



E D U K A F A R M

medinews

3/2013

ČASOPIS PRE LEKÁROV

ODPORÚČANIA SEKcie ANGIOLÓGOV SLK
O DIAGNÓZE, PREVENcii A LIEČBE POVRCHOVEJ
TROMBOFLEBITÍDY (2013)

SÚČASNÉ MOŽNOSTI LIEČBY
POSTMENOPAUZÁLNEJ OSTEOPOROZY

EREKtilNÁ DYSFUNKCIA A SYNDRÓM
NEDOSTATKU TESTOSTERÓNU

BEZPEČNOSTNÝ PROFIL GESTAGÉNOV
V PRÍPRAVKOCH KOMBINOVA NEJ HORMONÁLNEJ
ANTIKONCEPCIE Z ASPEKTU PATOLóGIE PRSNÍKA

VYUŽITIE INTRAVENóZNEHO VITAMÍNU C
U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA

ZÁPALOVÉ OCHORENIA OČNÉHO BULBU
A POMOCNÝCH ORGÁNOV OKA V DETSKOM VEKU

FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÁ MEDICÍNA
V LIEČBE BOLESTI

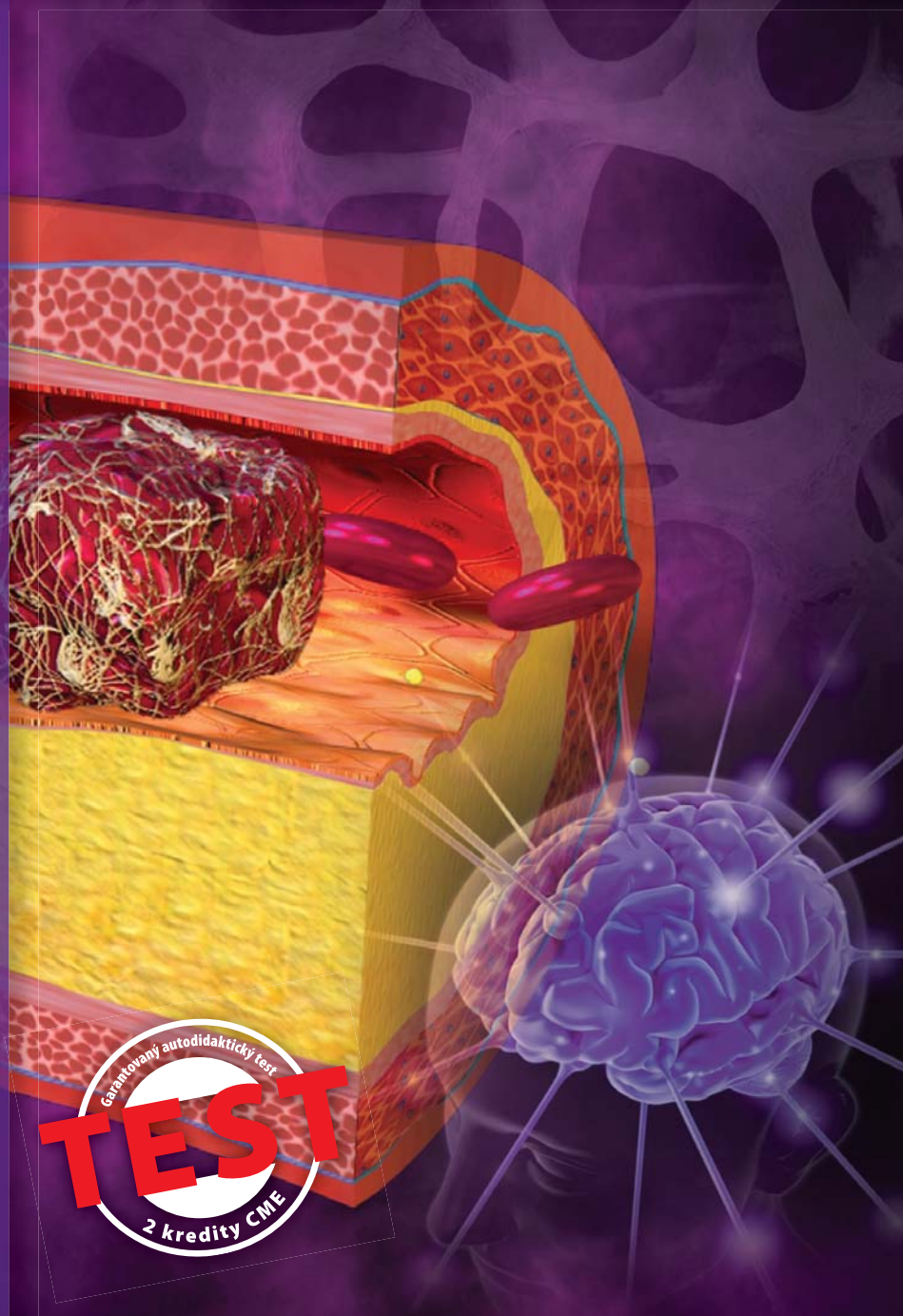
PNEUMOKOKOVÉ OCHORENIA – ZÁŤAŽ
V STARŠEJ POPULÁCII NA SLOVENSKU

LIEČBA KAŠĽA V KAŽDODENNEJ PRAXI

LAMOTRIGÍN V DELITEL'NÝCH TABLETÁCH
(PLEXXO): ÚČINNÉ A BEZPEČNÉ ANTIEPILEPTIKUM

VEKOM PODMIENENÁ DEGENERÁCIA
MAKULY – VPDM

CHRONICKÁ BOLEŠŤ – NOVINKY V LIEČBE
CHRONICKEJ BOLESTI



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

Od roku 1993 na Slovensku vo Vašich službách

DESITIN
SUCCESS IN CNS

- ☉ Široká paleta antiepileptik
- ☉ Vysoká kvalita
- ☉ Moderná galenika

ODPORUČANIA SEKcie ANGIOLÓGOV SLK O DIAGNÓZE, PREVENCII A LIEČBE POVRCHOVEJ TROMBOFLEBITÍDY (2013)

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

II. interná klinika LFUK – UNB, Prvé angiologické pracovisko (PAP), Sekcia angiológov SLK

Úlohou tohto Odporúčania Sekcie angiológov Slovenskej lekárskej komory (SA SLK, 2013) je zamerať sa na ostatné medzinárodné odporúčania o manažmente povrchovej tromboflebitídy, ako aj na výsledky medicíny dôkazov (EBM) s cieľom určiť ich príspevok k rozšíreniu našich vedomostí o racionálnom manažmente povrchovej tromboflebitídy.

Povrchová tromboflebitída (PT); thrombophlebitis superficialis (TPS); phlebothrombosis superficialis (PTS); superficialis venous thrombosis (SVT) je zápal vénovej cievnej steny sekundárne sprevádzaný tvorbou vénového trombu, ktorý pevne adheruje k zápalovo zmenenej stene žily, preto je riziko vénovej tromboembólie (VTE) v porovnaní s hĺbkovou vénovou trombózou (HVT; DVT) podstatne menšie. Pomer zápalu a trombózy môže byť rôzny. Postihuje prevažne vény povrchového vénového systému ktorejkoľvek časti tela, väčšinou na dolných končatinách¹. Ešte donedávna sa PT považovala za benígne ochorenie, avšak s čoraz častejším používaním duplexnej ultrasonografie (DUS) v diagnostike vénových chorôb končatín sa ukázalo, že sonograficky viditeľný trombus v povrchovej žile je často väčší, ako imponuje pri fyzikálnom klinickom vyšetrení, a navyše sa často šíri do hĺbkového vénového systému². Súčasný výskyt hĺbkovej vénovej trombózy (HVT) sa udáva u 6 – 53 % pacientov s PT a pľúcna embólia (PE) sa vyskytuje u 0 – 33,3 % pacientov^{3,4,5} v závislosti od použitej vyšetrovacej metódy. Podľa niektorých autorov možno PT považovať za súčasť vénovej tromboembólie (VTE) – vénovej tromboembolickej choroby (VTECH) spolu s hĺbkovou vénovou trombózou (HVT) a pľúcnou embóliou (PE). Avšak v porovnaní s HVT a VTE má povrchová tromboflebitída (PT) nižší výskyt neskorých následkov, menšiu mortalitu, inú liečbu a lepšiu prognózu^{1,5,6}. Prevalencia povrchovej tromboflebitídy je všade na svete podhodnotená, pretože veľa prípadov z viacerých dôvodov uniká. Predpokladá sa, že postihuje 3 – 11 % populácie, recidivuje v 5 – 50 % prípadov. V 60 – 80 % postihuje vena saphena magna a jej prítoky^{1,6,7,8,9,10}.

KLINICKO-ETIOLOGICKO-ANATOMICKO-PATOFYZIOLOGICKÁ (CEAP) KLASIFIKÁCIA POVRCHOVÝCH TROMBOFLEBITÍD

Sekcia angiológov Slovenskej lekárskej komory (SA SLK) a propedeutická škola Prvého angiologického pracoviska (PAP) II. internej kliniky LFUK – UNB presadzujú v ostatných rokoch ako základný princíp optimálneho manažmentu všetkých vnútorných chorôb, vrátane cievnych chorôb a orgánovocievnych chorôb, stanovenie komplexnej (CEAP) diagnózy, ktorá je základným predpokladom efektívnej kauzálnej racionálnej liečby. Diagnóza musí mať vždy 4 komponenty (tab. 1).

Klinická klasifikácia (C):

Cn Nevarixová povrchová tromboflebitída (NVPT); PT postihujúca normálnu (zdravú) venu (nonvarikoflebitída; nonvaricthrombophlebitis superficialis - NVTPS) postihuje normálnu (zdravú) venu v ktorejkoľvek časti vénového systému. Klinická diagnóza nonvarikoflebitídy je obvykle ľahká, keďže v určitom úseku zdravej žily sa zisťujú všetky lokálne znaky zápalu: edémové zhrubnutie vény (tumor), ktoré je hyperemické – červenšie (rubor), teplejšie (calor), spontánne alebo palpačne bolestivé (dolor), prípadne aj s poruchou funkcie (functio laesa)^{1,11,12}.

Cv Varixová povrchová tromboflebitída (VPT); PT postihujúca varixovú venu (varikoflebitída; varicthrombophlebitis superficialis - VTPS) postihuje varixové vény dolných končatín, teda chorobne nepravidelne rozšírené a nepravidelne vinuté povrchové vény s diametrom väčším ako 4 mm^{1,12,13,14}. Vyskytuje sa na primárnych i sekundárnych varixoch a z etiopatogenetického hľadiska je vždy sekundárna! Za „primárnu“ by sme ju mohli prehlásiť iba ak by sme naruby prevrátili súčasné princípy internej i angiologickej propedeutiky a základy lekárskej terminológie. Obidve základné klinické formy môžu byť z hľadiska klinického priebehu akútne

(Cna; Cva), ktoré trvajú maximálne 30 dní; a chronické (Cnc; Cvc), ktoré prebiehajú dlhšie ako 30 dní. Niektoré PT sa aj viackrát opakujú – recidivujúce (Cnr; Cvr). Väčšina povrchových tromboflebitíd sa manifestuje bolesťou a inými subjektívnymi príznakmi, prípadne aj celkovými klinickými príznakmi a laboratórnymi znakmi zápalu – symptomatické povrchové tromboflebitídy (Cnas; Cvas; Cncs; Cvcs), zriedkavo sa vyskytujú asymptomatické povrchové tromboflebitídy (Cnaa; Cvaa; Cnca; Cvca), zistené lekárom náhodne, pričom ani na cieľené otázky nemá pacient žiadne symptómy (tab. 1).

Tabuľka 1. Klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia povrchovej tromboflebitídy (Sekcia angiológov SLK, 2013)

Klinická klasifikácia (C):

Cn Nevarixová povrchová tromboflebitída (NVPT); PT postihujúca normálnu (zdravú) venu (nonvarikoflebitída; nonvaricthrombophlebitis superficialis)
Cv Varixová povrchová tromboflebitída (VPT); PT postihujúca varixovú venu (varikoflebitída; varicthrombophlebitis superficialis)

Etiologická klasifikácia (E):

Ep Primárna PT (s neznámou príčinou)
Es Sekundárna PT (so známou lokálnou príčinou a/alebo so známou celkovou príčinou), ako prejav (následok, komplikácia) nejakej základnej poruchy (causa principalis) alebo základnej choroby (morbus principalis)

Anatomická klasifikácia (A):

Ae Extenzívna (rozsiahla) PT, ktorá postihuje kmeň vena saphena magna a/alebo vena saphena parva. Často sa šíri do hĺbkových vén (trombophlebitis transitans)
Ar Regionálna (ohraničená) PT, ktorá postihuje nekmeňovú žilu dolnej končatiny. Obvykle sa nešíri do hĺbkových vén (trombophlebitis separans)

Patofyziologická klasifikácia (P):

Pl Lokálne patofyziologické mechanizmy/ rizikové faktory
Pc Celkové patofyziologické mechanizmy/ rizikové faktory
Plc Kombinované (lokálne i celkové) patofyziologické mechanizmy/ rizikové faktory
Pn Neidentifikovaný patofyziologický mechanizmus

Etiologická klasifikácia (E):

Ep Primárna povrchová tromboflebitída je nevarixová PT s neznámou etiopatogenezou (*idiopatická tromboflebitída*). Nie je prítomná žiadna kongenitálna malformácia, ani žiadna lokálna príčina či celková choroba spôsobujúca zápal povrchových žíl. Predpokladá sa istá genetická predispozícia v interakcii s viacerými faktormi vonkajšieho prostredia spolu s *endotelovou dysfunkciou* s nadmerne zvýšenou expresiou adhezívnych molekúl pre leukocyty a trombocyty, zvýšenou produkciou cytokínov (najmä s prozápalovými aktivitami), zmenami v rovnováhe medzi protrombogénymi a antitrombotickými aktivitami atď. Definitívnu diagnózu primárnej PT môžeme urobiť až po 2 rokoch aktívnej dispenzarizácie, keď s určitou výlučnosťou vylúčime všetky možné príčiny sekundárnych tromboflebitíd. Teda obdobie, ako to už dávnejšie robíme pri funkčných cievnych chorobách (vazoneurózach). Ak počas tohto dvojročného obdobia nájdeme základnú príčinnú chorobu (poruchu), tak ju preklasifikujeme na sekundárnu.

Mondorova choroba je osobitná, benígna, idiopatická, zriedkavá sklerotizujúca povrchová tromboflebitída vena thoracico-epigastrica v oblasti prsníkov, prednej a bočnej časti hrudníka s tvorbou tvrdých povrazcov „ako drôt“. Spontánne ustupuje aj bez liečby. Ojedinele sú opísané aj migrujúce formy v iných vénových lo-



kalizáciách (penis, brucho, rameno a i.). V diferenciálnej diagnóze treba vylúčiť sekundárny Mondorov syndróm pri umelých prsníkových implantátoch, a najmä pri malígnych nádoroch prsníka^{1,6}.

Es Sekundárna povrchová tromboflebitída so známou lokálnou príčinou a/alebo so známou celkovou príčinou, ako prejav či komplikácia nejakej konkrétnej základnej poruchy (*causa principalis*) alebo základnej choroby (*morbus principalis*).

Varixová povrchová tromboflebitída (VPT); PT postihujúca varixovú venu - V varikoflebitída; varicothrombophlebitis superficialis - VTSP je najčastejšou sekundárnou PT (až 90 % všetkých povrchových tromboflebitíd). Je komplikáciou prakticky všetkých foriem a klinických stupňov (tried) chronickej vénovej choroby dolných končatín (CHVCHDK)^{1,13,14,15}. Primárnym základným chorobným procesom je vznik a vývin varixovej veny (C0-C2). S progresiou CHVCHDK (C3-C6) pribudnú k primárnemu vaskulárnemu poškodeniu (vrátane endotelovej dysfunkcie) aj vénová hypertenzia a stáza (angiohemoreologické zmeny) a trombofilné podmienky¹.

Povrchové vény sú často vystavené rôznym mechanickým faktorom, napr. rôzne úrazy (**traumatické a posttraumatické tromboflebitídy**), ťažká fyzická námaha alebo športový výkon (**tromboflebitis par effort**), kompresia vény tlakom zvonka (**kompresívne tromboflebitídy**), opakované vénové punkcie – venepunkcie (**postvenepunkčné tromboflebitídy**), intravénové injekcie, intravénové infúzie, intravénové kanyly a katétre (**katérové tromboflebitídy**), ktoré môžu byť mikrobiálne infikované (**purulentné, prípadne septické tromboflebitídy**), ďalej to môže byť intravénové podávanie látok, ktoré iritujú vénový endotel (**sterilné tromboflebitídy**), napr. pri skleroterapii. Etiologickým činiteľom môžu byť rôzne chemické látky a toxické látky (**chemické a toxické tromboflebitídy**), väčšinou sú iatrogénne, časté sú aj neiatrogénne u drogovito závislých osôb; veľmi početné sú fyzikálne etiologické faktory, napr. neprimerané teplo (**hypertermické tromboflebitídy**), chlad (**hypotermické tromboflebitídy**), žiarenie (**radiačné tromboflebitídy**), laser pri endovénovej liečbe (**laserové tromboflebitídy**), elektrina pri elektrokoagulačnej endovénovej terapii (**elektrotermické tromboflebitídy**). Časté sú sekundárne tromboflebitídy po chirurgických operáciách, u žien v gravidite, pri užívaní orálnych kontraceptív, pri prolongovanej imobilizácii, u imunokompromitovaných pacientov, pri vrodených i získaných trombofilných stavoch (**trombofilné tromboflebitídy**), pri systémových chorobách spojivového tkaniva, pri sarkoidóze, amyloidóze, pri Crohnovej chorobe, pri ulceróznej proktokolitíde. Veľkou skupinou sú **infekčné tromboflebitídy** pri celkových infekčných chorobách i pri lokálnych zápalovo-infekčných procesoch, vrátane fokálnej infekcie; infekčným agensom môže byť prakticky každý mikroorganizmus. Povrchová tromboflebitída, môže byť klinickým vaskulárnym prejavom viacerých **vaskulítid**, napr. pri Adamantiadesovej-Behçetovej chorobe je tromboflebitída vôbec najčastejším vaskulárnym znakom^{1,6}. Osobitnou formou je **thrombophlebitis migrans** („sfahovává“ flebitída) *seu saltans* („skákavá“ flebitída), prejavujúca sa krátkym zápalovým infiltrátom, ktorý sa postupom času presúva na iné úseky tej istej žily alebo na iné cievy. Migrujúca tromboflebitída je typickým znakom **obliterujúcej tromboangiitídy (Winiwarterovej-Buergerovej choroby)**. Typické je krátke trvanie a premenlivosť prejavov, keď sa strieda akútny zápalový proces už s ustupujúcimi a s neporušenými úsekmi vén, ako aj skutočnosť, že zápal „skáče“ z jedného miesta na druhé (odtiaľ je i názov thrombophlebitis saltans). Po niekoľkých dňoch akútne zápalové ložisko zmizne, zostáva po ňom hyperpigmentovaný pás kože a akútny zápal sa objaví na inom mieste. Často sú pritom aj paroxyzmálne prejavy Raynaudovho syndrómu (tzv. zápalovo-spastické štádium obliterujúcej tromboangiitídy)^{1,16}. Obdobná migrujúca tromboflebitída sa vyskytuje ako paraneoplastický prejav pri zhubných nádorových chorobách (**Trousseauov syndróm**), najčastejšie pri karcinóme pankreasu, pľúc, prostaty a gastrointestinálneho traktu. Príkladom metabolicky podmienenej flebitídy je **hyperurikemická tromboflebitída**^{1,6,8,10}.

Okrem **simplexných (monofaktoriálnych)** foriem sa väčšinou vyskytujú **kombinované (multifaktoriálne)** sekundárne povrchové tromboflebitídy. Ich včasná a správna diagnóza nie je samoučelná, ale je základným predpokladom efektívnej kausálnej liečby (tab. 1).

Anatomická klasifikácia (A):

Ae Extenzívna (rozsiahla) povrchová tromboflebitída, ktorá postihuje kmeň vena saphena magna a/alebo kmeň vena saphena parva. Takmer vždy ide o varikoflebití-

du. Klinický obraz je na dolnej končatine celkovo závažnejší a rozsiahlejší, pripomína skôr flegmónu. Často je spojená s periflebitídou a dermatitídou. Pravdepodobnosť šírenia tromboflebitídy cez safenofemorálnu junkciu (SFJ), cez safenopopliteálnu junkciu (SPJ) alebo spojками do hĺbkového vénového systému, je vysoká. Hrozí teda vznik aj hĺbkovej vénovej trombózy (HVT) a vénovej tromboembolickej choroby (VTECH) – „spájajúca“ tromboflebitída (**thrombophlebitis/phlebothrombosis transitans**). V minulosti sa pri tejto forme často indikovala chirurgická liečba, v súčasnosti má prednosť včasná a účinná kombinovaná kineziomechanická-farmakoflebotromboemboloprofylaxia¹⁷.

Ar Regionálna (ohraničená) povrchová tromboflebitída, ktorá postihuje nekmeňovú žilu dolnej končatiny. Môže to byť varikoflebitída i nonvarikoflebitída. Väčšinou sa nešíri do hĺbkového vénového systému – **izolovaná, „oddelená“ tromboflebitída (thrombophlebitis separans)**.

Treba však dôrazne upozorniť, že môže simultánne koexistovať izolovaná (oddelená) povrchová tromboflebitída a zároveň izolovaná (oddelená) hĺbková vénová trombóza (**thrombophlebitis/phlebothrombosis separans**) aj s vénovou tromboembóliou (VTE), čo pri takmer identických predisponujúcich rizikových faktoroch nie je vôbec prekvapujúce¹⁷ (tab. 1).

Patofyziologická klasifikácia (P):

Patofyziologická klasifikácia objasňuje patofyziologické mechanizmy povrchovej tromboflebitídy, teda či sú symptómy a znaky spôsobené lokálnymi mechanizmami (Pl), celkovými mechanizmami (Pc), lokálnymi aj celkovými mechanizmami (Plc), alebo sa nepodarí zistiť etiopatogénu a rizikové predisponujúce faktory – neidentifikovaná tromboflebitída (Pn) (tab. 1).

DIAGNÓZA

Povrchová tromboflebitída patrí medzi choroby, ktoré sa dajú diagnostikovať už pri fyzikálnom klinickom vyšetrení.

Pri varixovej tromboflebitíde (varikoflebitíde) je zapálený úsek varixu edémovo zhrubnutý, sčervenaný, teplejší, tuhší a bolestivý. V prípade málo rozsiahlej flebitídy pacient zvyčajne nemá výraznejšie ťažkosti, pokiaľ sa zapáleného úseku žily nedotkne, napr. pri obliekaní. O jeden až dva týždne lokálne znaky zápalu ustupujú, sčervenanie kože sa zmení na hnedý pigmentovaný pruh, ktorý časom zmizne. Bolestivosť hmatateľného tvrdého pruhu v priebehu žily vymizne tiež, avšak niekoľko mesiacov pretrváva nebolestivý tvrdší pruh, ktorý zodpovedá trombotizovanej (trombofibrinizovanej) véne^{1,11}.

Nevarixová tromboflebitída (nonvarikoflebitída) veľkej či malej safény sa prejavuje ako začervenaný bolestivý pruh v priebehu žily v dĺžke niekoľkých centimetrov. Pacient máva výrazné bolesti v postihnutej končatine, najmä pri pohyboch končatiny, v prípade väčšieho postihnutia bývajú prítomné aj celkové prejavy zápalu, ako horúčka, zvýšená sedimentácia erytrocytov, zvýšené CRP a leukocytóza. Opuch DK nepatrí do klinického obrazu povrchovej tromboflebitídy, akonáhle sa objaví, je nutné uvažovať o postihnutí hĺbkového vénového systému^{1,6,11}. Pri recidivujúcich tromboflebitídach pátrame po nádorovom malígnom procese, vaskulitíde, zápalovej chorobe pohybového systému, trombofilii a fokálnej i celkovej infekcii. Každý pacient s recidivujúcou PT by mal mať hemostazeologické vyšetrenie zamerané na prítomnosť vrodenej alebo získanej trombofilie^{1,6,11}.

Pri predbežnom stanovení diagnózy obvyčajne vystačíme s anamnestickým a základným i funkčným fyzikálnym klinickým vyšetrením^{1,11}. Nevyhnutné je ale vždy určiť **skóre klinickej pravdepodobnosti hĺbkovej vénovej trombózy (SKPHVT)**, napr. podľa **skóre Wellsa a spol. pre HVT**¹⁸ (tab. 2) a **skóre klinickej pravdepodobnosti pľúcnej embólie (SKPPE)** podľa **skóre Wellsa a spol. pre PE**¹⁹ (tab. 3) a/alebo podľa **revidovaného „Ženevského skóre“ (Geneva score)**²⁰ (tab. 4).

Každý pacient s povrchovou tromboflebitídou by mal tiež mať urobené **ultrazvukové vaskulárne vyšetrenie (echovaskulografiu)**^{1,21,22}, optimálne farebnou duplexnou ultrasonografiou (CDUS), najmä pri extenzívnych PT zasahujúcich kmeň v saphena magna (VSM) alebo v. saphena parva (VSP), pri proximálnom postihnutí veľkej alebo malej safény (10 cm a menej od ústia do hĺbkového žilového systému



Tabuľka 2. Klinická pravdepodobnosť (riziko) hĺbkovej vénovej trombozy (HVT) podľa Wellsa a spol. (1997)¹⁸

PARAMETER (KLINICKÉ KRITÉRIUM)	BODY
Aktívny malígný nádor	1
Paréza, plégia, sadra, iný druh imobilizácie	1
Pokoj na lôžku viac ako 3 dni, väčšia operácia v posledných 4 týždňoch	1
Lokalizovaná bolesť v dolnej končatine	1
Edém celej dolnej končatiny	1
Obvod lýtky aspoň o 3 cm väčší v porovnaní so zdravou DK	1
Farebné zmeny opuchnutej dolnej končatiny	1
Dilatácia podkožných žíl	1
Je pravdepodobnejšia iná diagnóza než flebotrombóza?	- 2
Hodnotenie Wellsovho skóre pre HVT:	
Nízka pravdepodobnosť HVT	≤ 0 bodov (≤ 3 %)
Stredná pravdepodobnosť HVT	1-2 body (do 19 %)
Vysoká pravdepodobnosť HVT	≥ 3 body (> 19 %)

Tabuľka 3. Klinická pravdepodobnosť (riziko) pľúcnej embólie (vénovej tromboembólie – VTE) podľa Wellsa a spol. (2000)¹⁹

PARAMETER	BODY
Predisponujúce faktory	
HVT alebo PE v anamnéze	+ 1,5
Aktuálny chirurgický výkon alebo imobilizácia	+ 1,5
Malignita	+ 1
Subjektívne prejavy (symptómy)	
Hemoptýza	+ 1
Objektívne klinické prejavy (znaky)	
Pulzová frekvencia > 100/min.	+ 1,5
Znaky HVT	+ 3
Hodnotenie klinickej pravdepodobnosti (trojstupňové Wellsovo skóre):	
Nízka pravdepodobnosť PE	0-1
Stredná pravdepodobnosť PE	2-6
Vysoká pravdepodobnosť PE	≥ 7
Hodnotenie klinickej pravdepodobnosti (dvojstupňové Wellsovo skóre):	
Nepravdepodobná PE	0-4
Pravdepodobná PE	> 4

), pri väčšom rozsahu, ak zapálený úsek žily je dlhší ako 5 cm alebo pri atypických prejavoch²³. Hlavným cieľom skórovania klinickej pravdepodobnosti HVT¹⁸ i VTE^{19,20} a CDUS^{21,22} je vylúčenie hĺbkovej vénovej trombozy (HVT) a vénovej tromboembólie (VTE). Pri diskrepancii medzi zobrazovacími metódami a klinickým nálezom, čo je inak dosť časté, je pre liečebnú stratégiu rozhodujúci klinický nález! Potreba dôkladného celkového **interného vyšetrenia** pri zisťovaní etiologickej diagnózy je dobrým príkladom i dôkazom toho, že angiológ musí byť predovšetkým erudovaným internistom, a nie orgánovým špecialistom.

LIEČBA A PREVENCIA

Na rozdiel od dnes už presne definovaných pravidiel liečby hĺbkovej vénovej trombozy^{17,30-40}, liečba povrchovej tromboflebitídy stále nemá jasne stanovené pravidlá na úrovni medicíny dôkazov (EBM). Cieľom liečby je zabrániť rozšíreniu zápalu do hĺbkových žíl, zmierniť subjektívne príznaky, predovšetkým bolesť a, samozrejme, zabrániť komplikáciám, najmä pľúcnej embolizácii. Liečba PT spočíva v dôslednej kompresívnej liečbe (kompresívnej bandáži alebo kompresívnej pančuche), primeranom pohybovom režime (kinezioterapii) a medikamentovej liečbe (farmakoterapii)^{6,17,24,25} (tab. 5).

Tabuľka 4. Klinická pravdepodobnosť (riziko) pľúcnej embólie (vénovej tromboembólie – VTE) podľa revidovaného Geneva skóre (2006)²⁰

PARAMETER	BODY
Predisponujúce faktory	
Vek nad 65 rokov	+ 1
Predchádzajúca vénová tromboza (VT) alebo pľúcna embólia (PE)	+ 3
Operácia alebo fraktúra v poslednom mesiaci	+ 2
Aktívna malignita	+ 2
Subjektívne prejavy (symptómy)	
Jednostranná bolesť dolnej končatiny	+ 3
Hemoptýza	+ 2
Objektívne klinické prejavy (znaky)	
Pulzová frekvencia: 75 – 94 za minútu	+ 3
95 a viac za minútu	+ 5
Palpačná bolestivosť a jednostranný edém dolnej končatiny	+ 4
Hodnotenie Ženevského (Geneva) skóre:	
Nízka pravdepodobnosť PE	0 – 3 body
Stredná pravdepodobnosť PE	4 – 10 bodov
Vysoká pravdepodobnosť PE	11 a viac bodov

Tabuľka 5. Liečba povrchovej tromboflebitídy

- Mechanoterapia (kompresívna liečba).** Kompresívny obvaz, s dosiahnutím účinného tlaku kvalitnými krátkočasovými kompresívnymi ovínadlami. Kompresívna pančucha 2. kompresívnej triedy. Nepoužívať elasticke dlhočasné ovínadlá!
- Kinezioterapia.** Pacient sa musí primerane pohybovať (chôdza) s kompresívnou pomôckou.
- Farmakoterapia:**
 - 3.1. Antikoagulačná liečba** – (heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou; fondaparín) s výnimkou PT, ktorá zasahuje krátky úsek žily (menej ako 5 cm), ktorý je súčasne vzdialený viac ako 10 cm od safenofemorálnej junkcie (SF) alebo safenopopliteálnej junkcie (SPJ).
 - 3.2. Perorálne nesteroidové antiflogistiká (NSA)**
 - 3.3. Lokálne nesteroidové antiflogistiká a heparinoidy**
 - 3.4. Venofarmaká** – najmä v prípade varikoflebitídy
 - 3.5. Antibiotiká** – iba výnimočne
 - 3.6. Kortikoidy** – len výnimočne v prípade migrujúcich tromboflebitíd pri systémových ochoreniach.
- Chirurgická/ endovaskulárna liečba**

Kompresívna liečba (mechanoterapia)

Základom liečby povrchovej tromboflebitídy je kompresívna liečba^{1,17,26,27,28,29}. Je dôležité správne priložiť **kompresívny obvaz**, ktorý sa spočiatku najmä pri rozsiahlejšej tromboflebitíde necháva aj cez noc, neskôr sa dáva hneď ráno ešte na posteli na elevovanú DK a skladá sa až večer po uľahnutí do posteľe. Obvaz sa dáva od prstov až po koleno, príp. až na stehno, v závislosti od miesta zapálenej žily, nesmie sa vynechať päta. Obvaz musí byť dostatočne pevný, prsty stiahnutej končatiny môžu pri zvesení ľahko modrať, toto sfarbenie prstov však pri chôdzi musí vymiznúť. Stupeň kompresie je najvyšší v oblasti členka, proximálnym smerom má klesať. Používajú sa iba **ovínadlá s krátkym ťahom; krátkočasné; nepružné – neelastické; nepoddajné; s nízkou rozťažnosťou (kompresívne ovínadlá)**, napríklad textilné: Ideal, Idealflex, Lenkideal; koheziívne: Idealast-haft, Idealast color cohesive²⁶. Majú nízky pokojový tlak, ale vysoký pracovný tlak (vysokú tlakovú amplitúdu). Ich materiál je neelastický, ktorý nepovoľuje na tlak. Pôsobia nielen na povrchu, ale aj v hĺbke končatiny^{26,27,28,29}.

Podľa niektorých autorov je v akútnom štádiu PT **kompresívna pančucha** menej vhodná ako kompresívny obvaz najmä preto, že jej obliekanie býva v akútnej fáze ochorenia v porovnaní s prikladaním obvazu spojené s výraznou bolestivosťou. Kompresívna pančucha je výhodná najmä ako prevencia recidívy ochorenia. Kompresívny obvaz je vhodnejší najmä pri PT lokalizovanej na stehne, pretože umožňu-



je lepšie stlačenie zasiahnutej žily v závislosti od lokálnych anatomických pomerov, ktoré sú najmä v oblasti stehna individuálne². Stlačením povrchových žíl kompresívnym obvazom zabránime ďalšiemu šíreniu zápalu, docielime zrýchlenie krvného prúdu v hĺbkových žilách, čím zabránime postupu zápalového procesu do hĺbkového žilového systému. Kompresívna liečba zmiernuje bolestivosť a urýchľuje hojenie. Všetci pacienti s PT musia mať kompresívnu liečbu. Kontraindikáciami kompresívnej terapie sú závažné štádiá (C3-C4) končatinovcovej artériovej ischemickej choroby (kritická končatinová ischemia) a prejavy kardiálnej dekompenzácie. Kompresívne ovínadlá sa z nepochopiteľných príčin niekedy veľmi nesprávne označujú aj ako „elastické“, čo je nielen terminologický nezmysel, ale čo je horšie, že táto chyba spôsobuje nenapraviteľné chyby v klinickej praxi. Chybný obvaz je horší ako žiadny obvaz!

Pohybová liečba (kinezioterapia; kinezioprevenia)

Aktívne cviky, podporujúce činnosť svalovo-fascio-vénovej pumpy a plantárnej vénovej pumpy a dýchacie cvičenia, podporujúce činnosť „respiračnej vénovej pumpy“ sú základom. Pacient nesmie mať pokoj na lôžku, musí chodiť s naloženou kompresívnou bandážou. U imobilných pacientov pasívne cviky s asistenciou fyzioterapeuta a fyziatra^{15,17}.

Farmakoterapia (medikamentózna liečba)

Liečba povrchovej tromboflebitídy musí nielen zlepšiť lokálny nález, ale aj zabrániť komplikáciám, ako je vénová tromboembólia (VTE). Zabrániť VTE dokáže len efektívna **kombinovaná mechano-kinezioterapia-farmako-tromboemboloprofylaxia**¹⁷. Otázka rutinného používania **antikoagulačnej liečby**³⁰ je však stále otvorená. Dnešná sa antikoagulačná liečba pri povrchových tromboflebitídach rutinne nepodáva. Jedinou výnimkou bolo ultrazvukom potvrdené postihnutie proximálneho úseku v. saphena magna alebo v. saphena parva (10 cm pred ústím do hĺbkovej žily) alebo ultrazvukom dokázaná tromboflebitída perforujúcej žily, pri ktorej vzniká nebezpečenstvo šírenia tromboflebitídy a následnej trombózy do hĺbkových vén a prípadne odtrhnutie trombu s možnou embolizáciou do pľúc²⁵. U pacientov s vysokou a strednou klinickou pravdepodobnosťou HVT¹⁸ (tab. 2) a VTE^{19,20} (tab. 3; tab. 4) je farmakotromboemboloprofylaxia vždy indikovaná. V súčasnosti nie je jednoznačne stanovené dávkovanie **heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH)** – enoxaparín (Clexane®), dalteparín (Fragmin®), nadroparín (Fraxiparine®) a fondaparín u pacientov s povrchovou tromboflebitídou, či profylaktické alebo terapeutické dávky a ani dĺžka ich podávania^{32,33}.

Fondaparín (Arixtra®), syntetický selektívny nepriamy inhibitor faktora Xa, podávaný v dávke 2,5 mg s.c. raz denne po dobu 45 dní znižuje riziko vzniku VTE o 85 % v porovnaní s placebo³³. Po iniciálnej liečbe (5-7 dní) musí nasledovať **dlhotrvajúca liečba** v trvaní minimálne 3. mesiaca. Najčastejšie sa stále najviac používa **warfarín** štandardnej intenzity (INR 2-3); druhou možnosťou sú/budú nové perorálne antikoagulanty – **apixaban** (Eliquis®), **rivaroxaban** (Xarelto®), **dabigatran etexilát** (Pradaxa®), u žien v gravidite a u pacientov s aktívnou nádorovou chorobou sú optimálne **LMWH**. Treťou fázou je **protrahovaná (predĺžená) liečba** v trvaní minimálne 6 mesiacov a bez ďalšieho časového obmedzenia, ktorú treba riešiť individuálne. Vždy treba vyhodnotiť pomer medzi benefitom a rizikom protrahovanej liečby. Jej hlavným cieľom je zabránenie rekurencie VTE, ktorá hrozí aj po šiestich mesiacoch. Opäť sa najčastejšie používa **warfarín** štandardnej intenzity (INR 2-3) alebo nízkej intenzity (INR 1,5-2), pri ktorej sú výsledky zatiaľ protikladné. Druhú možnosť otvárajú nové perorálne antikoagulanty^{17,30-40}. **Venofarmaká** sú indikované pri varikoflebitíde^{1,3,5,6,23}, napr. mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia – MPFF (Detralex®). **Nesteroidové antireumatiká – antiflogistiká (NSA)** by sa mali používať len u tých pacientov, kde PT zasahuje krátky úsek žily (menej ako 5 cm) a zároveň je vzdialený viac ako 10 cm od safenofemorálnej alebo safenopopliteálnej junkcie. V týchto prípadoch vystačíme často iba s podávaním NSA. ACCP neodporúča súčasné podávanie antikoagulačnej liečby a perorálnych nesteroidových antiflogistik³⁰. Taktiež sa neodporúča používať systémovú antikoaguláciu u pacientov, u ktorých sa PT vyvinula v dôsledku i.v. podávania infúzií roztokov. U týchto pacientov je indikovaná celková liečba NSA a lokálna antiflogistická a antitrombotická liečba. Súčasťou komplexnej liečby PT je aj **lokálna liečba**, ktorá zmiernuje subjektívne symptómy a má aj protizápalový a antitrombotický účinok. Lokálne aplikované gélové formy

s obsahom heparínu sa v súčasnosti nahrádzajú lipozomálnymi heparínovými sprejmi, ktoré vďaka účinnému lipozomálnemu transportnému systému lepšie prenikajú do pokožky, majú lepšiu biologickú dostupnosť a tým aj vyššiu účinnosť³⁸. **Antibiotiká** – iba v prípade ťažkých celkových prejavov zápalu (horúčka, leukocytóza, vysoká FW, CRP) alebo pri septickej tromboflebitíde, ktorá sa lieči najčastejšie kombináciou aminoglykozidov a širokospektrálnych penicilínov či cefalosporínov.

