



EDUKAFARM

medinews

3 / 2008

ČASOPIS PRE LEKÁROV A FARMACEUTOV

OBSAH

Stratégia SMART
v liečbe astmy

Zaujímavá molekula
– rivastigmín

Sodík a draslík:
rovnováha života

Diabetická polyneuropatia
DIALEVEL – profil

Akútne respiračné
ochorenia u detí

Ischemické cievne
mozgové príhody

Akútna a chronická
pankreatitída

Kyselina zoledrónová
v liečbe osteoporózy

12. svetový kongres
o menopauze
- reportáž

Syndróm diabetickej nohy

GENGIGEL – profil



NOVINKA
k dispozícii v lekárňach

Paranit

ZBAVÍ VÁS VŠÍ A HNÍD

BEZ INSEKTICÍDOV

klinicky testované

Zbaviť sa vší bol doposiaľ veľký problém.
Konečne existuje elegantné riešenie: **Paranit**
Paranit má veľa výhod:

- **PARANIT je prírodný produkt,**
ktorý neobsahuje chemické látky - insekticidy a tým nespôsobuje nežiaduce účinky (alergie, svrbenie, začervenanie kože atď.).
- **Liečba PARANIT-om NESKLAME ANI PRI OPAKOVANOM POUŽITÍ**
- oleje obsiahnuté v prípravku zabraňujú dýchaniu vší, ktoré sa tak udusia.
- **Je vhodný nielen pre deti, ale aj pre tehotné a dojčiace ženy.**
- **Ide o jediný prírodný klinicky testovaný prípravok**
(medical device- zdravotnícky prostriedok) v SR s podloženou účinnosťou na od všivavenie.
- **V krajinách EÚ ja PARANIT lídrom medzi prípravkami na od všivavenie.**
- **1 balenie vystačí pre celú rodinu!**
(až na 8 aplikácií), čo robí PARANIT cenovo mimoriadne výhodný!

Štatút: PARANIT získal vďaka klinickým testom, ktoré sa uskutočnili na niekoľkých univerzitách v rôznych častiach sveta, CE známku platnú pre všetky krajiny EÚ. Na základe tejto certifikácie má PARANIT štatút tzv. medical device (zdravotnícky prostriedok).

Pozn.: Paranit sa vďaka CE certifikácii odlišuje od prírodných prípravkov so štatútom kozmetiky schválenej iba na starostlivosť o vlasy. Tieto kozmetické prípravky sa niekedy kvôli klamlivej reklame odporúčajú odborníkmi, aj na od všivavenie. Nakoľko u nich tieto vlastnosti neboli doložené a schválené, sú na od všivavenie veľakrát neúčinné a nevhodné. Zaujímate sa vždy o to, aký má prípravok štatút.

Charakteristika: Účinný prostriedok proti všiam. Obsahuje rastlinné oleje. Na rozdiel od bežných prostriedkov s obsahom insekticídov nepôsobí chemickou cestou – oleje obsiahnuté v prípravku zabraňujú dýchaniu vší, ktoré sa tak udusia. Predstavuje inovatívny prístup, pretože pri jeho užívaní nehrozí vznik rezistencie, ktorá je typická pre insekticídne prípravky. Paranit je klinicky testovaný, príjemne vonia a je vhodný aj pre deti.

Obsah účinných látok: Kokosový olej, anízový olej a olej z Ylang ylangu

Použitie: Na kompletne odstránenie vší a zavšivavenia (pedikulóza).

Odporúčané dávkovanie: Sprejom sa prípravok rozpráši na vlasy tak, aby boli navlhčené po celej dĺžke, a dôkladne sa vmasíruje, aby sa prípravok dostal na celú plochu hlavy. Nechá sa pôsobiť 15 minút a potom sa vlasy dvakrát umyjú bežným šampónom. Následne sa priloženým hrebeňom odstránia z vlasov hnidy a uhynuté vši. Postup sa odporúča opakovať po 9-10 dňoch.

Balenie: Sprej 60 ml

Výrobca: Teva Pharmaceutical Industries Ltd.,
Har Hahotzvim, Jeruzalem, Izrael

Dovozca: inPHARM s.r.o., Ružová dolina 6, 821 08 Bratislava
tel/fax: 02 50221606, e-mail: inpharm@inpharm.sk



PARANIT - ZBAVÍ VÁS VŠÍ A HNÍD

inPHARM

OMEGA

PHARMA



KONCEPCIA: periodická forma edukácie v oblasti
OTC + Rx liečiv z pohľadu farmakológie a klinickej praxe

DISTRIBÚCIA: zadarmo na adresy lekárov a lekární

VYDAVATEL: EdukaFarm, spol. s r. o.
Strossmayerovo nám. 1, 170 00 Praha 7, ČR
tel.: +420 2 24 25 24 35, fax: +420 2 22 51 60 48
Ružová dolina 6, 821 08 Bratislava, SR
tel.: 02-50 22 13 97, fax: 02-50 22 13 98

RIADITEĽ SPOLOČNOSTI: PharmDr. Zdeněk Procházka
Zástupca pre SR: Mgr. Janka Osuská

ŠÉFREDAKTOR: MUDr. Jiří Slíva

REDAKČNÁ RADA SR

Predseda: Prof. MUDr. Pavel Švec, DrSc.,
Katedra farmakológie a toxikológie, FaF UK Bratislava
Doc. MUDr. Marián Bátovský, CSc.,
FNsP, Bratislava

MUDr. Peter Blažko

Poliklinika, Malacky

Prof. RNDr. Viliam Foltán, CSc.,

Katedra ORF FaF UK, Bratislava

Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.,

Subkatedra klinickej farmakológie, SZU, Bratislava

Doc. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.,

Klinika infekčných chorôb LF UPJŠ, Košice

Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.,

Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

MUDr. Ján Lietava, CSc.,

II. interná klinika LF UK, Bratislava

MUDr. Pavol Masaryk, CSc.,

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

h. doc. MUDr. Ivan Minčík, PhD.,

Urologická klinika FNsP J. A. Reimana, Prešov

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.,

I. Interná klinika LF UK, Bratislava

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc.,

Kožná klinika JLF, Martin

MUDr. Andrej Švec, PhD.,

Ortopedická klinika LF UK, Bratislava

REDAKČNÁ RADA ČR

Predseda: Mgr. Michal Hojný, ÚL IKEM, Praha

PharmDr. Josef Suchopár, Infopharm a.s., Praha

Mgr. Jana Gregorová, Lékárna FN Bulovka, Praha

PharmDr. Alena Linhartová, Lékárna FTNsP, Praha

PharmDr. Jana Švejdová, Lékárna Brno

Mgr. Karel Šlág, Pharmos

PharmDr. Pavlína Zálesáková, SÚKL, Praha

Mgr. Katarína Mikušová, ÚL IKEM, Praha

Mgr. Kornélia Chraplivá, ÚL IKEM, Praha

PharmDr. Jitka Nováková, ÚL IKEM, Praha

Prof. RNDr. Václav Suchý, DrSc.,

Veterinárni a farmaceutická univerzita Brno

MUDr. Martin Anders, PhD.,

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Martina Olejárová, CSc.,

Revmatologický ústav, Praha

Doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.,

Centrum alergologie a klinické imunologie

Nemocnice Na Homolce, Praha

Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.,

Laboratoř pro endokrinologii a metabolismus

3. interní kliniky LF UK, Praha

Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky,

dekan 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Hana Rosolová, CSc.,

II. Interní klinika, LF UK, Plzeň

MUDr. Olga Wildová

MUDr. Dana Vondráčková, CSc.,

Centrum pro léčbu bolesti FN Bulovka, Praha

MUDr. Tomáš Fait, PhD.,

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

ODBORNÁ REDAKCIA:

PharmDr. Vladimír Věh

Mgr. Zuzana Bobrovová

MUDr. Pavol Kostiuk, CSc.

MUDr. Jiří Slíva

JAZYKOVÁ REDAKTORKA: PhDr. Eva Flonteková

Inzeráty neprešli jazykovou korektúrou

GRAFICKÁ ÚPRAVA: layout architects, s.r.o.

Číslo 3, ROČNÍK 6, 3/2008

Registrované pod č. MK SR 3022/2003

ISSN 1336-3239



Editoriál str. 96

Stratégia SMART v liečbe astmy

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc. str. 97

Zaujímavá molekula - rivastigmin

MUDr. Jiří Slíva str. 100

Sodík a draslík: rovnováha života

PharmDr. Vladimír Věh str. 103

Diabetická polyneuropatia - jedna z najčastejších komplikácií diabetes mellitus

MUDr. Adriana Ilavská str. 104

DIALEVEL – profil str. 106

Najčastejšie akútne respiračné ochorenia u detí a možnosti ich liečby

MUDr. Katarína Šimovičová. str. 108

Ischemické cievne mozgové príhody, komorbidita, liečba

Doc. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc. str. 112

Akútna a chronická pankreatitída

MUDr. Jozef Klucho str. 116

Kyselina zoledrónová v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy

MUDr. Monika Kuželová str. 122

12. svetový kongres o menopauze – reportáž

Mgr. Zuzana Bobrovová str. 126

Syndróm diabetickej nohy – závažná komplikácia diabetes mellitus

MUDr. Pavlína Piňhová, Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc. str. 131

GENGIGEL – profil str. 135



O čom sa dočítate v tomto čísle

Stratégia SMART v liečbe astmy

s. 97

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha

► Pri liečbe astmy sa snažíme o čo možno najvyššiu terapeutickú odpoveď. Len nedávno uvedený režim SMART, založený na fixnej kombinácii budesonidu a formoterolu, znamená v tomto ohľade veľký prínos a krok dopredu.

Ischemické cievne mozgové príhody, komorbidita, liečba

s. 112

Doc. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., Neurologická klinika LF UPJŠ a FNLP, Košice

► Cievne mozgové príhody predstavujú 3. najčastejšiu príčinu ochorení a úmrtnosti vo svete i na Slovensku, s čím súvisia aj nemalé náklady vynakladané na liečbu chorých. Vieme však toto ochorenie účinne liečiť?

Zaujímavá molekula – rivastigmín

s. 100

MUDr. Jiří Slíva, Ústav farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Sodík a draslík: rovnováha života

s. 103

PharmDr. Vladimír Végh, Edukafarm, Praha

► Sodík a draslík sú základnými prvkami nášho organizmu a ich vzájomná rovnováha je pre náš život úplne esenciálna.

Diabetická polyneuropatia – jedna z najčastejších komplikácií diabetes mellitus

s. 104

MUDr. Adriana Ilavská, Diabetologická ambulancia, Bratislava

► Diabetická polyneuropatia je jednou z najdôležitejších chronických komplikácií diabetu. Veľmi významné postavenie pri jej liečbe zaujíma kyselina α -lipoová.

Najčastejšie akútne respiračné ochorenia u detí a možnosti ich liečby

s. 108

MUDr. Katarína Šimovičová, Všeobecná lekárka pre deti a dorast, Bratislava

► Akútne infekcie dýchacích ciest bývajú najčastejším dôvodom návštevy detského lekára. Najvýznamnejším vyvolávajúcim agens sú vírusy, ale je potrebné myslieť aj na baktérie, či plesne.

Akútna a chronická pankreatitída

s. 116

MUDr. Jozef Kluch, Súkromná gastroenterologická ambulancia, Nové Zámky

Hoci je pankreatitída zápalový proces, klinický obraz akútnej formy sa výrazne odlišuje od formy chronickej.

Kyselina zoledrónová v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy

s. 122

MUDr. Monika Kuželová, Medical Advisor, Novartis Slovakia s.r.o.

► Bisfosfonáty predstavujú dnes zlatý štandard pri liečbe osteoporózy. Najnovším zástupcom tejto skupiny je zoledrónová kyselina, podávaná v dávke 5 mg len 1x ročne.

12. svetový kongres o menopauze – reportáž

s. 126

Mgr. Zuzana Bobrová, Edukafarm, Praha

► Reportáž z medzinárodného kongresu klimakterickej medicíny zameraná na využitie prípravkov s obsahom sójových extraktov.

Syndróm diabetickej nohy – závažná komplikácia diabetes mellitus

s. 131

MUDr. Pavlína Piňhová, Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., Interná klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

► Diabetická noha je závažným medicínskym aj spoločenským problémom. Liečba býva zvyčajne dlhodobá a vyžaduje veľkú spoluprácu s pacientom.



What you will find in this issue

SMART Strategy in Treatment of Bronchial Asthma

p. 97

Pavel Kostiuk, MD, PhD., Edukafarm, Prague

► Highest therapeutic response is the most important aim during the treatment of bronchial asthma. Quite very recently, a new therapeutic approach, SMART, was introduced. It is based on a fixed combination of budesonide and formoterol and is supposed to be a big step forward.

Ischemic Strokes, Co-morbidity, Treatment

p. 112

Ass. Prof. Zuzana Gdovinová, MD, PhD., Department of Neurology, Faculty of Medicine, UPJŠ a FNLP, Košice

► Strokes are the third most frequent reason either of morbidity or mortality, both worldwide and in the Slovak Republic. Thus, high burdens rising from the treatment have to be considered. Do we can to treat this illness effectively?

Rivastigmin

p. 100

Jiří Sliva, MD, Departments of Pharmacology, 2nd & 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague

Acute and Chronic Pancreatitis

p. 116

Jozef Klucho, MD, Private Gastroenterologic Out-Patient Department, Nové Zámky

► Although pancreatitis is an inflammatory disease, acute and chronic forms differ significantly each other.

Natrium and Potassium: A Balance of Life

p. 103

PharmDr. Vladimír Végh, Edukafarm, Prague

► Both natrium and potassium are basic elements of human bodies. Thus, their reciprocal interaction is absolutely essential for our life.

Zoledronic Acid in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

p. 122

Monika Kuželová, MD, Medical Advisor, Novartis Slovakia s.r.o.

► Bisphosphonates are gold basis in the therapy of osteoporosis. The newest one, belonging to this group, is zoledronic acid, which may be administered at dose 5 mg once yearly.

Diabetic Polyneuropathy – One of the Most Frequent Complications of Diabetes Mellitus

p. 104

Adriana Ilavská, MD, Diabetologic Out-Patient Department, Bratislava

► Diabetic polyneuropathy is one of the most important chronic complications of diabetes. Alpha-lipoic acid plays a key role in its treatment.

12th World Congress on Menopause – reportage

p. 126

Mgr. Zuzana Bobrovová, Edukafarm, Prague

► A reportage from an international congress on climacteric medicine, where the author discusses the latest news in the field of soy isoflavonoids.

Most Frequent Acute Respiratory Infection in Childhood and Therapeutic Approaches

p. 108

Katarína Šimovičová, MD, Pediatric Out-Patient Department, Bratislava

► Acute respiratory infections are the most frequent reason for visits of pediatricians. Typical pathological agents are viruses, however, bacteria and fungi are also very important.

Diabetic Foot Syndrome – A Serious Complication of Diabetes Mellitus

p. 131

Pavína Piňhová, MD, Prof. Milan Kvapil, MD, PhD., Dpt. of Internal Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University & Teaching Hospital, Motol, Prague

► Diabetic foot is very imperative medical and also social problem. The treatment takes usually long time and good cooperation of patient is highly needed.



Vážený čtenáři,

Léto je pryč a s ním i doba dovolených. Do rukou se Vám dostává již třetí letošní číslo časopisu Edukafarm mediNEWS. Podobně jako v číslech minulých, i v tomto vydání se snažíme diskutovat o nejběžnějších a z vaší strany nejžádanějších tématech, mnohdy zároveň velice ožehavých. Větší pozornost jsme tentokrát věnovali léčbě diabetu, respektive jeho sekundárních komplikací, a sice diabetické polyneuropatie a syndromu diabetické nohy. Pro osteoporotické pacienty máme k dispozici novou molekulu, zoledronovou kyselinu, v léčbě Alzheimerovy choroby naopak již zdomácněla molekula rivastigminu...



Podzim je obdobím, kdy si stěžujeme na občasné nachlazení a bolesti v krku, proto jistě není od věci alespoň ve stručnosti zrekapitulovat poznatky o akutních respiračních infekcích. V časopise je ale i několik dalších zajímavých článků, včetně např. reportáže ze světového kongresu klimakterické medicíny, a jak je zvykem, tak nechybí i několik zpracovaných profilů přípravků.

Pevně věřím, že i v podzimním období se na chvíli zastavíte nad stránkami tohoto časopisu a že informace, které v něm naleznete, budou pro vás nejen zajímavé, ale i podnětné.

S přáním příjemně stráveného podzimu a snad ještě i babího léta

MUDr. Jiří Slíva
šéfredaktor



Stratégia SMART v liečbe astmy

Budesonid/formoterol (SMART) verzus vysoká dávka kombinácie salmeterol/fluticason u pacientov s nedostatočne kontrolovanou astmou

MUDr. Pavel Kostiuik, CSc.

EDUKAFARM, Praha

Dnes sa štandardne podávajú IKS i LABA vo fixnej kombinácii z jediného inhalátora. V ČR aj v Slovenskej republike sú k dispozícii dva typy kombinovaných prípravkov: budesonid/formoterol (Symbicort, AstraZeneca) a salmeterol/fluticason (Seretide Glaxo-SmithKline). Podávanie kombinácie IKS/LABA umožňuje dlhodobú kontrolu choroby. Napriek tomu v mnohých prípadoch dochádza k akútnym exacerbáciám

s dušnosťou, pri ktorých pacienti používajú záchrannú liečbu s krátkodobou pôsobiacimi β_2 -sympatomimetikami (SABA – short-acting β_2 -agonists). Pri nedostatočnej kontrole astmy môžeme postupovať dvojakým spôsobom: zvýšiť udržiavaciu dávku kombinácie IKS/LABA a znížiť tak spotrebu SABA, ako zmierňujúcej medikácie, alebo použiť kombináciu budesonid/formoterol zároveň ako udržiavaciu i zmierňujúcu terapiu (SMART – Symbicort Maintenance and Reliever Therapy). Tento prístup je umožnený rýchlym nástupom bronchodilatačného účinku formoterolu (prípravky s obsahom salmeterolu tento zmierňujúci účinok neumožňujú). Liečebný režim SMART je určený pre pacientov od 18 rokov, pre deti a adolescentov zatiaľ nebol inštitucionálne schválený.

STRATÉGIA SMART

Režim SMART umožňuje pacientovi pružne (v stanovených medziach) upravovať dávku IKS/LABA podľa ťažkostí, a tým nielen včas zabrániť rozvoju zápalového postihnutia dýchacích ciest, ale zároveň spôsobovať rýchlu bronchodilataciu. Znižuje výskyt závažných exacerbácií vo väčšej miere ako fixné dávkovanie IKS/LABA v kombinácii so SABA. Preto je SMART dnes v odporúčaní Globálnej iniciatívy pre astmu (GINA) uvedený ako efektívna stratégia na predchádzanie akútnym exacerbáciám a na zlepšenie kontroly astmy.

Hlavným cieľom liečby astmy je kontrola zápalu dýchacích ciest s minimálnym výskytom príznakov/exacerbácií a so zlepšením kvality života pacientov. Základom liečby čiastočne kontrolovanej alebo nedostatočne kontrolovanej astmy (predtým označovanej ako perzistujúca) sú inhalačné kortikosteroidy (IKS). Ak nie je dostatočne účinná monoterapia nízkymi dávkami IKS, odporúča sa ich podávanie v kombinácii s dlhodobou pôsobiacimi β_2 -sympatomimetikami (LABA – long-acting β_2 -agonists).

KLINICKÉ ŠTÚDIE COSMOS A COMPASS

Účinnosť stratégie SMART bola overená v mnohých klinických štúdiách.

Uvádame štúdie, v ktorých sa použila stratégia SMART. Do randomizovanej štúdie COSMOS, ktorá trvala 12 mesiacov, bolo zaradených 2 143 pacientov s perzistujúcou astmou. Kombinácia budesonid/formoterol v režime SMART bola porovná-

vaná s kombináciou salmeterol/fluticason 50/100 μ g, 50/250 μ g, či 50/500 μ g, plus salbutamol podľa potreby. Výsledky ukázali, že Symbicort v režime SMART v porovnaní s kombináciou salmeterol/fluticason znížil riziko exacerbácie o 25 %, znížil o 22 % riziko ťažkých exacerbácií a predĺžil čas do prvej exacerbácie. Počet úľavových inhalácií bol pri režime SMART nižší. Spotreba inhalačných kortikosteroidov bola v oboch vetvách porovnateľná. Liečba v režime SMART bola pre pacientov jednoduchšia, pretože pre dlhodobú i záchrannú terapiu im postačoval jediný inhalátor. Z farmakoekonomického hľadiska bola pri porovnaní nákladov dosiahnutá lepšia klinická účinnosť režimom SMART.^{1,3}

Ďalšia štúdia, porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť kombinácie budesonid/formoterol v režime SMART a kombinácie salmeterol/fluticason, je štúdia COMPASS, do ktorej bolo zaradených 3 335 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou perzistujúcou astmou. V štúdiu sa porovnávali stratégie SMART s fixnou kombináciou budesonid/formoterol 400/12 μ g 2x1 inhalácia plus terbutalin podľa potreby a s fixnou kombináciou salmeterol/fluticason 25/125 μ g 2x2 inhalácia plus terbutalin podľa potreby. Režim SMART predlžoval čas do prvej ťažkej exacerbácie oproti obojmu ďalším režimom, pričom dávka IKS bola pri režime SMART o 25 % nižšia, nižší bol aj počet dní, v ktorých bolo treba podávať IKS.



Navyše, z farmakoekonomického hľadiska bol režim SMART výhodnejší.^{1,4} Len u 40 % pacientov však bola využitá možnosť zvýšenia dávky kombinácie salmeterol/fluticason na najvyššie povolenú hodnotu.

Symbicort SMART vs. salmeterol/fluticason v najvyššej dávke

Doteraz chýbalo porovnanie dlhodobého podávania najvyšších dávok kombinácie salmeterol/fluticason (50/500 µg 2-krát denne) + SABA podľa potreby so stratégiou SMART (budesonid/formoterol - 2 inhalácie 160/ 4,5 µg 2-krát denne + dávky podľa potreby. Práve toto porovnanie bolo predmetom štúdie publikovanej v časopise *Respiratory Medicine* (2007;101:2437-2446).⁵

USPORIADANIE ŠTÚDIE

Štúdia bola šesťmesačná, randomizovaná, dvojito zaslepená a multicentrická. V počiatočnej dvojtyždennnej fáze pacienti užívali IKS v udržiavacej dávke, prípadne v kombinácii s LABA a terbutalín podľa potreby. Potom boli randomizovaní na skupinu liečenia režimom budesonid/formoterol (SMART, 2 inhalácie 160/4,5 µg 2-krát denne + dávky podľa potreby), alebo salmeterol/fluticason (50/500 µg 2-krát denne) + terbutalín 0,4 mg/inhalácia podľa potreby. Do štúdie boli zaradení pacienti od veku 12 rokov s nedostatočne kontrolovanou astmou. Primárne sledovaným kritériom bola doba do prvej exacerbácie, k sekundárnym kritériám patrili výskyt závažných exacerbácií, doba do prvej hospitalizácie a počet hospitalizácií na astmu. Ďalej sa sledovalo mnoho ďalších parametrov, vrátane FEV₁, a vyplňal sa dotazník kontroly astmy (ACQ-5), ktorý reprezentuje pohľad pacientov na kontrolu príznakov.

VÝSLEDKY

Ak ide o dobu do prvej exacerbácie, FEV₁, ACQ-5 a výskyt nežiaducich účinkov, nepozoroval sa významný rozdiel medzi oboma liečebnými stratégiami. Stratégia SMART sa však javila ako signifikantne účinnejšia v počte exacerbácií (o 21 % nižší počet oproti vysokým dávkam kombinácie salmeterol/fluticason + SABA) a hospitalizácií na astmu (v režime SMART o 31 % nižšia). Priemerná denná spotreba IKS bola pri stratégii SMART podstatne nižšia ako pri porovnávannej kombinácii, rozdiel bol štatisticky veľmi významný. V prospech režimu SMART hovoril i nižší počet dní, v ktorých bolo potrebné pri exacerbácii podať kortikosteroidy perorálne (7,6 % pri SMART, 9,4 % v porovnávannej kombinácii).

DISKUSIA

Štúdia ukázala, že stratégia SMART predstavuje v čase nestabilnej astmy účinnú intervenciu a poskytuje pacientom väčšiu ochranu pred závažnými exacerbáciami, pretože umožňuje pružné zvýšenie protizápalovo pôsobiaceho kortikosteroidu podľa aktivity choroby, a tak dokáže zavčas znížiť intenzitu zápalového procesu v dýchacích cestách. Zároveň sa ukázalo, že čím je väčšie riziko exacerbácie, tým je vyšší prínos stratégie SMART.

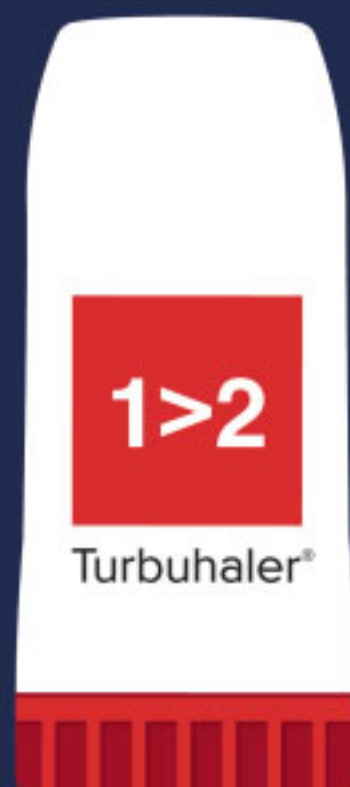
Mechanizmus účinku kombinácie budesonid/formoterol pri stratégii SMART má veľa zložiek. Okrem potlačenia eozinofilného zápalu budesonidom (pri synergickom pôsobení LABA) je v hre pravdepodobne i nongenomický účinok budesonidu – zvýšenie vazokonstrikcie v dýchacích cestách, ktorá má za následok zníženie ich edému a tým i zlepšenie priechodnosti dýchacích ciest. Kombinácia budesonid/formoterol zvyšuje i ochranu pred bronchokonstrikciou, ako súčasťou neskorej fázy reakcie na alergény.

Táto štúdia, v ktorej sa kombinácia salmeterol/fluticason použila dlhodobo v maximálne povolenej dennej dávke, potvrdzuje výsledky predchádzajúcich štúdií, ktoré porovnávajú obe liečebné stratégie. Kombinácia budesonid/formoterol aplikovaná stratégiou SMART znižuje počet závažných exacerbácií a hospitalizácií na astmu a poskytuje významnú ochranu pacientom s epizódami zhoršenia astmy, navyše spotreba kortikosteroidov je pri tejto stratégii nižšia. V mnohých parametroch však medzi obidvomi typmi liečby neboli významné rozdiely (napr. symptómové skóre v dotazníku ACQ-5 alebo znášanlivosť liečby). Obe stratégie majú v liečbe astmy svoje miesto. Je na lekárovi, aby posúdil, aj vzhľadom na výsledky tejto štúdie, aká liečba je pre konkrétneho pacienta vhodná.

Literatúra:

1. Kašák V. Budesonid/formoterol SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) – nový koncept v liečbe bronchiálneho astmatu. *Farmakoterapie* 2007;3:41-53.
2. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, Naya I, Price D. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26:819-828.
3. Johansson G, Andreasson E, Larsson PE, et al. Cost effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006;24:695-708.
4. Kuna P, Peters MJ, Manja AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-736.
5. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. High-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437-2446.

Symbicort® SMART mení prístup k liečbe astmy.



SMART

Jeden liek v jednom spoľahlivom inhalátore.

Liečba astmy môže byť SMART - jednoduchá¹, účinná² a cenovo priaznivá³.

