú často označované ako „starnutie“ kože. V dôsledku tohto procesu sa znižuje schopnosť kožných tkanív viazať vodu, stráca na napätie a elasticita kože, znižuje antioxidantná kapacita a objavujú sa atrofické zmeny (degeneratívny úbytok kolagénnych a elastických vlákien).

Aj keď ide o proces fyziologický, predlžujúca sa priemerná dĺžka života kladie zvýšené požiadavky na zachovanie plných funkcií kože. Jednou z možností, ako tieto funkcie udržať, je optimalizácia prísunu živín. Vzhľadom na intenzívny metabolický obrat štrukturálnych zložiek kože neprekvapuje, že koža je jedným z prvých miest, na ktorých sa prejaví ich nedostatok. Vzhľadom k špecifickému zloženiu hlavných štrukturálnych elementov majú tieto tkanivá na nutrienty špecifické nároky.

DERMATOLOGICKY VÝZNAMNÉ NUTRIČNÉ FAKTORY

VITAMÍNY

Vitamíny rozpustné v tukoch plnia v koži predovšetkým antioxidantnú úlohu. **Vitamín A (retinol)** prispieva k spomaleniu starnutia pokožky v dôsledku pôsobenia voľných radikálov, je nevyhnutný pre správnu obnovu buniek kože a slizníc, prispieva k spevneniu keratínových štruktúr vlasov a nechtov. **Provitamíny A – karotenoidy** (lykopen, beta-karotén) plnia predovšetkým úlohu antioxidantných pigmentov – majú významný fotoprotektívny účinok proti UV žiareniu a pôsobia tak proti zmenám pigmentácie, riziku vzniku melanómov a iných kožných tumorov, ako aj proti znižovaniu elasticity kože. Zodpovedajú tiež za primerané sfarbenie pokožky. **Vitamín E (alfa-tokoferol)** má podobné antioxidantné účinky, rovnako sa podieľa na ochrane pred UV žiarením, výraznejšie sa však uplatňuje pri fyziologickom hojení a tvorbe jaziev, či pri vychytávaní voľných radikálov, čím výrazne prispieva k spomaleniu starnutia pokožky. **Vitamín C (kyselina askorbová)** je nevyhnutný predovšetkým pre tvorbu kolagénu. Za prítomnosti kyseliny askorbovej dochádza k post-translačným modifikáciám prolínu a lyzínu na hydroxyprolín a hydroxylyzín, čo sú zásadné štrukturálne charakteristiky aminokyseliny kolagénu. Vitamín C je tak nevyhnutný pre tvorbu spojivových tkanív, pričom zároveň prispieva k integrite cievnej steny a bráni tak lámavosti či presakovaniu kožných kapilár.

Vitamíny skupiny B sa podieľajú na mnohých biosyntetických procesoch, a tak výrazne ovplyvňujú obnovu a novú tvorbu kožných elementov. Zo špecifických účinkov možno spomenúť tlmenie nadmernej sekrécie mazu **vitamínom B₆ (pyridoxín)**. Význam **biotínu** veľmi dobre reprezentuje jeho staršie označovanie ako **vitamín H**, ktoré pochádza z nemeckých slov Haar und Haut, pretože ovplyvňuje rast epidermálnych a vlasových buniek.

MINERÁLY

Minerály plnia predovšetkým úlohu koenzýmov rôznych metabolických procesov. **Zinok** je pre kožu veľmi dôležitým stopovým prvkom, pretože spolu s vitamínom B₆ je potrebný pre tvorbu keratínu, hojenie drobných poranení a reguláciu mazových žliaz. Veľmi často sa využíva ako podporná liečba akné, seborickej dermatitídy, zvýšenej mastnosti vlasov, lámavosti nechtov či tvorby bielych škvrn na nechtoch (leukonychii). **Meď** je veľmi úzko spätá s funkciami zinku (optimálny pomer Zn:Cu = 7:1), podieľa sa na tvorbe pigmentov a vlasov – ako súčasť lisyoxidázy je nutná k zosieťovaniu kolagénu a elastínu.

Kremík plní predovšetkým stavebnú úlohu, pretože je dôležitou zložkou keratínových štruktúr (nechty, vlasý), ktorým prepožičiava pevnosť a tvrdosť. Pre antioxidantnú kapacitu kože má veľký význam selén, ktorý spomaľuje starnutie pokožky a zvyšuje jej odolnosť voči nežiaducim faktorom vonkajšieho prostredia.

BIELKOVINY A AMINOKYSELINY

Pre tvorbu keratínu sú veľmi dôležité sírne aminokyseliny metionín a cysteín, pretože umožňujú vytvárať disulfidické väzby medzi jednotlivými keratínovými vláknami. Nedostatok týchto aminokyselín sa preto prejavuje hlavne ako zvýšená lámavosť nechtov alebo nekvalita vlasov. Okrem toho metionín vystupuje ako dôležitý intermediátor (donor metylových skupín) v syntéze fosfatidylcholínu a iných fosfolipidov, ktoré sú dôležitou zložkou lipidovej kožnej bariéry.

LIPIDY/TUKY

Lipidová zložka kože má veľký význam predovšetkým z hľadiska regulácie transpirácie a penetrácie vody pokožkou. Ploché korneocyty pokožky sú pospájané extracelulárnou lipidovou hmotou tvorenou lamelárnymi štruktúrami ceramidov, cholesterolu a mastných kyselín. Vzhľadom na vlastné možnosti biosyntézy tukov majú pre pokožku v potrave rozhodujúci význam esenciálne nenasýtené mastné kyseliny, či už živočíšneho (rybí tuk), alebo rastlinného pôvodu (napr. pupalkový alebo borákový olej). **Nenasýtené mastné kyseliny** sa veľmi dobre osvedčili pri zlepšení funkcie lipidového ochranného filmu kože, pôsobia protizápalovo pri podráždení pokožky a ekzémoch, vyživujú vlasové koreničky a podporujú správnu tvorbu kožného mazu, čím pomáhajú predchádzať suchým a lámavým vlasom.

ZÁVER

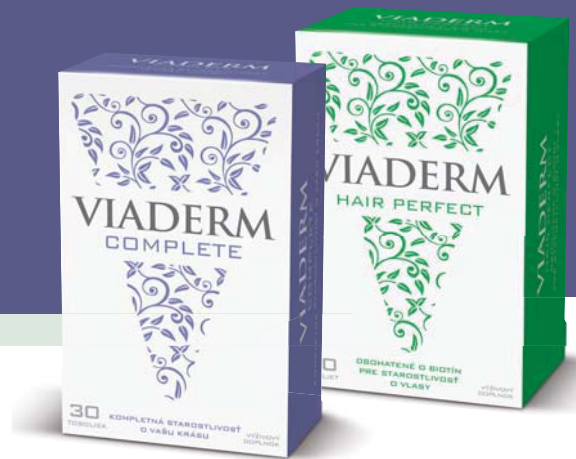
Kvalitná nutričná podpora vytvára pevný základ pre pôsobenie ostatných externých liečebných a kozmetických prostriedkov. Perorálny príjem nutričných faktorov ovplyvňuje všetky vrstvy kože, vlasý i nechty. Nutričnou podporou je tam možné endogénnou cestou napomáhať riešeniu mnohých patologických kožných prejavov, alebo zlepšovať ich vizuálnu i funkčnú kvalitu (tvorba vrások, šupinatenie, lámavosť, fotoprotekcia)

Profil výživového doplnku VIADERM COMPLETE

Oenotherae oleum rafinatum, Methioninum, Biotinum, Silicium, Niacinum, Zincum, Cuprum, Tocopherolum, Acidum retinoicum

VIADERM HAIR PERFECT

L-methioninum, L-cysteinum, Equiseti herbae extractum, Cuprum, Biotinum, Pyridoxinum, sojové izoflavóny



výživový doplnok

PROFIL PRÍPRAVKU

ZLOŽENIE VIADERM COMPLETE

Každá 1 kapsula prípravku obsahuje: pupalkový olej (obsah 10 % kyseliny gama-lenolénovej) 350 mg, methionín 62,5 mg, biotín 75 µg, kremík 5 mg, niacín 8 mg, zinok 7,5 mg, meď 0,45 mg, vitamín E 5 mg a vitamín A 190 µg.

ZLOŽENIE VIADERM HAIR PERFECT

Každá 1 tableta prípravku obsahuje: L-methionín 150 mg, L-cystein 37,5 mg, sójové izoflavóny 20 mg, extrakt z prasličky 35,7 mg, meď 0,5 mg, biotín 37,5 µg a vitamín B₆ 0,7 mg.

CHARAKTERISTIKA

Pupalka dvojročná (*Oenothera biennis*) je žltokvitnúca bylina rastúca prakticky po celom svete v oblastiach s miernym podnebí, hoci jej domovinou je Severná Amerika a Mexiko. Pupalkový olej sa získava zo zrelých semien, pričom účinnými látkami sú triacylglyceroly, predovšetkým s kyselinou linolovou, gama linolénovou, olejovou a palmitovou. Kyselina gama-linolénová priaznivo ovplyvňuje svrbenie a sčervenanie pokožky, prípadne tlmí prejavy zápalu. Popisuje sa okrem iného aj priaznivý vzťah medzi jej užívaním a dyslipidemiou, pri premenštruačnom syndróme alebo syndróme hyperaktivity u detí¹.