Podávanie antiagregačných látok (napr. kyseliny acetylsalicylovej) v liečbe a prevencii povrchovej tromboflebitídy nie je účinné a v súčasnosti sa nepoužíva. Pre pacientov s postihnutým úsekom povrchovej žily vo vzdialenosti 3 cm a menej od safenofemorálnej alebo safenopopliteálnej junkcie bez postihnutie hĺbkového žilového systému nie sú v súčasnosti v literatúre jednoznačné odporúčania. Títo pacienti s vysokou a strednou klinickou pravdepodobnosťou HVT¹⁸ a VTE^{19,20} vždy odporúčame antikoagulačnú liečbu. Pri presahovaní trombu do hĺbkového žilového systému alebo pri proximálnej PT VSM (VSP) zasahujúcej do 1 cm od junkcie je indikovaná včasná **endovaskulárna/ chirurgická liečba** na špecializovanom angiologickom pracovisku. V prípadoch abscedujúcej varikoflebitídy sa robí chirurgická incízia trombotizovaného varixu s expresiou koagula a s evakuáciou abscesu. Vždy treba eliminovať alebo aspoň redukovat rizikové predisponujúce faktory (**kauzálna liečba**) a venovať tejto nepravom podceňovanej chorobe adekvátnu pozornosť. Veľmi potrebné sú ďalšie štúdie, ktoré rozšíria naše vedomosti o povrchovej tromboflebitíde a poskytnú vedecké dôkazy o jej efektívnej racionálnej prevencii a liečbe^{1,17,39,40}.

ZÁVER

Manažment pacientov s povrchovou tromboflebitídou (PT) a konkomitujúcou (tranzitujúcou alebo separovanou) hĺbkovou vénovou trombózou (HVT) a vénovou tromboembóliou (VTE) je dlhotrvajúci až celoživotný. Neurobenie stratifikácie klinickej pravdepodobnosti vénovej tromboembólie a nevykonanie kombinovanej tromboemboloprofylaxie u rizikových osôb by sa malo považovať za vážnu odbornú chybu. Potrebné je venovať dostatočnú pozornosť kvalitatívnej edukácii, motivácii a poučeniu pacienta o nevyhnutnosti dodržiavania odporúčaného liečebného režimu a oboznámeniu s následkami non-adherentného chovania, kontrolovať adhérenciu a perzistenciu ku kombinovanej mechano-kinezioterapia-farmako-tromboemboloprofylaxii a trvať na permanentnom dodržiavaní zásad zdravého životného štýlu. Lekár má v tomto procese zásadný význam. Účinnosť implikuje nielen samotnú život ohrožujúcu vénovú tromboembóliu, ale aj jej komplikácie a následky, vrátane sekundárnej posttromboflebitickej/posttrombotickej formy chronickej vénovej choroby dolných končatín („posttromboflebitického syndrómu“, „postflebotrombotického syndrómu“) i chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (CTEPH).

LITERATÚRA

- Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby. 2. vyd. Bratislava: Univerzita Komenského-Vydavateľstvo UK, 2001: 268.
- Blättler W, Schwarzenbach B, Largiadier J. Superficial vein thrombophlebitis – serious concern or much ado about little? VASA 2008; 37 (1): 31–38.
- Decousus H, Quéré I, Presles E et al. Superficial Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism. A Large, Prospective Epidemiologic Study. Ann Intern Med 2010; 152 (4): 218–224.
- Leon L, Giannoukas AD, Dodd D et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 29 (1): 10–17.
- Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. Int Angiol 2012; 31 (3): 203-216.
- Ramelet AA, Perrin M, Kern P, Bounameaux H. Phlebology. 5th edition. Elsevier; Masson SAS 2008: 566.
- Broulíková A, Bulvas M, Karetová D. Angiologie 2007. Trendy souboré angiologie, 2. zväzok, Galen, Praha: 2007: 105.
- Herman J, Musil D a kol. Žilní onemocnění v klinické praxi. 1. vyd. Praha, Grada Publishing 2011: 264.
- Remková A a kol. Žilová trombóza a pľúcna embólia. 1. vyd. Bratislava, Samedi 2013: 261.
- Puchmayer V, Roztočil K a kol. Praktická angiologie. 2. vyd. Praha; Triton 2003: 226.



- Grüne S, Orlik J, Von Korn H. Clinical signs in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Int Angiol* 2011; 30 (1): 64-70.
- Gillet JL, Allaert FA, Perrin M. Superficial thrombophlebitis in non varicose veins of the lower limbs. A prospective analysis in 42 patients. *J Mal Vasc* 2004; 29 (5): 263-272.
- Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. *Int Angiol* 1995; 14 (2): 197-201.
- Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ et al. Revision of the CEAP classification for venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40 (6): 1248-1252.
- Gavorník P. Choroby ciev všeobecne a havajská „CEAP“ klasifikácia chronick-nej včnovej choroby dolných končatín. 6-9. In: Klyscz T, Jünger M. Aktivne proti ochoreniam žil (z nemeckého originálu Aktiv gegen venenleiden. Falken-Verlag GmbH, Niederhausen 1996) 1.vyd. Frýdek-Místek/ Bratislava, Alpress/ Motýl 1998: 112.
- Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabal IM et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45 (8): 919-921.
- Gavorník P, Gašpar L, Dukát A. Kombinovaná kineziio-flebotromboemboloprofylaxia, mechano-flebotromboemboloprofylaxia a farmako-flebotromboemboloprofylaxia včnovej tromboembólie v internej medicíne. Odporúčania Sekcie angiológov Slovenskej lekárskej komory (SA SLK). *Vnitř Lék* 2012; 58 (11): 851-855.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350 (9094): 1795-1798.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize of patients probability of pulmonary embolism: increasing of models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83 (3): 416-420.
- 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.
- Antignani PL, Benedetti-Valentini F, Aluigi L et al. Diagnosis of vascular diseases. Ultrasound investigations – Guidelines. *Int Angiol* 2012; 31 (5), Suppl 1: 1-8.
- Malgor RD, Labropoulos N. Diagnosis of venous disease with duplex ultrasound. *Phlebology* 2013; 28 (Suppl 1): 158-161.
- De Maeseneer MGR. Superficial thrombophlebitis of the lower limb: Practical recommendations for diagnosis and treatment. *Acta chir belg* 2005; 105 (2): 145-147.
- Di Nisio M, Middeldorp S, Wichers I. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Jan. 24 (1): CD004982.
- Ramelet AA, Kern P, Perrin M. Varicose veins and telangiectasias. Elsevier; Paris 2004: 264.
- Gavorník P. Kompresívna terapia v prevencii a liečbe chorôb včnového a lymfó-vého cievného systému dolných končatín. *Gen Angiol* 2002; 2 (2): 83-87.
- Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Compression therapy of the extremities. Paris: Editions Phlebologiques Francaises; 2000: 416.
- Mosti G, Pecerni P, Partsch H. Compression stockings with moderate pressure are able to reduce chronic leg oedema. *Phlebology* 2012; 27 (6): 289-296.
- Mosti G. Post-treatment compression: duration and technique. *Phlebology* 2013; 28 (Suppl 1): 21-24.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M 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.
- Prandoni S, Tormene D, Pesavento R et al. High vs. low doses of low molecular weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double blind, randomized trial. *J Thromb Haemostas* 2005; 3 (6): 1152-1157.
- Hirsch J. Guidelines for antithrombotic therapy. BC Decker Inc Hamilton 2008: 180 s.
- Decousus H, Prandoni P, Mismetti P et al. for the CALISTO Study group. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; 363 (13): 1222-1232.
- 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.
- 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
- 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.
- Malý J, Pecka M, Malý R. Nová antitrombotika v prevencii žilnó tromboembolie a nové protidestičkové léky. *Vnitř Lék* 2011; 57 (9): 733-739.
- Górski G, Szopinski P, Michalak J et al. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005; 56 (1): 9-17.
- Hirmerová J. Povrchová tromboflebitída, neprávom podceňovaná choroba – je čas zmeniť názor? *Vnitř Lék* 2012, 58 (9): 647-653.
- Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus Statement. *Int Angiol* 2013; 32 (2): 111-260.

JAZYKOVÉ OKIENKO

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

Kardio-vaskulárne choroby (K-VCH) sú choroby týkajúce sa srdca a ciev; srdcovo-cievne choroby (S-CCH); srdcové a cievne choroby; choroby srdca a choroby ciev; choroby obehového systému (CHOS). Vysvetlenie: spojovník v zložených prídavných menách vyjadruje ich vzájomne rovnocenný priradovací vzťah. Sú odvodené od dvoch podstatných mien: srdce (srdcový) a cieva (cievny).

Kardiovaskulárne choroby (KVCH) sú choroby týkajúce sa srdcových ciev; srdcovocievne choroby (SCCH); choroby srdcových ciev; choroby ciev srdca; choroby koronárnych ciev. Vysvetlenie: zložené prídavné mená písané bez spojovníka, sú v podradovacom vzťahu a sú odvodené od prídavného a podstatného mena: srdcová cieva. Poznámka: obidve zložené prídavné mená (srdcovo-cievny; srdcovocievny) majú rovnakú výslovnosť, ale rozdielny význam v písanej forme. V niektorých jazykoch, napríklad v anglickom jazyku je iba jeden výraz „cardiovascular – CV; cardiovascular diseases – CVD“ a jeho význam vyplýva z kontextu celého textu. Pri mechanistickým preklade do slovenčiny, vznikajú často veľké chyby.



LITERATÚRA

- Gavorník P. Cielené Vysvetľovanie cievných chorôb a cievných porúch (Projekt CIEVY). „Srdcovocievne choroby“, „srdcovocievne choroby“, „srdcovocievny systém“, „srdcovo-cievny systém“, „srdcovo-cievne abnormality“, „srdcovocievne poruchy“, „kardio-vaskulárne choroby“, „kardiovaskulárna medicína“ – počujeme a čítame to denne. Vieme, o čo ide? *Kardiológia/Cardiology* 2009; 18 (5): K/C84 – K/C85.
- Gavorník P. Projekt CIEVY. Cielené vysvetľovanie cievných chorôb a cievných porúch. *Kultúra Slova* 2009; 43 (6): 333-336.
- Duchková S. Pravopis zložených prídavných mien. *Kultúra Slova* 2008; 42 (2): 125.

SÚČASNÉ MOŽNOSTI LIEČBY POSTMENOPAUZÁLNEJ OSTEOPORÓZY

MUDr. Daniel Čierny, PhD., Doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD., Prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

V. interná klinika LFUK a UN Bratislava, pracovisko Ružinov

Osteoporózu môžeme podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) charakterizovať ako metabolické ochorenie skeletu vyznačujúce sa nízkou kostnou denzitou a poruchami kostnej mikroarchitektoniky, s následným zvýšením kostnej fragility a rizikom zlomenín¹. Toto ochorenie predstavuje závažný medicínsky a medicínsko-ekonomický problém súčasnosti. Registrujeme kontinuálny vzostup počtu novodiagnostikovaných prípadov osteoporózy, vrátane ich komplikácií. Na tejto skutočnosti sa spolupodieľa ako zlepšenie diagnostických možností, tak aj predĺženie dĺžky života populácie, najmä vo vyspelých krajinách. Predpokladá sa, že osteoporózou trpí celosvetovo okolo dvesto miliónov ľudí. V Európe a v USA sa odhaduje 30% výskyt osteoporózy medzi postmenopauzálnymi ženami. Komplikácie osteoporózy, najmä osteoporotické fraktúry, predstavujú závažný rizikový faktor pre nasledujúce vertebrálne i nevertebrálne fraktúry². Včasná diagnóza a správne zhodnotenie rizikového profilu pacienta hrá kľúčovú úlohu v rozhodovaní o začatí liečby. Individuálny výber terapie má zásadný význam pre dobrú kompliance a dosiahnutie požadovaného efektu na redukcii rizika vzniku zlomenín. Skôr ako rozhodneme, čím liečiť, je potrebné zvážiť a u každého pacienta individuálne posúdiť, či je indikované nasadenie antiosteoporotickej terapie správne, alebo či stačia preventívne opatrenia s úpravou životného štýlu, odstránením rizikových faktorov a monitorovaním dynamiky zmien kostnej denzity.

PREVENTÍVNE A NEFARMAKOLOGICKÉ OPATRENIA

Primárna prevencia. Účelom je nadobudnúť čo najväčšie množstvo kostnej hmoty, preto sa tieto opatrenia týkajú hlavne detstva a veku do 30 rokov. Súčasný životný štýl so svojimi stravovacími návykmi a nedostatkom pohybu a fyzickej aktivity zvyšuje riziko vzniku osteoporózy so všetkými jej dôsledkami. Preto by sa na preventívne opatrenia malo myslieť už v mladosti. Hlavnú úlohu hrá primeraná strava s obsahom vápnika, prísun D vitamínu a fyzická aktivita³.

Sekundárna prevencia sa týka obdobia dospelosti a u žien zvlášť obdobia menopauzy. Cieľom je spomaliť odbúravanie kosti a obmedziť straty kostnej hmoty. Spočíva takisto v primeranom zložení stravy, dostatočnej pohybovej aktivite a prípadnom zvládnutí abúзов (kofeín, nikotín, alkohol)⁴.

Terciárna prevencia sa týka osôb s už prítomnými komplikáciami osteoporózy. Zmyslom je redukcia rizika následných fraktúr a takisto aspoň udržanie aktuálnej kostnej hmoty. Okrem prostriedkov, spomínaných pri primárnej a sekundárnej prevencii, patrí sem liečba pridružených chorôb a opatrenia na zníženie rizika pádov⁵.

Základným preventívnym i a sčasti i liečebným prístupom je zabezpečenie dostatočného prívodu vápnika. V súčasnosti sa intenzívne skúma vzťah medzi suplementáciou kalcium a rizikom kardiovaskulárnej morbidity, vrátane akútnych koronárnych príhod a ischemických cievnych mozgových príhod. Jednotný názor a odporúčania doposiaľ neexistujú. V súčasnosti sa pokladá za optimálnu dávku kalcia u postmenopauzálnych žien 1000–1200 mg denne. V tomto prípade je však nutné užívať súčasne D vitamín a tiež sa ukazuje, že je vhodnejšie dopĺňať kalcium v strave ako formou prípravkov.

Fyzická a pohybová aktivita napomáha stimulácii osteoblastov, vedie k akcelerácii remodelačných procesov, dochádza pri nej k zmenám hladín niektorých hormónov a v neposlednom rade dlhodobo zachovávaná fyzická aktivita a cvičenie vedie k lepšej koordinácii pohybov v starobe, a tým k prevencii pádov. Inaktivita so stratou stimulácie kosti vedie k rýchlejšiemu rozvoju osteoporózy a je jedným z jej rizikových faktorov.

FARMAKOTERAPIA OSTEOPORÓZY

V súčasnosti sa pri liečbe osteoporózy používa niekoľko liekových skupín. Podľa mechanizmu účinku ich môžeme rozdeliť na lieky potláčajúce odbúravanie kosti, čiže antiresorpčné (bisfosfonáty, denosumab, SERMy a donedávna i kalcitonín), na lieky stimulujúce novotvorbu kostí, čiže osteoformačné (pa-

rathormón, teriparatid) a lieky s duálnym, osteoformačným i antiresorpčným účinkom (stroncium ranelát).

VITAMÍN D

Vitamín D komplexne ovplyvňuje kostný metabolizmus a má esenciálny význam pre správny vývoj skeletu. Jeho nedostatok v detstve má za následok nedostatočný rast a vznik rachitídy. V dospelom veku nedostatok vitamínu D vedie ku vzniku sekundárnej hyperparatyreózy s následnou mobilizáciou vápnika z kostí. Dôsledkom býva vznik osteoporózy alebo osteomalácie, resp. ich kombinácie. V enterocytoch stimuluje absorpciu vápnika a fosforu. V obličkách stimuluje spätnú resorpciu vápnika. V kosti kalcitriol zvyšuje mineralizáciu, ale aj osteoresorpciu. 24,25-dihydroxy-vitamín D naproti tomu inhibuje resorpciu kosti, podmienujú PTH. Odporúčané dávky vitamínu D sú podľa IOF (International Osteoporosis Foundation) a NOF (National Osteoporosis Foundation) 800–1000 I.U. za deň, či podľa WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agricultural Organization of United Nations) 600–800 I.U. za deň. Je možné podávať aj kumulatívne dávky vitamínu D, a to 15 000–20 000 I.U. do týždňa. Táto eventualita sa využíva u pacientov s horšou compliance k liečbe⁶. K dispozícii sú aj aktívne metabolity vitamínu D₃ (alfakalcidol, nevyžadujúci endogénnu hydroxyláciu v pečeni a v obličkách, prípravok AlphaD₃). Ide o syntetický 1-OH vitamín D₃. Jeho účinky spočívajú vo zvýšení intestinálnej absorpcie vápnika, znížení sekrécie parathormónu a v zlepšení mineralizácie kosti. Okrem pozitívneho vplyvu na kosť, využívaného v liečbe osteoporózy, sa popisuje aj zlepšenie svalovej sily, koordinácie chôdze a posturálnej stability, čo vedie k redukcii rizika pádov. Pri liečbe sa odporúča monitorovanie koncentrácie vápnika a fosfátov v krvi a 24-hodinovej kalciiúrie⁷.

HORMONÁLNA SUBSTITUČNÁ LIEČBA (HSL)

HSL znižuje rýchlosť kostnej resorpcie a redukuje riziko fraktúr. Dnes, so zreteľom na výsledky viacerých epidemiologických štúdií, ktoré síce potvrdili signifikantný efekt na redukcii vertebrálnych i nonvertebrálnych fraktúr, ale registrovali vzostup kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod, ako i zvýšený výskyt karcinómov prsníka, je indikovaná iba na ovplyvnenie klimakterického syndrómu, a nie prevenciu a liečbu osteoporózy. Pred nasadením je potrebné zohľadniť všetky kontraindikácie a aj potenciálne riziká tejto liečby. Liečbu spravidla nasadzuje a jej bezpečnosť monitoruje gynekológ⁸.

SELEKTÍVNE MODULÁTORY ESTROGÉNOVÝCH RECEPTOROV (SERMy)

Ide o skupinu nehormonálnych prípravkov so selektívnym účinkom na alfa a



beta estrogénne receptory. Najdôležitejším predstaviteľom tejto skupiny je raloxifén. Má dobre dokumentovaný efekt na redukcii rizika fraktúr v oblasti chrbtice. V štúdiu MORE bolo počas troch rokov dokumentované zníženie relatívneho rizika kompresívnej fraktúry až o 50 % (pri dávke 120 mg raloxifénu) oproti placebo. Raloxifén má pozitívny vplyv na redukcii rizika karcinómu prsníka, preto je vhodný najmä u pacientok s vyšším rizikom tohto ochorenia. Neodporúča sa podávanie tohto lieku u pacientok s klimakterickým syndrómom (môže ho zhoršiť) a rizikom tromboembolickej choroby. Trombogénny potenciál liečby je obdobný ako u estrogénov. Raloxifén sa podáva v dennej dávke 60 mg⁹. Táto liečba v súčasnosti ustupuje do úzadia.

KALCITONÍN

Patrí k inhibítorom kostnej resorpcie. Lososí kalcitonín bol najdlhšie používaným liekom pri osteoporóze. Aplikuje sa formou nazálneho spreja. Táto forma bola obľúbená pre svoju jednoduchosť a dobrú komplianciu pacienta. Kalcitonín bol používaný s úspechom aj pri liečbe sekundárnej osteoporózy a pri náleze kostných metastáz, najmä pre svoj analgetický efekt. V súčasnosti však došlo k prehodnoteniu bezpečnostného profilu kalcitonínu, nakoľko sa v klinických štúdiách pri dlhodobej liečbe odhalilo vyššie riziko nádorových ochorení v porovnaní s placebovou skupinou, najmä pri intranazálnej aplikácii. Podľa aktuálnych odporúčaní je možné kalcitonín používať iba krátkodobo, v parenterálnej forme pri prevencii akútneho úbytku kostnej hmoty pri náhle strate pohyblivosti (maximálne 4 týždne liečby), pri Pagetovej chorobe, ak zlyhali iné formy liečby (3 mesiace, maximálne 6 mesiacov) a pri hyperkalcémii spôsobenej kostnými metastázami¹⁰.

BISFOSFONÁTY

K dispozícii sú perorálne prípravky alendronát, risedronát a ibandronát (ten má aj parenterálnu intravenóznou formu) a k parenterálnej aplikácii zoledronát. Bisfosfonáty patria k najpotentnejším inhibítorom kostnej resorpcie. Ich účinok je založený na inhibícii enzýmu farnesylypyrofosfátsyntázy, ktorý je kľúčovým enzýmom ďalšieho metabolického reťazca, čo v konečnom dôsledku vedie k apoptóze osteoklastov. Pre všetky perorálne bisfosfonáty je charakteristická zlá vstrebateľnosť z GIT-u, ktorá nepresahuje 5 % podanej dávky a klesá, pokiaľ sa liek podáva so stravou. Preto sa odporúča podávať bisfosfonáty nalačno ráno po prebudení a vzhľadom na ich dráždivý vplyv na horný GIT by mal pacient minimálne 30 minút požití ostať vo vertikálnej polohe. Z nežiaducich účinkov perorálnych bisfosfonátov je v popredí vplyv na sliznicu horného GIT-u v zmysle ezofagitídy, erózií až ulcerácií ezofágu. Preto je potrebné u pacientov, u ktorých je podozrenie na spomínané ochorenia, prípadne je známy údaj o ich prítomnosti v anamnéze, indikovať bisfosfonáty až po vylúčení závažnejšieho postihnutia tráviaceho traktu, prípadne zväziť intravenóznou formou podania. K ďalším závažným, i keď zriedkavým nežiaducim účinkom bisfosfonátov, patrí osteonekróza čelustných kostí¹¹. Treba však spomenúť, že tieto prípady boli popísané najmä pri parenterálnom podaní bisfosfonátov v niekoľkonásobne vyšších dávkach u onkologických pacientov. V poslednom čase sa objavili údaje o tzv. syndróme zmrazenej kosti (frozen bone syndrome, najmä atypická subtrochanterická fraktúra femuru). Niektorí experti predpokladajú, že prolongované potlačenie osteoresorpcie pri dlhodobej liečbe bisfosfonátmi môže z dlhodobého hľadiska potlačiť kostnú remodeláciu a zabrániť reštaurovaniu mikrofraktúr, čo má za následok zvýšenú fragilitu a náchylnosť na fraktúry. Boli popísané prípady osôb na dlhodobej liečbe bisfosfonátmi, ktoré utrpli po minimálnej traume fraktúru femuru, avšak nie v typických lokalitách pre fraktúry pri postmenopauzálnnej osteoporóze¹². Tieto údaje však vyžadujú ďalšie skúmanie. Z týchto dôvodov nie je jednoznačný názor, respektíve konsenzus k dĺžke liečby bisfosfonátmi. Vo všeobecnosti sa odporúča trvanie liečby 4–5 rokov. Podmienkou liečby bisfosfonátmi je súčasná suplementácia vápnikom a D vitamínom.

Najdlhšie používaným bisfosfonátom v liečbe osteoporózy je alendronát. Jeho efektívnosť na redukcii vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr bola potvrdená štúdiami. V štúdiách FIT I a FIT II bola dokázaná redukcii relatívneho rizika vertebrálnych fraktúr. Alendronát signifikantne zvyšuje kostnú densitu v sledovaných oblastiach, redukuje kostný obrat a znižuje riziko osteoporotických

zlomenín okrem postmenopauzálnych žien aj u mužov a u pacientov užívajúcich dlhodobu glukokortikoidy. V súčasnosti sa podáva týždenne 70 mg per os. Nežiaduce účinky pri liečbe alendronátom nie sú frekventné¹³.

Risedronát je ďalší potentný bisfosfonát, ktorý má výborne dokumentovanú účinnosť na redukcii rizika osteoporotických vertebrálnych i nonvertebrálnych fraktúr (VERT-NA a VERT-MN). Nástup efektu na redukcii fraktúr je rýchly. Risedronát bol s úspechom použitý i v prevencii a liečbe glukokortikoidnej osteoporózy a osteoporózy u mužov. Dávkovanie je v súčasnosti 35 mg týždenne alebo 75 mg dva dni každý mesiac. Nežiaduce účinky sú porovnateľné s alendronátom¹⁴.

Ďalším v praxi úspešne používaným bisfosfonátom je ibandronát. Podáva sa raz mesačne alebo i.v. forma raz za 3 mesiace. Ibandronát má potvrdenú účinnosť v znížení rizika vertebrálnych fraktúr (štúdia BONE) a oproti ostatným anti-resorpčným liekom sú údaje aj o pretrvávaní jeho účinku počas trvania liečby (pri ostatných liekoch s anti-resorpčným účinkom bol popisovaný v priebehu sledovania postupný pokles v účinnosti prevencie vertebrálnych fraktúr)¹⁵.

Zoledronát sa podáva raz ročne vo forme infúzie, čo predstavuje veľmi komfortnú možnosť pre pacienta. Bol dokumentovaný pozitívny vplyv na redukcii vertebrálnych fraktúr symptomatických i asymptomatických i na redukcii nonvertebrálnych fraktúr. Efekt liečby sa prejavuje aj v prípade glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy¹⁶.

Z nežiaducich účinkov je najčastejšie popisovaný flu-like syndróm prejavujúci sa niekoľko dní po podaní infúzie (teploty, myalgie, artralgie). Vo všeobecnosti je liečba dobre tolerovaná. Pred podaním lieku je nutné skontrolovať renálne funkcie, nakoľko je pri renálnej insuficiencii podanie kontraindikované.

DENOSUMAB

V súčasnosti sa pozornosť venuje i možnosti využitia biologických prípravkov v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy. Denosumab je plne humánna monoklonálna protilátka, inhibítor RANKL, čím zasahuje do ďalšej diferenciacie a zrenia osteoklastov a vedie k inhibícii osteoresorpcie. Podľa štúdie DECIDE vykázal denosumab výraznejší efekt na zlepšenie kostnej denzity a ukazovateľa kostného obratu ako alendronát podávaný v týždennej dávke. Išlo však o pacientky s miernou osteoporózou. Tento efekt bol potvrdený i štúdiou STAND. Štúdia FREEDOM preukázala pozitívny vplyv denosumabu na redukcii vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr vrátane fraktúr proximálneho femuru. Liečba prebieha vo forme subkutánnych injekcií, podávaných v polročných intervaloch. Liek je dobre tolerovaný. Jedným z najčastejších nežiaducich účinkov bol popisovaný vznik celulitídy v miestach aplikácie. Podobne ako pri bisfosfonátoch je nutné myslieť, najmä v súvislosti so stomatologickými zákrokmi, na možnosť vzniku osteonekrózy čeluste¹⁷.

PARATHORMÓN, TERIPARATID

Liečba osteoporózy teriparatidom a parathormónom je založená na odlišnom, osteoformačnom efekte a patrí k novším modalitám liečby osteoporózy. Endogénny parathormón sa skladá z reťazca 84 aminokyselín a je hlavným regulátorom kalcio-fosfátového metabolizmu. V obličkách zvyšuje tubulárnu reabsorpciu vápnika a nepriamo účinkuje i na črevný trakt, kde zlepšuje vstrebávanie vápnika. V kosti reguluje remodeláciu. Intermitentné podávanie (jednakrát denne) vedie k prechodnému zvýšeniu sérových koncentrácií a preferenčne stimuluje aktivitu osteoblastov, čo vedie k stimulácii kostnej formácie. Anabolické efekty parathormónu spočívajú v náraste kostnej hmoty, zvýšení počtu osteoblastov a zvýšení pevnosti kosti. V klinických štúdiách bol dokumentovaný pozitívny efekt teriparatidu i parathormónu na redukcii rizika vertebrálnych fraktúr i na vzostup BMD. Liek sa aplikuje formou denných subkutánnych injekcií, trvanie liečby je 18 mesiacov. K vedľajším účinkom liečby patrí najmä cefalea, nauzea a hyperkalcémia. V štúdiách so zvieracími modelmi bol popisovaný aj vznik osteosarkómu, avšak boli používané vyššie dávky lieku a liečba trvala dlhšie. V prípade ľudí táto komplikácia popísaná nebola. Liečba je však finančne náročná, a preto je rezervovaná pre vybranú skupinu pacientov, ktorí spĺňajú indikačné kritériá¹⁸.

Alpha D₃ 1μg

alfakalcidol

DOBROBNÉ DOPORUČANIE



Slnko na každý deň

Napriek stúpajúcej úrovni liečby osteoporózy, WHO predpokladá viac než zdvojnásobenie osteoporotických fraktúr.



Alpha D₃ posôbí cez nukleárny VDR receptor na:

alfakalcidol

1. Skelet

- redukuje vertebrálne a periférne fraktúry pri rôznych typoch osteoporózy¹

2. Sval

- znižuje počet rýchlych svalových vlákien¹
- má pozitívny vplyv na kontrakciu a relaxáciu svalu¹

Vďaka tomuto mechanizmu účinku alfa-kalcidol pôsobí na muskulo-skeletálny systém a redukuje fraktúry.

Skrátená informácia o produkte Alpha D₃ 1 μg: Liečivo: Alfa-kalcidolom. **Lieková forma:** mäkké kapsuly. **Indikácie:** Renálna osteodystrofia a so zníženou absorpciou vápnika, s plazmatickou koncentráciou vápnika nižšou než 2,2 mmol/l, ktoré môžu vzniknúť na podklade zníženej funkcie obličiek vyžadujúcej dialýzu alebo bez dialýzy, a takisto v počiatočnom štádiu po transplantácii obličiek. Osteomalácia pod vplyvom nedostatočnej absorpcie vápnika, pri malabsorpčnom alebo postgastrektomickom syndróme. Pri hypoparatyreóze alebo pri hypofosfatemickom (vitamín D rezistentnej) rachitise/osteomalácii, ak je plazmatická koncentrácia vápnika nižšia než 2,2 mmol/l. Liečba osteoporózy, najmä postmenopauzálna, senilnej a osteoporózy spôsobenej liečbou glukokortikoidmi. Liek môžu užívať dospelí a deti s telesnou hmotnosťou vyššou než 20 kg. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Počiatočná denná dávka pre dospelých a deti je 1 μg alfa-kalcidolu. Pacienti so závažnými prejavmi kostného ochorenia potrebujú vyššie dávky a to 1 - 3 μg alfa-kalcidolu denne. U pacientov s hypoparatyreózou sa dávka musí znížiť aj pri normálnych plazmatických hladinách vápnika (2,2-2,6 mmol/l; 8,8-10,4 μg/100ml) alebo pri súčine vápnika a fosfátov 3,5- 3,7 (mmol/l)2. Kapsulky sa užívajú nerozhryzené a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. **Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok a pri manifestnej intoxikácii vitamínom D. Liek sa nemá podávať, ak plazmatické koncentrácie vápnika presahujú 2,6 mmol/l, ak súčinné koncentrácie vápnika a fosfátov presahujú 3,7 (mmol/l)2, ak je vo venóznej krvi pH vyššie než 7,44. Liek sa takisto nemá podávať pri hyperkalcémii alebo hypermagneziémii. **Osobitné upozornenia:** Počas terapie monitorovať hladinu vápnika a fosfátov v krvi. **Liekové a iné interakcie:** Súčasne s alfa-kalcidolom sa nemá podávať vitamín D a jeho deriváty. Pacienti užívajúci súčasne digitalis a ALPHA D₃ majú byť pod zvýšeným dohľadom lekára. Pri súčasnej liečbe preparátmi obsahujúcimi vápnik alebo tiažidy je zvýšené riziko hyperkalcémie. **Gravidita a laktácia:** Nie sú známe žiadne skúsenosti s podávaním lieku počas gravidity alebo v období laktácie u ľudí. **Nežiaduce účinky:** Pri hyperkalcémii sa môže vyskytnúť únavnosť, gastrointestinálne symptómy, smäd, svrbenie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa vyskytli heterotopné kalcifí kácie, ktoré boli reverzibilné. Počas terapie alfa-kalcidolom sa len zriedka objavilo mierne a dočasné zvýšenie hladín fosfátov v krvi. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika. **Dátum poslednej revízie textu:** Január 2010. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.** Úplnú informáciu o lieku nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava, tel: +421 2 5726 7911. **Literatúra:** 1. Erich Schacht: Reduction of falls and osteoporotic fractures: Plain vitamin D or D-hormone analogs? Geriatr Gerontol Int 2008; 8 (Suppl. 1): S16-S25.

www.teva-pharmaceuticals.com | www.teva-pharmaceuticals.sk

Byť prvý, znamená viac pomáhať

TEVA

TEVA PHARMACEUTICALS SLOVAKIA s.r.o.



STRONCIUM RANELÁT

Stroncium ranelát je prípravok s duálnym, osteoformačným a antiresorpčným efektom, čím sa odlišuje od ostatných liekov, používaných pri liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy. Potlačenie resorpcie kosti sa deje vďaka inhibícii diferenciácie preosteoklastov na osteoklasty spolu so znížením aktivity už zreých osteoklastov. K stimulácii kostnej novotvorby dochádza v dôsledku podpory replikácie preosteoblastov. Výsledkom je tak obnovenie rovnováhy kostného obratu v prospech kostnej formácie. Toto priaznivé ovplyvnenie remodelácie a dosiahnutie uncoupling efektu je sprostredkované jednak vplyvom stroncia na Calcium sensing receptor, ako aj vplyvom na osteoprotegerín a RANK a jeho ligand RANKL. Pozitívny efekt liečby stroncium ranelátom a vplyv na redukcii vertebrálnych i nevertebrálnych fraktúr bol potvrdený viacerými klinickými štúdiami (SOTI, TROPOS). Liek sa užíva v jednej dennej dávke za súčasného užívania vápnika a D vitamínu. K najčastejším nežiaducim účinkom liečby stroncium ranelátom patria dyspeptické ťažkosti prejavujúce sa nauzeou, prípadne hnačkami. Na základe najnovších poznatkov o bezpečnostnom profile stroncium ranelátu je nutná zvýšená opatrnosť u pacientok s anamnézou kardiovaskulárnych ochorení vrátane ischemických cievnych príhod a venózneho tromboembolizmu, preto sa jeho použitie odporúča najmä u mladších pacientok bez uvedeného rizikového profilu^{19,20}.

HODNOTENIE ÚČINNOSTI LIEČBY

Dispenzarizácia a pravidelné sledovanie je neodmysliteľnou súčasťou manažmentu pacienta s osteoporózou. Periodické klinické kontroly (vrátane kontroly výšky, hodnotenie rizikových faktorov, nových zlomenín a prípadne bočnej RTG snímky chrbtice pri akútnej a neustupujúcej bolesti chrbta) prispievajú k odhaleniu eventuálnych nežiaducich účinkov liečby, k posúdeniu kompliance a k záchytu prípadných nových komplikácií. Biochemické vyšetrenie markerov kostného obratu je vhodné kontrolovať cca 3 mesiace po nasadení liečby a potom každých 6 mesiacov. Pokles markerov kostného obratu o cca 40 – 70 % podľa typu antiresorpčnej liečby je signálom efektivity terapie a dobrej compliance pacienta. Pri liečbe teriparatidom a parathormónom sa očakáva akcelerácia kostného obratu. Pri indikácii kontrolného denzitometrického vyšetrenia je potrebné zvážiť predpokladanú rýchlosť kostného úbytku za rok a chybu reprodukovateľnosti merania použitého denzitometra²¹.

ZÁVER

Terapeutické možnosti osteoporózy sa neustále rozširujú, skúmajú sa nové liečebné postupy, vyvíjajú sa lieky s novými mechanizmami účinku. Preto je v súčasnosti dostatok možností, aby sme adekvátnymi preventívnymi a liečebnými opatreniami mohli znížiť riziko vzniku osteoporózy, jej komplikácií a zlepšiť kvalitu života pacientov.

LITERATÚRA

1. Rizzoli R. Atlas of postmenopausal osteoporosis, 3rd edition. Current Medicine Group, London, 2010, 1-31
2. Warriner AH, Saag KG. Osteoporosis diagnosis and medical treatment. *Orthop Clin North Am*, 2013, 44(2):125-35
3. Loomba-Albrecht LA, Styne DM. Effect of puberty on body composition. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(1):10-5
4. Das S, Crockett JC. Osteoporosis-a current view of pharmacological preventiv and treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013, May 31; 7:435-48
5. Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008; 56 (5): 935–41
6. Jackuliak P, Killinger Z, Payer J. Farmakoterapia osteoporózy. *Klimakterická medicína* 2. 2011; 16:7-13
7. Čierny D, Killinger Z, Payer J. Farmakologická liečba osteoporózy. *Via pract* 2008;5(11):462-464
8. Horst-Sikorska W, Wawrzyniak A. The role of hormonal therapy in osteoporosis. *Endokrynol Pol*. 2011;62 Suppl 2:19-22
9. Rosa J, Vanuga P, Payer J. Raloxifene in clinical practice. Results of the non-interventional study CORAL (COpliance with RALoxifene). *Vnitr Lek* 2008; 54: 217-219, 221-224
10. Calcitonin Linked to Cancer Risk, EMA Warns. *Medscape*. Jul 20, 2012
11. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010 18;363(21):2027-35
12. Shane E, Ebeling PR, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2013 /epub ahead of print/
13. Payer J, Killinger Z et al. Osteoporóza. *Herba Bratislava*, 2012, ISBN 9788089171941
14. Casadei K, Becker C. Once-monthly risedronate for postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health*. 2010; 9:1-9
15. Rossini M, Orsolini G, Adami S et al. Osteoporosis treatment: why ibandronic acid? *Expert Opin Pharmacother*.2013;14(10):1371-81
16. Bai H, Jing D, Guo A et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women. *J Int Med Res*. 2013;41(3):697-704
17. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 20;361(8):756-65
18. Čierny D, Killinger Z, Payer J. Postavenie teriparatidu a intaktného parathormónu v liečbe osteoporózy, *Slovenský lekár* 2007; 17(31):226-230
19. Killinger Z, Čierny D, Payer J. Stroncium ranelát v liečbe postmenopauzálnnej Osteoporózy. *Via Practica* 2007; 4:185-188
20. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001774jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
21. Lee JC, Loh NK. Frequently asked questions on measurement of bone mineral densitometry. *J Prim Health Care*. 2012; 4(3):259-61

EREKTILNÁ DYSFUNKCIA A SYNDRÓM NEDOSTATKU TESTOSTERÓNU

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie NsP Skalica

Erektálna dysfunkcia (ED) je definovaná ako trvalá, minimálne počas 6 mesiacov trvajúca neschopnosť dosiahnuť a udržať erekciu umožňujúcu uspokojivý pohlavný sexuálny styk. Mužský hypogonadizmus je klinický syndróm zapríčinený nedostatkom androgénov, ktorý môže nepriaznivo ovplyvniť funkciu viacerých orgánov, a tým aj znížiť kvalitu života. V poslednom desaťročí sa významne zlepšili naše poznatky v oblasti erektilnej dysfunkcie. Epidemiologické štúdie dávajú presnejší pohľad na skutočnú prevalenciu a incidenciu mužskej ED v populácii a viac vieme aj o jej rizikových faktoroch (vrátane hypogonadizmu). ED je významný medicínsky problém – aj keď ide o benigne ochorenie, ovplyvňuje fyzické aj psychické zdravie a má významný vplyv (dopad) na kvalitu života nielen postihnutého jedinca, ale aj jeho partnera a celú rodinu. Etiopatogenéza ED môže byť rôzna, zahŕňa organické i psychogénne príčiny. Testosterón fyziologicky podporuje erekciu svojím pôsobením ako v centrálnom nervovom systéme, tak aj na úrovni jednotlivých orgánov, takže jeho nedostatok je logicky príčinou ED. Diagnostika i liečba mužov s poruchami erekcie sa riadi bežnými pravidlami, ktoré odporúčajú smernice ako európskej, tak aj americkej urologickej spoločnosti. ED môže často predchádzať klinickej manifestácii ochorenia, ktoré ju spôsobuje. Vysoko účinnou a bezpečnou metódou liečby prvej voľby je pre väčšinu pacientov perorálna farmakoterapia. Inhibítory fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5) zlepšujú poruchy erekcie vo väčšine prípadov. Kombinácia I-PDE5 + substitúcia testosterónu zvyšujú efektivitu monoterapie I-PDE5, najmä u starších mužov so syndrómom nedostatku testosterónu.

