



E D U K A F A R M

medinews

4 / 2008

ČASOPIS PRE LEKÁROV A FARMACEUTOV

OBSAH

Hyaluronát v súčasnej medicíne
ARTHROSTOP HYAL – profil

Terapia acne vulgaris
ACNEX – profil

Poruchy správania
u starších dospelých

EMOXEN – profil

Antibiotiká pri liečbe horných
a dolných dýchacích ciest

Imunológia pre prax

Liečba hypertenzie
u diabetikov – štúdia ASCOT
CADUET – profil

Možnosti farmakoterapie
vertebrogénnej a kĺbovej bolesti

Vazodilatačné beta-blokátory a
ich miesto v liečbe hypertenzie



Komplexná
starostlivosť
o kĺby



Candilac

**2v1**ŽIVÉ ACIDOFILNÉ KULTÚRY
BRUSNICOVÝ EXTRAKT

Jedinečné, klinicky testované zloženie, ktoré účinne pôsobí na vaginálne mykózy a zmiešané urogenitálne infekcie.

Živé acidofilné kultúry (najmä *Lactobacillus acidophilus*) pôsobia proti patogénnym mikroorganizmom v ženských genitáliách a chránia poštovú sliznicu pred vznikom infekcií, vrátane mykóz. Predpokladaným mechanizmom je užitočné pôsobenie probiotických baktérií na imunitný systém čriev, ktorý indukuje zvýšenie lokálnej imunity aj vo vaginálnej sliznici. Probiotiká v prípravku Candilac sú spracovávané unikátnou technológiou štvrtej generácie – dvojitým obaľovaním probiotických baktérií s pH závislosťou (Duolac™), ktorá zahŕňa kryologickú ochranu baktérií (lyofilizáciu) a zároveň dvojité obaľovanie baktérií vrstvami proteínu a polysacharidov. Probiotické baktérie sú takto veľmi stabilné a zároveň sú chránené voči žalúdočným a žľazovým kyselinám.

Brusnicový extrakt pôsobí v oblasti močovodov, kde bráni infekcii spôsobenej predovšetkým *Escherichia coli*.

Kombinácia probiotických acidofilných kultúr a brusnicového extraktu je veľmi výhodná pri urogenitálnych infekciách, *Candida albicans* alebo *Escherichia coli*, pretože zabraňuje prenosu infekcie medzi močovým a genitálnym traktom.

Žiadajte vo svojej lekární



Výrobca a dovozca:

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

Acnex



Systémová podpora zmiernenia prejavov akné.

- prírodný prípravok na zmiernenie prejavov akné
- ovplyvňuje priaznivo rôzne príčiny akné
- nezasahuje do hladiny hormónov v organizme

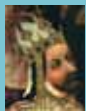
Obsahuje:

Extrakt z tekvicových semien | Kolostrum | Živé acidofilné kultúry | Vitaminový komplex



Výrobca a dovozca:

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



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 Zálešáková, 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.,
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
MUDr. Martin Anders, Ph.D.,
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 Vegh
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 4, ROČNÍK 6, 4/2008
Registrované pod č. MK SR EV 1573/08

ISSN 1336-3239



Editoriál str. 140

Hyaluronát v súčasnej medicíne

MUDr. Jiří Slíva str. 141

ARTHROSTOP HYAL – profil str. 144

Súčasný možnosti terapie acne vulgaris

MUDr. Zuzana Rozehnalová, MUDr. Martina Šebková,

MUDr. Lucie Šipulová, MUDr. Naděžda Vojáčková str. 147

ACNEX – profil str. 151

Diagnóza a liečba porúch správania u starších chorých

Prof. MUDr. Eva Topinková, CSc. str. 152

EMOXEN – profil str. 157

Použitie antibiotík pri liečbe akútnej infekcie

horných a dolných dýchacích ciest získaných v komunite

MUDr. Rastislav Tahotný, Doc. MUDr. Silvester Krčméry, CSc. str. 160

Imunológia pre prax – význam imunomodulačnej terapie

MUDr. Petr Čáp, PhD str. 165

Ďalšie výsledky štúdie ASCOT: liečba hypertenzie u diabetikov

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc. str. 168

CADUET – profil str. 170

Bolesť, druhy bolesti, možnosti farmakoterapie vertebrogénnej a kĺbovej bolesti

MUDr. Hedviga Jakubíková str. 172

Vazodilatačné beta-blokátory a ich miesto v liečbe hypertenzie a srdcového zlyhania

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc. str. 175



O čom sa dočítate v tomto čísle

Hyaluronát v súčasnej medicíne

s. 141

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

► Hyalurónová kyselina je neoddeliteľnou súčasťou spojivových tkanív. V súčasnej dobe je často využívaná v rade medicínskych odborov, avšak najčastejšie o nej počujeme práve v súvislosti s osteoartrózou.

Imunológia pre prax – význam imunomodulačnej terapie

s. 165

MUDr. Petr Čáp, PhD., Centrum alergológie a klinickej imunológie, Nemocnice Na Homolce, Praha

► Imunita je alfou a omegou zdravia nášho organizmu. Autor článku pojednáva o možnostiach imunomodulácie, o ich výhodách a potenciálnych rizikách.

Súčasná možnosť terapie acne vulgaris

s. 147

MUDr. Zuzana Rozehnalová, MUDr. Martina Šebková,

MUDr. Lucie Šipulová, MUDr. Naděžda Vojáčková,

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

► Akné vulgaris je ochorenie postihujúce predovšetkým adolescentov. Článok podáva ucelený prehľad o súčasných možnostiach jeho liečby, a to lokálne, alebo systémovo.

Ďalšie výsledky štúdie ASCOT: liečba hypertenzie u diabetikov

s. 168

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha

► V liečbe hypertenzie je dnes liekom voľby podanie ACE inhibítorov a v prípade dyslipidémie je vhodné doplniť liečbu o aplikáciu statínov. Ide o záver multicentrickej medzinárodnej štúdie ASCOT.

Diagnóza a liečba porúch správania u starších chorých

s. 152

Prof. MUDr. Eva Topinková, CSc., Geriatrická klinika 1. LF UK, Praha,

Subkatedra gerontologie a geriatrickej IPVZ, Praha

► Starnutie je sprevádzané nielen zmenami telesnými, ale tiež psychickými. Autorka článku sa zameriava na diagnostiku a predovšetkým liečbu psychických porúch u geriatrických pacientov.

Bolesť, druhy bolesti, možnosti farmakoterapie vertebrogénnej a kĺbovej bolesti

s. 172

MUDr. Hedviga Jakubíková, Neurologická a algeziologická ambulancia, Prešov

► Bolesť je fenomén nejednotnej etiológie a ako k takému je k nemu treba pristupovať. V liečbe sa uplatňujú ako opioidné, tak neopoidné analgetiká, pričom obe skupiny ponúkajú pacientom nielen úľavu, ale môžu predstavovať aj určité bezpečnostné riziká.

Použitie antibiotík pri liečbe akútnych infekcií horných a dolných dýchacích ciest získaných v komunite

s. 160

MUDr. Rastislav Tahotný, Doc. MUDr. Silvester Krčméry, CSc.,

Klinika geriatrickej LF UK a FN sP Milosrdní bratia, Bratislava

► Akútne respiračné infekcie sú veľmi pravdepodobne najčastejším ochorením infekčnej etiológie vôbec. Článok podáva ucelený stručný prehľad o možnostiach liečby jednotlivých typov týchto infekcií.

Vazodilatačné beta-blokátory a ich miesto v liečbe hypertenzie a srdcového zlyhania

s. 175

MUDr. Pavel Kostiuk, Edukafarm, Praha

► Rutinné užívanie beta-blokátorov v liečbe hypertenzie a srdcového zlyhania je v poslednej dobe spochybňované a v guidelines sú niekedy uprednostňované liečivá z iných skupín. Na trhu sa ale objavili tzv. vazodilatačné typy beta-blokátorov.



What you will find in this issue

Hyaluronate in Current Medicine p. 141

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

► Hyaluronic acid is indivisible part of connecting tissues. Currently, it is widely used in many fields, however, mostly is used in the treatment of osteoarthritis.

Immunology for Praxis – The Role of Immunomodulatory Therapy p. 165

Petr Čáp MD, PhD., Centre of Allergology & Clinical Immunology, Teaching Hospital, Na Homolce, Prague

► Immunity is a milestone for the health of our body. The author discusses the immunomodulation in sense of its advantages and potential risks.

ARTHROSTOP HYAL – profile p. 144

Current Therapeutic Approaches in Acne Vulgaris p. 147

Zuzana Rozehnalová MD, Martina Šebková MD, Lucie Šipulová MD, Naděžda Vojáčková MD, Dpt. of Dermatovenerology, 2nd Faculty of Medicine & Teaching Hospital Na Bulovce, Prague

► Acne vulgaris is a disease predominantly affecting teenagers. The article gives an excellent overview on current therapeutic possibilities, both local and systemic.

Further Results of ASCOT: Treatment of Hypertension in Diabetic Patients p. 168

Pavel Kostiuk MD, PhD., Edukafarm, Prague

► The administration of ACE inhibitors in the treatment of hypertension is therapy of choice. In case of dyslipidemia, statin should be added. This is the result of the multicentre international trial ASCOT.

CADUET – profile p. 170

ACNEX – profile p. 151

Diagnosis and Treatment of Behaviour Disorders in Elderly p. 152

Prof. Eva Topinková MD, PhD., Geriatric Clinic, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Department of Gerontology and Geriatrics, Institute for Healthcare Education, Prague

► Ageing is accompanied by not only physical changes, but by psychic changes as well. The author deals the diagnostics and the treatment of psychic disorders in geriatric patients.

Pain, Types of Pain, Types of Pharmacotherapy of Vertebrogenic Pain & Painful Joints p. 172

Hedviga Jakubíková MD, Neurological & Algesiologic Out-Patient Department, Prešov

► Pain is the phenomenon of complex aetiology. In the treatment, both opioid and non-opioid analgesics are used mostly; however, their administration may be associated with safety risks for the patients.

EMOXEN – profile p. 157

Antibiotics in the Treatment of Acute Respiratory Infections p. 160

Rastislav Tahotný MD, Ass. Prof. Silvester Krčméry MD, PhD., Geriatric Clinic, Faculty of Medicine, Comenius University & Teaching Hospital Milosrdní bratia, Bratislava

► Acute respiratory disorders are very probably the most frequent illness of infectious aetiology. The article gives an integrated overview on various therapeutic approaches in different types of these infections.

Vasodilating Beta-Blockers and Their Role in Hypertension & Heart Failure p. 175

Pavel Kostiuk MD, PhD., Edukafarm, Prague

► Routine use of beta-blockers in both hypertension and heart failure was impeached during last few years and drugs from other groups are preferred nowadays. However, beta-blockers with vasodilating action were developed.



Vážený čtenáři,

je čas Vánoc, na straně jedné čas předvánočního shonu, ale i čas pro pohodu a snad pro většinu z nás i doba, kdy se otáčíme nazpět a bilancujeme, co se nám v uplynulém roce podařilo a na co můžeme být tak trochu i pyšní či naopak, kde bychom měli ještě přidat. Když říkám přidat, nemyslím tím zrovna překotně se za něčím hnát. Spíše jsem chtěl naznačit možnost dopřát si více klidu a odpočinku. Však teprve nedávno jsme se vrátili z letních dovolených a než jsme se stačili pořádně rozkouskat, už na nás pomrkávají vánočně ozdobené ulice a v obchodech jsou zase podezřele dlouhé, mezi regály se vinoucí, fronty.



Dovolte mi tedy, prosím, abych Vám na tomto místě za celý kolektiv, který se podílí na přípravě tohoto časopisu, stejně tak jako na každoročně probíhajících seminářích pod záštitou společnosti Edukafarm, popřál vše dobré, pohodu, zdraví a štěstí, a to nejen v roce příštím, ale i v letech následujících. Vše ostatní už potom přijde určitě samo.

Současně bych rád vyjádřil i skromné přání nás všech, abyste si i do budoucna vždy našli alespoň krátkou chvíli na prolistování našeho časopisu a aby články, které v něm naleznete, byly pro Vás přinejmenším stejně inspirující, jako třeba štedrovečerní večere.

S přáním všeho dobrého do roku 2009

za kolektiv

MUDr. Jiří Slíva
šéfredaktor



Hyaluronát v súčasnej medicíne

MUDr. Jiří Slíva

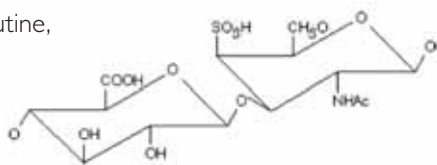
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Hyalurónová kyselina predstavuje prirodzený mukopolysacharid zložený z glukurónovej kyseliny a N-acetylglukóзамínu v pomere 1:1 a zaraďuje sa tak medzi glykozamínoglykány.

Prirodzene sa vyskytuje v medzibunkovej hmote (matrix) spojivového tkaniva.

V ľudskom tele sa nachádza najmä v:

- sklovci,
- synoviálnej tekutine,
- pupočníku,
- chrupavke,
- koži,
- sliznici.



Historicky prvý získaný a neskôr terapeuticky využívaný hyaluronát pochádza z hrebeňa kohútov, avšak dnes sa vyrába pomocou špeciálne upravených biotechnologických postupov.

PREKLINICKÉ ŠTÚDIE S HYALURONÁTOM

Najmä vďaka svojej schopnosti viazať na seba molekuly vody, hyaluronát výrazne zvyšuje hydratovanosť extracelulárnej matrix. Popri schopnosti viazať vodu v sliznici, má taktiež schopnosť viazať ju aj v mieste rán a urýchľovať tak proces hojenia (uláhčenie migrácie epiteliálnych buniek).¹

Kyselina hyalurónová hrá dôležitú úlohu aj v procesoch morfogénzy a diferenciácie počas vnútro maternicového vývoja. Okrem už spomenutej bunkovej migrácie ulahčuje aj vzájomnú separáciu mezenchymálnych buniek a vo forme oligosacharidov nepriamo stimuluje angiogénzu. Vo svojej podstate sú tieto procesy veľmi podobné procesu hojenia alebo reparatívnym pochodom v dospelom organizme.^{2,4}

Dôležité je aj ovplyvnenie funkcie polymorfonukleárov či makrofágov. Kým nízka koncentrácia hyaluronátu do istej miery stimuluje fagocytózu, lokomóciu a metabolizmus, a to in vivo aj in vitro, na druhej strane, mimoriadne vysoké koncentrácie HA majú opačný účinok.⁴ Okrem toho hyaluronát (HA) pôsobí ako chemoatraktant cirkulujúcich leukocytov – nachádza sa na povrchu endoteliálnych buniek a slúži tak ako vážne miesto pre CD 44+ leukocyty.⁵ Atrahované bunky uvoľňujú celú paletu trofických faktorov, ktoré vedú k stimulácii fibroblastov a novotvorbe kolagénu, čo urýchľuje hojenie a do istej miery obmedzuje aj intenzitu jazvenia.^{6,7} U myši sa v dôsledku kontaktu s hyaluronátom spomína zosilnená proliferácia B lymfocytov.⁸ HA pôsobí stimulačne i na CD 34+ bunky, z ktorých sa diferencujú bunky aktívne v alergických reakciách, najmä eozinofily.⁹

KLINICKÉ SKÚSENOSTI S HA

V literatúre možno nájsť celý rad štúdií, ktoré popisujú terapeutické využitie hyaluronátu

v najrôznejších indikáciách. Doménou využitia však napriek tomu zostáva jeho aplikácia pacientom s osteoartrózou.