Minerály obsiahnuté v prípravku majú priamy vzťah k pokožke, prípadne ku kožným adnexom. Kremík, na jeho obsah je bohatá okrem iného praslička roľná (*Equisetum arvense*), je dôležitým kofaktorom pri syntéze kolagénu. Jeho deficit je obzvlášť výrazný vo vyššom veku, lebo jeho množstvo v spojivovom tkanive sa postupne znižuje, čoho dôsledkom je znížená elasticita kože. Výťažok prasličky, ktorý pôsobí tiež imunomodulačne, antiflogisticky, antioxidantne, antiproliferačne a antiedematózne, je okrem iného bohato zastúpený v prípravkoch *Viaderm Hair Perfect* a *Viaderm Nail Care* primárne odporúčaných na podporu zdravých vlasov a nechtov. Zinok podporuje regeneráciu a rast nechtov a vlasov, meď je významná pri syntéze melanínu. Methionín je aminokyselina, podobne ako cystein obsahujúci síru, ktorá je dôležitá v syntéze keratínu, teda pre kvalitnú a pevnú vlas. Cystein si je naše telo síce schopné vyrobiť de novo z methionínu a serínu, avšak ako kofaktor k tomu potrebuje pyridoxín, ktorý je okrem iného obsiahnutý práve v prípravku *Viaderm Hair Perfect*. Podobne pôsobí aj biotín (vitamín H). O vitamíne B₆, známom skôr ako niacín alebo kyselina nikotínová, sa síce dnes často diskutuje ako o hypolipidemiku, napriek tomu je známy jeho nedostatok vyvolávajúci stav pelagra. K jej prejavom sa zaraďuje práve dermatitída. V tukoch rozpustné vitamíny E a A sú známe svojimi antioxidantnými účinkami, pričom nedostatok vitamínu A je okrem iného sprevádzaný suchosťou pokožky. Od sójových izoflavónov, ktoré sa radia medzi tzv. fytoestrogény, zastúpených v prípravku *Viaderm Hair Perfect* sa vzhľadom k ich chemickej štruktúre blízkej ženským pohlavným hormónom očakáva predovšetkým obmedzenie nadmernej strany vlasov a súčasne aj zlepšenie kvality pokožky. Uvedme, že najvýznamnejšími zástupcami izoflavónov sú genisteín a daidzeín, vyznačujúce sa okrem iného výraznými antioxidantnými vlastnosťami. Uvedený priaznivý vplyv na rast vlasov je dostatočne popísaný na preklinickej úrovni a vysvetľuje sa priamou interakciou s estrogénovými receptormi ER-beta.²

KLINICKÉ SKÚSENOSTI

Účinky minerálnych i vitamínových zložiek prípravku, prípadne aj methionínu sú dostatočne známe dlhoročnou klinickou praxou. Účinky pupalkového oleja, v niektorých krajinách licencovaného ako fytofarmakum, podporujú mnohé štúdie a metaanalýzy. Kým v prvej, hodnotiacej 11 randomizovaných klinických štúdií s pupalkovým olejom podávaným lokálne alebo per os pri atopickej dermatitíde, nebol účinok veľmi presvedčivý³,

v novej metaanalýze sa jeho účinok opisuje ako štatisticky významný, a síce v kontexte mierneho svrbenia pri užívaní počas 4 až 8 týždňov⁴. Najnovšie o užitočnosti pupalky referuje 5-mesačná dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná štúdia s 25 atopikmi⁵.

INDIKÁCIE

Užívanie prípravku *Viaderm Complete* sa odporúča na podporu zdravého rastu vlasov a nechtov, prípadne na zlepšenie ich stavu. Priaznivo pôsobí pri kožných problémoch a vyrážkach, podporuje prirodzenú farbu vlasov, spomaľuje proces starnutia pokožky a všeobecne prispieva k udržaniu jej zdravého vzhľadu. Užívanie prípravku *Viaderm Hair* sa odporúča na podporu zdravého rastu vlasov, ženám ktoré majú poškodené a oslabené vlasy bez lesku. Tiež sa odporúča ženám, ktoré chcú mať dlhé a zdravé vlasy, ale majú problémy s ich rastom a objemom.

NEŽIADUCE ÚČINKY, KONTRAINDIKÁCIE

Prípravky sa nesmú podať v prípade známej precitlivosti na ktorúkoľvek z látok, ktoré obsahuje. Pri rešpektovaní odporúčaného užívania sú prípadné nežiaduce účinky obyčajne nezávažného charakteru (najmä mierny zažívací diskomfort). Diskutuje sa o vhodnosti užívania pupalky počas tehotenstva alebo dojčenia⁶. Informácie o potenciálnych liekových interakciách sú skúpe, a nateraz nie je možné z nich vyvodzovať relevantné klinické odporúčania.

DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODANIA

Odporúčané užívanie prípravku *Viaderm Complete* je 1 - 2 tabletky denne, a to aspoň počas 2 mesiacov. Pri prípravku *Viaderm Hair Perfect* sa odporúčajú 2 tablety denne počas najmenej 2 mesiacov.

BALENIE

Dostať v lekárňach v baleniach 30 a 60 toboľiek/tablet.

VÝROBCA

Walmark

LITERATÚRA

1. Bayles B, Usatine R. Evening primrose oil. *Am Fam Physician*. 2009; 80(12): 1405–8.
2. McElwee KJ, Niiyama S, Freyschmidt-Paul P et al. Dietary soy oil content and soy-derived phytoestrogen genistein increase resistance to alopecia areata onset in C3H/HeJ mice. *Exp Dermatol*. 2003; 12(1): 30-6.
3. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000; 4(37): 1–191.
4. Morse NL, Clough PM. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries? *Curr Pharm Biotechnol*. 2006; 7(6): 503–524.
5. Senapati S, Banerjee S, Gangopadhyay DN. Evening primrose oil is effective in atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74(5): 447–52.
6. Dove D, Johnson P. Oral evening primrose oil: its effect on length of pregnancy and selected intrapartum outcomes in lowrisk nulliparous women. *J Nurse Midwife-ry*. 1999; 44(3): 320–324.

Poznámka: Štatút prípravku: výživový doplnok schválený hl. hyg. MZ SR. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie je hrazený. Profil prípravku spravovaný kolektívom autorov pod vedením MUDr. Jirého Šliva, Ph.D., s využitím odbornej literatúry.

NOVÉ MOŽNOSTI LIEČBY DIABETIKOV 2. TYPU

MUDr. Ľubomíra Fábryová, Ph.D.,

Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy
Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum, Bratislava

Diabetes mellitus je komplexné, chronické, v mnohých smeroch unikátne, nevyliciteľné (ale liečiteľné) ochorenie s celosvetovo sa zvyšujúcou prevalenciou. Predpokladá sa, že počet diabetikov (najmä 2. typu) sa medzi rokmi 2000 až 2030 zdvojnásobí (nárast zo 171 miliónov na 366 miliónov)¹. Na Slovensku bolo v roku 2010, podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií sledovaných v diabetologických ambulanciách 340 625 diabetikov, pričom 90 % z tohto počtu sú diabetici 2. typu². Medzi najzávažnejšie rozhodnutia v každodennom živote lekára patrí rozhodovanie o spôsobe liečby. V článku sa budeme venovať práve novým liečebným prístupom u diabetikov 2. typu – inkretínom (už používaných v klinickej praxi) a skupine nových liekov – inhibítorov SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2), ktoré čoskoro doplnia naše liekové armamentárium.

ÚVOD

Recentne pracovná skupina pre detekciu DM na Slovensku zistila, že na troch dispenzarizovaných diabetikov pripadá jeden nediagnostikovaný a jeden s hraničnou glykémiou nalačno (impaired fasting glucose - IFG) alebo poruchou tolerancie glukózy (impaired glucose tolerance - IGT)³.

Nárast počtu diabetikov 2. typu veľmi úzko súvisí so starnutím populácie, prísnejšími diagnostickými kritériami, ako aj s pandémiou obezity a s ňou veľmi úzko súvisiacim nárastom súbežného výskytu kardiometabolických rizikových faktorov (hyperinzulinémia s inzulínovou rezistenciou (IR), rôzne stupne porúch metabolizmu glukózy, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia (AHT), endotelová dysfunkcia, oxidačný stres, prokoagulačný, antifibrinolytický a proinflamačný stav, zvýšený energetický príjem, znížená fyzická aktivita).