Symbicort®
budesonid/formoterol

Stručná informácia o lieku:

Názov lieku: Symbicort® Turbuhaler®; látka 100/6, Symbicort® Turbuhaler® 200/6 a Symbicort® Turbuhaler® forte 400/12 µg/inhalácia. **Zloženie:** Každá dodaná dávka obsahuje liečivá: budesonidum (budesonid) 80, 160 resp. 320 µg/inhalácia, formoterol fumarat dihydrát (dihydroformoterolulfumarát) 4,5, 4,5 a 9 µg/inhalácia. **Terapeutické indikácie:** Symbicort Turbuhaler 100/6 µg/inhalácia je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy, kde je vhodné použiť kombinovanú terapiu. Symbicort Turbuhaler 200/6 a 400/12 µg/inhalácia je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy, kde je vhodné použiť kombinovanú terapiu a na liečbu Chronického obštrukčného ochorenia pľúc (CHOCOP). **Dávkovanie a spôsob podávania:** Astma - Symbicort Turbuhaler nie je určený na iniciálne zvládanie astmy. Dávkovanie komponentov lieku Symbicort Turbuhaler je individuálne a má sa prispôbiť závažnosti ochorenia, čo je potrebné byť do úvahy vziať na začiatku liečby kombinovanými prípravkami, ale tiež pri úprave dávky. Ak by u niektorých pacientov bolo potrebné podať odlišnú kombináciu dávok, ako sa deje aplikáciou inhalátorom obsahujúcim rovnú kombináciu liečiv, majú sa predpísať vhodné dávky beta2-mimetika alebo kortikosteroidov v samostatných inhalátoroch. Dávka sa má upraviť na najvyššiu účinnú dávku, pri ktorej sa dá dosiahnuť efektívna kontrola symptómov. Aby dávkovanie Symbicortu bolo stále optimálne, lekár má terapiu pravidelne prehodnotiť. Pre Symbicort (100/6 a 200/6) existujú dva terapeutické prístupy: A. Udržiavacia liečba Symbicortom: Symbicort sa užíva ako pravidelná udržiavacia liečba so samostatným rýchlo pôsobiacim bronchodilatátorom ako záchrannou liečbou. B. Udržiavacia a úložná liečba Symbicortom: Symbicort sa užíva ako pravidelná udržiavacia liečba a zároveň ako liečba „podľa potreby“ pri zhoršení príznakov ochorenia. Odporúčané dávkovanie: A. Udržiavacia liečba Symbicortom: Dospelí (18 roční a starší): 1 – 2 inhalácie dvakrát denne. U niektorých pacientov môže byť potrebné podať až maximálne 4 inhalácie 2-krát denne (100/6, 200/6) alebo 2 inhalácie 2-krát denne (400/12). Dospelí (12 – 17 roční): 1 – 2 inhalácie dvakrát denne (100/6, 200/6, 400/12). Deti (6 roční a starší): Je vhodné použiť nižšiu silu lieku (100/6) – 2 inhalácie 2-krát denne. U detí mladších ako 12 rokov sa neodporúča podávať Symbicort forte. B. Udržiavacia a úložná liečba Symbicortom: Dospelí (18 roční a starší): Odporúčaná udržiavacia dávka predstavuje 2 inhalácie denne, prípadne 2 inhalácie 2-krát denne. Pacienti majú už 1 doplnkovú inhaláciu „podľa potreby“ pri zhoršení príznakov ochorenia. Ak príznaky pretrvávajú ešte niekoľko minút po jej užití, má sa podať ďalšia inhalácia. Naraz sa môže podať maximálne 6 inhalácií. Zvýšenie nie je potrebné podľa viac ako 6 inhalácií za deň, hoci obmedzenú dobu sa môže sŕvať celková denná dávka až do 12 inhalácií. Deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov: Udržiavacia a úložná liečba Symbicortom nie je vhodná pre deti a dospievajúcich. **CHOCOP** - Dospelí: 2 inhalácie 2-krát denne (200/6) alebo 1 inhalácia 2-krát denne (400/12). **Kontraindikácie:** Predchádzajúca (alebo) na budesonid, formoterol alebo inhalovanú liečbu. **Špeciálne upozornenia:** Pri ukončení liečby sa odporúča lekársky dohľad. Pacientov je treba poučiť, aby mali vždy k dispozícii záchranný inhalátor, buď Symbicort (astma), ktorý užíva Symbicort ako udržiavaciu a úložnú liečbu, alebo samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor (viď deťi). Pacienti užívajúci Symbicort len ako udržiavaciu liečbu. Nálle a progresívne zhoršenie kontroly astmy alebo CHOCOP je potenciálne život ohrozujúce a pacient sa musí okamžite poradiť lekárom na vyšetrenie. Akonáhle sú príznaky astmy pod kontrolou, je potrebné znížiť postupne dávku Symbicortu. Po zrušení dávky lieku je dôležité pacientov pravidelne sledovať. Pacienti majú užívať najvyššiu účinnú dávku Symbicortu. Pacienti nemajú začať liečbu Symbicortom počas exacerbácie alebo signifikantného či akútneho zhoršenia astmy. Počas liečby Symbicortom sa môžu vyskytnúť závažné, s astmou spojené nežiaduce účinky a exacerbácie. Pacienti treba upozorniť, aby pokračovali v liečbe, ale vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že symptómy astmy neustúpia alebo sa pri liečbe Symbicortom zhoršia. Pri inhalácii lieku Symbicortom môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zvýšením pískot po inhalácii. Pri aplikácii akútneho lieku inhalátorom kortikosteroid, hlavné vtedy ak sa podáva dlhodobo vo vysokých dávkach, môžu sa objaviť systémové účinky. Môžu systémové účinky zahŕňať: supresiu nadobličky, spomalenie rastu u detí a u dospievajúcich, zníženie minerálnej hustoty v kostiach, kataraktu a glaukóm. Odporúča sa pravidelné monitorovanie výskytu sŕdca dlhodobo liečených inhaláciami kortikosteroidmi. Možný účinok na kostnú hustotu sa má zistiť predovšetkým u pacientov dlhodobo užívajúcich vysoké dávky, u ktorých sú prítomné ďalšie rizikové faktory osteoporózy. Ak je dôvod predpokladat, že následkom predchádzajúcej liečby systémovo podávanými kortikosteroidmi došlo u pacienta k zhoršeniu funkcie nadobličky, pri prechode na liečbu liekom Symbicort je potrebné postupovať opatrne. Aby sa znížilo na minimum riziko orofaryngeálnej kandidy, pacienti treba upozorniť, aby si po každej inhalácii udržiavacej dávky vypláchali ústa vodou. V prípade výskytu orofaryngeálnej kandidy by si mal pacient vypláchnúť ústa vodou aj po inhalácii „podľa potreby“. Symbicort sa nemá podávať súčasne s triazolamom a flonazonom alebo s inými silnými imidazolami CYP3A4. Symbicort sa má podávať opatrne u pacientov s tyreotoxikózou, leishmaniozou, diabetes mellitus, nealkoholovou hypokaliémiou, hypertrichozou, obštrukčnou kardiomyopatiou, idiopatickou subglottálnou stenózou, ťažkou hypertenziou, aneuryzmou alebo inými závažnými kardiovaskulárnymi poruchami, akými sú napr. ischemická ochorenia srdca, tachykardia alebo ťažká forma zlyhania srdca. Zvýšená pozornosť sa má venovať pacientom, ktorí majú predĺžený QTc-interval. Pri liečbe vysokými dávkami beta2-mimetika môže dôjsť k potenciálne závažnej hypokaliémii. Súbežná terapia beta2-sympatomimetikami s liekmi, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu alebo môžu potencovať hypokaliemický účinok môžu potencovať možný hypokaliemický účinok beta2-mimetika. Zvýšenú pozornosť je treba ve-

novat pacientom s nestabilnou astmou a pacientom s ťažkou astmou, pretože správne riziko sa môže zvýšiť hypokaliémiou ako aj inými pacientom, u ktorých pravdepodobne existuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov hypokaliémie. Za týchto okolností sa odporúča monitorovať hladiny draslíka v sére. Pri liečbe diabetických pacientov akýmkoľvek beta2-mimetikami sa má vykonávať dodatočná kontrola glykémie. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** Počas gravidity sa má Symbicort použiť iba vtedy, ak prináša lieku prínosy väčšie než riziko. **Opývanie schopnosti viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje:** Symbicort nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Pretože liek Symbicort obsahuje liečivá budesonid a formoterol, pri jeho užívaní sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky rovnakého typu, ako boli hlásené pri užívaní uvedených dvoch liečiv. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov v dôsledku súčasného podávania týchto dvoch liečiv nebola zvýšená. Najzávažnejšie sa vyskytujúci nežiaduce účinky sú farmakologicky predvídateľné vedľajšie účinky liečiv beta2-mimetika, ako sú napr. tremor a palpácie. Bývajú mierne a vymiznú v priebehu niekoľkých dní liečby. Počas liečby výskytu sú klasifikované ako ťažké. Medzi ďalšie ťažké nežiaduce účinky patria: kandidóza infekcie orofaryngu, bolesť hlavy, mierne potrubenie hrdla, kašeľ a tachykardia. Komplexná tabuľka nežiaducich účinkov podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu – viď Súhrn charakteristických vlastností lieku Symbicort Turbuhaler. **Balenie:** Symbicort® Turbuhaler® je v jednom pohárku neochranný inhalátor suchého prášku. Balenie lieku Symbicort® Turbuhaler® 100/6 a 200/6 µg obsahuje 120 dávok a balenie lieku Symbicort® Turbuhaler® 400/12 µg obsahuje 60 dávok. **Ovzdušné rozhodnutie o registrácii:** AstraZeneca AB, Södertälje, Švédsko. Pred predpisovaním lieku Symbicort si, prosím, prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku. Výdaj lieku je v súlade s lekárskej predpis. Dátum poslednej revízie textu: August 2008.

Referencie:
1) C. Vogelmeier, A. D'Urto, R. Pauwels, J. M. Pinto, M. Jaspal, S. Boulet, I. Naya, D. Price. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Respir J 2005; 26: 819-828. 2) J. Bourque, L. P. Boulet, M. J. Peters, H. Magnusson, J. Quirine, N. E. Martin-Aguilar, A. Carlsson. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respiratory Medicine (2007) 101, 2437-2446. 3) D. Price, A. Wiers, P. Kana. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy. Allergy 2007; 62: 1189-1193.



Rivastigmín

MUDr. Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

CHARAKTERISTIKA

Rivastigmín tartrát je plne reverzibilne pôsobiaci inhibítor enzýmu cholinesterázy so schopnosťou inhibovať obidva jej varianty, a sice butyrylcholinesterázu (BChE) a acetylcholinesterázu (AChE). Jeho sumárny vzorec je $C_{14}H_{22}N_2O_2$ a molekulová hmotnosť 250,337 g/mol. Vo svojej čistej podobe má charakter belavého až bieleho prášku, ktorý sa pomerne dobre rozpúšťa vo vode, menej však v etanole či acetonitrile a veľmi málo v ethylacetáte.

MECHANIZMUS ÚČINKU

Rivastigmín blokuje acetylcholinesterázu G1 (izoforma vo zvýšenej miere prítomná vo vyššom množstve v mozgu pacientov s Alzheimerovou chorobou), trochu menej, ako napr. physostigmín, avšak jeho účinok je oveľa špecifickejší pre mozgové tkanivo (hipocampus či mozgová kôra), ako napr. pre srdce alebo priečne pruhované kostrové svalstvo.¹ Toto tvrdenie sa okrem iného odvíja aj od pozorovania zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podali 3 mg rivastigmínu, čo súvisí s výrazným poklesom aktivity AChE v mozgo-miechovom moku v porovnaní s placebom. Prítomná butyrylcholinesteráza bola rovnako inhibovaná, avšak nie tak intenzívne, ako to bolo v prípade AChE. Podobne došlo k poklesu aktivity BChE v periférnej krvi, avšak tento účinok autori štúdie hodnotili ako klinicky nerelevantný.²

FARMAKODYNAMIKA

Okrem dominantne využívaných účinkov rivastigmínu pri liečbe demencie je vhodné upozorniť aj na jeho schopnosť ovplyvniť proces učenia alebo spánok. V preklinických experimentoch jeho podávanie viedlo k zlepšeniu priestorovej pamäti potkanov vo vodnom bludisku.¹ Nemenej zaujímavé výsledky sa týkajú aj facilitácie REM-fázy spánku u ľudí – v porovnaní s placebom aplikácia rivastigmínu v dávkach 1, 1,3 alebo 2 mg viedla k signifikantnému zvýšeniu REM-fáz, podobne v inej štúdii vyvolala dávka 1 mg významné zlepšenie kvality spánku, rovnako ako jeho celkové trvanie.^{1,3}

FARMAKOKINETIKA

Rivastigmín je nepriamo parasymptomimicky pôsobiaca látka, ktorá bola vyvinutá farmaceutickou spoločnosťou Novartis. Do bežnej klinickej praxe vstúpila už v r. 1997, a to ako látka určená na liečbu demencie Alzheimerovho typu. Od roku 2006 je taktiež indikovaná na liečbu miernych až stredne ťažkých demencií pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou.

Po perorálnom podaní sa rivastigmín rýchle vstrebáva (konsumácia stravy spomaľuje absorpciu asi o 30 %) – biologická dostupnosť sa udáva v rozpätí 36 % po podaní 3 mg a 71,7 % pri aplikácii dvojnásobnej dávky.⁴ Na bielkoviny plazmy sa viaže asi zo 40 % a distribuuje sa, vďaka svojej schopnosti ľahko prestu-

povať cez hematoencefalickú bariéru, predovšetkým do oblasti centrálného nervového systému. Už v rámci efektu prvého prechodu pečene sa intenzívne metabolizuje na dekarbamoylovaný metabolit NAP 226-90 (pri aplikácii rivastigmínu vo forme náplasti je jeho detekovateľné množstvo v plazme v porovnaní s per os aplikáciou výrazne nižšie), ktorý možno vzápätí detekovať v mozgo-miechovom moku (maximálne koncentrácie sa tu dosahujú už za 1,4–3,8 hodín). Eliminácia rivastigmínu sa uskutočňuje predovšetkým obličkami (viac ako 90 %) s biologickým polčasom 1,4–1,7 hodín; pri náplastiach potom 3–3,5 hodiny.

V štúdií porovnávajúcej farmakokinetiku a farmakodynamiku rivastigmínu podávaného perorálne a transdermálne vo forme náplasti u pacientov s Alzheimerovou chorobou¹¹ bolo preukázané, že pri podaní vo forme náplasti je vyššia plocha koncentrácie nad krivkou a menšie kolísanie hladiny (rozdiel medzi najnižšou a najvyššou dosiahnutou hladinou). Pri aplikácii náplasti inhibícia butyrylcholinesterázy pomaly vzrastala, zatiaľ čo pri perorálnom podaní prebiehala nepravidelne, s dvoma peakmi.

KLINICKÉ SKÚSENOSTI

Účinnosť rivastigmínu bola predmetom sledovania mnohých klinických štúdií u pacientov postihnutých Alzheimerovou chorobou. K najdôležitejším patrí štúdia II. a III. fázy klinického sledovania (n = 2 126), z ktorej je v porovnaní s placebom zrejmy výrazný pozitívny vplyv rivastigmínu v dávkach 6–12 mg/deň vo vzťahu ku kognitívnym funkciám alebo k celkovému stavu pacienta. Vo významne vyššej miere sa aplikácia rivastigmínu spája so zachovaním dovedy bežne vykonávaných denných aktivít.

Autori prác zároveň poukazujú na vyšší benefit z liečby u pacientov vo veku nad 75 rokov, u nefajčiarov a taktiež u tých, kto-



EXELON®

transdermálna náplast'
(rivastigminum)



Prvá a jediná transdermálna náplast' v liečbe Alzheimerovej choroby

NOVARTIS

Novartis Slovakia s.r.o.
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava
tel.: 02/5070 6111, fax: 02/5070 6100

Exelon 4,6 mg/24 h transdermálna náplast', Exelon 9,5 mg/24 h transdermálna náplast'

Inhibitor acetyl- a butyrylcholinesterázy. **Prezentácia:** Transdermálna náplast' veľkosti 5 cm² obsahujúce 9 mg rivastigminu uvoľňujú 4,6 mg rivastigminu za 24 hodín. Transdermálna náplast' veľkosti 10 cm² obsahujúce 18 mg rivastigminu uvoľňujú 9,5 mg rivastigminu za 24 hodín. **Indikácie:** Symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie. **Dávkovanie:** Liečba sa začína 4,6 mg/24 h. Po najmenej štyroch týždňoch liečby a pri dobrej tolerancii lieku sa táto dávka má zvýšiť na 9,5 mg/24 h, čo je odporúčaná účinná dávka. Liečba sa má dočasne prerušiť pri gastrointestinálnych nebedujúcich účinkoch. Po ich vymiznutí sa liečba transdermálnymi náplastami môže opäť začať rovnakou dávkou, pokiaľ prerušenie podávania netrvalo viac ako niekoľko dní. Inak sa liečba má znovu začať 4,6 mg/24 h. Pacienta, ktorý perorálne dostáva dávku rivastigminu 3 mg/dieň alebo 6 mg/dieň, možno prevesti na transdermálnu náplast' 4,6 mg/24 h. Pacienta, ktorý trvale perorálne dostáva dobre znesenú dávku rivastigminu 9 mg/dieň alebo 12 mg/dieň, možno prevesti na transdermálnu náplast' 9,5 mg/24 h. Účesť o úpravu dávky pri zmene liečby z perorálneho na transdermálne podávanie rivastigminu pozri aj v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na rivastigmin, iné karbamátové deriváty alebo niektorú z pomocných látok lieku. **Upozornenia / bezpečnostné opatrenia:** Nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť predovšetkým na začiatku liečby a/alebo krátko po zvýšení dávky. Tak ako pri iných cholinomimetikách, odporúča sa postupovať opatrne pri dysfunkcii srdcového uzla, poruchách vedenia vzruchov / sínusovej blokáde, atriavehrikulárnej blokáde, akútnom vŕtavi žiaduce alebo dŕavosti, astme alebo obštrukčnom ochorení pľúc v anamnéze, retencii moču a záchvatoch kŕčov u predisponovaných pacientov. Rivastigmin môže zosilniť alebo vyvolať extrapyramidové symptómy. U pacientov s klinicky významným poškodením funkcie pečene a u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa môže vyskytnúť viac nebedujúcich účinkov. Počas liečby sa má sledovať hmotnosť pacienta. Ak sa liečba preruší na dlhšie ako niekoľko dní, má sa opäť začať náplastou 4,6 mg/24 h. Po inštalácii s transdermálnymi náplastami Exelon je potrebné vytrhnúť sa kontaktu s očami. Bezpečnosť Exelonu sa neustavovala u gravidných a dojčiacich žien. Exelon sa neodporúča používať u detí a adolescentov. **Interakcie:** Cholinomimetiká, anticholinergiká, myorelaxancia, sukonylného typu počas anestézie. **Nežiaduce účinky:** Časté: nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, anorexia, infekcie močových ciest, bolesť hlavy, synkopa, úžnosť, dŕavosť, delírium, exantém, kožné reakcie v mieste aplikácie (napr. erytém v mieste aplikácie, pruritus v mieste aplikácie, edém v mieste aplikácie, dermatitída v mieste aplikácie, podráždenie v mieste aplikácie), saténové stavy (napr. únava, zosilnenie, prekas, pokles telesnej hmotnosti, menej časté: bradycardia, vŕtavi žiaduce, letargia). Veľmi zriedkavo: extrapyramidové symptómy. Nežiaduce účinky pozorované pri perorálnych liekových formách rivastigminu, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** 30 transdermálnych náplastí. **Registrácie čísla:** Exelon 4,6 mg/24 h: EU/1/96/095/020; Exelon 9,5 mg/24 h: EU/1/96/095/024. **Dátum revízie EMEA:** September 2007. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpísanie. 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.: 02/5070 6111, fax: 02/5070 6100.



ri mali na začiatku liečby nižšiu hodnotu BMI alebo vyššie skóre ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Score).¹ V minuloročnej, 4-ročnej štúdii InDDEX sa nepodarilo preukázať pozitívne účinky rivastigminu pri oddialení rozvoja Alzheimerovej choroby na podklade prítomného mierneho kognitívneho deficitu.⁵

S prihliadnutím ku známej skutočnosti, že Parkinsonova choroba je asi v 40 % prípadov spojená so súčasným výskytom demencie, sú zaiste nemenej zaujímavé aj výsledky prác, ktoré sa zaoberajú účinnosťou rivastigminu práve u takýchto pacientov. V placebom kontrolovanej štúdii viedlo pravidelné podávanie rivastigminu v dávkach 3–12 mg/deň po 24 týždňov k významnému zlepšeniu v ADAS, avšak v porovnaní s placebom sa popísal vyšší výskyt prípadov nauzey, vracania alebo tremoru, čo sú však všeobecne najčastejšie nežiaduce účinky spojené s jeho užívaním.⁶ Napriek tomu však celkový benefit prevážil nad potenciálnymi nežiaducimi účinkami, a to i v ďalších klinických štúdiách.⁷ V jednej z nich sa napr. rovnako poukazuje na znížený výskyt súčasných vizuálnych i non-vizuálnych halucinácií.⁸

Za pozornosť rovnako stojí aj v niekoľkých štúdiách spomínaná účinnosť rivastigminu pri demencii s Lewyho telieskami.^{9,10}

Na Slovensku je rivastigmin registrovaný firmou Novartis v prípravkoch Exelon a Prometax, a síce vo forme kapsulí, perorálneho roztoku alebo náplasti. Predovšetkým forma náplasti predstavuje podstatnú inováciu v liečbe, lebo zvyšuje adhérenciu chorých k liečbe (podľa AISLP 2008.3).

Výskyt nežiaducich účinkov pri forme náplasti je veľmi nízky, na úrovni placeba a účinnosť porovnateľná s najvyššou dávkou rivastigminu podávaného vo forme kapslí. Svedčí o tom šesťtyždenná klinická štúdia^{12,13}, v ktorej sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť rivastigminu podávaného transdermálne vo forme náplasti s formou kapsulí a s placebom u pacientov s Alzheimerovou chorobou. Štúdia bola randomizovaná, dvojito zaslepená a multicentrická. Pacientom bol podávaný rivastigmin v kapsuliach v dávke 12 mg/24 h alebo náplasti (10 cm², 9,5 mg/24 h, alebo 20 cm², 17,4 mg/24 h) alebo placebo. Primárne hodnotenými ukazovateľmi boli hodnoty škál ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale) a ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change). Do štúdie bolo zaradených 195 pacientov. Hodnotili sa aj nežiaduce účinky a tolerabilita oboch foriem. Výsledky štúdie ukázali, že forma náplasti s obsahom rivastigminu (10 cm²) zabezpečí pacientom s Alzheimerovou chorobou účinnosť zodpovedajúcu najvyšším dávkam rivastigminu podávaným formou kapsulí, pričom náplasti pacienti lepšie tolerovali (výskyt nauzey pri aplikácii náplasti 10 cm² sa vyskytla u

7,2 % pacientov, zatiaľ čo pri kapsuliach u 23,1 % pacientov; vracanie pri aplikácii náplasti sa objavilo u 6,2 %, pri podaní kapsulí u 17 % pacientov. Autori štúdie konštatujú, že náplasti s obsahom rivastigminu predstavujú výhodnú možnosť ako pre pacientov (lepšia kompliance), tak pre osoby, ktoré sa o chorých starajú.

Tieto výsledky boli potvrdené v ďalšej randomizovanej kontrolovanej štúdii¹⁴, ktorá trvala 24 týždňov a skúmala rozdiely v preferovaní perorálnej formy (kapsuly) a transdermálnej formy (náplasti) rivastigminu u osôb, ktoré sa starajú o chorých s Alzheimerovou chorobou. V štúdii sa na hodnotenie používal špeciálny dotazník ADCPQ (AD Caregiver Preference Questionnaire). Výsledky ukázali, že z celkového počtu 1059 zaradených ošetrovateľov preferovalo viac než 70 % náplasti, predovšetkým pre jednoduchosť používania a menšiu interferenciu podávania s denným režimom pacientov (rozdiely oproti perorálnej forme boli signifikantné). Autori zdôrazňujú lepšiu compliance pri podávaní vo forme náplasti a z tejto skutočnosti vyplývajúci predpoklad klinického benefitu pri použití tejto liekovej formy.

Literatúra:

1. Spencer CM, Noble S. Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1998; 13:391-411.
2. Kennedy JS, Polinsky RJ, Johnson B et al. Preferential cerebrospinal fluid acetylcholinesterase inhibition by rivastigmine in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19:513-521.
3. Weinstock M, Razin M, Chorev M, Enz A. Pharmacological evaluation of phenyl-carbamates as CNS-selective acetylcholinesterase inhibitors. *J Neural Transm Suppl* 1994; 43:219-225.
4. Hossain M, Jhee SS, Shiovitz T et al. Estimation of the absolute bioavailability of rivastigmine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41:225-234.
5. Feldman HH, Ferris S, Winblad B et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*. 2007; 6:501-512.
6. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351:2509-2518.
7. Wesnes K. Rivastigmine tartrate with a focus on dementia associated with Parkinson's disease. *Drugs Today (Barc)*. 2007; 43:349-359.
8. Burn D, Emre M, McKeith I et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21:1899-1907.
9. Touchon J, Bergman H, Bullock R, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Response to rivastigmine or donepezil in Alzheimer's patients with symptoms suggestive of concomitant Lewy body pathology. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22:49-59.
10. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002; 13:183-192.
11. Lefevre G, Sedek G, Jhee SS, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Novel Daily Rivastigmine Transdermal Patch Compared With Twice-daily Capsules in Alzheimer's Disease Patients. *Nature* 2008;83:106-114.
12. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease - rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 456-467.
13. Winblad B, Grossberg G, Frolich L. A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69(Suppl 1):S14-S22.
14. Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 485-491.



Sodík a draslík: rovnováha života

PharmDr. Vladimír Végh

Edukafarm, Praha

O bidva ióny sa do organizmu dostávajú v rôznom pomere potravou. Najnižšie odporúčané dávky sodíka sú 500 mg denne, nemali by však byť väčšie ako 5 000 mg. Z prehistorických dôb v nás zostala zakódovaná potreba vyhľadávať zdroje soli, a pretože v súčasnosti nie sme obmedzovaní jej nedostupnosťou, je jej nadmerná konzumácia veľmi častá.

Pri obvyklej kuchynskej úprave sa do potravín dostáva až 50 % soli obsiahnutej pôvodne vo východiskových surovinách. Pretože potravinárstvo často využíva konzervačné účinky soli, mnohé trvanlivé výrobky a pochutiny obsahujú až niekoľko percent kuchynskej soli. Súčasná priemerná denná spotreba soli tak dosahuje až 12 g, čo zodpovedá približne príjmu 5 000 mg sodíka denne. Nadmerný príjem sodíka sa podieľa na zadržovaní vody v tele, vzniku edémov končatín, zvýšenom zatažení obličiek, a z dlhodobého hľadiska aj na zvýšení krvného tlaku.

Draslík vytvára protipól sodíku. Odporúčaný príjem draslíka predstavuje 2 000–4 000 mg. Chlorid draselný nemá výraznú chuť, pri kuchynskom spracovaní sa do potravín nedostáva, tak-

Na vzájomnej výmene sodíkových a draslíkových iónov je založená značná časť základných metabolických pochodov. Základný mechanizmus nervovej činnosti a tvorby srdcového rytmu je založený na pravidelných osciláciách intracelulárnej a extracelulárnej koncentrácie sodíka a draslíka. Kým sodík je základnou zložkou extracelulárnej tekutiny, intracelulárna tekutina obsahuje prevažne draslík. Udržaniu presnej rovnováhy medzi týmito iónmi preto organizmus venuje značné úsilie.

že pri nadmernom používaní bežnej kuchynskej soli môže prísť k nerovnováhe medzi príjmom sodíka a draslíka. Tradične sú za bohatý zdroj draslíka považované banány, predstavujú však súčasne pomere vysokú energetickú hodnotu. Bohatým zdrojom je i mäso a zelenina, avšak soľ prídavaná pri kuchynskej úprave posúva tento pomer smerom k sodíku.

Ďalšou príčinou nedostatku draslíka môže byť hladovanie, nadmerné straty obličkami, dojčenie, krvácanie (aj skryté), hyperfunkcia hypofýzy alebo nadobličiek. Pokles draslíka v plazme je častým sprievodným znakom anorexie, hyperaldosteronizmu i hypomagneziémie, akútnej i chronickej obličkovej nedostatočnosti, malabsorpcie, nadmerného potenia alebo vracania. Nedostatok draslíka sa manifestuje nešpecificky na úrovni kostrového svalstva (slabosť, únava), tráviaceho traktu (obštipácia, ileus) a možnými poruchami srdcového rytmu.

Obmedzenie príjmu sodíka je jedným zo základných nefarmakologických opatrení pri liečbe vysokého tlaku. Ako ukázali mnohé klinické štúdie, kombinácia zníženého príjmu sodíka a zvýšeného príjmu draslíka je pre zníženie krvného tlaku účinnejšia ako len samotný znížený prívod sodíka. Je však samozrejme nutné dbať na súčasne podávané lieky a odporúčania lekára.

... dar z hĺbín Zeme



...sol' z čistých pravekých morí

V tomto roku tradičný slovenský výrobca soli SOLIVARY a.s., Prešov uvádza na trh Kardiosol v novom trendovom a dynamickom obale.

PREŠOVSKÁ KARDIOSOL jódovaná so zníženým obsahom sodíka

chráni srdcovo-cievny systém a je vhodným doplnkom zdravej výživy. Optimálny pomer sodíka a draslíka v Kardiosoli priaznivo ovplyvňuje hospodárenie s vodou v tele, zabraňuje zvyšovaniu krvného tlaku, znižuje účinky stresu a pomáha zvyšovať fyzickú výkonnosť. Soľ je potrebná pre zdravé telo. Treba si však zvoliť pre svoju kuchyňu správny druh soli.

KARDIOSOL je balená v úhladnej 250g dóze s ľahkým modrobielym grafickým vyjadrením so symbolom srdca, čo naznačuje farmaceutické účinky výrobku. Čoskoro bude dostupná aj ako náhradná náplň v 500g fóliovom vrecúšku.

SOLIVARY a.s. Prešov . www.solivary.sk



Diabetická polyneuropatia – jedna z najčastejších komplikácií diabetes mellitus

MUDr. Adriana Ilavská

Diabetologická ambulancia, Bratislava

Nervové vlákna môže postihovať rovnomerne - symetricky, alebo asymetricky – napríklad na jednej končatine. Najznámejšie je postihnutie nervov na dolných končatinách. Prejavuje sa pestrým spektrom príznakov, hlavne pocitom pálenia, mravčenia na dolných končatinách, zvýšenou únavou končatín, svalovou slabosťou, svalovými kŕčmi, neistotou v postoji a pri chôdzi, pokojovou bolesťou, výraznejšou hlavne v noci. Rovnakými príznakmi, hoci menej často, môžu byť postihnuté aj končatiny horné.

Špecifickým druhom je autonómna neuropatia, keď sú postihnuté nervové vlákna vnútorných orgánov – srdca, tráviaceho traktu, močovo-pohlavného systému alebo endokrinného systému. Perspektívne najzávažnejšie je postihnutie kardiovaskulárneho autonómneho systému, lebo predstavuje riziko tichej ischémie srdcového svalu, porúch srdcového rytmu a zmien krvného tlaku, hlavne pri zmene polohy, dokonca je rizikom náhlej srdcovej smrti.

Postihnutie ostatných systémov – tráviaceho traktu, močovo-pohlavného zhoršuje kvalitu života. Prejavuje sa pocitom plnosti žalúdka, nafukovaním, nepravdivým vyprázdňovaním stolice, poruchou močenia, častejšími infekciami močového systému, poruchami v sexuálnom živote, poruchami potenía. Autonómna neuropatia môže zasahovať aj do kompenzácie cukrovky hlavne pri poruchách pasáže tráviacim traktom, alebo pri chýbaní varovných príznakov pri hypoglykémii – syndróm nevedomenia si hypoglykémie.

Komplikáciou a častým následkom diabetической polyneuropatie je vznik takzanej diabetической nohy, ktorej sa boja všetci diabetici, nakoľko je najčastejšou príčinou amputácií dolných končatín. Syndróm diabetической nohy je postihnutie dolných končatín u diabetikov na podklade poškodenia nervových vlákien (diabetickej polyneuropatie) a cievneho zásobenia nôh (ischemickej

Diabetická polyneuropatia je poškodenie nervových vlákien u diabetikov, po vylúčení iných príčin. Predstavuje najčastejšiu chronickú komplikáciu cukrovky, lebo nervový systém je veľmi citlivý na nerovnováhu akýchkoľvek metabolických parametrov. Postihuje až 30 - 50% diabetikov. Niektorým spôsobuje zmenu kvality života, iní o nej nevedia a zistí sa náhodne vyšetreniami. Vyskytuje sa u všetkých typov cukrovky, najviac u diabetikov 1. typu a 2. typu. Nárast výskytu a závažnejšie formy sú hlavne u diabetikov 2. typu.

choroby). Prejavuje sa bolesťami v noci, alebo pri chôdzi, poruchami vnímania tepla, bolesti, vredmi na nohách, ranami. Stupeň postihnutia sa určuje podľa Wagnerovej klasifikácie do šiestich stupňov v rozpätí 0–5. Stupeň 0 je najľahší, bez porušenia kožného krytu, ale so zvýšením rizikom vývoja diabetической nohy (tzv. kladívkové prsty, kostné zmeny, znížená citlivosť pri neuropatii, suchá koža). Stupeň 5

je najťažší – gangréna celej nohy. Vážnym následkom pokročilého štádia diabetической nohy je amputácia. Včasná prevencia znižuje rizikovosť amputácií až o 50 %.