ÚVOD

Mužská erektilná dysfunkcia (ED - impotencia) je definovaná ako trvalá (najmenej 6 mesiacov) neschopnosť dosiahnuť a/alebo udržať erekciu dostatočnú pre uspokojivý pohlavný styk (tab. 1). Jednorazové situačné zlyhania alebo tranzitórne poruchy stoporenia penisu nepredstavujú vážny problém a nevyžadujú terapiu. Mužský hypogonadizmus je definovaný ako klinický syndróm zapríčinený nedostatkom androgénov, ktorý môže nepriaznivo ovplyvniť funkciu viacerých orgánov, a tým aj znížiť kvalitu života. V poslednej dobe je venovaná pozornosť tzv. syndrómu nedostatku testosterónu u starších mužov (TDS – Testosterone Deficiency Syndrome) – tiež známemu ako „neskorý“ začatý hypogonadizmus (LOH – Late Onset Hypogonadism), tab. 2.

PATOGENÉZA EREKTILNEJ DYSFUNKCIE A ÚLOHA TESTOSTERÓNU PRI EREKCI

Príčiny ED sú vo väčšine (80 %) prípadov organického pôvodu (vaskulogénne, neurogénne, endokrinné, anatomické a pod.), približne v 20 % ide o čisto psychogénnu etiológiu¹⁻⁵. Psychická nadstavba sa vyskytuje prakticky u všetkých jedincov s ED a problémy ešte zhoršuje. ED má spoločné rizikové faktory s kardiovaskulárnymi chorobami: nedostatok pohybu, obezita, fajčenie, hypercholesterolémia, metabolický syndróm a pod..

Nízke hladiny testosterónu (T) sú spojené s viacerými procesmi (napr. zníženie erektilnej signalizácie v mozgu, atrofia kavernózných nervov, zníženie uvoľňovania oxidu dusnatého (NO – nitric oxide) pri stimulácii nervus cavernosus, porušenie aktívnej signalizácie cez Rho kinázový systém, apoptóza buniek hladkého svalstva penisu, nahromadenie tukových buniek v subtnikálnej oblasti mužského pohlavného údu, zníženie „expresie“ génov fosfodiesterázy 5. typu (PDE5) v corpus cavernosum penisu, zníženie erektilnej odpovede na elektrostimuláciu a pod., ktoré môžu prispievať ku vzniku a prehlbovaniu ED. Pozvoľný pokles mužského pohlavného hormónu začína medzi 40. až 50. rokom života a je príčinou tzv. mužského prechodu („andropauzy“). Signifikantné percento (19 – 91 %) mužov starších ako 60 rokov má sérové hladiny testosterónu (T) nižšie, ako sú referenčné hladiny T u mladých dospelých mužov. Patogenézu ED a LOH (TDS) ukazuje prehľadne schéma 1 a tabuľky 1 a 2.

KLINICKÉ PRÍZNAKY A DIAGNOSTIKA EREKTILNEJ DYSFUNKCIE A HYPOGONADIZMU U STARŠÍCH MUŽOV

Prehľad diagnostiky ED je ukázaný v tab. 3. Pre skrining a orientačné informácie o pacientovi s ED alebo s hypogonadizmom sa v klinickej praxi osvedčili viaceré dotazníky - napr. IIEF (International Index of Erectile Function), EHS (Erectile Hardness Scale), SHIM (Sexual Health Inventory of Men), dotazník podľa Univerzity v St. Louis, AMS (Aging Males Symptoms) a pod.. Klinické príznaky

mužského hypogonadizmu v neskorým nástupom ukazuje tab. 4. Bolo dokázané, že hypogonadizmus je prítomný u 42 – 44 % mužov postihnutých diabetom mellitom a ED. Rovnako je známe, že až 50 % (najmä starších) mužov s ED neodpovedá dostatočne efektívne na liečbu monoterapiou I-PDE5. Všeobecne: 2,1 až 21 % mužov s ED má hypogonadálne sérové hladiny testosterónu. Medzinárodné smernice zdôrazňujú potrebu skriningu hypogonadizmu u pacientov s ED.

Špeciálne diagnostické testy sú dnes väčšinou indikované: až po zlyhaní medikamentózneho liečby ED a v tzv. špecifických prípadoch.

LIEČBA

Liečba ED je zatiaľ stále ešte symptomatická a je indikovaná najmä v prípadoch, keď dochádza k poruche vo viac ako štvrtine pokusov o uskutočnenie pohlavného styku. Na základe bezpečnosti, efektivity a rizika vedľajších účinkov je možné rozdeliť terapiu ED do troch skupín (tab. 5).

Pri terapii porúch erekcie sú najčastejšie používané látky (inhibítory) blokujúce aktivitu enzýmu fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5) – čím podporujú relaxáciu hladkej svaloviny kavernózných telies penisu a priaznivo ovplyvňujú hemodynamiku erekcie (tab. 6). I-PDE5 sú účinné v 40 – 80 % v závislosti od etiológie/stupňa („ťažkosti“) ED, ale aj na základe spôsobu hodnotenia ich účinnosti – druh dotazníka a pod. Absolútnou kontraindikáciou používania I-PDE5 je súčasná aplikácia liekov obsahujúcich nitráty (nevyvímajúc krátkodobo alebo dlhodobo pôsobiace lieky – bez rozdielu).

Pri intrauretrovej farmakoterapii si pacienti zavedú do distálnej časti močovej rúry čapík s vazoaaktívnou látkou. Klinické skúšky ukázali, že účinnosť intrauretrálnej farmakoterapie ED je asi 40 %. Na intrakavernóznou injekčnú liečbu ED sa odporúča mnoho liekov, buď samostatne, alebo v kombinácii (prostaglandín E₁, fentolamín – vazointestinálny polypeptid, fentolamín – papaverín, maxisilitrimix ...). Aplikácia liečiva: tenkou ihlou z boku penisu do kavernózných telies. Priaznivý účinok možno očakávať u 60 – 90 % pacientov.

Androgénna substitučná terapia (rôzne prípravky s obsahom testosterónu) je indikovaná pri klinických prejavoch hypogonadizmu, ktorý je aj biochemicky potvrdený (dvakrát celkový T v sére < 8 nmol/l) (tab. 7). Často sa kombinuje so súčasnou aplikáciou I-PDE5. Absolútne kontraindikácie podávania prípravkov s obsahom testosterónu predstavujú: dokázaný alebo suspektný karcinóm prostaty, karcinóm prsnej žľazy, závažné (kongestívne) zlyhanie srdca, obštrukčné spánkové apnoe a polycytémia.

Implantácia protéz penisu je indikovaná až po zlyhaní všetkých ostatných postupov, lebo predstavuje ireverzibilný postup. Úspech implantácie sa udáva približne v 95 % prípadov. Príčiny neúspechu sú spravidla dôsledkom lokálnej infekcie, alebo mechanického zlyhania aplikovanej protézy.



Tabuľka 1. Patofyziológia a rizikové faktory erektilnej dysfunkcie

PRÍČINY	RIZIKOVÉ FAKTORY/ CHOROBY
CIEVNE (VASKULOGÉNNE)	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiovaskulárne choroby - Hypertenzia - Diabetes mellitus - Hyperlipidémia - Fajčenie - Závažné chirurgické operácie (napr. RAPE) alebo rádioterapia na oblasť malej panvy a retroperitonea)
NEUROGÉNNE	<ul style="list-style-type: none"> - Centrálné príčiny: degeneratívne choroby (sclerosis multiplex, Parkinsonova choroba, mnohopočetná atrofia a pod.); ochorenia/poranenia miechy; cievná mozgová príhoda ("mŕtvica"); nádory CNS a pod. - Periférne príčiny: diabetes mellitus (ty 1 a 2); chronická renálna insuficiencia; polyneuropatia; závažná chirurgia (v oblasti malej panvy alebo retroperitoneal, RAPE, kolorektálne operácie a pod.)
ENDOKRINNÉ (HORMONÁLNE)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogonadizmus - Hyperprolaktinémia - Hyper/ hypothyroidizmus - Hyper/ hypokortizolizmus (Cushingova choroba a pod.)
ANATOMICKÉ (ŠTRUKTURÁLNE)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypospádia/ epispádia - Mikropenis - Kongentitálne zakrivenie penisu - Peyronova choroba
LIEKOVÉ (LIEKMI VYVOLANÉ)*	<ul style="list-style-type: none"> - Antihypertenzíva (diuretiká sú najčastejšou príčinou vzniku ED) - Antidepresíva (selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu, tricyklické antidepresíva a pod.) - Antipsychotiká (vrátane neuroleptík) - Antandrogény (LHRH agonisty a antagonisty) - Návykové látky a lieky (alkohol, heroín, kokaín, marihuana, metadón a pod.)
PSYCHOGÉNNE	<ul style="list-style-type: none"> - Generalizované typy (napr. nedostatok „vzrušivosti“ (stimulácie) a poruchy sexuálnej intimitity (nedostatok dôkladného poznania) - Situačné typy (napr. problémy v partnerských vzťahoch, ťažkosti spôsobené stresom (napr. pracovným) a pod.)
TRAUMA (PORANENIE)	<ul style="list-style-type: none"> - Fraktúra penisu

RAPE – radikálna prostatektómia, CNS – centrálny nervový systém, ED – erektilná dysfunkcia, LHRH – hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón (luteinising hormone releasing hormone) *dnes je známych viac ako 200 druhov liekov, ktoré môžu negatívne ovplyvniť erekciu

Tabuľka 2. Mužský hypogonadizmus

PRIMÁRNY (hypergonádotropný – porucha na úrovni semenníkov)	SEKUNDÁRNY (hypogonádotropný – CNS porucha: hypotalamo/hypofýzárna)	ZMIEŠANÝ (primárny + sekundárny)	REZISTENCIA („NECITLIVOSŤ“) NA ANDROGÉNY
<ul style="list-style-type: none"> • kryptorchizmus • orchitída • anorchia (trauma, tumor, torzia, zápal, vrodená, ...) • sekundárna testikulárna dysfunkcia (lieky, drogy, toxíny, systémové choroby, ...) • gonadálna dysgenéza • idiopatická testikulárna atrofia • ďalšie vrodené syndrómy • ... 	<ul style="list-style-type: none"> • tumory (prolaktinómy, kraniofaryngeómy ...) • infiltratívne ochorenia (histiocytóza, sarkoidóza, hemochromatóza ...) • operácie/ trauma • rádioterapia • lieky (anabolické steroidy, glukokortikoidy, opiáty, kokaín ...) • akútne ochorenia (infarkt myokardu, sepsa ...) • chronické choroby (Crohnova choroba, celiakia, cystická fibróza ...) • hypothyroidizmus • Cushingova choroba • idiopatický (kongenitálny) • ... 	<ul style="list-style-type: none"> • tzv. TDS (LOH) syndróm* 	<ul style="list-style-type: none"> • defekty („vady“) androgénových receptorov v cieľových orgánoch: kompletne / čiastočne/ minimálne • Reifensteinov syndróm • Kennedyho choroba (bulbospinálna muskulárna atrofia) • nedostatok (deficit) enzýmu 5-alfa reduktazy • ...

*TDS (Testosterone Deficiency Syndrome)/ LOH (Late Onset Hypogonadism) = klinický a biochemický syndróm často spojený s vyšším (pokročilým) vekom a charakterizovaný nedostatkom (deficitom) androgénov v sére s/ bez zmien v citlivosti receptorov na androgény. To môže ovplyvniť funkciu viacerých orgánových systémov a vyústiť do významného ovplyvnenia (zníženia) kvality života postihnutého jedinca.

CNS – centrálny nervový systém

T- testosterón i. m. - intramuskulárna

Tabuľka 3. Diagnostika erektilnej dysfunkcie

1. Anamnéza (podrobná, dotazníky)
2. Klinické a fyzikálne vyšetrenie (sekundárne pohlavné znaky, krvný tlak, pulzy na dolných končatinách, vonkajší genitál, digitálne rektálne vyšetrenie (najmä prostaty...))
3. Laboratórne vyšetrenia (glykémia, lipidy, testosterón, PSA, prolaktín ...)
4. Špeciálne diagnostické testy (vyšetrenie nočných erekcií – NPT, resp. NPTR*; vaskulárne štúdie (intrakavernózne vazoaktívne injekcie, dopplerovská USG) duplexný ultrazvuk penilných artérií** (doplnené o kavernómetriu, resp. kavernozografiu, artériografia a. pudendalis int. ...); neurologické štúdie (zistenie bulbokavernózných reflexov, vyšetrenie vodivosti nervov ...); endokrinologické vyšetrenie; špecializované psychodiagnostické zhodnotenie a psychiatrické vyšetrenie a pod.)

PSA – prostatický špecifický antigén

NPT – nočná penilná tumescencia (Nocturnal Penis Tumescence)

NPTR – rigidita (pevnosť, tuhosť) nočnej penilnej tumescencie

(Nocturnal Penis Tumescence Rigidity)

* NPTR by sa mala vykonať najmenej počas dvoch nocí

USG – ultrasonografia

**dopplerovské ultrazvukové meranie (B mode) s využitím, zvyčajne 7, 5 MHz sondy počas farmakologicky navodenej erekcie na zistenie priemerov kavernózných artérií a na stanovenie rýchlosti prietoku krvi

Tabuľka 4. Klinické príznaky a znaky hypogonadizmu u starších mužov

HLAVNÉ PRÍZNAKY/ ZNAKY	MENEJ ŠPECIFICKÉ PRÍZNAKY/ ZNAKY
<ul style="list-style-type: none"> • znížené libido, erektilná dysfunkcia, znížená sexuálna aktivita • zníženie (pokles) spontánnych (nočných, ranných erekcií) • gynekomastia (alebo tlak v prsnej žľaze) • „priednutie“ telesného ochlpenia • zhoršenie parametrov spermogramu • znížená kostná denzita, fraktúry pri malom úraze • znížená svalová hmota a sila • návaly horúčavy, potenie 	<ul style="list-style-type: none"> • znížené: životná energia, motivácia, iniciatíva, agresivita, sebadôvera ... • pocit smútku, depresívna nálada... • zlá koncentrácia, poruchy pamäti • poruchy spánku, zvýšená „ospalosť“ • mierna anémia (normochrómna, normocytová) • zvýšený obsah telesného tuku, vyšší BMI • znížená fyzická, alebo pracovná výkonnosť • ...

BMI – body mass index

Dlhodobý účinkujúci testosterón

Nebido je jediný dlhodobý účinkujúci injekčný testosterón umožňujúci dosiahnuť fyziologické hladiny iba 4-5 injekciami ročne.^{1,2}

Skrátená informácia o produkte.

Názov lieku: Nebido 1000 mg/4 ml injekčný roztok.

Zloženie lieku: Každý ml injekčného roztoku obsahuje 250 mg testosterónundekanoátu, čo zodpovedá 157,9 mg testosterónu. Ampulka so 4 ml injekčného roztoku obsahuje 1 000 mg testosterónundekanoátu..

Lieková forma: Injekčný roztok.

Terapeutické indikácie: Testosterónová substitučná liečba mužského hypogonadizmu v prípade potvrdenia nedostatku testosterónu na základe klinických prejavov a biochemických testov. **Kontraindikácie:** Použitie Nebida je kontraindikované pri androgén-dependentnom karcinóme prostaty alebo mužskej prsnej žľazy, nádoroch pečene (súčasných alebo prekonaných), precitlivenosti na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní: Nebido sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, u pacientov starších ako 65 rokov sú skúsenosti s používaním obmedzené. U pacientov liečených testosterónom treba dôkladne a pravidelne sledovať prostatu a prsníky. U pacientov

trpiacich závažnou insuficienciou srdca, pečene alebo obličiek alebo s ischemickou chorobou srdca môže liečba testosterónom spôsobiť vážne komplikácie charakterizované vznikom edému s možným kongestívnym zlyhaním srdca. Androgény môžu urýchľovať rozvoj subklinického karcinómu prostaty a benígnej hyperplázie prostaty. U užívateľov hormonálnych liečiv typu androgénnych látok sa hlásili prípady benigných a malígnych nádorov pečene.. Nebido treba používať opatrne u pacientov s epilepsiou a migrénou, pretože môže spôsobiť zhošenie týchto stavov.

Liekové interakcie: Testosterón a jeho deriváty podľa skúseností zvyšujú účinok perorálnych antikoagulancií. Súbežné podávanie testosterónu s ACTH alebo kortikosteroidmi môže zvýšiť tvorbu edémov.

Nežiaduce účinky: Časté: Polycytémia, zvýšená telesná hmotnosť, nával horúčavy, akné, zvýšená hladina prostatického špecifického antigénu, abnormálny výsledok vyšetrenia prostaty, benígna hyperplázia prostaty, reakcie v mieste vpichu (bolesť, pruritus, erytém, hematoma iné). **Menej časté:** Zvýšené počty a hladiny: estradiolu, testosterónu, hemoglobínu, hematokritu, erytrocytov, triglyceridov, cholesterolu,

aspartátaminotransferázy, kreatínfosfokinázy. Precitlivenosť, depresia, agresivita, migréna, tras, kardiovaskulárna porucha, hypertenzia, závrat, bronchitída, sinusitída, kašeľ, dýchavica, hnačka, nevoľnosť, abnormálne funkčné pečeňové testy, alopecia, vyrážka, pruritus, artralgia, svalové poruchy, poruchy močových ciest, noktúria, dyzúria, intraepitelový nádor prostaty, indurácia prostaty, prostatitída, zmeny libida, bolesť semenníkov, indurácia prsníkov, gynekomastia, únava, asténia, hyperhidróza. **Po injekcii Nebida sa hlásili suspektné anafylaktické reakcie.**

Dávkovanie a spôsob podávania: Každých 10 až 14 týždňov jedna ampulka (1 000 mg testosterónundekanoátu) veľmi pomaly intramuskulárne hlboko do gluteálneho svalu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Nemecko.

Registračné číslo: 56/0144/05-S.

Dátum aktualizácie skrátenej informácie o produkte: 02/2012.

Dátum revízie Súhrnu charakteristických vlastností lieku: 01/2012.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku.

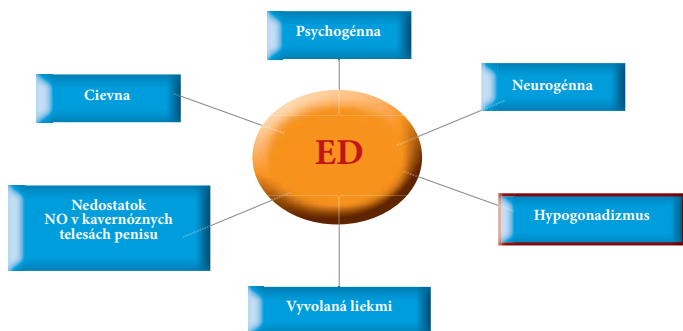


Literatúra:

1. Jovkenhovel Male hypogonadism. UNI-MED, 2004, ISBN 978-3-89599-859-1
2. Saad et al. More than eight years hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. Asian J Androl 2007; 9 (3): 291-297



Schéma 1. Patogenéza erektilnej dysfunkcie



ED – erektilná dysfunkcia
NO – oxid dusnatý (nitric oxide)

Tabuľka 5. Liečba erektilnej dysfunkcie

<p>I. LÍNIA: - Perorálna (medikamentózna) sildenafil*, tadalafil*, ardenafil*, apomorfin, testosterón... - Psychosexuálna terapia - Vákuový (podtlakový) prístroj - Liečba mimotelovými šokovými vlnami s nízkou intenzitou**</p>	<p>II. LÍNIA: Intrauretróva terapia Intrakavernózna injekčná liečba (ICI)</p>	<p>III. LÍNIA: Penilné protézy Chirurgická liečba cievnych porúch</p>
--	--	--

*inhibítory fosfodiesterázy 5. typu **možný mechanizmus účinku: regenerácia nervov, endotelu a hladkého svalstva penisu
ICI – Intra Corporeal Injection

Tabuľka 6. Perorálne prípravky inhibítorov fosfodiesterázy 5. typu používané v liečbe erektilnej dysfunkcie

PREPARÁT	Odporúčania na užívanie	Ovplyvnenie absorpcie lieku „mastným“ jedlom	Najrýchlejší nástup účinku (v minútach)	Doba trvania účinku (v hodinách)
Krátkodobo pôsobiace I-PDE5				
Sildenafil (VIAGRA®) 25, 50, 100 mg tbl.	asi 60 minút pred sexuálnou aktivitou, s jedlom môže prísť k oneskoreniu doby nástupu efektu	áno	12	4 - 5
Vardenafil (LEVITRA®) 5, 10, 20 mg tbl.	25 – 60 minút pred sexuálnou aktivitou, po „mastnom“ jedle môže byť nástup účinku oddialený	áno	15	4 - 5
Dlhodobo pôsobiace I-PDE5				
Tadalafil (CIALIS®) 10, 20 mg tbl.	30 minút pred sexuálnou aktivitou, nezávisle od jedla	nie	15	24 - 36
Dlhodobo pôsobiace I-PDE5 určené na každodenné užívanie				
Tadalafil (CIALIS®) 5 mg tbl.	5 mg jedenkrát denne približne v rovnakej dobe (24 hodinový interval)	nie	stále účinný	24 - 36

I-PDE5 – inhibítor fosfodiesterázy 5. typu (inhibitor phosphodiesterase type 5) tbl. – tableta

Tabuľka 7. Prípravky testosterónu v súčasnosti používané na substitučnú androgénnu terapiu u hypogonádálnych mužov

PREPARÁTY	APLIKÁCIA	VÝHODY	NEVÝHODY
T undekanoát	per os (2-4 cps a 6 hod.)	absorpcia cez lymfatický systém => ↓zaťaženia pečene	kolísanie hladín T, viac dávok/ deň, potreba príjmu mastných jedál
T cypionát	i. m. (1 inj. a 2-3 týždne)	vynechanie preparátu v prípade vedľajších účinkov	možné kolísanie hladín T
T enentát	i. m. (1 inj. a 2-3 týždne)	vynechanie preparátu v prípade vedľajších účinkov	možné kolísanie hladín T
T undekanoát	i. m. (1 inj. a 10-14 týždňov)	ustálené hladiny T bez fluktuácií	nemožnosť vynechania lieku v prípade vedľajších účinkov
T transdermálny	gel/ kožné náplaste (aplikácia denne)	ustálené hladiny T bez fluktuácií	riziko interpersonálneho prenosu, iritácie kože v mieste aplikácie
T sublinguálny	sublinguálna (aplikácia denne)	rýchla absorpcia a dosiahnutie fyziologických hladín T v sére	lokálna iritácia
T bukálny	bukálne tbl. (2 dávky denne)	rýchla absorpcia a dosiahnutie fyziologických hladín T v sére	iritácia a bolesť v mieste aplikácie
T subermálny (depótny)	subdermálna implantácia (a 5-7 mesiacov)	dlhodobá stálosť, konštantné hladiny sérového T	riziko infekcie a vysunutia implantátu

ZÁVER

Je len potešiteľné, že pokroky v základnom a klinickom výskume za posledných 15 rokov a nová vysoko účinná a neinvazívna medikamentózna liečba ED povzbudila veľké množstvo mužov aktuálne vyhľadať lekársku pomoc. ED môže byť prvým

(včasným) príznakom celkovej systémovej (najmä cievnej, ale aj endokrinatej) choroby. Hypogonadizmus (najmä u starších mužov) by mal byť vylúčený alebo potvrdený u všetkých mužov s ED, ako aj u tých s normálnou erektilnou funkciou, ale s nízkym libidom.

LITERATÚRA U AUTORA

BEZPEČNOSTNÝ PROFIL GESTAGÉNOV V PRÍPRAVKOCH KOMBINOVANEJ HORMONÁLNEJ ANTIKONCEPCIE Z ASPEKTU PATOLÓGIE PRSNÍKA

MUDr. Zuzana Petrovičová

FAMILIA SANA s.r.o., Gynekologická ambulancia

Od zavedenia kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kHAK) na trh, sa vedie odborná i spoločenská diskusia o ich prínosoch a rizikách. Ako prvé definované riziko kombinovaných kontraceptív boli popísané tromboembolické príhody. Preto vývoj kontraceptív, zmenou ich zloženia a dávky, sa snaží o minimalizáciu rizík z aspektu týchto komplikácií. Ďalšou obavou užívateľiek kHAK je ich vplyv na tkanivo prsníka a vzťah kHAK k riziku rakoviny prsníka. Napriek tomu, že základný princíp účinku jednotlivých kombinovaných kontraceptív je rovnaký – supresia ovulácie, rozlišujú sa medzi sebou hormonálnym zložením – typom gestagénu a dávkou a typom estrogénu. Práve zmeny v dávke a hormonálnom zložení majú viesť k redukcii rizík kombinovaných kontraceptív a fortifikácii ich benefitov.

Najväčší vplyv na vývoj spoločnosti 20. storočia malo vynájdenie antikoncepčných tabletiiek a ich zavedenie do bežného používania. Takto hodnotilo silu spoločenského vplyvu antikoncepčných tabletiiek 200 významných historikov, ktorí vplyv antikoncepcie na vývoj spoločnosti porovnávali s Einsteinovou teóriou relativity, nukleárnou bombou a silou komputerov a internetu.¹

Ženská antikoncepcia založená na hormonálnom podklade bola úplne nová myšlienka na začiatku 20. storočia. Po zavedení na trh, v 60. rokoch 20. storočia, vzhľadom na celospoločenskú atmosféru a postoj, bola používaná ako preparát na úpravu menštruačného cyklu. Až postupne vývojom spoločenského chápania začala spoločnosť akceptovať schopnosť preparátu blokovať ovuláciu, a tým jeho vplyv na redukcii nežiaducich tehotenstiev. A tak kombinovaný estrogén – gestagénny prípravok sa dostal na pozíciu akú má dnes, je samozrejmom súčasťou antikoncepčných metód.²

Treba si uvedomiť, že všetky lieky sú dvojsečné zbrane s rizikami a benefitmi. Žiadna samostatná randomizovaná štúdia nemôže podať kompletnú informáciu na stanovenie bezpečnostného profilu daného lieku. Toto tvrdenie platí hlavne pre hormóny, nakoľko niektoré efekty sú pre hormonálne prípravky spoločné, kým iné závisia od aplikačnej formy, dávky a typu hormónu. Na zhodnotenie komplexného vplyvu lieku sú potrebné hlavne epidemiologické štúdie. Preto hodnotenie rizika a prínosov kHAK je dlhodobý dynamický proces.³

VPLYV JEDNOTLIVÝCH GESTAGÉNOV NA TKANIVO PRSNÍKA A RIZIKO KARCINÓMU PRSNÍKA

V minulosti, na základe in vitro skúseností sa predpokladalo, že pridanie gestagénu k estrogénu redukuje riziko rakoviny prsníka, nakoľko v experimente pridanie gestagénu k estrogénu redukovalo proliferáciu rakovinových prsných buniek. Zistilo sa však, že in vitro modely majú mnohé limitácie. Výsledok môže byť ovplyvnený výberom kultúry použitých buniek v experimente, a nie vždy sa dajú výsledky in vitro aplikovať do in vivo podmienok. V in vivo podmienkach stále stúpajú klinické dôkazy, že pridanie gestagénu k estrogénu môže zvyšovať riziko karcinómu prsníka. Preto univerzita v Tübingene v Nemecku a univerzita v Pekingu v Číne začali spolupracovať na identifikácii vplyvu všetkých dostupných gestagénu používaných v prípravkoch hormonálnej antikoncepcie a hormonálnej substitúcie na tkanivo prsníka. Experimentálne výsledky oboch univerzitných tímov potvrdili, že existujú rozdiely vo vplyve jednotlivých gestagénu na riziko karcinómu prsníka. Potvrdili aj rozdielnosť vplyvov jednotlivých gestagénu na benigne a maligne epiteliálne bunky prsníka.⁴ Testovaním na ľudských malígnych a benigných epiteliálnych bunkách prsníka sa vedci snažia nájsť odpovede na otázky, či nový karcinóm môže vzniknúť v dôsledku rýchlej proliferácie, ktorá následne podmieni chyby v DNA replikácii, ktoré následne vedú k mutáciám, alebo či hormóny podmieniajú proliferáciu už preexistujúcich karcinómových buniek.^{4,5}

VPLYV GESTAGÉNOV NA NORMÁLNE BENÍGNE EPITELIÁLNE BUNKY PRSNÍKA IN VITRO

Experiment vplyvu jednotlivých gestagénu na normálne benigne epiteliálne bunky prsníka prebiehal na MCF-10A bunkách – humánnych, netumorigénnych, ER a PR negatívnych epiteliálnych prsných bunkách. Izolácia a charakteristika tejto nesmrteľnej línie prsných epiteliálnych buniek bola popísaná pred

20 rokmi.⁶ Na stimuláciu buniek bola použitá zmes rastových faktorov a ako výsledok bola hodnotená proliferácia a apoptóza prsných buniek. Testovaný bol vplyv progesterónu (P), chlormadinón acetátu (CMA), norethisterónu (NET), medroxyprogesterón acetátu (MPA), levonorgestrelu (LNG), gestodénu (GSD), 3-ketodesogestrelu (KDG) a dienogestu (DNG) na normálne benigne epiteliálne bunky prsníka aktivované zmesou rastových faktorov. Ako vyplýva z experimentu – MPA a CMA vykazovali v experimente proliferatívny vplyv na prsné bunky, kým P, NET, LNG, DNG, GSD a KDG nemali na prsné bunky významný vplyv.⁴

VPLYV GESTAGÉNOV NA KARCINÓMOVÉ EPITELIÁLNE BUNKY PRSNÍKA IN VITRO

Na posúdenie vplyvu hormónov na karcinómové bunky prsníka sa prevažne používa línia MCF 7 karcinómových buniek, pričom bunky sa stimulujú estradiolom, rastovými faktormi alebo zmesou oboch. V experimentoch sa hodnotí pomer apoptózy a proliferácie prsných buniek pod vplyvom jednotlivých gestagénu. Vplyv jednotlivých gestagénu v estrogénu, rastovými faktormi alebo v kombinovanom aktivovanom prostredí karcinómových prsných buniek je rôzny. Kým MPA, GSD, CMA a NET vykazujú antiproliferačný vplyv na karcinómové prsné bunky, P, LNG, DNG a KDG nemali významný vplyv na pomer apoptózy a proliferácie karcinómových prsných buniek. Hlavným záverom tohto experimentu je dôkaz, že gestagény sa líšia svojím vplyvom na karcinómové prsné bunky. Preto výber gestagénu sa javí významným vo vplyve na riziko karcinómu prsníka.⁴

GESTAGÉNY A VÝZNAM ŠPECIÁLNYCH BUNKOVÝCH KOMPONENTOV IN VITRO

Súčasnými experimentami potvrdili existenciu progesterónového receptora lokalizovaného na membráne bunky – progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC 1). Tento receptor bol potvrdený v mnohých karcinómoch, takisto bol zistený v tkanive karcinómu prsníka. Za objavenie tohto receptora v tkanive ľudského karcinómu prsníka boli vedci odmenení vedeckou cenou na Svetovom kongrese o menopauze v Madride v r. 2008. Autori objavu potvrdili silný vplyv niektorých syntetických gestagénu (napr. MPA) na estradiolom indukovanú proliferáciu humánnych karcinómových buniek v porovnaní so žiadnym vplyvom prirodzeného progesterónu na tieto bunky. Tiež bol testovaný vplyv rôznych koncentrácií estradiolu na aktiváciu PGRMC 1. V experimentoch bola potvrdená korelácia medzi dávkou estradiolu a aktiváciou membránového komponentu 1, čiže proliferácia prsných buniek zvyšujúca riziko karcinómu prsníka je závislá aj od dávky estradiolu. Tiež bola sledovaná aktivita rôznych gestagénu používaných v preparátoch hormonálnej substitúcie a antikoncepcie na aktiváciu PGRMC 1 v línii karcinómových buniek s progesterónovými receptorovými membránovými komponentmi. Táto línia karcinómových buniek bola nazvaná WT – 12. Gestagény, ako dienogest, desogestrel, dydrogesterón, levonorgestrel a norethisteron acetát zvyšovali proliferáciu už v samotných línii karcinómových buniek MCF-7. Tieto gestagény však vykazovali vyššiu proliferatívnu aktivitu v línii WT – 12, to znamená, že mali vyšší proliferatívny vplyv na karcinómové bunky s prítomnosťou progesterónových membránových receptorových komponentov. V týchto línii buniek rovnako



proliferácie reagoval aj drospirenon a medroxyprogesterón acetát. Avšak žiadnu aktiváciu proliferácie v kultúre WT-12 nevykazovali nomegestrol acetát, chlormadinón acetát a progesterón.⁴

DISKUSIA

To, že existujú rozdiely vo vplyve jednotlivých gestagénov na riziko karcinómu prsníka, jednoznačne potvrdili výsledky francúzskej kohortnej epidemiologickej štúdie Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N). Štúdia bola realizovaná v rokoch 1990 – 2002, hodnotila 8,1 postmenopauzálnych rokov užívania HST u 80 377 žien s výskytom 2 354 karcinómov prsníka. Jej výsledky boli sprístupnené odbornej verejnosti v r. 2008. Ako jednoznačne vyplýva zo záverov E3N štúdie, riziko invazívneho karcinómu prsníka je rôzne v závislosti od gestagénnej komponenty hormonálnej substitučnej terapie – pozri tab. 2.⁷ Treba si však uvedomiť, že štúdia hodnotila skupinu postmenopauzálnych žien užívajúcich preparáty hormonálnej substitúcie, a nie ženy fertillného veku užívajúce kombinovanú hormonálnu antikoncepciu. Vplyv jednotlivých gestagénov na incidenciu karcinómu prsníka v prípravkoch kombinovanej hormonálnej antikoncepcie nehodnotí žiadna dostupná štúdia.

Tabuľka 1. Gestagénny komponent HST a riziko karcinómu prsníka⁷

Typ gestagénu	RR Ca prsníka
progesterón	1 (95 % CI 0,83 – 1,22)
dydrogesterón	1,16 (95 % CI 0,94 – 1,43)
syntetický gestagén	1,69 (95 % CI 1,50 – 1,91)
nomegestrol acetát	1,10 (95 % CI 0,55 – 2,21)
norethisterón acetát	2,11 (95 % CI 1,56 – 2,86)
medroxyprogesterón acetát	1,48 (95 % CI 1,02 – 2,16)

Vek je najvýznamnejší samostatný rizikový faktor karcinómu prsníka.⁸ Ako uvádza Wren v svojom článku, incidenciu rakoviny prsníka v jednotlivých vekových dekádach sa veľmi líši.⁹

Tabuľka 2. Incidencia rakoviny prsníka v jednotlivých vekových dekádach⁹

vek (roky)	výskyt rakoviny prsníka
30	1 : 2212
40	1 : 235
50	1 : 54
60	1 : 23
70	1 : 14
80	1 : 10

Preto, čím vyššieho veku sa žena dožije, tým je menší predpoklad, že svoj život dožije bez karcinómu prsníka.³

Ale výskyt karcinómu prsníka v nižších vekových skupinách je nízky. Dôležitou sa stáva otázka, či užívanie hormonálnej antikoncepcie nezvyšuje výskyt rakoviny prsníka u aktuálnych užívateľiek, alebo či nezvyšuje riziko po ukončení užívania vo vyššom veku ženy, keď incidenciu karcinómu prsníka stúpa. Problematikou vzťahu hormonálnej antikoncepcie a rizika rakoviny prsníka sa zaoberalo viacero epidemiologických štúdií, ktorých závery sú všeobecne známe. Ako vyplýva zo záverov všetkých týchto štúdií, je celkové riziko rakoviny prsníka u užívateľiek hormonálnej antikoncepcie nízke, nakoľko sa pohybuje v rozpätí relatívneho rizika pod 2.^{10, 11, 12, 13}

Veľmi dôležitým je zistenie, že tumory prsníka u užívateľiek hormonálnej antikoncepcie sa vyznačujú tým, že sú menej pokročilé, majú nižšiu tendenciu šírenia sa do lymfatických uzlín (RR = 0,89), majú nižšiu tendenciu tvorby metastáz. (RR = 0,70).^{12, 13}

Po viac ako 20. rokoch od ukončenia užívania hormonálnej antikoncepcie, rozdiel medzi užívateľkami a neuvádzateľkami nie je v absolútnych číslach, ale v kli-

nickej manifestácii tumoru. Rakovina prsníka u bývalých užívateľiek hormonálnej antikoncepcie je menej agresívna. Zo spracovaného materiálu vyplýva, že ak počas života žena užívala hormonálnu antikoncepciu je predpoklad, že možná rakovina prsníka u nej bude menej klinicky agresívna, lokalizovaná, bez šírenia do lymfatických uzlín a bez metastáz.¹³

Rozdielny vplyv hormonálnej liečby na prsník u postmenopauzálnych žien a u žien fertillného veku je nielen vo veku užívateľky, ale aj v type estrogénu, ktorý sa dominantne používa v jednotlivých prípravkoch.

Aktivácia proliferácie prsných buniek navodená etinylestradiolom je podstatne nižšia ako aktivácia navodená estradiolom. Prsník je totiž významný cieľový orgán pre estradiol, ale nie pre syntetický etinylestradiol, ktorého hlavný efekt prebieha v pečeni.⁴

Doteraz publikované epidemiologické štúdie, ktoré hodnotili vzťah užívania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie a incidenciu karcinómu prsníka však nehodnotili rozdiely medzi jednotlivými gestagénmi, ktoré sa používajú v kombinovaných antikoncepčných prípravkoch na riziko rakoviny prsníka.^{12, 13, 14}

ZÁVER

Napriek tomu, že doterajšie epidemiologické štúdie hodnotiace vzťah kHAK a rakoviny prsníka nehodnotili rozdiely v incidencii karcinómu prsníka v závislosti od typu gestagénu, epidemiologické štúdie hodnotiace hormonálnu substitučnú terapiu tieto rozdiely odrážajú.