Osteoartróza

Podľa organizácie EULAR (The European League Against Rheumatism) sa zaraďuje k tzv. chondroprotektívam (tiež SY-SADOA – Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis), pričom práve v tejto indikácii je k dispozícii asi najviac klinických štúdií. Spomína sa napr. oddialená degradácia chrupavky, zvýšenie syntézy proteoglykánov, či zvýšenie viskozity synoviálnej tekutiny, alebo i zmiernenie zápalu vďaka zníženej permeabilite synoviálnej membrány.

Už v r. 2000 sa EULAR vo svojom odporúčanom postupe na liečbu osteoartrózy kolenného kĺbu veľmi otvorene a pomere pozitívne stavia k využitiu hyaluronátu, prípadne chondroprotektív. Hyaluronát sa tu popisuje ako látka, ktorá tlmí bolesť postihnutého kĺbu a zároveň ako látka, ktorá zlepšuje jeho pohyblivosť. Analgetický účinok intraartikulárne podaného hyaluronátu možno však očakávať až s odstupom mesiacov, čo ich môže do istej miery znevýhodňovať, napr. oproti kortikosteroidom. Kým kortikosteroidy len tlmia intenzitu zápalu, hyaluronát napomáha rekonštituovať fyziologické chrupavkovité tkanivo.¹⁰

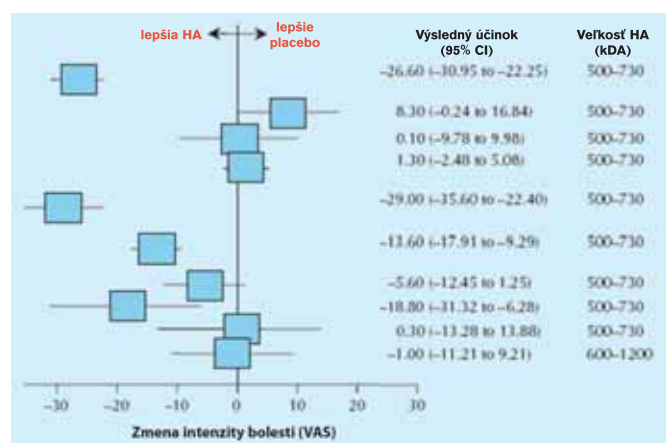
Odvtedy sa uskutočnil celý rad ďalších klinických štúdií, v ktorých sa autori zamerali najmä na presný a jasne definovateľný terapeutický účinok. O dva roky neskôr bola publikovaná práca, ktorá súborne hodnotí výsledky 24 klinických štúdií s intraartikulárne aplikovaným hyaluronátom s veľkosťou 500–730 kDa (Hyalgan). S odstupom priemerne 3–4 týždňov autori opäť popisujú významný ústup bolesti a zlepšenie pohyblivosti postihnutého kĺbu, avšak zároveň volajú po ďalších klinických štúdiách.¹¹

V nasledujúcom roku bola publikovaná ďalšia meta-analýza v časopise JAMA. K doteraz prezentovaným výsledkom sa stavia do istej miery nejednoznačne s odvolaním sa na značnú heterogenitu hodnotených štúdií. Avšak aj tu sa spomína pozitívny liečebný účinok hyaluronátu. Aj napriek spomínanej heterogenite uvedených štúdií vyššia účinnosť hyaluronátu súvisí

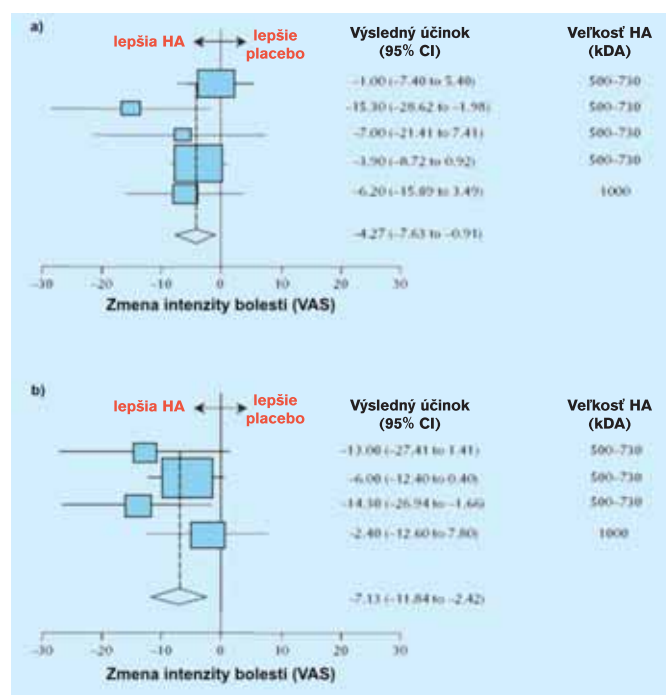


s vyššou molekulovou hmotnosťou.¹² K podobným záverom dospeli autori i ďalšej meta-analýzy, ktorí navyše hovoria o veľmi dobrej znášateľnosti s minimálnym výskytom nežiaducich účinkov.¹³

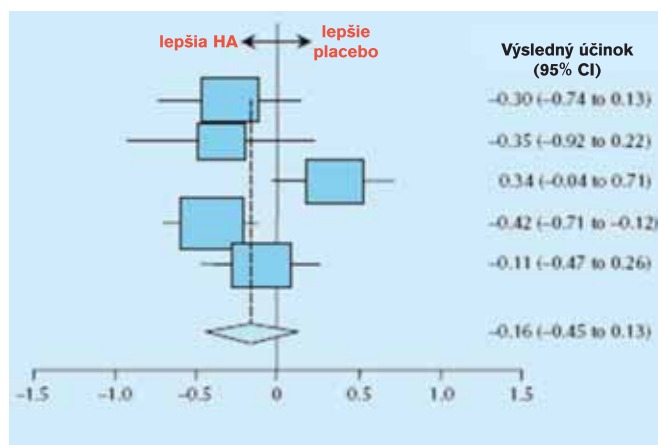
Iba pred dvoma rokmi bol publikovaný systematický prehľad klinických štúdií s hyaluronátom využívaným v reumatológii, kde autori jasne deklarujú jeho účinnosť, a to tak v zmysle analgetického účinku (obr. 1 a 2), ako aj v zmysle zlepšenia mobility kĺbu (obr. 3).¹⁴



Obr. 1 Vplyv hyaluronátu na bolestivosť kĺbov v pokoji po 2–6 týždňoch liečby ...podľa Arrich J. et al., 2005, citácia č. 14



Obr. 2 Vplyv hyaluronátu na bolestivosť kĺbov pri pohybe o 10–14 týždňov (a), resp. o 22–30 týždňov (b) ...podľa Arrich J. et al., 2005, citácia č. 14



Obr. 3 Vplyv hyaluronátu na funkčnosť kĺbu po 22–30 mesiacoch liečby (vyjadrené ako SMD) ...podľa Arrich J. et al., 2005, citácia č. 14

Podobné výsledky sa získali o rok neskôr v meta-analýze 5 klinických štúdií s 1 155 pacientmi s rádiologicky potvrdenou osteoartrózou kolenného kĺbu, keď podávanie HA oproti placebo viedlo k podstatnému zlepšeniu v Lequesneho skóre (-2,68 vs. -2,0; $p < 0,001$).¹⁵

Rany a ich hojenie

V poslednom čase sa však vynára stále viac štúdií zameraných na využitie hyaluronátu pri porušenej slizničnej integrite. Zvyčajne sa vychádza z predchádzajúceho pozorovania zvierat, keď HA výrazne uľahčoval hojenie a obmedzoval jazvenie.¹⁶

V randomizovanej klinickej štúdii s pacientmi, ktorí podstúpili chirurgický zákrok na nose, krém s obsahom HA viedol k menšiemu vytváraniu krúst a rýchlejšiemu zahojeniu ako H.E.C (účinné látky: tanninum, pectinum, balsamum peruvianum a extractum hamamelidis; vehikulom bola ovčia masť); $n = 56$. Po 6-týždňovej aplikácii bolo zlepšenie v prospech HA viditeľné samotnými pacientmi ($p = 0,0041$), ako aj lekármi ($p = 0,0023$). Pacienti okrem toho oceňovali neprítomnosť zápachu a príjemný chladivý pocit; 3 pacienti s H.E.C. museli liečbu prerušiť v dôsledku bolesti alebo pálenia v hrdle.¹⁷

Hyalurónová kyselina taktiež pomáhala epitelizácii v inej štúdii u pacientov po chirurgickom zákroku v oblasti paranasálnych dutín – zlepšenie v 3. mesiaci: 93,75 % vs. 87,5 % pri placebe; priemerná dĺžka na kompletnú reepitelizáciu: 3,4 vs. 8,3 týždňov [17]. V inej, avšak podobne designovanej štúdii sa dáva dôraz na schopnosť zabrániť vzniku synechií.¹⁸

HA aplikovaný vo forme krému výrazne urýchlil hojenie rán, popálenín či odrenín ($n = 43$). Zaujímavým zistením bola nízka tvorba fibrinových náletov a minimalizácia exudátu.¹⁹

Prínosné je aj zistenie medzinárodnej štúdie, v ktorej sa HA aplikoval pacientom podstupujúcim abdominálny chirurgický zákrok, s cieľom obmedziť vznik zrastov, výrazne účinnejší ako roztok Ringer laktátu ($n = 281$).²⁰



Stomatológia

Pri ochoreniach ďasna (zápaloch, ďasňových chobotoch, poraneniach a pod.) potreba kyseliny hyaluronovej významne vzrastá (až o 200 % v porovnaní s normálnym stavom), čo len dokazuje jej nepostrádateľnosť pri regenerácii buniek nachádzajúcich sa v ďasne.

Klinickými štúdiami sa preukázalo, že aplikácia kyseliny hyaluronovej pomáha pri obnove narušenej rovnováhy tekutín prítomných v periodontálnom tkanive, čím sa zároveň urýchľujú hojivé procesy. De facto sa tak dopĺňa endogénne tvorená kyselina hyaluronová, ktorá sa tvorí v nedostatočnom množstve. Hyaluronová kyselina pritom vôbec neoplyvuje sliznicu ústnej dutiny, a to ani prostredníctvom systémového účinku. Z terapeutického hľadiska sa tak poukazuje najmä na účinok antiinflamačný, antiedematózný, proregeneračný a hemostatický.

Gynekológia

Z vyššie uvedeného sa ukazuje výhoda podávania hyaluronátu pri atrofických či dystrofických poruchách sliznice, najmä sliznice vaginálnej. Pomáha hojeniu po pôrode, chirurgických zákrokoch či pri dystrofiách, napr. v dôsledku chemoterapie alebo nedostatku estrogénov.

U pacientok po gynekologickom zákroku na čapíku (konizácia, kryoterapia, diatermokoagulácia a pod.) z dôvodu cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie viedlo podávanie hyaluronátu vo forme plevových globúl k výrazne rýchlejšiemu zhojeniu operačnej rany.²¹

Zaujímavý je taktiež pozitívny účinok hyaluronátu v redukcii tvorených adhézií po laparoskopickom gynekologickom zákroku. Kým bezpečnosť bola porovnateľná s Ringerovým roztokom podávaným ako kontrola, výskyt a rozsah novo vzniknutých adhézií bol u žien s intraperitoneálne instilovaným roztokom hyaluronátu výrazne nižší.^{22,23}

LIEKOVÉ INTERAKCIE

Najmä vďaka vysokému stupňu bioadhezivity, sa v štúdiách spomína in vitro schopnosť hyaluronátu zvyšovať uvoľnenie gentamicínu z lokálne aplikovaných liekových foriem, pričom napr. chitosan pôsobí v tomto smere synergicky.²⁴ Aj napriek zvýšeniu biologickej dostupnosti nedosahuje výsledná koncentrácia gentamicínu terapeutické hodnoty ako pri intravenóznom či intramuskulárnom podaní.²⁵

Podobný účinok sa spomína u potkanov aj v súvislosti s vazopresinom i jeho analógom, 1-deamino-8-D-arginín vazopresinom, ktorých plazmatické koncentrácie sa zvýšili 2 a 1,6-krát v porovnaní so situáciou bez hyaluronátu, pričom sa v žiadnom prípade neovplyvnila aktivita riasinkového epitelu.²⁶

NEŽIADUCE ÚČINKY A TOXIKOLÓGIA

Napriek tomu, že sa hyaluronát považuje za veľmi bezpečnú látku, databáza Micromedex upozorňuje na možnú skríže-

nú alergickú reakciu s proteínmi, ktoré pochádzajú od vtákov, t.j. najmä na alergiu na perie a výtrusy.

V doteraz uskutočnených toxikologických štúdiách (Zdroj: Chemical Carcinogenesis Research Information System) bol hyaluronát bez mutagénnej aktivity.

V preklinických štúdiách sa nezistil žiaden škodlivý vplyv na plod (potkany a králiky) pri dávkach HA do 1,43 mg/kg, t.j. pri dávkach, ktoré zodpovedajú približne 11-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre človeka. Taktiež sa nepreukázala jeho sekrécia do materského mlieka.

Literatúra:

- Ortonne JP. Comparative study of the activity of hyaluronic acid and dextranomer in the treatment of leg ulcers of venous origin. *Ann.Dermatol.Venereol.* 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, Clodes J. [Atypical Horton's disease]. *Presse Med.* 1987; 16:1976-1977.
- Mohamadzadeh M, DeGrendele H, Arizpe H et al. Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion. *J Clin Invest* 1998; 101:97-108.
- Ortonne JP. [Comparative study of the activity of hyaluronic acid and dextranomer in the treatment of leg ulcers of venous origin]. *Ann.Dermatol.Venereol.* 2001; Suppl:13-16.
- 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.
- Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. *Cancer Lett.* 1998; 131:3-11.
- Pendleton A, Arden N, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIT). *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:936-44.
- Maheu E, Ayral X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. *Int J Clin Pract.* 2002; 56:804-13.
- Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 290:3115-21.
- Wang CT, Lin J, Chang CJ et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86-A:538-45.
- Arrich J, Piribauer F, Mad P et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005; 172:1039-43.
- Strand V, Conaghan PG, Lohmander LS et al. An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14:859-66.
- Goldstein NA, Hebda PA, Klein EC, Dohar JE. Wound management of the airway mucosa: comparison with skin in a rabbit model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998; 45:223-235.
- Xu G, Chen HX, Wen WP, Shi JB, Li Y. [Clinical evaluation of local application of Merogel after endoscopic sinus surgery]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2003; 38:95-97.
- Miller RS, Steward DL, Tami TA et al. The clinical effects of hyaluronic acid ester nasal dressing (Merogel) on intranasal wound healing after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 128:862-869.
- Voinchet V, Vasseur P, Kern J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7:353-357.
- Johns DB, Keyport GM, Hoehler F, diZerega GS. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertil.Steril.* 2001; 76:595-604.
- Boselli F, Vezzani C, Chiossi G. Terapia topica con acido ialuronico dopo trattamento elettrochirurgico della cervice uterina. *La Colposcopia in Italia Anno XVIII.* 2:25-28.
- Lundorff P, van Geldorp H, Tronstad SE et al. Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. *Hum Reprod.* 2001; 16:1982-8.
- Johns DB, Keyport GM, Hoehler F et al. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertil Steril.* 2001; 76:595-604.
- Lim ST, Martin GP, Berry DJ et al. Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan. *J Control Release* 2000; 66:281-292.
- Lim ST, Forbes B, Berry DJ et al. In vivo evaluation of novel hyaluronan/chitosan microparticulate delivery systems for the nasal delivery of gentamicin in rabbits. *Int J Pharm.* 2002; 231:73-82.
- Morimoto K, Yamaguchi H, Iwakura Y et al. Effects of viscous hyaluronate-sodium solutions on the nasal absorption of vasopressin and an analogue. *Pharm. Res* 1991; 8:471-474.