Pri podozrení na diabetickou polyneuropatiu je každý pacient vyšetrený spektrom špecializovaných vyšetrení, ktoré stanovia diagnózu a určia jej závažnosť. Pri potvrdení diabetической polyneuropatie je indikovaná príslušná liečba.

LIEČBA DIABETICKEJ POLYNEUROPATIE

V liečbe sú rozhodujúce také opatrenia, ktoré vedú k dosiahnutiu vyhovujúcich hladín glykémie a glykovaného hemoglobínu HbA1c (glykémia nalačno pod 6 mmol/l, po jedle do 7,5 mmol/l, a HbA1c pod 6,5 %). Sú rozhodujúce pri predchádzaní vzniku a rozvoja diabetической polyneuropatie. Platí pravidlo: „čím skôr, tým lepšie“. Ak sa nedarí dosiahnutie dobrej metabolickej kompenzácie diétou a liekmi, je na mieste inzulínová liečba. Liečba musí byť ale komplexná – týka sa aj úpravy hmotnosti, hodnôt krvného tlaku a lipidov. Súčasne treba vylúčiť aj iné rizikové faktory – fajčenie, alkohol, nesprávnu obuv. Pre diabetikov sa vyrába špeciálna diabetická obuv.

Z liekov sa podávajú vitamíny skupiny B, kyselina α -lipoová alebo analógy kyseliny maslovej. Používať sa môžu u všetkých diabetikov, ak nemajú kontraindikácie.



Kyselina α -lipoová je v súčasnosti zlatý štandard liečby diabetickej polyneuropatie. Liečba sa odporúča hlavne pri ľahkej a stredne ťažkej diabetickej polyneuropatii, keď ešte nedošlo k trvalým zmenám nervových vlákien. Podávanie kyseliny α -lipoovej vedie k zlepšeniu aj prejavov kardiálnej autonómnej neuropatie. Používať sa môžu u všetkých diabetikov, ak nemajú kontraindikácie.

V ideálnom prípade sa začína dávkou 600 mg 5–10 dní v intravenózne infúzii a pokračuje sa liečbou tabletami v dávke 600 mg. Začať možno aj priamo tabletami, po dobu prvých 10–15 dní vo zvýšenej dávke 600 mg 2–3 krát denne a potom nasleduje udržiavacia dávka 600 mg denne. Pri liečbe je dôležité, aby sa čo najskôr absorbovalo a dostalo do miesta svojho pôsobenia k nervovým vláknám. Vstrebávanie môže ovplyvniť jedlo, preto liečivo treba užívať nalačno, alebo 30–60 min. pred prijatím potravy. Kyselina α -lipoová je dostupná v preparátoch Thioctacid a Thiogamma, ktoré sú oba preskripčne viazané na diabetológa a neurológa. Kyselina α -lipoová je dostupná pre pacientov aj ako súčasť kompozitného výrobku, spolu s chrómom a extraktom zo škorice v preparáte Dialevel, ktorý je výživový doplnok dostupný v lekárňach.

Pri syndróme diabetickej nohy je najlepším liekom prevencia. Okrem spomínanej dobrej metabolickej kompenzácie, kto-

rá je alfou aj omegou predchádzania všetkých diabetickej komplikácií, je rozhodujúci hlavne prístup samotného diabetika. Dôležitá je úprava hmotnosti, samozrejmosťou je nefajčiť a obmedziť príjem alkoholu. Vyberať si treba vhodnú obuv, v ktorej prsty majú možnosť voľného pohybu. Samozrejmosťou je každodenné vymieňanie bavlnených ponožiek a denná samokontrola nôh. Predchádzať vzniku diabetickej nohy pomáha aj pravidelné špeciálne cvičenie dolnými končatinami. Nezávisle od precvičenia celého tela špeciálne pre diabetika je vhodné denne rozcvičovať aj prsty a plôšky dolných končatin (jednoduché cviky – otváranie a zatváranie prstov, uchopenia malých predmetov, precvičovanie na valci, krúživé pohyby nôh v členkovom zhybe) je možné robiť aj pred televízorom. Iba 5 minút takejto činnosti denne je veľmi účinnou prevenciou pred vznikom tzv. diabetickej nohy.

Na celkové precvičenie je vhodná chôdza, plávanie, bicyklovanie, cvičenie na fit lopte. Najdostupnejšia je chôdza, ak je rýchlejšia (5–6 km/h) účinnosťou ju možno prirovnať k cvičeniu strednej intenzity. Priaznivé ovplyvnenie metabolizmu sa dosahuje už po prejsení 2 km denne. 3 hodiny rýchlej chôdze sa vyrovná 1,5 hodine telesných cvičení, čo je odporučená týždenná norma. Pri potvrdenej diabetickej polyneuropatii sa treba vyvarovať dlhým túram a namáhavému behu. Tu úplne platí „život je pohyb a pohyb je život“.

diabetes

mellitus

diabetes mellitus

Jazykové okienko

V medicínskej odbornej literatúre sa často stretávame s rôznymi podobami odborných výrazov, či už ide o amerikanizmy typu *rash*, *raš*, alebo o latinské výrazy prepisované rôzne, ako napríklad *angina pectoris* – *angína pektoris*; *diabetes mellitus* a jeho tvarmi *diabetom mellitom* – *diabetom mellitus* a i. Ako je to v prípade výrazu *diabetes mellitus*?

Diabetes mellitus je chronická porucha metabolizmu, ktorá sa vyznačuje najmä nedostatočnou produkciou alebo účinnosťou inzulínu a používa sa v odbornej terminológii v latinskej podobe *diabetes mellitus*, prípadne v slovenskej podobe *diabet*, *cukrovka*.

V odbornej lekárskej terminológii je namieste používať latinskú podobu tohto odborného výrazu, teda **diabetes mellitus** a v texte sa odporúča skloňovať len prvú časť týchto zložených výrazov. Znamená to, že správne by sme mali písať: pacient s **diabetom mellitus** (**diabetom**).

Pripravila: PhDr. E. Flonteková



Dialevel

Acidum α -lipoicum, *Cinnamomum cassia* - extractum, Chromium

Úvod

Význam diabetes mellitus a porušenej glukózovej tolerancie v posledných desaťročiach narastá. Hlavným dôvodom je trvale stúpajúca prevalencia diabetu a závažnosť chronických komplikácií tohto ochorenia. Významné sú nielen kardiovaskulárne komplikácie, ktoré sú u diabetikov príčinou takmer 75 % celkovej mortality, ale aj ďalšie komplikácie, napríklad diabetická neuropatia.

Poruchu metabolizmu glukózy sprevádzajú patologické odchýlky metabolizmu lipidov. Túto spojitosť obsahuje koncepcia metabolického syndrómu, ktorý bol pôvodne definovaný ako inzulinorezistencia a hyperinzulinizmus, porucha glukózovej tolerancie, alebo diabetes mellitus 2. typu, zvýšené lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou (VLDL), znížený HDL cholesterol, hypertenzia, a jednotiacim prvkom bolo kardiovaskulárne riziko. Dnes je definícia tohto syndrómu širšia, avšak súvislosť medzi poruchou glycidového a lipidového mechanizmu je nespochybniteľná.

Cieľom terapie diabetu je predovšetkým zabrániť rozvoju akútnych komplikácií a vzniku chronických komplikácií. Základným predpokladom na dosiahnutie tohto cieľa je normalizácia hodnôt glykémie a vyrovnanie všetkých ďalších odchýlok metabolizmu, najmä diabetической dyslipidémie. V mnohých klinických štúdiách sa ukázalo, že existuje súvislosť medzi metabolickou kontrolou diabetu a znížením rizika rozvoja diabetických komplikácií. Dôležité je začať so starostlivosťou už u osôb s porušenou glukózovou toleranciou, ktoré doteraz nemajú príznaky plne rozvinutého diabetu. Dnes sa liečba diabetu chápe ako súbor diétnych a liečebných opatrení, ktoré musia byť individualizované. Okrem klasických liekov, určených na liečbu diabetu 1. a 2. typu, sa pozornosť venuje aj ďalším látkam, ktoré môžu ovplyvniť metabolické odchýlky, spojené s porušenou glukózovou toleranciou, a zabrániť tak rozvoju komplikácií diabetu. K látkam s priaznivým vplyvom na lipidový a glycidový metabolizmus, resp. s ochranným vplyvom na tkanivá ohrozené diabetickými komplikáciami, patrí napríklad kyselina alfa-lipoová a extrakt zo škorice (*Cinnamomum cassia*) a chróm. Tieto zložky obsahuje prípravok Dialevel (Walmark).

Charakteristika

Prípravok Dialevel je určený na reguláciu glykémie, lipémie a na zabránenie vzniku neuropatických komplikácií u diabetikov a osôb s narušenou glukózovou toleranciou. Obsahuje kyselinu α -lipoovú (thioktovú), extrakt zo škorice a organicky viazaný chróm. Kyselina α -lipoová je ko-

enzým, ktorý je pre fyziologickú funkciu organizmu nevyhnutný. Zúčastňuje sa na celom rade biochemických reakcií. Je silným antioxidantom (hlavne inhibítorom peroxidácie lipidov a reaktívnych kyslíkových radikálov). Svojím ochranným vplyvom pred oxidačným stresom na tkanivá prispieva k zabráneniu rozvoja komplikácií diabetu, najmä vzniku diabetической neuropatie - komplikácie, v patogenéze ktorej hrá významnú úlohu oxidatívny stres. Ďalšia zložka prípravku - extrakt zo škorice (*Cinnamomum cassia*), podporuje vstup glukózy do buniek a syntézu glykogénu, zvyšuje fosforyláciu inzulínového receptora a podporuje spustenie inzulínovej kaskády. Pomáha tak udržiavať glykémiu bez nežiaducich výkyvov a zároveň (vzhľadom na úlohu, ktorú hrá inzulín v metabolizme lipidov) priaznivo ovplyvňuje hladinu cholesterolu a triglyceridov v krvi. Chróm pomáha zlepšiť kontrolu glykémie i lipémie, zvyšuje účinnosť štandardných antidiabetických liekov pri diabete 1. a 2. typu, a tak umožňuje znížiť dávky týchto liekov. Má aj antioxidantné účinky a chráni tkanivá pred poškodením. Chróm sa v bežnej strave nenachádza v dostatočnom množstve, a preto je, najmä u osôb s poruchou glukózovej tolerancie a diabetikov, potrebná jeho suplementácia. Okrem toho, niektoré štúdie ukázali, že hladina chrómu je často u diabetikov znížená.

Prípravok Dialevel vďaka svojmu zloženiu prispieva k zlepšeniu glycidového i lipidového metabolizmu, u osôb s hyperglykémiou výrazne znižuje hladinu glukózy a prispieva k ochrane pred vznikom komplikácie diabetu, najmä diabetической neuropatie. Účinky jednotlivých zložiek prípravku sa vzájomne dopĺňajú a potencujú, napr. zlepšenie kompenzácie diabetu extraktom zo škorice zosilňuje priaznivý vplyv kyseliny α -lipoovej na zmiernenie diabetической neuropatie. Zvýšenie sekrécie inzulínu v dôsledku suplementácie chrómu prispieva k zlepšeniu kompenzácie diabetu a porúch v lipidovej oblasti.

Klinické štúdie

Vplyv zložiek prípravku Dialevel na glycidový a lipidový metabolizmus a ochranu pred rozvojom neuropatie u diabetikov sa preukázal v celom rade štúdií. Účinnosť kyseliny α -lipoovej sa skúmala napríklad v štúdiu, do ktorej boli zaradení pacienti, ktorí trpia diabetickou neuropatiou 2. stupňa. Títo pacienti užívali kyselinu α -lipoovú počas 3 mesiacov. Na konci sledovaného obdobia došlo takmer u 76,9 % pacientov k regresii závažnosti neuropatie o 1 stupeň (zo symptomatickej k asymptomatickej), a u 19,2 % pacientov celkom vymizli známky neuropatie.¹ V inej, kontrolovanej, randomizovanej štúdiu² sa pacientom s dia-



betom 1. typu s neuropatiou podávala počas 60 dní kyselinu α -lipoovú. Závažnosť neuropatie sa v liečenej skupine signifikantne znížila (kým v kontrolnej skupine sa neuropatia zhoršila). V ďalšej štúdií³ sa tento účinok kyseliny α -lipoovej u pacientov s diabetickou neuropatiou potvrdil. Tieto štúdie dokumentovali aj mechanizmy ochranného pôsobenia tejto látky - inhibíciu peroxidácie lipidov, ochranu neurónov pred oxidatívnym stresom a ischémiou. Štúdie k tejto tematike boli zhrnuté v metaanalýze, ktorá potvrdila účinnosť kyseliny α -lipoovej u pacientov s diabetickou neuropatiou na vysokom stupni preukázateľnosti⁴ (trieda Ia – dôkazy z metaanalýz randomizovaných kontrolovaných štúdií). Účinok extraktov zo škorice na glukózový a lipidový metabolizmus bol predmetom randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie, do ktorej boli zaradení pacienti s diabetom 2. typu, ktorým sa počas 40 dní podával škoricový extrakt alebo placebo.⁵ Podávanie škorice viedlo k signifikantnému poklesu glykémie (o 18–29 %), sérovej hladiny triglyceridov (o 23–30 %), celkového cholesterolu (o 12–26 %) a LDL cholesterolu (o 7–27 %). Autori konštatujú, že zaradenie škorice do diéty diabetikov 2. typu vedie ku zníženiu glykémie a kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Niekoľko štúdií skúmalo aj úlohu chrómu (v anorganickej podobe, napríklad chloridu chromitého, či organicky viazaného) u pacientov s diabetom. Napríklad, jedna zo štúdií⁶ sa zaoberala vplyvom suplementácie chrómu na oxidatívny stres u diabetikov a ukázala, že 6-mesačné podávanie chrómu viedlo v skupine diabetikov s výraznou hyperglykémiou ku zníženiu známk oxidatívneho stresu. Zaujímavé je, že v skupine diabetikov sa znížila východisková hladina chrómu (na rozdiel od kontrolnej skupiny euglykemických osôb). Iné štúdie sa zaoberali vplyvom chrómu na metabolické parametre u diabetikov 2. typu. Napríklad, jedna z týchto štúdií⁷ ukázala, že suplementácia chrómu vedie ku zníženiu glykémie a triglyceridémie a zvýšeniu podielu HDL-cholesterolu. Navyše, táto suplementácia umožnila u diabetikov zníženie intenzity antidiabetickej terapie, u niektorých pacientov sa mohol vysadiť inzulín.

Indikácie

Prípravok Dialevel pomáha regulovať hladinu cukru v krvi u diabetikov a u osôb s porušenou glukózovou toleranciou. Je vhodný pri bolestiach, pocite nepokoja a mravenčenia v nohách, ako príznakoch komplikácií diabetu, pomáha zlepšiť využitie glukózy u športovcov-diabetikov, je vhodný na úpravu rovnováhy pri redukčnej diéte, pomáha chrániť nervový systém.

Nežiaduce účinky, kontraindikácie

Prípravok nemá závažnejšie nežiaduce účinky, výnimočne sa môžu vyskytnúť dyspeptické ťažkosti mierneho stupňa. Okrem precitlivenosti na niektorú zo zložiek prípravkov nie sú známe kontraindikácie podávania prípravku.

Dávkovanie a spôsob podávania

Prípravok Dialevel je k dispozícii v balení po 30 tbl. Každá tbl. obsahuje 200 mg kyseliny α -lipoovej, 55,6 mg extraktu zo škorice (18:1) a 60 mg chrómu. Dávkovanie: 1-3 tbl. denne zapit dostatočným množstvom vody.

Literatúra:

1. Negrisanu G, Rosu M, Bolte B, et al. Effects of 3-month treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid in diabetic peripheral neuropathy. *Rom J Intern Med* 1999;37:297-306.
2. Tankova T, Koev D, Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy. *Rom J Intern Med* 2004;42:457-464.
3. Haak E, Usadel KH, Kusterer K, et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:168-174.
4. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol* 2004;3:173-189.
5. Khan A, Safdar M, Khan MMA, et al. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3215-3218.
6. Cheng HH, Lai MH, Hou WC, et al. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus an euglycemic subjects. *J Agric Food Chem* 2004;52:1385-1389.
7. Bahijiri SM, Mira SA, Mufti AM, et al. The effects of inorganic chromium an brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug dosage in individuals with type 2 diabetes. *Saudi Med J* 2000;21:831-837.

Poznámka:

Štatút prípravku: výživový doplnok, schválený hl. hyg. MZ SR. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie je hrazený. Profil prípravku spracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. Pavla Kostiuka, CSc., s využitím odbornej literatúry.





Najčastejšie akútne respiračné ochorenia u detí a možnosti ich liečby

MUDr. Katarína Šimovičová

Všeobecná lekárka pre deti a dorast, Bratislava

Zo strany dieťaťa je to gestačný vek, umelá ventilácia v neonatálnom období, vrodené vývojové vady, dojčenie, imunodeficiencia, genetické faktory. Z vonkajších faktorov je dôležitý pobyt v predškolských zariadeniach, pasívne fajčenie, vzdelanostná úroveň rodiny, ekonomické postavenie rodiny, znečistenie ovzdušia. Najneprijemnejším príznakom akútneho respiračného ochorenia je kašeľ. Podľa dĺžky jeho trvania ho rozdeľujeme na akútne a chronické, podľa produktivity epitelu dýchacích ciest na produktívny a neproduktívny. Terapeutické ovplyvnenie kašľa je najčastejším prianím rodičov, ktorí sa ho snažia čo najskôr potlačiť za každú cenu. Úlohou pediatrov je neustále poučovať rodičov o príčinách a manažmente kašľa pri ochoreniach dýchacích ciest.

Akútne respiračné ochorenia sú najčastejším dôvodom návštevy v ambulancii detského lekára. Vzhľadom na fyziologickú nezrelosť imunitného systému sa podieľajú asi 50 % na chorobnosti detí do 5 rokov života. Väčšina infekcií postihuje horné dýchanie cesty a majú ľahký priebeh. Dolné dýchacie cesty sú postihnuté približne 5 % a ich najvyšší počet je do 1. roku života. Výskyt akútnych respiračných ochorení ovplyvňujú viaceré faktory.

uplatňujú najmä pri tonzilitíde, sinusitíde a otitíde.

Infekcie horných dýchacích ciest

AKÚTNA NÁDCHA

Akútna nádcha (**rhinitis et nasopharyngitis acuta**) – zdrojom nákazy je chorý človek, inkubačná doba je 1–2 dni, prenáša sa kvapôčkovou cestou, je najčastejšou infekciou u detí. Príčinou sú najčastejšie rhinovírusy a koronavírusy, z baktérií najmä

Streptococcus pyogenes. Za komplikácie sú zodpovedné vo väčšine prípadov baktérie *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*. Deti môžu prekonávať tieto infekcie aj 6–8 krát do roka, najčastejšie je výskyt do druhého roku života a v zimných mesiacoch. V kolektívnych zariadeniach sú deti vystavené infekcii vo významnejšej miere ako v domácom prostredí, nakoľko sa pohybujú medzi rovesníkmi s podobne nezrelou imunitnou výbavou. Príznaky sú výraznejšie, čím je dieťa menšie. U dojčiat a batoliat v období dentície je veľmi neprijemným infektom, pretože spôsobuje nepriechodnosť nosa, čím dochádza k sťaženému príjmu potravy pri saní z prsníka alebo z fľaše. Ochorenie sa začína náhle, horúčkou, kýchaním a riedkym výtokom z nosa. Dojčatá do 3 mesiacov väčšinou horúčku ani nedostanú. Pridáva sa vracanie a hnačka, dráždivosť, dochádza ku kongescii bubienka, za ktorým sa vytvára výpotok, často sa vyvinie otitída. Teplota trvá niekoľko hodín až cca 3 dni. Ak sa po poklese objaví znova, je to signál možných komplikácií.

Staršie deti znášajú nazofaryngitídu o niečo lepšie, príznaky sú: cefalea, nechutenstvo, malátnosť, mierne zvýšená teplota, profúzný výtok z nosa, niekedy kašeľ. Obštrukcia nosa vedie k dýchaniu ústami, následne vysušeniu slizníc a bolestiam v hrdle. Akútna fáza trvá 3–5 dní. Najčastejšie komplikácie sú otitis media, sinusitis acuta, lymphadenitis, bronchitis. Diferenciálne diagnosticky treba myslieť na cudzie teleso v nose, keď je prítomný hnisavý a sangvinolentný sekrét z nosa jednostranný, alergickú nádchu, keď je výtok z nosa serózný, prítomné je svrbenie v nose a očiach, priebeh je bez teplôt a výrazne sa zlepšuje antihistaminikami. U adolescentov užívajúcich kokain a marihuanu, je nádcha sprievodným príznakom narkománie. Terapia je symptomatická: antipyretiká, odsávanie hlienu z nosa, na zmiernenie nazálnej obštrukcie používame dekonesciu (Sanorin 0,05 %, Nasivin) vo forme kvapiek pred kŕmeniami a pred spaním 4–5 krát denne, zvlhčovanie prostredia, dostatočné zavodňovanie. Ak trvá vysoká teplota viac ako 3 dni, je pravdepodobne prítomná bakteriálna superinfekcia, pri ktorej je potrebná liečba antibiotikami. Optimálna je cieleňá liečba podľa zistenej citlivosti na infekčné agens.

ÚVOD

V súčasnosti sa predpokladá že až 95 % akútnych respiračných infekcií u detí našej populácie vyvolávajú vírusy a len 5 % baktérie a iné mikroorganizmy. Významnú úlohu pre výskyt a klinický obraz má virulencia vyvolávajúceho činiteľa. Najčastejšie mikroorganizmy vyvolávajúce respiračné infekcie u detí sú:

Vírusy: adenovírusy, rinovírusy, vírusy chrípky, respiratory syncytial vírus (RSV), herpes simplex, herpes zoster, cytomegalovírus, coxsackie A a B, echovírusy, koronavírusy.

Baktérie: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Plesne a huby: *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis*, *Candida species*, *Nocardia species*, *Candida species*.

Iné: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia species*, *Legionella pneumophilla*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma species*.

V etiológii vírusových infekcií horných dýchacích ciest sa uplatňujú predovšetkým adenovírusy, ktoré spôsobujú laryngitídu, faryngokonjunktivitídu s horúčkovitým priebehom, rinovírusy a koronavírusy vyvolávajú infekcie horných dýchacích ciest, ktoré sa najčastejšie prejavujú ako nádcha, coxsackie A a B s echovírusmi sú príčinou nazofaryngitídy s vírusmi chrípky v období epidémie. V dolných dýchacích cestách je RSV najčastejšou príčinou pneumónie, bronchitídy a bronchiolitídy. *Mycoplasma pneumoniae* sa uplatňuje v etiológii respiračných infekcií dolných dýchacích ciest najmä u starších detí, ale môže byť aj príčinou faryngitídy, myringitídy a otitíd. Baktérie ako primárny vyvolávateľ respiračných infekcií sa



ZÁPALLY PRÍNOSOVÝCH DUTÍN

Vznikajú často ako súčasť zápalu HDC. U detí sú pri narodení vyvinuté len etmoidálne dutiny, čelustné sa začínajú tvoriť v 1. roku života, čelové v 4. roku, sfenoidové v 8.–10. roku. Výskyt zápalu prínosných dutín u detí je podmienený ich vekom, priebeh môže byť akútny (do 30 dní), subakútny (do 90 dní) a chronický (viac ako 90 dní).

Akútny zápal dutín (Sinusitis acuta) – akútny zápal prínosových dutín sa vyskytuje viac v zimných mesiacoch a je to najčastejšia komplikácia vírusového infektu horných dýchacích ciest. Etiologickým agens sú: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Hlavný príznak je silný málo produktívny kašeľ, skôr suchý, viac v noci a v ležiacej polohe. Z nosa vyteká hlienovohnisavý sekrét, ktorý zateká aj do nosohltana a provokuje kašeľ. Teplota nebýva, ani klasické bolesti hlavy alebo dutín ako u dospelých. Na diagnostiku sa zo zobrazovacích metód používa RTG, USG, pri zobrazovaní patologického nálezu aj CT. Terapia je symptomatická, lokálne sa používajú adstringenciá, ktoré uvoľnia upchatý vývod (Sanorin 0,05%, Nasivin). Ústup zápalu urýchľuje suchý zdroj tepla (Solux), vitamíny, antipyretiká podľa potreby. Sinusitis subacuta je ochorenie batolivého a predškolského veku. Ide o dlhotrvajúci alebo opakovaný zápal maxilárnych a etmoidálnych dutín. Súčasne sa u týchto detí vyskytuje bronchitída a ochorenie sa označuje ako SINOBRONCHIÁLNY SYNDRÓM. Pôvodcom sú myxovírusy, koronavírusy, *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. Z anatomických príčin sú to adenoidné vegetácie, ktoré znemožňujú odtok nosového sekrétu prirodzenou cestou. Hlien zateká do farynxu, ale časť hlienu dieťa aspiruje najmä v polohe ležmo a v spánku. Tak sa šíri infekcia do bronchov. Hlavným príznakom je kašeľ alebo záchvaty kašľa po zaspaní. Najmä nad ráno je kašeľ veľmi výrazný, pretože počas noci zateká sekrét do dýchacích ciest, deti majú zapchatý nos, dýchajú ústami, vysušuje sa im sliznica dýchacích ciest, čo ich dráždi k ďalšiemu kašľu. Terapiu spočíva v uvoľnení dýchania nosom kvapkami s adstringentným účinkom, odsávaní hlienu a častým fúkaním nosa. Pri príznakoch bakteriologickej etiológie sa používajú antibiotiká, pri súčasnom bronchiálnom postihnutí mukolytiká, expektoranciá.

TONZILOFARYNGITÍDY

Sú zápalové zmeny lymfatického tkaniva hltana, postihujú ho ako celok - tonzillofaryngitída, angína. Vyvolávajú ich vírusy a baktérie, ktoré prenikajú cez slizničný epitel do hltana, prenos je kvapôčkovou infekciou, inkubačná doba je 2–5 dní, vyskytujú sa viac v chladných mesiacoch. Podľa lokálneho nálezu sa delia angíny na katarálne a hnisavé.

Akútna tonzillofaryngitída. Najčastejšie ju vyvolávajú vírusy a baktérie najmä *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, anaeróbne baktérie. Vyskytuje sa u detí najčastejšie medzi 4. a 7. rokom života. Vírusová tonzillofaryngitída sa začína malátnosťou, anorexiou, bolesťami hlavy, a miernymi bolesťami hrdla. Sliznica faryngu je zapálená, na oblúkoch a podnebí sú drobné eflorescencie, časté je zachrípnutie, nádcha, regionálne lymfatické uzliny sú len mierne zväčšené, nebolestivé. Ochorenie trvá cca 5 dní a komplikácie sú zriedkavé.

Streptokoková tonzillofaryngitída. Začína sa vysokou teplotou, výraznými bolesťami hrdla, zvlášť pri prehĺtaní, často hlavne deti predškolského veku aj vracajú, sťažujú sa na bolesti brucha, ktoré sú podmienené mezenterickou lymfadenitídou, sliznica farynxu je červená, presiaknutá, ako aj tonzily. Pri hnisavej angíne sú na tonzilách biele bodky alebo povlaky tvorené hnisom. Regionálne lymfatické uzliny sú zväčšené a bolestivé.

Ochorenie trvá 7–10 dní. Rozlíšenie angíny vírusového pôvodu od bakteriálneho je dnes možné pomerne rýchlo a bezpečne vyšetrením C-reaktívneho proteínu priamo v ambulancii všeobecného lekára pre deti a dorast z kapilárnej krvi. Výsledok možno získať za cca 4 minúty. Tampón z tonzil sa dá vyšetriť rýchlym streptokokovým testom priamo v ambulancii, alebo odoslať do mikrobiologického laboratória v transportnom médiu. Zabezpečí do 48 hodín informáciu o infekčnom agens a antibiotiká sa dajú podávať cielene. Pri dobrej spolupráci s mikrobiológom (výmena informácií telefonicky alebo e-mailom) nemusí žiadne dieťa dostať antibiotickú liečbu pri angíne „naslepo“. Symptomatické angíny sú najčastejšie: angína pri infekčnej mononukleóze – lokálny nález sú hrubé žltobiele povlaky na tonzilách, vysoká teplota, výrazne zväčšené regionálne lymfatické uzliny, hepato a splenomegalia, zvýšené množstvo monocytov. Diagnózu potvrdí sérologické vyšetrenie. Angína scarlatínosa môže byť katarálna aj lakunárna, prítomný je malinový jazyk a scarlatínový makulopapulózny exantém s lokalizáciou aj na bruchu a v inguinách. Komplikácie sú najčastejšie pri streptokokových angínach – para- a retrotonzilárny absces, neskoré následky febris rheumatica a glomerulonefritída. Terapiu spočíva v podávaní antibiotík ak ide o streptokokovú angínu – Penicilin 10 dní, pri alergii makrolidy raz za 24 hodín, antipyretiká, kloktanie dezinfekčnými prostriedkami. Po prekonanej angíne treba kontrolovať sedimentáciu, moč a sledovať príznaky zo strany kardiovaskulárneho systému (tachykardia, labilita, únava...).