Takisto experimentálne výskumy potvrdzujú, že efekt jednotlivých gestagénov na tumorogénu karcinómu prsníka je závislý od špecifickej farmakológie jednotlivých gestagénov.^{4, 6, 7}

Tak ako napreduje vývoj v gynekologickej endokrinológii a molekulárnej biológii, do popredia sa dostávajú mnohé otázky na riešenie. Jednou z nich je potreba rutinného skríningu na identifikáciu žien s nadprodukciiu progesterónového receptoru lokalizovaného na membráne bunky – progesterone receptora membrane component 1 (PGRMC 1), ktorým by sa dal identifikovať gestagén nevhodný pre danú pacientku, a tak by vznikla možnosť výber prípravku výrazne individualizovať, a tým znížiť riziko karcinómu prsníka pre užívateľku hormonálnej terapie či antikoncepcie alebo substitučnej.⁴

LITERATÚRA

1. The Economist (US) Dec.25,1993,Vol 329, Issue 7843
2. Bayer HealthCare, Oral contraceptives in Perspective, Executive Summary, 2012; 6 -7
3. H.N. Hodis et al. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective, Menopause, 2007, Vol. 14, No 5; 944 – 957
4. Ruan X et al., Breast cancer risk during hormone therapy: experimental versus clinical data, Minerva Endocrinologica, 2012; 37:59-75
5. Bayer HealthCare, Oral contraceptives in Perspective, Foreword ,2012;4-5
6. Soule H D et al., Isolation and characterisation of a spontaneously immortalized human breast epithelial cell line, MCF-10,Cancer Res 1990;50:6075-86
7. Fournier A et al Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008;107: 103-11
8. Screening for Breast Cancer, U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement, Clinical Guidelines, Annals of Internal Medicine, 2009, 151;10:716-7
9. Barry G. Wren, The origin of breast cancer, 2007, Menopause, Vol 14, No 6
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : Breast Cancer and hormonal contraceptives: Collaborative re-analysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347: 1713 – 1727
11. Marchbanks P.A. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002;346: 2025 – 2032
12. Mayo Clinic Proceedings, Oral contraceptive use increases risk for premenopausal breast cancer. 2006 http://www.medscape.com/viewarticle/547238?ss_sdmh=dm.228455
13. Hannaford P.C. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners oral contraceptive study. BMJ 2007;335:651 – 655
14. Guillebaud J, MacGregor A, Contraception, Your Questions answerwd, Sixth Edition, 2013, ISBN 978-0-7020-4619-3, 95 - 231



Teraz po viac ako **50 rokoch** existencie kombinovanej perorálnej hormonálnej antikoncepcie prichádza **Zoely** – tableta s obsahom prirodzených ženských hormónov.¹

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmom obalené tablety

Zloženie: Biele aktívne filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg norgestrolacetátu a 1,5 mg estradiolu (vo forme hemihydrátu). Žlté placebové filmom obalené tablety: Tableta neobsahuje liečivá. **Lieková forma:** Filmom obalená tableta (tableta).
Indikácie: Perorálna antikoncepcia. **Dávkovanie a spôsob podávania:** **Dávkovanie:** Užíva sa jedna tableta denne počas 28 po sebe nasledujúcich dní. Každé balenie začína 24 bielymi aktívnymi tabletami, po ktorých nasledujú 4 žlté placebové tablety. Ďalšie balenie sa začína užívať ihneď po dobružení predchádzajúceho balenia bez prestávky v užívaní tablet a bez ohľadu na prítomnosť krvácania alebo na chýbajúce krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia zvyčajne začína na 2.-3. deň po užití poslednej bielej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia. **Spôsob podania:** Perorálne použitie. **Kontraindikácie:** COC sa nemá používať, ak je prítomný niektorý z nižšie uvedených stavov. Pretože doteraz nie sú k dispozícii žiadne epidemiologické údaje s COC obsahujúcimi 17β-estradiol, na používanie Zoely sa majú aplikovať kontraindikácie pre COC obsahujúce etinylestradiol. Ak sa niektorý zo stavov prejaví prvýkrát počas používania Zoely, liek sa má okamžite vysadiť. • Prítomnosť alebo anamnéza arteriálnej trombózy (napr. infarkt myokardu) alebo prodomálne stavy (napr. predchodný ischemický záchvat, angina pectoris). • Prítomnosť alebo anamnéza cerebrovaskulárnej príhody. • Migréna s fokálnymi neurologickými symptómami v anamnéze. • Prítomnosť závažného alebo mnohopočetného rizikového faktora/faktorov pre venóznou alebo arteriálnu trombózu ako je: - diabetes mellitus s vaskulárnymi symptómami, - závažná hypertenzia, - závažná dyslipoproteínémia; • Dedičná alebo získaná predispozícia na venóznou alebo arteriálnu trombózu, ako je rezistencia na aktivovaný proteín C (APC), nedostatok antitrombínu III, nedostatok proteínu C, nedostatok proteínu S, hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protitlátky (protitlaky antikardiolipínu, lupus anticoagulanti). • Pankreatitída, alebo pankreatitída v anamnéze, ak bola spojená so závažnou hypertriglyceridémiou. • Prítomnosť alebo anamnéza závažného ochorenia pečene, kým sa hodnoty pečenejých funkcií nevrátia do normálu. • Prítomnosť alebo anamnéza nádorov pečene (benígnych alebo maligných). • Známe alebo suspektné malignity, na ktoré pôsobia pohlavné steroidy (napr. pohlavných orgánov alebo prsníkov). • Nediagnostikované vaginálne krvácanie. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní** • Používanie ktorejkoľvek COC (vrátane Zoely) spôsobuje zvýšenie rizika venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s nepoužívaním. Zvýšené riziko VTE je najvyššie vždy počas prvého roku, keď žena používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu. • Epidemiologické štúdie tiež spájajú užívanie COC so zvýšeným rizikom arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu, predchodný ischemický záchvat). • Riziko komplikácií arteriálnej tromboembólie alebo cerebrovaskulárnej príhody sa u používateľiek COC zvyšuje: - s pribúdajúcim vekom, - pri fajčení (so silnejším fajčením a pribúdajúcim vekom sa riziko naďalej zvyšuje, predovšetkým u žien vo veku nad 35 rokov. Ženám vo veku nad 35 rokov sa má dôrazne odporučiť nefajčiť, ak chcu používať COC); - pri dyslipoproteínémii; - pri obezite (index telesnej hmotnosti (body mass index) viac ako 30 kg/m²); - pri hypertenzii; - pri migréne; - pri ochorení srdcovej chlopne; - pri atrálnej fibrilácii; - pri pozitívnej rodinnej anamnéze (arteriálna trombóza u súrodca alebo u rodiča v relatívne nízkom veku). Pri podozrení na dedičnú predispozíciu sa má žena pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek hormonálnej antikoncepcie poradiť s odborným lekárom. • Dôvodom na okamžité prerušenie používania Zoely môže byť zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény počas používania COC (čo môže byť predzvesťou cerebrovaskulárnej príhody). • V niektorých epidemiologických štúdiách bolo u dlhodobo používateľiek COC (> 5 rokov) hlásené zvýšené riziko cervikálneho karcinómu, stále však pretrvávajú neistota o rozsahu, v akom je tento nálež pripisateľný matúcom vplyvom sexuálneho správania a iných rizikových faktorov, ako je ľudský papilomavírus (HPV). O riziku cervikálneho karcinómu u používateľiek Zoely nie sú k dispozícii žiadne epidemiologické údaje. • Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií zaznamenala, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania karcinómu prsníka u žien používajúcich COC. Zvýšené riziko postupne vymizne v priebehu 10 rokov od ukončenia používania COC. • Ženy s hypertriglyceridémiou alebo jej výskytom v rodinnej anamnéze môžu mať pri používaní COC zvýšené riziko pankreatitídy. • Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Vzťah medzi používaním COC a klinickou hypertenziou sa nesterovil. • Prerušenie používania COC môže byť nevyhnutné pri akútnej alebo chronickej poruche funkcie pečene, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia do normálu. • Diabetičky sa majú počas užívania COC starostlivo pozorovať, predovšetkým v priebehu prvých mesiacov používania. • Ženy majú byť poučené, že perorálna antikoncepcia ich nechráni pred infekciou HIV (AIDS) a inými pohlavne prenosnými chorobami. **Deti a dospievajúci:** Nie je známe, či je množstvo estradiolu v Zoely dostatočné na udržanie primeraných hladín estradiolu u dospievajúcich, obzvlášť na prírastok kostnej hmoty. **Interakcie:** **Vplyv iných liekov na Zoely:** Interakcie medzi perorálnou antikoncepciou a liekmi indukujúcimi enzýmy môžu viesť k medzimestruačným krvácaniam a dokonca zlyhaniu antikoncepcie. Príklady liečiv, ktoré indukujú pečenejých enzýmy, a preto vedú k zvýšenému klírens pohlavných hormónov, sú: fenytín, fenobarbital, primidón, bosentan, karbamazepín, rifampín a lieky alebo rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný a v menšej miere oxkarbazepín, topiramát, felbamát a grizeofulvín. Aj inhibitory HIV proteázy s indukujúcim potenciálom (napr. ritonavir a neflavinavir) a nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (napr. nevirapín a efavirenz) môžu ovplyvniť hepatálny metabolizmus. **Vplyv Zoely na iné lieky:** Perorálna antikoncepcia môže mať vplyv na metabolizmus iných liekov. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať interakciám s lamotrigínom. **Gravidita a laktácia:** Zoely nie je indikovaný počas gravidity. Ak počas užívania Zoely dôjde ku gravidite, ďalšie užívanie sa má zastaviť. Malé množstvá antikoncepcných steroidov a/alebo ich metabolitov sa môžu vylučovať do materského mlieka, ale neexistuje žiadny dôkaz, že to nepriaznivo ovplyvňuje zdravie dieťaťa. COC môžu ovplyvniť dojčenie, pretože môžu znížiť množstvo a zmeniť zloženie materského mlieka. Preto sa používanie COC neodporúča, kým dojčiaci matka úplne neodstavila svoje dieťa a ženám, ktoré chcu dojčiť, sa má navrhnúť alternatívna metóda antikoncepcie. **Nežiaduce účinky:** Na hodnotenie bezpečnosti Zoely sa použilo šesť multicentrických klinických skúšaní s trvaním až jeden rok. Celkovo bolo zaradených 3 434 žien vo veku 18-50 rokov, ktoré ukončili 33 828 cyklov. Veľmi časté nežiaduce reakcie (≥ 1/10): akné, abnormálne krvácanie z vysadenia, časté nežiaduce reakcie (≥ 1/100 až < 1/10): znížené libido, depresia/depresívna nálada, zmenená nálada, bolesť hlavy, migréna, nauzea, metroragia, menoragia, bolesť prsníka, bolesť panvy, zvýšenie hmotnosti. Ostatné nežiaduce účinky boli pozorované pri nižších frekvenciách. **Uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Balenie:** Blister obsahujúci 28 filmom obalených tablet (24 bielych filmom obalených tablet a 4 žlté filmom obalené tablety). Veľkosti balenia: 28 a 84 (3 x 28) filmom obalených tablet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Theramex S.r.l., Via Messina 38, 20154 Milano, Taliansko **Dátum revízie textu:** August 2012

Pred predpísaním si prosím preštudujte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Literatúra: 1. Dhont M. History of oral contraception. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010;15(2):S12-S18.



Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Všetky práva vyhradené. Merck Sharp & Dohme, s.r.o., so sídlom Mlynské nivy 43, Bratislava 821 09 02-2015-WOMN-1071572-0000 Dátum vypracovania: február 2013

VYUŽITIE INTRAVENÓZNEHO VITAMÍNU C U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA

Doc. MUDr. Martina Kubecová, PhD., MUDr. Martin Majirský,

Rádioterapeutická a onkologická klinika, Fakultná nemocnica Kráľovské Vinohrady, Praha

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., PharmDr. Lucie Kotlářová, PharmDr. Zdeněk Procházka, Edukafarm, Praha

MUDr. Jiří Slíva, PhD., Farmakologické ústavy 2. a 3. LFUK, Praha

Prevzaté - SOLEN, Onkologie 2013; 7(4)

Možnosť využitia vitamínu C v onkológii sa objavila asi pred 30 rokmi a stala sa predmetom odborných diskusií. Až nedávne objavy vo farmakokinetike a farmakodynamike tejto látky a laboratórny a klinický výskum ukázali, že vitamín C vykazuje duálne vlastnosti (antioxidačné a prooxidačné) v závislosti od podanej látky a od podmienok mikroprostredia, v ktorom pôsobí. Na základe týchto nových poznatkov sa ukazuje, že na protinádorový účinok sú potrebné vysoké plazmatické hladiny askorbátu (milimoly na liter), ktoré možno dosiahnuť len parenterálnym podaním dávok v gramoch. V milimolárnych plazmatických koncentráciách je vitamín C selektívne cytotoxický pre mnohé nádorové bunkové línie. Požadovaná post-infúzna plazmatická koncentrácia je stanovená na 18-22 mmol/l. Tomu zodpovedajúca dávka intravenózne podaného vitamínu C bola v recentných štúdiách stanovená v rozpätí 0,75-1,75 g/kg telesnej hmotnosti. V klinických štúdiách fázy I, ktoré sa vykonali v ostatných rokoch, sa preukázala bezpečnosť intravenózneho podania dávok vitamínu C v gramoch a možnosť jeho kombinácie so štandardnou chemoterapiou. Štúdie ukázali, že intravenóznym vitamín C (IVC) patrí do základnej protinádorovej liečby, keďže zlepšuje kvalitu života onkologických pacientov a znižuje intenzitu nežiaducich účinkov chemo/rádioterapie.

HISTÓRIA VYUŽÍVANIA VYSOKODÁVKOVANÉHO VITAMÍNU C V ONKOLÓGI

Vitamín C (kyselina askorbová, askorbát) je látka vitálne potrebná pre ľudský organizmus, má zásadnú úlohu v mnohých oblastiach metabolizmu, a pretože si ho organizmus nedokáže sám syntetizovať (vďaka tomu, že v enzymatickej výbave človeka chýba enzým L-gulonolaktón oxidáza), treba vitamín C suplementovať. Pôsobí v organizme ako kofaktor v celom rade dôležitých metabolických reakcií, napríklad syntézy kolagénu, žľových kyselín, neurotransmiterov, zúčastňuje sa na detoxikačných reakciách v pečeni. Ďalšou veľmi významnou úlohou vitamínu C je antioxidačné pôsobenie, ktorým chráni tkanivá pred oxidačným stresom a vytvára podmienky pre fyziologickú funkciu buniek a orgánov. Pri oxidatívnom strese pôsobí askorbát ako účinný zametač (scavenger) reaktívnych zlúčenín kyslíka. Vzhľadom na to, že oxidatívny stres má významnú úlohu pri rozvoji zápalových procesov, askorbát pôsobí aj protizápalovo. Oxidatívny stres (a s ním súvisiaci zápalový proces) prispieva aj ku vzniku onkologických ochorení. Ako ukázalo niekoľko štúdií, onkologickí pacienti majú často zníženú hladinu askorbátu, okrem toho u nich koreluje tento deficit so zvýšenou hladinou markerov zápalu a kratšou dobou prežitia. Z týchto zistení vyplýva aj úloha vitamínu C v protinádorovej obrane a jeho potenciál ako komponent protinádorovej liečby.

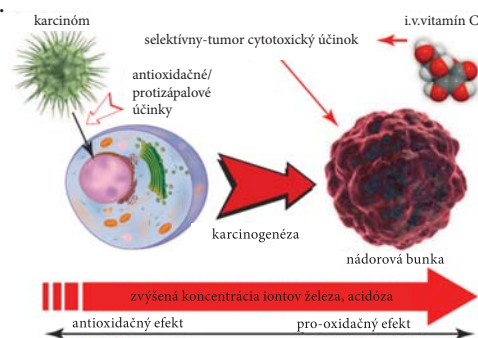
História klinického využitia vitamínu C v onkológii začína v 70. rokoch 20. storočia, keď publikoval Cameron niekoľko dobre dokumentovaných kazuistik z oblasti aplikácie vitamínu C u onkologicky chorých. Nasledovala spoločná štúdia Camerona a nositeľa Nobelovej ceny Linusa Paulinga, ktorý sa o liečebné účinky vitamínu C dlhodobo zaujímal. Vo svojej štúdií podávali vitamín C vo vysokých dávkach onkologicky chorým v terminálnom štádiu. Pacienti, ktorým sa podával vitamín C (v dávke 10 g denne intravenózne a následne 10 g denne perorálne), preživali dlhšie a s lepšou kvalitou života ako pacienti, ktorí vitamín C nedostávali. V roku 1973 boli prezentované americkej vláde výsledky 40 pacientov liečených vyššie spomínaným protokolom s požiadavkou na poskytnutie finančného grantu na výskum v oblasti vitamínu C a onkológie. Napriek tomu, že boli žiadosti niekoľkokrát opakované, finančnej podpory sa danej oblasti nedostalo. Výsledky štúdií Camerona a Paulinga sa nepotvrdili v nasledujúcich dvoch placebo kontrolovaných štúdiách, ktoré boli vykonané na Mayo Clinic. Pri porovnávacích analýzach uvedených štúdií sa ukázalo, že rozdiely medzi výsledkami Camerona/Paulinga a výsledkami štúdií uskutočnených na Mayo Clinic boli spôsobené rozličnou formou podania vitamínu C. Kým Cameron/Pauling podávali vitamín C najmä intravenózne i perorálne, autori z Mayo Clinic len perorálne. Ako ukázali neskoršie farmakologické štúdie, sérové hladiny askorbátu dosiahnuteľné intravenóznym podaním sú mnohonásobne vyššie ako hladiny dosiahnuteľné perorálnou aplikáciou.

VZŤAH FARMAKOKINETIKY A ÚČINKOV

Upresnenie rozdielov medzi farmakokinetikou perorálne a intravenózne podaného vitamínu C (IVC) spoločne s výsledkami štúdií, v ktorých sa vitamín C aplikoval pa-

renerálne, predstavujú základné faktory, ktoré dynamizovali v ostatných rokoch výskum v oblasti protinádorových účinkov vitamínu C. Porovnanie biologickej dostupnosti askorbátu po perorálnom a intravenóznom podaní vitamínu C ukázalo, že pri perorálnom podaní možno dosiahnuť plazmatické koncentrácie len rádovo v mikromoloch/l, kým pri intravenóznom podaní dávok v gramoch sa dosiahnu plazmatické hladiny v milimoloch/l. Toto zistenie bolo dôležité: laboratórny výskum in vitro aj in vivo totiž ukázal, že na dosiahnutie protinádorového efektu askorbátu sú potrebné vysoké milimolárne plazmatické hladiny, ktoré možno však dosiahnuť len parenterálnou aplikáciou. Rozdiel medzi plazmatickými hladinami dosiahnuteľnými perorálnym a intravenóznym podaním je daný obmedzenou schopnosťou transportérov v čreve (SVCT1 a SVCT2) preniesť perorálne podaný vitamín C do krvi, kým pri intravenóznom podaní sa toto obmedzenie obchádza. V štúdiách in vitro a in vivo sa preukázalo, že sérové hladiny askorbátu rádovo v milimoloch pôsobia selektívne cytotoxicky na bunkové línie malígnych tumorov (zvieracích aj ľudských), napríklad karcinómu pľúc, mammy, glioblastómu. Na rozdiel od ochranného antioxidačného pôsobenia na zdravé bunky (vrátane imunitných) pôsobí askorbát v milimolárnej koncentrácii na niektoré malígne bunky cytotoxicky a obmedzuje ich proliferáciu (obr. 1).

Obrázok 1.



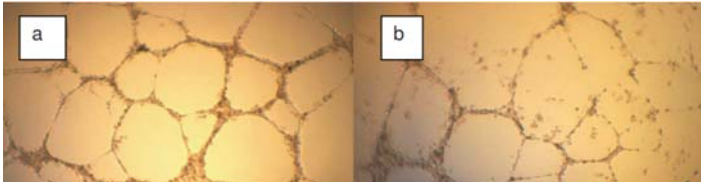
Cielené pro-oxidačné pôsobenie vitamínu C je založené na špecifických podmienkach, ktoré sa vytvárajú len v oblasti nádorovej bunky (acidóza + zvýšená koncentrácia iontov železa). V takom prostredí prebieha za účasti vitamínu C biochemická reakcia, ktorá vyúsťuje do vzniku peroxidu vodíka, a ten vedie nádorovú bunku k apoptóze. Vďaka uvedenej selektivitě sa vitamín C v cytotoxickej dávke označuje ako netoxické chemoterapeutikum.

Cytotoxický efekt je sprostredkovaný napríklad vstupom askorbátu do reakcií, v ktorých vzniká v okolí nádorových buniek peroxid vodíka (pred ktorého pôsobením nie sú nádorové bunky vďaka enzymatickým defektom chránené, na rozdiel od fyziologických buniek), ďalej ovplyvnením transkripčných faktorov proteínu označovaného ako Sp (specifity protein), a týmto proteínom regulovaných génov, pôsobiacich v progresii rastu tumorov. Recentne sa výskum s vitamínom C zameriava tiež na jeho antiangiogénny efekt. Tento angiogénu inhibujúci efekt je v inverznej korelácii



medzi podanou látkou vitamínu C a migráciou nádorových buniek. Jedným z preukázaných mechanizmov účinkov je supresia tvorby NO (oxid dusnatý), ktorá prispieva k angiostatickému efektu (obr. 2), čo je zásadný predpoklad na zníženie rizika vzniku metastáz.

Obrázok 2.



Efekt vysokodávokovaného vitamínu C na tvorbu kapilár pomocou endoteliálnych progenitórnych buniek. a) kontrolná skupina, b) skupina s vysokodávokovaným vitamínom C

POTREBA VITAMÍNU C U ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV

Potreba vitamínu C je u onkologických pacientov zvýšená, ako uvádzajú aj odporúčania Európskej spoločnosti pre klinickú výživu a metabolizmus (ESPEN). Vyššia potreba vitamínu C u týchto pacientov vyplýva aj z niekoľkých faktorov: z úlohy oxidatívneho stresu pri rozvoji zápalu i etiológii onkologických chorôb, ako aj z častého výskytu deficitu vitamínu C u onkologicky chorých. Tento deficit je individuálny, je okrem iného daný vyššou spotrebou askorbátu v organizme pri mobilizácii protinádorovej imunity v protizápalovom pôsobení. Význam protizápalových účinkov vysokých dávok vitamínu C sa sledoval napr. v štúdiách v rokoch 2012–2013, ktoré ukázali, že u väčšiny zaradených pacientov s rôznymi typmi tumorov viedlo opakované intravenózne podávanie dávok vitamínu C v gramoch k poklesu zápalových i nádorových parametrov, prejavila sa korelácia medzi poklesom hladiny nádorových markerov a parametrov zápalu. Protizápalové pôsobenie je však len jedným z aspektov významu vitamínu C u onkologickej liečbe, ďalším aspektom je spomenuté cytotoxické pôsobenie na nádorové bunky, ktoré možno dosiahnuť len parenterálne podávanými dávkami vitamínu C rádovo v gramoch. Vysoké dávky vitamínu C nielen vyrovnávajú zníženú hladinu askorbátu u onkologických pacientov, ale svojím antioxidantným, protizápalovým a selektívne prooxidatívnym antitumorovým účinkom majú potenciál byť súčasťou základnej protinádorovej terapie. Veľa lekárov vo svete IVC už takto využíva. Účinky vysokodávokovaného intravenózne podávaného vitamínu C u onkologicky chorých mapujú klinické štúdiá, ktoré preukázali užitočný vplyv IVC na kvalitu života a zníženie nežiaducich účinkov štandardnej protinádorovej liečby, pričom vysoké dávky vitamínu C sa u týchto pacientov dobre tolerujú, ako uvádza americký National Cancer Institute v prehľade, v ktorom zhrňa význam IVC v onkologickej liečbe. Z uvedených dôvodov je vysokodávokovaný vitamín C v parenterálnej aplikácii zaregistrovaný ako liečebný prípravok viazaný na lekársky predpis v indikácii: „neoplastic disease“, a to zo strany americkej národnej liekovej agentúry FDA (Food and Drug Administration).

KLINICKÉ ŠTÚDIE

Na mnohé laboratórne štúdie nadväzovala rozsiahla publikácia kazuistík pacientov s rôznymi typmi tumorov v pokročilých štádiách, ktorým sa podával IVC v dávkach od 15 g do 60 až 100 g 2-krát týždenne, počas rôznej dlhšej doby, v niektorých prípadoch striedavo s chemoterapiou, v niektorých samostatne. Všeobecne možno povedať, že podávanie IVC pôsobilo zlepšenie kvality života a veľmi dobre ho chorí znášali. Na kazuistiky nadväzovali štúdie fázy I, zamerané na bezpečnosť IVC, prípadne na ovplyvnenie súbežnej štandardnej protinádorovej terapie. Do štúdie sa obvykle zaraďovali pacienti s normálnou funkciou obličiek, bez anamnézy urolitiázy a bez deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. V pilotnej štúdii vykonanej Riordanom, ktorej výsledky boli publikované už v roku 2005, pozornosť sa venovala bezpečnosti vysokodávokovaného vitamínu C u onkologických pacientov v terminálnom štádiu. IVC sa podával v dávkach 150 až 710 mg/kg/deň počas až 8 týždňov. Infúzie viedli k zvýšeniu hladiny askorbátu v sére v priemere na 1,1 mmol/l. Výsledky ukázali, že IVC predstavuje bezpečnú liečbu pre tento typ pacientov.

Prospektívne štúdie z r. 2007 boli zamerané na ovplyvnenie kvality života 39 pacientov s nádorovým ochorením v terminálnej fáze po podávaní IVC v dávke 10 g 2-krát denne v 3-denných intervaloch a perorálne 4 g vitamínu C denne počas 1 týždňa. Na škále celkového zdravia /kvality života došlo k signifikantnému zlepšeniu skóre zdravia, na funkčnej škále k zlepšeniu skóre pre fyzické, emočné a kognitívne funkcie. Na škále príznakov pacienti uvádzali výrazne nižšie skóre pre únavu, nevoľnosť/vracanie, bolesť a stratu chuti do jedla. Aplikácia IVC zlepšila kvalitu života pacientov. V klinickej štúdii fázy I z roku 2008 sa autori zamerali na dávkovanie a farmakokinetiku IVC u pacientov s rôznymi onkologickými ochoreniami (vrátane hematologických malignít). Pacienti boli rozdelení do sekvenčných kohort, v ktorých sa infúzívne podávala dávka 0,4–1,5 g vitamínu C/kg telesnej hmotnosti 3-krát týždenne. Výsledky ukázali, že vysoké dávky IVC sa dobre znášali. Autori odporúčajú ako optimálnu dávku IVC 1,5 g/kg hmotnosti, táto dávka viedla k plazmatickej hladine askorbátu minimálne 10 mmol/l.

V retrospektívnej, multicentrickej, epidemiologickej štúdii, publikovanej v roku 2011, v ktorej sa podával IVC pacientkam s diagnózou karcinómu prsníka počas chemoterapie/rádioterapie a počas následnej starostlivosti, sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť IVC počas prvého roka po operácii. Do štúdie bolo zaradených 125 pacientok s karcinómom prsníka, 53 z týchto pacientok bolo liečených IVC (v dávke 7,5 g/deň, 1-krát týždenne) v kombinácii so štandardnou protinádorovou liečbou počas aspoň 4 týždňov, 72 pacientok dostávalo len štandardnú protinádorovú terapiu (kontrolná skupina). Hlavnými sledovanými ukazovateľmi bola účinnosť s ohľadom na ťažkosti, ktoré vznikli v súvislosti s ochorením a liečbou počas adjuvantnej chemo/rádioterapie a počas následnej starostlivosti. Výsledky ukázali, že podávanie IVC viedlo k signifikantnému zmierneniu ťažkostí súvisiacich s ochorením a chemo/rádioterapiou, predovšetkým nevoľnosti, straty chuti do jedla, vyčerpaniu, depresie, porúch spánku, závratov a hemoragickej diatézy. Nezaznamenali sa žiadne vedľajšie účinky IVC.

Ďalšie štúdie sa zaoberali účinnosťou a bezpečnosťou aplikácii kombinácie vitamínu C s niektorými onkologickými liekmi. Napr. štúdia I. fázy publikovaná v roku 2012 sa zaoberala účinnosťou a bezpečnosťou pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu. Autori si vzali za úlohu zmapovať bezpečnosť kombinácie vitamínu C s gemcitabínom a erlotinínom. Do štúdie bolo zaradených 14 pacientov s metastazujúcim karcinómom pankreasu. Podával sa im IVC v 8-týždennom cykle (3 infúzie za týždeň, 3 typy dávok: 50 g, 75 g, 100 g/infúzie) v kombinácii so štandardnou liečbou gemcitabínom a erlotinínom. Všetky nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli, podľa názoru autorov súviseli s progresiou ochorenia alebo liečbou gemcitabínom alebo erlotinínom, nie však s IVC.

V roku 2013 bola publikovaná ďalšia štúdia I. fázy, v ktorej sa IVC podával pacientom s karcinómom pankreasu v kombinácii s gemcitabínom (štúdia PACMAN I). Pacienti dostávali IVC dvakrát týždenne počas 4. týždňov v infúzii. Počiatočná dávka bola 15 g a v každej ďalšej infúzii sa dávka zvyšovala až do dosiahnutia sérovej hladiny askorbátu 20 mmol/l. Cieľom štúdie bolo sledovanie tolerancie podávania vysokých dávok IVC. Pacienti absolvovali minimálne jednomesačný cyklus liečby. Sedemdesiat percent z nich si počas liečby udržalo stabilný performance status, alebo sa im tento status zlepšil. Priemerné trvanie liečby bolo 6 mesiacov. Podávané dávky IVC na dosiahnutie cieľovej hladiny sa pohybovali medzi 50 a 125 g na jednu infúziu. U všetkých pacientov i pri najväčšom poklese hladín medzi infúziami bola plazmatická hladina askorbátu významne vyššia ako východisková hladina pred začatím liečby. Neboli zaznamenané žiadne závažné nežiaduce účinky IVC. Stanovenie biomarkerov oxidatívneho stresu v krvi ukázalo, že ich hladina po infúziách vitamínu C klesá, čo znamená, že podaný askorbát nespôsobuje systémový oxidatívny stres. Z porovnania s inou štúdiou, v ktorej sa používala monoterapia gemcitabínom pri rovnakom type pacientov, pričom doba do progresie a celková doba prežitia boli výrazne kratšie, ako v režime s vitamínom C v štúdiu PACMAN, autori usudzujú, že pridanie IVC ku gemcitabínu zlepšuje tieto parametre, pričom nezvyšuje toxicitu liečby (na rozdiel napr. od režimu FOLFIRINOX, ktorý síce tiež uvedené parametre zlepšuje, ale je v porovnaní s kombináciou gemcitabín/IVC výrazne toxickjší). K uvedenej štúdii PACMAN, ktorá sa realizovala na Univerzite Iowa v USA pod záštitou National Institute of Health a jeho National Cancer Institute (NIH-NCI), bola už publikovaná I. fáza a dokončená II. fáza. Jej výsledky predstaví v Českej republike tento rok v decembri hlavný riešiteľ prof. Joseph John Cullen, MD.



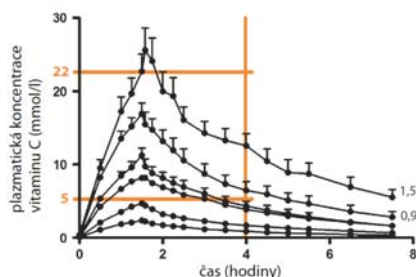
DÁVKOVACIE REŽIMY

Ako ukazujú uvedené štúdie, u onkologicky chorých je parenterálna aplikácia vitamínu C v uvedených dávkach bezpečná, v žiadnej zo štúdií neuvádzajú autori vznik oxalátovej urolitiázy a ani výskyt ďalších závažnejších nežiaducich účinkov, ako následkov podávania vitamínu C týmto pacientom. Ak ide o odporúčané dávkovanie IVC, vyplývajú zo štúdií dva všeobecné modely:

prvý z nich je aplikovaný v štúdií Vollbracht et al.18, a možno ju označiť ako imunomodulačno-protizápalovú stratégiu, ktorá zvyšuje ochranu zdravých tkanív pred nežiaducimi účinkami chemo/rádioterapie: v tejto štúdií sa za týmto účelom počas jedného mesiaca úspešne podávala dávka raz týždenne IVC 7,5 g, čo reprezentuje celkovo 0,1 g/kg telesnej hmotnosti. Aj takáto relatívne nízka dávka viedla ku zlepšeniu kvality života onkologicky chorých.

Za netoxicky chemoterapeutickú možno označiť selektívno-cytotoxickú protinádorovú stratégiu IVC (využívajúcu prooxidačné pôsobenie milimolárnych koncentrácií na nádorové bunky), ktorú reprezentuje dávkovanie založené na kalibrácii dávky zodpovedajúcej dosiahnutiu post-infúznej plazmatickej koncentrácie v rozpätí 18–22 mmol/l vitamínu C. V štúdií Hoffera et al. (graf 1) boli tieto koncentrácie dosiahnuté dávkami v tomto režime: vzostupne od 0,4 až po 1,5 g/kg/deň, 2–3-krát týždenne. Dávku 1,5 g/kg/deň odporúča autor vzhľadom na protinádorový potenciál tejto hladiny (s ohľadom na to, že u väčšiny pacientov vedie k niekoľkohodinovému zvýšeniu plazmatickej hladiny askorbátu na minimálne 10 mmol/l).

Graf 1. Plazmatická koncentrácia vitamínu C (mmol/l)



Plazmatická koncentrácia vitamínu C počas a po podaní infúzie vitamínu C v dávke 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,9 a 1,5 g/kg tel. hm. Na dosiahnutie selektívne tumor-cytotoxického efektu vitamínu C je potrebné dosiahnuť plazmatickú koncentráciu askorbátu 5 mmol/l počas 4 hodín. Uvedenú koncentráciu 5 mmol/l počas 4 hodín možno dosiahnuť aj s dávkou vitamínu C, pohybujúcou sa na úrovni 1,0 g/kg t. hm., ktorá pri svojom vrchole dosahuje plazmatickú koncentráciu 18–22 mmol/l.

Do rovnakej kategórie patrí dávkovanie v štúdií Montiho et al. (dávky 50–100 g/deň, 3-krát týždenne) a v štúdií PACMAN, kde sa dávka postupne zvyšovala od iniciálnej dávky 15 g po 50–125 g/deň. Do kategórie protinádorových dávok patrí aj dávkovanie používané na Riordan Clinic (Wichita, Kansas, USA). Táto klinika svoje skúsenosti nedávno sumarizovala do terapeutického protokolu IVC, ktorý vychádza z liečby 1 000 onkologických pacientov, u ktorých už neexistovala ďalšia možná terapeutická intervencia. Išlo najmä o karcinóm prsníka (257), prostaty (202), pľúc (150), obličiek (50), pankreasu (51), kože (33), krvi (28), močového mechúra (22) a kostí (22). Preukázali sa dnes už známe mechanizmy účinku IVC, t.j. schopnosť askorbátu evokovať apoptózu nádorových buniek, inhibovať angiogénu a redukovať zápalové parametre. Podávanie IVC v onkologických indikáciách sa začína dennou dávkou 15 g a dávka sa postupne zvyšuje, najčastejšie na dávku 50 g, aplikovanú 2–3-krát týždenne, keď podanie 50 gramov askorbátu počas 1 hodiny trvajúcej infúzie sa dosahovala vrcholová koncentrácia askorbátu 18 mmol/l (podrobnejšie informácie o dávkovacích režimoch možno nájsť v publikácii Využitie kyseliny askorbovej v onkológii z r. 2013).

ZÁVER

Nové poznatky v oblasti výskumu intravenózneho vitamínu C objasnili dve dôležité vlastnosti pre klinickú prax. Ide o správanie sa vitamínu C v závislosti od dávky

a v závislosti od prostredia, v ktorom sa nachádza. Efekt vitamínu C závislý od dávky je dnes veľmi dobre opísaný, lebo v dávke 0,1–0,6 g/kg t.hm. vykazuje antioxidantné účinky (prejavujúce sa klinicky ako imunomodulačné a protizápalové účinky) a v dávke 0,75–1,5 g/kg t. hm. (a zároveň len v okolí nádorového tkaniva) vykazuje významné účinky prooxidačné (prejavujúce sa klinicky ako účinky netoxicky chemoterapeutické bez prejavu nežiaducich účinkov, pretože na zdravé tkanivo pôsobí IVC protektívne, t.j. antioxidantne). Stanovené dávkovacie rozpätia vychádzajú z dosiahnutia post-infúzných plazmatických koncentrácií vitamínu C.

Efekt vitamínu C závislý od prostredia vychádza zo skutočnosti, že v okolí zdravých buniek sa vitamín C správa ako antioxidant, kým v okolí nádorových buniek sa naopak správa prooxidatívne (vďaka prítomnosti intov medi, železa a zvýšenej acidite – generovanej exkluzívne nádorovým mikroprostredím v okolí nádorovej bunky – interaguje nádorom produkovaná kyselina mliečna s kyslíkovými radikálmi a s vitamínom C za vzniku peroxidu vodíka, ktorý vedie nádorovú bunku k apoptóze).

Z tejto úvahy vzniknutej na základe doteraz publikovaných štúdií a údajov je zjavné, že IVC možno v rámci protinádorovej liečby využiť ako nutričnú intervenciu s využitím antioxidantno-immunomodulačného, protizápalového a prooxidačného chemoterapeutického účinku samostatne, ale i v kombinácii so základnou chemoterapiou. V tejto súvislosti treba si uvedomiť, že efekt IVC neinterferuje s účinkom chemoterapeutika v negatívnom zmysle. Naopak, IVC podporuje základnú protinádorovú liečbu v mieste nádoru, pretože rovnako ako chemoterapeutikum pôsobí prooxidačným efektom, generuje oxidačný stres na nádorovú bunku v mieste nádoru. Avšak súčasne svojím antioxidantným efektom chráni okolité zdravé bunky. Týmto svojimi duálnymi vlastnosťami závislými od prostredia a dávky sa stáva IVC v určitom zmysle (nadčasovou a bezpečnou) cestou liečby a zároveň výživy, t.j. nutričným farmakologickým prístupom u onkologických pacientov. To je aj zdôvodnením, prečo vo výsledkoch štúdií sa preukazuje podpora chemoterapeutického účinku protinádorovej liečby, ako napríklad v už avizovanej poslednej štúdií PACMAN. Prvé podobné pozitívne výsledky s IVC v liečbe onkologických pacientov sa zaznamenali tiež na českých onkologických nemocničných oddeleniach a klinikách vrátane FNKV a VFN v Prahe, kde bol konkrétne u všetkých pacientov evidovaný prínos zariadenia IVC v rozsahu od zníženia únavy až po čiastočnú regresiu nádoru pri nízkej toxicite dlhodobou podávanou chemoterapie. S ohľadom na uvedené nastáva otázka, v akej miere je možné aplikovať priaznivé výsledky vysokých dávok IVC do súčasných terapeutických postupov. V súčasnej dobe registrujeme názor, ktorý odporúča nasadenie IVC u onkologických pacientov, zatiaľ čo paralelne existuje zdržanlivá úvaha preferujúca vyčkávanie na III. fázu klinického skúšania. Tento postoj sa však uplatňuje najmä u nových liečivých látkach, nie však u látok, ktorých farmakologické vlastnosti sú dostatočne známe a liečivý účinok je možné považovať za preukázaný vďaka tradičnej klinickej praxi. Samozrejme, oba tieto postoje sú rešpektované, keďže zákon o lieku umožňuje pristupovať k danému liečebnému protokolu IVC oboma spôsobmi. S ohľadom na preukázanú bezpečnosť tejto liečby opierajúcu sa o hodnotenie fázy I klinických štúdií a tiež vzhľadom k neuspokojivým výsledkom súčasnej farmakoterapie (závery World oncology forum 2012 a metaanalýzy publikovanej v roku 2012), je integrácia liečebného protokolu IVC, ktorý používajú lekári napríklad v USA a v Nemecku u onkologických pacientov už niekoľko rokov, opodstatnená.

Tento prístup je založený na stanovisku, aký k IVC zaujal nezávislý NIH (National Institute of Health), resp. NCI (National Cancer Institute):

- Vitamín C je základný nutričný s antioxidantnými vlastnosťami v normálnych fyziologických koncentráciách.
- Vysoké dávky vitamínu C sú študované v liečbe onkologických pacientov od sedemdesiatych rokov minulého storočia.
- Štúdie preukázali, že vysoká dávka vitamínu C má prooxidačné vlastnosti a znižuje bunkovú proliferáciu bunkových línii prostaty, pankreasu, hrubého čreva, hepatocytov, mezoteliómu a neuroblastómu.
- Štúdie s vysokými dávkami vitamínu C u onkologických pacientov preukazujú zlepšenie kvality života a zníženie nežiaducich účinkov protinádorovej liečby.
- Intravenóznym vitamín C bol všeobecne dobre tolerovaný v klinických štúdiách.