Diabetici oproti nediabetikom s tými istými kardiovaskulárnymi (kardiometabolickými) rizikovými faktormi majú 2 – 4 násobne vyšší výskyt kardiovaskulárných (KV) príhod, 2 – 5 násobne vyšší výskyt cievnych mozgových príhod (CMP). Aterosklerotické komplikácie sú až v 65 % príčinou úmrtia diabetikov (55 % zomiera na kardiovaskulárne ochorenia a 10 % zomiera na cerebrálna ochorenia)⁴. Za ostatných 20 rokov sa neskutočným spôsobom zmenili naše možnosti ako komplexne liečiť diabetikov (nielen zameranie na glykemickú kompenzáciu, ale aj na manažment hypertenzie a dyslipidémie). Avšak stále zápasíme s problémom nedosahovania cieľov glykemickej kompenzácie (nedosahuje ich až 50 % diabetikov). Klinickým dôsledkom je hyperglykémia a riziko nárastu mikrovaskulárných a makrovaskulárných komplikácií. Ďalšou oblasťou s ktorou zápasíme, je nárast obezity, ako aj riziko vzniku hypoglykémii, čo súvisí s intenzifikovaním najmä konvenčnej antidiabetickej liečby⁵⁻⁷.

Medzi najzávažnejšie rozhodnutia v každodennom živote lekára patrí rozhodovanie o spôsobe liečby. Máme k dispozícii „návody“ v podobe odporúčaní ADA (American Diabetes Association) alebo EASD (European Association for the Study of Diabetes), ktoré už boli preložené a s komentármi odborníkov aj publikované v našich medicínskych periodikách⁸⁻¹⁰. Okrem dôkazov o účinnosti a bezpečnosti nových liekových skupín, obsahujú aj výzvu na liečbu zameranú na konkrétneho pacienta (tzv. individualizovanú liečbu). V ďalšom texte sa budeme

venovať práve novým liečebným prístupom u diabetikov 2. typu – inkretínom (už používaným v klinickej praxi) a skupine nových liekov – inhibítorov SGLT₂ (sodium glucose co-transporter 2), ktoré čoskoro doplnia naše liekové armamentárium.

INKRETÍNY

Podľa najnovších odporúčaní pre liečbu DM 2. typu je v popredí snaha využívať prirodzené mechanizmy glukózovej homeostázy, najmä zvýšením dostupnosti inkretinových hormónov, primárne GLP-1 (glukagón like peptid-1). Endogénny GLP-1 je veľmi rýchlo degradovaný dipeptyl peptidázou 4 (DPP-4).

Účinok GLP-1 spočíva v ochrane masy B-buniek pankreasu (prevaha regenerácie nad apoptózou), vo zvýšenej odpovedi B-buniek na stimuláciu glukózou, v potlačení sekrécie glukagónu, v inhibícii vyprázdňovania žalúdka, ako aj redukcii apetítu¹¹⁻¹⁶. GLP-1 okrem efektívneho znížovania glykovaného hemoglobínu znižuje hmotnosť (zníženie množstva viscerálneho tuku), zlepšuje lipidový profil (zníženie hladiny triacylglycerolov a zvýšenie HDL-cholesterolu), znižuje krvný tlak¹⁷⁻²¹. Najnovšie údaje vďaka tomu, že GLP-1 receptor je exprimovaný v kardiomyocytoch, endoteliálnych bunkách a bunkách hladkého svalstva koronárnych ciev, poukazujú na priame účinky GLP-1 analógov na myokard (zlepšujú výkonnosť myokardu pri srdcovom zlyhaní, zlepšujú prežívanie kardiomyocytov pri ischémii, zlepšujú endotelovú dysfunkciu zvýšeným uvoľňovaním oxidu dusnatého (NO) v hladkých svalových bunkách artérií), vedú k redukcii vysokosenzitivného C-reaktívneho proteínu (hs-CRP) a zápalových markerov²².

V súčasnosti máme k dispozícii dva GLP-1 analógy – liraglutid (podáva sa subkutánne - s.c. jedenkrát denne – dostupný v SR od roku 2010) a exenatid (podáva sa s.c. dvakrát denne – dostupný v SR od roku 2009), od začiatku roku 2012 aj formu exenatidu s postupným uvoľňovaním – EQW (Exenatide Once Weekly - podáva sa s.c. jedenkrát týždenne). Benefit podávania exenatidu bol potvrdený v rámci rôznych klinických štúdií, ako aj v rámci otvoreného predĺženého štúdie²³, kde liečba exenatidom 3 roky po pridaní k metformínu / alebo sulfonylurey viedla k štatisticky významnému a trvalému zlepšeniu glykemickej kontroly, progresívnemu zníženiu telesnej hmotnosti (priemerný pokles o 5,3 kg), zlepšeniu sérových hladín lipidov a



tlaku krvi a potvrdila rovnaký efekt aj u pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Exenatid s postupným uvoľňovaním bol testovaný v rámci klinického skúšania DURATION (Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight, and Other Factors Through Intervention With Exenatide ONce Weekly) 1 – 6²⁴⁻²⁸. EQW vykázal lepšiu celkovú glykemickú kontrolu v porovnaní s exenatidom 2 x denne, sitagliptínom, pioglitazónom a inzulínom glargínom titrovaným k cieľovým hodnotám, viedol k výraznejšiemu zníženiu hmotnosti v porovnaní so sitagliptínom; priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti bolo pozorované u pioglitazónu a inzulínu glargínu titrovaného k cieľovým hodnotám, podávanie EQW bolo spojené s poklesom systolického TK, so zlepšením lipidových parametrov a s redukciami biomarkerov KV rizika. Podávanie EQW bolo lepšie tolerované pacientmi s minimálnym rizikom hypoglykémii.

Liraglutid má za sebou tiež veľmi zaujímavú paletu rôznych klinických štúdií v rámci programu LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)^{18,19}. Zdá sa byť výhodnejší vďaka rozdielnej farmakokinetike v ovplyvňovaní glykémie nalačno, kým exenatid skôr ovplyvňuje postprandiálnu glykémii. Pokiaľ je problémom zlá tolerancia liečiva, uprednostňuje sa liraglutid pred exenatidom¹⁸.

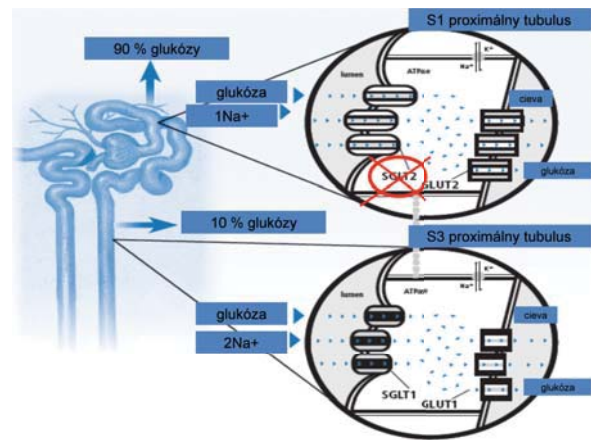
S liraglutidom máme aj osobné klinické skúsenosti. V súbore 30 obéznych diabetikov 2. typu sme hodnotili vplyv 6-mesačnej liečby liraglutidom v kombinácii s maximálne tolerovanými dávkami metformínu na komplexný kardiometabolický manažment: pokles hmotnosti, index telesnej hmotnosti (BMI) a obvodu pása, glykemickú kompenzáciu (glykémii nalačno, postprandiálnu glykémii a glykovaný hemoglobín (HbA1c), hodnoty systolického a diastolického krvného tlaku, lipidové spektrum (celkový cholesterol, LDL-C, triacylglyceroly a HDL-C) a aterogénny index plazmy (AIP) ako významného prediktora kardiovaskulárneho rizika.

Po 6-mesiach liečby liraglutidom s maximálne tolerovanými dávkami metformínu sme v sledovanom súbore zaznamenali štatisticky významný rozdiel v poklese hmotnosti (-3,9 kg), BMI (-1,6 kg/m²), ako aj obvodu pása (-3,2 cm). Došlo ku štatisticky významnému poklesu glykémie nalačno (-2,7 mmol/l), postprandiálnej glykémie (-3,2 mmol/l), ako aj glykovaného hemoglobínu (-1,1 %). Nezaznamenali sme štatisticky významný rozdiel hodnotách systolického a diastolického krvného tlaku, podobne ako aj v hodnotách celkového a LDL-cholesterolu. Avšak v priebehu liečby došlo k posunu k menej aterogénnemu lipoproteínovému fenotypu (pokles TAG a vzostup HDL-C, pokles AIP), so štatisticky významným rozdielom oproti vstupným hodnotám. Liečba liraglutidom v kombinácii s metformínom viedla k podstatnému zlepšeniu kardiometabolického rizikového profilu diabetikov 2. typu, bola dobre tolerovaná, bez zvýšenia rizika hypoglykémie²⁹.

Pre preferenciu jednotlivých GLP-1 analógov však bude rozhodujúci vplyv na kardiovaskulárne komplikácie. V roku 2015 - 2016 by sme mali mať k dispozícii výsledky štúdií LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)³⁰ a EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering), ktoré budú viac ako 5 rokov sledovať efekt GLP-1 analógov na redukciiu incidencie kardiovaskulárnych príhod u viac ako 14 000 pacientov.