ZÁPALLY HRTANA

Akútna laryngitída (laryngitis acuta subglotica) je ochorenie hrtana infekčnej etiológie, kde zápalový edém je lokalizovaný v subglotickom priestore. Vyskytuje sa u detí od 6 mesiacov do 3 rokov, častejšie u chlapcov, koncom jesene, v zime, zvlášť pri zmene počasia k horšiemu. Najčastejšie ju vyvolávajú vírusy parainfluenzy typ 3, influenzy A a B, RSV, adenovírusy, echovírusy. Ochorenie začína príznakmi infekcie horných dýchacích ciest, pridružuje sa suchý štekavý kašeľ, zachrípnutie až afónia. Pri progresii laryngeálnej obštrukcie sa zväčšuje inspiračný stridor, vyvíja sa hypoxémia a cyanóza. Terapiu: ľahšie formy sa liečia inhaláciou teplých pár, dostatočným prívodom tekutín, tlmením dráždivého kašľa antitusikami, antihistaminikami s tlmivým účinkom, podaním kortikoidov jednorazovo v čípku. Ťažšie formy treba včas hospitalizovať pre výrazné nebezpečenstvo dusenia. Zabezpečujeme dostatočné množstvo tekutín (príp. aj parenterálne), aplikujeme inhalačnú liečbu (aerosól, nebulizácia) fyziologickým roztokom, Vincentkou, mukolytikami, zvlhčený kyslík. Priebeh akútnej laryngitídy je vo väčšine prípadov benigný. U niektorých detí má ochorenie recidivujúci charakter. Väčšina z nich má zvýšenú koncentráciu vírusšpecifických protilátok IgE a bronchiálnu hyperaktivitu.

Zápaly dolných dýchacích ciest

ZÁPALLY PRIEDUŠIEK

Akútna bronchitída je u detí súčasťou postihnutia aj ostatných úsekov dýchacieho systému (nosová sliznica, prínosové dutiny, farynx, larynx). Vyskytuje sa v každom období detského veku. Maximálna incidencia je v zimných mesiacoch. Etiológia je v 90–95 % vírusová (rhinovírusy, adenovírusy, RSV, vírusy influenzy a parainfluenzy), u starších detí a adolescentov *Mycoplasma pneumoniae*, u dojčiat *Chlamydia species*. Bakteriálna infekcia je vo väčšine prípadov sekundárna a uplatňuje sa na sliznici pri-



márne poškodenej vírusovou infekciou alebo inou noxou. Zápalové zmeny môžu byť spúšťačom bronchospazmu, na ktorom sa predovšetkým podieľajú uvoľnené mediátory a dysfunkcia vegetatívneho nervového systému. Akútna bronchitída začína príznakmi zápalu horných dýchacích ciest: rinitídou, suchým neproduktívnym kašľom, ktorý sa za niekoľko dní následkom sekrécie hlienu mení na produktívny. Prehltávanie väčšieho množstva sekrétu môžu vyvolať vracanie, čo býva časté hlavne u menších detí. Častým sprievodným symptómom je horúčka a malátnosť. U dojčiat a batoliat je vzhľadom na anatomicke štruktúry výraznejšia obštrukcia dýchacích ciest. Podieľa sa na nej zložka zápalová a funkčná – bronchospazmus. Táto forma zápalu priedušiek sa označuje ako obštrukčná bronchitída. V klinickom prejave je vyznačený expiračný stridor, pískanie a dýchavičnosť. Odlíšenie vírusovej etiologie od bakteriálnej umožní stanovenie CRP, sedimentácie a mikrobiologické vyšetrenie. Pri chudobnom auskultačnom náleze je potrebné röntgenové vyšetrenie. Terapia: pri nekomplikovanom priebehu akútnej bronchitídy vystačí symptomatická liečba sekretolytikami, mukolytikami, expektoranciami. Základnou podmienkou je pokoj na lôžku, dostatočný prívod tekutín, zvlhčovanie vzduchu, polohovanie. Pri pretrvávajúcej teplote, nezlepšení fyzikálneho a klinického nálezu a laboratórnych výsledkoch svedčiacich pre bakteriálnu infekciu sú indikované antibiotiká. Vhodné sú makrolidy, aminopenicilíny potencované inhibítormi beta-laktamáz, cefalosporíny. Priemerná dĺžka podávania je 7 dní. Prognóza je väčšinou dobrá, predispozície na opakované akútne bronchitídy sú opakované infekcie HDC, hypertrofické adenoidné vegetácie, alergia, imunodeficiencia, pasívne fajčenie, znečistené ovzdušie.

ZÁPALLY PLÚC

Zápaly pľúc patria medzi časté a závažné choroby detského veku. Ide o akútnu infekciu pľúcneho parenchýmu s postihnutím alveolárnych priestorov a intersticiálneho tkaniva. Zápalový proces môže zasiahnuť celý lalok (lobárna pneumónia), jeho segment (lobulárna pneumónia), môže sa šíriť z bronchov (intersticiálna pneumónia). K vyvolávateľom pneumónií patria: vírusy – RSV, adenovírusy, vírusy influenzy, EBV, CMV, baktérie: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Mycoplasma pneumoniae*, chlamýdie, riketsie, protozoá, plesne a huby. Najčastejším vyvolávateľom je vírusová infekcia ktorá inhibuje fagocytózu a poškodzuje celistvosť epitelu dýchacích ciest. Vytvára sa tak vhodné prostredie pre sekundárnu bakteriálnu infekciu. Klinický stav ovplyvňuje vek dieťaťa a forma pneumónie. U dojčiat môže prísť pomerne rýchlo k septikotoxickému stavu napriek tomu, že celkový stav dieťaťa sa zdá byť dobrý. Klinické príznaky môžu byť minimálne: nechutenstvo, neprospevanie, bledosť, tachypnoe, mierna periorálna cyanóza. U starších detí po predchádzajúcom ochorení HDC stúpa telesná teplota, kašeľ je dráždivý, suchý, neskôr produktívny. Pri pleuritíde je prítomná aj bolesť na hrudníku. Rozsiahle zápaly pľúc sprevádzajú aj príznaky kardiovaskulárneho systému (tachykardia, kardiomegália, hepatomegália) a meningeálny syndróm (vracanie, kŕče, poruchy vedomia, pozitívne meningeálne príznaky). Fyzikálne vyšetrenie býva na začiatku a niekedy aj počas choroby negatívne (atypické pneumónie). U dojčiat je dýchanie zostrené, s krepitom a zvýšenou bronchofóniou. U starších detí je častejší nález trubicového dýchania, krepitus, skrátený poklep. Pre diagnózu pneumónie je rozhodujúce röntgenové vyšetrenie, ktoré informuje o lokalizácii zápalu, o priebehu, komplikáciách a úprave nálezu. Terapia: základom liečebného postupu je protiinfekčná liečba, úprava prostredia, správna výživa a symptomatická liečba. Protiinfekčná liečba musí byť kauzálna, okamžitá, a dostatočne dlhá.

Rozhodujúcim faktorom pri voľbe antibiotika je účinok na predpokladaného agens. Podľa klinického stavu sa indikuje perorálne alebo parenterálne. Symptomatická liečba je dôležitým doplnkom komplexnej terapie akútnych pneumónií. Patria sem antipyretiká, sedatíva, pokiaľ hrozí nebezpečenstvo kŕčov pri vysokej teplote, antitusiká len v prípade dráždivého, neproduktívneho kašľa, pri závažných stavoch kortikoidy a imunoglobulíny i.v. Prognóza je vo väčšine prípadov dobrá – závisí však od etiológie, veku dieťaťa, včasnej a účinnej kauzálnej liečby.

Sprievodným príznakom ochorenia dýchacích ciest je kašeľ. Je to náhly expozívny výdychový manéver, cieľom ktorého je odstrániť hlien alebo iný materiál z dýchacích ciest. Akútny kašeľ trvá menej ako 3 týždne (pri pertusis aj 8 týždňov) a je dočasný. Na úrovni prvého kontaktu treba diferenciálno-diagnosticky myslieť aj na pľúcnu embolizáciu a kardiovaskulárne zlyhávanie. **Akútny kašeľ** v záchvatoch poukazuje na astmu bronchiale, polinózu, alergiu. **Chronický kašeľ** trvá viac ako 3 týždne a nikdy nevymizne spontánne. Významne ovplyvňuje kvalitu života. Pretrvávajúci chronický kašeľ s vykašľávaním hlienu je prítomný pri virózach, žltozelené spútum poukazuje na bakteriálne zápaly, syndróm zatekania hlienu (post-nasal drip) pri zápaloch paranazálnych dutín. Antitusická liečba eliminuje alebo predchádza kašeľ. Expektoračná liečba napomáha efektívnosti kašľa so zvýšením alebo bez zvýšenia jeho frekvencie. Špecifická antitusická liečba je liečba základnej choroby vyvolávajúcej kašeľ. Pri syndróme zatekania hlienu sa pri rinitíde v spolupráci s imunoalergológom podávajú antihistaminiká 2. generácie, ktoré sú nesedatívne a majú aj protizápalové účinky, kromoglykány, dekonjestíva, perorálne alebo lokálne kortikosteroidy, antibiotiká citlivé na najčastejšiu flóru v spolupráci s ORL špecialistami. Nešpecifická antitusická liečba je zameraná na symptómy a indikovaná je vtedy, keď sa špecifická liečba nemôže realizovať, je neúčinná, alebo ak je príčina kašľa neznáma. Nešpecifické antitusiká sú látky meniace mukociliárne faktory zvýšením objemu sekrécie (expektoranciá), znížením produkcie hlienu, zmenou konzistencie a reguláciou tvorby hlienu (mukolytiká) a zvýšením mukociliárneho klirensu, látky meniace senzitivitu kašľových receptorov alebo aferentných nervových vlákien, látky pôsobiace na centrum kašľa sa používajú pri vyčerpávajúcom suchom kašli pred spaním.

ZÁVER

V praxi všeobecného lekára pre deti a dorast je problematika eliminácie kašľa jednou z najčastejších úloh. Rodičia prichádzajú s dieťaťom, ktoré ochorelo a začalo kašľať pred 1–2 dňami a očakávajú od lekára okamžitú elimináciu kašľa, pretože majú o dieťa strach, niekoľko nocí pri ňom prebdejú a sú vyčerpaní. Pediatr však musí byť mnohokrát advokátom ich vlastného dieťaťa, pretože rodičia v nevedomosti a v strese žiadajú antibiotiká dúfajúc, že sa problém rýchlo vyrieši. Úloha lekára voči dieťaťu nespočíva len v správnom diagnostickom a terapeutickom postupe z medicínskeho hľadiska, ale aj v trepezivej edukácii rodičov. Rodič musí odchádzať z ambulancie pediatra uspokojený a poučený o tom, že kašeľ dieťaťu neublíži, ale práve naopak – eliminuje škodliviny z jeho organizmu a ordinované lieky túto činnosť len podporujú.

Literatúra:

- Anne B. Chang; Lou I Landau; Peter P Van Asperen; Nicholas J Glasgow; et al; Cough in children: definitions and clinical evaluation; *Medical Journal of Australia*; Apr 17, 2006; 184, 8
 Laura K. Kelley, Patricia Jackson Allen Managing Acute Cough in Children: Evidence-Based Guidelines; *Pediatric Nursing*; November-December 2007/Vol. 33/No. 6
 Kian Fan Chung; Ian D Pavord; Chronic Cough 1: Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough; *The Lancet*; Apr 19-Apr 25, 2008; 371

Tussavit

Sirup proti kašľu
obsahujúci extrakt
materinej dúšky
a skorocelu

+darček
ku každému baleniu
Tussavitko*



Môžu ho užívať aj deti, tehotné
ženy a ženy počas laktácie

Tlmí dráždivý kašeľ
Uľahčuje vykašliavanie
Zlepšuje dýchanie

Príjemná chuť prírody

Zloženie:

100 g sirupu obsahuje: 7,53 g tekutého výťažku z materinej dúšky (1:1), 7,53 g tekutého extraktu zo skorocelu (1:1),
47 g sacharózy, glycerol, karamelové farbivo, benzoan sodný E211 (chemická konzervačná látka), etanol.
Obsahuje 5,3 objemových percent alkoholu.

*Akčiová ponuka: ku každému baleniu je pribalený darček – plyšová hračka. Ponuka platí do vypredania zásob.



Montavit



Benela



Ischemické cievne mozgové príhody, komorbidita, liečba

Doc. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.

Neurologická klinika LF UPJŠ a FNLP, Košice

Druhým problémom je komorbidita u pacientov s cievnyimi mozgovými príhodami, i keď niekedy je ťažké jednoznačne povedať, či ide o komorbiditu, alebo postihnutie viacerých orgánov jedným procesom (napr. ateroskleróza a ischemická choroba srdca a cievna mozgová príhoda). Cieľom práce je poukázať na 1/ komorbiditu u pacientov s CMP a z toho vyplývajúce vyšetrenia, ktoré by mal pacient absolvovať a liečbu a 2/ uviesť zásady liečby a prevencie cievnych mozgových príhod.

Cievne mozgové príhody predstavujú najčastejšiu príčinu chorobnosti aj úmrtnosti vo svete aj na Slovensku a sú na poprednom mieste medzi príčinami invalidizácie pacientov.³ Incidencia cievnych mozgových príhod na Slovensku sa uvádza 300–500/100 000 obyvateľov/rok a úmrtnosť 100–200/100 000 obyvateľov. Náklady na následnú opatrovateľskú starostlivosť u pacientov, ktorí prežijú príhodu s určitým deficitom, sú ďaleko vyššie ako náklady na prevenciu a včasnú liečbu. Ak by sme pripočítali aj straty spôsobené absenciou jedinca v produktívnej sfére a naopak potrebou trvalej liečby, tieto náklady by sa ešte zvýšili. Napriek tomu sa prevencii a včasnej diagnostike ochorení mozgových ciev stále nevenuje náležitá pozornosť.

Cievne mozgové príhody sa delia na dve základné skupiny, hemoragické, ktoré tvoria 20 % a ischemické, ktoré predstavujú 80 % a sú heterogénne (obr. 1). Bližšia charakteristika jednotlivých podskupín a rizikové faktory boli publikované v r. 2005.⁷

Vzhľadom na častú komorbiditu cievnych mozgových príhod, v ďalšom budú uvedené diagnostické postupy a liečba vyplývajúca z tejto komorbidity.

Ischemická cievna mozgová príhoda a infarkt myokardu, resp. ochorenie koronárnych ciev

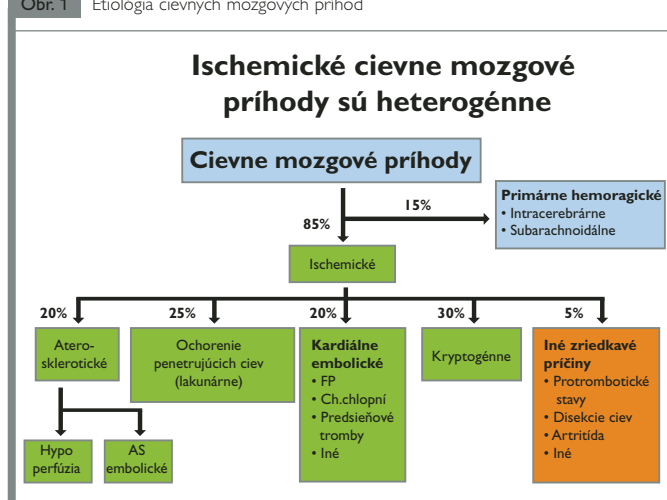
Ochorenie koronárnych ciev je významnou príčinou úmrtnosti u pacientov s ischemickou cievnu mozgovou príhodou. Často-krát je CMP nepoznané včas. Práve na základe tejto skutočnosti vypracovali Americká spoločnosť pre kardiálne ochorenia

Cievne mozgové príhody (CMP) predstavujú 3. najčastejšiu príčinu chorobnosti aj úmrtnosti vo svete aj na Slovensku a sú na poprednom mieste medzi príčinami invalidizácie pacientov. Náklady na následnú opatrovateľskú starostlivosť u pacientov, ktorí prežijú príhodu s určitým deficitom sú ďaleko vyššie ako náklady na prevenciu a včasnú liečbu.

(American Heart Association - AHA) a Americká spoločnosť pre cievne mozgové príhody (American Stroke Association - ASA) odporúčania pre rozsah kardiologického vyšetrenia u pacientov s cievnu mozgovou príhodou. 1/ Všetci pacienti s mozgovým infarktom alebo tranzitným ischemickým ata-

kom (TIA) by mali absolvovať základné vyšetrenie na zistenie kardiovaskulárneho rizika s cieľom odhaliť pacientov s vysokým rizikom nerozpoznannej morbidita a mortality. 2/ Pretože nerozpoznané ochorenie koronárnych ciev má vysokú prevalenciu v skupine pacientov s ochorením karotíd, títo by mali absolvovať neinvazívne kardiologické vyšetrenie. 3/ Pacienti s vysokým rizikom kardiálneho ochorenia podľa typu mozgového infarktu, podľa Framinghamských algorytmov (10-ročné kardiálne ochorenie – riziko 20 %) by takisto mali absolvovať neinvazívne kardiologické vyšetrenie. 4/ Pacienti s nízkym rizikom ochorenia koronárnych ciev, bez závažného postihnutia karotíd, so subtypom mozgového infarktu, ktorý nie je typický pre aterosklerózu nemusia absolvovať rutinné kardiologické vyšetrenie.^{1,9}

Obr. 1 Etiológia cievnych mozgových príhod





To je len výber tých najzákladnejších odporúčaní, ich hlavnou úlohou je dosiahnuť najoptimálnejší výber pacientov pre ďalšie vyšetrenia, aj s ohľadom na ekonomický dopad, s cieľom dosiahnuť minimálnu kardiálnu komorbiditu u pacientov s ischemickou cievnou mozgovou príhodou.

Ischemická cievná mozgová príhoda a fibrilácia predsiení

Fibrilácia predsiení (FP) sa vyskytuje u 1/6 populácie nad 75 rokov a v tejto vekovej skupine predstavuje hlavný rizikový faktor cievnej mozgovej príhody. Ročná incidencia cievnych mozgových príhod u pacientov s fibriláciou predsiení je 4,5 %.¹⁸ Riziko sa zvyšuje každých 10 rokov nad 65 rokov, a to v komorbidite s arteriálnou hypertenziou, cukrovkou, anamnézou prekonanej CMP alebo TIA, s dysfunkciou ľavej predsieni.⁵ Predpokladá sa, že 70 % cievnych mozgových príhod u pacientov s fibriláciou predsiení je dôsledkom kardiálneho embolizmu. Problém predstavuje hlavne záchyt paroxyzmálnej fibrilácie predsiení. Na fibriláciu predsiení a následnú embolizáciu do mozgových ciev treba myslieť pri opakovaných cievnych mozgových príhodách v povodí rôznych magistrálnych ciev mozgu, a predovšetkým, keď chýba iná vysvetľujúca príčina. Pri podozrení na paroxyzmálnu FP každý pacient s mozgovým infarktom alebo TIA by mal absolvovať Holterovo EKG monitorovanie a transtorakálne echokardiografické vyšetrenie srdca, podľa potreby aj transezofageálne ECHO kvôli odhaleniu zdrojov možnej embolizácie. Problémom každodennej praxe je skutočnosť, že o vykonaní alebo nevykonaní týchto vyšetrení rozhoduje internista, resp. kardiológ, pričom neurológ najlepšie vie, keď môže túto etiológiu predpokladať. Často sa stáva, že len na základe indikácie neurológa tieto vyšetrenia nie sú realizované. V tejto oblasti bude potrebné zaviesť jednotné postupy v záujme prevencie recidívy CMP a zdravia pacientov. Liečba FP súčasne s liečbou mozgového infarktu alebo TIA významne ovplyvňuje výsledný stav po CMP, pretože neliečenie FP môže byť v konečnom dôsledku príčinou vývoja vaskulárnej demencie,¹⁶ ktorej liečba je ďaleko problematickejšia, ako jej prevencia. Okrem liečby samotnej FP, početné štúdie dokázali redukcii rizika CMP antikoagulačnou liečbou.⁸ Napriek tomu, v každodennej praxi je nasadená len u 15 až 44 % pacientov, u ktorých by bola teoreticky indikovaná.¹² Pri dodržaní indikácie a zásad antikoagulačnej liečby je zníženie frekvencie výskytu CMP väčšie ako riziko krvácania. Warfarín znížil riziko CMP zo 4,5 % ročne na 1,4 % ročne bez zvýšenia frekvencie mozgového krvácania (1,2 %, 1 %, 1 % ročne – warfarín, aspirín, placebo).¹⁸ Antikoagulačná liečba je indikovaná u pacientov s chronickou aj paroxyzmálnou fibriláciou predsiení u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ako sú vek nad 65 rokov, arteriálna hypertenzia, cukrovka, ľavostranná srdcová slabosť. Odporúčané hodnoty INR sú 2–3. Na jednej strane sa so zvyšujúcim vekom zvyšuje aj riziko FP, na druhej strane, práve starší pacienti predstavujú rizikovú skupinu hemoragických komplikácií. Príčinou je jednak zvýšená senzitivita na warfarín, preto u starších pacientov dosiahneme požadovanú terapeutickú hladinu nižšími dávkami warfarínu, ďalej starší ľudia majú často konkomitantné ochorenia, ktorých liečba interferuje s farmakodynamikou warfarínu a ovplyvňuje odpoveď na warfarín. Zvýšená fragilita ciev vo vyššom veku môže byť nezávislým

rizikovým faktorom pre krvácanie pri liečbe warfarínom.³ Takisto treba zvážiť schopnosť pacienta lieky užívať pravidelne, neužiť denne viac tabliet, t.j. nezahájiť liečbu warfarínom u pacientov s poruchami pamäti. Každodenná prax ukazuje, že len starostlivé zváženie indikácií, rizík a pravidelné kontroly INR je zárukou úspešnosti antikoagulačnej liečby. Ak, hlavne u starších pacientov, nemožno zaručiť bezpečnosť antikoagulačnej liečby, treba uprednostniť antiagregačnú liečbu aj za cenu vyššieho rizika recidívy CMP.¹⁴

Cievná mozgová príhoda a arteriálna hypertenzia

Arteriálna hypertenzia sa vyskytuje ako u pacientov s ischemickou, tak aj s hemoragickou cievnou mozgovou príhodou. Kým liečba arteriálnej hypertenzie mimo akútnej CMP je plne indikovaná, pretože znižuje riziko vzniku a recidívy CMP, riziko vzniku FP, v akútnom štádiu mozgového infarktu je reakciou kardiovaskulárneho aparátu s cieľom zabezpečiť dostatočnú cerebrálnu perfúziu. S časovým odstupom od CMP hodnoty TK spontánne klesajú.¹⁰ Znižovanie vysokého tlaku, hlavne prudké, v akútnom štádiu ischemickej CMP vedie k zvýšeniu rozsahu mozgovej ischémie a k zhoršeniu klinického deficitu. Podľa odporúčania ASA sa má arteriálna hypertenzia v akútnom štádiu liečiť až pri hodnotách nad 220/130 Torr, podľa Odborného usmernenia MZ SR zo dňa 07.04.2008 pri TK nad 220/110 Torr.

Ischemická cievná mozgová príhoda a poruchy metabolizmu lipidov

Poruchy lipidového metabolizmu sú jedným z najzávažnejších rizikových faktorov predčasnej aterosklerózy. Aterogenita celkového cholesterolu je daná predovšetkým zmnožením LDL častíc, hypertriglyceridémia je sprevádzaná zmenami protrombotickými a antifibrinolytickými. Vyššia hladina HDL cholesterolu redukuje riziko ischemického iktu (štúdia NOMASS – The Northern Manhattan Stroke Study).¹⁷ Tento efekt je hlavne u aterosklerotického subtypu CMP. Liečba statínmi preto u pacientov s poruchami lipidového metabolizmu je súčasťou liečby CMP a ovplyvňuje prognózu aj mortalitu pacientov s CMP. Aj keď viaceré štúdie dokázali, že efekt plazmatických lipidov je u CMP odlišný ako u ICHS, predovšetkým čo sa týka intrakraniálnych mozgových ciev, účinok statínov spočíva v znížení rizika koronárnych príhod, a tým aj v znížení možnosti kardioembolickej príhody. Statíny stabilizujú aterosklerotické plaky v extrakraniálnom aj intrakraniálnom úseku magistrálnych ciev mozgu, čo bolo potvrdené viacerými ultrazvukovými štúdiami. Podľa novších štúdií⁹ a na základe Metodického pokynu Hlavného odborníka MZ SR pre neurológiu z 21.02.2006 sú statíny indikované u všetkých pacientov po tranzitórnom ischemickom ataku (TIA) alebo ischemickej CMP bez ohľadu na hladinu cholesterolu. Preventívny účinok je najlepšie zdokumentovaný pre simvastatín a atorvastatín.

Ischemická cievná mozgová príhoda a diabetes mellitus

Diabetická mikroangiopatia je jednou z príčin trombotických lakunárnych infarktů perforujúcich artérií, a preto komorbidita



cievnych mozgových príhod a diabetes mellitus je veľmi častá. V kombinácii s arteriálnou hypertenziou je riziko vzniku a recidívy cievnych mozgových príhod ešte vyššie.⁴ Keďže ide predovšetkým o postihnutie ciev malého kalibru, v liečbe je potrebné zamerať sa na zlepšenie hemoreologických parametrov popri základnej liečbe diabetu.

Liečba ischemickej cievnej mozgovej príhody

V primárnej, ako aj sekundárnej prevencii má význam liečba ovplyvniteľných rizikových faktorov, a to predovšetkým arteriálnej hypertenzie, cukrovky, poruchy metabolizmu lipidov (statíny sú indikované u všetkých pacientov po tranzitórnom ischemickom ataku - TIA, alebo ischemickej CMP, bez ohľadu na hladinu cholesterolu), fibrilácie predsiení.

Antiagregačná liečba je indikovaná u všetkých pacientov po TIA alebo ischemickej CMP nie kardioembolickeho pôvodu, jej nepodanie znamená nedodržanie odporúčaných terapeutických postupov. Akceptovateľnými liekmi podľa medzinárodných aj domácich odporúčaní^{1,2,13} pre začatie liečby sú nízke až stredné dávky kyseliny acetylsalicylovej (50–300 mg), kombinácia kyseliny acetylsalicylovej (ASA) a dipyridamolu s predĺženým uvoľňovaním - Aggrenox (2 x 200 mg) a klopidoogrel - Plavix (75 mg denne). Pri nedostatočnej účinnosti alebo zlyhaní liečby ASA je indikovaná kombinácia ASA a dipyridamolu s predĺženým uvoľňovaním, pri nedostatočnej účinnosti alebo zlyhaní liečby ASA u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (hypertenzia, diabetes mellitus, dyslipidémia, vek) alebo s kardiálnou komorbiditou (najmä nestabilná angína pectoris, infarkt myokardu) alebo s periférnym arteriálnym okluzívnym ochorením (najmä ischemická choroba dolných končatín) je indikovaný klopidoogrel. Najnovšie výsledky štúdie PROFESS potvrdili porovnateľnú účinnosť kombinácie kyseliny acetylsalicylovej (ASA) a dipyridamolu s predĺženým uvoľňovaním - Aggrenox (2 x 200 mg) a klopidoogrelu - Plavix (75 mg denne), a bezpečnosť dipyridamolu u pacientov s kardiálnym ochorením, čím sa stali všetky vyššie uvedené antiagreganciá rovnocenné na liečbu ischemickej CMP, a podľa AHA/ASA z roku 2008 sú odporúčané ako lieky triedy I hladina A.

Antikoagulačná liečba je indikovaná u všetkých pacientov po TIA alebo ischemickej CMP kardioembolickej etiológie, predovšetkým u pacientov s fibriláciou predsiení. Cieľová hodnota INR je 2,0–3,0, u starších pacientov skôr hodnoty 2,0. Diskutované je jej podávanie u pacientov s koagulopatiami. Pri nasadzovaní antikoagulačnej liečby je treba zvážiť stav kognitívnych funkcií pacienta, alebo možnosť kontroly liečby zo strany opatrovateľa.

Súčasťou liečby CMP je rehabilitácia, logopedické cvičenia, nácvik správneho prehĺtania, prevencia rozvoja vaskulárnej demencie a depresie, event. ich liečba.

K prevencii zaraďujeme aj úpravu životosprávy, pravidelné kontroly laboratórnych parametrov (krvný obraz, biochémia), u pacientov s hemodynamicky nezávažnou stenózou extrakraniálneho úseku mozgových ciev pravidelné ultrazvukové kontroly.

Literatúra:

1. American Heart Association, Inc. ICP-2. Category K. Circulatory. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke. *Circulation* 2003; 108: 1278.
2. AHA/ASA Scientific Advisory. Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35:1023-1027.
3. Ansell J, Hirsch J, Wenger NK. Warfarin dosing guidelines. Endorsed by the Anticoagulation Forum and the AHA Council on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. October 1999.
4. Bell DSH. Stroke in diabetic patient. *Diabetes Care* 1994; 17: 213-219.
5. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999; 281: 1830-1835.
6. Gdovinová Z, Veselá D, Eiben E. Súčasný stav diagnostiky cievnych mozgových príhod a nevyhnutné smery jej zlepšenia. *Folia Medica Cassoviensis* 1998; 56: 156-159.
7. Gdovinová Z. Ischemické cievne mozgové príhody. *MediNews* 2005; 2:97-99.
8. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine* 1999; 131: 492-501.
9. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/108/10/1278>
10. Jorgensen HS, Nakayama H, Christensen HR, et al. Blood Pressure in acute stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2002; 13: 204-209.
11. Laguna P, Martín A, del Arco C, et al. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: What happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 Study. *Annals of Emergency Medicine* 2004; 44: 3-11.
12. Metodický pokyn Hlavného odborníka MZ SR pre neurológiu z 21.02.2006
13. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 1993; 43: 32-36.
14. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre starostlivosť o pacientov s náhlou cievnu mozgovou príhodou v hyperakútnom štádiu z 07.04.2008.
15. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
16. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High-Density lipoprotein cholesterol and ischemic Stroke in the Elderly. The Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 21: 2729-2735.
17. Wolf PA, Abbot R, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-987.