LITERATÚRA U AUTOROV

(MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha, e-mail: p.kostiuk@edukafarm.cz)

Infúzna terapia vitamínom C

POZVÁNKA

Program

- 15.00 – 15.30 Registrácia
- 15.30 – 17.30 **Využite infúznej terapie vitamínom C u onkologického pacienta**
Professor Joseph J. Cullen, Cancer College of Medicine, University of Iowa, USA
- 17.30 – 18.00 Prestávka, občerstvenie
- 18.00 – 19.00 **Štúdia PACMAN (National Cancer Institute). Vysokodávkovaný vitamín C v pokročilom štádiu nádoru pankreasu**
Professor Joseph J. Cullen, Cancer College of Medicine, University of Iowa, USA
- 19.00 – 20.00 **Prvé skúsenosti s infúznou terapiou vitamínom C u onkologických pacientov**
Doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D., MUDr. Martin Majrský
Radioterapeutická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Chairman podujatia v Bratislave: Doc. MUDr. Vladimír Bella, PhD., OÚSA, Bratislava

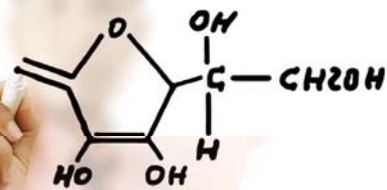
Určené: lekárom a odbornej verejnosti. **Organizátor:** EDUKAFARM s.r.o.
Odborný garant: OÚSA Bratislava – Doc. MUDr. Vladimír Bella, PhD.
Pozn.: Účastníci seminára dostávajú pri registrácii Zborník prednášok. Na registráciu sa použijú karty CME a elektronické načítanie príslušného počtu kreditov na účty CME. SLK prideliťa podujatiam 5 kreditov.

Príhlásiť sa môžete na: Edukafarm, spol. s r.o., Trnavská cesta 82/A, 821 01 Bratislava
Tel.: 02/ 44 630 400, fax: 02/44 630 401, e-mail: seminar@edukafarm.sk,
online: www.edukafarm.sk

Termíny a miesta konania (začiatok o 15:30)

- 3. 12. 2013 Bratislava, Hotel Holiday Inn, Bajkalská 25/A**
4. 12. 2013 Brno, Hotel Voroněž I, Křížkovského 47
5. 12. 2013 Praha, Hotel Jalta, Václavské nám. 45

Vitamin C



Prof. Joseph John Cullen, M.D., F.A.C.S., narod. v r. 1959, Iowa

Súčasná pracovisko: University of Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa

Vzdelanie a pracoviská: 1986 Promócia, ukončenie medicíny, University of Iowa College of Medicine Iowa City, Iowa, 1986-1991 Rezidentúra /všeobecná chirurgia, The University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa, 1991-1993 Výskumný pracovník, Department of Surgery, Mayo Clinic Rochester, Minnesota, od r. 1994 Šéf chirurgie, Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa, od r. 2002 Docent/Radičná onkológia, The University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa, od r. 2005 Profesor chirurgie, The University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa

Certifikáty: American Board of Surgery

Ceny a vyznamenania: 1981 Delta Epsilon Sigma, National Honor Society, 1985 Iowa Academy of Surgery Scholarship, 1985-86 Honors program in Internal Medicine, 1990-91 Administrative Chief Resident, Department of Surgery, University of Iowa College of Medicine, 1991-93 Research Fellow of NIH, Multidisciplinary Training In Digestive Diseases, NIH Grant #DK07198, Gastroenterology Research Unit, Mayo Graduate School of Medicine (N.F. LaRusso, M.D., Program Director; Keith A. Kelly, M.D., Research Advisor), 2003 University of Iowa Career Development Award, 2004 Australian/New Zealand Chapter of the American College of Surgeons Traveling fellowship

Členstvo v odborných spoločnostiach a výskume: American Surgical Association od r. 2010-doteraz, American Association for Cancer Research od r. 2005-doteraz, Society of Free Radical Biology and Medicine (formerly Oxygen Society), od r. 2001-doteraz American Society of Gastrointestinal Endoscopic Surgery, 1999-2005 Association of VA Surgeons od r. 1993-doteraz, University of Iowa Institutional Representative 2005-2007 Mayo Clinic Surgical Research Committee, 1991-1993 Association of Academic Surgery od r. 1993-doteraz

Členstvo v odborných redakciách: Editorial Board, Journal of Gastrointestinal Surgery, 2006 - 2011. Editorial Board, World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2009 - present. Ad Hoc Reviewer for: Cancer Research UK, Ad Hoc Reviewer for: American Journal of Surgery, British Journal of Surgery, Free Radical Biology and Medicine, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Clinical Cancer Research, European Journal of Pharmacology, Oncology Reviews

Ďalšie odborné aktivity: American College of Surgeons, American Board of Surgery, Society for Free Radical Biology and Medicine, NIEHS, Reviewer for CEGIB pilot grants, 2009. NIH Study section Special Emphasis Panel Loan Repayment Program ZDK-1 GRB-N (M3) 2010 - present.

Výber z prednášok a publikácií:

- Lecturer – University of Florida Grand Rounds, Gainesville, Florida, December 12, 2008. „Mechanisms of Ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer“.
- Lecturer – 2nd Oberley Memorial Free Radical Symposium, Iowa City, Iowa, June 1-2, 2012. „The long and winding road: Ascorbate is a pro-drug for the production of hydrogen peroxide.“
- Cullen JJ, Spitz DR, Buettner GR. Comment on „Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer“, i.e. All we are saying, is give C a chance. Free Radical Biology and Medicine 50:1726-1727, 2011. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, Zehr PS, Berg DS, Halfdanarson TJ, Yee NS, Bodeker KL, Du J, Roberts LJ, Drisko J, Levine M, Buettner GR, Cullen JJ. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): Results from a phase I clinical trial. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 71:765-775, 2013.
- Du J, Levine M, Wagner B, Buettner GR, Cullen JJ. Ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. American Gastroenterological Association, May 18-22, 2008.
- Du J, Rawal M, Moser JC, Olney KE, Buettner GR, Cullen JJ. The role of redox active transition metals in ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. Society of Free Radical Biology and Medicine, November 14-18, 2012.
- JJ Cullen, J Liu, CJ Weydert, LW Oberley: Pancreatic cancer: New Research. IN: Focus on Pancreatic Cancer, edited by Maxwell A. Loft. Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY, pp. 1-28, 2005.



ZÁPALOVÉ OCHORENIA OČNÉHO BULBU A POMOCNÝCH ORGÁNOV OKA V DETSKOM VEKU

MUDr. Alena Panicová, MUDr. Marianna Bryndzová, Prof. MUDr. Anton Gerinec, CSc.,

Klinika detskej oftalmológie, DFNSP, Bratislava

Zápalové ochorenia oka patria všeobecne medzi najčastejšie ochorenia zrakového systému v detskom veku. Môžu postihnúť len jednotlivé, izolované štruktúry oka a jeho okolia, alebo postihujú oko ako celok. Zápal predného segmentu a pomocných orgánov oka sú zväčša benigne a dajú sa zvládnuť ambulantnými terapeutickými postupmi, avšak niekedy môžu byť prvým alebo sprievodným prejavom závažného systémového či onkologického ochorenia.

Etiologicky rozlišujeme infekčné a neinfekčné príčiny. Očné infekcie môžeme podľa priebehu rozdeliť na akútne a chronické a podľa vyvolávajúceho činiteľa na infekcie bakteriálne, vírusové, mykotické či parazitické. Bližšie sa budeme venovať zápalom postihujúcim mihalnicu, orbitu, slznú žľazu, odvodné slzné cesty a spojovku.

Všeobecne prvým prejavom zápalového postihnutia oka je obraz syndrómu červeného oka. Príčinou začervenania je dilatácia krvných ciev. K nemu sa zvyčajne pridružujú ďalšie príznaky, ako napr. slzenie, svrbenie, pálenie, bolesť, svetloplachosť, zníženie zrakové ostrosti, sekrét, pocit cudzieho telieska v oku, opuch mihalnic atď. Dôležité sú tiež anamnestické údaje, ako napr. kontakt s vyvolávajúcim činiteľom, unilaterálny či bilaterálny začiatok a priebeh infekcie, rodinný výskyt, úraz oka, operácie oka v minulosti, používanie KŠ, celkové zápalové alebo systémové ochorenie. Vo väčšine prípadov je možné na základe sprievodných príznakov a anamnestických údajov už v ambulancii rájónneho pediatra správne určiť diagnózu a nastaviť pacienta na adekvátnu liečbu. Nevyhnutné je však rozpoznať prípady, kedy je nutná konzultácia s oftalmológom.

Medzi ochorenia pomocných orgánov oka patria:

ZÁPALOVÉ OCHORENIA MIHALNÍC

Detské mihalnice sú miestom širokého spektra zápalových ochorení. Medzi najčastejšie afekcie patria hordeolum a chalazión.

Hordeolum: akútne zápalové hnisavé ochorenie mihalnic. Vychádza z folikulov Zeissových mazových žliaz marga mihalnic alebo Molloyovej žľazy – hordeolum externum, alebo postihuje Meibomovu žľazu – hordeolum internum. Etiologicky je najčastejšie spôsobené stafylokokmi. Vyskytuje sa častejšie u detí s imuno-deficienciou či výraznejšou nekorigovanou anizometriou. K rekurenciám dochádza často u detí s diabetom.

Klinický obraz: prejavuje sa vznikom hmatného zápalového podkožného uzlíka rôznej veľkosti so začervenaním okolitej kože a žltou bodkou na vrchole. Postupne dochádza k hnisaniu jeho obsahu a spontánnej evakuácii. Vyskytuje sa izolovane, alebo vo forme viacpočetných ložísk. V porovnaní s chalaziómom je výrazne bolestivé.

Liečba: často vymizne aj bez liečby počas 7-10 dní, inak teplé obklady, jemná masáž mihalnice, lokálne ATB, v chronických a perzistujúcich prípadoch pomôže incízia vrcholu hordeola injekčnou ihlou alebo skalpelom v lokálnej anestézii vyprázdiť hnis.

Chalazión: chronický granulomatózny proces v Meibomovej tarzálnej žľaze, vznikajúci primárne jej dysfunkciou a následnou obštrukciou.

Klinický obraz: tvorba rôzne veľkého zápalového nodulu mihalnice tuhej konzistencie. Koža nad ním môže byť začervenaná v akútnej fáze, neskôr intaktná, bolestivý je väčšinou tiež len v akútnej fáze, neskôr bez bolesti. Môže spontánne vymiznúť v priebehu mesiacov až roka, alebo viesť k opakovaným rekurenciám na rôznych miestach mihalnic. Po parciálnom vyprázdnení obsahu môže v mieste chalazea vzniknúť granuláčne tkanivo.

Liečba: teplé obklady, lokálne ATB, pri neúspechu chirurgická exkochleácia chalazea. Výkon je realizovaný v lokálnej, alebo u menších detí v celkovej anestézii, pokiaľ je to možné zo strany tarzálnej spojovky.

Blepharitis: zápalové ochorenie okrajov mihalnic. Poznáme blepharitis anterior,

ktorá postihuje kožu a podkožie marga mihalnic, etiológia je prevažne stafylokoková a blepharitis posterior - meibomitis, čo je zápalová afekcia tarzu mihalnic a Meibomových žliaz s obrazom ich dysfunkcie.

Klinický obraz: nachádzame zhrubnuté a začervenané okraje mihalnic, ktoré spôsobujú chronické ťažkosti, ako slzenie, pálenie, svrbenie, pocit cudzieho telieska. Pri prednej blefaritíde dochádza k tvorbe šupín, niekedy až chrást medzi riasami. Zadná blefaritída býva spojená s acne rosacea alebo seboréou. Pri vyšetrení nachádzame typické olejové mikrovapky v ústiach Meibomových žliazok a po stuhnutí lipidových častíc dochádza k uzavretiu duktov a dilatácii žliazok, čo môže viesť až ku vzniku chalaziómov.

Liečba: toaleta mihalnic, teplé obklady, lokálne alebo celkové ATB, mechanická expresia pri meibomitíde môže pomôcť zabrániť vzniku chalaziómov.

ZÁPALOVÉ OCHORENIA ORBITY

Zápalová infiltrácia mäkkých štruktúr orbity je v detskom veku veľmi častá. Zápalový proces z nazofaryngu môže prejsť do paranazálnych dutín, vyvolať sínusitídu a odtiaľ sa rozšíriť až do orbity. Najčastejšími patogénmi u detí sú Haemophilus influenzae a Streptococcus pneumoniae. Orbitálne septum je fascia, ktorá tvorí bariéru medzi orbitálnym obsahom a mihalnicami. Ak infekcia infiltruje pred septom, hovoríme o preseptálnej celulitíde. Ak prekoná bariéru septa a prenikne do hlbokých tkanív orbity, ide o vážnejší stav, orbitocelulitídu.

Preseptálna celulitída: infekcia mihalnic a periorbitálneho mäkkého tkaniva, má miernejší priebeh ako orbitocelulitída. Možná je však aj progresia do orbitocelulitídy.

Klinický obraz: akútny edém a erytém mihalnic, zriedka subfebrilita, bolesť oka.

Orbitocelulitída: zápalová infiltrácia hlbokých orbitálnych štruktúr.

Klinický obraz: edém a erytém mihalnic, protrúzia, chemóza bulbárnej spojovky, porucha motility a pupilomotoriky, rôznej stupeň bolesti, alterácia celkového stavu, horúčka.

Diagnostika musí byť rýchla, vyžaduje ORL konzílium a CT vyšetrenie, v sporých prípadoch je potrebné USG či biopsia.

Liečba: promptná, celková ATB i.v. terapia, cefalosporíny 3.- 4. generácie (cefuroxim, fortum). Pri výraznom náleze v paranazálnych dutinách je indikovaná evakuácia a drenáž sínusov. Pri vzniku abscesu je nevyhnutná drenáž. Pri neskorej či nedostatočnej liečbe môže dôjsť až k poškodeniu zrakového nervu so slepotou, abscesu mozgu a tromboflebitída kavernózneho sínusu môže byť fatálnou komplikáciou.

ZÁPALOVÉ OCHORENIA SLZNEJ ŽĽAZY

Dakryoadenitída: zápal slznej žľazy bakteriálnej alebo vírusovej etiológie, alebo je súčasťou systémového ochorenia, napr. sarkoidózy. Často sa vyskytuje pri mumpse, morbillách, chrípke, infekčnej mononukleóze, niekedy pri angíne. Infekcia môže prestúpiť aj z hordeola, sínusov alebo konjunktivitídy.

Klinický obraz: jednostranný opuch hornej mihalnice typicky esovitého tvaru, infekcia bulbu, vodnato-mukózna sekrécia, bolesť, celkové príznaky – subfebrilita, zdurené preaurikulárnych uzlín. Môže dochádzať až k útlaku bulbu a protrúzii.



Liečba: podľa etiológie, celková protizápalová, lokálne dezinficienciá, obklady.

ZÁPALOVÉ OCHORENIA ODVODNÝCH SLZNÝCH CIEST

Nepriechodnosť slzných ciest: je absolútne najčastejšou príčinou sekundárnych očných infekcií u novorodencov. Vyskytuje sa u 3 % donosených a 10 % nedonosených novorodencov. Najčastejší pôvodcovia infekcie sú *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*.

Klinický obraz: hlavným príznakom je epifora – nadmerné slzenie, neskôr sa zjavuje mukóznym sekrétom zo spojkového vaku, ktorý je vhodným prostredím pre baktérie, ktoré sa v ňom pomnožia a sekrécia sa mení na purulentnú.

Konzervatívna liečba: aplikácia lokálnych ATB, instilácia dezinfekčných kolýrií, hydrostatická masáž slzníka (využíva mechanické zvýšenie tlaku v slzných cestách, ktorý pôsobí proti prekážke v dolných častiach ciest a môže ju uvoľniť). Na oblasť slzníka sa mierne pritlačí prst a ťahá sa smerom k slzovodu, účinné je opakovať 10 masážnych pohybov pri každej aplikácii očných kvapiek.

Chirurgická liečba: prichádza do úvahy pri neúspechu konzervatívnej terapie. Hlavným invazívnym postupom je prestrieknutie, alebo sondáž slzných ciest s prepláchnutím. Úspešnosť prvej sondáže je viac ako 90 % a je možné ju po 2–3 týždňoch opakovať. Pri neúspechu je možná silikónová intubácia, by-pass operácia, dakryocystorinostómia – DCR, či konjunktivodakryocystorinostómia – CDCR.

Aj v súčasnosti je liečba vrodenej nepriechodnosti slzných ciest kontroverznou otázkou. Niektorí autori odporúčajú prestrieknutie slzných ciest hneď po krátkom konzervatívnom preliečení, aby sa zabránilo zbytočnému predlžovaniu liečby a opakovaným hnisavým infekciám slzných ciest. Iní sa snažia aplikovať lokálnu liečbu čo najdlhšie a pristúpiť k prestrieknutiu až po 6 mesiacoch, niekedy dokonca až po 1. roku života. Odôvodňujú to tým, že k spontánnemu spriechodneniu slzných ciest do 6 mesiacov dochádza u 30 % pacientov a do 1 roku života až u 90 % pacientov. Sú aj autori, ktorí zaujímajú kompromisný názor a riadia sa najmä príznakmi obštrukcie. Je dôležité, aby bol zákrok realizovaný na erudovanom pracovisku, a v tom prípade je možné realizovať prestrieknutie už od 1–2 mesiacov života, v závislosti od príznakov obštrukcie.

Akútna dakryocystitída: ak sa obštrukcia spojená s hlienovo-hnisovou sekréciou dlhšie nelieči, zápal postihne aj slzný vak a dochádza k hlavnej komplikácii obštrukcie slzných ciest – akútnej dakryocystitíde.

Klinický obraz: slzník je výrazne vyklenutý, vyplnený hnisom, koža nad ním výrazne zápalovo zmenená, dochádza aj k alterácii celkového stavu s horúčkou.

Liečba: celková ATB terapia a veľmi opatrná sondáž slzných ciest, alebo dakryocystorinostómia, prípadne incízia abscedujúcej dakryocystokély.

INFEKČNÉ OCHORENIA SPOJOVKY U DETÍ

Konjunktivitída infekčnej etiológie možno rozdeliť podľa pôvodcu na vírusové, bakteriálne, mykotické a parazitárne. V spojovkovom vaku u detí sa nachádza mierne odlišná bakteriálna flóra ako u dospelých. Kým u dospelých prevládajú anaeróby, u detí je to druh *Streptococcus*. Podľa veku ich rozdeľujeme na neonatálne a pediatrické.

Neonatálne konjunktivitída: Keďže novorodenci majú ešte nezrelý imunitný systém, majú aj redukovanú schopnosť zvládať infekcie. Akákoľvek, aj bežná infekcia, môže rýchlo progredovať do životnebezpečného stavu. Všetky neonatálne infekcie je preto nutné správne diagnostikovať a adekvátne liečiť.

Neonatálne konjunktivitída sú zápaly spojovky infekčnej alebo neinfekčnej etiológie vznikajúce počas prvých 4 týždňov života. Môžu vzniknúť primárne – priamym kontaktom patologického agensa (pôrodnými cestami, rukou, pri imunodeficiencii), alebo sú sekundárne – prenesené z prostredia (infekcia horných dýchacích ciest, otitída, alebo absolútne najčastejšia príčina sekundárnych infekcií spojovky u novorodenca – nepriechodnosť slzných ciest).

Pri novorodeneckých konjunktivitídach je veľmi dôležitá anamnéza matky, hlavne expozícia počas gravidity a výsledky vaginálnych sterov. Podľa etiológie môžu byť chlamýdiové, herpetické, gonokokové, bakteriálne, vírusové, my-

kotické a chemické. V diferenciálnej diagnostike môže pomôcť údaj o začiatku konjunktivitídy: do 36 hodín vzniká toxická konjunktivitída, do 4. dňa gonokoková, od 4.–5. dňa bakteriálna, medzi 7. až 10. dňom chlamýdiová, na 5. až 14. deň herpetická.

Chlamýdiová konjunktivitída: pohlavne prenosné ochorenie spôsobené G-baktériou *Chlamydia trachomatis*. Manifestuje sa do 10 dní od narodenia.

Klinický obraz: konjunktivitída je unilaterálna, alebo bilaterálna, pozorujeme hlienovo-hnisový sekrét, na tarzálnnej spojovke sa môžu tvoriť membrány. Po 3–4 týždňoch môže spojkovkový zápal spontánne ustúpiť, čo predstavuje hlavné nebezpečenstvo chlamýdiovej infekcie, pretože neskôr sa môže prejaviť ako pneumónia. Na identifikáciu pôvodcu realizujeme výter zo spojkového vaku a abráziu z tarzálnnej spojovky.

Liečba: lokálne tetracyklín ung., celkovo erytromycín alebo azitromycín. Pri pozitívnom náleze je potrebné vyšetrenie matky aj jej sexuálneho partnera, najvhodnejšou liečbou je prevencia.

Gonokoková konjunktivitída: pohlavne prenosné ochorenie spôsobené baktériou *Neisseria gonorrhoeae*. V súčasnosti vďaka profylaxii sa vyskytuje len sporadicky.

Klinický obraz: tuhý edém mihalnic, chemóza spojovky, hustý hnisový sekrét, ktorý pri otvorení mihalnic môže až vystreknúť. Na stanovenie pôvodcu realizujeme výter zo spojkového vaku.

Liečba: agresívna lokálna aj celková liečba, lokálne tetracyklín ung., celkovo cefalosporíny 3. generácie iv, (ceftriaxón, cefotaxim), alebo kryštalický penicilín G i.v. Ak sa liečba nezačne včas, môžu vzniknúť vážne komplikácie, ako rohový vred, perforácia rohovky, fatálna endoftalmitída, strata bulbu, či systémová infekcia.

Herpetická konjunktivitída: vírusová infekcia spôsobená vírusmi HSV-1 v 30 % a HSV-2 v 70 % prípadov. Manifestuje sa do 2 týždňov života a je zriedkavá.

Klinický obraz: blefarokonjunktivitída, keratitída, môže vzniknúť aj katarakta, chorioretinitída, či neuritída zrakového nervu. Infekcia sa môže rozšíriť aj systémovo s rizikom fatálneho priebehu.

Liečba: 3 % acyklovir ung., celková liečba acyklovir per os.

Bakteriálne konjunktivitída: etiologicky najčastejší pôvodcovia sú G+ baktérie najmä *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*. Z G- baktérií sú to najmä *Haemophilus influenzae*, *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, ako aj *Pseudomonas aeruginosa*, ktorý môže progredovať až do keratitídy a septikémie.

Klinický obraz: závisí od etiologického agensa, zvyčajne výrazná povrchová injekcia bulbu s purulentnou sekréciou.

Liečba: realizuje sa výter zo spojkového vaku, nasadí sa liečba lokálnymi ATB a terapia sa upraví podľa výsledkov kultivácie.

Epidemická konjunktivitída: spôsobená adenovírusmi sérotypu 8 a 19.

Klinický obraz: edém mihalnic, mukóznym až mukopurulentným sekrétom, hyperémia tarzálnnych spojoviek, neskôr infiltráty na rohovke, chýba však typická folikulárna reakcia.

Liečba: výplach spojkového vaku 1 % Betadínom, kortikoidy, lokálne ATB na prevenciu sekundárnej bakteriálnej infekcie.

Pediatrické konjunktivitída: etiologicky sú spôsobené najmä baktériami, menej často vírusmi a výnimočne hubami či parazitmi.

Bakteriálne konjunktivitída: najčastejšími pôvodcami sú druhy *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pneumococcus* a *Haemophilus*. Takmer výlučne vznikajú akútne, sú typicky jednostranné, neskôr obojstranné.

Klinický obraz: injekcia bulbárnej spojovky, hyperémia tarzálnnej spojovky, mukopurulentná sekrécia, môže byť pritomný edém mihalnic

Liečba: širokospektrálne lokálne ATB, s úpravou podľa výsledkov kultivácie.

Ako sme už uviedli, v liečbe bakteriálnych očných infekcií sa používajú lokálne ATB. Ideálne očné ATB by malo byť širokospektrálne, baktericídne, s rýchlym nástupom účinku a čo najdlhšou dobou pôsobenia, čo zníži počet denných dávok, s čo najmenším výskytom nežiaducich účinkov, ľahko aplikovateľné, bez konzervačných látok aj bez vekového preskripčného obmedzenia.

Kanamycín POS je lokálne ATB zo skupiny aminoglykozidov. Mechanizmom účinku je inhibícia syntézy proteínov, pričom pôsobí na mikroorganizmy v ich pokojovom štádiu. Je širokospektrálne, pôsobí na G+ aj



Tabuľka 1.

Príznaky	pri prijme	Ústup do 24 hodín	Ústup do 48 hodín	Ústup do 72 hodín	Ústup do 4. dňa	Ústup do kontroly 5. deň
Sekrét v spojovkovom vaku	35 100 %	24 68,6 %	32 91,4 %	35 100 %	-	-
Hyperémia spojoviek	35 100 %	4 11,4 %	26 74,2 %	32 91,3 %	34 97,1 %	35 100 %
Injekcia bulbu	35 100 %	3 8,5 %	24 68,5 %	28 79,9 %	33 94,2 %	35 100 %
Edém mihalníc	22 61 %	15 z 22 68,2 %	21 z 22 95,5 %	22 z 22 100 %	-	-

G- baktérie. Existuje vo forme kvapiek aj očnej masti, nemá vekové preskripčné obmedzenie, je možné podávať ho aj novorodencom. Je bez konzervačných zásad, nežiaduce účinky sú zriedkavé. Denná dávka je 1 kvapka 4–5-krát denne do spojovkového vaku po dobu 5–7 dní.

Na našom pracovisku sme v období 3 mesiacov preliečili kanamycínom 45 pacientov. 30 z nich malo typický obraz bakteriálnej konjunktivitídy a 10 malo príznaky nepriechodnosti slzných ciest. Z toho 15 pacientov vo veku 0 dní do 1 roku veku a 30 pacientov od 1 do 10 rokov veku. Hodnotili sme prítomnosť základných príznakov ochorenia, ako injekcia bulbárnej spojovky, hyperémia tarzálnej spojovky, sekrét v spojovkovom vaku a edém mihalníc. Bol realizovaný výter zo spojovkového vaku a nasadená lokálna terapia: O-Septonex gtt. 3-krát denne a Kanamycín POS gtt. 5-krát denne na 7–10 dní. Kontrolné oftalmologické vyšetrenie sme realizovali na 5. deň a hodnotili sme dynamiku príznakov.

Pozorovali sme výrazné zlepšenie až vymiznutie niektorých príznakov infekcie už do 48 hodín od 1. dávky kanamycínu. U väčšiny pacientov bola dostatočná dĺžka terapie 5 dní (tab. č. 1). V prípade 10 pacientov s nepriechodnosťou slzných ciest sa nález dočasne zlepšil, ale k definitívnej úprave stavu došlo až po sondáži slzných ciest. Ani u jedného pacienta sme nepozorovali nežiaduce účinky lieku.

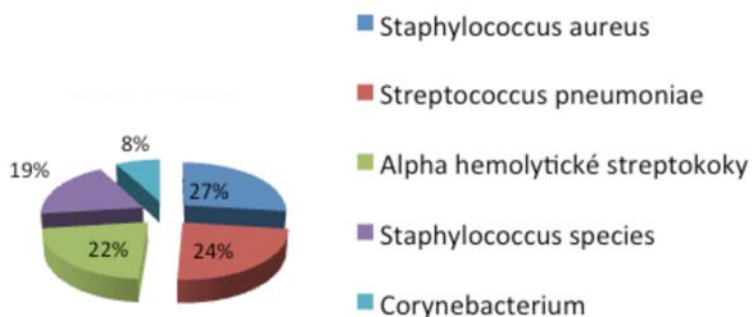
U novorodencov sme v 33 % zistili primárnu infekciu a až 67 % tvorili sekundárne infekcie pri nepriechodnosti slzných ciest (graf č. 1). Najčastejšími etiologickými agensami boli *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pneumoniae* (graf č. 2).

Na základe našich skúseností je možné odporučiť kanamycín ako vhodné lokálne ATB na liečbu bakteriálnych konjunktivitíd u detí, ako aj na konzervatívnu liečbu nepriechodnosti slzných ciest.

Graf 1. Novoreodenecké konjunktivitídy



Graf 2. Etiológia



FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÁ MEDICÍNA V LIEČBE BOLESTI

MUDr. Tatiana Geistová,
Doc. MUDr. Igor Martuliak, PhD.

Algeziologická klinika SZU, FNŠP FDR Banská Bystrica

Utrpenie má mnoho podob. Človek trpiaci bolesťou, či už akútnou alebo chronickou, má len jedno želanie – aby sa bolesti zbavil, ak je to možné v čo najkratšom časovom horizonte. Je často ochotný podstúpiť predtým neprijateľné. Aj umierajúci pacient si po akceptácii závažnosti svojej diagnózy, akceptácii definitívnosti stavu a nemožnosti vyliečenia praje, aby predovšetkým netrpel.

Dnes môžeme konštatovať, že máme k dispozícii mnoho prostriedkov, farmakologických i nefarmakologických, aby sme pacientovi boli schopní zabezpečiť adekvátnu úľavu, a to i v situácii, keď jeho ochorenie nie sme schopní kauzálnie vyliečiť. Nové poznatky patofyziológie priniesli nový pohľad aj na ochorenia, ktoré boli donedávna chápané ako problémovo liečiteľné alebo i neliečiteľné a ktoré boli v praxi komentované slovami: „na to sa nezomiera, s tým sa musíte naučiť žiť...“ a pod.

Od roku 2010 sa na Slovensku terapeutické postupy rozšírili o Guna MD injekcie. Obsahujú kolagén a fyto-zložky, s významnou afinitou k danej kĺbovej oblasti a niektoré minerálne látky so špecifickým pôsobením. Kolagén tvorí asi tretinu všetkých proteínov v tele cicavcov a je základnou stavebnou jednotkou spojivového tkaniva. Je to extracelulárny, vo vode nerozpustný proteín, do určitej miery stimulačne pôsobí na fibroblasty. Všetky svalové vlákna sú spojené do tzv. myofasciálnej siete, extracelulárnej matrix. Táto štruktúrna prepojenosť podmieňuje aplikáciu MD injekcií na viacerých etážach. Fasciálny systém, označovaný ako ektoskelet, vytvára osteofasciálne oblasti a rozptyľuje mechanický stres, ktorý sa sústreďuje v úponoch šliach a kĺbového puzdra. Použitie FRM je široké. V liečbe akútnej poúrazovej bolesti pohybového aparátu, v liečbe chronickej bolesti nociceptívnej somatickej i bolesti neuropatickej. Najčastejšie ide o muskuloskeletálnu bolesť – bolesti chrbtice v celom rozsahu, artrózy veľkých i malých kĺbov, bolesť pri reumatických ochoreniach, neuralgii, koreňových syndrómoch a iné.

Na slovenskom trhu zatiaľ nie je dostupná perorálna forma fyziologickej regulačnej medicíny, ale máme k dispozícii GUNA MD injekcie, ktoré majú reparačný, protizápalový a analgetický efekt. Aplikujeme ich podľa odporučených protokolov, najčastejšie subkutánne do bolestivých a spúšťových bodov, prípadne akupunktúrnych bodov. Je možné aj intraartikulárne podanie, ktoré patrí do rúk ortopédov. Frekvencia podania je prvé dva týždne jeden až dvakrát týždenne, následne jedenkrát týždenne až do zlepšenia, ktoré zaznamenávame pri 8. až 9. podaní. Ak pacient prejaví záujem, pokračujeme v udržiavacej liečbe aplikáciou jedenkrát mesačne. Injekcie sa v jednej striekačke neodporúča kombinovať s lokálnym anestetikom.

PREHĽAD PRÍPRAVKOV A NAJČASTEJŠIE INDIKÁCIE

Podľa miesta, ktoré potrebujeme ošetriť, vyberáme z nasledujúcich prípravkov: MD NECK, MD THORACIC, MD LUMBAR, MD ISCHIAL, MD HIP, MD SHOULDER, MD SMALL JOINTS, MD MUSCLE, MD POLY, MD NEURAL. MD MATRIX sa používa za účelom spevnenia tkanivovej matrix, kde je umiestnená kolagénová bariéra, s cieľom ochrany proti pôsobeniu voľných kyslíkových radikálov. Môže byť použitá samostatne alebo môže byť kombinovaná s ostatnými MD injekciami, napr. MD NEURAL, MD POLY a MD MUSCLE. MD TISSUE aplikujeme s cieľom spomaliť fyziologické starnutie spojivového tkaniva a zmierniť lokálnu bolesť, akcentovanú pohybom. Je možné kombinovať ju s ostatnými MD injekciami podľa miesta, ktoré je problémové a má byť ošetrené.



Najčastejšie používame FRM v liečbe bolesti pohybového aparátu, pretože sú najfrekvencnejšie zastúpené. Medzi mini popredné miesto zaujímajú bolesti chrbtice. Náš životný štýl, pre ktorý je typický nedostatok pohybu a nesprávne stravovacie návyky, tento jav vysvetľuje. Aktívny pohyb má okrem iného pozitívny vplyv na remodeláciu tkanív pohybového aparátu zvýšením produkcie kolagénovej syntézy. Nesteroidové antiflogistiká ako najčastejšie používaná skupina liekov v liečbe osteoartrózy, ako najčastejšej príčiny nenádorovej bolesti, majú pri dlhodobom podávaní nepriaznivý dopad na kĺbovú chrupku, pretože blokujú syntézu PGE₂, ktoré chondrocyty produkujú v procese hojenia. Ich nežiaduce účinky na gastrointestinálny trakt, hemokoaguláciu, ich hepatotoxicita, nefrotoxicita i kardiotoxicita sú dobre známe a bežne sa s nimi stretávame, pričom výnimkou nie sú ani fatálne komplikácie pri ich dlhodobom nadsúvaní. Práve nežiaduce účinky sú najčastejšou príčinou pacientovho záujmu o inú terapiu. Výber prípravku FRM je determinovaný predovšetkým charakterom a lokalizáciou ťažkostí. Limitujúcim momentom je finančná situácia pacienta, nakoľko táto liečba nie je hraďená zdravotnou poisťovňou. Najčastejšie sa v ambulantnej praxi stretávame s pacientmi trpiacimi bolesťami dolnej časti chrbta, kde sa osvedčili MD LUMBAR, MD TISSUE a MD MUSCLE. Pokiaľ sa bolesť z drierkovej oblasti propaguje aj do dolných končatín, pridávame k vyššie uvedeným MD NEURAL, prípadne MD ISCHIAL. Pri bolesti v hrudnej chrbtici po vylúčení interných ochorení je vhodné aplikovať MD THORACIC, MD MUSCLE, MD MATRIX. Bolesť krčnej chrbtice a C-TH prechodu je veľmi dobre ovplyviteľná aplikáciou MD NECK, MD MUSCLE, MD MATRIX, prípadne pri propagácii bolesti do horných končatín aj v kombinácii s MD NEURAL a MD TISSUE. Táto liečba v kombinácii s aplikáciou laseroterapie a postizometrickou



relaxáciou priniesla pacientom priam zázračný efekt a mnoho pacientov sa buď rozhodlo pokračovať v udržiavacej liečbe v dávkovacom intervale jedenkrát mesačne, alebo sme pri recidíve ťažkostí s odstupom 10 až 12 mesiacov zopakovali sériu 8 až 10 aplikácií s veľmi dobrým efektom. Často problémovo riešiteľnou je trigeminálna neuralgia. Pacienti sú priam zúfalí, bolesť je intenzívna a obmedzuje ich bežné aktivity. Aplikujeme MD NEURAL. Kolegovia ortopédi sa pozitívne vyjadrujú k efektu intraartikulárnej aplikácie pri bolestiach kĺbov. Porovnateľné výsledky je možné dosiahnuť aj periartikulárnou aplikáciou.

Z VLASTNÝCH SKÚSENOSTÍ

Prvými pacientmi, u ktorých sme aplikovali MD injekcie, boli práve tí, ktorí už vyčerpali všetky dostupné možnosti liečby alebo táto musela byť z dôvodu závažných, prípadne až život ohrozujúcich nežiaducich účinkov vysadená, alebo efekt dovtedajšej liečby bol len minimálny či krátkodobý. Postupne sme si overili účinnosť i bezpečnosť FRM aj u pacientov, ktorí už strácali nádej, že raz budú žiť život bez bolesti, prípadne s bolesťou, ktorej intenzita je pre nich únosná. Niet nad empiriu. S pribúdajúcimi skúsenosťami a prvými úspechmi, o ktoré sme sa podelili aj s kolegami, sa zvyšoval počet pacientov, ktorí prejavili záujem o aplikáciu GUNA MD injekcií. Najlepší efekt pozorujeme v liečbe bolesti krčnej a hrudnej chrbtice, predovšetkým, ak je spojená so správnymi rehabilitačnými technikami, hlavne nácvikom a následne aj realizovaním postizometrickej relaxácie. Zlepšenie sme zaznamenali aj vtedy, ak bola aplikácia doplnená laserterapiou, podotýkam, nie v deň aplikácie MD injekcií. Pacientky s výraznou bolestivosťou malých kĺbov si pochvaľujú anal-

getický efekt i zlepšenie pohyblivosti v postihnutých kĺboch.

Pri problémovo zvládnuteľnej neuralgickej bolesti sme u pacientok dosiahli prekvapivo zmiernenie bolesti až o 50 %. Žiadost pacientov o pokračovanie v aplikácii udržiavacej liečby v intervale raz mesačne nás preto neprekvapilo. Veľmi spokojní sú aj pacienti s kĺbovou bolesťou, u ktorých injekcie aplikujeme periartikulárne. Samozrejme, že zahájeniu liečby predchádza dôkladná diagnostika a zvázenie vhodnosti, prípadne nutnosti operačnej alebo inej liečby. Z predchádzajúcich viet vyplýva nutnosť interdisciplinárnej spolupráce pri riešení tak komplexného a jedinečného fenoménu, akým bolesť je. Zatiaľ u žiadneho pacienta sme nezaznamenali lokálnu ani celkovú alergickú reakciu, čo ocenili predovšetkým pacienti s polyvalentnou liekovou alergiou. Vďaka zaradeniu fyziologickej regulačnej medicíny do liečby bolesti bolo možné výrazne redukovať farmakoterapiu, u prevažnej väčšiny pacientov bolo možné vysadiť opioidy, prípadne významne znížiť ich dávku, často i dávku neopioidových analgetík. FRM osobne považujem nie za doplnok, ale za súčasť komplexnej liečby bolestivých stavov. I v situácii, keď iné terapeutické postupy sú u pacienta kontraindikované, netoleruje ich nežiaduce účinky alebo mu nepriniesli očakávanú úľavu, je účinná a bezpečná.

inzercia

GUNA MD – injekcie

ŠETRná LIEČBA BOLESTÍ POHYBOVÉHO APARÁTU

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

Benefity:

- ✓ Zmiernenie bolesti a zlepšenie pohyblivosti svalov, kĺbov a chrbtice
- ✓ Spomalenie degenerácie kĺbov a pridružených tkanív
- ✓ Nežiaduce účinky neboli pozorované
- ✓ Bez liekových interakcií



zdravotnícky prostriedok

Dostupnosť: vo všetkých lekárňach bez lekárskeho predpisu.