Arthrostop[®] Hyal

Natrii hyaluronas

Úvod

Osteoartróza (tiež artróza, OA) je degeneratívne ochorenie kĺbov neznámeho pôvodu. Sprievodným znakom tohto ochorenia je poškodenie alebo dokonca strata kĺbovej chrupavky, sekundárne sa objavujú zmeny i v príslušných kostných epifýzách, kĺbových väzivách alebo v kĺbovom puzdre. Všetky tieto zmeny sa v konečnom dôsledku podieľajú na zníženej pohyblivosti postihnutého kĺbu a súčasne prispievajú aj k ich bolestivosti.

Osteoartróza je najčastejším ochorením kĺbov. Vo veku do 45 rokov sú častejšie postihnutí muži, vo veku nad 55 rokov ženy (vyšší výskyt sa popisuje u Japoncov, naopak nižší, napr. v juhoafrickej černošskej populácii). Svedčí o tom i fakt, že v ordinácii praktického lekára predstavujú pacienti s artrózou až tri štvrtiny všetkých chorých s pohybovými ťažkosťami. Prevalencia ochorenia úzko koreluje so zvyšujúcim sa vekom, keď u osôb nad 70 rokov je postihnutý takmer každý. Zďaleka však nie každý pacient s pozitívnym röntgenologickým nálezom má klinické ťažkosti, a preto nevyžaduje liečbu.

Vo väčšine prípadov sa jednoznačnú príčinu osteoartrózy nepodari vystopovať. Ide teda o tzv. primárnu osteoartrózu. Naopak, ak príčinu poznáme, hovoríme o sekundárnej osteoartróze. Primárna osteoartróza sa najčastejšie spája s vekom. Úmerne starnutiu sa mení základná štruktúra chrupavkovitého tkaniva a opakovaným zaťažovaním kĺbu (najmä kĺby rúk, nôh, chrbtice, kolien (gonartróza) alebo bedra (coxartróza) môže dôjsť až k indukcii sterilne prebiehajúcej zápalovej reakcie sprevádzanej typickými Celsovými známkami zápalu. Zápalové cytokíny môžu navyše stimulovať osteoblasty, ktorých proliferácia vyvoláva vznik kostných výrastkov, známych ako osteofyty (na kĺboch ruky sa môžu objaviť aj deformácie v podobe drobných uzlíkov – Heberdenove uzly na distálnom interfalangéálnom alebo Bucharдове uzly na proximálnom interfalangéálnom sklbení). Spoľahlivo sa doteraz nevyriešila otázka možnej genetickej nadväznosti ochorenia. Sekundárna osteoartróza zvyčajne koinciduje s inými ochoreniami alebo patologickými stavmi, ako je obezita, úraz, chirurgický zákrok na kĺbe, dna, diabetes alebo vrodené kĺbové abnormality a pod.

Liečba osteoartrózy je značne rozmanitá a komplexná. Vo všeobecnosti ju možno rozdeliť na liečbu nefarmakologickú a farmakologickú. V prvom rade treba spomenúť význam obmedzenia takých telesných aktivít, ktoré viac zaťažujú chrupavkovité tkanivo. V zmysle tzv. režimových opatrení sa snažíme postihnúť kĺb odľahčiť, redukovat telesnú hmotnosť, alebo odporučiť chôdzu s oporou (palica, použitie ortéz a pod.). Zo športových aktivít sa najčastejšie odporúča jazda na bicykli alebo plávanie, ktoré pomáhajú posilňovať svalstvo a zabráňujú vzniku prípadných svalových kontraktúr. Z fyzikálnej liečby spomeňme elekt-

roliečbu, magnetoterapiu, ultrazvuk, diatermiu, laser a pod. Priaznivý účinok má nepochybne aj kúpeľná liečba. K nefarmakologickej liečbe neodmysliteľne patrí i celá paleta chirurgických zákrokov, ku ktorým sa však zvyčajne pristupuje až pri pokročilejších štádiách ochorenia (náhrady kĺbov, osteotómia, artrodézy a i.).

Z farmakologických prístupov sa najčastejšie uplatňuje paracetamol a nesteroidové antiflogistiká (NSA), ako je napr. ibuprofén alebo diklofenak. Často sa používajú tiež kortikosteroidy, chondroprotektíva; v menšej miere potom napr. kapsaicín. Chondroprotektíva (tiež SYSADOA; SYmptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis) sú látky, ako to vyplýva z názvu, ktoré pôsobia protektívne na tkanivo chrupky. Patrí k nim glukozamín, chondroitín sulfát, kyselina hyalurónová, diacerín a ASU (nezmývateľné zložky z avokáda a sójových bôbov).

Charakteristika

Hyaluronát sodný ($C_{14}H_{20}ONNaO_{11}$) je sodná soľ kyseliny hyaluronovej, teda glykozaminoglykán, ktorý sa skladá z kyseliny D-glukorónovej a N-acetyl-n-glukozamíndisacharidových jednotiek. Ide o biely alebo takmer biely veľmi hygroskopický prášok len mierne rozpustný až dobre rozpustný vo vode, avšak prakticky nerozpustný v acetóne, v etanole a v éteri.

Klinické štúdie

Hyaluronát sodný pri fyziologickom pH atrahuje na seba výraznou mierou molekuly vody. Táto jeho vlastnosť sa preto hojne využíva pri intravitreálnych zákrokoch v oblasti oftalmológie, ďalej pri drobných poraneniach sliznice v oblasti stomatológie, gynekológie alebo rinológie. Výrazné využitie však našiel u pacientov s artritickým ochorením kĺbov.

Práve v tejto indikácii môžeme literárne vyhľadávať celý rad predklinických, ale tiež klinických štúdií. Za všetky spomeňme aspoň niektoré.

Literárny prehľad štúdií, ktoré boli publikované v recenzovaných časopisoch do júna 2004, prináša zistenie, že kyselina hyaluronová exogénneho pôvodu je schopná výrazne interagovať v synovii, kĺbovej chrupke alebo subchondrálnej kosti, čo sa odráža v lepších klinických výstupoch na predklinickej aj klinickej úrovni (hodnotené na základe šírky kĺbovej štrbiny, denzity a vitality chondrocytov).¹ O liečebnom účinku hyaluronátu svedčí i pozorovanie z toho istého roku publikovanej štúdie, v ktorej intraartikulárne podanie hyaluronátu viedlo už v 1. týždni od aplikácie k výraznému zlepšeniu vo všetkých sledovaných parametroch (hodnotenie bolesti pomocou vizuálne analógovej škály (VAS), Lequesného indexu a i.).²



Ucelený prehľad publikovaných prác priniesla v minulom roku Cochrane Library. Autori tejto metaanalýzy hodnotili údaje randomizovaných klinických štúdií a relevantných prehľadových článkov sledujúcich význam viskosuplementácie v liečbe pacientov, ktorí trpia osteoartrózou, pričom každú čiastkovú štúdiu hodnotili nezávisle dvaja autori s ohľadom na kvalitu metodiky. Podmienky na zaradenie do meta-analýzy splnilo 75 štúdií (v 40 z nich sa porovnával hyaluronát verzus placebo, v 10 verzus intraartikulárne kortikosteroidy, v 6 s nesteroidovými antiflogistikami, v 3 s fyzikálnou terapiou, v 2 s telesným cvičením, v 2 s artroskopiou, v 2 s konvenčnou liečbou a v 15 štúdiách sa porovnávali vzájomne rôzne formy hyaluronátu. Súhrnnou analýzou sa zistilo, že viskosuplementácia v porovnaní s placebom prináša signifikantne lepšie klinické výsledky. S odstupom 5-13 týždňov od intraartikulárnej aplikácie bolo očividné výrazné zlepšenie bolestivosti, a síce o 28–54 % alebo funkčnosti kĺbu a to o 9–32 %. Autori poukazujú na veľmi podobnú účinnosť oproti nesteroidovým antiflogistikám a v porovnaní s intraartikulárnymi kortikosteroidmi zdôrazňujú trvalejší efekt viskosuplementácie.³

Intraartikulárna aplikácia kyseliny hyaluronovej však nepochybne predstavuje invazívny zákrok, ktorý porušuje integritu telesného povrchu. Úplne recentne sa preto hodnotila účinnosť výživového doplnku, ktorý obsahuje len výťažok z kohútich hrebeňov s vysokým obsahom kyseliny hyaluronovej (60%), a to s ohľadom na bolesť (WOMAC) a kvalitu života (SF-36) chorých s osteoartrózou kolena. Štúdie sa zúčastnilo 20 osôb vo veku nad 40 rokov, pričom polovica z nich užívala 60% HA v dávke 80 mg/deň počas 8 týždňov; zvyšných desať pacientov užívalo placebo.

Bolestivosť postihnutých kĺbov sa v oboch skupinách, t.j. aj placebovej, zmiernila. V porovnaní so stavom pred liečbou však došlo nielen k výraznému zmierneniu bolesti, ale tiež k zmierneniu stuhnutosti a k zlepšeniu pohyblivosti kĺbov. Hoci sa medzi skupinami nezistil štatisticky významný rozdiel, výraznejší účinok sa dosiahol u aktívne liečených chorých. Toto porovnanie korelovalo i s pozorovanou lepšou kvalitou života u chorých liečených kyselinou hyaluronovou.⁴

Indikácie

Bolesti kĺbov, ktoré vznikli v dôsledku zvýšenej chronickej fyzickej záťaže alebo bolesti, sprevádzajúce degeneratívne zmeny chrupavky.

Nežiaduce účinky, kontraindikácie

Prípravok sa obvyčajne veľmi dobre znáša. V súvislosti s jeho užívaním sa nespozorovali žiadne závažné nežiaduce účinky. Kontraindikácie, okrem precitlivenosti na niektorú z obsiahnutých látok, nie sú známe.

Dávkovanie a spôsob podania

Prípravok sa podáva per os v dávke 1-2 tablety denne, najlepšie po jedle a zapit primeraným množstvom tekutín. 1 tableta obsahuje 42 mg komplexu Hyal-Joint TM (60-70 % hyaluronamu sodného). Prípravok je vhodné kombinovať napr. s prípravkom ArthroStop® RAPID, ktorý sa odporúča užívať počas 2-3 mesiacov s následnou 2-mesačnou prestávkou. Práve toto obdobie je vhodné vyplniť užívaním prípravku ArthroStop® HYAL. Kúru možno počas roka podľa potreby zopakovať.

Dávkovanie možno individualizovať s ohľadom na aktuálny klinický stav pacienta, a síce nasledovne:

1 tableta denne:

Optimálna dávka pre výživu synovie, slúži predovšetkým ako určitý druh prevencie artrotického poškodenia kĺbov.

2 tablety denne:

Optimálna dávka na odstraňovanie kĺbového diskomfortu (obmedzená a bolestivá, pohyblivosť, ktorá narúša bežnú dennú činnosť).

Literatúra:

1. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13:216-224.
2. Sun SF, Hsu CW, Hwang CW et al. Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14:696-701.
3. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; CD005321.
4. Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, Schwartz H, Sheldon E. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J* 2008; 7:3.

Poznámka:

Štatút prípravku: výživový doplnok, schválený hlavným hygienikom MZ SR. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie je hrazený. Profil prípravku spracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. Jiřího Slívy, s využitím odbornej literatúry.





NOVINKY

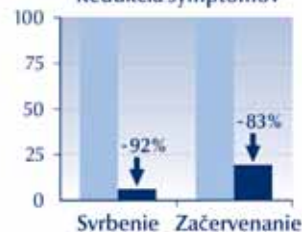


Úľava pre suchú a silno svrbiacu pokožku. I pre malé deti!

Nové Eucerin® Upokojujúce prípravky 12 % OMEGA s omega-6 masnými kyselinami a licochalcom účinne zvláčňujú suchú pokožku a okamžite miernia svrbenie. Sú ideálnou starostlivosťou pre pacientov s atopickým ekzémom i v akútnej fáze ochorenia.

- ▶ Licochalcon upokojuje podráždenie kože a redukuje jej začervenanie.
- ▶ Vysoký obsah omega-6 masných kyselín obnovuje kožnú bariéru.
- ▶ Prípravky potláčajú rast baktérie *Staphylococcus aureus* na koži.
- ▶ Špeciálne zloženie bez parfumácie a farbív nedráždi atopickú pokožku.
- ▶ Vhodné už pre dojčatá.
- ▶ Klinické štúdie potvrdili u viac ako 90 % pacientov už po 2 týždňoch výrazné obmedzenie svrbenia kože i zlepšenie celkového stavu pokožky.*

Redukcia symptómov



Eucerin®

PROGRAM MEDICÍNSKEJ STAROSTLIVOSTI O CITLIVÚ PLEŤ

EXKLÚZIVNE V LEKÁRŇACH



SúčasnÉ možnosti terapie acne vulgaris

**MUDr. Zuzana Rozehnalová, MUDr. Martina Šebková,
MUDr. Lucie Šipulová, MUDr. Naděžda Vojáčková**

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Acne vulgaris patrí medzi najčastejšie kožné ochorenia s celosvetovým výskytom u všetkých rás. Prevalencia je takmer 100 %, rozdiel je v závažnosti postihnutia. V patogeneze sa rôznym podielom uplatňuje väčší počet faktorov a tomu zodpovedajú taktiež rôzne klinické formy.

Správna liečba by sa mala zvoliť tak, aby ovplyvnila všetky patogénne mechanizmy. Sú nimi zvýšená produkcia mazu v pilosebaceóznej jednotke, ku ktorej dochádza v dôsledku androgénnej stimulácie, zvýšená folikulárna keratinizácia a alterácia diferenciácie, kolonizácia mazových folikulů.

Pri voľbe liečebnej stratégie treba vychádzať z klinického obrazu, stupňa postihnutia a jeho rozsahu. Každý pacient potrebuje individuálny prístup s ohľadom na formu a priebeh ochorenia. Úspešnosť liečby je tiež podmienená jej včasným začatím a správnou voľbou liečebného postupu. Jej účinnosť pôsobí priaznivo na ďalší psychický a fyzický vývoj pacienta.

Liečbu možno rozdeliť na lokálnu, celkovú, kombinovanú, doplnkovú a chirurgickú.

LOKÁLNA LIEČBA

Lokálna liečba je základom v terapii akné. Nevyhnutným predpokladom pred aplikáciou lokálnych liekov je podrobné poučenie o chronicke ochorenia, možnom zhoršení počas liečby, nie vždy skorom účinku, potrebe dlhodobej starostlivosti o pleť, spôsobe čistenia pleti (pravidelne pomocou dermokožmetických syndetov, mechanicky pomocou expresora, chemickým peelingom a i.).

So zameraním na patogenezu možno **akneterapeutiká** rozdeliť na **sebastatiká** (maz sú schopné tlmieť väčšinou celkovo podávané lieky – izotretinoín a hormonálne prípravky), ďalej **keratolytiká** (lieky, ktoré normalizujú keratinizáciu), **komedolytiká** (látky uvoľňujúce komedony), **baktericídne lieky** s účinkom na *Propionibacterium acnes* a **protizápalovo pôsobiace látky**. Voľba liekov závisí najmä od formy akné a charakteru pleti pacienta (tab.1).