Via chrany už dnes

Skrátená preskripčná informácia o lieku

Názov lieku: Plavix 75 mg filmom obalené tablety, Plavix 300 mg filmom obalené tablety. **Zloženie:** Plavix 75 mg (300 mg): každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg (300 mg) klopidoogrelu (vo forme hydrogénsiranu). **Terapeutické indikácie:** Klopidoogrel je indikovaný na prevenciu aterosklerotických príhod: 1. u pacientov po infarkte myokardu (časový interval začiatku liečby je od niekoľkých dní až do 35 dní), po ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode (časový interval začiatku liečby je od 7 dní do menej ako 6 mesiacov) alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením. 2. u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom: bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobených zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA); akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú liečbu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Pre udržanie dávky sa má klopidoogrel užívať v jednej dennej dávke 75 mg s jedlom alebo nalačno. 300 mg tablety sú určené na použitie ako nasycovacia dávka u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) liečba klopidoogrelom musí byť iniciovaná jednou počiatkovou nasycovacou dávkou 300 mg, s následným podávaním klopidoogrelu v dávke 75 mg jedenkrát denne (v kombinácii s ASA od 75 mg do 325 mg denne). U pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST segmentu sa musí podávať klopidoogrel ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou, v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. **Pediatrickí pacienti:** Plavix 75 mg: skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené, Plavix 300 mg: bezpečnosť a účinnosť u detí a adolescentov nebola stanovená. **Plavix 300 mg:** Poškodenie funkcie obličiek: Skúsenosti sú obmedzené. Poškodenie funkcie pečene: Skúsenosti sú obmedzené. **Kontraindikácie:** Hypersenzitivita na klopidoogrel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Ťažké poškodenie pečene. Aktívne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemoragia. Dojčenie (pre Plavix 75 mg). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických účinkov, musí sa ihneď zvoliť vyšetrenie krvného obrazu a iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy svedčiace pre krvácanie. Klopidoogrel sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch, u pacientov, ktorí sú liečení ASA, nesteroidovými protizápalovými liekmi, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa alebo trombolitikami. Súčasné užívanie klopidoogrelu a warfarínu sa neodporúča. **Gravidita a laktácia:** vzhľadom na nedostatok údajov sa užívanie klopidoogrelu neodporúča. **Nežiaduce účinky:** Klinicky významné nežiaduce účinky (hemoragické a hematologické komplikácie) boli pozorované a publikované v štúdiách CAPRIE a CURE, CLARITY a COMMIT. **Dalšie nežiaduce účinky:** bolesti hlavy, závraty, parestézie, vertigo, dyspepsia, abdominálna bolesť a diarrhoea, nauzea, gastritída, obštipácia, vomitus, gastrický a duodenálny vred, predĺžený čas krvácania a pokles trombocytov, vyrážka, leukopénia, pokles neutrofilov a eozinofíla. Krvácanie je najčastejšie hláseným prípadom, najviac prípadov bolo hlásených počas prvého mesiaca liečby. **Dostupné balenia:** Plavix 75 mg: 28, 84 tabliet, Plavix 300 mg: 1 x 4 tablety. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC 174 Avenue de France -75013 Paris – Francúzsko. **Dátum poslednej revízie textu:** jún 2008. **Dátum prípravy materiálu:** August 2008. Liek je viazaný na lekársky predpis.



sanofi aventis

Posledná na stránke sčítali

Bližšie informácie o lieku nájdete v úplnom znení SPC, ktoré môžete získať na adrese:

sanofi-aventis Pharma Slovakia, s. r. o., Žilinská 7-9, 811 05 Bratislava I
tel.: +421 2 57 10 37 77, fax: +421 2 57 10 37 12, IČO: 31 339 450
(zapísaný v Obchodnom registri Okresného súdu Bratislava
Oddiel Šro., vložka číslo/Reg 10605/B)

Plavix

Klopidoogrel 75mg

Viac ochrany už od dnes.



Akútna a chronická pankreatitída

MUDr. Jozef Kluchó

Súkromná gastroenterologická ambulancia, Nové Zámky

Ide o zápalové procesy, prebiehajúce v podžalúdočnej žľaze. Napriek tomu, že podľa názvu by sa mohlo zdať, že majú veľa spoločných charakteristík, opak je pravdou. Majú minimálne toľko spoločného, koľko rozdielneho. Preto si každú z nich popíšeme osobitne.

PATOGENÉZA

Je založená na autodigestii, pri ktorej dochádza k samonatraveniu tkaniva pankreasu, jeho vlastnými enzýmami. Spúšťací mechanizmus a samotná príčina autodigestie sú však stále nejasné.

KLASIFIKÁCIA

Klasifikácia akútnej pankreatitídy prijatá v Atlante v roku 1992 prešla v ostatných rokoch viacerými zmenami a jej doteraz posledná piata revízia bola publikovaná koncom roka 2007 pracovnou skupinou pre klasifikáciu akútnej pankreatitídy. Závěry sú také, že klasifikáciu akútnej pankreatitídy bude treba v najbližších rokoch spresniť a dopracovať.

Akútna pankreatitída je náhle, často z plného zdravia vzniknuté zápalové poškodenie pankreasu, s multifaktoriálnou etiológiou, ktorého základným patogenetickým mechanizmom je samonatravenie tkaniva podžalúdočnej žľazy jej vlastnými enzýmami. Klinicky, podľa Atlantskej klasifikácie (1992) o akútnej pankreatitíde možno hovoriť vtedy, ak sú prítomné najmenej dve z týchto troch charakteristík:

- brušná bolesť naliehavo podozrivá z akútnej pankreatitídy,
- minimálne trojnásobné zvýšenie sérovej amylázy a/alebo lipázy,
- charakteristické nálezy pre akútnu pankreatitídu v CT obraze (nekróza, výpotok, zväčšenie pankreasu).

ETIOLÓGIA

Etiológia akútnej pankreatitídy sa rokmi prakticky nemení. Asi v 75 % prípadov je príčinou alkohol, resp. obštrukcia žlčových a pankreatických ciest konkrementom. Z ďalších častejších príčin na popredných miestach figurujú hyperlipidémia, resp. hypertriglyceridémia, úrazy brušnej dutiny a iatrogénne vyvolané akútne zápalové poškodenie pankreasu pri ERCP, hyperkalciémia pri hyperparatyreoidizme. Menej časté sú príčiny infekčné, autoimúnne, ischemia, prípadne vrodené chyby pankreasu (pancreas divisum), toxický účinok liekov (najmä estrogénov, kortikoidov, thiazidových diuretík a azathioprinu).

Tab. 1 Príčiny akútnej pankreatitídy

Alkohol	Lieky
Ochorenia žlčníka a žlčových ciest	-azathioprin/merkaptopurin
-cholecystolitíza a choledocholitíza	-sulfonamidy
-sludge v žlčníku	-thiazidové diuretiká
-mikrolitíza	-ACE inhibítory
Mechanické alebo štrukturálne poškodenie	-kortikoidy a iné
-dysfunkcia Oddiho sfinktera	Metabolické príčiny
-pancreas divisum	-hypertriglyceridémia
-úraz brucha	-hyperkalciémia
-iatrogénne poškodenie (ERCP)	Infekcie
-malignita pankreasu	-vírusové
-peptický vred	-bakteriálne
-nešpecifický črevný zápal	-parazitárne
	Vaskulárne
	-vaskulitída
	Genetické predispozície
	Idiopatické príčiny

(Podľa <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/pnsa/NEW/ProfDev/KnowledgeSharingDocs/Acute-Pancreatitis.ppt>.)

KLINICKÝ OBRAZ

Závisí od rozsahu postihnutia pankreasu, resp. okolitých, či vzdialených orgánov a tiež od toho, či akútna pankreatitída prebieha s komplikáciami alebo bez nich. Je charakterizovaný neznesiteľnou a náhle vzniknutou bolesťou v hornej polovici brucha, s vyžarovaním do chrbta, sprevádzanou schvátanosťou, potením, niekedy vracaním, ikterom (pri biliárnej pankreatitíde) a prekolapsovými symptómami s poklesom krvného tlaku a vzostupom pulzovej frekvencie, čo môže vyústiť do šokového stavu s multiorgánovým zlyhaním. Takýto perakútny priebeh má asi 20 % prípadov. Viac je takých, ktoré prebiehajú pod obrazom akútnej gastritídy s miernou bolesťou a miernou laboratórnou odozvou. Najdôležitejšie obdobie z hľadiska klasifikácie, či pôjde o ľahkú alebo ťažkú pankreatitídu, je prvých 48 hodín od začiatku príznakov akútnej pankreatitídy. Ak v uvedenom časovom intervale dôjde k rozvoju závažných komplikácií, je akútna pankreatitída klasifikovaná ako ťažká. Využívajú sa na to rôzne klasifikačné systémy napr. Ransonove, resp. Glasgowské kritériá, resp. skórovací systém Apache II.

Odhad vývoja a prognózy, resp. stupňa závažnosti akútnej pankreatitídy možno stanoviť podľa prítomnosti kardiopulmonálnych príznakov (tachykardia, tachypnoe), príznakov hroziaceho obehového a respiračného zlyhania (hypotenzia, hypoxémia, hemokoncentrácia, oligúria) a príznakov encefalopatie.



Tab. 2 Modifikované Glasgowské kritériá (počas 48 hodín) (podľa Arvanitakis a spol).

Vek	viac ako 55 rokov
Arteriálne pO ₂	menej ako 60 mm Hg
Leukocyty	viac ako 15 000
Glykémia	viac ako 11,1 mmol/l
LDH	viac ako 5,8 ukat/l
Sérový albumín	menej ako 2 g/l
Sérové kalcium	menej ako 2,0 mmol/l

KOMPLIKÁCIE

Pri akútnej pankreatitíde sú lokálne a celkové. K najčastejším lokálnym patria výpotok v postihnutej oblasti pankreasu a v jeho bezprostrednom okolí, nekróza, infekcia (z lokálnej pramení celková, ktorá môže končiť až sepsou), ascites, prechod zápalu na okolité orgány a metabolické komplikácie. Ich výsledkom môže byť neskorší prechod akútnej do chronickej pankreatitídy alebo smrť. Chronickej pankreatitíde sa budeme venovať v druhej časti článku.

Tab. 3 Hlavné komplikácie akútnej pankreatitídy

Lokálne	Celkové
-výpotok	-pľúcne
-nekróza	-obličkové
-infekcia	-neurologické s postihnutím CNS
-ascites	-multiorgánové zlyhanie
-zápal okolitých orgánov	Metabolické
Komplikácie v tráviacej trubici	-hypokalcémia
-nepriechodnosť (ileus)	-hyperglykémia
-krvácanie	

(Podľa http://www.uwgi.org/calendar/presentations/2006_2007/20060721_kowdley01.pdf)

DIAGNOSTIKA

Pri akútnej pankreatitíde aj pri plne rozvinutom klinickom obraze môže byť pomerne ťažká. Opiera sa o precíznu anamnézu, v ktorej treba čo najpresnejšie stanoviť začiatok ťažkostí pacienta, najmä bolesti. Fyzikálne vyšetrenie nemá pre akútnu pankreatitídu typické objektívne známky. Tie závisia od veľkosti zápalového postihnutia pankreasu a postihnutia okolitých i vzdialených orgánov a systémov. V laboratórnom obraze významné miesto majú amylázy (najmä pankreatické, tzv. P-AMS) v sére a v moči, rovnako aj hladina pankreatickej lipázy. Môže sa zvyšovať hladina bilirubínu, transamináz (najmä obštrukčných enzýmov GMT a ALP), glykémie a lipidov v sére a zápalové markery (leukocyty, CRP). Rovnako môže dôjsť k iónovej dysbalancii a narušeniu acidobázickej rovnováhy. Neexistuje však špecifický marker pre akútnu pankreatitídu a hodnotenie laboratórnych výsledkov sa musí robiť komplexne s prihliadnutím na klinický obraz a ďalšie pomocné vyšetrenia.

Základným pomocným vyšetrením v terénnej praxi je sonografia, ktorá však nemusí zachytiť jemné zápalové zmeny ani menší výpotok. Pri rozvinutom klinickom obraze je však pri stanovení presnej diagnózy veľmi nápomocná. V USG obraze

okrem výpotku v okolí pankreasu, možno pozorovať dilatáciu pankreatických vývodov, akútne cysty resp. pseudocysty a nekrotické zmeny. Na žľobových cestách možno pri biliárnej pankreatitíde pozorovať dilatáciu a nezriedka i zápalové zmeny cholecysty.

USG diagnostika cholecystolitíazy nie je problém. Horšie sa sonograficky diagnostikuje choledocholitíaza, ktorú USG vyšetrenie nemusí postrehnúť.

Oveľa presnejší obraz poskytuje CT vyšetrenie pankreasu a okolitých orgánov. Magnetická rezonancia (resp. MRCP) a endosonografia (EUS) sa tiež hojne využívajú, ak sú dostupné, avšak ich sieť na Slovensku nie je taká hustá, aby sa na tieto vyšetrenia dostali všetci pacienti s akútnou pankreatitídou. Endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia (ERCP) sa pri akútnej pankreatitíde indikuje výlučne pri podozrení na jej biliárnu etiológiu.

DIFERENCIÁLNA DIAGNÓZA

Býva často náročná. Vylúčiť treba iné akútne brušné príhody z oblasti tráviacich orgánov (peptický vred, najmä perforovaný, choroby žľaz a žľobových ciest, ileus, peritonitídu, divertikulitídu či perforáciu tráviacej trubice). Akútnu pankreatitídu môžu imitovať aj náhle gynekologické príhody (extrauterinná gravidita, zápal vaječníka, salpingitída) a náhle brušné cievne príhody (ischémia, trombóza, aneuryzma). Rovnako pod podobným klinickým obrazom, aký má akútna pankreatitída, môžu prebiehať aj choroby vzdialených orgánov (akútny infarkt myokardu, pneumónia, či torakolumbálne vertebropatie). V rámci diferenciálnej diagnostiky preto pacient musí byť vyšetrený komplexne, teda „od hlavy po päty“. **Vyšetrovať iba brušné orgány pri podozrení na akútnu pankreatitídu je hrubá medicínska chyba, ktorá sa nedá ospravedlniť požiadavkou neprekračovania časových a finančných limitov zo strany zdravotných poisťovní.**

TERAPIA

Pri akútnej pankreatitíde sa riadi etiológiou, stupňom postihnutia pankreasu a okolitých orgánov, resp. lokálnymi a vzdialenými komplikáciami. Tu sa ukazuje dôležitosť stanovenia stupňa závažnosti akútnej pankreatitídy podľa príslušných, v súčasnosti používaných, aj keď nedokonalých klasifikačných kritérií (Atlanta, 1992).

Pri ľahkej forme akútnej pankreatitídy, resp. iritácie pankreasu sa dá zvládnuť aj ambulantne, prípadne liečbou v domácom prostredí, pri potrebe infúznej liečby napr. cestou agentúr domácej ošetrovateľskej starostlivosti. Zásadou je, že pokiaľ nepríde k ústupu brušnej symptomatológie, normalizácii amyláz a celkovému zlepšeniu zdravotného stavu, pacient by nemal prijímať nič per os. Perorálny príjem sa hradí parenterálne, do infúzie možno pridať podľa potreby aj analgetiká. Antiemetiká, resp. podľa potreby aj antipyretiká podávame parenterálne, resp. rektálne. Hladovka pri ľahkej forme akútnej pankreatitídy obyčajne nemusí trvať dlhšie, ako 1-2 dni. Potom, ak pacient nemá bolesti a nevracia, možno povoliť malé množstvo nesladeného čaju, minerálky, prípadne prejsť postupne na enterálnu výživu



špeciálnymi perorálnymi prípravkami, ktoré sa podávajú formou sipingu (slamkou z krabičky). Ak pacient túto výživu dobre toleruje, o pár dní sa možno pokúsiť o podávanie šetriacej diéty (zeleninový vývar, zemiakové pyré, detské piškóty, pudinky a pod.). Popri nej sa pokračuje v enterálnej výžive formou sipingu a postupne do stravy možno zaradiť aj mleté mäso, hydinu prípadne ryby. Strukoviny podávať nie je vhodné. Treba sa tiež vyhýbať korenistým jedlám. Alkohol, kofeín a nikotín by mali byť úplne tabu.

Ťažká forma akútnej pankreatitídy si vyžaduje hospitalizáciu. Liečba sa riadi etiológiou, stupňom závažnosti postihnutia pankreasu a prítomnosťou sprievodných komplikácií. V prípade prekážky v žľových resp. pankreatických vývodoch je indikovaná urgentná MRCP resp. následne EPS (endoskopická papilosfinkterotómia) a ERCP s drenážou žľových resp. pankreatických ciest a ich uvoľnenie. Ak vykonané vyšetrenia prekážku v žľových ani pankreatických cestách neodhalili a nie sú prítomné ani závažné miestne, či celkové komplikácie, pacient môže byť umiestnený na štandardné interné oddelenie. V prípade prítomnosti uvedených komplikácií ho treba hospitalizovať na jednotke intenzívnej starostlivosti. Úlohou konzervatívnej liečby v týchto podmienkach je najmä zabránenie vzniku komplikácií udržaním rovnováhy vnútorného prostredia, tlmením bolesti, antisekrecnou liečbou, protišokovými opatreniami (doplnením tekutín, elektrolytov, parenterálnou i enterálnou výživou pomocou nazogastrickej sondy alebo endoskopickou jejunosómiou pod ligamentum Treitz).

V prípade zlyhávania konzervatívnej liečby je indikovaná liečba chirurgická, ktorá má za úlohu odstrániť najmä lokálne komplikácie (nekrózy, cysty, pseudocysty, zaklínený konkrement a pod.)

Tab. 4 Hlavné princípy liečby akútnej pankreatitídy

Konzervatívna	Endoskopická	Chirurgická
hladovka		nekrektómia
analgetiká		cholecystektómia
parenterálna a enterálna výživa	endoskopická papilosfinkterotómia, drenáž žľových a pankreatických vývodov	drenáž abscesov cýst a pseudocýst pankreasu
antisekrecná liečba		

PROGNÓZA

Pri akútnej pankreatitíde je vo väčšine prípadov prognóza dobrá. Asi 80 % akútnych pankreatitíd sa vyhojí bez trvalých následkov. Zvyšných 20 % končí buď prechodom do chronickej pankreatitídy alebo úmrtím. Mortalita sa zvyšuje s vekom, stupňa so stupňom závažnosti akútnej pankreatitídy, počtom a závažnosťou sprievodných komplikácií a odhaduje sa pomocou po dobných kritérií, podľa ktorých sa stanovuje stupeň závažnosti akútnej pankreatitídy.

Chronická pankreatitída je charakterizovaná postupným slabnutím exokrinné i endokrinné funkcie pankreasu, v dôsledku chronického zápalu (fibrózy), čo má za následok vznik sekundárnej malabsorpcie so steatoreou, z nej vyplývajúci deficit vita-

mínov rozpustných v tukoch, sekundárny tzv. pankreatoprívny diabetes a postihnutie ďalších k pankreasu pridružených a vzdialených orgánov.

ETIOLOGIA

Pri chronickej pankreatitíde je v našich zemepisných šírkach reprezentovaná prevažne toxickými noxami a najčastejšou príčinou chronickej pankreatitídy je asi v 70 % alkohol. Spolu s ním však musí byť prítomná ešte aj iná, a to buď genetická alebo environmentálna predispozícia na to, aby k vývoju chronickej pankreatitídy vôbec došlo. Dĺžka konzumácie ako i množstvo vypitého alkoholu, pridružené choroby, vek a pohlavie zohrávajú tiež svoju úlohu v rozvoji chronickej pankreatitídy. Asi 20 % chronických pankreatitíd pripadá na ostatné etiologické činitele podľa tzv. TIGARO klasifikácie (pozri tab. č. 5) a asi 10 % chronických pankreatitíd je idiopatických.

Tab. 5 Etiologická klasifikácia chronickej pankreatitídy

Chronická pankreatitída	Príčina
Toxická / metabolická	alkohol, fajčenie, hyperkalcémia, hyperlipidémia, chronická renálna insuficiencia, lieky, toxíny
Idiopatická	skoro alebo neskoro začínajúca, tropická alebo z inej príčiny
Genetická	katiónový trypsinogén (autozomálne dominantný alebo recesívny) CFTR alebo SPINK-1 mutácia
Autoimúna	izolovaná autoimúna chronická pankreatitída, pridružená (Sjögrenov syndróm, IBD, PBC)
Rekurentná	Postnecrotická rekurentná akútna pankreatitída, vaskulárna/ischemická príčina, postradiačná pankreatitída
Obštrukčná	Pancreas divisum, poruchy Oddiho sfinktera, obštrukcia pankreatického vývodu (tumor, poranenie)

Vysvetlivky:

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

SPINK – serine peptidase inhibitor Kazal type 1

IBD – inflammatory bowel disease

PBC – primary biliary cirrhosis

(Podľa http://www.uptodate.com/online/content/image.do?imageKey=pedia_pix/tigaro_c.htm&title=TIGARO%20classification)

PATOGENÉZA

Doteraz nie je uspokojivo objasnená. To, čo bolo doteraz publikované, sú iba predpokladané hypotézy.

Hypotéza „plug protein“ predpokladá upchávanie predtým poškodených pankreatických vývodov zátkami z bielkovinových precipitátov.

Hypotéza „necrosis-fibrosis“ vychádza z predpokladu, že opakované ataky akútnych pankreatitíd vedú nakoniec k chronickej pankreatitíde.

Autodigestia (samonatravenie) tkaniva pankreasu vedie k zápalu a nekróze. Vzniká pri nekontrolovanej predčasnej aktivácii pankreatických proenzýmov už v pankrease a nie ako za normálnych okolností, až v čreve. Deje sa tak zmenou molekuly trypsinu, avšak spúšťací proces, ktorý k tomu vedie, nie je doteraz uspokojivo objasnený.



KLINICKÝ OBRAZ

Je charakterizovaný najmä bolesťou, ktorej charakter však pre pankreatitídu nie je typický. Podobný typ bolesti, ktorá je stála, nekolikovitá a zhoršuje sa po jedle, môže byť prítomný aj pri iných ochoreniach brušných, resp. mimobrušných orgánov. Bolesť je pri chronickej pankreatitíde prítomná až u viac ako 80 % pacientov, zvyšných 20 % tvoria nebolestivé formy chronickej pankreatitídy.

Nauzea a vracanie patria medzi pomerne včasné nešpecifické príznaky chronickej pankreatitídy, rovnako ako meteorizmus, najmä po jedle.

Z objektívnych príznakov sa neskôr pridružujú hnačky. Stolica je riedka a mazľavá so zvýšeným obsahom tuku (steatorrhea) s nestrávenými zvyškami potravy ako dôsledok malabsorpcie. Trpí tým vstrebávanie vitamínov a iných látok, rozpustných v tukoch, čo príznaky maldigestie ešte zhoršuje a pacient postupne stráca pred chorobou nadobudnutú telesnú hmotnosť.

Neskôr sa môžu pridružiť ďalšie príznaky chronickej a dlhodobej pankreatickej insuficiencie, ako sú pankreatoprivný diabetes (často musí byť kompenzovaný inzulínoterapiou) a výpotok na rôznych miestach brušnej, ale i hrudnej dutiny.

Cholecysto- resp. choledocholitiáza a pankreatikolitiáza (nezriedka s obštrukciou pankreatických vývodov) idú často ruka v ruku a sú príčinou ťažkej chronickej pankreatobiliárnej dyspepsie.

KOMPLIKÁCIE

Pri chronickej pankreatitíde sú pomerne časté. K najčastejším patria pseudocysty pankreasu. Vyskytujú sa u viac ako 25 % pacientov s chronickou pankreatitídou a veľmi časté sú pri alkoholicko-chronickej pankreatitíde. Najčastejším príznakom, združeným s prítomnosťou pseudocýst je bolesť. Tá je prítomná až u 70 % pacientov, u ktorých sú prítomné pseudocysty pankreasu.

Pankreatická fistula môže byť interná (ak prechádza do okolitých orgánov a nenarušuje integritu brušnej steny) alebo externá (ak ústí priamo na brušnej stene).

Obštrukcia pankreatického vývodu alebo spoločného žľčovodu najčastejšie litiázou, sa vyskytuje pomerne často.

Naproti tomu obštrukcia duodéna sa vyskytuje len asi u 5 % pacientov s chronickou pankreatitídou.

Ďalšou pomerne častou komplikáciou je krvácanie. To môže pochádzať zo steny pseudocysty alebo z rôznych miest tráviacej trubice a môže mať rôzne príčiny (od peptického vredu kdekolvek v tráviacej trubici, až po Mallory-Weisssov syndróm, kde krvácanie pochádza z pažeráka).

Komplikáciami, ktoré sa prejavujú postihnutím celého organizmu sú pankreatoprivný diabetes a rakovina pankreasu. Jej súvis s chronickou pankreatitídou je známy, a preto sa chronická pankreatitída považuje za prekancerózu. Pankreatoprivný diabetes musí byť často najmä u mladších pacientov s alkoholickou chronickou pankreatitídou, riešený inzulínoterapiou. Z diabetu sa neskôr vyvinú ďalšie komplikácie (cievne, nervové a pod.).

DIAGNOSTIKA

Je vzhľadom na nepresnosť a často aj nedostupnosť, vysokú cenu a validitu laboratórnych testov v ambulantnej praxi pomerne ťažká a veľké percento pacientov s nekompletnými známkami pankreatickej insuficiencie často uniká našej pozornosti. Neexistuje klinicky validný súbor vyšetrení, ktorý by bol špecifický len pre chronickú pankreatitídu. Jej diagnostika je preto veľmi závislá najmä od zobrazovacích metód. V popredí sú najmä CT a MRCP, pretože bežná abdominálna sonografia často nie je schopná odhaliť počiatočné štádiá chronickej pankreatitídy. Endosonografia v diagnostike chronickej pankreatitídy v rukách skúseného vyšetrujúceho patrí k metódam s najväčšou senzitivitou a špecifickosťou. ERCP je v súčasnosti vyhradená výlučne na terapeutické zásahy, a to v prípade obštrukcie žľových, alebo pankreatických vývodov.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Pri chronickej pankreatitíde nie je o nič menej náročnejšia ako pri akútnej pankreatitíde. Proti bolestivej forme treba najmä v čase akútneho zhoršenia bolesti okrem akútnej exacerbácie pankreatitídy vylúčiť podobné ochorenia ako pri akútnej pankreatitíde. Oveľa ťažšia je diferenciálna diagnostika pri prejavoch pokračujúcej malabsorpcie, kde treba vylúčiť celý rad ochorení od možnej koincidencie primárneho malabsorpcného syndrómu (napr. celiakie) až po rakovinu pankreasu.

TERAPIA

Riadi sa vyvolávajúcou príčinou a prítomnými komplikáciami. Najzásadnejším problémom je zbaviť pacienta bolesti, zabrániť progresii malabsorpcie, nahradiť chýbajúce vitamíny a minerály, vyrovnať hladiny patologických laboratórnych parametrov (kompenzácia diabetu) a zlepšiť mu kvalitu života. To sa deje viacerými spôsobmi paralelne.

Diéta pri chronickej pankreatitíde patrí aj v súčasnosti medzi základné stavebné kamene liečby. Treba prerušiť príjem noxy, ktorá k chronickej pankreatitíde viedla alebo podporuje jej zhoršovanie (alkohol, nikotín, tuky a pod.). Na základe ostatných výskumov sa ukazuje, že diéta pri chronickej pankreatitíde nemusí resp. nemôže byť úplne bez tuku, pretože sa tým znižuje účinnosť podávaných pankreatických enzýmov.

Liečba pri chronickej pankreatitíde je farmakologická, endoskopická a chirurgická.

V rámci farmakologickej liečby kľúčovú úlohu v zmiernení bolesti a zároveň zlepšení nutričného stavu pacienta majú preparáty s obsahom pankreatických enzýmov (proteáz a lipáz). Hoci sú na trhu aj preparáty s nižším obsahom pankreatickej lipázy, pri dokázanej chronickej pankreatitíde by sa mali podávať tie, ktoré obsahujú 20–25 000 j. v jednej kapsule alebo tabletku, a to v dávke minimálne 3x20–25 000 j. počas jedla, optimálne 3x50 000 j. v odôvodnených prípadoch i vyššej. Podávanie pankreatických enzýmov pred alebo po jedle by mohlo rapídne znížiť účinnosť týchto preparátov. Zvýšiť ju možno aj posunutím pH v žalúdku na zásaditú stranu, podávaním preparátov, blokujúcich tvorbu žalúdočnej kyseliny (napr. blokátory protónovej



pumpy). Nežiaduce účinky liečby pankreatickými enzýmami sú pomerne zriedkavé. Kontraindikáciou sú známe alergické reakcie a nejasná bolesť brucha, resp. akútna pankreatitída. Farmakologická liečba bolesti okrem nich zahŕňa klasické analgetiká, spazmolytiká, lieky s antisekrečným efektom na tvorbu žalúdočnej kyseliny (napr. blokátory protónovej pumpy). Adjuvantná farmakologická liečba kompenzuje iné vedľajšie prejavy, sprevádzajúce chronickú pankreatitídu (antiemetiká prípadne prokinetiká). Významné miesto v terapii chronickej pankreatitídy resp. prevencii a liečbe sekundárnej malabsorpcie má enterálna výživa formou sipingu. Na našom trhu je dnes už dostatok prípravkov enterálnej výživy, ktoré možno použiť ako doplnok dennej stravy, resp. na krátku dobu i ako plnú náhradu bežnej stravy, ak ju pacient nie je schopný z rôznych dôvodov prijímať.

Endoskopická liečba chronickej pankreatitídy spočíva najmä v odstraňovaní konkrementov zo žľčových a pankreatických vývodov, drenáže týchto vývodov, drenáže pseudocýst, resp. opíchu neurogénnych spleť za účelom zmiernenia bolesti.

Chirurgická liečba je indikovaná vtedy, ak sa konzervatívnou alebo endoskopickou liečbou nedosiahlo žiaduce zlepšenie stavu a ako riešenie komplikácií (najmä nekrektómia a drenáž pseudocýst, resekcia stenóz, odstránenie cholecystolitíazy, resp. pankreatolitíazy, riešenie krvácania a cievnych komplikácií a ďalšie indikácie).

PROGNÓZA

Prognóza chronickej pankreatitídy vzhľadom na to, že ide o prekancerózu, je neistá. Zistiť, kedy prichádza u konkrétneho pacienta k malígnej transformácii chronickej pankreatitídy na rakovinu pankreasu, je často takmer nemožné, pretože príznaky rakoviny pankreasu v iniciálnom štádiu sú nešpecifické, zobrazovacie metódy často nedokonalé a príchod pacienta k lekárovi neskorý. Ročný interval dispenzarizácie pacienta s chronickou pankreatitídou (najmä pri dlhodobom priebehu a ťažkých formách chronickej pankreatitídy) sa javí ako príliš dlhý a je namieste v podobných prípadoch pacienta individuálne sledovať aj častejšie.