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



PNEUMOKOKOVÉ OCHORENIA – ZÁŤAŽ V STARŠEJ POPULÁCIÍ NA SLOVENSKU

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc., Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity, Ružomberok

MUDr. Mária Avdičová, PhD., Regionálny úrad verejného zdravotníctva, Banská Bystrica

Prof. MUDr. Mária Szilágyiová, CSc., Klinika infektológie a cestovnej medicíny UNM a JLF UK v Martine

Doc. MUDr. Viera Švihrová, CSc., Ústav verejného zdravotníctva JLF UK v Martine

Mgr. Anna Ballóková, Geriatrická klinika, 1. lekárska fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Mgr. Igor Gembula, Mgr. Aleš Tichopád, CEEOR spol s.r.o., Křemencova 10, Praha

Klinické spektrum pneumokokových infekcií zahŕňa nielen lokalizované infekcie, ako napríklad akútny zápal stredného ucha a sinusitídu, ale taktiež závažnejšie infekcie, ako sú pneumónie a invazívne pneumokokové ochorenia. Infekcie dolných ciest dýchacích, medzi ktoré patrí tiež pneumónia, predstavujú tretiu najčastejšiu príčinu smrti na svete a sú zodpovedné za približne 3,8 miliónov úmrtí v roku 2008. S. pneumoniae (pneumokok) je G+ diplokok s viac ako 90 rôznymi sérotypmi. Je prenášaný asymptomatically približne u 50 % ľudí.

Invazívne pneumokokové ochorenia (IPO) predstavujú ochorenia, pri ktorých dochádza k prieniku baktérie do sterilného prostredia – ako je krv, cerebrospinálna tekutina, pleurálna tekutina, artrikulárna a perikardiálna tekutina. IPO sú jednou z hlavných príčin mortality a morbiditu u detí aj dospelých. Viac ako 90 % dokumentovaných IPO predstavujú bakteriémie a približne 5–10 % pacientov s IPO má taktiež meningitídu. Len malé percento pacientov (1–2 %) trpí septickou artritídou, purulentnou perikarditídou a peritonitídou. Väčšina dospelých pacientov s pneumokokovou meningitídou trpí taktiež pneumóniou a 60–87 % pneumokokových bakteriémií je asociovaných s pneumóniou⁵. Miera letality na pneumónie spôsobené pneumokokom sa u dospelých pohybuje od 10 do 30 %. Nedávna štúdia v Dánsku u viac ako 18 000 prípadov IPO potvrdila, že vek a prítomnosť komorbidity ovplyvňujú prežitie.

Náklady na pneumónie v Európe boli vyčíslené na 10,1 miliárd eur ročne, z tohto náklady na hospitalizovaných pacientov predstavovali 5,7 miliárd eur, na ambulantných pacientov 0,5 miliárd eur a na lieky 0,2 miliárd eur. Nepriame náklady reprezentované stratou pracovných dní, predstavovali 3,6 miliárd eur. Nedávna snaha smerujúca k úspore nákladov presunula starostlivosť o pacientov do ambulantnej sféry. Iba pacienti s vysoko závažným ochorením a niekoľkonásobnými komorbiditami sú prijímaní k hospitalizácii. Vzhľadom k tomu, že je prevažná časť pacientov s diagnózou KP liečená ambulantne, nie sú často títo pacienti hlásení do národných databáz. Následkom tohto dochádza k systematickému podhodnoteniu skutočných dôsledkov a dopadov tohto ochorenia. V USA sa percento starších pacientov s KP liečených v ambulantnej sfére uvádza vo výške 59,3 %. Zároveň sa taktiež pozorovalo skrátenie dĺžky hospitalizácie spolu so zavedením používania lacnejších antibiotík a stratifikácie pacientov podľa závažnosti ochorenia, čo vedie k identifikácii tých pacientov, ktorí môžu byť liečení ambulantne.

V rámci Európy chýba epidemiologický monitoring KP. Na Slovensku sú údaje o invazívnych ochoreniach spôsobených pneumokokmi získavané v rámci národnej surveillance, ktorá od roku 2011 zhromažďuje a vyhodnocuje kmene S. pneumoniae izolované z pôvodne sterilných miest, ktoré sú pôvodcom IPO. Národné Referenčné Centrum (NRC) pre pneumokokové nákazy bolo zriadené Ministerstvom zdravotníctva SR rozhodnutím č. Z61839/2010-OZS dňom 01.01.2011. Vzhľadom k metodike je však zrejme, že podobne ako v iných krajinách, dochádza aj na Slovensku k podhodnoteniu počtu prípadov, čo čiastočne dokladajú aj systematicky vyššie počty hlásené v Českej republike.

Vzhľadom k incidencii KP v porovnaní s ostatnými formami pneumokokových ochorení je zjavné, že práve KP je hlavným zdrojom nákladov u všetkých pneumokokových ochorení. Na presné určenie výšky týchto nákladov je nutné poznať percento zastúpenia S. pneumoniae na všetkých KP. To je hlavným problémom tohto hodnotenia. Pokúsili sme sa aspoň o odhad na základe údajov publikovaných v zahraničí autorov Pletz MW et al.¹

Cieľom tejto štúdie bolo na základe dostupných zdrojov odhadnúť a popísať mieru incidence, letality a náklady na všetky formy pneumokokových ochorení u pacientov nad 50 rokov, teda pneumokokovú KP a invazívne formy pneumokokových infekcií, ako v nemocničnej, tak aj v ambulantnej sfére zdravotnej starostlivosti na Slovensku.

MATERIÁL A METÓDY

Veľkosť slovenskej populácie staršej ako 50 rokov v inkremente jedného roku bola stanovená na základe aktuálnych údajov zo Štatistického úradu Slovenskej republiky (ŠUSR) a následne rozdelená do vekových kategórií 50-64, 65-74, 75-84 a ≥84 rokov.

V komunite získaná pneumónia

Retrospektívna analýza patientskych záznamov

Aby bolo možné posilniť nekompletné údaje týkajúce sa KP z NCZI a ŠUSR, bolo uskutočnené retrospektívne hodnotenie patientskych záznamov. Toto hodnotenie bolo vykonané v 315 patientskych zdravotníckych záznamoch. Jediným zaručujúcim kritériom bol vek nad 50 rokov, KP ako primárna diagnóza a kompletný lekársky záznam pre sledovanú epizódu ochorenia. Lekárske záznamy pacientov boli rozdelené do dvoch skupín, ambulantní a hospitalizovaní pacienti na základe toho, či došlo k hospitalizácii v priebehu sledovanej epizódy ochorenia. Získané údaje mohli byť ďalej použité na zistenie etiológie a frekvencie hospitalizácie.

Incidencia a letalita

Národné údaje o hospitalizovaných pacientoch s diagnózou KP rôznej etiológie boli získané z údajov NCZI za roky 2005 – 2009.

Incidencia ambulantných pacientov s KP bola odhadnutá na základe pozorovaneého a vekovo špecifického pomeru medzi ambulantnými a hospitalizovanými pacientmi v závislosti od veku získaného z retrospektívnej analýzy patientskych záznamov.

Pre odhad incidence pneumokokovej KP boli údaje o incidencii všetkých prípadov KP bez ohľadu na etiológiu u pacientov ambulantných aj hospitalizovaných multiplikované frakciou špecifickej KP spôsobenej S. pneumoniae vo výške 29,9 % tak, ako uvádza aktuálna štúdia z Nemecka.

Náklady

Systém úhrad na Slovensku pozostáva z bodovacieho systému, kde každé zdravotnícke zariadenie dojednáva hodnotu bodu so zdravotnou poisťovňou. Použitím údajov zo vzájomných dohôd uverejnených Všeobecnou zdravotnou poisťovňou, ktorá má najväčší podiel na trhu, bola stanovená priemerná cena za bod 0,02 eur. Táto cena bola použitá pri výpočtoch nákladov za jednotlivé výkony u všetkých hospitalizovaných aj ambulantných pacientov v retrospektívnom hodnotení. Ďalej boli pripočítané náklady za všetky zaznamenané lieky – použitím zoznamu kategorizovaných liekov. U hospitalizovaných pacientov boli okrem vyššie uvedených nákladov pripočítané aj hodnoty fixných úhrad za jednorazovú hospitalizáciu. Z týchto údajov bola vypočítaná priemerná úhrada 863 eur za hospitalizáciu z príčiny KP.

Invazívne pneumokokové ochorenia

Incidencia a letalita

Údaje o počtoch prípadov a úmrtí, týkajúce sa invazívnych pneumokokových ochorení, boli získané špecificky pre pneumokokovú meningitídu a bakteriémiu/



životy vyhasnú každú minútu v dôsledku pneumokokového ochorenia celosvetovo¹

Pneumokokovému ochoreniu sa dá predísť¹



Prevenar 13^{*}

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13-valentná, adsorbovaná)

Indikácia:

Aktívna imunizácia ako prevencia **invazívnych ochorení** spôsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospelých vo veku 50 rokov a starších.²

Prevenar 13 je **jediná** pneumokoková vakcína s využitím **konjugovanej technológie** pre dospelých vo veku nad 50 rokov^{2,3}

- konjugovaná technológia vyvoláva imunitnú odpoveď závislú od T-lymfocytov^{2,4}
- odpoveď závislá od T-lymfocytov vyvoláva imunitnú pamäť⁴

1 samostatná dávka



Literatúra: 1. World Health Organization (WHO) 2004 Global Immunization Data. 2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Prevenar 13, Pfizer 2012. 3. Synflorix SPC, EMA 2013. 4. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. Nat Rev Immunol. 2009;9:213-220.

Skrátená informácia o lieku Prevenar 13 injekčná suspenzia. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13-valentná, adsorbovaná). Každá 0,5 ml dávka obsahuje: pneumokokový polysacharid sérotyp 1* (2,2 µg), 3* (2,2 µg), 4* (2,2 µg), 5* (2,2 µg), 6A* (2,2 µg), 6B* (4,4 µg), 7F* (2,2 µg), 9V* (2,2 µg), 14* (2,2 µg), 18C* (2,2 µg), 19A* (2,2 µg), 19F* (2,2 µg), 23F* (2,2 µg). *Konjugovaný s CRM₁₉₇, nosičovým proteínom a adsorbovaný na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hliníka). **Indikácie:** Aktívna imunizácia ako prevencia invazívnych ochorení, pneumónie a akútneho otitis media spôsobených *Streptococcus pneumoniae* u dojíčiat a detí vo veku od 6 týždňov do 17 rokov. Aktívna imunizácia ako prevencia invazívnych ochorení spôsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospelých vo veku 50 rokov a starších. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Vakcinačné schémy pre Prevenar 13 majú byť založené na oficiálnych odporúčaníach. **Dojčatá a deti vo veku od 6 týždňov do 17 rokov:** Odporúča sa, aby deti, ktoré dostanú prvú dávku Prevenaru 13, dokončili celý očkovací program s Prevenarom 13. **Dojčatá vo veku 6 týždňov - 6 mesiacov:** **Trojdávková základná schéma:** Odporúčaná imunizačná schéma obsahuje štyri dávky, každú po 0,5 ml. Základné dávkovanie pre dojčatá obsahuje tri dávky, prvá dávka sa obvyčajne podáva v 2. mesiaci veku s intervalom minimálne 1 mesiac medzi dávkami. Prvá dávka môže byť podaná už v 6. týždni veku. Štvrtá (posilňovacia) dávka sa odporúča medzi 11. a 15. mesiacom veku. **Dvojdávková základná schéma:** V prípade, že sa Prevenar 13 podáva ako súčasť bežného očkovacieho programu dojíčiat, schéma môže pozostávať z troch dávok, každá po 0,5 ml. Prvá dávka sa má podať od veku 2 mesiacov, druhá o 2 mesiace neskôr. Tretia (posilňovacia) dávka sa odporúča medzi 11. a 15. mesiacom veku. **Neočkované dojčatá a deti vo veku ≥7 mesiacov:** **Dojčatá vo veku 7 - 11 mesiacov:** Dve dávky, každá po 0,5 ml, s intervalom najmenej 1 mesiac medzi jednotlivými dávkami. Tretia dávka je odporúčaná v druhom roku života. **Deti vo veku 12 - 23 mesiacov:** Dve dávky, každá po 0,5 ml, s intervalom najmenej 2 mesiace medzi jednotlivými dávkami. **Deti vo veku 2 - 17 rokov:** Jedna 0,5 ml dávka. **Dospelí vo veku 50 rokov a starší:** Jedna 0,5 ml dávka. Potreba preočkovania ďalšou dávkou Prevenaru 13 nebola stanovená. Ak sa považuje za vhodné podanie 23-valentnej polysacharidovej vakcíny, bez ohľadu na predchádzajúci stav očkovania proti pneumokokom, ako prvý sa má podať Prevenar 13. Vakcína sa má podať intramuskulárnou injekciou. U dojíčiat je preferovaným miestom anterolaterálna oblasť stehna (m. vastus lateralis) alebo deltový sval homej končatiny u detí a dospelých. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok alebo na difterický toxoid. Ako u všetkých vakcín, podanie Prevenaru 13 sa má u osôb trpiacich akútnym ťažkým horúčkovitým ochorením odložiť na neskôr. Avšak výskyt nezávažnej infekcie, akou je nádcha, nemá byť dôvodom na odklad očkovania. **Špeciálne upozornenia:** Prevenar 13 sa nesmie podávať intravaskulárne. Táto vakcína sa nemá podávať ako intramuskulárna injekcia osobám s trombocytopéniou alebo inou poruchou koagulácie krvi, u ktorých je kontraindikované intramuskulárne injekčné podanie, ale môže sa podať subkutánne, ak potenciálny prospech jednoznačne prevyšuje riziká. **Nežiaduce účinky:** Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u detí vo veku 6 týždňov až 5 rokov patrili pyrexia, erytém v mieste vpichu alebo zdureníe/opuch, podráždenosť, znížená chuť do jedla, ospalosť, nekalitý spánok, u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov patrili znížená chuť do jedla, poráždenosť, erytém v mieste očkovania, zdureníe/opuch alebo bolesť, ospalosť, nekalitý spánok, citlivosť v mieste očkovania (vrátane zhoršenia pohyblivosti) a u dospelých znížená chuť do jedla, bolesti hlavy, hnačka, vyrážka, zimnica, únava, erytém, zatvrdnutie/opuch a bolesť/citlivosť v mieste vpichu, obmedzenie pohybu v ramene, artralgie, myalgie. **Interakcie:** Prevenar 13 môže byť podaný súčasne s inými vakcínami podľa odporúčených očkovacích schém. Prevenar 13 sa môže podávať súčasne so sezónnou trivalentnou inaktivovanou vakcínou proti chrípke (TIV). Odlišné injekčné vakcíny sa majú vždy podať na rôzne miesta. **Predávkovanie:** Nie je pravdepodobné, nakoľko je k dispozícii v naplnených injekčných striekačkách. **Gravidita a laktácia:** Nie sú dostupné údaje o používaní Prevenaru 13 u gravidných žien. Nie je známe, či sa Prevenar 13 vylučuje do materského mlieka. **Uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke. Prevenar 13 je stabilný štyri dni pri teplote do 25°C. Na konci tejto doby sa musí Prevenar 13 použiť alebo zlikvidovať. Tieto údaje sú určené ako pomôcka pre zdravotníckych pracovníkov v prípade dočasných teplotných zmien. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum revízie textu:** 20. december 2012. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ, Veľká Británia **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL, o.z., tel.: +421 2 3355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného EMA 20.12.2012.**



PFIZER Luxembourg SARL, o.z.
Príbinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: 02/3355 5500, fax: 02/3355 5499, www.pfizer.sk

www.pneumokok.sk



sepsu z NCZI, UVZ SR a zo ŠUSR za roky 2005 – 2010 pre požadované vekové skupiny. Incidencia bola následne prepočítaná na populáciu v daných vekových skupinách.

Náklady

Vzhľadom k tomu, že v súčasnosti nie sú na Slovensku dostupné dostatočné údaje týkajúce sa analýzy nákladov na meningitídy a bakteriémie/sepsy u dospelých pacientov, uvádzame v tomto článku výsledky šetrenia nákladov na liečbu sepsy (bez ohľadu na patogén) na Slovensku vykonaného na pracovisku Kliniky infektológie a cestovnej medicíny, Univerzitetnej Nemocnice v Martine v roku 2011. Táto analýza bola spracovaná u 15 hospitalizovaných pacientov s priemerným vekom 65,2 ($\pm 8,7$). Do kalkulácie nákladov boli zahrnuté náklady na pomocné a laboratórne vyšetrovacie metódy. Hodnotili sa aj náklady na podávané lieky a priemerná dĺžka hospitalizácie.

Vzhľadom k tomu, že každá nemocnica má svoju vlastnú zmluvu so zdravotnou poisťovňou s cenou za konkrétnu diagnózu a táto cena je predmetom obchodného tajomstva, bol ako náklad za hospitalizáciu použitý údaj na úrovni 863 eur z predchádzajúceho výpočtu (v tejto čiastke sú už zahrnuté aj náklady na podávané lieky, pretože sa samostatne poisťovňam nevykazujú).

VÝSLEDKY

V komunite získaná pneumónia

Špecifické údaje o pneumokokovej KP nie sú na Slovensku k dispozícii, bolo tak nutné počítať s údajmi o celkovom výskyte všetkých KP, a následne odhadnúť zastúpenie ochorení s etiológiou *S. pneumoniae* na tomto počte. Celkový počet zaznamenaných hospitalizácií u všetkých KP bez ohľadu na patologické agens u dospelých starších 50 rokov v roku 2009 bol na Slovensku 9 260, čo zodpovedá celkovej incidencii 518 prípadov na 100 000 obyvateľov starších ako 50 rokov. Incidencia KP u ambulantných aj hospitalizovaných pacientov spôsobená *S. pneumoniae* bola stanovená vynásobením počtu všetkých prípadov KP predpokladaným zastúpením *S. pneumoniae* 29,9 %. Celkovo je incidencia hospitalizácií z dôvodu KP spôsobenej *S. pneumoniae* na 100 000 obyvateľov starších ako 50 rokov vo výške 155. V skupine všetkých pacientov z retrospektívnej analýzy patientskych záznamov bolo hospitalizovaných 47 % (N=147) s narastajúcou tendenciou vo vyššom veku a maximom vo vekovej skupine nad 85 rokov (72,41%). Incidencia ambulantne liečenej KP podľa predpokladanej miery hospitalizácie bola stanovená na 587 všetkých prípadov a 176 prípadov s etiológiou *S. pneumoniae* na 100 000 obyvateľov starších ako 50 rokov.

Letalita v jednotlivých vekových skupinách dosahovala celkovo hodnoty 0,14 u všetkých pacientov starších ako 50 rokov a maximum 0,44 u skupiny pacientov starších ako 85 rokov. Predpokladá sa, že všetky úmrtia v dôsledku KP sú v rámci hospitalizácie.

Metódou microcostingu boli vyčíslené len priame medicínske náklady na KP v priemernej výške 1 026 eur u hospitalizovanej KP a 62 eur u ambulantnej KP. Predpokladáme, že KP spôsobené *S. pneumoniae* majú porovnateľné náklady.

Invazívne pneumokokové ochorenia

Celková incidencia na 100 000 pacientov starších ako 50 rokov bola pre pneumokokovú bakteriémiu a sepsu 1,2 a pre pneumokokovú meningitídu 0,49. Je zjavný ostrý exponenciálny vzostup incidencie s rastúcim vekom. V porovnaní s vekovou skupinou 50 – 64 rokov bola incidencia bakteriémie/sepsy 2,8-krát vyššia v skupine 65 – 74 rokov, 4,2-krát vyššia v skupine 75 – 84 rokov a 1,7-krát vyššia v skupine pacientov nad 85 rokov. Najvyššia incidencia bakteriémie/sepsy na 100 000 pacientov bola 2,75 vo vekovej skupine 75 – 84 rokov. Je zjavné, že incidencia rastie s vekom, avšak absolútne počty s vekom klesajú rovnako, ako klesá veľkosť populácie v danej skupine.

Celková záťaž pneumokokových ochorení

Vo vyššie uvedených formách pneumokokového ochorenia bolo možné stanoviť celkový počet prípadov všetkých pneumokokových ochorení na Slovensku za rok vo výške 5 935 a ďalej taktiež celkovo 400 úmrtí a priame medicínske náklady vo

výške 3 069 723 eur za rok. Náklady vyčíslené na jedného priemerného obyvateľa Slovenska staršieho ako 50 rokov tak dosahujú 1,72 eur za rok, pričom miera úmrtnosti na 100 000 obyvateľov v tejto vekovej skupine v dôsledku pneumokokových ochorení je 22.

Diskusia

Všeobecne možno konštatovať, že starší dospelí predstavujú podstatnú časť populácie v krajinách centrálnej Európy, a že pneumokokové ochorenia majú významný dopad práve na túto skupinu¹¹. V tejto skupine teda pneumokokové ochorenia predstavujú signifikantný ekonomický faktor na zdravotný rozpočet, pričom tento dopad exponenciálne stúpa s rastúcim vekom pacientov. S predpokladaným nárastom staršej populácie je tiež možné predpokladať zvýšený dopad pneumónií na zdravotný systém.

Podľa nových odporúčaní pre KP z roku 2009 je podiel *S. pneumoniae* na tomto ochorení až 36 %. V nemeckej štúdii vychádzajúcej z údajov z projektu CAP-NETZ bol *S. pneumoniae* ako predominantný patogén identifikovaný u 29,9 % pacientov s diagnózou KP. Vo viac ako polovici týchto pacientov bola metódou identifikácie patogénu metóda detekcie pneumokokového antigénu v moči¹⁰. Všeobecne sa predpokladá, že nižšia odolnosť *S. pneumoniae* počas analytickej procedúry a časové posunutie analýzy môžu byť zodpovedné za nízku detekciu¹³. V krajinách, v ktorých neexistuje povinné hlásenie všetkých prípadov KP, je všeobecne náročné stanoviť incidenciu ambulantných pacientov s diagnózou KP bez toho, aby bola vykonaná dôkladná prospektívna štúdia s prísne vymedzenou definíciou ochorenia.

Hospitalizácia reprezentuje viac ako 90 % priamych nákladov na liečbu pacientov s KP. Na pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí tvoria 39 % populácie, pripadá 73 % nákladov. Náklady na jeden prípad zostávajú relatívne stabilné v oboch skupinách hospitalizovaných aj ambulantných pacientov a diagnózou KP naprieč všetkými vekovými skupinami.

Pneumokokové ochorenia u osôb vo veku nad 50 rokov spôsobujú priame náklady presahujúce 3 milióny eur a majú na svedomí najmenej 400 životov každých rok na Slovensku. Nepriame náklady v dôsledku pracovnej neschopnosti predovšetkým vo veku do 65 rokov sú určite taktiež nezanedbateľné a podľa nášho odhadu presahujú jeden milión eur ročne pri zohľadnení konzervatívnej dĺžky ochorenia, percenta pracujúcich v tejto populácii a výške priemernej mzdy na Slovensku. Pneumokokové ochorenia starších osôb tak tvoria diagnosticky dobre vymedzenú skupinu ochorení. Zabránenie týchto ochorení predstavuje vysoký potenciál úspor ako aj významný klinický benefit pre pacientov.

Pneumokokovým ochoreniam sa však dá vo väčšine prípadov predchádzať, a to účinným očkovaním. Od apríla 2012 je k dispozícii pneumokoková 13-valentná konjugovaná vakcína, priradovaná k novej, vylepšenej generácii vakcín, ktoré na rozdiel od polysacharidových vakcín dokážu vytvárať imunologickú pamäť a indukovať imunitnú odpoveď.

ZÁVER

Výskyt závažných pneumokokových ochorení stúpa u ľudí nad 50 rokov, pričom po 60. roku života je tento trend ešte výraznejší. Práve preto treba týchto ľudí zaočkovať konjugovanou vakcínou bez ohľadu na to, či už boli, alebo neboli v minulosti očkovaní polysacharidovou vakcínou. Popri iných závažných pneumokokových ochoreniach práve bakteriálny zápal pľúc predstavuje pre starších ľudí vysoké riziko úmrtnosti. Náchylní na pneumokokové ochorenia sú aj ľudia s oslabenou imunitou, a to bez ohľadu na ich vek. Ide napríklad o ľudí s chronickým ochorením srdca, pečene alebo obličiek, ale ide aj o pacientov, ktorí dostávajú liečbu potláčajúcu funkciu imunitného systému. Dospelí s oslabeným imunitným systémom a sprievodnými zdravotnými ťažkosťami sú práve tou rizikovou skupinou, ktorá pneumokokovým infekciám môže podľahnúť. Pneumónia s bakteriémiou predstavuje vyše 80 % závažných pneumokokových ochorení u dospelých.

LITERATÚRA U AUTOROV

Kašeľ je obranný reflex zabezpečujúci priechodnosť dýchacích ciest. Vzniká podráždením citlivých oblastí hrtana, priedušnice, veľkých priedušiek a pohrudnice. Vzácnnejšie ho môže vyvolať podráždenie vonkajšieho zvukovodu. Kašeľ je do istej miery ovplyvniteľný vôľou. Aj keď ide o obranný reflex, dlhodobý kašeľ poškodzuje epitel dýchacích ciest, často zhoršuje krvný obeh, narúša spánok a v pooperačnom období zhoršuje proces hojenia rán.

Liečba kašľa je najčastejšie symptomatická a spočíva v podávaní antitusík alebo expektorancií. Napriek tomu treba zdôrazniť potrebu stanovenia vyvolávajúcej príčiny kašľa a snahu zamerať svoje liečebné úsilie konkrétnym smerom – antibiotiká/chemoterapeutiká, kortikosteroidy, antihistaminiká a pod. Keďže kašeľ môže byť vyvolaný i bolesťou hrdla, resp. často spolu koincidujú, využívajú sa takisto krčné prípravky – lokálne antiflogistiká, anestetiká alebo antiseptiká. Svoje miesto tu majú i bylinkové čaje, najmä s obsahom slizových látok alebo soľné roztoky (roztoky morskej vody a pod.) užívané ako kloktadlá, prípadne per os najčastejšie ako magistraliter (obsah KI, NH₄Cl, NaI a i.) pôsobiace ako sekréto-motoriká; prípadne aj rastlinné drogy (ibiš, podbeľ, skorocel, slez a i.). Inhalácie môžu napomôcť napr. píniový olej, olej eukalyptu a pod. Inhalovať sa môžu i aerosóly alkalických solí alebo Vincentky a pod. V neposlednom rade nemožno zabudnúť ani na dôležitosť príjmu dostatočného množstva tekutín. Samostatnú kapitolu predstavuje liečba kašľa u chorých s cystickou fibrózou (CF). Tu hrajú významnú úlohu antibiotiká/chemoterapeutiká na zvládanie exacerbácií, dlhodobo sa však uplatňujú mukolytiká na čele s N-acetylcysteínom alebo napr. mesnou. Dnes je rozšírené podávanie humánnej rekombinantnej deoxyribonukleázy (dornáza-alfa), ktorá hydrolyzuje deoxyribonukleovú kyselinu (DNA) pochádzajúcu z odumretých buniek (najmä leukocytov), ktoré sú prítomné v spúte. Súčasne znižuje viskozitu a podporuje mukociliárny klírens. Predpokladá sa totiž, že práve táto DNA podporuje abnormálne viskoelastické vlastnosti hlienu. Pravidelná denná aplikácia výrazne obmedzuje pokles pľúcnych funkcií a znižuje výskyt exacerbácií infekciou, a teda i spotrebu antibiotickej liečby. Spomína sa tiež vplyv alfa-dornázy na nižšiu migráciu neutrofilov, čím tak nepriamo prispieva k zmierneniu prejavov zápalu. Aktuálne sa robí klinický výskum na úrovni štúdií testujúcich účinnosť vakcín namierených proti pseudomonádovým infekciám. Liečba CF okrem iného zahŕňa hypertonicke roztoky, denufosol, anti-proteázy alebo génovú terapiu spočívajúcu v dopravení defektného CTFR génu do pľúcneho tkaniva (stále nízka účinnosť) a pod.

V zásade sa v liečbe kašľa orientujeme najčastejšie podľa jeho kvality, t.j. ak je vlhký (volíme expektoranciá/mukolytiká) alebo naopak, suchý a dráždivý (volíme antitusiká).

Mnohé antitusiká i expektoranciá/mukolytiká sa často využívajú pre-

dovšetkým vo voľne predajných liečivých prípravkoch spoločne v kombinácii s analgetikami/antipyretikami určenými predovšetkým na liečbu prechladnutia. Na slovenskom a českom trhu sú prítomné tiež fixné kombinácie antitusiká s expektoranciom (butamirát + guaifenezín, prípadne kodeín a rastlinné výťažky). Aj tak však platí, že antitusika nie je vhodné podávať súčasne s expektoranciami. Obvyklé expektorračné dávky guaifenezínu u dospelých sú 200–400 mg, kým v uvedenej kombinácii je len 100 mg. Napriek tomu i pri guaifenezíne sa opisuje jeho antitusický účinok, ale zvyčajne až od dávky 400 mg. Súčasne žiaľ nemožno odvodzovať ani facilitujúci vplyv guaifenezínu na absorpciu butamirátu, podobne ako napr. opísané zvýšenie absorpcie paracetamolu alebo nimesulidu, o čom svedčia závery štúdie, v rámci ktorých sa podával guaifenezín spoločne s dextrometorfánom.

V niektorých krajinách je u osôb v terminálnom štádiu trpiacich silným kašľom možno podať aj silné opioidy, ako je napr. metadón alebo morfín.

K najčastejšie využívaným mukolytikám patrí jednoznačne ambroxol. Svojou štruktúrou je odvodený od vasicínu, čo je prirodzene sa vyskytujúca látka v indickej rastline označovanej ako *Adhatoda vasica*, ktorá sa pre svoje účinky často využíva už stáročia v rámci tradičnej ayurvédскеj medicíny. Je aktívnym N-desmethyl metabolitom bromhexínu, ktorý bol do klinickej praxe zavedený už v polovici 60. rokov. V respiračnom trakte podporuje sekréciu hlienu, zvyšuje tvorbu pľúcneho surfaktantu a stimuluje činnosť riasiniek, čo vedie k zlepšeniu slizničného transportu (mukociliárny klírens) a v konečnom dôsledku uľahčuje vykašliavanie. Takisto podporuje penetráciu antibiotík do pľúcneho tkaniva a zúčastňuje sa na znižovaní bronchiálnej hyperaktivity. Zvyšuje tiež sekréciu IgA do bronchiálneho sekrétu, pôsobí antioxidantne a recentne, má aj lokálne znecitlivejúci účinok. Analogické účinky sa týkajú aj ostatných zástupcov – karbocysteín, mesna, erdosteín, guaifenezín a i. Nie menej účinný je i N-acetylcysteín depolymeračne pôsobiaci na mukopolysacharidy a molekuly DNA, čím významne znižuje viskozitu bronchiálneho hlienu a napomáha jeho uvoľneniu a vykašliavaniu pri súčasnom tlmení dráždivého kašľa. Pre zaujímavosť pripomeňme, že jeho molekula slúži aj ako donátor sulfhydrolových skupín, čo sa okrem iného využíva pri





intoxikácii nielen paracetamolom, ale aj halogénovými uhľovodíkmi alebo niektorými hubami, avšak v takých prípadoch sa podáva parenterálne a v násobne vyšších dávkach. Popri indikácii bežného kašľa sa často indikuje pri chronických ochoreniach dolných dýchacích ciest, na čele s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). Ako poznámku pod čiarou uvedme, že N-acetylcystein nachádza svoje uplatnenie aj v psychiatrii, hoci prakticky len vo výživových doplnkoch. Z experimentálnych aj klinických prác vyplývajú nielen jeho antioxidantné vlastnosti, ale aj imunomodulačné účinky, neuroprotektívne a priaznivé pôsobenie na kognitívne funkcie vrátane ovplyvnenia pamäti.

Metaanalýzou 26 štúdií (N = 7 335) hodnotiacich význam mukolytík podávaných počas najmenej 2 mesiacov chorým s chronickou bronchitídou alebo chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou sa zistilo 20 % pokles výskytu exacerbácií na každého liečeného pacienta, s čím súvisel aj nižší počet dní strávených v pracovnej neschopnosti. Nižší účinok sa zaznamenal u osôb súčasne užívajúcich kortikosteroidy. Autori štúdie preto na záver zvažujú možné odporúčanie užívania počas zimných mesiacov¹. Skôr pre zaujímavosť uvedme, že v ďalšej metaanalýze, zameranej výhradne na zhodnotenie významu ambroxolu v prevencii respiratory distress syndrómu (RDS) u predčasne narodených detí (n=823) sa zistilo, že jeho užívanie významne znižuje incidenciu RDS (OR = 0,24; 95 % CI: 0,15–0,64; p < 0,01), bronchopulmonálnej dysplázie (OR = 0,41; 95 % CI: 0,23–0,75; p < 0,01), vnútrokomorového krvácania (OR = 0,39; 95 % CI: 0,24–0,64; p < 0,01), ductus arteriosus patens (OR = 0,33; 95 % CI: 0,17–0,67; p < 0,01) a infekcie pľúc (OR = 0,24; 95 % CI: 0,14–0,38; p < 0,01). Uvedme, že aj v tejto analýze sa použil softvér využívaný na analýzy v Cochrane Library^{2,3}.

Medzi antitusikami okrem známeho kodeínu figuruje butamirát, u ktorého prevláda centrálny účinok. Navyše má nešpecifický anticholínergný a bronchospazmolytický účinok, ktorý zlepšuje respiračné funkcie. Kodeín je derivát morfinu a okrem antitusického účinku pôsobí aj analgeticky a obstipačne. Dextrometorfán sa zaraďuje medzi antitusiká kodeínového typu, jednako jeho analgetický a protihnačkový účinok je minimálny, rovnako ako výskyt nežiaducich účinkov. Pôsobí taktiež ako antagonist NMDA receptorov. Dropropizín, resp. jeho L-izomér levodropropizín, pôsobí skôr na periférii, kde blokuje senzitivne perцепčné miesta v laryngotracheálnej oblasti, čím znižuje ich dráždivosť a tlmí kašeľ. Pri-

datný antihistamínový účinok navyše tlmí kašeľ alergického pôvodu. Tieto látky netlmia dychové centrum a v porovnaní s kodeínovými derivátmi nehrozí ani riziko rozvoja závislosti.

Látky potlačajúce kašeľ majú aj svoje kontraindikácie. Popri známej precitlivosti na ktorúkoľvek obsiahnutú látku prípravku sú však napr. antitusiká absolútne kontraindikované pri ochoreniach spojených s bronchiálnou hypersekreciou alebo nerušením mukociliárneho aparátu (Kartagenerov syndróm, ciliárna dyskinéza). Dextrometorfán i kodeín sú kontraindikované u chorých s astmou alebo u osôb súčasne liečených inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) a samotný dextrometorfán pri zlyhaní pečene. Kodeín je výslovne kontraindikovaný okrem iného pri hnačke ako priamom dôsledku intoxikácie. Levodropropizín i dropropizín sú kontraindikované pri ťažkom poškodení pečene. Pri oboch látkach je potrebná aj zvýšená opatrnosť u chorých s insuficienciou obličiek.

Guafenezín je vzhľadom na centrálné myorelaxačné účinky navyše kontraindikovaný pri myastenii gravis. V prípravkoch s brečtanom treba pamätať na možné riziko skríženej alergickej reakcie s príbuznými rastlinami. Karbocystein je okrem toho kontraindikovaný pri gastrointestinálnej ulcerácii (to isté platí aj pri ostatných mukolytikách) z dôvodu navodenia zhoršenej tvorby protektívne pôsobiaceho hlienu a opatrne by sa mal podávať chorým s astmou bronchiale.

LITERATÚRA

1. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2006; 3: CD001287.
2. hang ZQ, Huang XM, Lu H. [Ambroxol for the prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants: a meta analysis]. *Zhongguo Dang.Dai Er.Ke.Za Zhi.* 2010; 12: 858-863.
3. Zhang ZQ, Wu QQ, Huang XM, Lu H. Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Perinatol.* 2013; 30: 529-536.

Solmucol®

N-acetylcystein

ÚČINNOSŤ, BEZPEČNOSŤ, VÝHODNÁ CENA

KAŠEĽ?
ZAHLIENENÉ
STAVY?



- VHODNÝ PRE DETI AJ DOSPELÝCH
- VHODNÝ AJ PRE DIABETIKOV
- VHODNÝ PRE FAJČIAROV, ALERGIKOV AJ CHRONICKÝCH PACIENTOV
- EXPEKTORAČNÝ ÚČINOK
- PROTIZÁPALOVÝ ÚČINOK
- ANTIOXIDAČNÝ ÚČINOK
- ANTIBAKTERIÁLNY ÚČINOK
- IMUNOMODULAČNÝ ÚČINOK

1. Martínez-Losa M., Cortijo J. et al.: Modulatory effects of N-acetyl-L-cysteine on human eosinophil apoptosis. Eur Respir J 2007; 30:436-442.
2. Fourtillan J.B. et al.: Influence of N-acetylcysteine on amoxicillin diffusion in lung and bronchial tissues. J Pharm Clin 1989; 9: 37-39.
3. Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S, Eliasson V, Andersson BA. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus

4. Victor VM, De La Fuente M. N-acetylcysteine improves in vitro the function of macrophages from mice with endotoxin-induced oxidative stress. Free Radic Res. 2002 Jan;36(1):33-45.
5. Dekhuijzen, P.: Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2004; 23: 629-636.

SKRÁTENÝ SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ:

Solmucol® 100 mg, Solmucol® 200 mg, Solmucol® 600 mg, Solmucol® 90, Solmucol® 180, Solmucol® pastilky 100 mg

LIEČIVO: Solmucol gra: N-acetylcysteinum 100 mg / 200 mg / 600 mg v jednom vrecku, Solmucol sir: N-acetylcysteinum 200 mg v 10 ml sirupu, Solmucol loz: N-acetylcysteinum 100 mg v 1 pastilke tvrdej. **INDIKÁCIE:** Všetky druhy ochorení dýchacích ciest sprevádzaných zvýšenou tvorbou hustého a väzkého hlienu, ktorý sa nedostatočne vykašľáva, ako: akútna a chronická bronchitída, bronchiálna astma, sinusitída, laryngitída, tracheitída a chrípka. Mukoviscidóza (ako doplnková liečba). **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA:** Obvyklé dávkovanie: Solmucol gra: Deti od 1 do 2 rokov: 3x denne 50 mg N-acetylcysteínu, t. j. 3x denne ½ vrecka granulátu 100 mg. Deti od 2 do 12 rokov: 3x denne 100 mg N-acetylcysteínu, t. j. 3x denne 1 vrecko granulátu 100 mg. Dospelí a deti nad 12 rokov: 600 mg N-acetylcysteínu denne. Táto denná dávka môže byť rozdelená na 3 dávky denne alebo ako 1 podanie (vhodné večer), t. j. 3x denne 1 vrecko granulátu 200 mg, alebo 1x denne 1 vrecko granulátu 600 mg. Solmucol sir: Deti do 2 rokov 3 krát denne 2,5 ml sirupu. Deti od 2 do 6 rokov 3-krát denne 5 ml sirupu. Dospelí a deti od 6 rokov 3 krát denne 10 ml sirupu. Solmucol loz: Deti od 2 do 12 rokov: 3x denne 1 pastilku tvrdú. Dospelí a deti nad 12 rokov: 600 mg N-acetylcysteínu denne. Táto denná dávka môže byť rozdelená na 3 dávky denne alebo ako 1 podanie (vhodné večer), t. j. 3x denne 2 pastilky tvrdé. Dlhodobá liečba chronickej bronchitídy: 400 mg N-acetylcysteínu denne rozdelené na 2 dávky. Liečba by mala byť obmedzená na maximálne 3-6 mesiacov. Mukoviscidóza: Deti do 2 rokov: 3x denne 50 mg N-acetylcysteínu, deti od 2 do 6 rokov: 3x denne 100 mg N-acetylcysteínu, dospelí a deti nad 6 rokov: 600 mg N-acetylcysteínu denne. Táto dávka môže byť rozdelená na 3 dávky, alebo môže byť podaná ako jednorazová dávka (najlepšie večer). **KONTRAINDIKÁCIE:** Precitlivosť na N-acetylcystein alebo

inú pomocnú látku podľa zloženia. Aktívny peptický vred. Pri intolerancii fruktózy, napr. u pacientov s vrodenným deficitom fruktózy – 1, 6 difosfatázy, nie sú z dôvodu prítomnosti sorbitolu pastilky tvrdé odporúčané. **LIEKOVÉ A INÉ INTERAKCIE:** Pri súčasnom podávaní N-acetylcysteínu sa pri určitých indikáciách môže zvýšiť tkanivová koncentrácia amoxicilínu. Vzhľadom na voľnú SH skupinu môže N-acetylcystein rôzne chemicky interferovať s penicilínmi, tetracyklínmi, cefalosporínmi, aminoglykozidmi, makrolidmi a amfotericínom B, ak sú tieto podávané v tom istom roztoku. Pri súčasnom podaní lieku Solmucol® s perorálnymi formami hore uvedených antibiotík sa odporúča dodržať časový odstup v rozsahu minimálne 2 hodín. Je potrebné sa vyhýbať súčasnému podávaniu centrálne pôsobiaceho antitusika. **NEŽIADUCE ÚČINKY:** Solmucol® sa všeobecne dobre znáša. Ojedinele sa môžu vyskytnúť žalúdočné ťažkosti, bolesť hlavy, závrat, žihľavka; zvýšená teplota a hučanie v ušiach, u astmatikov bronchospasmus. Okrem prerušenia podávania sa zvlášťne opatrenia nevyžadujú. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: IBSA Slovakia s.r.o., Šancová 72, 811 05 Bratislava, Slovakia. **DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU:** február 2009. **VÝDAJ LIEKOV:** Výdaj liekov Solmucol® 100 mg, Solmucol® 200 mg, Solmucol® 600 mg, Solmucol® 90, Solmucol® 180 a Solmucol® pastilky 100 mg nie je viazaný na lekárske predpis. Výdaj liekov Solmucol® 100 mg, Solmucol® 200 mg a Solmucol® 180 je v prípade cystickej fibrózy, bronchiektázií, abscesu pľúc a CHOCHP viazaný na lekárske predpis s úhradou z verejného zdravotného poistenia. **INFORMÁCIE PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV:** Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností, ktorý vám radi poskytneme na uvedených kontaktoch.