V súčasnosti máme k dispozícii 4 nové perorálne antidiabetiká - DPP-4 inhibítory (vildagliptín (2008), sitagliptín (2007), saxagliptín (2010) a linagliptín (2011)). Ostatné čakajú na schválenie, alebo sú vo vývoji (alogliptín, denagliptín, dutogliptín). Inhibícia enzýmu DPP-4 zabraňuje degradácii inkretínových hormónov (GLP-1), čo vedie ku zvýšeniu ich plazmatickej koncentrácie s následnými efektami uvedenými vyššie. Sú závislé od endogénnej sekrécie inkretínov, čiže ich efektívnosť je lepšia vo včasných štádiách DM, keď nie sú ešte vyčerpané zásoby inzulínu v B-bunkách. Inhibítory DPP-4 sa v súčasnosti najčastejšie používajú v druholíniovej liečbe v kombinácii s metformínom. Vykazujú podobný účinok na hladinu glykémie ako samostatne,

Obrázok 1 Mechanizmus účinku glukuretík



tak aj v kombinácii s inými orálnymi antidiabetikami, majú rovnaký neutrálny vplyv na hmotnosť, nezvyšujú riziko hypoglykémie. Rozdiel môžeme zaznamenať u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou (sitagliptín – u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou obličkových funkcií je nutná redukcia dávky na polovicu až štvrtinu, vildagliptín sa môže podávať u týchto pacientov v dávke 50 mg denne, dávku linagliptínu nie je potrebné upravovať u pacientov s poruchou funkcie obličiek).

Novšie údaje sa venujú porovnaniu účinnosti vildagliptínu a sitagliptínu na denné výkyvy glykémie u diabetikov 2. typu, čo nadobúda veľký význam v súvislosti s narastajúcimi dôkazmi, že kolísanie glykémie počas dňa zohráva svoju úlohu v rozvoji kardiometabolických komplikácií. U 38 diabetikov 2. typu bola stredná amplitúda glykemической variability (MAGE) vyššia u pacientov liečených sitagliptínom v porovnaní so skupinou liečenou vildagliptínom. Tento rozdiel sa vysvetľuje nárastom aktivity GLP-1 v období medzi jedlami, ako aj vyššou supresiou glukagónu počas jedla u pacientov na vildagliptíne³¹. Obidve tieto skupiny liekov (GLP-1 mimetiká, DPP-4 inhibítory) sú veľmi sľubné v medikamentóznej liečbe diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou alebo obezitou.

INHIBÍTORE SGLT2 - GLUKURETIKÁ

Za normálnych fyziologických okolností obličky reabsorbujú všetku prefiltrovanú glukózu. To sa deje prostredníctvom vysokokapacitných SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2 – sodíkovo-glukózových kotransportérov 2) lokalizovaných v epiteli lúmenu proximálneho tubulu, kde sa reabsorbuje väčšina glukózy, ako aj prostredníctvom nízkokapacitných SGLT1 (sodium glucose co-transporter 1) v distálnejších častiach proximálneho tubulu, kde sa reabsorbuje zvyšok glukózy. Aktivita SGLT1/2 nezávisí od renálnej glukoneogenézy, ktorá je u diabetikov zvýšená. U nediabetikov s normálnou funkciou obličiek sa prefiltruje a následne reabsorbuje asi 180 g glukózy denne. Obličkový prah pre glukózu je veľmi variabilný a glykozúria sa objavuje pri hodnotách glykémie od 10 – 12 mmol/l. Variabilita je daná rozdielmi v aktivite nefrónov (nie všetky nefróny sú rovnako aktívne celý čas a niektoré proximálne tubuly nereabsorbujú všetku glukózu, ktorá sa potom následne dostáva do moču)³². SGLT2 inhibítory (glukuretiká) predstavujú novú možnosť liečby diabetikov 2. typu redukciiu hyperglykémie od inzulínu nezávislým mechanizmom - cestou zvýšenej glykozúrie. Vedú k zníženiu reabsorpcie glukózy v proxi-



málnom tubule obličiek (obr. 1). Najďalej v 3. fáze klinického skúšania máme momentálne: dapagliflozín, canagliflozín³³. Z ďalších sú v rôznych fázach klinického skúšania – empagliflozín, ipragliflozín, luseogliflozín, topogliflozín (3. fáza klinického skúšania), remogliflozín, PF 04971729, LX4211, EGT 000 1442, TS 071 (2. fáza klinického skúšania).

Dapagliflozín podávaný raz denne ako monoterapia alebo v kombinácii s metformínom počas obdobia 12 – 24 týždňov vedie ku poklesu HbA1c približne o 0,5 – 1,0 %, bez výskytu hypoglykémii. V priebehu 6 mesiacov liečby dochádza k redukcii hmotnosti približne o 2 – 3 kg (strata 50–85 g glukózy/deň predstavuje 200–340 kcal/deň, čo je približne jedna desatina denného energetického príjmu pre väčšinu ľudí). U pacientov liečených inzulínom dapagliflozín vedie k redukcii dávky inzulínu a zlepšeniu glykemickkej kompenzácie bez zvyšovania hmotnosti. Mierna osmotická diuréza sprevádzajúca terapiu glukuretíkami vedie k malému zvýšeniu hematokritu (1 – 2 %), v klinických štúdiách nebola zaznamenaná dehydratácia ani alterácia rovnováhy elektrolytov. Podávanie dapagliflozínu vedie ku zníženiu systolického krvného tlaku o 3–5 mmHg a diastolického krvného tlaku približne o 2 mmHg, bez zmeny pulzovej frekvencie. Počas liečby sa vyskytli mierne infekcie močového traktu a genitálií, vyžadujúce buď samoliečenie alebo štandardnú medikáciu^{34–36}. Dnes máme limitované klinické dáta, ktoré by dávali precízny dôkaz o vplyve glukuretík na cievnú mozgovú príhodu (CMP), infarkt myokardu (IM) alebo iné závažné vaskulárne komplikácie. Údaje odoslané FDA (Food and Drug Administration) pre dapagliflozín sú momentálne najobsiahlejšie a poukazujú na hazard ratio (HR) 0,67 (95 % konfidenčný interval 0,42–1,08) pre kombinovaný endpoint (vaskulárne úmrtie, nefatálna CMP, nefatálny IM a hospitalizácia pre angínu pectoris).

V súčasnosti prebieha intenzívny program klinických štúdií v 3. fáze klinického skúšania CANTATA (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis), ktorého úlohou je zistiť účinnosť a bezpečnosť canagliflozínu v širokom spektre dospelých diabetikov 2. typu (od pacientov liečených diétou a režimovými opatreniami až po pacientov liečených inzulínom). Taktiež prebiehajú tri veľké štúdie v populácii starších diabetikov 2. typu, v populácii diabetikov 2. typu s chronickou renálnou insuficienciou, ako aj u diabetikov 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Štúdia CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) je zameraná na všeobecnú bezpečnosť, tolerabilitu a kardiovaskulárnu bezpečnosť canagliflozínu u 4 330 diabetikov 2. typu s anamnézou kardiovaskulárneho ochorenia (1. fáza) s možnou následnou 2. fázou s podstatnou expanziou štúdiovej populácie.

Tento rok v rámci kongresu EASD 2012, ktorý sa konal v Berlíne, boli prvýkrát odprednášané výsledky viacerých štúdií v 3. fáze klinického skúšania.

DIA 3008 – podštúdia (pacienti na inzulínovej liečbe s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a DIA 3010 (placebom kontrolovaná štúdia u starších diabetikov 2. typu). Sumárne v oboch štúdiách (u starších diabetikov 2. typu, ako aj v populácii, kde sa k liečbe inzulínom pridával canagliflozín) bol pri liečbe canagliflozínom zaznamenaný štatisticky významný pokles HbA1c, zlepšenie glykémie nalačno, zníženie hmotnosti a krvného tlaku. Tolerabilita a profil vedľajších účinkov u starších diabetikov 2. typu, ako aj pri kombinácii s inzulínom u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom boli rovnaké, ako v populácii menej vulnerabilných pacientov.

Taktiež v Berlíne, boli prvýkrát publikované výsledky ďalších klinických štúdií v 3. fáze klinického skúšania DIA 3015 a DIA 3009 s canagliflozínom. Štúdie poukazujú na to, že podávanie canagliflozínu viedlo k zlepšeniu glykemickkej kompenzácie u diabetikov 2. typu. V štúdiách porovnávajúcich canagliflozín so súčasťou štandardnou liečbou (sitagliptín, glimepirid) viedol canagliflozín v dávke 300 mg/deň k signifikantne vyššej redukcii HbA1c pri porovnaní s obi-

dvomi komparátormi. DIA 3015 bola 52-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia u 755 dospelých diabetikov s neadekvátnou glykemickou kontrolou na maximálne efektívnych dávkach metformínu a sulfonylurey. Pacienti užívali denne 300 mg canagliflozínu alebo 100 mg sitagliptínu. V skupine liečenej 52 týždňov canagliflozínom bolo signifikantne vyššie zníženie HbA1c oproti skupine liečenej počas toho istého obdobia sitagliptínom (-0,37, 95% CI -0,5; -0,25). Pacienti liečení 300 mg canagliflozínu denne mali vyššiu redukciiu hmotnosti v porovnaní so skupinou liečenou sitagliptínom (-2,5 % vs 0,3 %), redukciiu glykémie nalačno, pokles krvného tlaku (-5.1 mmHg vs 0.9 mmHg). Canagliflozín viedol ku zvýšeniu HDL-C v porovnaní so sitagliptínom (7,6 % vs 0,6 %) a ku zvýšeniu LDL-C (11,7 % vs 5,2 %).