Retinoidy sú deriváty vitamínu A (retinolu), pôsobiace keratolyticky a komedolyticky. V súčasnosti sú externom voľby takmer u všetkých foriem akné, najmä s výskytom komedonov a tiež ako dlhodobá udržiavacia terapia. Po niekoľkých dňoch aplikácie sa väčšinou objaví iritácia pokožky, tzv. hardening fenomén (erytém, deskvamácia, pálenie), ustupujúca spravidla do

1–2 týždňov. Možno tomu predísť postupným predlžovaním času expozície alebo intermitentnej aplikácie na začiatku terapie. Účinok lokálnych retinoidov sa prejaví najskôr o mesiac. U časti

pacientov tomu môže predchádzať i dočasné zhoršenie akné, tzv. rebound fenomén. Vzhľadom na fotosenzitivitu týchto prípravkov ich aplikujeme na noc. Z topických retinoidov sú k dispozícii tretinoín (Ainol sol., Locacid sol., crm., Retin-A crm.), ďalej izotretinoín (v kombinácii s erytromycínom ako izotrexín gél) a adapalen (Differine gél), ktorý sa lepšie toleruje a má navyše sebostatický a mierne protizápalový účinok. Kombinujú sa podľa formy akné hlavne s lokálnymi antibiotikami (na pôsobenie proti *Propionibacterium acnes*) a s benzoylperoxidmi (na potlačenie zápalu). Ďalej sú tiež vhodným doplnkom systémovej liečby. Pre možné podráždenie pokožky väčšinou nekombinujeme lokálne retinoidy s celkovými.

Benzoylperoxid (BP) pôsobí predovšetkým antimikrobiálne a keratolyticky. Rovnako ako retinoidy na začiatku aplikácie dráždi, má však rýchlejší nástup účinku. Indikáciou sú najmä zápalové formy akné. Môže sa kombinovať s lokálnymi antibiotikami (na obmedzenie vzniku možnej rezistencie *P. acnes*) a pri odolnejšej pleti i s lokálnymi retinoidmi, napr. adapalénom. Nevýhodou je možnosť bielenia odevu, alebo kontaktnej senzibilizácie. K dispozícii je v 3 % až 10 % koncentracii, pričom vyššiu koncentráciu používame pri prejavoch akné na hrudníku a chrbte (Aknefug-oxid gel, Akneroxid 5% gel, Eclaran gel).

Tab. 1 Prehľad terapeutík akné

	Keratolytikum	Sebastatikum	Redukcia baktérií	Inhibícia zápalu
lok. benzoylperoxid	+	-	++	-
lok. tretinoín	+++	-	-	-
lok. antibiotiká	+/-	-	++	+/-
p.o. antibiotiká	+/-	-	++	+
p.o. izotretinoín	++	+++	+++	+
p.o. hormóny	-	++	-	-



Z KLINICKEJ PRAXE

Lokálne antibiotiká pôsobia antibakteriálne a tým i protizápalovo. Neovplyvnia však primárnu tvorbu komedonov. Sú vhodnou alternatívou pre jedincov s citlivejšou pleťou a zápalovými papulopustulóznymi formami akné. Po troch mesiacoch aplikácie je pravdepodobný vznik bakteriálnej rezistencie, ktorému sa dá zabrániť vhodnými kombináciami celkových a lokálnych liekov. Kritériom na výmenu antibiotika je potom stagnujúci alebo zhoršujúci sa lokálny nález. Lokálne antibiotiká väčšinou aplikujeme dvakrát denne. Najčastejšie obsahujú erytromycín (Akne-mycin sol., ung., Eryfluid sol., Zineryt lot.) alebo klindamycín (Dalacin T sol.).

Kyselina azelainová má antibakteriálny, ale i keratolytický a protizápalový účinok, najmä pri dlhšej aplikácii. Dobré sa toleruje aj v letnom období a tiež u osôb s citlivejšou pleťou. Inhibuje tvorbu komedonov, papulopustúl i menších nodulocystických lézií. Možno ich kombinovať s väčšinou terapeutík akné. Kompetitívna inhibícia enzýmu tyrozinázy je schopná redukovať hyperpigmentáciu, preto sa často používa pri acné excoriata. Pri 20% koncentrácii sa používa 1 až 2 x denne (Skinoren crm., Aknoren crm.).

Ďalšími externami v lokálnej liečbe akné sú ichtyol, najmä jeho biely variant, s protizápalovým a mierne antibakteriálnym účinkom, ktorý je často používaným externom i pri citlivej pokožke ekzematikov. Tiež sú k dispozícii menej často používané prípravky s obsahom klotrimazolu (Aknecolor crmpst.) alebo hexachlorofénu vo forme krycích krémov.

DOPLNKOVÁ A CHIRURGICKÁ TERAPIA AKNÉ

Doplnkové metódy

Doplňujúce liečebné metódy slúžia na použitie ku kombinovanej liečebnej terapii s liečbou lokálnou alebo celkovou. Sú indikované pre určité typy akné s prihliadnutím na individuálny stav, toleranciu a odpoveď na liečbu.

Fototerapia

Fototerapia UV žiarením vychádza z empiricky zisťovaných priaznivých účinkov prirodzenej fototerapie. Dnes sú odborníci v porovnaní s predchádzajúcim obdobím v indikovaní akné k fototerapii podstatne zdržanlivejší, a to v súvislosti s javmi, ako je fotoaging (starnutie pokožky v dôsledku UV žiarenia) a fotoimunosupresia. Preto treba vždy zvážiť pomer rizika a užitočnosti. Výskum v oblasti fotoimunológie a etiopatogenézy akné priniesol cielečné poznatky, aké spektrum UV žiarenia a ktorý typ akné sú pri prípadnej indikácii vhodné. Fotochemoterapia **PUVA** (psoralén + UVA) sa ukázala ako neúčinná a navyše s nežiaducimi účinkami, širokospektrálne UVB žiarenie je komedogénne. O účinku úzkospektrálneho 311 nm UVB nie sú síce k dispozícii údaje z klinických štúdií, ak sa však ako indikácia uvádza, tak skôr pre hlbšie zápalové formy. Preukázateľný účinok vykazuje UVA spektrum, ktorého indikáciou sú mierne formy akné. Na UVA fototerapiu nie sú vhodné solárne trubice, ale len štandardné UVA trubice na fototerapiu. Nie je tiež vhodné odporúčať pacientom na liečbu akné návštevu solárií.

V poslednom čase sa pozornosť obracia k bezpečnejšiemu viditeľnému spektru, ktoré priamo súvisí s UVA oblasťou – k modrému spektru s vlnovou dĺžkou 415 nm. Mnohé štúdie preukázali veľmi dobrý účinok, najmä pri zápalových formách akné. Pri zápalových formách (komedonických) nemá podstatnejší význam.

Infračervené svetlo (Solux a pod.) sa tradične používa na urýchlenie zápalu a hojenia.

Indikácia fototerapie pri liečbe akné:

- konvenčná lokálna terapia s malým alebo žiadnym účinkom,
- rozsiahlejšie postihnutie hrudníka a chrbta (tvár neožarujeme),
- predchádzajúca helioterapia alebo fototerapia s dobrým klinickým účinkom,
- ak nie sú kontraindikácie pri fototerapii (fotodermatózy, fototyp I, II, kožná onkologická anamnéza, fototoxické alebo fotoalergické medikácie atď.).

Liečbu indikuje a kontroluje dermatovenerológ erudovaný v problematike liečby akné a fotodermatológie.

Biolampy

Biolampy využívajú polarizované viditeľné svetlo (s rôznou vlnovou dĺžkou od 430 nm do 2 800 nm). Používajú sa na podporu hojenia a zahojenie menej rozsiahlych prejavov akné. Sú vhodné skôr na domáce ošetrovanie. Nemajú preukázateľný účinok.

Kryoterapia

Kryoterapia je indikovaná pri všetkých typoch zápalového akné. Nevýhodou kryoterapie je možnosť pigmentácie a jazvenia, preto je kontraindikovaná u ľudí s tmavou farbou pleti.

Peeling α -hydroxykyselinami

Chemický peeling je metóda, pri ktorej aplikujeme na určitú časť pokožky jednu alebo viac chemických látok za účelom deštrukcie, oddelenia a zmeny štruktúry epidermis a dermis s následnou regeneráciou a náhradou novým tkanivom. Klasicky sa podľa hĺbky účinku delí na povrchový, stredný a hlboký.

Najčastejšie sa na chemický peeling používajú α -hydroxykyseliny (AHA), predovšetkým kyselina glykolová (Glyco 30, Glyco 70), kyselina mliečna a kyselina trichlóroctová. Pred aplikáciou samotnej kyseliny je vhodná domáca príprava krémov s nižšou koncentráciou AHA (Glyco A crm.) počas troch týždňov na povolenie spojov epidermálnych buniek.

Táto metóda je vhodnou dopĺňujúcou liečbou pre všetky formy akné. Viac skúseností je predovšetkým s nižšími koncentraciami kyselín, po ktorých vzniká bezprostredne erytém, ktorý odoznie zväčša do troch dní. Opakovanie v dvojtýždenných i dlhších intervaloch má dobré výsledky u pacientov, ktorí trpia komedonálnym i papulopustulóznym akné, ale i povrchovými jazvami. Výhodou je tiež vysoký hydratačný účinok týchto ovocných kyselín.

Liečba RTG žiarením

Ide o historickú metódu, ktorej pôsobenie spočívalo v znižovaní veľkosti sebaceózných žliaz. Účinok je len krátkodobý.



Vzhľadom na riziko vzniku malígneho ochorenia sa od tejto metódy ustúpilo.

Psychoterapia

Psychoterapia patrí nesporne k ďalším doplnujúcim liečebným metódam. Klinické skúsenosti a niektoré štúdie ukázali, že stres akné zhoršuje. Závažné akné môže byť stresovou situáciou pre pacienta, čo má spätné za následok ďalšie zhoršenie choroby. Indikáciou na psychoterapiu je najmä acné excoriata.

Chirurgické metódy

Incízia a drenáž pustuly a odborná extrakcia komedonov môžu zlepšiť akné pacientov v rannom štádiu ochorenia. Aplikácia triamcinolonacetónidu 2,5 až 5,0 mg/ml do aknózne cysty vedie väčšinou ku kompletnej resorpcii lézie. Nastriekajú sa len zapálené uzly, nie však cysty naplnené rohovinou. Excíziou sa odstraňujú perzistujúce aknózne cysty. Puzdro cysty treba vybrať celé, aby nedošlo k recidíve. Na korekciu jaziev možno použiť injekciu kyseliny hyalurónovej. Táto metóda je vhodná tam, kde sa nachádzajú jemné, izolované jazvy.

Dermabráziou sa dá dosiahnuť „vybrúsenie“ povrchových partií pokožky vysokoobrátkovou frérou pri hlbokých formách s mutilujúcim jazvením. Možno odstrániť i cysty a infikované lézie. Najčastejšou komplikáciou dermabrázie je sklon k tvorbe milií, hypopigmentácii alebo hyperpigmentácii. V súčasnej dobe po zavedení lasera do terapie, sa už nerobí.

Použitie laserov v liečbe akné

Možnosti liečby akné laserom môžeme rozdeliť do dvoch skupín. Lasery sa jednak používajú na liečbu a ošetrovanie aktívnych foriem akné a tiež na liečbu výsledných stavov po akné.

Nízkovýkonné lasery (soft lasery) biostimulačné

Laserová terapia priaznivo ovplyvňuje mikrocirkuláciu, tvorbu obranných, protizápalových látok a má vplyv i na prevenciu vzniku atrofických jaziev po akné. Ožarovanie nízkovýkonným laserom sa v liečbe akné uskutočňuje väčšinou formou plošnej liečebnej aplikácie (scannerom). Uplatňuje sa v liečbe aktívnych foriem akné. Laser možno kombinovať s lokálnymi dermatológikami podľa aktuálneho stavu pokožky.

Diódové lasery a pulzové zdroje svetla

V poslednom čase je využitie laserov tohto typu veľmi obľúbenou novou metódou na liečbu aktívnych foriem akné. Tieto lasery pôsobia predovšetkým antibakteriálne, majú vplyv na množstvo a proliferáciu zápalových lézií. Citlivosť je individuálna a ošetrovanie je väčšinou nebolestivé.

Brúsne lasery

Brúsne lasery sa používajú bežne a dlhodobo na výbrus jaziev po akné v oblasti tváre. V oblasti krku, dekoltu a chrbta výbrus nie je vhodný vzhľadom na možnosti sekundárneho jazvenia. Výbrus jaziev je ošetrovanie, pri ktorom je potrebná anestézia (lokálna alebo celková, podľa rozsahu a hĺbky výkonu) a predoperačná príprava pacienta. Najčastejšími technológiami sú erbium YAG laser a ultrapulzný CO₂ laser. Pri výkone sa postupne odparujú vrstvy pokožky a vyrovnávajú sa nerovnosti a stopy

po jazvách. Hojenie je individuálne – od 3 týždňov do 3 mesiacov, podľa typu výkonu a použitej technológie. Možno urýchliť hojenie pomocou plošnej aplikácie nízkovýkonného biostimulačného lasera. Po výbrusoch je potrebná maximálna fotoprotekcia počas 3-6 mesiacov po zahojení.

Cievne lasery

Cievne lasery sú ďalšou možnosťou liečby keloidných jaziev, teda i keloidov, ktoré vznikli po akné. Princípom je využitie selektívnej fotodermatózy na korekciu vaskularity keloidných jaziev. Dochádza k postupnému odstráneniu cievnych štruktúr v jazve a jej atrofizácii. Ošetrovanie je bolestivé a vykonáva sa pri lokálnom znecitlivení. Pri hypertrofických jazvách je výsledok trvalý, pri keloidoch môže dôjsť k recidívam počas jedného roka po aplikácii.

QS-lasery

QS-lasery sa používajú na odstránenie nežiaducich pigmentácií. Ošetrovanie je väčšinou jednorazové. Vhodná je predpríprava bieliacimi prípravkami (kyselina salicylová, kyselina kojová, kyselina glykolová a i.). Ošetrovanie sa vykonáva pri lokálnom znecitlivení.

CELKOVÁ TERAPIA

Pri indikácii celkovej terapie treba zvážiť typ a závažnosť klinického nálezu i možnosť relapsov po vynechaní liečby.

Antibiotiká

Celková antibiotická terapia je indikovaná pri stredne ťažkých a ťažkých zápalových formách akné, pri prejavoch na hrudníku a chrbte a pri zlyhaní lokálnej terapie. Pôsobí antibakteriálne a protizápalovo, potlačením rastu. *Propionibacterium acnes* znižuje obsah mastných kyselín v mazi. Antibiotiká sa podávajú perorálne rôzne dlho, zvyčajne 3–6 mesiacov. Vzhľadom na možný rozvoj bakteriálnej rezistencie nekombinujeme systémové antibiotiká s lokálnymi. Najčastejšie používaným antibiotikom u nás je tetracyklínový derivát doxycyklín.

Liečbu doxycyklínom začíname zvyčajne dávkou 100 mg 2x denne, potom znižujeme na 100 mg 1x denne. Vzhľadom na fotosenzitivitu nepodávame počas leta, pre možné poškodenie zubov a spomalenie rastu kostí je kontraindikovaný pre deti do 8 rokov a pre tehotné a dojčiacie ženy. Vylučujúcim kritériom sú i poruchy pečene a konzumácia alkoholu. Tetracyklíny sa užívajú počas jedla alebo po jedle a nemajú sa podávať súčasne s mliekom, mliečnymi výrobkami a liekmi, ktoré obsahujú horčík a ióny železa (antacidy). Z antibiotík sa ďalej používa azitromycín v pulzovej terapii (častejšie sa používa pri rozacee), erytromycín, klindamycín a minocyklín v dávke 50 až 100 mg 2x denne, kde sa udávajú vyššie antimikrobiálne účinky a menšia rezistencia *P. acnes*. Na zníženie rizika vzniku rezistentných baktérií sa odporúča kombinácia s lokálnym benzoylperoxidom, keď po skončení celkovej liečby môžeme antibiotikum nahradiť lokálnym retinoidom.