Literatúra:

1. ACUTE PANCREATITIS CLASSIFICATION WORKING GROUP: Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis (in <http://www.pancreasclub.com/x.links/Atlanta%20Classification.pdf>)
2. BOLLÉN, T., L. et al.: The Atlanta Classification of acute pancreatitis, *British Journal of Surgery* 2008; 95: 6–21
3. JURGOŠ, L.: *Gastroenterológia*, 1. vyd., Veda, Bratislava 2006
4. KLUCHO, J.: Pankreatitída (in <http://www.gastroenterolog.com/pankreatitida.htm>)
5. LINDEY, K. J.: Chronic pancreatitis, *Indian Journal of Pediatrics*, Volume 73—October, 2006
6. MAŘATKA, Z.: *Gastroenterologie*, 1. vyd., Karolinum, Praha, 1999
7. PECHAN, J., PINĎÁK, D.: Chirurgická liečba chronickej pankreatitídy, *Via pract.*, 2006, roč. 3 (10): 449–450
8. VAVREČKA, A.: Liečba exokrínnej insuficiencie pankreasu, *Via pract.*, 2007, roč. 4 (11): 521–524

Pangrol® 20000

Pankreatín

Zlepši trávenie.



Pangrol® 20000

Pankreatín

**Nadálej
výhodná cena
a doplatok ²**

poskytuje Vám a Vašim pacientom:

► vysoký a stály obsah pankreatických enzýmov ¹

Pangrol® 20 000

1 tableta obsahuje prasačí pankreatín s minimálnou aktivitou: lipasum 20 000 Ph. Eur. U., amylasum 12 000 Ph. Eur. U., proteasum 900 Ph. Eur. U. **Indikácie:** Substitúcia tráviacich enzýmov pri poruchách exokrinnnej pankreatickej funkcie spojených s ťažkosťami trávenia, spôsobenými napr. chronickou pankreatitídou alebo cystickou fibrózou. Pri súčasnej resekcii žalúdka a tenkého čreva, funkčne zrýchlenej intestinálnej pasáži (nervózita, infekčné ochorenia črevného traktu), poruchách hepatobiliárneho systému, dyspepsii ako aj pri súčasnej konzumácii ťažko stráviteľných zeleninových, masných alebo nezvyčajných jedál. Odstránenie plynov z čriev pred zobrazujúcimi diagnostickými vyšetreniami. **Dávkovanie:** Je podmienené závažnosťou insuficencie pankreasu. Odporúčaná dávka je 1 – 2 tablety s jedlom. V závislosti od typu jedla a známych alebo predpokladaných zažívacích ťažkostí, môže byť potrebná dávka podstatne vyššia. U pacientov s cystickou fibrózou nesmie podaná dávka prekročiť množstvo enzýmov potrebných na adekvátne trávenie požitého tuku podľa množstva a zloženia prijatej potravy. Dávka sa môže zvýšiť len po konzultácii s lekárom a potrebné je sledovať symptómy zlepšenia (napríklad steatorneu a abdominálnu bolesť). Nesmie sa prekročiť denná dávka 15 000 – 20 000 jednotiek lipázy /kg telesnej hmotnosti. Dávku pre deti určí lekár. **Kontraindikácie:** Akútny záchvat chronickej pankreatitídy počas rozvinutej chronickej pankreatitídy. Občasná aplikácia však môže byť užitočná vo fáze remisie, počas úpravy diéty, ak je dôkaz o zvyškovej alebo pretrvávajúcej insuficiencii. Precitívanosť na všetky zložky prípravku. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** Nie sú žiadne obmedzenia. **Nežiaduce účinky:** Veľmi zriedkavo sa vyskytli alergické reakcie náhleho typu a reakcie precitlivenej zažívacieho traktu po aplikácii pankreatínu. **Zvláštne upozornenie:** U pacientov s cystickou fibrózou sú známymi komplikáciami intestinálna obštrukcia. Z týchto dôvodov pri príznakoch ilea treba uvažovať o intestinálnej striktúre. Pred predpísaním lieku oboznámte sa, prosím, s informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Dátum poslednej revízie textu:** V2007. **Spôsob výdaja lieku:** I na lekárske predpis. **Dátum výroby materiálu:** júl 2008. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Berlin-Chemie AG, Nemecko.

Referencie: 1) Pangrol® 20 000 Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)

2) Opatrenie MZ SR č. OPL 0208-13444/2008-OL z 11 júna 2008, ktorým sa vydáva Zoznam liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Berlin-Chemie AG, Glienicker Weg 125, 12 489 Berlín, SRN



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Kyselina zoledrónová v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy

MUDr. Monika Kuželová

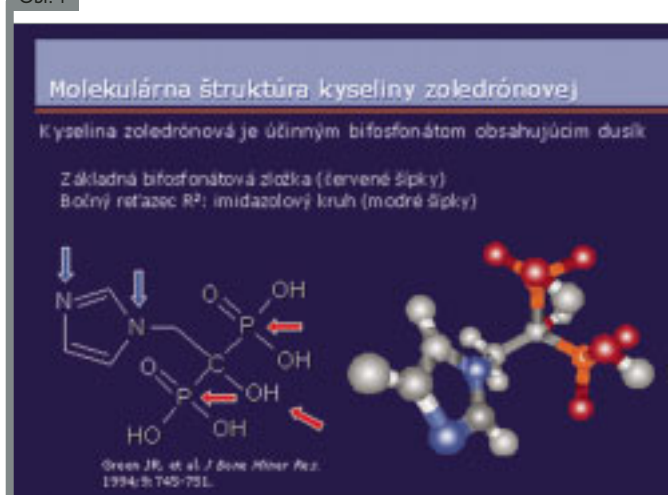
Medical Advisor, Novartis Slovakia s.r.o.

Zdá sa, že účinok kyseliny zoledrónovej súvisí s jej jedinečnou chemickou štruktúrou. Všetky bisfosfonáty majú základnú štruktúru pozostávajúcu z väzby fosforu-uhlíka-fosforu, ktorá účinkuje ako „háčik pre kosť“. Postranný reťazec R2 je štruktúrou, ktorá je prevažne zodpovedná za antiresorpčný účinok a dĺžku trvania účinku. Kyselina zoledrónová má v postrannom reťazci R2 heterocyklický kruh obsahujúci dva atómy dusíka (obr. 1).^{1,2}

Najnovším bisfosfonátom (BP) v indikácii prevencie a liečby postmenopauzálnnej osteoporózy (PMO) je kyselina zoledrónová 5 mg, ktorá sa podáva formou infúzie raz ročne. Klinické skúsenosti s používaním kyseliny zoledrónovej 5 mg v liečbe úbytku kostnej hmoty v súvislosti s nádorovým ochorením, resp. s používaním kyseliny zoledrónovej v liečbe Pagetovej choroby, sú rozsiahle. V predklinických a klinických štúdiách sa potvrdila účinnosť a bezpečnosť tejto látky u žien s PMO, pričom tieto poznatky spolu s jej novým režimom dávkovania naznačujú, že kyselina zoledrónová môže mať významný dopad na liečbu PMO.

Prerušenie tejto dráhy vedie k útlmu tvorby molekúl zodpovedných za post-translokačnú modifikáciu (prenyláciu) kľúčových signálnych bielkovín, napr. proteínov viažucich guanozíntrifosfát: Ras a Rho. Tieto molekuly regulujú proliferáciu buniek a organizáciu cytoskeletu, pričom ich deficit nepriaznivo ovplyvňuje aktivitu a prežívanie osteoklastov. Druhým dôsledkom inhibície FPPS je indukcia analógu adenosíntrifosfátu (ATP), Apppl, ktorý uľahčuje apoptózu osteoklastov (obr. 2).⁴

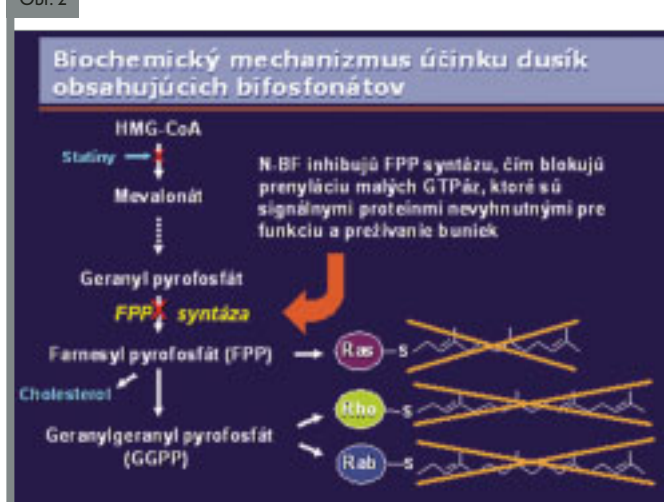
Obr. 1



Dusík v postrannom reťazci pôsobí ako silný inhibítor resorpcie kosti (obr. 1). Podobne ako iné lieky z tejto skupiny, kyselina zoledrónová sa najskôr viaže na hydroxyapatit v mineralizovanej kosti. Resorpcia kosti navodená osteoklastmi vedie k uvoľneniu BP z hydroxyapatitu a ich následnému prieniku do osteoklastov, kde sprostredkujú inhibičné účinky na resorpciu kosti.³

BP s obsahom dusíka, napr. kyselina zoledrónová, ovplyvňujú aktivitu osteoklastov prostredníctvom dvoch rozdielnych mechanizmov, pričom oba zahŕňajú enzým farnezyldifosfátsyntázu (FPPS), ktorá je kľúčovým enzýmom mevalonátovej dráhy.

Obr. 2



V štúdií skúmajúcej väzbovú afinitu rôznych BP voči hydroxyapatitu sa najvyššia afinita zistila pri kyseline zoledrónovej, pričom afinita klesala v nasledujúcom poradí: alendronát, ibandronát, risedronát, etidronát, a klotronát. Kyselina zoledrónová mení aj povrchové vlastnosti minerálu, čo umožňuje väčšiu adsorpciu. Predpokladá sa, že tieto vlastnosti prispievajú k jej dlhšiemu účinku.⁵ Aj biochemické vyšetrenia potvrdzujú antiresorpčný účinok kyseliny zoledrónovej. V štúdií in vitro skúmajúcej inhibíciu FPPS sa zistilo, že kyselina zoledrónová mala najväčší účinok spomedzi hodnotených BP (kyselina zoledrónová, risedronát, ibandronát, alendronát a pamidronát).⁶ Schopnosť rôz-



nych BP inhibovať FPPS dobre koreluje s potlačením resorpcie kosti in vivo.^{3,6,7}

Vďaka vysokým koncentráciám na povrchu kosti dosahujú BP svoj špecifický účinok a napriek vysokému antiresorpčnému účinku kyselina zoledrónová dlhodobo zachováva dostatočnú aktivitu osteoblastov. Každý BP ovplyvňuje rôzne aj funkciu osteoblastov a pri pravidelnom užívaní ich môže aj inhibovať, a tak novotvorbu kosti organickej matrix utlmiť.^{8,9}

Platí to pre alendronát výraznejšie ako pre risedronát a pre BP podávané denne alebo týždenne viac ako pre BP užívané v dlhších časových odstupoch ako ibandronát a zoledronát.¹⁰

Podľa histomorfometrického vyšetrenia kosti a podľa biochemických markerov kostnej remodelácie bola novotvorba kosti po 2 rokoch liečby alendronátom u žien s postmenopauzálnou OP 10-krát nižšia ako v zdravej kosti, po 3 rokoch liečby alendronátom (10 mg denne) bola znížená o 93 %.¹¹

Je známe, že nadmerná mineralizácia kostí je spojená so zvýšeným rizikom zlomenín a dlhodobá liečba alendronátom vedie ku zníženiu elasticity kostí.¹² Pri nadmernom útlme kostnej remodelácie pri liečbe alendronátom môže byť u žien dvojnásobné množstvo trhlín v kosti, ale tiež sa neobnovuje organická kostná hmota.¹³

U žien s osteoporózou, ktoré utrpeli zlomeninu po 3–8 rokoch liečby alendronátom, ukázalo histomorfometrické vyšetrenie kosti značeným tetracyklínom chýbať osteoklastov a osteoblastov, teda známky adynamickej kosti.¹⁴

V poslednom období sa v literatúre a medzi odbornou verejnosťou čoraz viac diskutuje o dávkovaní bisfosfonátov, o správnosti liečebných režimov z hľadiska dlhodobého vplyvu na kosť a otvorenou zostáva aj otázka nutnosti monitorovania liečby kyselinou zoledrónovou, napríklad meraním sérovej koncentrácie S-CTX a S-PINP po roku liečby.¹⁵

Reid a kol. uskutočnili 1-ročné, randomizované, placebo-kontrolované klinické skúšanie II. fázy, skúmajúce dávkovanie u 351 postmenopauzálnych žien. Všetky ženy zaradené do štúdie mali hodnoty T-skóre BMD v oblasti drierkovej chrbtice $\leq -2,0$. Na štúdiu sa nemohli zúčastniť ženy spĺňajúce nasledujúce vylučovacie kritériá: liečba BP v minulosti, súčasné užívanie liekov proti osteoporóze. Pacientky zaradené do štúdie boli randomizované na podávanie placebo alebo na intravenózne podávanie kyseliny zoledrónovej v dávke 0,25 mg; 0,5 mg alebo 1 mg podávanú každé 3 mesiace, v dávke 2 mg podávanú každých 6 mesiacov, alebo v jednorazovej dávke 4 mg. Primárnym sledovaným parametrom bola percentuálna zmena BMD v oblasti drierkovej chrbtice v 12. mesiaci liečby oproti východiskovému stavu. Naopak, kostný obrat sa dostal do premenopauzálnych hodnôt počas 5 rokov a po ukončení liečby sa zvýšil so zachovaním prirodzenej remodelačnej aktivity kosti.¹⁶

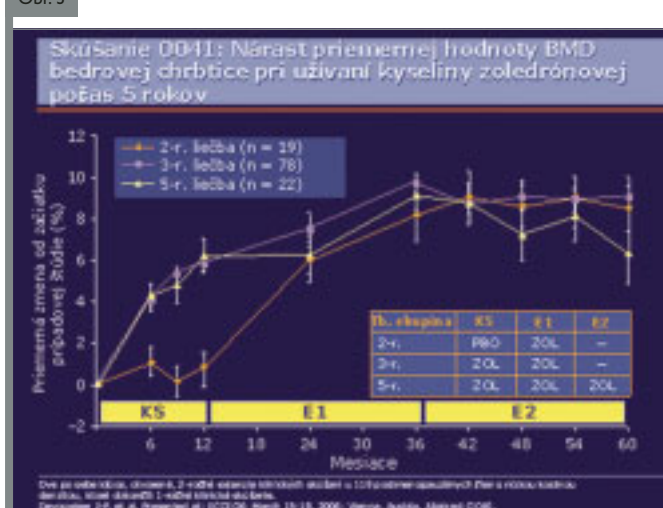
V porovnaní s placebo všetky skupiny dostávajúce kyselinu zoledrónovú vykazovali významný nárast hodnôt BMD v oblasti chrbtice (zvýšenie oproti placebo priemerne o 4,3–5,1 %) a krčka stehnej kosti (zvýšenie oproti placebo priemerne o 3,1–3,5 %) na konci 1-ročnej štúdie. Všetky dávky kyseliny zoledrónovej navyše významne znížili mieru resorpcie v porovnaní s placebo v 3., 6. a 12. mesiaci. Analýzy vzoriek značených tetracyklínom, ktoré sa získali pomocou kostnej biopsie, potvrdili normálnu štruktúru kosti u žien liečených kyselinou zoledrónovou.

Pri bioptickom vyšetrení sa nezistili žiadne známky osteomalácie, zmeny hrúbky alebo pórovitosti kompaktnej kosti, obzvlášť spongiózne kosti a parametrov trabekulárnej kosti.¹⁷

Zaradené pacientky do tejto štúdie sa mohli zúčastniť na jej dvoch za sebou idúcich 2-ročných predĺženiach, v ktorých sa hodnotila dlhodobá účinnosť a bezpečnosť kyseliny zoledrónovej. Údaje o pacientkách sa analyzovali podľa celkovej dĺžky trvania liečby kyselinou zoledrónovou (2 roky, $n = 19$; 3 roky, $n = 78$; 5 rokov, $n = 22$). Vo všetkých 3 skupinách žien dostávajúcich predĺženú liečbu kyselinou zoledrónovou sa preukázalo výrazné zvýšenie hodnôt BMD po 5 rokoch, priemerné zvýšenie hodnôt BMD v oblasti drierkovej chrbtice o 6,4–9,0 % a v oblasti krčka stehnej kosti o 4,9–5,5 % oproti východiskovému stavu (obrázok 3). Priemerné hodnoty sérových hladín C-telopeptidu I. typu kolagénu (β -CTX), markera resorpcie kostnej hmoty, boli síce nízke a pohybovali sa v premenopauzálnom rozmedzí počas dlhodobej liečby, avšak vykazovali sklon k zvyšovaniu počas obdobia sledovania. Relatívny pokles koncentrácie sérového C-terminálneho peptidu kolagénu typu I (CTx-I) v 60. mesiaci bol u pacientok liečených ZOL počas 3 rokov na úrovni 50,3 %; u tých, ktoré boli liečené 5 rokov, bol relatívny pokles CTx-I na úrovni 48,5 %. Relatívny pokles kostnej alkalickéj fosfatázy v 60. mesiaci u pacientok liečených ZOL počas 3 rokov predstavoval 32,5 %; u tých, ktoré boli liečené 5 rokov, bol relatívny pokles kostnej ALP na úrovni 36,6 %.

Údaje získané v tejto predĺženej štúdii naznačujú, že účinnosť liečby kyselinou zoledrónovou pretrváva až 5 rokov, liečba bola dobre tolerovaná a bezpečná. Výrazný sklon k zvyšovaniu remodelačnej aktivity potvrdený kostnými markermi spolu so znížením hladín β -CTX len o 45 % po 12 mesiacoch naznačuje, že dávka 4 mg nedostatočne chránila pred úbytkom kostnej hmoty u všetkých zaradených pacientok v štúdiu, a naopak, kyselina zoledrónová normalizovala kostný obrat bez jeho prílišného zníženia v priebehu času.¹⁷

Obr. 3

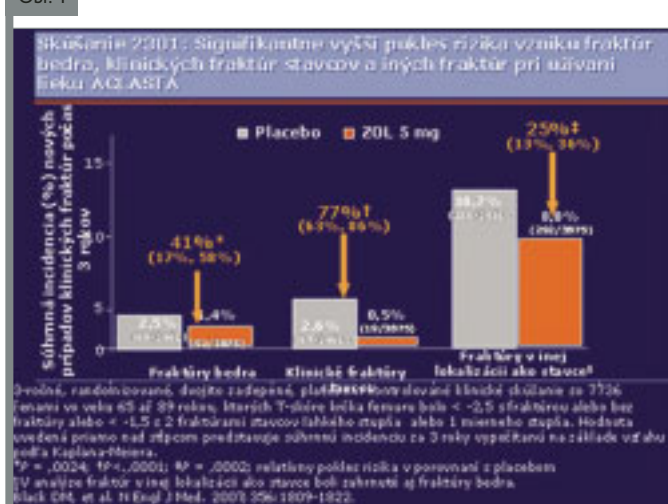


Ďalšie štúdie v III. fáze klinického skúšania vývoja lieku už skúšali dávku 5 mg raz ročne. V 3-ročnom klinickom skúšaní HORIZON-PFT so 7 736 zaradenými ženami s OP od 65–85 rokov, boli pacientky rozdelené do 2 skupín (v jednej bez liečby a v druhej mali SERM, kalcitonín, HT/ET alebo tibolón na začiatku



klinického skúšania), ako doplnkovú liečbu mali suplementované kalcium a vitamín D. V tomto klinickom skúšaní sa potvrdila dostatočná účinnosť 5 mg dávky kyseliny zoledrónovej (**obr. 4**). Liečba kyselinou zoledrónovou viedla k štatisticky významnému zníženiu prvých dvoch primárnych parametrov účinnosti: výskyt novej morfometricky potvrdennej zlomeniny stavca u pacientok v 1. skupine a výskyt novej zlomeniny bedrového kĺbu v oboch skupinách počas 3-ročného trvania štúdie. V porovnaní s placebom kyselina zoledrónová znížila riziko vzniku novej zlomeniny chrbtice u pacientok nedostávajúcich žiadne iné lieky proti osteoporóze o 70 % po 36 mesiacoch, resp. riziko vzniku zlomeniny bedrového kĺbu v oboch skupinách o 41 % po 36 mesiacoch (Kaplan-Meier). Kyselina zoledrónová významne znížila výskyt nových morfometricky potvrdených zlomenín chrbtice ($P < 0,0001$) vo všetkých hodnotených časových intervaloch (12, 24 a 36 mesiacov), vo všetkých vekových skupinách (< 70 , $70-74$ a ≥ 75 rokov) a u pacientok s rôznym počtom zlomenín stavcov na začiatku (0, 1 alebo ≥ 2).

Obr. 4



Biopsie kosti z bedrového hrebeňa sa získali 1 rok po podaní tretej ročnej dávky od 152 postmenopauzálnych pacientok s osteoporózou, ktoré dostávali Aclastu ($n = 82$) alebo placebo ($n = 70$). Histomorfometrická analýza ukázala zníženie kostného obratu o 63 %. U pacientok liečených Aclastou sa nezistila osteomalácia, fibróza kostnej drene ani tvorba vláknitej kosti. Značenie tetracyklínom bolo detekovateľné vo všetkých 82 biopsiách získaných od pacientok liečených Aclastou, okrem jednej. Analýza pomocou mikropočítačovej tomografie (μ CT) ukázala zvýšený objem trabekulárnej kosti a zachovanie stavby trabekulárnej kosti u pacientok liečených Aclastou v porovnaní s placebom. V pravidelných intervaloch počas klinického skúšania sa hodnotila alkalická fosfatáza špecifická pre kosť (BSAP), N-koncový propeptid kolagénu typu I v sére (P1NP) a beta-C-telopeptidy v sére (β -CTX) v podsúboroch s počtom od 517 do 1 246 pacientok. Liečba Aclastou v dávke 5 mg raz ročne významne znížila BSAP o 30 % oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 28 % pod východiskovou

hodnotou po 36 mesiacoch. P1NP sa významne znížil o 61 % oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 52 % pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. β -CTX sa významne znížil o 61 % oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 55 % pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. Počas celého tohto obdobia markery kostného obratu na konci každého roka boli v premenopauzálnom rozmedzí. Opakované podávanie nevedlo k ďalšiemu zníženiu markerov kostného obratu.¹⁸

Z toho sa dá usúdiť, že dostatočné dávkovanie 5 mg kyseliny zoledrónovej v režime raz ročne, kde intravenózne podanie poskytuje 100 % adherenciu k liečbe, je vysoko účinné a zároveň kosti ponecháva aj jej prirodzenú remodelačnú aktivitu.¹⁹

A keďže kostná hmota skeletu sa u zdravých ľudí obnovuje remodelačnými mechanizmami v priemere jedenkrát za 10 rokov, budú nutné klinické skúšania pre posúdenie vplyvu nadmerného útlmu remodelácie na kvalitu kosti pri liečbe niektorými BP.²⁰

Klinický program vývoja kyseliny zoledrónovej bol rozsiahly, naďalej pokračuje v indikáciách mužskej OP, glukokortikoidovej OP a určite nám prinesie ďalšie zaujímavé poznatky z dlhodobého hľadiska.

Literatúra:

1. Widler L, Jaegg KA, Glatt M, et al. Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). *J Med Chem* 2002;45:3721-38.
2. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-27.
3. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004;9(suppl 4):3-13.
4. Chapurlat RD. Clinical pharmacology of potent new bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Treat Endocrinol*. 2005;4:115-25.
5. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-27.
6. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:235-42.
7. Green JR, Müller K, Jaegg KA. Preclinical pharmacology of CGP 42446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-51.
8. Pan B, To LB, Farrugia AN, et al. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, increases mineralisation of human bone-derived cells in vitro. *Bone* 2004;34:112-23.
9. Still K, Phipps RJ, Scutt A. Effects of risedronate, alendronate, and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 2003;72:143-50.
10. Still K, Phipps RJ, Scutt A. Effects of risedronate, alendronate, and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 2003;72:143-50.
11. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100:1475-80.
12. Ciarrelli TE, Fyhrie DP, Parfitt AM. Effects of vertebral bone fragility and bone formation rate on the mineralization levels of cancellous bone from white females. *Bone* 2003;32:311-5.
13. Garnero P, Borel O, Gineys E, et al. Extracellular post-translational modifications of collagen are major determinants of biomechanical properties of fetal bovine cortical bone. *Bone* 2006;38:300-9.
14. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
15. Štěpán J. Monitorování léčby osteoporózy. *Čes Revmatol* 2007;15:91-98.
16. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
17. Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, et al. Zoledronic acid efficacy and safety over 5 years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18(9):1211-1218.
18. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 2007;356:1809-22.
19. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-8.
20. Štěpán J. Postavení aminobisfosfonátů v léčbě osteoporózy. *Farmakoterapie* 2007;113(Suppl 2):477-810.



ACLASTA®

OSTEOPROTEKCIA

V JEDNEJ INFÚZII RAZ ZA 12 MESIACOV

NOVÝ SMER V LIEČBE POSTMENOPAUZÁLNEJ OSTEOPORÓZY

- Významne redukuje 3-ročné riziko zlomenín vo všetkých kľúčových osteoporotických miestach^{1,2}

70%

zníženie rizika*
pri zlomeninách
stavcov chrbtice¹

41%

zníženie rizika*
pri zlomenine
stehennej kosti¹

25%

zníženie rizika*
pri nevertebrálnych
zlomeninách^{1,2}

*V porovnaní s placebom. **Nevertebrálne fraktúry sú fraktúry zápisťi, rebier, rúk, ramenného a bedrového kĺbu, nepatria tam fraktúry prstov, palcov ani kraniocelulárne fraktúry.

Aclasta® 5 mg infúzy roztok

Prezentácia: Kyselina zoledrónová, 100 ml infúzneho roztoku obsahuje 5 mg bezvodého kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 5,330 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej. **Indikácia:** Liečba osteoporózy a postmenopauzálnych žien pri zvýšenom riziku zlomenín. Liečba Pagetovej choroby kostí. **Dávkovanie:** Postmenopauzálna osteoporóza: Jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Aclasty podávaná raz ročne. Pagetova choroba: Jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Aclasty. Nie sú dostupné špecifické údaje o opakovaní liečby pri Pagetovej chorobe. Aclasta (5 mg bezvodého kyseliny zoledrónovej v 100 ml vodného roztoku) sa podáva ako jednorazová intravenózna infúzia cez osobitnú infúziu súpravu s odvzdušnením konštantnou rýchlosťou. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s kľeskom kreatinínu < 40 ml/min alebo poruchou funkcie pečene. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok alebo na akékoľvek bisfosfonáty. Hypokalcémia. Gravidita. Laktácia. **Upozornenia:** Použitie Aclasty sa neodporúča u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (kľesok kreatinínu < 40 ml/min), u detí a dospievajúcich. U pacientov je potrebné stanoviť hladinu kreatinínu v sére pred podaním Aclasty. Pred podaním Aclasty musia byť pacienti dostatočne hydratovaní. Opatnosť je potrebná, keď sa Aclasta podáva spolu s liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek (napr. aminoglykozidy alebo diuretiká, ktoré môžu spôsobiť dehydratáciu). Ak je pred začatím liečby Aclastou prítomná hypokalcémia, musí sa liečiť dostatočným prídomom vápnika a vitamínu D. Je potrebné liečiť aj iné poruchy metabolizmu minerálnych látok (napr. znížená tvorba parathormónu, intestinálna malabsorpcia vápnika). Lekári majú zvýšiť klinické sledovanie týchto pacientov. V súvislosti s podaním Aclasty sa odporúča dostatočný prídom vápnika a vitamínu D. U pacientov s Pagetovou chorobou sa pred infúziou Aclasty odporúča stanoviť vápnik v sére a naliehavo sa odporúča dostatočný prídom vitamínu D a počas najmenej 10 dní po podaní Aclasty zabezpečenie dostatočnej suplementácie vápnika (najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne). Pacientov je potrebné informovať o symptómoch hypokalcémie a primerane klinicky sledovať počas rizikového obdobia. U pacientov liečených bisfosfonátmi vrátane Aclasty bola zriedkavo hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňajúca pohyblivosť. Keďže Aclasta obsahuje to isté liečivo, ktoré sa nachádza v Zomete (kyselina zoledrónová) a ktoré sa používa pri onkologických indikáciách, pacienti liečení Zometou nemajú dostávať liečbu Aclastou. Prevažne u pacientov s malígnitami, ktorí dostávajú režimnú liečbu zahŕňajúcu bisfosfonáty vrátane kyseliny zoledrónovej, sa zaznamenala osteonekróza čeľuste. Väčšina hlásených prípadov súvisela s dentálnymi zákrokmi. Ak je to možné, pacienti sa majú počas liečby vyvarovať invazívnym dentálnym zákrokom. Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čeľuste. **Interakcie:** Opatnosť je potrebná, keď sa Aclasta podáva spolu s liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek (napr. aminoglykozidy alebo diuretiká, ktoré môžu spôsobiť dehydratáciu). **Nežiaduce účinky:** Zvyčajne bývajú mierne a prechodné a sú podobné ako pri intravenóznom podaní iných bisfosfonátov. Veľmi časté: horúčka. Časté: hypokalcémia a rigor (časť iba pri Pagetovej chorobe), fibrilácia predsiere, bolesť hlavy, závraty, nauzea, vracanie, hnačka, myalgia, artralgia, bolesť kostí, bolesť chrbta, bolesť končatín, príznaky podobné chripke, zimnica, únava, asténia, bolesť, celková nevoľnosť. Menej časté: letargia, parestézie, somnolencia, tremor, synkopa, dysgeúzia, konjunktivitída, bolesť očí, uveitída, vertigo, zvýšenie kreatinínu v krvi, exantém, dyspepsia, bolesť brucha, suchosť v ústach, ezofagitída, opuch líc, bolesť pľiec, svalová slabosť, suchosť kĺbov, anorexia, periférny edém, smäd, nespavosť. Zriedkavé: epideritída, iritída, incidencia horúčky, myalgie, symptómov podobných chripke, artralgia a bolesť hlavy sa výrazne znižovala pri ďalších dávkach Aclasty. Väčšina týchto symptómov sa vyskytla počas prvých troch dní po podaní Aclasty, bola mierna až stredne závažná a znižovala sa do troch dní od ďalšieho nástupu. Osteonekróza čeľuste sa zaznamenala predovšetkým u pacientov s malígnitami, ktorí dostávali režimnú liečbu zahŕňajúcu bisfosfonáty vrátane kyseliny zoledrónovej. V jednom klinickom skúšaní sa u postmenopauzálnych žien s osteoporózou zaznamenali fibrilácie predsiere. **Balenie:** 1000 ml/5 mg. **Registračné číslo:** EU/1/05/308/001. **Dátum poslednej revízie EMEA:** Október 2007. **Poznámka:** Liek je viazaný na lekárske predpis. **Pred predpísaním 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, www.novartis.com

Referencie: 1. Aclasta. SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Novartis Pharma AG. Dátum poslednej revízie EMEA: Október 2007

 **NOVARTIS**

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

www.novartis.com


Aclasta®
acidum zoledronicum 5 mg
infúzy roztok

Jedna infúzia, 12-mesačná ochrana proti osteoporóze

ACL-005/05/308/001



12. svetový kongres o menopauze – reportáž

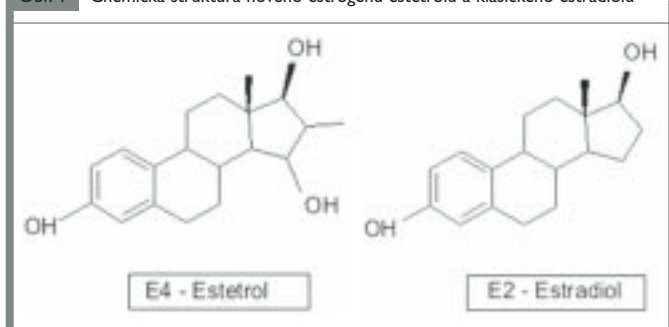
Mgr. Zuzana Bobrovová

Farmaceutická fakulta, Hradec Králové

Svetový kongres o menopauze sa koná každé tri roky a prezentujú sa na ňom novinky z odboru gynekológie, farmakológie a toxikológie. Po predchádzajúcom stretnutí v Buenos Aires v r. 2005 sa tohtoročný 12. ročník konal v španielskom Madride. Dni 19. – 23. mája sa konali v duchu motta: „New Challenges in woman's health“.