DIA 3009 bola taktiež 52-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia u 1450 diabetikov 2. typu s neadekvátne kontrolovanou glykemickou kompenzáciou na maximálne efektívnych dávkach metformínu. Pacienti boli randomizovaní na liečbu canagliflozínom (100 mg alebo 300 mg) alebo glimepiridom s titráciou dávky glimepiridu počas 52-týždňovej periódy. Pacienti liečení canagliflozínom mali štatisticky nižšie hodnoty HbA1c pri použití 300 mg canagliflozínu v porovnaní s glimepiridom (-0,93 % vs -0,81 %), s rozdielmi medzi skupinami (-0,12 %, 95 % CI -0,22; -0,02); zníženie HbA1c pri 100 mg denne canagliflozínu (-0,82 %) bolo porovnateľné s glimepiridom. V oboch skupinách liečených canagliflozínom (300 a 100 mg denne) došlo k poklesu hmotnosti oproti skupine liečenej glimepiridom (-4,7 % vs -4,2 % vs 1%). V priebehu štúdie došlo v skupinách liečených canagliflozínom k štatisticky významnému poklesu glykémie nalačno, ku poklesu krvného tlaku, ku zvýšeniu HDL-C, ale aj ku zvýšeniu LDL-C^{37,38}.

ZÁVER

Obidve skupiny inkretínov (GLP-1 mimetiká, DPP-4 inhibítory) sú veľmi sľubné v medikamentóznej liečbe diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou alebo obezitou. Pre preferenciu jednotlivých GLP-1 analógov alebo DPP-4 inhibítorov však bude rozhodujúci vplyv na kardiovaskulárne komplikácie. V priebehu nasledujúcich rokov by mali byť ukončené rozsiahle klinické štúdie sledujúce ich efekt na redukciiu incidencie kardiovaskulárných príhod.

Glukuretiká predstavujú novú, od inzulínu nezávislú, možnosť kontroly hyperglykémie v ktoromkoľvek štádiu rozvoja DM 2. typu (ich účinnosť nezávisí od rozsahu inzulínovej rezistencie alebo dysfunkcie B-buniek), bez vzniku hypoglykémie, s redukciiou hmotnosti a krvného tlaku, s dobrou kompatibilitou s ostatnými orálnymi antidiabetikami, ako aj inzulínovou liečbou. Avšak na potvrdenie bezpečnosti týchto nových liekov budeme potrebovať ďalšie klinické štúdie a sledovania.

LITERATÚRA

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
2. Národné centrum zdravotníckych informácií. Štatistická ročenka 2010. <http://www.nczi.sk>
3. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2006;12:10-16.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012, position statement. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S1–S71.
5. Vigersky RA. An Overview of Management Issues in Adult Pa-



- tients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5(2):245-250.
6. Ford ES, Chaoyanad L, Randie RL et al. Trends in A1C Concentrations Among U.S.
 7. Adults With Diagnosed Diabetes From 1999 to 2004. *Diabetes Care* 2008; 31, 102- 104.
 8. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW et al. Is Glycemic Control Improving in U.S. Adults? *Diabetes Care* 2008;31, 81-86.
 9. Nathan DM, Buse JF, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
 10. Inzucchi SE, Bergenstal R, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 4:1-16.
 11. Uličiansky V, Schroner Z. Čo prináša najnovšie stanovisko (position statement) americkej diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) pre klinickú prax?
 12. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131–57.
 13. Plutzky et al. Management of Unmet Needs in Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Incretin Agents. *Diabetologia* 2009;52(Suppl. 1):S299.
 14. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med*. 2009;122(6 suppl):S3-S10.
 15. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF et al. Secretion of glucagon-like peptid-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011;54: 10-18.
 16. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care*. 2010;33:428-433.
 17. Gilbert MP, Pratley RE. Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2009;122(6suppl):S11-S24.
 18. Davies MJ, Kela R, Khunti K et al. Liraglutide—overview of the pre-clinical and clinical data and its role in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:207-220.
 19. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374:39-47.
 20. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, Glimepiride and placebo all in combination with metformin in type 2 diabetes. The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84–89.
 21. Henry RR, Fonseca VA, Tabanera Y et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, reduces systolic blood pressure with minimal impact from weight-loss in subjects with type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2010;31 (suppl 1):S2240.
 22. Plutzky J, Garber A, Toft AD, et al. Meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:S299-S300.
 23. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide—the FDA’s review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:774-777.
 24. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:275-286.
 25. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372:1240-1250.
 26. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION 2): A randomised trial. *Lancet*. 2010;376:431-439.
 27. Diamant M, Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insuline glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION 3): An open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375:2234-2243.
 28. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: Exenatid once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatid twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrin Metab* 2011;96(5)
 29. Buse JB, Nauck MA, Forst T, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus liraglutide in subjects with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. In: Program and abstracts of 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 13-16, 2011; Lisbon, Portugal. Abstract 75.
 30. Fábryová L. Efekt liraglutidu na metabolickú kompenzáciu obéznych diabetikov 2. typu v klinickej praxi. *Interná med*. 2012; 12 (7-8): 296-303.
 31. Bergenstal R, Daniels G, Mann J, et al. Liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial: rationale and study design. *Diabetes* 2011;60(suppl 1):A612-A613.
 32. Marfella R, Barbieri M, Grella R et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J. Diabetes Complications* 2010;24(2):79-83.
 33. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261: 32–43.
 34. Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: glucuretic treatment for type 2 diabetes. *Br Jour Diab Vasc Dis* 2010; 10: 193-199.
 35. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513-9.
 36. Bailey CJ, Gross JL, Bastone L et al. Dapagliflozin as add-on to metformin lowers hyperglycaemia in type 2 diabetes patients inadequately controlled with metformin alone. *Lancet* 2010; 375: 2223-2233.
 37. Wilding JPH, Norwood P, T’joen C et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. Applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32:1656-62.
 38. Clar C, Gill JA, Court R et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2:e001007. doi:10.1136/bmjopen-2012-001007.
 39. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:1232–8. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1926>.

NEBIVOLOL: ANTIHYPERTENZÍVUM OVPLYVŇUJÚCE ENDOTELIÁLNU DYSFUNKCIU

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

Betablokátory predstavujú jednu zo základných skupín antihypertenzív. K najnovšej generácii týchto liekov patrí nebivolol. V časopise *Vascular Health and Risk Management* bol publikovaný článok, ktorý sumarizuje charakteristiku a prednosti tohto lieku v liečbe hypertenzie a endotelialnej dysfunkcie.

NEBIVOLOL

Niektoré staršie betablokátory znižujú krvný tlak predovšetkým na periférii, ale neznižujú dostatočne efektívne aj centrálny krvný tlak, t.j. aj tlak v oblasti srdca a mozgu. V porovnaní s tým novšie skupiny betablokátorov, tzv. vazodilatačné, ku ktorým patrí nebivolol, majú okrem systémového vplyvu na krvný tlak i ďalšie výhody, predovšetkým užitočné pôsobenie na endotelialnú dysfunkciu. Nebivolol je účinný a dobre tolerovaný liek, ktorý okrem hypotenzívneho účinku v porovnaní s niektorými bežne užívanými antihypertenzívami prináša, predovšetkým svojím pôsobením na metabolizmus cievneho endotelu, mnoho benefitov, ktoré prispievajú k jeho užitočným hemodynamickým účinkom, kardioprotektívnemu pôsobeniu a bezpečnosti. V SR je registrovaných mnoho prípravkov s obsahom nebivololu (napr. Nebilet, Nebitrix a ďalšie).

ENDOTELIÁLNA DYSFUNKCIA

Endotelialná dysfunkcia je systémový patologický stav endotelu, charakterizovaný zníženou dostupnosťou vazodilatačných látok, hlavne oxidu dusnatého (NO), a preto prispieva ku vzniku hypertenzie i poruche metabolizmu a funkcie cievnej steny. K základným prejavom endotelialnej dysfunkcie patrí aj nadprodukcia reaktívnych foriem kyslíka, ktoré sa podieľajú na rozvoji hypertenzie, aterosklerózy, diabetu, srdcového zlyhávania a cievnych mozgových príhod. Preto sú také dôležité lieky, ktoré pôsobia proti endotelialnej dysfunkcii. Práve k tomu typu liekov patrí i nebivolol, betablokátor tretej generácie. Mechanizmom jeho účinku je vysoko kardioselektívne pôsobenie na beta-1 adrenergne receptory bez vnútornej sympatomimetickéj aktivity. Okrem toho v dôsledku interakcie s endotelialným metabolizmom L-arginínu/oxidu dusnatého spôsobuje vazodilataciu, a tým prispieva k poklesu krvného tlaku. Hypotenzívny účinok je zachovaný aj pri dlhodobej liečbe. Okrem toho pôsobenie nebivololu na endotelialný mechanizmus má za následok aj prínosné hemodynamické účinky, ktoré zahŕňajú okrem znížovania tlaku aj znížené frekvencie tepu i zlepšenie systolickej a diastolickej funkcie.