Hormonálna liečba

Pôsobenie hormónov spočíva v potlačení androgénov, ktoré stimulujú tvorbu mazu v pilosebaceóznej jednotke.



Tab. Moderné postupy liečby akné

	Acne comedonica	Lahká Acne papulopustulóza	Acne papulopustulóza	Stredná Acne nodularis	Ťažká Acne nodularis
Základná liečba	Retinoid lokálne	Retinoid lokálne + ATB lokálne	ATB p.o. + retinoid lokálne, príp. BP	ATB p.o. + retinoid lokálne, príp. BP	Retinoid p.o.
Alternatívna	Kyselina azelainová lokálne	iné ATB p.o.+ATB lokálne, príp. BP	Retinoid p.o. + retinoid lokálne + BP	ATB p.o., iné ATB p.o. + retinoid lokálne + BP lokálne /ATB	+ retinoid lokálne + BP
Pre ženy			Hormonálne liečba + retinoid lokálne, príp. ATB lokálne/BP	iná hormonálna liečba + retinoid, príp. ATB lokálne/BP	Iná hormonálna liečba + ATB p.o. + retinoid lokálne

Glukokortikoidy podávame len vo veľmi závažných prípadoch acne fulminans na potlačenie nadmernej imunologickej reakcie proti *Propionibacterium acnes*. Podávajú sa krátkodobo, pričom dávky sa znižujú, a v kombinácii s perorálnym izotretinoínom. Antiandrogény blokujú premenu testosterónu na aktívny dihydrotestosterón. K antiandrogénym látkam patrí perorálna hormonálna antikoncepcia a blokátory androgénnych receptorov, ako je cyproteronacetát, spironolaktón a flutamid. Najčastejšie sa u žien vo fertilnom veku používa cyproteronacetát v kombinácii s estrogénom v kontraceptívnom preparáte obsahujúcom 2 mg cyproteronacetátu a 0,0035 mg ethinylestradiolu (Diane-35), s dobrým účinkom na seboreu a miernejšími prejavmi hirsutizmu. Ďalej je hormonálna liečba vhodným „povinným doplnkom“ celkovej liečby retinoidmi. U žien s akné, ktoré chcú antikoncepčnú ochranu, je hormonálna antikoncepcia liekom prvej voľby. V prípadoch ťažších prejavov hyperandrogenizmu možno podľa odporúčania endokrinológa pridať i samotný cyproteronacetát. Trifázické kontraceptíva s obsahom norgestimátu alebo gestodénu indikujeme v ľahších prípadoch akné. Nástup účinku antiandrogénov môžeme očakávať o 2–3 mesiace liečby, úplný účinok sa dosahuje približne po 7 mesiacoch užívania.

Spironolaktón sa skôr výnimočne používa u žien s ťažkými prejavmi akné, hirsutizmu a seborey, samotný alebo v kombinácii s dennou dávkou 50–100 mg/deň. Flutamid, nesteroidový blokátor androgénových receptorov, sa používa u žien s akné a hirsutizmom v dávkach 250–500 mg/deň.

Drospirenon je nový antiandrogén s menšími nežiaducimi účinkami.

Endokrinologické vyšetrenie indikujeme pri nepravidelnej menštruácii, ťažších prejavoch hirsutizmu, anamnéze diabetu a obezite.

Retinoidy

Retinoidy sú lieky odvodené z vitamínu A. Najúčinnnejším liekom je izotretinoín (13-cis-retinová kyselina), najmä pri závažných formách akné, ťažkom nodulárnom akné, pri jazvení, zlyhaní predchádzajúcej celkovej liečby, pri psychologicky podmienenom akné alebo častých relapsoch. Veľmi významne potláča sekréciu mazu, pôsobí komedolyticky a tým znižuje počet *P. acnes*. Pred začiatkom terapie a v jej priebehu po 4 a 8 týždňoch kontrolu-

jeme pečenné testy a lipidogram (najmä triacylglyceroly), v prípade normálnych hodnôt kontrolu o 12 týždňov nemusíme vykonať. Vzhľadom na teratogenitu je potrebná hormonálna antikoncepcia počas celej liečby a ešte 2 mesiace po jej ukončení a negatívny tehotenský test pred začatím liečby. Súčasné podávanie tetracyklínových antibiotík je pre riziko pseudotumoru mozgu kontraindikované. Bežným nežiaducim účinkom je zvýšená suchosť pokožky a slizníc, menej častá bolesť hlavy. K vzácnym nežiaducim účinkom patrí benígna intrakraniálna hypertenzia, ktorá sa prejavuje neustávajúcou bolesťou hlavy, v takom prípade treba liečbu ukončiť.

Počiatková dávka je 0,5 mg/kg podávaná s jedlom, rozdeľná do dvoch denných dávok, podľa účinku možno dávku znížiť i zvýšiť až na 1–2 mg/kg denne. Zvyčajná doba liečby je 4 mesiace, v závislosti od veľkosti dávky a podľa klinického nálezu môžeme liečbu ukončiť skôr, alebo ju predĺžiť, zvyčajne na 6 mesiacov. Na zabránenie relapsu sa odporúča dosiahnuť celkovú kumulatívnu dávku 120 mg/kg.

Novinkou je vo svete k dispozícii aj mikronizovaná lieková forma izotretinoínu, keď dávka 0,4 mg/kg denne je porovnateľne účinná ako dávka izotretinoínu 1 mg/kg denne.

Iné lieky

Ďalšou možnosťou antibakteriálnej liečby je trimetoprim + sulfametoxazol. Ibuprofén so svojím protizápalovým účinkom možno podávať súčasne s tetracyklínovými antibiotikami. Zinok je stopový prvok s protizápalovým účinkom, ktorý sa používa celkovo i lokálne aj pri mnohých iných formách dermatitíd. Transfer faktor a vakcíny (Imunor) sa používajú u pacientov s akné s deficitom T-bunkovej imunity. Levamizol sa pre nebezpečenstvo agranulocytózy používa len pri najťažších formách akné na ovplyvnenie imunitného systému.

Literatúra:

Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia. Bratislava : Osveťa 2001: 861–889.

Finsterle V. Adapalen – farmakologická monografie lokálneho retinoidu novej generácie. Trendy v medicíne 2002; (3): 9–11.

K fi emenová S. Současný pohled na terapii acne vulgaris. Causa Subita 2003; 5:18 5–188.

Rulcová J, Vaněčková J. Léčba acne vulgaris. Praha: Maxdorf, 2001.

Rulcová J. Akné- terapeutické možnosti. Trendy v medicíne 2001; (2, Reprint):1–8



Acnex[®]

výživový doplnok

Úvod

Acne vulgaris je zápalové postihnutie kožných mazových žliaz a vlasových folikul. Má chronickú povahu, jeho etiológia je multifaktorálna s výrazným podielom genetickej predispozície. V patogenéze majú zásadnú úlohu seboreou stimulované androgény, senzitiva receptorov mazových žliaz a ďalšie faktory. V ústí folikul dochádza k hyperkeratóze, ktorá má za následok retenciu mazu a vznik **komedonov**, v ktorom sa množia saprofytické anaeróbne baktérie *Propionibacterium acnes*. Tieto baktérie produkujú lipázy, ktoré štiepia triglyceridy obsiahnuté v mazi na mastné kyseliny, ktoré v dermis spúšťajú **zápalový proces**. Baktérie podporujú chronickosť zápalu, na základe čoho sa môže rozvinúť **porucha bunkovej imunity**. Akné sa prvý raz objavuje najčastejšie na začiatku puberty, u dievčat skôr ako u chlapcov. Existuje veľa typov klinického obrazu, napr. acne comedonica, papulopustulóza, abscedens, jednotlivé typy možno rozdeliť na rôzne varianty, napr. acne androgenica s virilizujúcimi príznakmi, alebo závažné acne fulminans s horúčkou a artralgiami, alebo acne excoriata s kožnými eróziami zo škrabania.

Liečbu akné treba začať (v záujme prevencie vzniku závažných foriem a jaziev) čo najskôr. Pacient by mal dodržiavať režimové opatrenia (vrátane neodráždajúcej stravy a dostatočného odpočinku) a čistiť si pravidelne pleť. Správna liečba by sa mala zvoliť tak, aby ovplyvnila všetky patogénne mechanizmy (zvýšenú produkciu mazu na podklade androgénnej stimulácie, zvýšenú folikulárnu keratinizáciu, kolonizáciu folikul baktériami, zápalovú reakciu). Treba zvoliť individuálny prístup podľa formy ochorenia, liečbu začať čo najskôr a nezanedbať psychickú zložku, ktorá zohráva počas akné významnú úlohu.

V terapii akné zohrávajú dôležitú úlohu postupy lokálne i celkové. Z patogenetického hľadiska rozoznávame medzi **lokálnymi liekmi** napr. keratolytiká (normalizujúce keratinizáciu), komedolytiká (uvoľňujúce komedony), antibiotiká s účinkom na *Propionibacterium acnes* a protizápalové lieky. Niektoré lieky majú niekoľko účinkov súčasne (napr. benzoylperoxid pôsobí antimikróbne, keratolyticky). Pri ťažších formách akné a u dospelých žien sa používa **celková terapia**. Do tejto skupiny patria antibiotiká (napr. doxycyklín), hormonálna liečba (napr. cyproteronacetát pôsobí antiandrogénne, izotretinoín tlmí sebastázu, pôsobí i na ďalšie faktory). Pri rezistentných formách akné sa používa imunoterapia.

Pacientov treba upozorniť na potrebu používať špeciálnu **kozmetiku pre pokožku s akné**. Liečbu s akné významne dopĺňajú niektoré prípravky (nielen špeciálna kozmetika, ale i preparáty na celkovú aplikáciu) s obsahom vhodne zvolených rastlinných extraktov.

Charakteristika

Acnex tabletky je prípravok, ktorý pôsobí na organizmus celkovo. Jeho súčasťou je **extrakt z tekvicových semien** s obsa-

hom fytohormónov. Účinkuje na hormonálnej úrovni, ale neovplyvňuje hladinu vlastných hormónov pacienta. Pôsobí na princípe kompetitívnej inhibície – nahradzuje na receptore 5 -reduktázu (enzým dôležitý pre tvorbu aktívneho metabolitu dihydrotestosterónu pri konverzii testosterónu; dihydrotestosterón zvyšuje seboreu. Blokovanie 5 α -reduktázy môže významne zmierniť prejavy akné, alebo pomôcť ich odstrániť. Tabletky ďalej obsahujú sušené **kolostrum**, ktoré posilňuje celkovú imunitu (obsahuje 45 % imunoglobulínu G). Acnex tabletky obsahujú zmes živých **acidofilných kultúr**, ktoré odstraňujú kvasné a hnilobné procesy v hrubom čreve a ako probiotikum posilňujú imunitu a prispievajú tak k ničeniu patogénnych baktérií aj v pokožke. Tabletky obsahujú tiež vitamínový komplex – **provitámín A** (β -karotén), **vitamín B₅** (calcium pantothenicum), **vitamín B₆** (pyridoxín) – vitamíny, ktoré sa zúčastňujú na metabolických procesoch v pokožke, zvyšujú obranyschopnosť organizmu a blahodarne pôsobia na stav pleti.

Použitie

Acnex tabletky: prípravok (výživový doplnok) určený na prevenciu a podporu liečby akné.

Dávkovanie a spôsob použitia

Acnex tabletky: prvý týždeň sa užívajú 2 tabletky denne (ráno a večer), nasledujúce dni 1 tabletku denne (najlepšie večer). Terapia prípravkom Acnex tabletky je dlhodobá, prvé priaznivé účinky možno pozorovať po 3 až 4 týždňoch užívania. Odporúča sa po 2 až 3 mesiacoch podávanie tablet prerušit a pokračovať v aplikácii po jednodomejšej prestávke.

Literatúra:

Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005;14:143–152.
 Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol* 2004; 22: 419–428.
 Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol* 2004; 22: 439–444.

Poznámka: Štatút prípravku: Acnex tabletky: výživový doplnok schválený hl. hyg. MZ SR. Úhrada z prostriedkov verejného zdravotného poistenia: nie sú hrazené.





Diagnóza a liečba porúch správania u starších chorých

Prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

Geriatrická klinika 1. LF UK, Praha, Subkatedra gerontologie a geriatrickej IPVZ, Praha

Všetkým týmito zmenám sa starší ľudia musia prispôbovať. Avšak zhoršené adaptačné schopnosti, či nadmerná záťaž sa môže prejavovať zmenami v správaní. Ako poruchu v správaní označujeme všetky zmeny v prejave, myslení a konaní choreho, ktoré sú čudné, nezvyčajné, ohrozujú choreho alebo ostatné osoby, sú znepokojujúce pre okolie, alebo sú opakovane neprimerané danej situácii a spoločensky nevhodné. Takouto poruchou trpí asi 10 % osôb nad 65 rokov.

Kľúčovú úlohu v rozpoznaní a liečbe porúch správania starších chorých zohráva praktický lekár. Žiaľ, práve v primárnej starostlivosti sa stretávame s najväčšími problémami a diagnostickými rozpakmi. Opakovane sa zdôrazňovali nedostatky v diagnostike depresívnych a úzkostných porúch alebo demencií v primárnej starostlivosti, pre ktoré sú poruchy správania typické. Nerozpoznané často zostávajú aj depresie a delíriové stavy u seniorov, ktorí sú hospitalizovaní pre akútne somatické ochorenie. Nerozpoznané a neliečené poruchy správania môžu ohrozovať samotného choreho i osoby v jeho okolí. Z pohľadu pacienta sa zhoršujú citové väzby s blízkymi osobami a priateľmi, chorý sa ťažko zaraďuje do komunity a dostáva sa až do sociálnej izolácie. V závažných prípadoch, napríklad pri poruchách správania u demenčných pacientov, pacient potrebuje stály dohľad, či ústavnú liečbu; u opatrovateľov hrozí syndróm vyhorenia. Celkovo sa pri neliečených poruchách zhoršuje kvalita života pacienta i najbližšej rodiny. Okrem toho hrozí aj zanedbanie zdravotných problémov a rozvinutie zdravotných komplikácií, zvýšené riziko úrazov, non-kompliancia a ohrozenie nežiaducimi účinkami liečby. Významné sú aj eticko-právne aspekty, najmä pri odmietaní liečby (nedobrovoľná hospitalizácia, absencia informovaného súhlasu s liečbou) alebo pri indikácii fyzických či farmakologických obmedzujúcich prostriedkov.

ZVYČAJNÉ PRÍČINY A PREJAVY PORÚCH SPRÁVANIA V STAROBE

Vlastné starnutie samo o sebe nevedie ku klinicky závažným ochoreniam. So zvyšujúcim sa vekom dochádza k fyziologickým zmenám v CNS, ktoré facilitujú rozvoj behaviorálnych porúch. Ide o úbytok neurónov, pokles neuronálneho metabolizmu, na-

Starnutie prináša postupný pokles telesných i duševných funkcií, ktoré spolu s ochorením obmedzujú staršieho človeka a zhoršujú jeho celkovú výkonnosť. Odchod do dôchodku, úmrtie blízkych priateľov alebo partnera mení spoločenské postavenie a dlhoročné spoločenské vzťahy staršieho človeka. Zmyslové a gnostické poruchy zhoršujú schopnosť staršieho človeka presne vnímať realitu a komunikovať s okolím.

rušenie inhibičných a exitačných neuromediátorov. Zníženie citlivosti cholinergných receptorov a znížená aktivita acetylcholínterferázy zvyšujú riziko nežiaducich účinkov anticholinergne pôsobiace psychofarmák a ďalších liekov s anticholinergnou aktivitou. Klesajúca senzitivita centrálnych adrenoceptorov a zvýšená aktivita monoaminoxidázy spôsobujú pokles noradrenalínu na synapsiách a zvyšujú náchylnosť seniorov k depresívnym poruchám. Úbytok dopamínových D₂-receptorov v striate zvyšuje citlivosť k antidopamínergne pôsobiacim liečivám.