Výrobca: IBSA Institut Biochimique SA, Lugano, Švajčiarsko,

Zastúpenie pre SR: IBSA Slovakia, s. r. o., Mýtna 42, 811 05 Bratislava, Tel.: 02/5252 0978, Fax: 02/5262 0979, E-mail: ibsa@ibsa.sk, www.ibsa.sk



LAMOTRIGÍN V DELITEĽNÝCH TABLETÁCH (PLEXXO): ÚČINNÉ A BEZPEČNÉ ANTIEPILEPTIKUM

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakológie 2. a 3. LF UK

Epilepsia je chronické ochorenie mozgu, ktoré po celom svete postihuje okolo 50 miliónov obyvateľov oboch pohlaví všetkých etníc a vekových skupín. Asi 80 % rozpoznaných prípadov je diagnostikovaných v ekonomicky vyspelých krajinách, a možno preto predpokladať, že celková prevalencia bude ešte o niečo vyššia. Všeobecne sa uvádza, že niektorou z foriem epilepsie je postihnuté asi 1 % populácie.

Liečba je väčšinou nešpecifická a je založená na niektorom z troch nasledujúcich princípov, ktoré sa môžu pri jednom antiepileptiku vzájomne kombinovať. Ide o moduláciu iontových kanálov, inhibíciu excitčných neurotransmiterov alebo naopak, stimuláciu inhibičných neurotransmiterov. Aj keď je liečba dostupnými antiepileptikami pomerne vysoko účinná, problémom je nedostatočné preliečenie chorých, na jednej strane, na druhej strane potom žiaľ nedostatočná miera spolupráce zo strany pacienta, v dôsledku čoho vzrastá pravdepodobnosť opakovania záchvatov.

INDIKÁCIE

Lamotrigín sa zaraďuje medzi tzv. nové antiepileptiká, tzn., že je relatívne veľmi bezpečné a jeho užívanie nesprievádzajú také časté liekové interakcie, ako je to pri starších antiepileptikách. Pri jeho užívaní nie je potrebné sledovať jeho plazmatické hladiny.

Lamotrigín (CAS 84057-84-1) je fenyltriazínové antiepileptikum chemicky odlišné od ostatných klinicky bežne využívaných antiepileptík. Primárne sa využíva v liečbe parciálnych a generalizovaných záchvatov a pri Lennox-Gastautovom syndróme, a to v terapii alebo v kombinácii s ostatnými látkami; využíva sa taktiež v liečbe absencií. Okrem toho svoje uplatnenie nachádza aj okrem iného aj v liečbe bipolárnej afektívnej poruchy v prevencii depresívnych epizód.

FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Mechanizmus účinku lamotrigínu spočíva v stabilizácii presynaptickej membrány neurónov v dôsledku navodenej blokady napätím riadených sodíkových, v menšej miere pravdepodobne aj kalciových, kanálov. Priamym dôsledkom je znížené uvoľňovanie excitčných aminokyselín do synaptickej štrbiny, najmä glutamátu a menej i aspartátu. Blokádou sodíkových kanálov sa tak okrem iného veľmi podobá lokálnym anestetikám.

Farmakokinetika lamotrigínu je dostatočne opísaná v mnohých odborných publikáciách¹. V dávkach do 450 mg je lineárna. Všeobecne možno povedať, že po perorálnom podaní sa dobre vstrebáva s takmer 100% biologickou dostupnosťou, pričom miera absorpcie nie je klinicky významne ovplyvnená súčasným príjmom potravy. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje za 1–3 hodiny a na bielikoviny plazmy sa viaže cca z 56 %. Výrazne sa metabolizuje a vylučuje močom vo forme konjugátov s kyselinou glukurónovou. Na cytochróm P450 nepôsobí stimulačne a ani inhibične. Priemerná hodnota biologického polčasu je 33 hodín.

LIEKOVÉ INTERAKCIE

FK interakcie: Biologický polčas lamotrigínu sa môže predĺžiť asi na dvojnásobok pri kombinácii s valproátom, ktorý s ním vzájomne kompetuje na úrovni biodegradčných ciest. Fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a primidón urýchľujú metabolizáciu lamotrigínu. Perorálne kontraceptíva môžu zvyšovať jeho klírens. Lamotrigín výrazne zvyšuje koncentráciu aktívneho metabolitu karbamazepínu.



FD interakcie: U pacientov súčasne liečených karbamazepínom nemožno vylúčiť výskyt CNS nežiaducich účinkov (závrat, ataxia, diplopia, nevoľnosť alebo rozmazané videnie²).

FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI A KLINICKÁ APLIKÁCIA

Pre kontrolu záchvatov je veľmi dôležitá znalosť kinetiky nielen základnej účinnej látky, ale aj konkrétnych prípravkov, pričom platí, že generické prípravky sa môžu registrovať len na základe bioekvivalenčných štúdií dokumentujúcich ich približne porovnateľné plazmatické profily s originálnym prípravkom. V tomto kontexte uvedme dve štúdie uskutočnené na zdravých dobrovoľníkoch sledujúce kinetiku lamotrigínu 100 mg v deliteľných tabletách (Plexxo) a bežných alebo žuvacích tabletiiek (n = 24 osôb v každej štúdii). Zistené hodnoty AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} a C_{max} lamotrigínu s 90% intervalmi spoľahlivosti v porovnaní s bežnou tabletou (obrázok 1) zodpovedali 103 % (99,7–105,7), 103 % (99,6–107,3) a 101 % (95,2–106,6), resp. 100 % (98,0–102,8), 100 % (96,5–102,8) a 102 % (99,1–105,3) v porovnaní so žuvacími tabletkami (obrázok 2). Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy a závraty, pričom ich frekvencia sa medzi jednotlivými ramenami štúdií významne nelíšila³.

Opísaná vyrovnanosť plazmatických profilov daného generického prípravku je pritom veľmi dôležitá pri liekovej zámene. Všeobecne platí, že sa neodporúča meniť akokoľvek liečbu pri stabilizovanom pacientovi, a to ani vtedy, ak uvažujeme o zmene len na úrovni liečivého prípravku, nie účinnej látky (odporúčanie LICE a ďalšie). O to viac sú zaujímavé výsledky nemeckej observačnej, hoci rozsahom nevelkej, pilotnej štúdie opisujúcej porovnateľné plazmatické hladiny lamotrigínu

Plexxo®

lamotrigín



Prídavná liečba alebo monoterapia parciálnych a generalizovaných záchvatov zahŕňajúcich tonicko-klonické záchvaty¹



Kombinovaná liečba parciálnych záchvatov (so sekundárnou generalizáciou aj bez generalizácie)¹



Liečba záchvatov typu Lennox-Gastautovho syndrómu¹



Monoterapia záchvatov typu absence¹



Prevenca depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou poruchou¹

prípravok	lieková forma	veľkosť balenia	
Plexxo® 25 mg		30 tabliet	precízne delenie na polovicu*
Plexxo® 50 mg		30 tabliet	precízne delenie na polovicu*
Plexxo® 100 mg		30 tabliet 100 tabliet	precízne delenie na štvrtiny*

*Plexxo® spĺňa kritériá „European Pharmacopoe“ na správne delenie tabliet

1. Plexxo SPC.

Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku

Názov lieku: Plexxo 25 mg tablety, Plexxo 50 mg tablety, Plexxo 100 mg tablety. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:** Každá 25 mg tableta Plexxo obsahuje 25 mg lamotrigínu. **Pomocná látka:** Každá tableta obsahuje 48,75 mg monohydrátu laktózy. Každá 50 mg tableta Plexxo obsahuje 50 mg lamotrigínu. Pomocná látka: Každá tableta obsahuje 97,5 mg monohydrátu laktózy. Každá 100 mg tableta Plexxo obsahuje 100 mg lamotrigínu. Pomocná látka: Každá tableta obsahuje 195 mg monohydrátu laktózy. **Lieková forma:** 25 mg tablety a 50 mg tablety: Bledožltá, okrúhla, plochá tableta s deliacou ryhou na jednej strane. Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké polovice. 100 mg tablety: Bledožltá, štvorhranná tableta, jeden povrch je vypuklý, druhý povrch je plochý a rozdelený na štvrtiny. Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké štvrtiny. **Terapeutické indikácie:** *Epilepsie:* Dospelí a mladiství vo veku 13 a viac rokov - Prídavná liečba alebo monoterapia parciálnych záchvatov a generalizovaných záchvatov zahŕňajúcich tonicko-klonické záchvaty. Záchvaty súvisiace s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom. Plexxo sa podáva ako prídavná terapia, ale môže byť úvodným antiepileptickým liekom (AE), ktorým sa začne liečba pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme. Deti a mladiství vo veku od 2 do 12 rokov ako prídavná liečba parciálnych záchvatov a generalizovaných záchvatov zahŕňajúcich tonicko-klonické záchvaty a záchvaty súvisiace s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom. Monoterapia záchvatov typu absence. *Bipolárna porucha:* Dospelí vo veku 18 a viac rokov ako prevencia depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou poruchou I. typu, u ktorých sa vyskytujú prevažne depresívne epizódy. Plexxo nie je indikovaný na akútnu liečbu manických alebo depresívnych epizód. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Tablety Plexxo sa dajú rozdeľovať a majú sa prehltnúť s troškou vody. Ak vypočítaná dávka lamotrigínu (napríklad na liečbu detí s epilepsiou alebo pacientov s poruchou funkcie pečene) nezodpovedá celým alebo rozdeleným tabletám, podá sa dávka, ktorá zodpovedá nižšiemu počtu celých alebo rozdelených tabliet. Monoterapia: začať 25 mg/deň (jedenkrát denne) 1. a 2. týždeň, 50 mg/deň (jedenkrát denne) 3. a 4. týždeň, udržiavacia dávka max. 400 mg – 500 mg/deň. Podrobné režimy a kombinovanú terapiu- viď rozšírené SPC produktu na www.desitin.sk **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok. **Nežiaduce účinky:** Boli hlásené nežiaduce kožné reakcie, ktoré sa zvyčajne objavili v priebehu prvých ôsmich týždňov po začatí liečby lamotrigínom. Väčšina vyrážok má mierny a krátkodobý priebeh, hlásené boli však taktiež závažné vyrážky. Riziko závažných kožných vyrážok je u detí vyššie ako u dospelých. U detí sa môže počítať prítomnosť vyrážky nesprávne považovať za infekciu, lekári preto majú zvážiť možnosť reakcie na liečbu lamotrigínom u detí, u ktorých sa vyvinú príznaky vyrážky a horúčka počas prvých ôsmich týždňov liečby. U pacientov s bipolárnou poruchou môže dôjsť k zhoršeniu depresívnych symptómov a/alebo k objaveniu sa suicidality bez ohľadu na to, či užívajú alebo neužívajú lieky na bipolárnu poruchu, vrátane lieku Plexxo. Pacienti užívajúci Plexxo na bipolárnu poruchu sa preto musia starostlivo sledovať kvôli zhoršeniu klinického stavu (vrátane vzniku nových symptómov) a suicidality, hlavne na začiatku liečby alebo v čase zmien dávky. Ďalšie nežiaduce účinky, hlásené pri podávaní lieku, pozri úplný obsah SPC. **Držiteľ registračného rozhodnutia:** DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, Nemecko. Registračné číslo: 21/0174/02-S. **Dátum revízie textu:** 09/2009. **Dátum prípravy:** 09/2013, pre viac informácií pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.**

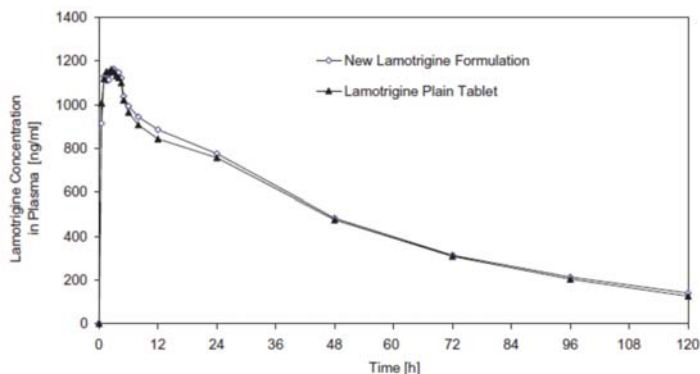
Informácia pre lekáreň:
objednávky lieku vybavuje UNIMED,
Hraničná ul. 16, 821 05 Bratislava, tel: 02/5341 6632, www.unimed.sk



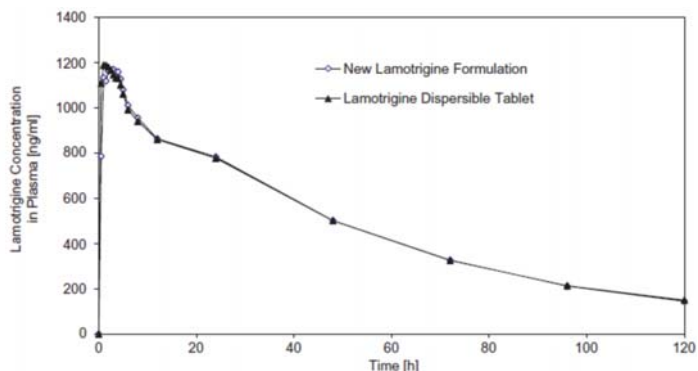
Informácie: DESITIN Pharma, s.r.o., Trojičné nám.13, 821 06 Bratislava
desitin@desitin.sk, www.desitin.sk



Obrázok 1. Porovnanie plazmatického profilu prípravku Plexxo a bežnej tablety s lamotrigínom³

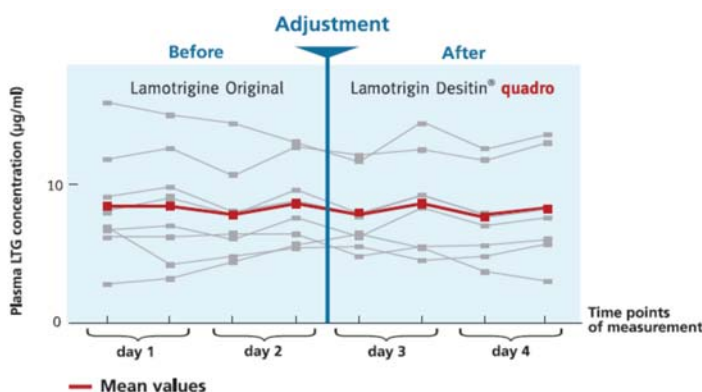


Obrázok 2. Porovnanie plazmatického profilu prípravku Plexxo a žuvacej tablety s lamotrigínom³



u chorých (n = 8) prevedených na liečbu prípravkom Plexxo 100 mg s jeho hladinami v období, keď chorí užívali originálny prípravok – obrázok 3⁴.

Obrázok 3. Plazmatické hladiny lamotrigínu u epileptikov, ktorí prešli na liečbu generickým prípravkom Plexxo⁶



KLINICKÉ SKÚSENOSTI

Dostupnosť lamotrigínu najnovšie v deliteľných tabletkách s obsahom 50, 100 a 200 mg ponúka možnosť ľahšej titrácie dávky, resp. zvyšuje možnosť individualizácie prístupu, od čoho možno nepriamo odvodiť aj vyššiu pravdepodobnosť lepšieho účinku, menej nežiaducich účinkov a vyššiu adhérenciu k liečbe. Účinnosť lamotrigínu je podložená mnohými klinickými štúdiami, medzi ktorými treba vyzdvihnúť vysokú účinnosť u seniorov. V multicentrickej dvojito zaslepenej prospektívnej štúdii (n = 150; priemerný vek 77 rokov) s novo diagnostikovanými epileptikmi bola jeho účinnosť minimálne porovnateľná ako pri karbamazepíne v zmysle sledovaného rozdielu v čase do objavenia sa prvého záchvatu. Vzhľadom na priaznivejší bezpečnostný profil však bolo vyššie percento chorých, ktorí pokračovali v liečbe lamotrigínom – HR: 2,4 (95 % CI: 1,4–4,0)⁵.

Zaznamenaný dlhodobý priaznivý účinnosť a bezpečnostný profil a zároveň zotrvanie na nastavenej liečbe je plne v súlade s postmarketingovými skúsenosťami pri uvedenom prípravku Plexxo⁶. Lamotrigín je favorizovaný v štúdii SANAD (n = 1 721), a to vo význame dosiahnutia dlhšej doby do zlyhania liečby v porovnaní s gabapentínom (HR: 0,65; 95 % CI: 0,52–0,8) a topiramatom (HR: 0,64; 95 % CI: 0,52–0,79)⁸.

ZÁVER

Lamotrigín v prípravku Plexxo[®] predstavuje inováciu možnosti ľahšej titrácie potrebnej dávky pre pacienta, a to nielen v indikácii epileptických záchvatov, ale aj bipolárnej afektívnej poruchy. Účinnosť a bezpečnosť podávania lamotrigínu podporuje množstvo štúdií, svoj význam má najmä u seniorov, lebo sa všeobecne výrazne lepšie znáša ako staršie antiepileptiká. Pri prípravku Plexxo[®] pritom chorí oceňujú ľahkú manipuláciu, ľahké rozdeľovanie tabliet a ľahké prehltnutie⁹. Využitie lamotrigínu v liečbe generalizovaných kŕčov je zakotvené v medzinárodne uznávaných terapeutických guidelines britskej organizácie NICE, a rovnako je to aj u fokálnych kŕčov, kde figuruje spoločne s karbamazepínom, eslikarbazepínom, lakosamidom, pregabalínom, zonisamidom a levetiracetamom. Najmä u seniorov, adolescentov a v detskom veku je u najnovšie diagnostikovaných fokálnych kŕčov lamotrigín, príp. karbamazepín antiepileptikom 1. voľby.

LITERATÚRA

- Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 25: 433-443.
- Slíva J. Lékové interakce antiepileptik a antiparkinsonik. *Neurol.pro praxi* 2010; 10: 346-349.
- Wangemann M, Retzow A, Pohlmann-Eden B. In vivo biopharmaceutical characterisation of a new formulation containing the antiepileptic drug lamotrigine in comparison to plain and dispersible/chewable lamotrigine tablets. *Arzneimittelforschung.* 2005; 55: 307-311.
- Elger CE, Krämer G. Practicability and Handling when Setting and Changing to Plexxo[®] 100 mg quartered/Lamotrigin Desitin[®] quadro. *Neuronews* 2007; 6.
- Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res.* 1999; 37: 81-87.
- Wangemann M, Retzow A. Clinical utility of a new divisible lamotrigine tablet (Plexxo[®]): a post marketing surveillance study. *Neuronews* 2006; 6.
- Meador KJ, Loring DW, Ray PG et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001; 56: 1177-1182.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-1015.
- Elger CE. Significance of a special and useful pharmaceutical form of lamotrigine for the treatment of epilepsy. *Neuronews* 2007; 7.

VEKOM PODMIENENÁ DEGENERÁCIA MAKULY – VPDM

MUDr. Lucia Štúrová, MUDr. Vladimír Siska, MUDr. Zuzana Jamrichová, Prof. MUDr. Andrej Černák, CSc.,

Očná klinika SZU a UN Bratislava

Ide o chronické degeneratívne ochorenie, ktoré postihuje centrálnu časť sietnice. Spôsobuje stratu centrálnej zrakovej ostrosti u 6 % osôb starších ako 65 rokov a 20 % osôb starších ako 75 rokov⁴. Incidencia a progresia ochorenia narastá s pribúdajúcim vekom.

Zmeny sú na úrovni choriokapilárnej membrány, retinálneho pigmentového epitelu – RPE a Bruchovej membrány, čo sú posledné tri vrstvy sietnice. Bunky retinálneho pigmentového epitelu majú vysokú metabolickú aktivitu, nahromadený lipofuscín v bunkách retinálneho pigmentového epitelu sa v zdravom oku rozloží a transportuje do chorioidálnych ciev. Vekom aktivita lyzozomálneho transportu klesá a dochádza k hromadeniu produktov metabolizmu (lipofuscínu) a k následnému odumretiu buniek RPE, a tým k zníženiu počtu fotoreceptorov². Bruchová membrána oddeľuje RPE od chorioidey, vekom mení štruktúru, hrubne, a tým dochádza k poruche výživy RPE a fotoreceptorov. Chorioidea zabezpečuje prísun kyslíku a živín a odstraňuje odpady metabolizmu. Vekom dochádza k zníženiu prekrvenia – ischemii, ktorá následne spúšťa produkciu VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor – cievného rastového faktora), ktorý je hlavnou príčinou vzniku patologickej chorioidálnej neovaskulárnej membrány. Tá je hlavným substrátom vlhkej (exudatívnej) formy VPDM.

Žlté sfarbenie makuly spôsobuje nahromadenie luteínu a zeaxantínu vo vonkajšej plexiformnej vrstve sietnice, ktorých koncentrácia v makule je tisíckrát vyššia ako v krvi. Organizmus si ich nevie sám syntetizovať, musíme ich prijímať v potrave (brokolica, listová zelenina) alebo v podobe vitamínových prípravkov, ktorých je v lekárňach nepreberné množstvo. Tieto karotenoidy predstavujú naše „vnútorné UV ochranné okuliare“, ich úloha je znižovať oxidačný stres jednotlivých buniek sietnice pri metabolizme, a tým ich chrániť pred poškodením¹. Ich úbytok predstavuje riziko vzniku VPDM.

Výskyt VPDM podmieňuje množstvo faktorov. Medzi rizikové faktory patrí fajčenie a zvýšená hladina cholesterolu spolu s genetickým vplyvom, ktorý sa s vývojom vedeckých techník stále viac dostáva do popredia záujmu a hrá zásadnú úlohu pri vývoji vlhkej formy VPDM. Ostatné faktory, ako pridružené ochorenia kardiovaskulárneho systému, slnečné žiarenie, vplyv potravy neboli spoľahlivo potvrdené. Mnoho sa diskutuje aj o vplyve zápalových mediátorov po bežnej operácii šedého zákalu, nakoľko sa po týchto operáciách VPDM vyskytuje častejšie³.

VPDM ovplyvňuje každodenné životné aktivity (čítanie, písanie, nakupovanie,

varenie, pozeranie TV, šoférovanie atď.) a je prvou príčinou praktickej slepoty vo vyspelých krajinách. Pri suchej forme dochádza k poklesu videnia postupne, najprv môže byť spojená len s miernym poklesom vnímania farieb, neskôr pacient vníma deformáciu obrazu, výpadky písmen, tzv. metamorfózie, ktoré pri progresii splyvajú v centrálny skotóm. Pri vlhkej forme sa videnie dramaticky rýchlo zhoršuje v dôsledku edému sietnice. Pacient nie je schopný čítať, v konečných štádiách nerozoznáva tváre, je schopný sa len orientovať v priestore pomocou periférie sietnice, ktorá nie je postihnutá. Poznáme dve hlavné formy – suchú formu VPDM a vlhkú.

SUCHÁ FORMA VPDM

Pri suchej forme dochádza k poklesu videnia postupne, je charakterizovaná mäkkými drúzami a štrukturálnymi zmenami retinálneho pigmentového epitelu. Klinicky drúzy vidíme na očnom pozadí ako žlté ložiská. Skladajú sa z kolagénu a umiestnené sú medzi bunkami RPE a Bruchovou membránou, v určitých prípadoch môže nastať až odchlopenie RPE od Bruchovej membrány na podklade zhrubnutia RPE a drúz. Tvrdé drúzy sú pomerne neškodné a časté. Rozmerom sú malé, okrúhle, ploché.

Mäkké drúzy sú väčšie, žlto-belavé, nepresne ohraničené, majú tendenciu sa spájať a tvoria konfluujúce drúzy. Mäkké drúzy predstavujú určité riziko prechodu do pokročilých štádií VPDM. Pokročilé štádium suchej formy je geografická atrofia RPE. Atrofia nastáva najprv nad drúzami a neskôr splyva do jednej veľkej jazvy. Táto forma postupuje v priebehu mnoho rokov.

Ak sú pridružené aj zmeny RPE, napríklad lokálne zhrubnutie spolu s drúzami predstavujú vysoké riziko prechodu suchej formy do závažnej vlhkej.

VLHKÁ FORMA VPDM

Je charakterizovaná výskytom chorioideálnej neovaskularizácie – CNV, tzn. nárastom membrány, ktorá obsahuje novotvorené cievy schopné prepúšťať tekutinu, a tým spôsobuje opuch v mieste najostrejšieho videnia (v makule). Podľa toho sa táto forma nazýva aj exudatívna. Tvorí 10–15 % pacientov s VPDM. Nastávajú závažné zmeny zdvihnutie (ablácia) RPE, chorioidálna neovaskularizácia – CNV a v terminálnom štádiu disciformná jazva.

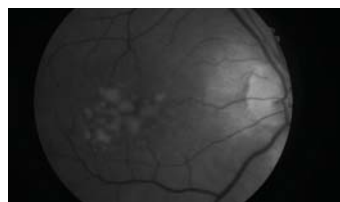
Vekom dochádza k zmenám v RPE a Bruchovej membrány, následne k tvorbe a hromadeniu lipofuscínu a postupnému formovaniu drúz a ku vzniku chronickej zápalovej reakcie a narastaniu ischemie vo vrstve choriokapilaris, čo má za následok zvyšovanie produkcie VEGF a následnú patologickú novotvorbu ciev. Následkom CNV vzniká tekutina pod sietnicou, môže zakrvať a v konečnom štádiu vzniká fibrotická jazva.

VYŠETROVACIE METÓDY

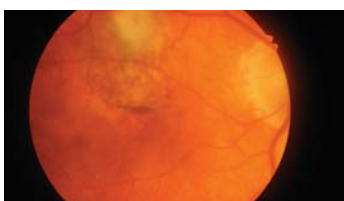
1. Vyšetrenie zrakovej ostrosti do diaľky aj do blízka,
2. vyšetrenie Amslerovou mriežkou (v štandardnej čítacej vzdialenosti sa pacient zameria na stredový bod a pozoruje nepravidelnosti v jeho okolí),
3. stereoskopické vyšetrenie sietnice.



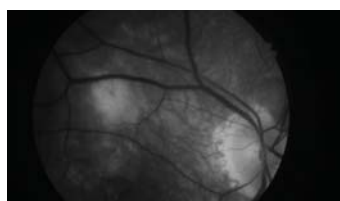
Obrázok 1. Fotografia očného pozadia – Suchá forma VPDM (veľké mäkké drúzy)



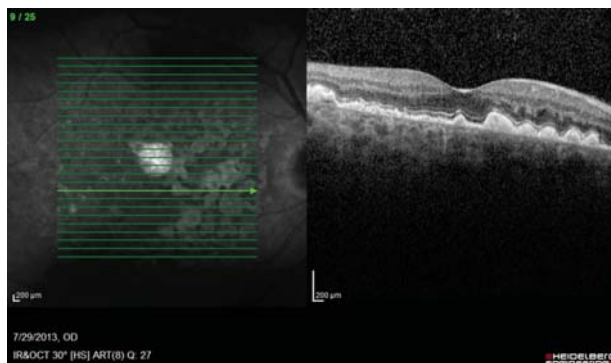
Obrázok 2. Ten istý obraz suchej formy VPDM v red free obraze pri FAG



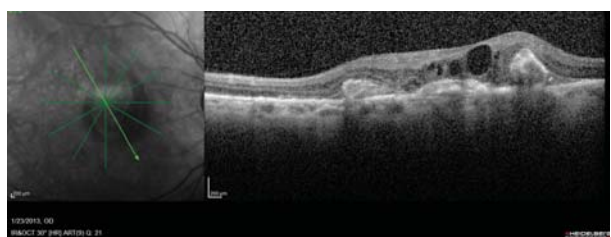
Obrázok 3. Fotografia očného pozadia: vlhká forma VPDM



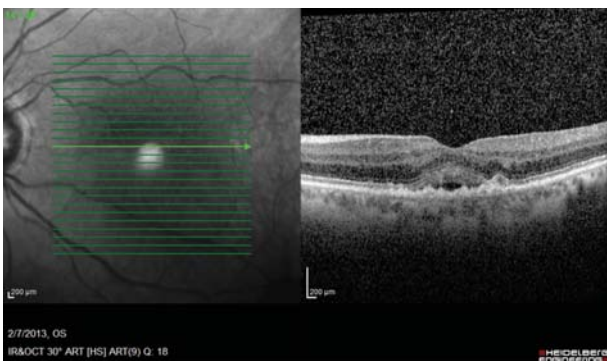
Obrázok 4. Ten istý obraz vlhkej formy VPDM v red free obraze na FAG



Obrázok 5. Optic Coherent Tomography OCT – rez sietnicou, undulácia RPE (mäkké drúzy)



Obrázok 6. OCT- obraz vlhkej formy VPDM (CNV + edém neuroretiny)



Obrázok 7. Vlhká forma VPDM pred liečbou ranibizumabom



Obrázok 8. Vlhká forma VPDM po liečbe ranibizumabom

Špeciálne vyšetrovacie metódy:

1. Fluoresceínová angiografia, ktorá odhalí cievy sietnice normálne aj patologické.
2. Indocyanínová angiografia – špeciálne na cievy chorioidey.
3. Optická koherentná tomografia – OCT – špeciálna laserskenovacia technika, ktorá presne zobrazí jednotlivé vrstvy sietnice (neinvazívna, bezkontaktná transpupilárna vyšetrovacia technika).

LIEČBA VPDM

Vzhľadom na to, že príčina vzniku tohto ochorenia nie je úplne presne objasnená, neexistuje zatiaľ spoľahlivá prevencia vzniku a ani príčinná liečba tohto stále častejšie sa vyskytujúceho ochorenia, ktoré mimoriadne ovplyvňuje kvalitu života.

V otázke prevencie sú dostupné vyššie spomínané preparáty luteínu a zeaxantínu, ktoré vedú pri suchej forme stabilizovať nález na sietnici. Viaceré štúdie preukázali, že tieto preparáty u niektorých ľudí môžu redukovať nález v makule a spomaliť vývoj ochorenia k pokročilejším štádiám. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) preukázala, že u pacientov s vysokým rizikom vývoja vlhkej formy ochorenia (takí, ktorí majú splytvavé drúzy) denné užívanie antioxidantov (vitamín C, E, zinku spolu s luteínom a zeaxantínom) môže znížiť riziko progresie ochorenia až o 25 %. Pri vlhkej forme VPDM je cieľom liečby zníženie produkcie tekutiny, ktorú tvorí chorioidálna neovaskulárna membrána CNV. Kedysi sa používala deštrukcia CNV laserom alebo chirurgicky, čo sa pre nepresvedčivé výsledky už nevykonáva.

Táto liečba nie je príčinná, je deštruktívna nielen k patologickej CNV, ale aj k samotným fotoreceptorom sietnice. Dá sa aplikovať len na CNV, ktoré sa nachádzajú mimo makuly.

Od roku 2006 sa v praxi používajú tzv. antirastové faktory aplikované priamo do sklovca oka. Táto liečba dáva pacientom nádej na spomalenie a stabilizáciu ochorenia, ale riziko praktickej slepoty sa nedá eliminovať. Antirastové faktory redukujú opuch sietnice, a tým zlepšujú videnie pacienta. Keďže nejde o príčinnú terapiu, ale symptomatickú, je nevyhnutné aplikovať tieto faktory v pravidelných intervaloch do sklovca, čo znižuje komfort pacienta. Molekuly VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PlGF, pričom VEGF-A má kľúčové postavenie v procese angiogenézy. Antirastové (anti-VEGF) látky pôsobia na extracelulárnej úrovni. Bevacizumab je monoklonálna protilátka VEGF 110, 121, 145, 165, 183, 189, 206, je to off label liečba, látka primárne používaná na liečbu kolorektálneho karcinómu. Pegaptanib je špecifický oligonukleotid anti VEGF 165 izomér, aplikuje sa intravitreálne každých 6 týždňov. Ranibizumab (humanizovaná monoklonálna protilátka) blokuje všetky dôležité izoformy VEGF-A 110, 121, 165, je fragmentom bevacizumabu. Aplikuje sa každé 4 týždne, a to tri iniciačné dávky a následne podľa vývoja ochorenia.

Najnovšia látka na trhu je aflibercept. Je to proteín pozostávajúci z častí extracelulárnych domén ľudských VEGF receptorov 1 a 2 spojených s časťou imunoglobulínu G, ktorý účinkuje ako návnada pre diméry VEGF-A a PlGF. Štúdie preukázali, že aflibercept viaže VEGF-A s väčšou afinitou ako ranibizumab, čo umožňuje menej časté dávkovanie každé dva mesiace. V budúcnosti sa diskutuje ohľadom inhibície na génovej úrovni (RNA, ktorá nesie informáciu pre syntézu receptorov VEGF).

Záverom možno dodať, že VPDM predstavuje stále vážnu hrozbu straty videnia. Incidencia ochorenia stúpa s možnosťami vizuálnych techník a vyšším priemerným vekom populácie. Liečba nie je kauzálna, ale pri dnešných možnostiach umožňuje uspokojujúcu stabilizáciu videnia u týchto pacientov.

LITERATÚRA

1. Černák M, Černák A.: Ranibizumab - nová možnosť v liečbe vekom podmienenej degenerácie makuly :Via Practica. - ISSN 1336-4790. - Roč.5, epc c.11 (2008), s. 487-489.
2. Černák M, Trnavec B, Černák A: Vekom podmienená degenerácia makuly - rizikové faktory a liečba: Via Practica. - ISSN 1336-4790. - Roč.5, epc c.6 (2008), s. 262, 264, 266.
3. Černák M, Černák A: Vekom podmienená degenerácia makuly - rizikové faktory a liečba Ambulantná terapia. - ISSN 1336-4863. - Roč.6, epc c.3 (2008), s. 172, 174, 176.
4. De Jong PT.Age-related macular degeneration. N Engl. J Med (2006); 14; 1474-1485

Váš úspech v očiach Vašich pacientov



LUCENTIS®: PRVÁ ANTI-VEGF TERAPIA SO SCHVÁLENÝMI INDIKÁCIAMI VLHKÁ FORMA VPDM, DEM, RVO a PM ^{1,2}

LUCENTIS 10 mg/ml injekčný roztok

ZLOŽENIE: Jeden ml obsahuje 10 mg ranibizumabu. **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE:** Lucentis je indikovaný u dospelých na liečbu neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM); liečbu poškodenia zraku v dôsledku diabetického makulárneho edému (DME); liečbu poškodenia zraku v dôsledku makulárneho edému po oklúzii žily sietnice (vetvovej RVO alebo kmeňovej RVO); liečbu poškodenia zraku v dôsledku neovaskularizácie chorioidey (CNV) pri patologickej myopii (PM). **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA:** Injekčná liekovka na jednorazové použitie len na intravitreálne podanie. Lucentis smie podávať kvalifikovaný oftalmológ so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií. Pri vlhkej VPDM, pri poškodení zraku v dôsledku DME alebo makulárneho edému po RVO je odporúčaná dávka Lucentisu 0,5 mg podávaná raz za mesiac ako jednorazová intravitreálna injekcia. Liečba pokračuje do dosiahnutia maximálnej zrakovkej ostrosti, t.j. keď zraková ostrosť pacienta je stabilná pri troch po sebe nasledujúcich mesačných hodnoteniach vykonaných počas liečby ranibizumabom. Následne sa má u pacientov každý mesiac kontrolovať zraková ostrosť. Liečba sa obnoví, keď kontrola ukáže stratu zrakovkej ostrosti v dôsledku vlhkej VPDM, DME alebo makulárneho edému po RVO. Injekcie raz za mesiac sa potom majú podávať až do opätovného dosiahnutia stabilnej zrakovkej ostrosti pri troch po sebe nasledujúcich mesačných hodnoteniach (predpokladom je podanie najmenej dvoch injekcií). Interval medzi dvoma dávkami nemá byť kratší ako 1 mesiac. Ak nejdôjde k zlepšeniu zrakovkej ostrosti po podaní prvých troch injekcií, pokračovanie v liečbe sa neodporúča. Pri podávaní Lucentisu a laserovej fotokoagulácie v ten istý deň sa Lucentis má podať minimálne 30 minút po laserovej fotokoagulácii. Pred liečbou má pacient dostať pokyny, aby si sám podal antimikrobiálnu očné instiláciu (štyrikrát denne počas 3 dní pred a po každej injekcii). Pri liečbe poškodenia zraku v dôsledku CNV pri PM sa liečba začína jednorazovou injekciou. Ak sa pri vyšetreniach zistia príznaky aktivity choroby, napr. znížená ostrosť videnia a/alebo príznaky aktivity lézií, odporúča sa ďalšia liečba. Odporúča sa vyšetrenie každý mesiac počas prvých dvoch mesiacov a neskôr najmenej každé tri mesiace počas prvého roka, po prvom roku má frekvenciu vyšetrení určovať ošetrojúci lekár. U mnohých pacientov môžu byť potrebné len jedna alebo dve injekcie počas prvého roka, niektorí pacienti môžu potrebovať častejšiu liečbu. Interval medzi dvoma podaniami nemá byť kratší ako jeden mesiac. Lucentis sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti v tejto podskupine pacientov. Úprava dávkovania u starších ľudí nie je potrebná. Skúsenosti s pacientmi s DME staršími ako 75 rokov sú obmedzené. **KONTRAINDIKÁCIE:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Pacienti s aktívnymi alebo suspektnými očnými alebo periokulárnymi infekciami. Pacienti s aktívnym ťažkým vnútroočným zápalom. **OSOBITNÉ UPOZORNENIA A OPATRENIA PRI POUŽÍVANÍ:** Lucentis je určený len na podanie intravitreálnu injekciou. Podanie intravitreálnych injekcií vrátane injekcií Lucentisu sa spájalo s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhegmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou. Pri podaní Lucentisu sa musia vždy dodržať náležité aseptické injekčné postupy. Okrem toho je potrebné pacientov sledovať počas týždňa po podaní injekcie, čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie. Pacienti majú byť poučení, aby bezodkladne oznámili akýkoľvek príznak, ktorý poukazuje na endoftalmitídu alebo na niektorú z vyššie uvedených príhod. V priebehu 60 minút po podaní injekcie Lucentisu sa pozorovalo prechodné zvýšenie vnútroočného tlaku. Zistilo sa aj trvalé zvýšenie vnútroočného tlaku, preto sa musia vnútroočný tlak aj perfúzia hlavy zrakového nervu monitorovať a náležite liečiť. Tak ako všetky terapeutické proteíny, Lucentis môže byť imunogénny. Keďže je možnosť zvýšenej systémovej expozície u osôb s DME, nemožno vylúčiť zvýšené riziko vzniku precitlivosť u tejto populácie pacientov. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek zvýšenie závažnosti vnútroočného zápalu, ktoré môže byť klinickým príznakom zodpovedajúcim tvorbe protilátok vo vnútri oka. Lucentis sa nemá podávať súčasne s inými anti-VEGF látkami (systémovými alebo okulárnymi). Rizikové faktory, ktoré sa spájajú so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po anti-VEGF liečbe, zahŕňajú veľké a/alebo vysoko uložené odlúčenie pigmentového epiteliu sietnice. S liečbou osôb s DME spôsobeným diabetom typu I a s pacientmi, ktorí v minulosti dostali intravitreálne injekcie, ktorí majú aktívne systémove infekcie, proliferujúcu diabetickú retinopatiu alebo sprievodné očné ochorenia, napr. odlúčenie sietnice alebo makulárnu diéru, a s pacientmi s diabetom s HbA1c vyšším ako 12% alebo nekontrolovanou hypertenziou, sú len obmedzené alebo žiadne skúsenosti (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku). Po intravitreálnej injekcii inhibitorov VEGF sa zaznamenali systémove nežiaduce udalosti vrátane krvácaní mimo oka a arteriálnych tromboembolických príhod. Údaje o bezpečnosti liečby u pacientov s DME a makulárnym edémom po RVO, ktorí majú v anamnéze cievnú mozgovú príhodu alebo tranzitórne ischemické ataky, sú obmedzené. Pri liečbe takýchto pacientov je preto potrebná opatnosť. Skúsenosti s liečbou pacientov s epizódami RVO v minulosti a pacientov s ischemickou vetvovou RVO a kmeňovou RVO sú obmedzené. U pacientov s RVO, u ktorých sa objavia klinické príznaky ireverzibilnej ischemickej straty zrakovkej funkcie, sa liečba neodporúča. Lucentis sa nemá používať v gravidite, pokiaľ očakávaný prínos nie je väčší ako možné riziko pre plod. Ženám, ktoré chcú otehotnieť a boli liečené ranibizumabom, sa odporúča počkať s počatím dieťaťa aspoň 3 mesiace od poslednej dávky ranibizumabu. Dojčenie sa neodporúča počas používania Lucentisu. Liečba Lucentisom môže vyvolať dočasné poruchy videnia, čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, nesmú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, kým tieto dočasné poruchy zraku neustúpia. **INTERAKCIE:** Žiadne formálne interakčné štúdie sa neuskutočnili. **NEŽIADUCE ÚČINKY:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie týkajúce sa očí po podaní injekcie Lucentisu sú: bolesť oka, hyperémia oka, zvýšený vnútroočný tlak, vitritída, odlúčenie sklovca, retinálne krvácanie, poruchy videnia, opacita v sklovci, krvácanie do spojivky, podráždenie oka, pocit cudzieho telieska v očiach, zvýšené slzenie, blefaritída, suché oko a svrbenie oka. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie netykajúce sa očí sú bolesť hlavy, nazofaryngitída a bolesť kĺbov. Medzi menej často hlásené, ale závažnejšie nežiaduce reakcie patria endoftalmitída, slepota, odlúčenie sietnice, trhlina v sietnici a iatrogénna traumatická katarakta. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku. **VEĽKOSŤ BALENIA:** 1 injekčná liekovka. **REGISTRAČNÉ ČÍSLO:** EU/1/06/374/001 **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Júl 2013 **POZNÁMKA:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpisovaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava, Tel.: +421 2 50 70 61 11, Fax: +421 2 50 70 61 00

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Lucentis, www.sukl.sk. 2. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h374.htm#EndOfPage>.