Kongres sa venoval prevažne témam, ktoré súvisia s hormonálnou substitučnou liečbou (HRT – Hormone Replacement Therapy). V popredí záujmu bola predovšetkým bezpečnosť podávania HRT v rôznych vekových skupinách, otázka nežiaducich účinkov podávania rôznych typov HRT, ich koncentrácia (klasická 2 mg, nízкодávková – low dose – 1 mg a ultranízкодávková – ultra low dose – 0,5 mg) a aplikačné formy (perorálna verus transdermálna). Bola daná možnosť prezentácii nového typu estrogénu – estetrolu (E 4, **obrázok 1**). Práve ten by pri menšom počte potenciálnych nežiaducich účinkov mohol v budúcnosti nahradiť bežne užívaný ethinylestradiol. Je selektívnym modulátorom estrogénových receptorov (SERM – Selective Estrogen Receptor Modulators), ktorý produkuje pečeň plodu počas tehotenstva. Jeho výhodou je slabšia interakcia s pečeneňovým tkanivom, znížené riziko tromboembolizmu a kardiovaskulárnych príhod. Vďaka antiestrogénovému pôsobeniu v tkanive prsníka chráni mliečnu žľazu pred karcinómom prsníka.

Obr. 1 Chemická štruktúra nového estrogénu estetrolu a klasického estradiolu



V niekoľkých blokoch sa kongres venoval tiež alternatívnym metódam liečby klimakterického syndrómu. Indonézska sekcia sa venovala len fytoestrogénom a ich účinku pri ovplyvnení menopauzy. Prednášky priniesli zaujímavé informácie predovšetkým o rozdieloch v prejavoch klimaktéria u ázijských a európskych žien, ktoré sú dané rozdielnou životosprávou a množstvom fytoestrogénov v tradičnej strave. Účastníci sa venovali extraktu z červenej dateliny (*Trifolium pretense*), ploštičníka (*Cimicifuga racemosa*) i sóji strukovitej (*Glycine max*). Taktiež celé jedno sympóziu sa venovalo téme prírodných možností a ich účinnosti. Stacie Geller z USA uviedla prehľad štúdií, ktoré sa uskutočnili o bezpečnosti a účinnosti izoflavónov červenej dateliny a sóje. Lily Stoenovska z Austrálie sa venovala účinku pridávania izoflavónov do stravy

a Wolfgang Wuttke z Nemecka uviedol niekoľko klinických štúdií s ploštičníkom.

Najvýraznejšie však do problematiky fytoestrogénov zasiahlo sympóziu francúzskej spoločnosti Arkopharma. Prezentácia troch klinických štúdií, ktoré sa uskutočnili priamo so špecifickým a štandardizovaným extraktom sóje, vnesla do

tejto oblasti nové fakty. Ako vôbec prvá štúdia s fytoestrogénmi, ktorá zodpovedá guidelines EMEA, uskutočnila výskum bezpečnosti sójového extraktu na endometrium (Santiago Palacios). Zúčastnilo sa na ňom takmer 400 postmenopauzálnych žien, ktorým sa denne podával prípravok so 70 mg izoflavónov (z toho 35 mg daidzeínu, 14 mg genisteínu a 21 mg glyciteínu). Štúdia sa uskutočňovala počas jedného roka, pričom časť pacientok sa mohla zúčastniť jej trojročného pokračovania. Na získanie výsledkov sa uskutočnila endometriálna biopsia a transvaginálne ultrazvukové vyšetrenie. Z celkového počtu žien sa po roku zistili proliferatívne zmeny len u jednej z nich, čím sa potvrdila bezpečnosť podávania sójových fytoestrogénov na endometrium.

Druhá prezentovaná bezpečnostná štúdia sa týkala ovplyvnenia denzity tkaniva prsníka, čo je veľmi výrazný ukazovateľ rizika vzniku karcinómu mammy. B. Pernel vybral 166 pacientok vo veku 45–65 rokov a u nich opäť preukázal neškodnosť dlhodobého užívania štandardizovaného extraktu zo sóje. Po roku užívania sa u šiestich žien z celkového počtu objavilo zvýšenie denzity tkaniva prsníka, naopak u 13 pacientok sa stav zlepšil.

Pier Mares ukončil toto sympóziu prezentáciou štúdie efektivity, ktorej cieľom bolo dokázať účelnosť podávania sóje, jej priaznivý vplyv na kvalitu života ženy po menopauze a sledovať počet návalov tepla, ktoré sa bežne vyskytujú u žien v klimaktériu. Do štúdie bolo zaradených 305 žien, ktorým sa podával sójový extrakt, alebo placebo. Po štyroch mesiacoch sa pozoroval 60% pokles počtu návalov u pacientok, ktoré užívali verum, čo je signifikantne vyšší počet v porovnaní s placebom ($p = 0,0095$). Kvalita života, hodnotená pomocou Kuppermanovho indexu, bola taktiež výrazne vyššia u žien, ktoré užívali sóju. Možno teda urobiť záver, že sa preukázala bezpečnosť aj účinnosť užívania štandardných dávok sójového extraktu.



PHYTO SOYA®

GÉL SO SÓJOVÝMI IZOFLAVÓNMÍ

- obnova prirodzenej pružnosti
- hydratácia
- podpora prirodzenej imunity slizníc

Charakteristika

Počas menopauzy klesá tvorba ženských pohlavných hormónov, v dôsledku čoho dochádza k poklesu hydratácie vaginálnej sliznice. Jej vysychanie sa prejavuje vaginálnym dyskomfortom so svrbením a pálením, dyspareuniou (bolestivý pohlavný styk) dyspareunia znamená pohlavnú chladnosť u ženy, vaginizmom alebo krvácaním po pohlavnom styku z drobných mechanických poranení.

Vaginálny gél Phyto Soya s izoflavonoidmi zo sóje zabezpečuje hydratáciu vonkajšej vrstvy vaginálnej sliznice. Po jeho aplikácii sa na sliznici vytvára ochranný a zvlhčujúci film, ktorý zabezpečuje dobrú lubrikáciu a celkovo pomáha reštaurovať prirodzené prostredie pošvy. Na dosiahnutie lepších výsledkov možno vaginálny gél kombinovať so želatínovými kapsulami Phyto Soya. Obsah účinných látok: izoflavonoidy vyrobené z 10 % sójového extraktu.

Použitie

Na zlepšenie hydratácie a lubrikácie vaginálnej sliznice počas premenopauzy a menopauzy.

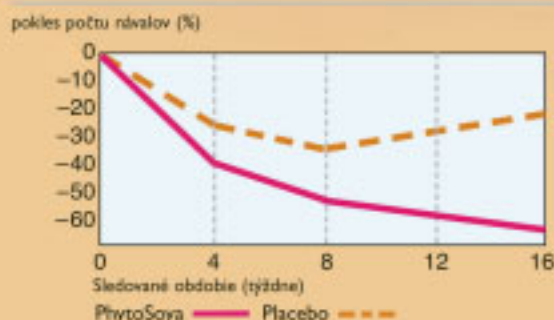
Dávkovanie

2 dávky týždenne aplikovať intravaginálne pomocou priloženého aplikátora.

Balenie

8 jednotlivých dávok v aplikátoroch po 5 ml.

Celkový obsah: 40 ml



Graf 1. Priemerné zmeny počtu návalov tepla počas klinickej štúdie s prípravkom PhytoSoya kapsuly*

Výhradné zastúpenie v SR:
inPHARM, spol.s.r.o.
Ružová dolina 6, 821 08 Bratislava
www.inpharm.sk, e-mail: inpharm@inpharm.sk

Arkapharm

inPHARM



KAPSULY S VYSOKÝM OBSAHOM IZOFLAVÓNOV ZO SÓJE

PÔSOBIA PROTI PRÍZNAKOM KLIMAKTÉRIA, KU KTORÝM PATRIA:

- Návaly tepla
- Búšenie srdca
- Zvýšená únava
- Potenie
- Poruchy metabolizmu a spánku
- Zvýšené vypadávanie vlasov
- Suché sliznice
- Osteoporóza
- Zvýšená koncentrácia cholesterolu

Charakteristika

Hlavnými izoflavónmi (fytoestrogénmi), ktoré sa nachádzajú v sóji, sú daidzeín a genisteín. PhytoSoya obsahuje špecifický výťažok zo sóje, ktorý je bohatší na daidzeín ako na genisteín. Pritom práve daidzeín má hlavný podiel pozitívnej estrogénovej aktivity.

Sójové fytoestrogény sa štrukturálne podobajú ľudskému estrogénom. Ak sa podávajú ženám s klesajúcou ovariálnou produkciou vlastných pohlavných hormónov, majú pozitívne účinky, ktoré sú obdobou ochranného pôsobenia prirodzených estrogénov. Genisteín, a predovšetkým daidzeín, ktorý sa vyznačuje zvlášť výraznou estrogénovou aktivitou, pôsobí proti rozvoju vazomotorických príznakov menopauzy – návaly tepla (hot flashes), vysychanie vaginálnej sliznice a ďalšie prejavy klimakterického syndrómu. Človek má dva typy ľudských receptorov pre estrogény (ER-alfa a ER-beta). Sójové izoflavóny (najmä daidzeín) majú slabú afinitu k receptorom ER-alfa, ale silnú afinitu k receptorovému podtypu ER-beta. Pritomnosť receptorov ER-beta v kardiovaskulárnom systéme a kostiach umožňuje ochranný vplyv izoflavónov na kardiovaskulárny systém a prevenciu osteoporózy. Sójové izoflavóny ďalej zlepšujú lipidový profil (zvyšujú pomer HDL- a LDL-frakcie cholesterolu), zlepšujú psychické funkcie (napr. pamäť) a majú antidiabetický účinok. V literatúre sa ďalej spomína kanceroprotektívny účinok sójových izoflavónov na prevenciu tumorov (karcinómu mammy s pozitívnymi steroidovými receptormi, ovariálneho karcinómu). Na rozdiel od estrogénov izoflavóny nemajú prokoagulačné vlastnosti a pri ich podaní sa nezvyšuje riziko tromboembolických príhod.

Dávkovanie

kapsuly 17,5 mg: 1 kapsulu ráno a 1 večer počas jedla (na začiatku užívania možno dennú dávku zvýšiť na dvojnásobok)
kapsuly 35 mg: 1 kapsula ráno a 1 večer počas jedla.

Balenie:

60 kapsúl

*Faure ED, Chantre R, Mares R. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2002;9:329-334.



Phyto Soya

Glycine max - extractum

Zdravotné problémy žien v období menopauzy a po menopauze charakterizuje skupina symptómov spôsobených klesajúcou ovariálnou produkciou estrogénov. Vzhľadom na to, že pohlavné hormóny u ženy ovplyvňujú celý rad fyziologických funkcií organizmu, je aj ich deplécia príčinou rôznorodých zdravotných problémov. V reprodukčnom veku zabezpečujú cyklické zmeny sekrécie ženských pohlavných hormónov fyziologický priebeh počatia a donosenie dieťaťa. V tomto období je žena hormonálne chránená pred výraznejším kardiovaskulárnym rizikom a v nemalej miere profituje i z priaznivého účinku endogénnych hormónov na mineralizáciu kostí alebo kvalitu pokožky. Situácia sa mení okolo 50. roka života, keď žena vstupuje do fázy hormonálneho útlmu, tzv. premenopauzy, v dôsledku čoho dochádza k poruchám menštruačného cyklu s rôzne dlhým trvaním a nestálou intenzitou. Konečným stavom je obdobie menopauzy s ukončením periodickej menštruačnej krvácania. Súčasťou syndrómu deplécie estrogénov sú nepríjemné pocity tepla, návaly a neurovegetatívne poruchy. Začínajú sa objavovať problémy s pokožkou spôsobené zníženou schopnosťou udržať jej hydratáciu a poruchou hospodárenia s minerálmi, suchosťou slizníc a nadmerným vypadávaním vlasov. Dochádza k častým poruchám nálad, vznikajú depresívne poruchy a poruchy spánku. K týmto prejavom sa môže postupne pridať osteoporóza. Zvyšuje sa aj kardiovaskulárne riziko. V dôsledku nedostatku protektívneho účinku estrogénov na metabolizmus lipidov sa môže zvyšovať koncentrácia LDL-cholesterolu a triglyceridov v krvi, zvyšuje sa riziko rozvoja aterosklerózy a hypertenzie, ischemickej choroby srdca, cievnych mozgových príhod a ischemickej choroby dolných končatín. Za optimálne riešenie zdravotných ťažkostí spojených s menopauzou sa ešte prednedávnom považovala hormonálna substitučná terapia (HRT – Hormone Replacement Therapy) – podávanie estrogénov, prípadne v kombinácii s gestagénmi. Ukázalo sa však, že podávanie HRT nie je úplne bez problémov a že táto liečba nie je vhodná pre každú ženu. Pre približne 10 % žien je kontrindikovaná, a to predovšetkým kvôli karcinómu prsníka a čapíka maternice, ako aj u žien so zvýšeným rizikom trombózy. Často sa počas užívania hormónov vyskytujú nežiaduce účinky a ich ochranný vplyv na ženský organizmus nie je taký univerzálny, ako sa spočiatku predpokladalo; aplikácia HRT je spojená so zvýšeným rizikom vzniku niektorých ochorení, napríklad tromboembolického ochorenia alebo karcinómu maternice a prsníka. Okrem toho i pre úplne zdravé ženy je ich užívanie časovo obmedzené. Dlhodobé zvýšenie hladiny hormónov v krvi zvyšuje pravdepodobnosť nežiaducich účinkov a komplikácií. Riziká a nevýhody spojené s HRT viedli k myšlienke alternatívneho riešenia, akým sú prípravky z výťažkov liečivých rastlín, obsahujúcich fytoestrogény (rastlinné hormóny zo skupiny izoflavónov), ktoré pôsobia podobne estrogény. Ich užívanie nie je spojené s rizikami, sú vhodnou alternatívou pre ženy s kontraindikáciami HRT, pre ženy, ktoré z akýchkoľvek dôvodov odmietajú HRT, a pre ženy v premenopauzálnom období, u ktorých sa začínajú objavovať niektoré zo symptómov blížiacej sa menopauzy. Osvedčeným zdrojom izoflavónov s významnou estrogénnou aktivitou je sója (*Glycine max* z čeľade *Fabaceae*), a dokázalo sa, že tento účinok majú i sójové extrakty. Extrakt zo sóje s vysokým zastúpením izoflavónov daidzeínu a genisteínu je súčasťou nutričného doplnku Phyto Soya (Arkopharma).

Charakteristika

Prípravok Phyto Soya obsahuje extrakt z geneticky neupravenej sóje s vysokým obsahom izoflavónov, látok zo skupiny rastlinných hormónov – fytoestrogénov. Hlavnými izoflavónmi, ktoré obsahuje sója, sú daidzeín a genisteín. Sójové fytoestrogény sa štruktúrou podobajú humánnym estrogénom. Ak sa podávajú ženám s klesajúcou ovariálnou produkciou vlastných pohlavných hormónov, majú priaznivé účinky, ktoré sú obdobou ochranného pôsobenia prirodzených estrogénov. Genisteín, a predovšetkým daidzeín, ktorý sa vyznačuje zvlášť výraznou estrogénnou aktivitou, pôsobí proti rozvoju vazomotorických príznakov menopauzy – návaly tepla (hot flushes), vysychanie vaginálnej sliznice, proliferácii endometria a ďalšie prejavy klimakterického syndrómu. Človek má dva typy humánnych receptorov pre estrogény – ER α a ER β . Sójové izoflavóny (predovšetkým daidzeín) majú slabú afinitu k receptorom ER α , ale silnú afinitu k receptorovému podtypu ER β . Prítomnosť receptorov ER β v kardiovaskulárnom systéme a kostiach má ochranný vplyv izoflavónov na kardiovaskulárny systém a prevenciu osteoporózy. Účinky izoflavónov sú analógiou účinkov tzv. selektívnych modulátorov estrogénnych receptorov (SERM), látok, ktoré modulujú estrogénovú aktivitu potenciáciou v tkanivách pozitívne ovplyvňovaných estrogénmi (kosti, srdce) a supresiou v tkanivách, na ktoré estrogény pôsobia negatívne (maternica). Pôsobenie izoflavónov proti rozvoju osteoporózy, významnej zložky klimatického syndrómu, je sprostredkované schopnosťou izoflavónov inhibovať aktivitu osteoklastov, stimulovať činnosť osteoblastov a tým spomaliť znižovanie denzity kostí. Ďalej sa pri spomínaných izoflavónoch dokázal antioxidačný a angiogénny znižujúci účinok, a tým i preventívne pôsobenie proti rozvoju mnohých civilizačných chorôb. Sójové izoflavóny okrem toho zlepšujú lipidový profil (zvyšujú pomer HDL- a LDL-frakcie cholesterolu), zlepšujú psychické funkcie (napr. pamäť) a majú antidiabetický účinok. Predpokladá sa, že účinky izoflavónov sú sprostredkované nielen väzbou na estrogénne receptory, ale i napríklad väzbou na nukleárne receptory typu PPAR (podobne, ako napr. pri gli-tazónoch) sprostredkujú antidiabetický účinok izoflavónov. V literatúre sa ďalej spomína kanceroprotektívny účinok sójových izoflavónov na prevenciu tumorov (karcinómu mammy s pozitívnymi steroidovými receptormi, či ovariálneho karcinómu). Z posledných štúdií vyplýva i veľmi pozitívny účinok izoflavónov na samotné endometrium. Hypertrofia maternice, jeden z významných príznakov menopauzy, je vďaka týmto látkam spomalená a môže byť aj úplne eliminovaná. Na rozdiel od estrogénov izoflavóny nemajú prokoagulačné vlastnosti a pri ich podaní sa nezvyšuje riziko tromboembolických príhod.

Klinické štúdie

Priaznivé účinky izoflavónov sa overili v mnohých štúdiách, ktoré sa uskutočnili v Európe a USA. V roku 2007 francúzski vedci publikovali multicentrickú štúdiu, ktorej cieľom bolo dokázať účinnosť a predovšetkým bezpečnosť podávania extraktu sójových izoflavónov (prípravok



Phyto Soya) na endometrium. Do štúdie s fytoestrogénmi bol zaradený nateraz najväčší počet subjektov – 395 žien vo veku 45 až 65 rokov. Táto prospektívna štúdia trvala 12 mesiacov a výskumné metódy, ako biopsia alebo transvaginálna ultrasonografia, sa využili na získanie pravdivých výsledkov. Dôsledkom bolo v 99,67 % inaktívne alebo mierne atrofické endometrium. Len v 0,33 % prípadov sa objavili proliferatívne zmeny. Nezaznamenal sa žiaden výskyt hyperplázie ani maternicového karcinómu. Z výskumu vyplýva, že užívanie odporúčanej dávky izoflavónov (70 mg) počas celého roka nezvyšuje riziko proliferácie endometriálneho tkaniva a je tiež podľa medzinárodných guidelines dokázaná jej bezpečnosť. U časti pacientok bola štúdia ďalej predĺžená na 3 roky, pričom výsledky bezpečnosti pre endometrium boli podobné. Iná štúdia, randomizovaná a dvojito zaslepená (kontrolovaná placebom a podávaním HRT) dokázala, že šesťmesačné podávanie di-éty bohatej na sójové izoflavóny pôsobí u žien po menopauze preventívne proti atrofii vaginálnej sliznice (k signifikantnému zvýšeniu hodnôt karyopyknotického indexu buniek vaginálneho epitelu došlo u žien s di-étou bohatou na izoflavóny a v skupine s HRT, v skupine s placebom sa tento index nemenil). Pri prípravku Phyto Soya sa v minulom roku dokázala tiež jeho bezpečnosť voči obávanému karcinómu mammy. Počas jedného roka sa 166 ženám podával štandardizovaný sójový extrakt (Phyto Soya, 70 mg denne) a sledovala sa mamografická hodnota, významný faktor karcinómu prsníka. Jej zvýšenie pri týchto podmienkach sa spozorovalo len v šiestich prípadoch, kým zníženie v 13 prípadoch. Výsledky štúdie budú v najbližšom období potvrdené tiež na dlhodobé podávanie – pre obdobie troch rokov. V ďalšej štúdii, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej a kontrolovanej placebom, sa postmenopauzálnym ženám podával sójový extrakt so štandardizovaným obsahom izoflavónov daidzeínu a genisteínu (Phyto Soya, 70 mg denne) počas 16 týždňov a sledoval sa počet návalov („hot flushes“). Výsledky ukázali výrazný pokles frekvencie návalov vplyvom izoflavónov; došlo ku zníženiu počtu návalov tepla o 38 % pri 4 týždňoch a o 51 % pri 8 týždňoch. Po 16. týždňoch užívania sa počet návalov tepla znížil o 21 % v skupine užívajúcej placebo. V inej skupine sa skúmal vplyv sójových izoflavónov na neurovegetatívne symptómy menopauzy. Ženám po menopauze sa počas troch mesiacov podávali perorálne alebo transdermálne sójové izoflavóny. Výsledky ukázali, že podávanie izoflavónov signifikantne ($p < 0,01$) znížilo výskyt návalov, suchosť vaginálnej sliznice a hodnotu Kuppermanovho indexu klimakterických symptómov. V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u žien po menopauze, ktorým sa počas 6 mesiacov podával nutričný doplnok so sójovými izoflavónmi, sa dokázalo (v porovnaní s placebom a počiatočnými hodnotami) signifikantné spomalenie kostnej resorpcie – zníženie koncentrácie helikálneho peptidu reťazca a kolagénu 1. typu; denzita kostného minerálu na konci štúdie bola v skupine, v ktorej sa podávali sójové izoflavóny, významne vyššia, ako v skupine placebo. V ďalšej štúdii, prospektívnej, dvojito zaslepenej a kontrolovanej placebom, sa testoval vplyv sójových izoflavónov na lipidový profil a vazomotorické symptómy u žien po menopauze, ktoré mali kontraindikáciu podávania HRT. Štúdia ukázala, že izoflavóny (na rozdiel od placeba) významne znižovali výskyt vazomotorických príznakov (návalov) i plazmatickú koncentráciu LDL-cholesterolu a zvyšovali podiel HDL-cholesterolu ($p < 0,05$). Už po 5 týždňoch sa v inej štúdii pozorovalo výrazné zníženie krvného tlaku. Tieto účinky izoflavónov možno celkove označiť ako antiaterogénne a dajú sa vysvetliť ich redox vlastnosťami a priamou stimuláciou LDL receptorov. Zdá sa, že izoflavóny vykazujú tiež mierny antidepresívny, náladu zlepšujúci účinok. Vzhľadom na

dokázanú afinitu izoflavónov k androgénnemu receptoru a možnosť pôsobiť taktiež na progesterónový receptor, sú mierne zlepšenia nálad pravdepodobné. Prírodný progesterón má silný anxiolytický a anti-depresívny účinok, pretože stimuluje GABA receptor v mozgu. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej sa skúmal vplyv šesťtyždňového podávania sójových izoflavónov na kognitívne funkcie, sa ukázalo, že tieto fytoestrogény významne ($p < 0,05$) zlepšujú krátkodobú pamäť, mentálnu flexibilitu a plánovaciu schopnosť. Už v roku 2002 dokázal svoje lubrikačné a hydratačné účinky v multicentrickej prospektívnej štúdii vaginálny gél Phyto Soya, obsahujúci sójové izoflavonoidy. V porovnaní s placebom sa zlepšil stupeň hydratácie pošvovej sliznice celkovo o 36 %, objem sekrécie sa zvýšil o 54 % a elasticnosť epitelu o 38 %. Na pracovisku ÚPMD, Praha sa v roku 2007 uskutočnila klinická štúdia s Phyto Soya gélom, ktorej cieľom bolo vyhodnotiť estrogénne účinky sójového extraktu, aplikovaného priamo na pošvovej sliznici. Po jednomesačnej aplikácii sa hodnotila maturačná schopnosť gélu podľa kritéria Maturačného indexu G. L. Wieda a výsledkom bol 76,9 % nález estrogenizácie terénu pošvy až do povrchovej vrstvy buniek a v 22 % sa pozorovala vysoká intermediárna proliferácia. Výsledkom je teda konštatovanie, že Phyto Soya gél sa môže úspešne používať na atrofickú sliznicu u starších žien po menopauze. Úrad pre potraviny a lieky USA (FDA-Food and Drug Administration) schválil sóju ako látku, ktorá pôsobí na prevenciu koronárnych ochorení a taktiež American Heart Association odporúča prevenciu pomocou izoflavónov. Pri dennej dávke do 2 mg izoflavónov na kilogram hmotnosti človeka je sója nielen prospešná, ale aj celkom bezpečná. Bežná denná dávka sa podľa indikácie pohybuje medzi 10 a 80 mg a veľkou výhodou je možnosť podávať ju dlhodobo bez rizika, na rozdiel od už spomínanej HRT.

Používanie

Podpora liečby žien v menopauze a po menopauze, podpora prevencie osteoporózy, metabolických, kardiovaskulárnych a ďalších patofyziologických zmien spojených s menopauzou.

Nežiaduce účinky a kontraindikácie

Nežiaduce účinky nie sú známe. Prípravok nie je vhodné užívať pri precitlivenosti na niektorú z jeho zložiek.

Dávkovanie a spôsob podávania

Prípravok Phyto Soya je k dispozícii v dvoch baleniach po 60 kapsúl s obsahom 17,5 mg alebo 35 mg izoflavónov v jednej kapsule.

Odporúčaná denná dávka: 2 kapsuly (1 kapsula ráno a 1 večer počas jedla). Na začiatku užívania prípravku sa môže dávka zvýšiť na 4 kapsuly (2 ráno a 2 večer).

K dispozícii je tiež Phyto Soya gél s hydratačnými účinkami na vaginálnu sliznicu, balenie obsahuje 8 jednotlivých dávok v aplikátore po 5 ml.

Dávkovanie: 2 dávky týždenne aplikovať intravaginálne.

Literatúra:

Phytomedicine 2002, 9, 85-92. Zdravotnícky prostriedok Štatút prípravku: kapsuly – výživový doplnok, gél – zdravotnícky prostriedok.

Poznámka: Prípravky nie sú viazané na lekársky predpis. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie sú hrazené. Profil prípravku spracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. P. Kostiuka, CSc., s využitím odbornej literatúry.



Kyselina mliečna pomáha liečiť akné. Cielene. Účinne. Šetrne.

Eucerin® Ľahký hydratačný krém-gél pre problematickú a aknóznú pleť preukázateľne zlepšuje stav pleti a potláča tvorbu komedónov a prejavov akné už po 3 týždňoch používania.

- ▶ Unikátne zloženie obsahujúce kyselinu mliečnu má vysoké antibakteriálne a keratolytické účinky. Vďaka lipozomálnemu systému cielene pôsobí priamo v mazovej žľaze.
- ▶ Účinne reguluje nadmernú produkciu kožného mazu bez súčasného vysušania pleti.
- ▶ Kompatibilný s bežne používanými liekmi na akné (napr. benzoylperoxide, retinoidy, erythromycin, clindamycin). Zvolené účinné látky umožňujú použitie i počas tehotenstva.
- ▶ Klinické štúdie* vykonané u viac než 1000 osôb potvrdzujú vynikajúcu účinnosť a kožnú znášanlivosť. Významné zlepšenie stavu pleti zaznamenalo 80,2 % pacientov.
- ▶ Eucerin® ponúka pre čistenie a starostlivosť o aknóznú pleť ucelený rad 5 prípravkov.



Pred aplikáciou



Po 6 týždňoch použitia

Eucerin®

PROGRAM MEDICÍNSKEJ STAROSTLIVOSTI O CITLIVÚ PLEŤ

EXKLUZÍVNE V LEKÁRŇACH



Syndróm diabetickej nohy - závažná komplikácia diabetes mellitus

MUDr. Pavlína Piňhová, Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

ETIOPATOGENÉZA

Postihnutie dolných končatín u diabetikov zahŕňa širokú škálu chorôb: neuropatický vred, ischemickú gangrénu, infekčnú gangrénu, osteoartritis, osteomyelitis a ich kombinácie.

HLAVNÉ FAKTORY

Hlavné faktory, ktoré majú za následok vznik diabetickej nohy, sú:

- postihnutie nervov dolných končatín = **diabetická neuropatia** (senzomotorická a viscerálna),
- postihnutie ciev dolných končatín = **ischémia končatiny (diabetická angiopatia)**,
- zníženie pohyblivosti kĺbov (**cheiroartropatia**),
- **pôsobenie tlaku na plošku nohy**,
- na vzniku a ťažkom hojení ulcerácií sa často podieľa infekcia so vznikom mikrotrombov, čo má za následok ischémiu postihnutého tkaniva.