Výskyt závažnejších behaviorálnych porúch úzko súvisí s psychiatrickým ochorením v starobe (tab. 1). Výskyt psychiatrických ochorení narastá najmä pri organickom postihnutí CNS (neurodegeneratívna demencia, Parkinsonova choroba, cerebrovaskulárne ochorenie). Najčastejšími psychiatrickými diagnózami sú depresívne poruchy a demencia, ktorých prevalencia v populácii nad 65 rokov dosahuje 5–10 %. Psychotické poruchy sú v starobe vzácne a postihujú 1–3 % starších osôb. Spektrum porúch v akútnej nemocničnej starostlivosti je odlišné. Najčastejšou neuropsychiatrickou poruchou hospitalizovaných seniorov je delírium (často na podklade už predtým prítomnej kognitívnej poruchy alebo demencie), vysoký je aj výskyt depresie, často neúplne prejavenej (subsyndromálna depresia, ktorá nespĺňa kritériá veľkej depresívnej epizódy). Poruchy správania sú sprievodnými symptómami mnohých neurologických ochorení (stavy po CMP, poúrazové stavy, vnútrolebečné expanzívne procesy a infekcie, epilepsia). Stretávame sa s nimi pri ďalších somatických poruchách (napr. pri chronickej bolesti, endokrinopatii a pod.). Poruchy správania sú typické pre poruchy osobnosti (emočne nestabilná, impulzívna alebo paranoidná osobnosť). Často sa tieto známky zvyšujú práve v staršom veku. Významnú úlohu hrajú aj farmaká s deliřogénnym alebo depresogénnym potenciálom, pátrame po zneužívaní návykových látok, vrátane alkoholu a liekov, keď ich vynechanie vyvolá závažné poruchy správania, ako súčasť abstinenčných príznakov. S poruchami správania sa stretávame aj u osôb po traumatizujúcich situáciách a zmene prostredia (povodne, ovdovenie, nedobrovoľné presťahovanie, pobyt v nemocnici, nehody s členmi rodiny alebo opatrovateľmi, podnetová deprivácia alebo telesné obmedzenie).

rušenie inhibičných a exitačných neuromediátorov. Zníženie citlivosti cholinergných receptorov a znížená aktivita acetylcholínterferázy zvyšujú riziko nežiaducich účinkov anticholinergne pôsobiace psychofarmák a ďalších liekov s anticholinergnou aktivitou. Klesajúca senzitivita centrálnych adrenoceptorov a zvýšená aktivita monoaminoxidázy spôsobujú pokles noradrenalínu na synapsiách a zvyšujú náchylnosť seniorov k depresívnym poruchám. Úbytok dopamínových D₂-receptorov v striate zvyšuje citlivosť k antidopamínergne pôsobiacim liečivám.



Tab. 1 Odhadovaná prevalencia psychiatrických diagnóz v staršej populácii

Psychiatrická patológia	Ambulantná starostlivosť doma žijúce staršie osoby	Ústavná starostlivosť (LDN), akútna nemocničná starostlivosť
Demencia	7–10 %	30–65 % v úst. starostl.
Depresia	5 %	20–30 %
Delírium	1–2 %	až 30 % akútne odd., až 40 % akút. pooper. odd.
Psychóza	1–3 %	10 % v ústavnej starostl. (LDN)
Úzkosť	3–5 %	10 %

Poruchu správania zvyčajne klasifikujeme podľa prítomnosti najnápadnejších prejavov a príznakov. Podľa nich môžeme rozlišovať:

- **agresívne správanie**, keď pacient ohrozuje alebo fyzicky napadá iné osoby (bitie, strkanie, hryzenie, škrabanie), vyhráža sa im, nadáva a inak slovne napadá, niekedy môže mať toto správanie aj sexuálne ladenie (vynucuje si pohlavný styk), alebo je agresívny voči sebe;
- **nepokojné agitované správanie**, keď je chorobne úzkostlivý, vystrašený alebo dezorientovaný, nespoznáva známe miesta ani osoby, je fyzicky nepokojný, uteká, prechádza sa alebo blúdi po byte, vykonáva zdanlivo neúčelné pohyby alebo činnosti, má poruchu spánkového rytmu;
- **špecifické psychiatrické príznaky psychotické**, ako sú halucinácie (počuje alebo vidí neexistujúce hlasy, osoby alebo predmety), bludy (nepravdivé presvedčenie o okrádaní, ubližovaní, sledovaní, správaní, schovávaní vecí, nevere a pod.), alebo depresívne (smútok, plačlivosť, strata radosti, záujmu, energie, pocit bezcennosti, beznádeje, viny, myšlienky na samovraždu), poruchy spánkového rytmu (opakované prebúdanie sa a aktivita v noci, pospávanie cez deň, nerozlišuje rytmus noci a dňa, úzkosť a strach);
- **spoločensky nevhodné** a situácii neprimerané správanie sa môže týkať rôznych oblastí – pacient napríklad je nevhodné predmety, zhromažďuje veci, schováva lebo ničí veci, vykonáva potrebu na nevhodnom mieste, manipuluje s výkalmi, odhaľuje sa a nevhodne sa sexuálne správa na verejnosti, odmieta starostlivosť, nedodržiava hygienu.

Najzávažnejšie poruchy správania predstavujú psychotické symptómy, ktoré môžu sprevádzať akútny atak schizofrénie, manický syndróm, depresiu s psychotickými prejavmi a agitovanosťou, delírium, ťažkú demenciu, organickú (somatogénnu) alebo toxickú psychózu vyvolanú návykovými látkami alebo liekmi.

K psychotickým symptómom patria:

- ▶ psychomotorický nepokoj, agitovanosť,
- ▶ inhibícia, katatónia, stupor, mutizmus,
- ▶ patická nálada (manická, melancholická, úzkostná, extatická, bludná), labilita afektov,
- ▶ halucinácie, iné poruchy vnímania,
- ▶ bludy, nesúvislé myslenie, autizmus,
- ▶ poruchy kognitívnych funkcií a orientácie,
- ▶ hrubá kvalitatívna porucha osobnosti, nekritickosť.

VYŠETRENIE PACIENTA S PORUCHOU SPRÁVANIA

Hlavným cieľom vyšetrenia je diagnostikovanie a klasifikácia poruchy správania a určenie jej príčiny. Podrobná anamnéza a štruktúrovaný rozhovor s pacientom sú nevyhnutné, aj keď v podmienkach bežnej nepsychiatrickej praxe časovo náročné. Informácie od pacienta dopĺňame údajmi od rodinných príslušníkov alebo opatrovateľov.

Vyšetrenie doplníme základným fyzikálnym a laboratórnym vyšetrením na vylúčenie iných somatických ochorení. V laboratóriu stačí základné biochemické vyšetrenie, krvný obraz, vyšetrenie moču a EKG (aj pred liečbou antidepresívami a antipsychotikami).

Pri hodnotení porúch správania odporúčame použiť štandardizovanú škálu podľa prevládajúcej symptomatológie. Prehľad najčastejšie používaných hodnotových škál u geriatrických pacientov podáva **tab. 2**. Ich použitie umožňuje aj hodnotenie závažnosti poruchy správania (zvyčajne sa hodnotí výskyt/frekvencia jednotlivých symptómov, ich závažnosť a náročnosť pre opatrovateľa alebo ošetrojúci personál), pričom opakované hodnotenie citlivo monitoruje aj účinnosť liečby.

Na hodnotenie depresívnych symptómov sa odporúča Geriatrická škála depresie (Geriatric Depression Scale – GDS). Pre komplexnú poruchu s problémovým správaním vo viacerých oblastiach je vhodná škála Neuropsychiatrické hodnotenie (Neuropsychiatric Inventory – NPI), ktorá hodnotí celkovo 12 oblastí: bludy, halucinácie, agitovanosť/agresivita, depresia/dysfória, úzkosť, eufória, apatia, strata zábran, podráždenosť, aberantné motorické správanie, poruchy spánkového rytmu a prijatia potravy. Pri každej položke sa sleduje frekvencia, závažnosť a pracovné zaťaženie pre personál.

U starších osôb hodnotíme sebestačnosť pacienta v inštrumentálnych činnostiach (so zameraním na činnosti spojené s vedením domácnosti, ovládanie domácich prístrojov a spotrebičov, nakupovanie, použitie dopravného prostriedku, spravovanie financií a samostatné užívanie liekov), alebo v prípade závažnejšieho postihnutia v sebaobslužných činnostiach (obliekanie, chôdza, schopnosť najesť sa, hygiena, kontinencia). Vhodný je aj skríning kognitívnych funkcií.

Dnes sa pri diferenciálno-diagnostickom rozhodovaní o vhodnej liečbe u starších osôb nedostatočne využíva spolupráca medzi jednotlivými odborníkmi (praktický lekár, psychiater, neurológ, internista/geriater). Cieľom je predovšetkým odlišiť psychiatrické symptómy na podklade stareckých zmien a diagnostikovať psychiatrické poruchy ochorenia pri polymorbidite. Zvažujeme somatické príčiny poruchy správania a možné liekové vplyvy, najmä tam, kde pacient užíva väčší počet liekov. Výber psychofarmák je ovplyvnený pridruženými somatickými chorobami (častá polymorbidita seniorov) a zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov liekov.



Tab. 2 Najčastejšie hodnotiace škály porúch správania v geriatrici

Psychiatrická symptomatológia	Použitá škála hodnotenia	Charakteristika	Autor
Poruchy správania pri demencii	BEHAVE-AD Neuropsychiatr. škála (Neuropsychiatric Inventory – NPI)	Hodnotenie 25 polož., Hodnotenie 12 oblastí, najčastejšie použitá škála	Reisberg et al, 1987 Cummings et. al., 1994
Delírium, zmätenosť	Škála na hodnotenie delíria (Confusion Assessment Method – CAM)	Hodnotili sa 4 polož. (psychický stav, vedomie, myslenie), jednoduchá škála určená na vyhodnotenie sestrou	Inouye et.al,1990,199
Agitovanosť	Krátka škála na hodnotenie agitovanosti (Brief Agitation Rating Scale – BARS) Škála agitovanosti podľa Cohen-Mansfieldovej (Cohen-Mansfield-Agitation Inventory-CMA)	Hodnotilo sa 10 prízn. agitovanosti a jej frekvencie Na hodnotenie intenzity prejavov agitovanosti v ošetrovateľských ústavoch	Finkel et al., 1993 Cohen-Mansfield et al., 1989
Agresivita	Škála agresívneho správania v starobe (Rating Scale for Aggressive Behavior in the Elderly – RAGE)	Hodnotenie 21 položiek agresívneho správania	Patel a Hope, 1992
Depresia	Geriatrická škála depresie (Geriatric Depression Scale– GDS)	Dotazník s 15 otázkami na príznaky depresie	Sheikh a Yesavage, 1986

LIEČBA PORÚCH SPRÁVANIA

Liečba zlepšuje behaviorálnu symptomatológiu, znižuje sociálnu izoláciu, zlepšuje prognózu základného ochorenia v prípade sekundárnych príznakov.

Všeobecné podporné opatrenia zahŕňajú úpravu prostredia na zabezpečenie maximálnej bezpečnosti pacienta, nekonfliktný prístup a vhodné komunikačné techniky, pravidelný denný režim, dostatočnú, nie však nadmernú stimuláciu, primeranú fyzickú aktivitu, plnohodnotnú výživu. Chorého zapájame do spoločenských aktivít, poskytujeme emočnú podporu.

Psychoterapia (kognitívno-behaviorálna, interpersonálna, psychodynamická) je indikovaná u mladších seniorov bez kognitívnej poruchy a obmedzujúcej polymorbidity. Vhodná je skôr ako doplnková terapia pri depresii a poruchách úzkosti.

Farmakoterapia je vždy súčasťou komplexnej liečby. Zvlášť v starobe je potrebná individualizovaná liečba so starostlivým výberom vhodného psychofarmaku a jeho dávky s ohľadom na prevažujúce symptómy, komorbiditu a nebezpečenstvo liekových interakcií. Liečba behaviorálnych porúch je symptomatická. Hlavným dôvodom na začatie psychofarmakologickej liečby je snaha zabrániť seba poškodeniu, deštruktívnemu a agresívnemu konaniu, zaručiť bezpečnosť druhých osôb a umožniť ošetrovanie a dodržiavanie liečebného režimu. Včasne začatá liečba skracuje akútnu fázu, ktorá často vyžaduje fyzické obmedzenie alebo izoláciu pacienta, zlepšuje kvalitu života a umožňuje skorý prechod na nižšie, udržiavacie dávky psychofarmáku.

Na **symptomatickú liečbu psychotických symptómov, nepokoja, depresie, úzkosti a insomnie** sa najčastejšie užívajú farmaká nasledujúcich skupín.

Antipsychotiká (neuroleptiká)

Antipsychotiká sa u starších osôb podávajú len v obmedzených indikáciách, vzhľadom na svoj vysoký potenciál nežiaducich účinkov (**tab. 3**). To platí predovšetkým pre konvenčné antipsychotiká, ktoré by mali byť vyhradené len pre prísne vybrané indikácie. Lieky voľby sú atypické, prípadne incízívne antipsychotiká. Vhodnými zástupcami tejto skupiny u starších osôb sú tiaprid, melperon príp. i haloperidol. Preferujeme podanie per os, vhodná je forma kvapiek, ktorá umožňuje titráciu dávky (tiaprid, haloperidol). Pri potrebe rýchleho upokojenia sa používa i. m. alebo i. v. aplikácia (tiaprid, haloperidol), pri závažnom psychotickom nepokoji i olanzapín i. m. Dávku možno opakovať po 30–60 minútach až do upokojenia. Najnovšie práce popisujú dobrý účinok ďalších atypických antipsychotík risperidónu, quetiapínu, ziprasidónu alebo aripiprazolu. Doteraz je s týmito liekmi u geriatrických chorých málo skúseností, treba rešpektovať kontraindikácie (vysoké riziko cerebrovaskulárnych príhod pri risperidóne) a monitorovať nežiaduce účinky: extrapyramidové príznaky (predovšetkým haloperidol), ortostatickú hypotenziu, predĺženie intervalu QT na EKG zázname. Najnovšie odporúčanie pre monitorovanie nežiaducich účinkov pri dlhodobom podávaní atypických psychofarmáku je uvedené v **tabuľke 4**.

Antidepresíva

Účinok nastupuje s časovým oneskorením niekoľkých týždňov, s výnimkou antidepresív 4. generácie, ktorých účinok sa dostavuje už po prvom týždni liečby. Trvanie liečby antidepresívami je najmenej 6–12 mesiacov; vysadzujeme ich opatrne, v niektorých prípadoch treba ich užívať trvale. U pacientov s vysokým stupňom úzkosti podávame súčasne s antidepresívom anxiolytikum, napr. alprazolam alebo bromazepam, pričom sa u seniorov snažíme nepresahovať dennú dávku 3 mg. Pri nespavosti podávame hypnotiká. Po nástupe účinku antidepresív by malo dôjsť i ku zlepšeniu spánku a hypnotiká je potom možné



ReminylTM

GALANTAMINI HYDROBROMIDUM

8, 16 a 24 mg
kapsuly s predĺženým
uvolňovaním



1x denne

Skrtená informácia o prípravku:

Názov prípravku: Reminyl 8, 16, 24 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Účinná látka: galantamini hydrobromidum

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgicko

Veľkosť balenia: Reminyl 8 mg: 7 cps pld, Reminyl 16 mg: 28 cps pld, Reminyl 24 mg: 28 cps pld. **Indikácie:** Symptomatická liečba miernej a stredne ťažkej demencie Alzheimerovho typu. **Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na akúkoľvek zložku prípravku, ťažké pečenie a obličkové poškodenie.