KLINICKÁ ŠTÚDIA SENIORS

Mnohé štúdie ukázali, že znížená endotelialná funkcia a relatívny nedostatok oxidu dusnatého sú poruchy, ktoré sa vyskytujú u pacientov s hypertenziou. Schopnosť nebivololu podporiť mechanizmy spojené s oxidom dusnatým prispievajú k vazodilatacii, a tým aj k riešeniu problému hypertenzie. Účinnosť nebivololu sa tiež skúmala v mnohých štúdiách u pacientov so srdcovým zlyhaním. Do randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdie SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) boli zaradení pacienti starší ako 70 rokov s anamnézou srdcového zlyhania. Pacienti dostávali okrem štandardne už skôr ordinovanej individuálnej liečby srdcového zlyhania ešte nebivolol alebo placebo. Do štúdie boli zahrnutí i pacienti s diastolickým srdcovým zlyhaním, ktoré sa vyskytuje asi u polovice prípadov zlyhania, hlavne u pacientov s hypertenziou. Výsledky ukázali, že nebivolol bol v porovnaní s placebom významne účinnejší v znížení mortality a v počte hospitalizácií z kardiovaskulárnych príčin. Vďaka svojmu špecifickému duálnemu mechanizmu účinku je nebivolol vhodný na liečbu pacientov, u ktorých liečba inými

antihypertenzívami nie je dost účinná vzhľadom na určité komorbidity, ako je srdcové zlyhanie, diabetes, obezita a starších pacientov s výraznou poruchou endotelialnej funkcie. Okrem toho, ako uvádzajú autori článku, predstavuje nebivolol aj z farmakoekonomického hľadiska v porovnaní s konvenčnou liečbou výhodný liek pre starších pacientov so srdcovým zlyháním. Preto k indikáciám nebivololu patrí okrem liečby esenciálnej hypertenzie liečba stabilizovaného mierneho až stredne závažného chronického srdcového zlyhania v kombinácii so štandardnou terapiou u starších pacientov (nad 70 rokov).

POZÍCIA NEBIVOLU V NOVÝCH GUIDELINES

Betablokátory sú základom liečby srdcového zlyhania (HF). Európska kardiologická spoločnosť (ESC) vo svojich odporúčaniach pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhania, vydaných v máji 2012, uvádza, že betablokátory je potrebné začať podávať čo najskôr po stanovení diagnózy HF so zníženou ejekčnou frakciou. Tieto odporúčania uvádzajú, že betablokátory často vedú k podstatnému zlepšeniu ejekčnej frakcie, majú antiischemické účinky a môžu prispieť k zníženiu rizika náhlejšej srdcovej smrti a vedú ku zníženiu celkovej mortality. Nebivolol, kardioselektívny betablokátor s vazodilatačným pôsobením, závislým na oxide dusnatom, je v guidelines ESC označovaný ako „liek modifikujúci chorobu“. Má byť podávaný od začiatku dávky 1,25 mg denne a dávka by mala byť titrovaná k cieľovej dávke 10 mg denne. Navyše, tieto odporúčania uvádzajú, že nebivolol je jedným z preferovaných liečiv u pacientov s chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou (CHOCHP), čo je nezávislý prediktor zhoršenia u pacientov so srdcovým zlyháním.

Aktualizácia odporúčaní ESH z roku 2009 na liečbu hypertenzie uvádza, že účinky nebivololu sú špecifické, odlišujú sa od niektorých účinkov ďalších zástupcov tejto liekovej skupiny. Napríklad nebivolol má väčší účinok na centrálny krvný tlak a znižuje významne viac pulzovú frekvenciu ako atenolol. Nebivolol má vysokú kardioselektivitu, schopnosť zlepšovať rezervu koronárneho prietoku, neovplyvňuje metabolizmus glukózy a má antioxidačné účinky. Tieto vlastnosti sú zvlášť výhodné u starších pacientov s hypertenziou. V konsenzu liečby hypertenzie vo vyššom veku (ACCF/AHA Expert Consensus on Hypertension in the Elderly) je zdôraznené, že nebivolol, na rozdiel od starších betablokátorov, nezvyšuje riziko depresie, sexuálnej dysfunkcie, dyslipidémie a poruchy glukózového metabolizmu. Ďalej sa tento konsenzus odvoláva na výsledky uvedenej štúdie SENIORS. Nebivolol, ako opakovane zdôrazňujú medzinárodné guidelines, je vďaka svojmu špecifickému profilu vhodný na liečbu srdcového zlyhania a hypertenzie, obzvlášť u starších pacientov.

LITERATÚRA

1. Tobli JE, DiGennaro F, Giani JF, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8:151-160.
2. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* (2012) doi: 10.1093/eurheartj/ehs104. Published online: May 19, 2012. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/05/17/eurheartj.ehs104.full>



Nebilet®

nebivolol hydrochlorid

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

Nebilet® 5 mg, 5 mg nebivololom (ako nebivololi hydrochloridum)

Terapeutické indikácie: Esenciálna hypertenzia, stabilné mierne a stredne ťažké chronické srdcové zlyhanie (CHS) ako aditívna terapia ku štandardnej terapii u pacientov vo veku ≥ 70 rokov. **Dávkovanie a spôsob podávania:**

Esenciálna hypertenzia: Zvyčajná dávka je 1 tableta (5 mg) denne, môže sa užívať s jedlom. **Chronické srdcové zlyhanie:** 1,25 mg nebivololu sa má zvýšiť na 2,5 mg nebivololu 1x denne, potom 5 mg nebivololu 1x denne, následne 10 mg nebivololu 1x denne. Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg nebivololu 1x denne. Intervaly medzi zvyšovaním dávky sú 1-2 týždne. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek pomocnú látku, insuficiencia pečene alebo poškodenie funkcie pečene, **gravidita a laktácia**, akútne srdcové zlyhanie, kardiogénny šok alebo dekompenzácia pri srdcovom zlyhaní vyžadujúca intravenóznou inotropnú terapiu, syndróm sínusového uzla vrátane sino-atriálnej blokády, druhý a tretí stupeň srdcovej blokády (bez kardiostimulátora), bronchospazmus a bronchiálna astma v anamnéze, neliečený feochromocytóm, metabolická acidóza, bradykardia, hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mm Hg), ťažká periférna cirkulačná porucha. **Liekové a iné interakcie:** **Kombinácie, ktoré nie sú odporúčané:** Antiarytmiká I. triedy (chinidín, hydrochinidín, fl ekainid, disopyramid, lidokain, mexiletín, propafenon), antagonistí vápnika verapamil/diltiazemového typu, centrálné pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín). **Kombinácie používané s opatrnosťou:** Antiarytmiká III. triedy (amiodaron), anestetiká - prchavé halogenáty, inzulín a perorálne antidiabetiká: napriek tomu, že Nebilet® 5 mg neovplyvňuje hladinu glukózy, môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (palpitácia, tachykardia). **Kombinácie, ktorým je treba venovať pozornosť:** Digitálisové glykozidy, antagonistí kalcia dihydropyridínového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín), antipsychotiká, antidepresíva (tricyklické, barbituráty, fenotiazíny), nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), sympatomimetiká. **Farmakokinetické interakcie:** Vzhľadom na to, že nebivolol je metabolizovaný CYP2D6 izoenzýmom, súčasné podanie látok inhibujúcich tento enzým, najmä paroxetínu, fluoxetínu, tiordazínu a chinidínu, môže zvýšiť plazmatické hladiny nebivololu so zvýšeným rizikom excesívnej bradykardie a nežiaducich príhod. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Vplyv lieku Nebilet® 5 mg na schopnosť viesť motorové vozidlá nebol predmetom štúdií. Farmakodynamickými štúdiami sa potvrdilo, že Nebilet® 5 mg neovplyvňuje psychomotorické funkcie. Počas vedenia automobilov alebo obsluhy strojov treba vziať do úvahy možnosť vzniku závratov a únavy. **Nežiaduce účinky:** Ako časté sa vyskytli - bolesť hlavy, závraty, parestézie, dypnoe, obštipácia, nauzea, hnačka, únava, edémy. Menej časté - nočné mory, poruchy videnia, bradykardia, srdcové zlyhanie, spomalené vedenie AV, AV blok, hypotenzia, intermitentná klaudikácia, bronchospazmus, dyspepsia, fl atulencia, vracanie, pruritus, erytém, impotencia, depresie. Pred predpísaním lieku sa, prosím, oboznámte so Súhrnom charakteristických vlastností lieku. **Posledná revízia textu:** Október 2006. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Berlin Chemie AG, Berlín, SRN. **Spôsob výdaja lieku:** Na lekársky predpis. **Dátum výroby materiálu:** 05/2012.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Berlin-Chemie AG,
obchodné zastúpenie,
Palisády 29, 811 06 Bratislava, Slovenská republika
tel.: +421 2/54 430 730, fax: +421 2/54 430 724
www.menarini.com