Diabetická neuropatia je difúzne nezápalové poškodenie funkcie a štruktúry periférnych motorických, senzitivných i vegetatívnych nervov. Dôsledkom týchto zmien je spomalenie vedenia vzruchov nervom.

Subjektívne si pacienti sťažujú na ťažkosti, ktoré vyplývajú jednak **z neprimeraného nervového dráždenia** (pálenie, mravenčenie, niekedy až bodavé a ostré bolesti, pocit chladných nôh až nepríjemné vychladnutie, často v pokoji v noci), jednak na ťažkosti, ktoré vyplývajú **zo zníženej funkcie nervov** (pocit tuposti a zníženie citlivosti nôh).

Objektívne nachádzame **poruchy vnímania teploty, dotyku, tlaku, bolesti a vibrácií** pri senzorickej neuropatii. Pri zníženom vnímaní tlaku a trenia sa zvyšuje miestna teplota, ktorá sa podieľa na vzniku hyperkeratóz („nášlapu“). Sklon k nim je daný tiež väčšou tuhosťou kolagénu a keratínu pri ich glykácii v dôsledku dlhodobej hyperglykémie. Hyperkeratózy potom spätne zvyšujú lokálny tlak približne o štvrtinu, pôsobia v mieste svojej lokalizácie ako cudzie teleso. Vplyvom mikrotraum vznikajú v nich hematómy a zápalová exsudácia, pri ruptúre kožného krytu vznikne vred. Porucha citlivosti na bolesť a tlak je výrazným rizikovým

Syndróm diabetickej nohy je postihnutie dolných končatín diabetikov distálne od členka so vznikom ulcerácií, gangrén a v krajných prípadoch aj s nevyhnutnosťou amputácie končatiny. Ide o závažný medicínsky i spoločenský problém a o jednu z najdrahších komplikácií diabetu. Liečba syndrómu diabetickej nohy si vyžaduje dlhodobú hospitalizáciu a rehabilitáciu, pacienti často potrebujú domácu starostlivosť a sociálne služby. Syndrómom diabetickej nohy je postihnutých 15 až 25 % diabetikov, gangréna vznikne asi u 4 až 10 % diabetikov, amputácia dolných končatín je nevyhnutná v 0,5 až 1 % diabetikov (tridsaťkrát viac ako u nediabetikov).

faktorom, ľahko dochádza k otlakom, popáleninám, drobným úrazom. Vplyvom zníženého vnímania bolesti pacient týmto poraneniam často nevenuje pozornosť a neošetrí ich zavčas. Porucha funkcie motorických nervov vedie k oslabeniu drobných svalov nohy, k flekčným deformitám prstov (kladivkové prsty) a ku zvýšenému prenášaní tlaku do oblasti hlavičiek metatarzov a prstov. Autonómna neuropatia vedie ku zníženiu potenia. Suchá pokožka nôh je potom náchylnejšia na poranenia, infekcie a na tvorbu hyperkeratóz.

Diabetická angiopatia zahŕňa diabetickú makroangiopatiu, diabetickú mikroangiopatiu a mediokalcinózu. Makroangiopatiou označujeme aterosklerotické prejavy na veľkých a stredných tepnách. Kvalitatívne ide o rovnaký aterosklerotický proces ako pri nediabetikoch, rozdiely sú však kvantitatívne; vyskytujú sa 2–4-krát častejšie a vznikajú v mladšom veku ako pri diabetikoch (cca o 10 rokov skôr), postihujú rovnako často mužov i ženy (i premenopauzálny ženy), týkajú sa taktiež menších ciev, sú difúznejšie a zmeny sú lokalizované viac periférne ako pri nediabetikoch, najčastejšie na tepnách distálne od a. poplitea (až v 80 %). Postihnutie tepien dolných končatín sa manifestuje ako ischemická choroba tepien dolných končatín. Choroba prebieha často klinicky nemo, pacienti s diabetom môžu, ale nemusia mať typické klaudikácie (vnímanie kladikačnej bolesti býva alternované prítomnosťou neuropatie), sťažujú sa skôr na atypické bolesti v priehlavku alebo ploške nohy a prstoch, ktoré vznikajú pri chôdzi (čo je dané lokalizáciou uzáverov tepien v oblasti predkolenia a priehlavku).

Cheiroartropatia znamená zníženie pohyblivosti kĺbov, ktorou trpi 15 až 40 % diabetikov. Príčinou je glykácia kolagénu, ktorá vedie k zhrubnutiu a rigidite pokožky a kĺbových puzdier. Na dolných končatinách postihuje predovšetkým subtalárne kĺby. Výsledkom je zvýšenie plantárneho tlaku pri chôdzi, zvýšené riziko vzniku hyperkeratóz a ulcerácií.

Pôsobenie tlaku na plošku nohy: Za rozvoj zvýšeného plantárneho tlaku sú zodpovedné dva hlavné faktory – motorická



neuropatia a obmedzenie kĺbovej pohyblivosti. Tvorba hyperkeratóz, ktorá je už sama osebe dôsledkom zvýšeného plantárneho tlaku a suchej pokožky pri autonómnej neuropatii, môže pôsobiť ako cudzie teleso a tiež ešte zvyšovať plantárny tlak. Uvádza sa, že vek ani telesná váha pacienta nemajú na zvyšovanie plantárneho tlaku významný vplyv, pravdepodobne preto, že sa pri zvýšení telesnej hmotnosti zväčšuje i plocha plôšky nohy.

VYVOLÁVAJÚCE PRÍČINY DIABETICKEJ ULČERÁCIE

V 80 % je príčinou vzniku diabetickej ulcerácie vonkajšia trauma, najčastejšie otlak z nesprávne vybranej obuvi. Ďalšou príčinou bývajú drobné úrazy, ktoré vznikajú pri chôdzi naboso, pri pádoch, pri nesprávne vykonanej pedikúre a pri otlakoch, ktoré vznikajú počas chôdze (tlak vo vnútri obuvi), čo diabetik s neuropatiou necíti.

Často tiež vznikajú ulcerácie ako následok popáleniny pri zníženom vnímaní teplých povrchov, napríklad pri chôdzi po rozpálenom asfaltovom povrchu alebo piesku, pri obarení horúcou vodou atď. V neposlednom rade sú príčinou vzniku ulcerácie tiež ragády a plesňové infekcie, ktoré uľahčujú prienik infekcie do hlbších tkanív.

Rizikovou skupinou z hľadiska vzniku a zlého hojenia diabetickej ulcerácie sú chorí s obličkovým zlyhaním, pacienti po transplantácii obličky, starí, slepí a osamelí žijúci diabetici. Zvýšené riziko vzniku ďalšej ulcerácie majú tiež diabetici s anamnézou amputácie alebo už prekonanej a zhojenej ulcerácie.

KLINICKÝ OBRAZ

Klinicky delíme syndróm diabetickej nohy podľa prevládajúceho patogenetického faktora na nohu **neuropatickú, ischemickú a neuroischemickú (zmiešanú)**. Toto rozlíšenie je dôležité pre odlišnosti v terapii jednotlivých skupín.

O neuropatickom deficite (**obr. 1**) svedčia klinické príznaky neuropatie, noha je teplá, ružová, sú dobre hmatateľné periférne pulzácie. Ulcerácia je lokalizovaná najčastejšie v mieste najväčšieho tlaku (t.j. na brušku palca, v oblasti hlavičiek metatarzov, na päte), defekty bývajú nebolestivé a takmer vždy sú prítomné hyperkeratózy.

Obr. 1 Neuropatický defekt



Obr. 2 Ischemická gangréna



Ischemická noha (**obr. 2**) je chladná, lividná, periférne pulzácie nebývajú hmatateľné, kľudikačné ťažkosti môžu, ale nemusia byť prítomné. Ulcerácie sú zväčša veľmi bolestivé a bývajú lokalizované akrálne (t.j. na špičke prstov, medzi prstami, na päte, na okraji nohy). V anamnéze často nájdeme hypertenziu, dyslipidémiu, fajčenie.

Pri neuroischemickej nohe sa príznaky kombinujú.

VYŠETROVACIE METÓDY

1. Anamnéza. Pýtame sa na ťažkosti pri chôdzi, kľudikácie, pokojové bolesti, na pocity tepla alebo chladu, na potenie nôh.
 2. Inšpekcia nôh. Pátrame po prítomnosti hyperkeratóz, otlakov, po zmenách farby a teploty pokožky, po prítomnosti kľbových deformít (vybočené palce, kladivkové prsty) a opuchoch.
 3. Orientačné cievne vyšetrenie. Hmatáme pulzáciu na periférnych tepnách, pátrame po prítomnosti šelestov nad femorálnymi a ilickými tepnami a nad brušnou aortou.
 4. Vyšetrenie na prítomnosť neuropatie zahŕňa skúšku vibračného vnímania graduovanou ladičkou C 128 alebo biothesiometrom, skúšku taktílného vnímania Semmesovými-Weinsteinovými monofilamentmi a štetôčkou, skúšku tepelného vnímania skúmkavkami s teplou a studenou vodou.
 5. Veľmi dôležitou súčasťou vyšetrenia je kontrola obuvi, v ktorej pacient prišiel, pýtame sa i na obuv, ktorú bežne nosí.
- Vyšetrenia uvedené v bodoch 1 až 5 robíme u všetkých diabetikov ako skríningové, optimálne 1-krát za rok. Ak zistíme patologický nález v niektorom bode alebo prítomnosť defektu, je veľmi vhodné diabetika poslať do špecializovanej poradne na diabeticke nohy (podiatrická poradňa), kde bude podrobnejšie vyšetrený a liečený.

LIEČBA

Zásadným spôsobom sa od seba odlišuje liečba neuropatického defektu a ischemického defektu. Liečba by mala prebiehať v podiatrickej ambulancii.

Betadine®

povidonum iodatum

Pre istotu ...

... máme ho so sebou
kamkoľvek ideme...

... a čo vy?



**V LEKÁRNI
bez predpisu**

dezinfekčný roztok

Ošetrenie rany nemusí štipať

Pred použitím lieku si pozorne prečítajte príbalový leták alebo súhrn charakteristických vlastností lieku.

Pri objavení sa vedľajších účinkov, sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

EGIS Slovakia spol. s r.o., Klincová 24, 821 08 Bratislava,

tel.: 02/5070 0922, fax: 02/5070 0955, e-mail: sekretariat@egis.sk, <http://www.egis.sk>





Liečba neuropatickej ulcerácie

1. Optimálna kompenzácia diabetu pomôže hojeniu defektu. Jednoznačná indikácia spočíva v prechode na intenzifikovanú inzulínovú terapiu.
2. Odľahčenie nohy, t.j. odstránenie tlaku na ulceráciu, je jednou z najdôležitejších terapeutických zásad! Indikujeme pokoj na lôžku, pohyb bez došľapu na postihnuté miesto, t.j. pomocou pohyblivého kresla, barlí, špeciálne upravenej sadrovej fixácie alebo „poltopánky“.
3. Systematická a dlhodobá liečba infekcie predstavuje ďalšiu nevyhnutnú podmienku na hojenie diabetických ulcerácií.
4. Lokálna liečba sa zameriava na systematické čistenie rany, čo robíme 1 až 3-krát týždenne, skalpelom alebo ostrou lyžičkou dôsledne odstraňujeme hyperkeratózy a nekrotické tkanivá, voľbou vhodného krytia podporujeme granuláciu a epitelizáciu. Snažíme sa dodržať zásadu „vlhkého hojenia“, zabráňujeme vysychaniu rany.

Liečba ischemickej ulcerácie

1. V prvom rade treba zlepšiť krvné zásobenie. Podľa výsledku a invazívneho vyšetrenia (najčastejšie arteriografia) indukujeme vykonanie cievnej intervencie (perkutánnej transluminálnej angioplastiky) alebo cievnej rekostrukcie (by-passu). Vhodne a včas indukovanou cievnu rekostrukciu sa dá zachrániť končatina až v 90 percentách!
2. Mikrokuláciu možno priaznivo ovplyvniť podaním infúzie s prostaglandínmi. Podanie klasickej vazodilatačnej infúzie môže podporovať v oblasti veľkých ciev steal fenomén, preto sa vo všeobecnosti neodporúča.
3. Snažíme sa tiež čo najlepšie kompenzovať diabetes mellitus. Ak sú však na existujúcej terapii glykemické hodnoty vyhovujúce, nie je jednoznačne indikovaný prechod na inzulín (na rozdiel od liečby neuropatického defektu). Ďalej zakazujeme fajčenie, liečime hypertenziu a dyslipidémiu.
4. Amputácie sú indikované pri konzervatívne nevládnuteľnej progresii gangrény, pri septickom stave, i napriek agresívnej antibiotickej liečbe, a pri nezvládnuteľných bolestiach, ak nie je možná cievna intervencia.

PREVENCIA VZNIKU ULCERÁCIE U RIZIKOVÉHO PACIENTA

Prevenca vzniku ulcerácií u rizikových pacientov je veľmi dôležitá, jednako stále zostáva na okraji záujmu lekárov, ktorí sa starajú o diabetikov. Základom je pravidelná kontrola nôh a obuvi (!) pri každej návšteve diabetika u lekára. Bolo dokázané, že ak pacient prichádza do ordinácie vyzutý, lekár mu skontroluje nohy v 65–72 % prípadov, ak zostane obutý, kontrola sa vykoná len v 12–19 %.

Je veľmi dôležité pri prvom skríningu stratifikovať pacientov so zvýšeným rizikom vzniku ulcerácie na nohe a tým potom venovať zvýšenú pozornosť. Ide najmä o pacientov s diabetickou neuropatiou. Pozornosť však treba venovať aj pacientom s ischemickou chorobou tepien dolných končatín a pacientom s už prekonanou a zahojenou ulceráciou na nohe.

Nevyhnutnou súčasťou prevencie je **edukácia**, pretože až 80 % ulcerácií je spôsobených vonkajšou traumou. Pacientov treba sústavne poučovať o zásadách starostlivosti o nohy.

- Nohy treba denne prezerať, vykúpať, po kúpeli ich starostlivo osušiť, najmä medzi prstami a premazávať masťným alebo hydratačným krémom.
- Treba dôsledne odstraňovať hyperkeratózy, najlepšie pemzou, vyvarovať sa použitiu ostrých nástrojov a keratolytík.
- Nechty sa odporúča strihať rovno a okraje obrúsiť.
- Je nevyhnutné chrániť sa pred otlakmi z topánok (kamienky, cudzie predmety, zhrnuté vložky a ponožky).
- Treba sa chrániť pred popálením (pred kúpeľom treba vyskúšať rukou teplotu vody, alebo si ju overiť teplomerom, pozor na horúce kúrenie, použitie termofoforov v posteli atď.).
- Nevhodné je chodiť bez obuvi (pozor na črepiny a ostré predmety na trávniku, na rozpálený piesok, horúce asfaltové povrchy atď.).
- Treba dôsledne ošetriť každé poranenie, preliečiť každú mykózu.
- Ak dôjde ku zmene farby pokožky, vzniku pluzgierov alebo prasklín, treba neodkladne navštíviť lekára. **POZOR! I na začiatku minimálnej lézie môže dôjsť k rozsiahlemu poškodeniu, v krajnom prípade i ku strate končatiny!**
- Veľmi dôležitá a pre pacienta s diabetom zásadná je otázka výberu správnej obuvi. **Obuv vhodná pre diabetikov má mať:**
- pevnú podošvu medzi pätou a metatarzofalangeálnymi kĺbmi, ktoré umožňujú súlad s flexiou nohy, čím sa zníži plantárny tlak.
- Pružnú vložku, ktorá tlmí nárazy a prispôsobí sa deformitám.
- Podpätko maximálne 2 cm (každé zvýšenie podpätku o 1 cm vedie k presunu záťaže do oblasti prstových kĺbov o 12 až 15 %!).
- Rovný mediálny okraj na zabránenie vzniku vybočených palcov a stlačenia prstov.
- Dostatok priestoru v špičke, dostatočnú dĺžku i šírku.
- Musí byť vyrobená z prevzdušneného materiálu, optimálne i s protiplesňovou úpravou a bez vnútorných švov.

ZÁVER

1. Syndróm diabetickej nohy je závažnou príčinou morbiditu u diabetických pacientov.
2. Až 80 % ulcerácií je spôsobené vonkajšou traumou v dôsledku zníženého vnímania bolesti, tlaku a tepla pri diabetickej neuropatii.
3. U pacientov s diabetickou makroangiopatiou aterosklerotické zmeny preukazujú kvantitatívne odlišnosti a rýchlejšiu progresiu v porovnaní s nediabetickými pacientmi.
4. Dôslednou terapiou už vzniknutých ulcerácií možno redukovať potrebu amputácie končatiny. Liečba neuropatickej a ischemickej ulcerácie sa zásadne odlišuje.
5. Náležitou edukáciou diabetikov a skorým rozpoznaním komplikácií v rizikových skupinách možno znížiť množstvo ulcerácií.

Literatúra:

1. Rušavý Z, et al. Diabetická noha. Diagnostika a terapie v praxi. Praha: Galén, 1998.
2. Bartoš V, Pelikánová T, et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2000.
3. Piňhová P. Syndrom diabetické nohy. *Postgrad Med* 2001; 3: 776 – 780.
4. Spraul M, Chantrelau E, Schmidt M. Education of the Patient. The diabetic foot clinic: A team approach. In: The diabetic foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout, Netherlands, 1991:150–159.
5. Mezinárodní pracovní skupina pro syndrom diabetické nohy. Syndrom diabetické nohy. Praha: Galén, 2000.
6. Sinclair A, Finucane P. Diabetes in old age. Chichester: John Wiley and Sons, 2001.
7. Zamrazil V, Piňhová P, Samková D, Szabó M. Postižení kostí a kloubů u diabetik. *Postgrad Med* 2005; 7: 453–455.
8. Kvapil M. Edukace diabetiků 2. typu. In: Perušičová J, et al. Diabetes mellitus 2. typu. *Praktická rukověť*. Praha: Galén, 1996: 68–77.



Gengigel®

Acidum hyaluronicum

Úvod

Kyselina hyalurónová (acidum hyaluronicum – HA) je prirodzený mukopolysacharid zložený z kyseliny glukorónovej a N-acetylglukozamínu v pomere 1:1, a zaraďuje sa tak medzi glukozaminoglykány. Prirodzene sa vyskytuje v medzibunkovej hmote spojivového tkaniva. V ľudskom tele ju obsahuje napríklad sklovec, synoviálna tekutina, pupočník, chrupavka, koža, sliznica. Významný je obsah HA v ďasnách a závesnom aparáte zubov.

Historicky prvá získaná a terapeuticky využívaná kyselina hyalurónová pochádza z hrebienka kohútov, avšak v súčasnosti sa vyrába pomocou špeciálne upravených biotechnologických postupov. Popri klasickom použití HA pri osteoartróze sa objavuje možnosť užívania pri ochoreniach ďasien a periodontu. Na stomatologickú aplikáciu HA je určený rad prípravkov Gengigel (Ricerfarma).

Charakteristika

Najmä vďaka svojej schopnosti viazať na seba molekuly vody kys. hyalurónová výrazne zvyšuje hydratovanosť extracelulárnej matrix spojiva. Okrem schopnosti viazať vodu v sliznici je rovnako známa schopnosť viazať ju aj v miestach rán a tak urýchľovať proces hojenia (uľahčenie migrácie epitelálnych buniek).¹ Kyselina hyalurónová má dôležitú úlohu aj v procesoch morfogénzy a diferenciácie počas vnútrodložného vývoja. Okrem už spomenutej bunkovej migrácie uľahčuje aj vzájomnú separáciu mezenchymálnych buniek a vo forme oligosacharidov nepriamo stimuluje angiogénzu. Vo svojej podstate sa tieto procesy veľmi podobajú procesom hojenia, alebo reparatívnym pochodom v dospelom organizme.^{2,4}

Dôležité je aj ovplyvnenie funkcie polymorfonukleárov alebo makrofágov. Kyselina hyalurónová v nižších koncentráciách stimuluje fagocytózu, lokomóciu a metabolizmus týchto buniek, a to in vivo a in vitro. (Mimoriadne vysoké koncentrácie HA majú opačný účinok.) Okrem toho HA pôsobí ako chemoatraktant cirkulujúcich leukocytov – je prítomná na povrchu endotelálnych buniek, slúži ako väzbové miesto pre CD 44 pozitívne leukocyty.⁵

Atrahované bunky uvoľňujú celú paletu trofických faktorov, ktoré vedú k stimulácii fibroblastov a novotvorbe kolagénu, čo jednak urýchľuje hojenie a jednak do istej miery znižuje intenzitu jazvenia.⁵⁻⁶ U myši sa v dôsledku kontaktu s HA spomína zosilnená proliferácia B-lymfocytov. Kyselina hyalurónová pôsobí stimulačne aj na CD 34 + bunky, z ktorých sa diferencujú aktívne bunky v alergických reakciách, najmä eozinofily.⁷

Z najnovších epidemiologických štúdií vyplývajú nasledovné údaje: 90 % Európanov vo veku 35–54 rokov trpí nejakou formou ochorenia ďasien/závesného zubného aparátu.

Vo veku nad 40 rokov je viac zubov vytrhnutých v dôsledku periodontopatie (patológia závesného zubného aparátu), ako v dôsledku zubného kazu.

Aplikácia HA obnovuje narušenú rovnováhu tekutín, prítomných v periodontálnom tkanive, čím súčasne urýchľuje prebiehajúce hojivé procesy.

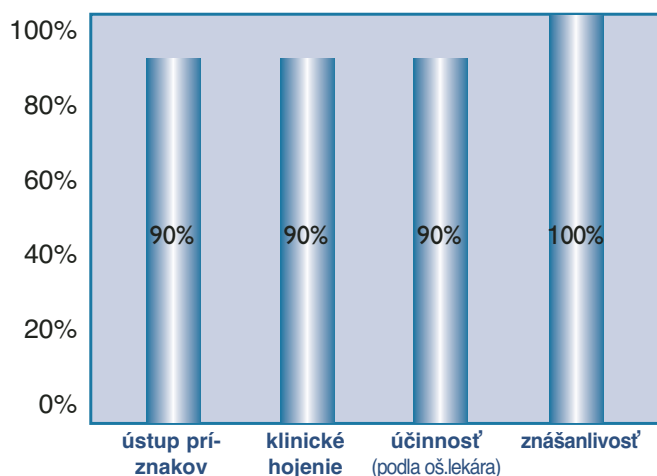
De facto tak dopĺňa prirodzenú HA, ktorá sa tvorí v nedostatočnom množstve. Kyselina hyalurónová pritom sliznicu ústnej dutiny inak neovplyvňuje, a to ani prostredníctvom systémového účinku.

Zhrňme základnú úlohu HA v periodontálnom tkanive:

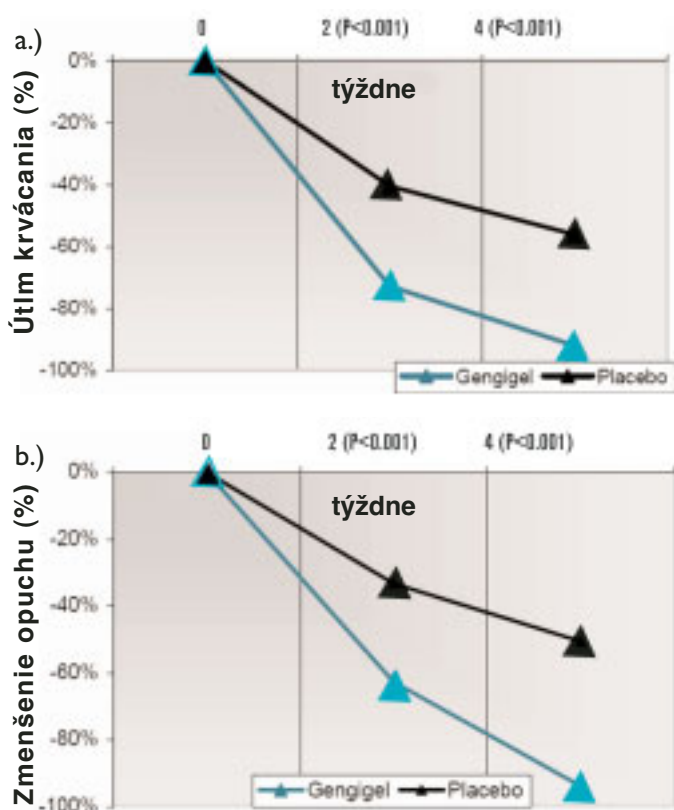
- regenerácia tkaniva,
- protizápalový účinok,
- antiedematózný účinok,
- hemostatický účinok.

Klinické štúdie

Boli publikované mnohé klinické štúdie popisujúce terapeutické využitie kyseliny hyalurónovej v najrôznejších indikáciách. I keď hlavnou oblasťou stále zostáva osteoartróza, v ďalšom sa zameriame najmä na skúsenosti zo stomatológie. Pri ochoreniach ďasien (zápaloch, zárezoch, poraneniach a pod.) požiadavka HA významne narastá (až o 200 % v porovnaní s normálnym stavom), čo je dôkazom jej nepostrádateľnosti pri regeneračných pochodoch buniek prítomných v ďasnách. V otvorenej klinickej štúdii, v ktorej sa sledoval účinok pravidelne aplikovanej kyseliny hyalurónovej u pacientov so zápalom závesného zubného aparátu, sa zistilo zlepšenie u 90 % chorých, a to pri veľmi dobrej znášanlivosti (obr. 1).⁸



Obr. 1 Skúsenosti s Gengigelom v klinickej štúdii (n=60).⁹



Obr. 2 Vplyv Gengigelu na krvácanosť ďasien (a) a opuch papil (b)

Gengigel je patentovaný rad registrovaný ako zdravotnícky prostriedok triedy II A.

Indikácie

Zápalové stavy (gingivitis, periodontitis), traumatické poškodenie (abrázia, vytrhnutie zuba, pooperačné stavy) a ochorenia ďasien, ktorých liečba si vyžaduje vyššiu dávku HA (napr. krvácanie ďasien, ochorenia ďasien).

Kontraindikácie, nežiaduce účinky

Kontraindikáciou podávania prípravku je známa precitlivosť na jeho zložky. Klinicky významné liekové interakcie nie sú známe.

Dávkovanie a spôsob podávania

Po správne urobenej hygiene ústnej dutiny aplikovať Gengigel 3–5 krát denne (po jedle) najmenej počas 3–4 týždňov. Po aplikácii sa odporúča minimálne 1 hodinu nejst a nepiť. Pri zlepšovaní stavu pokračovať až do úplného odstránenia príznakov ochorenia.

Domáca intenzívna starostlivosť.

Gél: dobre umytými prstami jemne vmasírovať aplikovaný gél do dasien.

Použitie doma – podporná starostlivosť a prevencia.

Roztok: vyplachovať po 1–2 minúty 10 ml (1 dávka). Netreba riediť, prípravok je pripravený na použitie.

Sprej: vstreknutie spreja zabezpečí rovnomernú distribúciu roztoku na sliznicu ústnej dutiny. 1–2 vstreky na poškodené tkanivo. Flaštičku treba udržiavať vo zvislej polohe.

Starostlivosť doma – prípravok pre deti.

Baby gél: 3–5 krát denne masírovať ďasná do odznenia príznakov.

Profesionálna starostlivosť:

Prof.: aplikuje stomatológ alebo dentálny hygienik pomocou priloženého aplikátora z ampulky po 0,2 ml. Frekvencia aplikácie podľa miery poškodenia a podľa posúdenia stomatológom. Odporúča sa kombinovať s Gengigel gélom (domáca aplikácia).

Balenie

Gengigel® gél: 20 ml

Gengigel® roztok: 150 ml

Gengigel® sprej: 50 ml

Gengigel® Baby gél: 15 ml

Gengigel® Prof: aplikátor + 12 ampúl po 0,2 ml.

Literatúra

- Ortonne JP. Comparative study of the activity of hyaluronic acid and dextranomer in the treatment of leg ulcers of venous origin. *Ann Dermatol Venerol* 2001;Suppl:13–16.
- Knudson CB, Toole BP. Hyaluronate-cell interactions during differentiation of chick embryo limb mesoderm. *Dev Biol* 1987;124:82–90.
- Knudson CB, Toole BP. Epithelial-mesenchymal interaction in the regulation of hyaluronate production during limb development. *Biochem Int* 1988;17:735–745.
- Gentric A, Herve JP, Laurent C, Cledes J. Atypical Horton's disease. *Presse Med* 1987;16:1976–1977.
- Mohamadzadeh M, DeGrendele H, Arizpe H, Estess P, Siegelman M. Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion. *J Clin Invest* 1998;101:97–108.
- Soldati D, Rahm F, Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:253–261.
- Rafi A, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Hyaluronate-CD44 interactions can induce murine B-cell activation. *Blood* 1997;89:2901–2908.
- Vangelisti R, Pagnacco O, Ristagno G, et al. Prevention of hemorrhage and dental treatment of patients with congenital or acquired coagulopathies. *Minerva Stomatol* 1997;46:621–626.
- Pagnacco A, Vangelisti R, Erra C. Studio clinico in doppio cieco verso placebo di un nuovo gel gingivale a base di sodio ialuronato. *Attualità Terapeutica Internazionale* 1997;15:1–7.

Poznámka:

Štatút prípravkov: zdravotnícke prostriedky schválené a vyrobené v súlade s požiadavkami direktívy 93/42/EEC. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie sú hrazené. Profil prípravkov spracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. J. Slívu, s využitím odbornej literatúry.



Ukážte svoje krásne a zdravé zuby!



GENGIGEL®

Pomoc pri liečbe a prevencii ďasien a závesného zubného aparátu.

• krvácajúce ďasná • gingivitis (zapálené ďasná) • parodontitis • poškodené ďasná v dôsledku čistenia zubov, trhania zubov alebo chirurgických zásahov • zapálené ústne tkanivo v dôsledku stálych alebo dočasných zubných protéz



zdravotnícka pomôcka

Žiadajte vo svojej lekárni.

Dovozca: inPHARM s.r.o., Ružová dolina 6, 821 08 Bratislava,
tel/fax: 02 5022 1606, e-mail: inpharm@inpharm.sk





**V ROKU 2008 SLUŽBY LEKÁRŇAM
UŽ NA CELOM ÚZEMÍ SLOVENSKA**



PHARMOS a.s.

sídlo a sklad Nitra • Levická 11 • 949 01 Nitra

sklad Ružomberok • ul. Generála M. Vesela 83 • 034 01 Ružomberok

sklad Prešov • Tomášikova 58 • 081 88 Prešov