Zvláštne upozornenie: Liečba inhibítorami cholinesterázy, vrátane galantamínu, je sprevádzaná znížením telesnej hmotnosti pacientov. Počas liečby by sa malo monitorovať pacientova hmotnosť. Galantamín by sa mal podávať opatrne pri kardiovaskulárnych, gastrointestinálnych, neurologických, pľúcnych a urogenitálnych ochoreniach.

Nežiaduce účinky: Najčastejšie nežiaduce účinky boli nauzea, zvracanie, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, anorexia, úrva, závrty, bolesť hlavy, ospalosť a pokles hmotnosti. Väčšina týchto nežiaducich účinkov sa vyvíja v období titrácie. Nauzea a zvracanie, najčastejšie nežiaduce účinky, trvali vo väčšine prípadov menej ako týždeň a u väčšiny pacientov sa prejavili iba raz. Ďalšie nežiaduce účinky: viď úplná informácia o prípravku (SmPC).

Interakcie: **Farmakodynamické interakcie:** galantamín by nemal byť podávaný súčasne s inými cholinomimetikami. Galantamín antagonizuje účinnosť anticholinergnej liečby. Tak, ako pri iných cholinomimetikách, je možná farmakodynamická interakcia s liekmi, ktoré významne znižujú frekvenciu srdca. Galantamín, ako cholinomimetikum, môže počas anestézie zvýšiť svalovú relaxáciu salkinylcholinového typu. **Farmakokinetické interakcie:** Pri súčasnom podávaní galantamínu so silnými inhibítormi CYP2D6 alebo CYP3A4 sa môže u pacientov zvýšiť výskyt nežiaducich cholinergných účinkov, najmä nauzey a vŕtania. Na základe tolerancie galantamínu by sa malo zvážiť zníženie udržiavacej dávky.

Dávkovanie: **Spôsob podávania:** Reminyl kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa podávajú 1x denne, najlepšie s najľahším jedlom. **Dávkovanie u dospelých a starších pacientov:** Začiatková dávka: 8 mg na deň (8 mg cps pld 1x denne) počas prvých štyroch týždňov. Udržiavacia dávka: 16 mg na deň (16 mg cps pld 1x denne), pacienti by ju mali užívať najmenej 4 týždne. Zvýšenie na maximálnu odporúčanú udržiavaciu dávku 24 mg na deň (24 mg cps pld 1x denne) by sa malo zvážiť na základe vyhodnotenia klinického prínosu a tolerancie. Poruchy pečenej a obličkových funkcií: U pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene začať dávkovanie s 8 mg kapsulou jedenkrát každý druhý deň, najlepšie ráno, počas jedného týždňa. Potom sa dávkovanie zvyšuje na 8 mg denne po dobu najmenej štyroch týždňov. U týchto pacientov by nemala denná dávka prekročiť 16 mg denne. U pacientov s miernym poškodením pečene sa úprava dávkovania nevyžaduje. U pacientov s klinicky významnou výškou ako 9 milimetrov sa takisto nevyžaduje úprava dávky. U pacientov s ťažkými poruchami pečenej, alebo obličkových funkcií je použitie prípravku Reminyl kontraindikované. **Dávkovanie u detí:** Použitie prípravku Reminyl u detí sa neodporúča. **Tarchovosť a dočinenie:** V súvislosti s liečbou galantamínom nie sú dostupné nijaké klinické údaje o tarchovosti. Predpisovanie gravidným ženám by sa malo starostlivo zvážiť. Ženy užívajúce galantamín by nemali dojsť.

Odplynenie schopnosti viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje: Galantamín môže spôsobiť závraty a ospalosť, ktoré môžu mať vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje, najmä počas prvých týždňov od začiatku liečby.

Dátum poslednej revízie textu: február 2007. Liek je viazaný na lekárske predpis a je hračený zo zdravotného poistenia.

Skôr, ako prípravok predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyzbudenie.



Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, s. r. o.,
Pribinova 25, 810 11 Bratislava, Tel: +421 (0)2/335 526 00, fax: +421 (0)2/335 526 77

07-RML-04-0408-SK



Tab. 3 Indikácia na liečbu antipsychotikami u starších osôb – konsenzus expertnej skupiny (J Clin Psychiatry 2004-65 (Suppl.2):19-40)

Indikované antipsychotiká	Antipsychotiká indik. v niektorých situáciách	Psychotiká nie sú zvyčajne indikované
schizofrénia	mánia bez psychot. symptómov mánia s psychot. symptómami	instabilita a hostilita bez iných závaž. psychiatr. symptómov delírium
demencia s agit. a haluc.	demencia s agitovanosťou bez halucinácií	depresia bez ťaž. úzkosti a psychot. príznakov
depresia s psychot. symptómami agitovaná depresia bez psychot. prízn.	panická porucha, generaliz. úzkost. porucha	
halucinatórny syndróm	depresia s ťažkou úzkosťou bez psychot. príznakov	ťažká nauzea a vracanie neuropatická bolesť insomnia v neprítomnosti závaž. psychiatr. ochorenia

vysadiť. U agitovaných pacientov a chorých s poruchou myslenia začíname liečbu antipsychotikami (napr. haloperidolom, tiapridom), po upokojení potom podávame antidepresíva. Po zlyhaní farmakoterapie treba zvážiť kombinovanú liečbu, prípadne liečbu elektrokonvulznú (pri dodržaní kotraindikácií má dobrý účinok i v starobe) pod vedením skúseného psychiatra.

Vhodnými antidepresívami v starobe sú inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI), ktoré majú medzi sebou prakticky porovnateľnú účinnosť. Upokojujúci účinok majú paroxetín a fluvoxamín, ktorý potom aktivuje citalopram, escitalopram, sertralín, fluoxetín. Pri neúčinnosti SSRI sú indikované antidepresíva IV. generácie, tzv. dualistické antidepresíva, ktoré zvyšujú v synaptickej štrbine množstvo nielen sérotonínu, ale i noradrenalínu: venlafaxín, milnacipran, mirtazapín, nefazodon. Možno ich podať i ako lieky prvej voľby. Inhibítory monoaminoxidázy (selegilín a moclobemid) majú miernejší antidepresívny účinok, mierne zlepšujú/nezhoršujú kognitívne funkcie. Tricyklické antidepresíva treba podávať u seniorov so zvýšenou opatrnosťou vzhľadom k spektru ich nežiaducich účinkov. V liečbe depresie patria dnes medzi lieky 2. voľby.

Tab. 4 Atypické antipsychotiká – konsenzus pre monitorovanie pri dlhodobej liečbe (Diabetes Care 200427: 596- 601)

Parameter	Frekvencia monitorovania
anamnéza (metabolický syn, ICHS, OH)	Na začiatku liečby
hmotnosť (BMI, obvod pásu)	iniciálne, po 4 týžd., ďalej štvrtročne
krvný tlak	iniciálne po 12 týžd., potom 1x ročne
glykémia nalačno	iniciálne, po 12 týžd., potom 1x ročne
lipidogram	iniciálne, po 12 týžd., potom 1x ročne
prolaktín	iniciálne, po 12 týžd., potom štvrtročne
kostná denzita	iniciálne, potom 1x ročne

Pre výrazné anticholinergné nežiaduce účinky nie sú v starobe vhodné amitriptylín, imipramín, doxepín a klomipramín. Maprotilín zvyšuje riziko epileptického paroxyzmu.

Anxiolytiká/hypnotiká

U starších chorých sa preferujú benzodiazepíny s krátkym polčasom (oxazepam, lorazepam, alprazolam), vzhľadom k riziku návyku je vhodné len krátkodobé podanie – nie viac ako 4–6 týždňov. Vhodnými hypnotikami u starších pacientov sú nebenzodiazepínové hypnotiká – agonisty GABA receptoru zolpidem a zopiclon. Zolpidem má kratší polčas 2,5–3 hodiny a je vhodný pri poruchách zaspávania. U seniorov postačí dávka 5 mg na noc. Polčas zopiclonu je 5–7 hodín a je vhodný pri opakujúcich

sa nočných prebúdzaniach v dávke 7,5 mg večer. Hypnotiká sú vhodné predovšetkým pri krátkodobých poruchách spánku. Pri nutnosti ich dlhšieho podávania volíme radšej antidepresíva, napr. trazodon, mirtazapín alebo amitriptylín.

Stabilizátory nálady („mood stabilizers“) carbamazepín, valproat, gabapentín sa užívajú v kombinácii s antidepresívami, menej často i s antipsychotikami, na potenciáciu a stabilizáciu ich účinku. Hlavné indikácie v starobe sú mánie, s opatrnosťou sa tiež odporúčajú pri agitovanosti v demenciách, i keď chýbajú dostatočné vedecké dôkazy o ich účinnosti a bezpečnosti.

Inhibítory cholinesteráz (ICHE) pri poruchách správania u chorých s demenciou

Donepezil, rivastigmín, galantamín pri obvyklom dávkovaní znižujú výskyt/závažnosť behaviorálnych porúch u pacientov s demenciou. Užívanie ICHE pri liečbe demencie vychádza z dokázaného deficitu acetylcholínu v mozgu u chorých s Alzheimerovou chorobou, ale aj pri iných demenciách. Látky tejto chemickej heterogénnej skupiny inhibujú acetylcholinesterázu, prípadne i butyrylcholinesterázu a tým znižujú odbúravanie acetylcholínu. Zvyšuje sa tak ponuka acetylcholínu v neurálnej štrbine a upravuje cholinérgna transmisia na nervových synapsách v CNS. Dokázalo sa tiež, že inhibícia cholinesteráz znižuje toxicitu β -amyloidu a zasahuje tak do neurodegeneratívnych mechanizmov Alzheimerovej choroby. Pôsobenie ICHE je teda komplexné (symptomatická úprava neuromediátorového deficitu, ale i priamy zásah do patogenézie Alzheimerovej choroby).

Účinnosť liečby ICHE pri Alzheimerovej chorobe dokázalo množstvo štúdií a ICHE predstavujú lieky prvej voľby predovšetkým pri miernych až stredne ťažkých formách ochorenia, keď bola ich účinnosť najvýraznejšia. Dochádza ku spomaleniu progresie choroby asi o 1 rok, podľa otvorených štúdií tento účinok pretrváva až 4 roky (galantamín). Účinnosť liečby bola dokázaná i pri ťažších formách demencie s hodnotami MMSE pod 12 bodov. Liečba ICHE má komplexný účinok: spomaľuje pokles kognitívnych funkcií, predlžuje dobu sebestačnosti pri aktivitách denného života a zmierňuje i behaviorálne a psychologické príznaky pri demencii (poruchy správania). To vedie k zníženiu záťažnosti opatrovateľov, ako preukázali niektoré štúdie, a k oddialeniu nutnosti umiestniť chorého do ústavnej starostlivosti.

Literatúra u autorky



Emoxen®

Naproxenum

Úvod

V etipatogénzii zápalových a degeneratívnych ochorení pohybového aparátu majú svoje významné miesto úrazy a preťažovanie. Okrem toho sa môžu zápalové a degeneratívne ochorenia prekryvať; zápalový proces môže navyše hrať významnú úlohu pri vzniku chorôb označovaných ako degeneratívne, napr. osteoartrózy. I pri stavoch, ktoré patria medzi poškodenia pohybového aparátu z preťaženia (napríklad tendovaginitídy, epikondylitídy, tendoperiostózy), sa často zúčastňuje zápalová zložka. Tieto poškodenia vznikajú následkom pravidelného dlhodobého zatažovania pohybového aparátu nad jeho fyziologické možnosti. Významnú skupinu patologických stavov, ktoré vznikli z preťažovania, tvorí entezopatia – mikrotrhliny šliach a ich úponov (napr. tzv. tenisový lakeť). Neadekvátne dlhodobé zatažovanie kĺbov prispieva i ku vzniku degeneratívnych ochorení, napr. osteoartrózy. Pri liečbe týchto stavov, ktorých spoločným menovateľom je prítomnosť zápalových komponentov a vedúcimi príznakmi, je bolesť a porucha funkcie, majú svoje pevné miesto nesteroidové antireumatiká (NSA). Kombinácia protizápalového a analgetického účinku ich predurčuje na liečbu stavov so zápalovou a algickou zložkou. Podstatou protizápalového pôsobenia nesteroidových antireumatík je inhibícia cyklooxygenázy (COX), enzýmu zodpovedného za syntézu prostaglandínov. Objav izoforiem cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2) viedol k hlbšiemu poznaniu úlohy týchto enzýmov a prechodne prevažoval názor, že COX-2 je jednoznačne protizápalový enzým, kým COX-1 má vyslovene fyziologickú úlohu (napr. pri ochrane žalúdočnej sliznice) a jeho inhibícia nie je žiaduca. Neskôr sa ukázalo, že svoju fyziologickú úlohu má i COX-2 a že selektívna inhibícia COX-2 nie je ideálnym riešením. Preto sa neselektívne lieky neprestali používať – v praxi môžeme pozorovať i určitú renesanciu ich užívania, a to v prípravkoch pre lokálne, ako i celkové podanie. Jedným z overených liekov zo skupiny neselektívnych NSA je naproxén. Používa sa celkovo, ako aj v lokálnych liekových formách. Pre účinnosť lokálnych foriem NSA je dôležitá i rýchlosť transdermálneho prieniku. Jediným lokálnym prípravkom s obsahom naproxénu, ktorý je registrovaný v SR, je gél Emoxen Gel 10 % (Walmart), ktorého súčasťou sú i facilitátory transdermálnej penetrácie liečiva.

Charakteristika

Prípravok Emoxen gél 10% má vďaka obsahu naproxénu analgetické a protizápalové účinky. Naproxén je nesteroidové antireumatikum zo skupiny arylderivátov kyseliny propiónovej. Inhibíciou cyklooxygenázy tlmí syntézu prostaglandínov a ďalších mediátorov zápalu; pri lokálnej aplikácii pôsobí analgeticky a protizápalovo. Protizápalový účinok naproxénu je tiež podporený inhibíciou lyzozomálnych enzýmov, inhibíciou interleukínu IL-2,

antioxidačným pôsobením a inhibíciou migrácie leukocytov. Po lokálnej aplikácii naproxén difunduje do tkaniva a dostáva sa k zápalovému ložisku. Výhodou lokálnej aplikácie naproxénu je vysoká bezpečnosť – adekvátna účinnosť pri nízkej systémovej aplikácii. Eliminačný polčas naproxénu bez ohľadu na spôsob aplikácie, sa pohybuje v rozpätí 12–15 hodín. Väčšina dennej dávky sa vylučuje močom. Prípravok vzhľadom na svoj vodný základ a ďalšie obsahové zložky – mentol a ethylalkohol – má chladivé účinky. Mentol vyvoláva pocit chladu na pokožke, znižuje citlivosť kožných nervových zakončení a v mieste aplikácie lokálne rozširuje krvné cievy a tým prispieva ku zvýšeniu účinnosti naproxénu. Ďalšou látkou, ktorú obsahuje prípravok, je chloralhydrát, ktorý spôsobuje reflexnú dilatáciu ciev a zvyšuje tak tiež účinok naproxénu. Mentol a chloralhydrát majú teda v prípravku úlohu facilitátorov (enhancerov) absorpcie účinnej látky – naproxénu.