 **Nebilet®**
nebivolol hydrochlorid

 **Nebilet HCTZ**
nebivolol hydrochlorid
hydrochlorotiazid



Ešte viac sily k výhodám nebivololu

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

Nebilet HCTZ 5 mg/12,5 mg, Nebilet HCTZ 5 mg/25 mg filmom obalené tablety. Zloženie: každá tableta Nebiletu HCTZ obsahuje 5 mg nebivololu (ako nebivololi hydrochloridum); 2,5 mg SRRR-nebivololu alebo d-nebivololu a 2,5 mg RSSS-nebivololu alebo l-nebivololu) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu alebo 25 mg hydrochlorotiazidu. Pomocné látky: každá tableta obsahuje laktózu. **Indikácia:** esenciálna hypertenzia u pacientov, u ktorých je krvný tlak adekvátne kontrolovaný dávkou 5 mg nebivololu a 12,5 mg alebo 25 mg hydrochlorotiazidu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelí dennú dávku predstavuje jedna tableta (5 mg/12,5 mg alebo 5 mg/25 mg) denne, ktorá sa má, pokiaľ je to možné, užiť v rovnakom čase. Tablety možno užiť spolu s jedlom. Pacienti s poškodením obličiek Nebilet HCTZ sa nemá podávať pacientom s ťažkou renálnou insuficienciou. Pacienti s poškodením funkcie pečene používanie Nebiletu HCTZ je kontraindikované. Starší pacienti u pacientov starších ako 75 rokov je potrebný opatrný prístup k liečbe a takisto pacienti vyžadujú prísne monitorovanie. Deti a adolescenti používanie tohto lieku sa neodporúča. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek zložku lieku, precitlivosť na iné látky odvodené od sulfónamidov, insuficiencia pečene alebo funkčné poškodenie pečene, anúria, ťažká renálna insuficiencia (klírens kreatinínu < 30 ml/min), akútne srdcové zlyhanie, kardiogénny šok alebo epizódy dekompenzácie pri srdcovom zlyhaní, ktoré vyžadujú i.v. inotropnú liečbu, syndróm chorého sínusového uzla, vrátane sinoatriálnej blokády, srdcová blokáda druhého a tretieho stupňa (bez kardiostimulátora), bradykardia (srdcová frekvencia < 60 úderov/min pred začiatkom liečby), hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mm Hg), ťažké poruchy periférneho krvného obehu, bronchospazmus a bronchiálna astma v anamnéze, neliečený feochromocytóm, metabolická acidóza, hypokaliémia, hyperkaliémia, hypernatriémia odolávajúca liečbe a symptomatická hyperurikémia. **Obdobie druhého a tretieho trimestra gravidity a obdobia laktácie. Špeciálne upozornenia a liekové interakcie:** všetky upozornenia a liekové interakcie vzťahujúce sa na jednotlivé liečivá, sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** pri vedení vozidla alebo obsluhovaní stroja však treba brať do úvahy, že pri užívaní antihypertenzívnej liečby sa príležitostne môže vyskytnúť závrat a únava. **Nežiaduce účinky:** sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku oddelene pre každé liečivo. Pred predpísaním lieku oboznámte sa, prosím, s úplnou informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Spôsob výdaja lieku: na lekársky predpis. **Posledná revízia textu:** máj 2009. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Menarini International Operations Luxembourg A.S., 1, Avenue de la Gare, Luxembourg, Luxembursko. **Dátum výroby materiálu:** 05/2012

 **Nebilet HCTZ**
nebivolol + hydrochlorotiazid

SKÚSENOSTI S FRM LIEČBOU V PRAXI REUMATOLÓGA

MUDr. Alena Fedorová
Reumatologická ambulancia, Michalovce

KAZUISTIKA Č.1

60-ročný pacient, učiteľ autoškoly, fajčiar s pozitívnou rodinnou anamnézou výskytu psoriázy (mama, strýko, dedo).

Osobná anamnéza:

Je v dispenzarizácii pre psoriatickú spondylopatiu, s trvaním ťažkostí najmenej 10 rokov. Liečba psoriázy trvá od 21. roku života (kožné zmeny v predilekčných oblastiach). Z osobnej anamnézy, trpí na diabetes mellitus, poruchu lipidového metabolizmu s hyperurikémiou, arteriálnu hypertenziu a bol diagnostikovaný koronarografický nález 1-cievneho postihnutia - chronický uzáver ACD. Alergická anamnéza je negatívna.

Súčasná ochorenie:

- Psoriatická spondylopatia s metabolickou poruchou (cukrov, tukov, KM), chronický VAS (vertebroalgický syndróm) s Th kyfoskoliózou, VAS L syndróm lumbálnej stenózy s neurogénymi klaudikáciami.
- Pacient trpí dlhodobými bolesťami chrbtice a bedrových kĺbov, v oblasti Th a L porucha statodynamiky, má obmedzenie intrarotácie v koxách, difúzne palpačné bolesti hrudnej chrbtice. Bez periférnej artritídy.

Z vyšetrení:

Rtg Th chrbtice-hyperkyfóza, ľahká sinistroskolióza, dif. poróza, panva-coxa valga bilat., entezofyty na tuber ischiadicum LS-predná a laterálna spondylóza II st., nohy – hallux valgus bilat. Densitometria – osteopénia skeletu v sledovaní od r. 2007 pri kontrole v r. 2011 zhoršenie BMD do pásma osteoporózy s T skóre max -2,9/L1.

Terapia pred zahájením FRM liečby:

V symptomatickej liečbe bolesti u polymorbídneho pacienta s ohľadom na nižšie kardiovaskulárne riziko je preferenčne podávaný Naproxen 2x denne, dlhodobo užíva myorelaxancia /Mydocalm 150 mg 2-3x denne/.

Liečba FRM:

Pre zhoršenie celkového stavu s pohybovým obmedzením v celom úseku chrbtice (obmedzenie záklonu a rotácií v LS lokalizácii, obmedzenie lateroflexií a mierne aj rotácie v C oblasti, intenzívne až páľivé bolesti Th úseku s hyperkyfózou). Zahájená liečba GUNA MD injekciami Thoracic a Lumbar podľa lokalizácie bolesti v kombinácii s GUNA MD Muscle. Celkovo bolo 10 podaní, podľa aplikačného protokolu prvý a druhý týždeň 2x týždenne, potom 1x týždenne. V priebehu liečby neboli zaznamenané žiadne komplikácie.

Priebeh FRM liečby:

V priebehu liečby bez zaznamenaných komplikácií. Po aplikácii došlo k podstatnému zmierneniu subjektívnych ťažkostí, k redukcii bolesti o 60 %, skráteniu ranej stuhnutosi a k absencii nočných bolesti, na ktoré sa pacient pred zahájením liečby sťažoval. Čiastočne bola symptomatická liečba zredukovaná, čo hodnotíme pozitívne u pacienta s polypragmáziou.

ZÁVER

Na záver možno konštatovať, že zvolená liečba MD inj. bola prínosná a pre polymorbídneho pacienta nepredstavovala žiadne riziko nežiaducich účinkov.

KAZUISTIKA Č.2

53-ročná pacientka, učiteľka, nefajčiarka, abstinentka v rodinnej anamnéze, mama liečená na osteoporózu a aj osteoartrózu, otec mal psoriázu, zomrel na malignitu.

Osobná anamnéza:

Počas VŠ štúdia bola pacientka liečená na vred gastroduodéna, má sanovanú arteriálnu hypertenziu, hyperlipoproteinémiu na liečbe statínom, AIT v izohormonálnej liečbe. V r. 2009 verifikovaná postmenopузálna osteoporóza, bez komplikácií fraktúrou (liečená Prolia s.c. každých 6 mesiacov, Alpha D₃ denne). Alergická anamnéza je negatívna.

Súčasná ochorenie:

- Artralgie manifestované asi 4 roky. Liečená v reumatologickej ambulancii od r. 2011. Bolesť malých kĺbov rúk s extenzoprogresiou, nodozity distálnych článkov, iníciaľne zmeny aj PIP (proximálne interfalangeálne kĺby) kĺbov – rizartróza. Röntgenologicky dokumentované artrotické zmeny v oblasti rúk, EMG vyšetrením verifikovaný syndróm karpálnych tunelov bilaterálne.
- Extenzoprogresívna osteoartróza rúk s iníciaľnymi Heberdenovými nodozitami, rizartróza l.sin., Syndróm karpálnych tunelov, Osteoporóza T skóre -3,3/L2. Chron. VAS L spondylodiskogénny recidiv lab. biochemicky aktívna hepatopatia ako aj vredová anamnéza limitujú symptomatickú liečbu NSA.