Poznámky: VPDM – Vekom Podmienená Degenerácia Makuly, DEM – Diabetický Edém Makuly, RVO – Oklúzie Retinálnych Vén, PM – Patologická Myopia

CHRONICKÁ BOLEŠŤ – NOVINKY V LIEČBE CHRONICKEJ BOLESTI

MUDr. Alena Šujanová

Ambulancia na liečbu chronickej bolesti, Procure, Košice

Bolešť je najčastejším dôvodom, pre ktorý pacient sa rozhodne navštíviť lekára. Medzinárodná spoločnosť pre štúdium a liečbu bolesti (International Association for the Study of Pain – IASP) bolesť definovala ako:

„Neprijemný zmyslový a emocionálny zážitok, ktorý je spojený so skutočným alebo potencionálnym poškodením tkaniva, alebo popisovaný v termínoch takého poškodenia. Bolešť je vždy subjektívna¹.

Bolešť delíme podľa:

1. trvania – časový faktor na: akútnu, chronickú a prelomovú,
 2. etiológie na: nádorovú a nenádorovú,
 3. patofyziológie na: nociceptívnu, neuropatickú, psychogénnu a idiopatickú¹.
- Akútna bolesť je symptóm akútneho ochorenia (napr. infarkt myokardu, akútna brušná príhoda), úrazu, varuje pred hroziacim poškodením organizmu. Chronická bolesť je opakujúca sa, predstavuje špecifický zdravotnícky problém, je samostatným ochorením.

Bolešť hlavy, chrbta a kĺbov, sú najčastejšie ťažkosti pacientov, s ktorými sa stretávajú vo svojich ambulanciách lekári prvého kontaktu a následne aj príslušní odborní lekári (ortopéd, neurológ, rehabilitačný lekár, reumatológ, algeziológ).

BOLEŠŤ HLAVY

Títo pacienti tvoria asi 5 % zo všetkých vyšetrených pacientov v priebehu roka v ambulancii praktického lekára. Môže predstavovať jeden z najväčších problémov pre odborníkov. Bolešť hlavy pre pacienta znamená chorobu, pre lekára je príznakom choroby¹⁰. Z vyššie uvedených 5 % bolesti hlavy 1 % predstavuje cervikogénna bolesť hlavy⁵. Je dôležité, aby vedel lekár rozlíšiť, či ide o primárnu, alebo sekundárnu bolesť hlavy. Z toho sa odvíja ďalší diagnostický a liečebný postup. Na diagnostike sekundárnych bolesti hlavy sa podieľa viac odborníkov, kým diagnostika primárnej bolesti hlavy by mala byť úlohou neurológa.

Tabuľka 1. Medzinárodná klasifikácia bolesti hlavy (ICHD-II) (Opavský et al., 2005)²

Primárne bolesti hlavy	
1.	Migréna
2.	Tenzný typ bolesti hlavy
3.	Cluster headache a ďalšie trigeminové autonómne bolesti hlavy
4.	Ďalšie primárne bolesti hlavy
Sekundárne bolesti hlavy	
5.	Bolešť hlavy v súvislosti s úrazom hlavy alebo krku
6.	Bolešť hlavy v súvislosti s cievnym postihnutím (ochorením) v oblasti hlavy alebo krku
7.	Bolešť hlavy v súvislosti s vnútrolebečným poškodením (ochorením) inej ako cievnej etiológie
8.	Bolešť hlavy v súvislosti s užitím farmakologicky účinnej látky, alebo jej vysadením
9.	Bolešť hlavy v súvislosti s infekciou
10.	Bolešť hlavy v súvislosti s poruchami homeostatických mechanizmov
11.	Bolešť hlavy alebo tváre v súvislosti s (neúrazovým) postihnutím lebky, krku, očí, uší, nosa, paranazálnych dutín, zubov, alebo dutiny ústnej
12.	Bolešť hlavy v súvislosti s duševnou (psychiatrickou) poruchou
Kraniálna neuralgia, centrálna a primárna bolesť tváre a ďalšie	
13.	Kraniálna neuralgia a bolesť tváre z centrálnych príčin
14.	Iná bolesť hlavy, kraniálna neuralgia, centrálna alebo primárna bolesť tváre

BOLEŠŤ CHRBTY

Toto ochorenie môžeme prihladiť k vyvolávajúcim faktorom a podmienkam jeho vzniku, priradiť k tzv. civilizačným ochoreniam. Je jednou z najčastejších príčin dlhodobej práceneschopnosti v štátoch Európy a Severnej Ameriky s prevalenciou 65 – 80 % svetovej populácie. Asi 80 až 90 % ľudí počas svojho života potrebuje aspoň jedenkrát lekársku pomoc pre vertebrogénne ťažkosti. Bolešť chrbta je jedným z najčastejších dôvodov návštevy praktického lekára na Slovensku a vytvára veľký nátlak na neurodiagnostické zobrazovacie metódy, čo je spojené s vysokými finančnými nákladmi.

Problematika bolesti chrbta je veľmi široká a rôzna. Diferenciálna diagnostika a liečba je tímová práca, na ktorej sa podieľa aj algeziológ (1). Najčastejšou príčinou bolesti pohybového systému sú funkčné poruchy pohybového systému. Ďalšie príčiny: 1. radikulárny syndróm, 2. hypermobilita, 3. degeneratívne zmeny veľkých nosných kĺbov, 4. degeneratívne zmeny chrbtice, 5. vertebroviscerálny a viscerovertebrálny syndróm, 6. onkologické ochorenia, 7. traumy pohybového systému, 8. zápalové ochorenia, 9. osteoporóza – tu môže byť bolesť: primárna a sekundárna, 10. fibromyalgia, 11. depresívny syndróm, 12. morfológické poruchy skeletu, 13. polyneuropatie, 14. agravácia¹. V 6 – 10 % akútny syndróm prechádza v chronický. Je dôležité vyriešiť a skrátiť akútny bolestivý atak čo najskôr, aby sme zabránili fixácii bolestivých vzorcov v centrálnom nervovom systéme, a tak predišli vývoju chronickej bolesti. Jedinec trpiaci chronickej bolesťou nakoniec podlieha postupnej somatickej, psychickej a citovej deteriorácii. Vertebrogénna bolesť môže byť nociceptívna, neuropatická, zmiešaného typu (nociceptívno-neuropatická) a psychogénna. Od typu bolesti sa odvíja liečba.

REUMATICKÉ OCHORENIA

Postihujú asi 82 % ľudí na Slovensku a sú štvrtou najčastejšou príčinou invalidity⁷. Vyskytnúť sa môže v každom veku a z rôznych príčin. Veľmi dôležitá pri vzniku ochorenia je genetická predispozícia a infekcia. Reumatické ochorenia sa vyznačujú rôznym stupňom závažnosti od menej závažných foriem postihnutia (burzitídy, tendinitídy), až po závažné ochorenia spojiva (systémový lupus erythematosus, skleroderma, dermatomyozitída, atď.) K príznakom týchto ochorení patrí: ranná stuhnutosť kĺbov, bolestivé, opuchnuté a teplé kĺby, v pokročilom štádiu choroby lesklá atrofická koža.



Reumatické choroby môžu byť zápalové a nezápalové. Z reumatických ochorení zo zápalových príčin je najvážnejšia reumatoidná artritída. Nedá sa vyličiť, liečba pomáha len predchádzať úplnej strate pohyblivosti. Jednu skupinu zápalových reumatických chorôb tvoria systémové choroby spojivového tkaniva. Tie môžu postihovať aj vnútorné orgány, ktorékoľvek štruktúry v ľudskom tele. Z metabolických príčin – osteoporóza, dna častejšia u mužov ako u žien. Najrozšírenejšie sú degeneratívne reumatické ochorenia, napr. artróza. Spôsobuje ich opotrebovanie chrupiek. Najčastejšie sú postihnuté kĺby rúk, potom kolená, členky, ramená a bedrové kĺby.

Tabuľka 2. Základné skupiny reumatických ochorení⁶

Zápalové reumatické ochorenia	<ul style="list-style-type: none"> - reumatoidná artritída a príbuzné ochorenia - systémové ochorenia spojivového tkaniva (lupus erytematosus, sklerodermia, dermatomyozitída) - spondyloartritídy
Degeneratívne kĺbové ochorenia Metabolické kĺbové ochorenia Reumatické ochorenia súvisiace s infekciou Mimokĺbový reumatizmus	(artróza) (dna, osteoporóza)

Bolest' – hlavný symptóm reumatických ochorení podobne ako u iných chorobných stavov.

Tabuľka 3. Typy bolesti pri reumatických ochoreniach⁶

<ol style="list-style-type: none"> 1. Zápalová bolesť (nociceptívna) 2. Neuropatická bolesť 3. Bolesť pri osteoartróze 4. Bolesť pri funkčných poruchách 5. Bolesť zmiešaného typu (nociceptívno-neuropatická) 6. Bolesť psychogénna
--

Bolesť pri reumatických ochoreniach je efektívne kontrolovaná v mnohých prípadoch analgetikami, nesteroidovými antireumatikami, slabými, alebo silnými opioidmi. Často je potrebné použitie adjuvantnej liečby, antidepresív a antikonvulzív, prípade neuropatickej bolesti. Zvyšuje sa preskripcia antidepresív pre mnohé stavy, ako fibromyalgia, reumatoidná artritída, spondyloartropatia, bolesť dolného chrbta a osteoartritída⁸.

TERAPEUTICKÉ POSTUPY V LIEČBE CHRONICKEJ BOLESTI

Terapeutické postupy v liečbe chronickej bolesti sa odvíjajú od diagnostiky a hodnotenia bolesti, na základe údajov uvedených v úvode tohto článku. Chronickú bolesť je potrebné dôsledne vyhodnotiť na základe anamnézy, doby trvania bolesti, charakteru, časového priebehu, dôležité sú faktory ovplyvňujúce priebeh bolesti a topografia bolesti³.

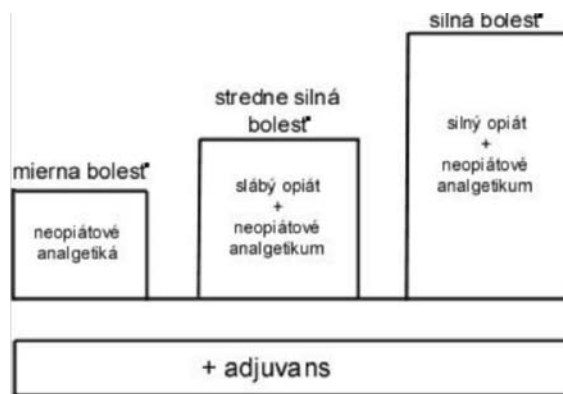
Terapeutické postupy v liečbe chronickej bolesti³

1. Farmakoterapia
2. Rehabilitačné postupy
3. Psychoterapeutické metódy
4. Invazívne analgetické metódy
5. Sociálna podpora
6. Postupy alternatívnej medicíny (akupunktúra, bankovanie...).

Cieľom farmakologickej liečby je ovplyvniť patologické procesy v mieste vzniku bolestivého impulzu, zabrániť jeho šíreniu z miesta vzniku do centrálného nervového systému, tlmieť prenos impulzu na spinál-

nej a supraspinálnej úrovni, posilniť inhibičné mechanizmy, ktoré brzdia prenos bolestivého impulzu na spinálnej a supraspinálnej úrovni. Na základe poznatkov o patofyziológii vzniku, šírenia, modulácie a chronifikácie bolestivého impulzu sa vytvárajú predpoklady farmakologického ovplyvnenia týchto procesov¹. Základom farmakologickej liečby bolesti je trojstupňový vzostupný analgetický rebrík odporučený WHO r. 1986, bol určený pre chronickú nádorovú bolesť (tab. č. 4). Poskytuje návod na racionálne používanie analgetík a pomocných liekov v liečbe chronickej nádorovej bolesti¹. Neskôr sa začal využívať aj v liečbe chronickej nenádorovej bolesti.

Tabuľka 4. Analgetický rebrík WHO (1986)



Odporúča sa začínať pri miernej bolesti najslabšími analgetikami neopioidového charakteru (paracetamol, NSA, metamizol, I. stupeň). Tieto molekuly sú tradičné a na trhu analgetík dlhodobo prítomné s minimom výhľadov na molekuly nové. Tendenciou je v rámci NSA preferovať látky preferenčne inhibujúce COX-2, s nižším výskytom najmä gastrointestinálnych NÚ (niimesulid, meloxicam...). V nedávnej dobe sme sa tiež stretli s úpravou už tradičných molekúl ako napr. ketoprofén na dexketoprofén odstránením neúčinného racemátu v snahe potencovať analgetické a protizápalové účinky a potláčať účinky nežiaduce. Pri stredne silnej bolesti pridať slabé opioidy (II. stupeň, tramadol, kodeín, butorfanol, nalbufin, dihydrokodeín, atď.). Pokiaľ liečba je nedostatočne kontrolovaná, je prítomná silná bolesť, odporúča sa vymeniť slabé opioidy za silné opioidy (III. stupeň, morfín, fentanyl, sufentanyl, remifentanyl, buprenorfín, oxykodón, atď.). Svetová zdravotnícka organizácia – algeziologická sekcia, odporúča pri liečbe bolesti podávanie adjuvantných liekov spolu s aplikáciou opioidových a neopioidových analgetík¹.

Adjuvantné lieky môžeme rozdeliť do dvoch skupín:

- (1) lieky ovplyvňujúce vedľajšie účinky opioidov,
- (2) lieky potencujúce analgéziu.

Druhú skupinu by sme mohli označiť ako adjuvantné analgetiká. Zahŕňa veľa farmakologických prípravkov z rôznych skupín, ktorých primárna indikácia je iná ako liečba bolesti, ale za určitých špecifických podmienok sa používajú ako analgetiká. Tieto lieky majú široké využitie v terapii bolesti¹. (Antidepresíva, anxiolytiká, neuroleptiká, antikonvulzíva, kortikosteroidy, myorelaxanciá, antihistaminiká, lokálne anestetiká-antiarytmiká, sympatikolytiká, botulotoxín.) Adjuvantná farmakoterapia sa hlavne využíva v liečbe chronickej bolesti, menšie uplatnenie má v liečbe akútnej bolesti, ak áno, tak len krátkodobo. Najdôležitejšou a najčastejšie využívanou skupinou liečiv v adjuvantnej liečbe bolesti sú antidepresíva, hlavne najstaršie z tejto skupiny tricyklické (TCA) a tetracyklické antidepresíva. Podľa WHO bol analgetický rebrík určený na liečbu chronickej bolesti, postupuje sa „zdola nahor“, od najslabších analgetík k najsilnejším. Pri liečbe akútnej bolesti postupujeme „zhora nadol“, od najsilnejších analgetík k najslabším.



Pri silnej neutišiteľnej chronickej bolesti nádorového i nenádorového pôvodu, podľa novších odporúčaní IASP (International Association for the Study of Pain), odporúča sa v liečbe vynechať použitie slabých opioidov (II. stupeň medicíny WHO rebríka) a prejsť na liečbu silnými opioidmi (III. stupeň medicíny WHO rebríka). Tento systém nasadenia analgetickej liečby sa nazýva „elevátor“⁴³. V posledných rokoch prínosom pre liečbu chronickej bolesti sú nové analgetiká, nové liekové formy a aplikačné systémy. Sú známe perorálne SR formy analgetík:

1. s riadeným uvoľňovaním, kde je pomalší nástup účinku. Tu sú potrebné záchranné dávky analgetík;

2. s kombinovaným uvoľňovaním, ktoré majú dvojfázový priebeh absorpcie.

Máme k dispozícii už dlhšie známe transdermálne formy silných opioidov, zabezpečujú komfortnú liečbu chronických bolestí svojím 72–96-hodinovým účinkom. Na riešenie prelomovej bolesti zo skupiny silných opioidov sa využíva transmukozálna lieková forma fentanyl. Je dostupná intranazálna, bukoválna a sublinguálna aplikačná forma. Má rýchly nástup účinku a krátke trvanie, výrazne redukuje bolesť. Na riešenie veľmi silnej bolesti je prínosom aj nová molekula tapentadolu. Má dvojitý účinok: agonistický na mí - opioidové receptory a spôsobuje aj inhibíciu spätného vstrebávania noradrenalinu v jednej molekule, tak pôsobí na ascendentnú a descendentnú dráhu bolesti. Pôsobí na nociceptívnu a neuropatickú bolesť. V posledných rokoch je prínosom v liečbe chronickej bolesti nádorového aj nenádorového pôvodu, kombinovaná molekula oxykodónu s naloxónom (silný opioid s antagonistom mí - receptorov). Naloxón pôsobí v tejto kombinácii na mí-receptory gastrointestinálneho traktu a bráni obštipácii vyskytujúcej sa pri liečbe opioidmi. Ťažšie ovplyvniteľná môže byť neuropatická bolesť veľakrát rezistentná na analgetickú liečbu, alebo len s minimálne pozitívnym efektom. Tu využívame blokátory kalciových kanálov (antikonzulzíva), blokátory spätného vychytávania biogénnych amínov na synapse (antidepresíva), blokátory NMDA - receptorov (ketamín). Prínosom v liečbe periférnej neuropatickej bolesti, hlavne postherpetickej neuralgie, sú náplasti pôsobiace na TRPV₁ (vaniloidné receptory) – 8 % koncentrovaný kapsaicín a 5 % lidokaín blokátor nátrievých kanálov. Invazívne techniky v liečbe bolesti predstavujú 4. stupeň analgetického rebríka. Sú to neuromodulačné techniky, neuroablatívne techniky. Využitie invazívnych techník v liečbe bolesti je indikované, ak farmakologická liečba neprinesla dostatočný terapeutický efekt, alebo nie je možné v nej pokračovať pre zvýšený výskyt nežiaducich účinkov. Aj tu platí multidisciplinárny prístup v liečbe chronickej bolesti (farmakoterapia, psychoterapia, rehabilitácia, fyzikálna liečba).

Delenie analgetických blokov podľa účelu⁴:

1. diagnostické,
 2. prognostické,
 3. profylaktické,
 4. terapeutické
- a) reverzibilné – jednorazové, kontinuálne (katéetrové techniky), s použitím lokálnych anestetík, kortikoidov, patria sem aj neuromodulačné techniky (epidurálna alebo periférna neurostimulácia, pulzná rádiorefekvenca);
- b) ireverzibilné – neurolytické bloky.

Delenie analgetických blokov podľa miesta aplikácie⁴:

1. Bloky periférnych nervov:
 - a) somatické – radikálne, nervových pletení, jednotlivých nervov
 - b) vegetatívne – sympatické a parasympatické bloky,
 - c) bloky nn. zakončení podkožné, spúšťové body, intraartikulárne,
 - d) intravenózne.
2. Centrálné bloky – epidurál/ kaudálny/ – spinál.
3. Kombinované centrálné bloky – spinál a epidurál.

4. Neurolytické bloky – periférnych nervov a sympatických nervov, neurolyza plexus coeliacus, plexus hypogastricus. V algeziológii sa neuromodulačné techniky používajú na liečbu veľmi silných, neutišiteľných bolestí, ktoré nereagujú na bežnú farmakologickú liečbu. Sú to pacienti nastavení na vyššie dávky silných opioidov, u ktorých nedošlo liečbou k optimálnej analgézi. Indikujeme ich po vyčerpaní možností farmakologickej liečby a menej invazívnych techník. Týmto technikami vieme docieľiť u 60-70 % pacientov úľavu bolesti v priemere o 50-70 %⁹.

Delenie neuromodulačných techník⁹

Podľa spôsobu modulovania impulzov bolesti, prechádzajúcich z periférie do centra, rozlišujeme 2 skupiny neuromodulačných techník:

1. chemické (farmakologické),
2. elektrické (neurostimulačné).

Chemická (farmakologická) NM moduluje prenos informácie o bolesti v oblasti miechy chemickými látkami – liekmi. Lieky aplikujú intraspínálne, t.j. epidurálne (EP), intratekálne-subarachnoidálne (SA), alebo intracerebroventrikulárne (ICV). Elektrická (neurostimulačná) NM využíva ovplyvňovanie prenosu nociceptívnej informácie nervovým systémom, kdekoľvek na dráhe bolesti pomocou elektrického prúdu. Je to v oblasti miechy, v oblasti periférnych nervov a nervových plexov, v oblasti autonómneho NS, vykonáva sa aj funkčná stimulácia svalov, stimulácia v oblasti mozgu – oblasť mozgovej kôry, hlboká mozgová stimulácia. Využíva sa aj transkutánna a subkutánna stimulácia⁹. Rádiorefekvenčná liečba – jedna z novších metód liečby chronickej bolesti. Je tu využitý princíp tepelnej neurodestrukcie v okolí špičky ihly, to je rádiorefekvenčná termolýza. Pulzná rádiorefekvenca je metóda nedeštruktívna, ide o pôsobenie dočasných elektrofyzikálnych zmien vo vedení bolesti v oblasti hrotu ihly. Táto technika patrí medzi miniinvazívne perkutánne metódy.

ZÁVER

Cieľom liečby chronických bolestí je dosiahnuť maximálnu možnú úľavu bolesti, zlepšiť nočný spánok a kvalitu života pacienta. Úspešnosť liečby závisí od spolupráce s ďalšími odborníkmi (neuroológ, rehabilitačný lekár, ortopéd, neurochirurg, onkológ). V liečbe chronickej bolesti platí interdisciplinárny prístup. Nezanebateľný je ekonomický benefit – včasný návrat pacienta do pracovného procesu. Hlavným poslaním algeziológa je benefit pacienta, ktorému zmiernime bolesť.

LITERATÚRA

1. Kulichová M.: Algeziológia. Žilina, Edis, 2005.; 1., s.17, 3.; s.31, s.158-165
2. Opavský J. BOLEST V AMBULANTNÍ PRAXI. Od diagnózy k léčbě častých bolestivých stavů Praha, 2011.; 3:141-142
3. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, Bolest, ročník 12, Suplementum 2, 2009.; 4-5
4. Miloschewsky D. a kolektiv autorov: Regionální anestezie. Astra Pharmaceuticals, s.r.o., Praha 1999; 157-159.
5. Zoher M.Naja, MD, Mariam El-Rajab, MD, et al. Repetitive occipital nerve blockade for cervicogenic Headache: Expanded Case Report of 47 Adults, PAIN Practice, vol.6, Number 4, December 2006, s.278-283.
6. Pavelka K., Veselá M.: Bolest u reumatických onemocnění, Supplementum 1, 2000, s.96-101.
7. Mayerová N.: Reumatické ochorenia, Časopis Extraplus, September 2009
8. Perrot S. et al: Guidelines for the use of antidepressants in painful rheumatic conditions European Journal of Pain, vol.10, Issue 3, apríl 2006, s.185
9. Rudinský B.: Spinálna chirurgia II. Bratislava, SAP 2012, 17, 188-190.
10. Špalek P.: Bolesti hlavy, Via practica, 2008, roč.5(S4): s.24-29

Fastum[®] gel

ANALGETIKUM / ANTIREUMATIKUM

RÝCHLA ÚĽAVA OD BOLESTI

Lokálna liečba bolestivých ochorení osteoartikulárneho a svalového systému reumatického a traumatického pôvodu: pomliaždeniny, vyvrtnutia, natiahnutia svalov, stuhnutie šije, bolesti bedrových svalov (lumbago).



praktická tuba s dávkovačom

Fastum[®] gel

100 g gélu obsahuje: ketoprofén 2,50 g

Indikácie: Lokálna liečba bolestivých ochorení osteoartikulárneho a svalového systému reumatického a traumatického pôvodu: pomliaždeniny, vyvrtnutia, natiahnutia svalov, stuhnutie šije, bolesti bedrových svalov (lumbago). **Dávkovanie a spôsob podávania:** 3-5 cm gélu jeden až dva razy denne. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na ketoprofén, aspirín (kyselina acetylsalicylová), na iné nesteroidové protizápalové lieky a bráty (lieky znižujúce cholesterol) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, anamnéza akejkoľvek fotosenzitívnej reakcie, známe hypersenzitívne reakcie ako sú príznaky astmy, alergická rinitída na ketoprofén, fenofibrát, kyselinu tiaprofénovú, kyselinu acetylsalicylovú alebo na iné NSAID, anamnéza kožnej alergickej reakcie na ketoprofén, kyselinu tiaprofénovú, fenofibrát alebo blokátory UV žiarenia alebo parfém, pobyt na slnku, dokonca aj v prípade nepriameho slnka, vrátane UV žiarenia zo solária počas liečby a 2 týždne po jej ukončení. Fastum[®] gel sa nemá aplikovať na otvorené rany, kožné lézie, ani v blízkosti očí. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Topická aplikácia väčšieho množstva môže mať systémové účinky, vrátane precitlivosti a astmy. Pri vzniku akejkoľvek kožnej reakcie, vrátane kožných reakcií po súbežnej aplikácii prípravkov obsahujúcich oktokrylén, sa má liečba ihneď prerušiť. Po každej aplikácii gélu je potrebné dôkladné umytie rúk. Miesto aplikácie gélu nemá byť prekryté tesným (nepriedušným) obväzom alebo odevom. Počas doby aplikácie gélu a nasledujúce 2 týždne po jej ukončení sa ošetrované miesta nemajú vystavovať slnečnému žiareniu vrátane solárií a odporúča sa chrániť ošetrované miesta oblečením, aby sa predišlo riziku fotosenzitivity. Fastum[®] gel sa má používať s opatnosťou u pacientov s ťažkým poškodením obličiek. **Liekové a iné interakcie:** Neboli hlásené žiadne interakcie Fastum[®] gélu s inými liečivami. Pacientov liečených antikoagulačnými prípravkami sa odporúča pravidelne monitorovať. **Gravidita a laktácia:** Počas posledného trimestra užívania nesteroidových protizápalových liekov môže pôsobiť toxicky na pláca alebo srdce plodu. Preto sa ketoprofén v tehotenstve nemá používať. Nesteroidové protizápalové lieky môžu spôsobiť oneskorenie pôrodu. Po systémovom podaní môžu stopové množstvá ketoprofenu prejsť do materského mlieka. **Nežiaduce účinky:** Alergické kožné reakcie, dermatitída, kontaktné ekzémy, urtikária, erytém, pruritus, pálenie, výsev pluzgierov, fotosenzitívne reakcie. **Veľkosť balenia:** tuba s 20, 30, 50 g a 100 g gélu tuba s dávkovačom s 50 g a 100 g gélu. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s. r. l., 50131 Florencia, Taliansko. **Dátum poslednej revízie textu:** február 2011. **Spôsob výdaja lieku:** viazaný na lekársky predpis. Pred predpisaním lieku sa obozrňajte s informáciami uvedenými v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Dátum výroby materiálu:** október 2013. **Referencie:** 1. Steen, K. H. et al.: Analgesic profile of peroral and topical ketoprofen upon low pH-induced muscle pain. Pain 2001, 93, 23-33. (Within one hour with topical ketoprofen).

Dexadol

dexketoprofen trometamol

UNIKNITE AKÚTNEJ BOLESTI

Krátkodobá symptomatická liečba akútnej bolesti miernej až stredne silnej intenzity, ako je akútna muskuloskeletálna bolesť, dysmenorea a bolesť zubov.



Dexadol 25 mg gro por

granulát na perorálny roztok

Každé vrecko obsahuje dexketoprofén 25 mg ako dexketoprofén trometamol. **Pomocné látky:** sacharóza 2,5 g.

Terapeutické indikácie: Krátkodobá symptomatická liečba akútnej bolesti miernej až stredne silnej intenzity, ako je akútna muskuloskeletálna bolesť, dysmenorea a bolesť zubov. **Dávkovanie:** Dospelí: Podľa charakteru a závažnosti bolesti je odporúčaná dávka zvyčajne 25 mg každých 8 hodín. Celková denná dávka nemá prekročiť 75 mg. **Kontraindikácie:** Dexadol granulát sa nesmie podávať v nasledujúcich prípadoch: pacientom s precitlivosťou na dexketoprofén, na ktorúkoľvek iné NSAID alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku, pacientom, u ktorých liečba s podobným účinkom vyvolávajú astmatické záchvaty, bronchospazmus, akútnu rinitídu alebo spôsobujú nosové polypy, urtikáriu alebo angioneurotický edém, pri známych fotoalergických alebo fototoxických reakciách počas liečby s ketoprofénom alebo fibrátmi, pacientom s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou v anamnéze v súvislosti s predchádzajúcou terapiou NSAID, pacientom s aktívnym alebo opakujúcim sa peptickým vredom/gastrointestinálnym krvácaním v anamnéze, pacientom s chronickou dyspepsiou alebo s podozrením na peptický vred/krvácanie, pacientom s iným aktívnym krvácaním alebo s poruchami zrážavosti krvi, pacientom s Crohnovou chorobou alebo s ulceratívnou kolitídou, pacientom so závažným zlyhaním srdca, pacientom so stredne závažnou až závažnou dysfunkciou obličiek, pacientom so závažným poškodením funkcie pečene, pacientom s hemoragickou diatézou a inými koagulačnými poruchami, pacientom so závažnou dehydratáciou. **Liekové a iné interakcie** sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Dexadol je kontraindikovaný počas gravidity a laktácie. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Dexadol granulát môže mať nežiaduce účinky ako sú závrat, poruchy videnia alebo ospalosť. V týchto prípadoch môže byť schopnosť reagovať a aktívne sa podieľať na cestnej premávke a obsluhovať stroje znížená. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sa týkajú gastrointestinálneho traktu: nevoľnosť a/alebo vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia. Pred predpisaním lieku obozrňajte sa, prosím, s informáciami uvedenými v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Menarini International Operations Luxembourg S. A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxembursko. **Zastupenie v SR:** Berlin-Chemie AG, Palisády 29, 811 06 Bratislava. **Spôsob výdaja lieku:** na lekársky predpis. **Posledná revízia textu:** jún 2013. **Dátum výroby materiálu:** október 2013.

DEX_2013_005



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST HODNOTENÝ 2 KREDITMI CME

1. U chorých s povrchovou tromboflebitídou sa NSA:

- a) odporúčajú pri akejkolvek lokalizácii
- b) sú celkom nevhodné
- c) sú vhodné pri postihnutí úseku do 10 cm vzdialeného ďalej ako 5 cm od safenofemorálnej alebo safenopopliteálnej junkcie
- d) sú vhodné pri postihnutí úseku do 5 cm vzdialeného ďalej ako 10 cm od safenofemorálnej alebo safenopopliteálnej junkcie.

2. Medzi tzv. nové antikoagulanty (NOACs) nepatrí:

- a) dabigram
- b) fondaparinux
- c) apixaban
- d) rivaroxaban.

3. Zvoľte správne tvrdenie o antiagregačnej liečbe pri povrchových flebitidách:

- a) recentné štúdie poukazujú na výraznú účinnosť
- b) je účinná a používa sa
- c) je účinná, ale bežne sa žiaľ nepodáva
- d) nie je účinná.

4. Zvoľte správne tvrdenie o inhibítoroch PDE-5:

- a) sildenafil má dlhý biologický polčas
- b) tadalafil má krátky biologický polčas
- c) vardenafil má dlhý biologický polčas
- d) vardenafil má krátky biologický polčas.

5. Zvoľte správne tvrdenie o transdermálne aplikovanom testosteroéne:

- a) zamedzuje fluktuáciám plazmatickej hladiny testosterónu
- b) rýchle sa dosiahnu účinné pl. koncentrácie
- c) prípadné NÚ odznievajú prakticky súčasne pri odobratí náplasti
- d) táto lieková forma s testosterónom sa nepoužíva.

6. Zvoľte správne tvrdenie s ohľadom na riziko karcinómu prsníka:

- a) nomegestrol je bezpečnejší ako progesterón
- b) nomegestrol je bezpečnejší ako norethisterón
- c) nomegestrol je menej bezpečný ako medroxyprogesterón
- d) nomegestrol je menej bezpečný ako dydrogesterón.

7. Incidencia karcinómu prsníka je:

- a) najvyššia u žien v reprodukčnom veku
- b) nepriamo úmerná veku
- c) priamo úmerná veku
- d) nezávislá od veku.

8. V liečbe cystickej fibrózy sa neužíva:

- a) denufosol
- b) alfa-dornáza
- c) fomezol
- d) antiproteáza.

9. Zvoľte správne tvrdenie:

- a) bromhexín je aktívnym metabolitom ambroxolu
- b) ambroxol je aktívnym metabolitom vasicínu
- c) bromhexín je aktívnym metabolitom vasicínu
- d) ambroxol je aktívnym metabolitom bromhexínu.

10. Zvoľte nesprávne tvrdenie o vitamíne C:

- a) intavenóznym podaním sa dosahujú vyššie účinné koncentrácie
- b) perorálne aplikácie sú rovnako účinné ako parenterálne, stačí len zvýšiť dávku
- c) perorálne aplikácie sú menej účinné ako parenterálne
- d) pri chronických ochoreniach sa často zisťujú jeho nižšie koncentrácie.

11. Vitamín C podávaný ženám s karcinómom prsníka:

- a) výrazne zosilňuje účinok cytostatik
- b) mierne znižuje účinok cytostatik, ale zlepšuje ich znášanlivosť
- c) významne neovplyvňuje účinok cytostatik, ale zlepšuje ich znášanlivosť
- d) zvyšuje účinok cytostatik a zlepšuje ich znášanlivosť.

12. V liečbe chlamydiových infekcií sa lokálne uplatňuje predovšetkým:

- a) erytromycín
- b) chlórampfenikol
- c) neomycín
- d) tetracyklín.

13. Pri orbitocelulitide sa využívajú:

- a) lokálne ATB
- b) cefalosporíny 1. a 2. generácie
- c) cefalosporíny 2. a 3. generácie
- d) neomycín s bacitracínom.

14. V liečbe bipolárnych afektívnych porúch sa využíva:

- a) lakosamid
- b) lamotrigín
- c) levetiracetam
- d) linezolid.

15. Zvoľte správne tvrdenie:

- a) perorálne kontraceptíva zvyšujú klírens lamotrigínu
- b) perorálne kontraceptíva znižujú klírens lamotrigínu
- c) perorálne kontraceptíva neovplyvňujú klírens lamotrigínu
- d) lamotrigín zvyšuje klírens perorálnych kontraceptív.

16. Prípravky fyziologickej regulačnej medicíny určenej na liečbu bolesti obsahujú:

- a) morfin
- b) glukozamín sulfát
- c) kolagén
- d) glukozamín chlorid.

17. Letalita na pneumónie vyvolané pneumokokmi zodpovedá asi:

- a) 80 %
- b) 50 %
- c) 20 %
- d) 95 %.

18. Ročné náklady na liečbu pneumónie v Európe zodpovedajú asi:

- a) 100 mld. eur
- b) 10 mld. eur
- c) 500 mil. eur
- d) 1 mld. eur.

19. V liečbe VPDM sa uplatňuje:

- a) stimulácia VEGF
- b) inhibícia TNF-alfa
- c) inhibícia VEGF
- d) stimulácia TNF-alfa.

20. V liečbe VPMD sa využíva:

- a) ranibizumab
- b) certolizumab
- c) adalizumab
- d) bortezumib.

NÁVRATKA

Správne odpovede zakrúžkujte!
Správna odpoveď je len jedna.

Návratku odošlite najneskôr
29. 11. 2013 v obálke na adresu:

LEKÁR a.s., AD TEST 3/2013,
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 3/2013

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 2/2013: 1b, 2b,3a/c,4d,5b,6d,7c,8a,9c,10b,11a,12d,13d,14b,15b,16a,17c,18a,19c,20c