Terapia pred zahájením FRM liečby:

Chondroprotektíva - Condrosulf 800 mg denne. Pre osteoporózu Prolia s.c. každých 6 mesiacov, Alpha D₃ denne. Nesteroidové antireumatiká – rady Diklofenak a analgetiká (Algifen, Novalgin) podľa potreby.

Liečba FRM:

GUNA MD Small Joints inj. 10x.

Priebeh FRM liečby:

Už po aplikácii prvých injekcií pacientka udáva evidentný efekt. Napriek ústupu subjektívnych ťažkostí pre spokojnosť s účinkom liečby na žiadosť pacientky podané GUNA MD small joints inj. podľa protokolu 10x. Po FRM liečbe pacientka už nepotrebuje užívať inú symptomatickú symptomatickú liečbu bolesti.

ZÁVER

Pre uspokojivý efekt bez prejavov nežiaducich účinkov pacientka prichádza na aplikáciu GUNA MD Small Joints pravidelne raz mesačne, je bez výraznejších ťažkostí, kĺbový nález je stabilizovaný.

Narodená 19. 6. 1971 v Michalovciach. V roku 1989 ukončené štúdium na gymnáziu vo Veľkých Kapušaniach, 1989 – 1995 LF UK Bratislava, 1995 – NsP Michalovce, int. oddelenie, sekundárny lekár, 1998 atestácia z internej medicíny, 2002 – atestácia z reumatológie, od r. 2007 súkromná reumatologická ambulancia.

FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÁ MEDICÍNA V TERAPII BOLESTI



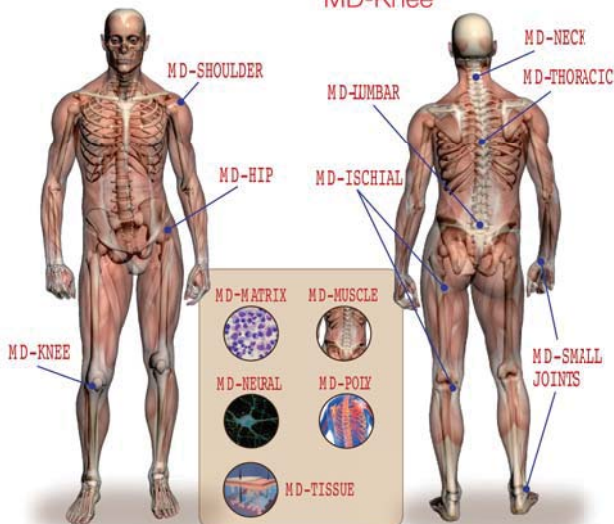
Benefity:

- ✓ 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



Účinnosť a bezpečnosť prípravkov bola potvrdená radom klinických štúdií v rámci registrácie.



Indikácie:

GUNA MD prípravky pomáhajú zmierniť bolesť a zlepšiť pohyblivosť spomalením fyziologickej degenerácie kĺbov a pridrúžených 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 (distribučný kanál pre lekárne - UNIPHARMA, MED-ART) - lekári môžu objednať priamo v spoločnosti inPHARM, e-mail: inpharm@inpharm.sk, tel.: +421 2 44 630 402



Informačný servis zabezpečuje spoločnosť inPHARM, tel.: +421 2 44 630 402, inpharm@inpharm.sk

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

GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST HODNOTENÝ 2 KREDITMI CME

1. Vyberte správne tvrdenie:

- a) inhibítory dekarboxylázy aromatických aminokyselín pôsobia v CNS, čím zvyšujú účinok levodopy
- b) inhibítory dekarboxylázy aromatických aminokyselín pôsobia na perifériu, čím zvyšujú účinok levodopy
- c) inhibítory dekarboxylázy aromatických aminokyselín pôsobia na perifériu a v CNS, čím zvyšujú účinok levodopy
- d) inhibítory dekarboxylázy aromatických aminokyselín pôsobia v žalúdku a proximálnej časti tenkého čreva, čím zvyšujú účinok levodopy

2. Zvoľte správne tvrdenie:

- a) entakapon blokuje dekarboxylázu
- b) benzerazid blokuje COMT
- c) tolkapon stimuluje COMT
- d) karbídopa inhibuje dekarboxylázu

3. Fondaparinux je:

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

4. Rivaroxaban je:

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

5. Mechanizmus pôsobenia dabigatranu spočíva v:

- a) priamej inhibícii faktora Xa
- b) nepriamej inhibícii faktorov II, V, VII a X
- c) priamej inhibícii trombínu
- d) priamej inhibícii faktorov II, V, VII a X

6. Nebivolol pôsobí ako:

- a) kardioselektívny beta-blokátor s ISA a donor NO
- b) kardioselektívny beta-blokátor bez ISA a donor NO
- c) neselektívny beta-blokátor s ISA a donor NO
- d) neselektívny beta-blokátor bez ISA a donor NO

7. Zvoľte správne tvrdenie o dapagliflozine:

- a) zvyšuje glykosúriu
- b) znižuje vstrebávanie sacharidov v GIT
- c) znižuje inzulínorezistenciu
- d) pôsobí ako inkretinomimetikum

8. Vyberte správne tvrdenie:

- a) účinnosť liraglutidu potvrdzuje štúdia DURATION
- b) účinnosť exenatidu potvrdzuje štúdia LEAD
- c) liraglutid je novo dostupný v perorálnej forme
- d) exenatid je možné kombinovať s metformínom

9. Medzi anti-TNF-alfa nepatrí:

- a) adalimumab
- b) ustekinumab
- c) etanercept
- d) infliximab

10. Adalimumab je okrem psoriázy indikovaný aj v liečbe:

- a) systémového lupus erythematoses
- b) Sjögrenovho syndrómu
- c) ankylozujúcej spondylitídy
- d) sklerózy multiplex

11. V metaanalýze štúdií s biologikami pri psoriáze bol oproti placebo preukázaný:

- a) vyšší výskyt leukoencefalopatie
- b) vyšší výskyt srdcovo-cievnych príhod
- c) nižší výskyt srdcovo-cievnych príhod
- d) porovnateľný výskyt srdcovo-cievnych príhod

12. V štúdiu DURATION bola dosiahnutá lepšia kontrola glykémie:

- a) pri exenatide vs. metformín
- b) pri exenatide vs. rozigliťazón
- c) pri exenatide vs. sitagliptín
- d) pri exenatide vs. repaglinid

13. U periférnej formy ankylozujúcej spondylitídy sa môže použiť sulfasalazín v dávke:

- a) 0,5-1 g/deň
- b) 1-2 g/deň
- c) 2-3 g/deň
- d) 3-4 g/deň

14. Zvoľte správny spôsob aplikácie:

- a) infliximab: s.c.
- b) infliximab: i.v.
- c) golimumab: i.v.
- d) golimumab: i. art.

15. Anakinra pôsobí ako inhibítor interleukínu:

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

16. Zvoľte správne tvrdenie o chorých s reumatoidnou artritídou:

- a) 10 % z nich má fyziologickú hodnotu proteínov akútnej fázy
- b) 20 % z nich má fyziologickú hodnotu proteínov akútnej fázy
- c) 30-40 % z nich má fyziologickú hodnotu proteínov akútnej fázy
- d) 40-50 % z nich má fyziologickú hodnotu proteínov akútnej fázy

17. Glukokortikoidy sa v liečbe reumatoidnej artritídy podávajú najčastejšie v dennej dávke:

- a) do 10 mg
- b) 10-20 mg
- c) 20-30 mg
- d) 30-40 mg

18. Zvoľte správne tvrdenie o vakcinácii proti chrípke u pacientov s CHOCHP:

- a) neodporúča sa
- b) výraznejší profit je hlavne u seniorov
- c) výraznejší profit majú osoby bez komorbidít
- d) vhodná len v iniciálnej fáze ochorenia

19. Roflumilast pôsobí:

- a) ako inhibítor fosfodiesterázy 4
- b) analogicky ako teofylín
- c) analogicky ako teofylín s dlhším časom účinku
- d) ako inhibítor fosfodiesterázy 5

20. Zvoľte nesprávne tvrdenie o levetiracetame vo forme mikrotabliet:

- a) oproti bežnej forme signifikantne zabraňuje fluktuácii pl. hladín levetiracetamu
- b) zlepšuje adhérenciu k liečbe
- c) jeho užívaním sa zvyšuje pravdepodobnosť lepšej kontroly ochorenia
- d) je vhodný aj pre seniorov

NÁVRATKA

Správne odpovede zakrúžkujte!
Správna odpoveď je len jedna.

Návratku odošlite najneskôr
31. 1. 2013 v obálke na adresu:

LEKÁR a.s., AD TEST 4/2012,
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 4/2012

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

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

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

Lekárska pečiatka

Správne odpovede testu z minulého čísla 3/2012: 1d, 2c, 3c, 4a, 5b, 6c, 7b, 8d, 9c, 10c, 11d, 12a, 13b, 14b, 15d, 16d, 17c, 18c, 19a, 20c