Klinické štúdie

Protizápalová a analgetická účinnosť naproxénu sa overila množstvom štúdií. Napríklad, v randomizovanej zaslepenej štúdii sa porovnávala analgetická účinnosť a bezpečnosť 10% gélu s naproxénom a 10% gélu s ketoprofénom u pacientov s akútnymi léziami mäkkých tkanív, spojenými s bolesťami strednej a ťažkej intenzity.¹ Oba gély sa aplikovali na pokožke v oblasti postihnutia najmenej jedenkrát počas 12 hodín. Znášanlivosť oboch gélov bola porovnateľná, a pokiaľ ide o analgetickú účinnosť, prejavil sa na tretí deň sledovania významný rozdiel v prospech naproxénu.

V ďalšej zaslepenej randomizovanej štúdii² sa porovnával 10% gél s naproxénom s 3% gélom s kyselinou flufenamovou u pacientov s bolestivými léziami mäkkých tkanív (tendinitis, bursitis/synovitis, synovitis, periarthritis, epicondylitis). V oboch skupinách bola distribúcia jednotlivých diagnóz a závažnosť postihnutia podobná. Gély sa aplikovali 2–6-krát denne a klinické parametre ochorenia sa hodnotili 1., 3. a 7. deň. Do siedmeho dňa sa obom skupinám významne zmiernila intenzita príznakov ($p < 0,001$). V skupine s naproxénom však došlo k ústupu intenzity príznakov (opuch, palpačná citlivosť, funkcia) v priemere rýchlejšie – už na tretí deň (rozdiel medzi skupinami $p < 0,05$ v prospech naproxénu). Na konci štúdie pacienti signifikantne lepšie hodnotili účinok gélu s naproxénom ($p < 0,05$). Oba gély pacienti dobre znášali. Autori štúdie konštatujú, že rýchlejší nástup účinku a preferencia pacientov v prospech naproxénového gélu môžu byť pri výbere lokálnej terapie pri týchto stavoch dôležitým faktorom. Predmetom klinickej štúdie bola i transkutánná absorpcia naproxénu vo forme 10% a 5% gélu.³ Štúdia ukázala, že maximum lokálne aplikovaného naproxénu zostáva v tkanivách v oblasti miesta aplikácie. Systémová kon-



centrácia je veľmi nízka. Dôležitá je tiež rýchlosť prieniku lokálne aplikovaného naproxénu na miesto účinku. Publikované štúdie ukázali, že chemické „enhancery“, ako je napr. mentol a niektoré jeho deriváty, významne urýchľujú prienik nesteroidových antireumatík. Touto problematikou sa zaoberala napríklad štúdia, v ktorej sa použil ako facilitátor derivát mentolu (O-ethylmenthol).⁴ Štúdia ukázala, že facilitátor významne uľahčuje prienik cez pokožku i penetráciu do subkutánnych štruktúr. Mechanizmom tohto javu je zväčšenie intercelulárnych priestorov medzi keratinocytmí. Ako ukázala táto štúdia, mentolový facilitátor pritom nijako neovplyvňuje bariérovú funkciu stratum corneum, ktorej úlohou je zabrániť dehydratácii a prieniku cudzorodých látok. Na rozšírenie intercelulárnych priestorov a zlepšenie transdermálneho prieniku liekov sa podieľa zvýšenie fluidity lipidov v membráne lipozómov, a tým i zvýšenie ich objemu.

Indikácie

Prípravok sa používa na lokálnu liečbu akútnych a chronických foriem reumatických ochorení zápalového pôvodu, bolestivých stavov pri osteoartróze, na liečbu zápalu šliach a svalových úponov. Je vhodný na liečbu stavov po úraze, ako sú pomliaždeniny, vytknutie kĺbu, poranenie mäkkých častí kĺbov. Je určený na použitie pri rehabilitačnej terapii.

Kontraindikácie, nežiaduce účinky, interakcie

Prípravok je kontraindikovaný u pacientov s precitlivenosťou na naproxén, na iné nestereoidové antireumatiká, salicyláty, alebo na niektorú z pomocných látok, ktoré prípravok obsahuje. Nesmie sa aplikovať na narušenú pokožku, rany, exsudáty, alebo na miesta s dermálnou infekciou. Je tiež kontraindikovaný u pacientov so záchvatmi astmy, urtiky alebo akútnej rinitídy vyvolanej kyselinou acetylsalicylovou alebo inými antireumatikami

a u žien v treťom trimestri gravidity. Prípravok nie je určený deťom do 12 rokov. Výskyt nežiaducich účinkov je veľmi malý a reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť, nemávajú závažnejší charakter. Vzácné (0,01 až 0,1% pacientov) môže dôjsť k lokálnemu podráždeniu pokožky, ktoré sa prejavuje kožnou vyrážkou, začervenaním, podráždením a svrbením pokožky. Vzhľadom na nízku koncentráciu naproxénu v plazme neboli pri lokálnej aplikácii s inými liekmi zaznamenané klinicky významné interakcie.

Dávkovanie a spôsob podania

Prípravok je k dispozícii v balení po 50 g gélu a je určený na aplikáciu na pokožke. Pri reumatickej artritíde a osteoartróze sa aplikuje približne 4 cm gélu (cca 4 g) na bolestivé miesto 3–4-krát denne a votrie sa ľahko do pokožky; doba aplikácie 2–4 týždne. Pri liečbe stavov po úraze, zápalových ochoreniach, pri bolestiach svalov a kĺbov sa aplikuje 2–6-krát denne počas 7 až 14 dní. U geriatrických pacientov je vhodné vzhľadom na nižšiu absorpciu aplikovať mierne zvýšenú dávku.

Literatúra:

1. Baixauli F, Ingles F, Alcantara P, et al. Percutaneous treatment of acute soft tissue lesions with naproxen gel and ketoprofen gel. *J Int Med Res* 1990;18:372–378.
2. Seligra A, Ingles F. A comparative study of naproxen gel and flufenamic acid gel in the treatment of soft tissue injuries. *Curr Med Res Opin* 1990;12:249–254.
3. Van den Ouweland FA, Eenhoorn PC, Tan Y, et al. Transcutaneous absorption of naproxen gel. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:209–211.
4. Obata Y, Maruyama Y, Takayama K. The mode of promoting activity of O-ethylmenthol as a transdermal absorption enhancer. *Pharm Res* 2006;23:392–400.

Poznámka:

Štatút prípravku: liečivý prípravok, nie je viazaný na lekársky predpis. Úhrada z verejného zdravotného poistenia: pozri číselník VZP. Profil prípravku spracoval kolektív autorov pod vedením MUDr. Pavla Kostiuka, CSc., s použitím odbornej literatúry a SPC podľa poslednej revízie.



Netrápte sa - **natrite sa!**

Trápíte sa bolesťami kĺbov, svalov
a reumatickými bolesťami?



Prvý gél
s akcelerátorom
vstrebávania

Teraz väčšie
a cenovo výhodnejšie
100 g balenie.



Šikovne proti bolesti!

Emoxen GÉL
Naproxenum

Liek k vonkajšiemu použitiu. Prečítajte si
pozorne príbalovú informáciu, o použití lieku sa
poradte so svojim lekárom alebo lekárnikom.



www.walmark.sk • www.klubzdravia.sk • infolinka 0800 191 191



Použitie antibiotík pri liečbe akútnych infekcií horných a dolných dýchacích ciest získaných v komunite

MUDr. Rastislav Tahotný, Doc. MUDr. Silvester Krčméry, CSc.

Klinika geriatric LFUK a FNŠP Milosrdní bratia, Bratislava

Avšak napríklad aj sinusitída a otitída, ktoré zaraďujeme medzi infekcie horných dýchacích ciest, sú často bakteriálnej etiológie.¹

Logickou požiadavkou na použitie antibiotík v akejkoľvek terapii je, aby pre pacienta predstavovali benefit v zmysle ústupu nepríjemnej symptomatológie, ako aj zabránenia alebo vyliečenia komplikácií, ktoré by mohli viesť k zhoršeniu kvality života (zvyšujú morbiditu), alebo k skráteniu života (zvyšujú mortalitu). Ak táto požiadavka nie je splnená, liečba nemá zmysel, pretože z nej vyplývajú len riziká (nežiaduce účinky, riziko indukcie antimikrobiálnej rezistencie, zbytočné ekonomické výdavky). Väčšina infekcií horných dýchacích ciest a priedušiek túto požiadavku nespĺňa, pretože sú vírusovej etiológie, majú len lokálne symptómy bez dopadu na celý organizmus a ustúpia väčšinou aj bez liečby. Pneumónia naopak vyžaduje použitie antibiotík vždy, nakoľko niekedy ani extenzívna diagnostika nevedie k určení mikrobiologickej etiológie, antimikrobiálna liečba je väčšinou empirická a výber správnej látky môže byť dilemou, ktorej vyriešenie vyžaduje zváženie viacerých skutočností.

Pri zvažovaní indikácie a výbere antimikrobiálnej liečby berieme do úvahy predovšetkým:²

- klinickú diagnózu,
- závažnosť stavu pacienta,
- komorbiditu, vek, imunokompetenciu a sociálny stav pacienta,
- predpokladané alebo dokázané patogény a ich citlivosť,
- vlastnosti antibiotika (farmakokinetika, nežiaduce účinky, interakcie, dávkovanie, cena).

Schopnosť správne indikovať užívanie antibiotík, ako aj schopnosť výberu vhodného liečiva dokáže na jednej strane, priaznivo ovplyvniť morbiditu a mortalitu pacientov a na druhej strane, redukovať nežiaduce účinky terapie, indukciu antimikrobiálnej rezistencie a zbytočné ekonomické výdavky.

TONSILLITIS (TONSILLOPHARYNGITIS) ACUTA

Najčastejším vyvolávateľom je *Streptococcus pyogenes* (streptokok skupiny A). Terapia antibiotikami je v prípade streptoko-

Respiračné infekcie sa považujú za najčastejšiu príčinu, pre ktorú pacient vyhľadá lekársku starostlivosť. Rozdelenie respiračných infekcií na infekcie horných dýchacích ciest a priedušiek na jednej strane, a infekcie dolných dýchacích ciest, resp. pneumónie na strane druhej, má praktický význam, pretože infekcie horných dýchacích ciest sú prevažne vírusového pôvodu (až 60-80%), kým pneumónie majú prevažne bakteriálnu etiológiu.

kovej tonzilofaryngitídy plne indikovaná za účelom prevencie závažných komplikácií (reumatickej horúčky, glomerulonefritídy, paratonzilárneho abscesu, otitídy, sinusitídy), ústupu výraznej symptomatológie a zabránenia ďalšieho šírenia.^{1,3} Z bakteriálnych patogénov sú menej častými vyvolávateľmi streptokoky skupiny C a G, ostatné baktérie

zriedkavo. Na základe klinických a laboratórných kritérií treba odlišiť vírusovú faryngitídu, pri ktorej terapia antibiotikami nie je indikovaná. Streptokoková tonzilofaryngitída sa typicky prejavuje vysokou horúčkou, schvatenosťou, intenzívnou bolesťou hrdla, lokálne sú prítomné zväčšené, červené a povlečené tonzily, často krčná lymfadenopatia, sú zvýšené markery zápalu v sére. Vírusová faryngitída väčšinou prebieha súčasne s rinitídou, bolesť hrdla je menej intenzívna, horúčky väčšinou nie sú prítomné, chýba charakteristický lokálny nález, markery zápalu sú v norme alebo hraničné.

Streptokoková tonzilofaryngitída sa má potvrdzovať kultivačným vyšetrením z tampónu tonzíl, v niektorých krajinách sa používa aj stanovenie sacharidového antigénu z tampónu tonzíl. Tento test je síce menej citlivý ako kultivačné vyšetrenie, ale je veľmi špecifický a výsledok je k dispozícii rýchlejšie.³

Aj keď sa v liečbe streptokokovej tonzilofaryngitídy ukázali účinné v podstate všetky β-laktámové antibiotiká, liečbou voľby zostáva klasický penicilín (fenoxymetylpenicilín), pretože má potvrdenú vysokú účinnosť, bezpečnosť, úzke spektrum (z čoho vyplýva menej nežiaducich účinkov a nižšia indukcia antimikrobiálnej rezistencie) a nízku cenu.^{3,4} Jeho dobrá účinnosť vyplýva aj z pretrvávajúcej 100% citlivosti *Streptococcus pyogenes* na jeho baktericídny účinok.⁵ Podaním iných β-laktámových antibiotík sa terapeutický efekt nezmení, pričom sa však zvýšia náklady na liečbu a nežiaduce účinky vyplývajúce z použitia antibiotika so širším spektrom. Navyše, pri infekčnej mononukleóze v prípade nesprávnej diferenciálnej diagnostiky môžu aminopenicilíny vyvolať závažný toxoalergický exantém.¹

Pri nespokojných pacientoch zo zlého sociálneho prostredia (u ktorých predpokladáme, že nedodržia 10-dňový liečebný režim), je možné intramuskulárne jednorazovo podať 1,2 mil.



jednotiek benzatín benzylpenicilínu.³ Alternatívnou liečbou v prípade alergie na penicilín sú makrolidy (napr. klaritromycín). V prípade rezistencie patogéna na makrolidy, podávame klindamycín.^{3,4}

Pri nezávažnej alergii na penicilíny, ktorá nie je skrížená s cefalosporínmi, sú vhodnou alternatívou aj cefalosporíny 1. a 2. generácie.³ Táto alternatíva u pacientov alergických na penicilín môže byť aktuálna obzvlášť pri narastajúcej rezistencii streptokokov proti makrolidom a klindamycínu.⁵

Zhrnutie a dávkovanie antibiotík pre dospelých:^{3,4,6}

- Liečba prvej voľby.
 - V-Penicilín (fenoxymetylpenicilín) 500–750 mg každých 6–8 hodín per os, 10 dní.
- Alternatívna liečba (pri alergii na penicilín).
 - Makrolidy, napr. klaritromycín 500 mg každých 12 hodín per os, 7–10 dní.
 - Klindamycín 300 mg každých 12 hodín per os, 7–10 dní.
- Špeciálna alternatíva u nespupracujúcich pacientov.
 - Benzatín benzylpenicilín 1,2 milióna jednotiek i.m. jednorazovo.

RHINOSINUSITIS ACUTA

Sinusitída sa veľmi často pridružuje k vírusovej rinitíde, prechodné zmeny v zmysle obrazu sinusitídy na CT skenoch sú prítomné až u 80 % pacientov s nekomplikovanou vírusovou infekciou horných dýchacích ciest.⁷ Nezávažná vírusová rinosinusitída je ochorenie, ktoré ustupuje aj bez liečby. V približne 2 % sa však môže komplikovať bakteriálnou superinfekciou a vzniká akútna bakteriálna rinosinusitída.⁸

Na akútnu bakteriálnu rinosinusitídu treba myslieť pri dvojfázovom priebehu ťažkostí – po prechodnom zlepšení dochádza opäť k zhoršeniu po 5–7 dňoch, objaví sa, alebo sa zintenzívni bolesť maxilárne, frontálne, alebo retroorbitálne. Odber materiálu na mikrobiologické vyšetrenie punkciou dutiny sa pri akútnej bakteriálnej rinosinusitíde väčšinou nerobí, len pri hojnom mukopurulentnom výtoky, komplikáciách a nelepšení stavu.

Použitie antibiotík pri akútnej bakteriálnej rinosinusitíde je indikované nielen za účelom dosiahnuť ústup symptómov, ale hlavne ako prevencia možných komplikácií pri šírení infekcie (subperiostálny absces, orbitálny absces, frontálna alebo maxilárna osteomyelitída, meningitída).⁸

Najčastejšími vyvolávateľmi sú *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, zriedkavejšie aj *Streptococcus pyogenes*.^{4,8}

Vzhľadom na narastajúci podiel intermediárne citlivých pneumokokov na penicilínové antibiotiká, treba zvyšovať ich dávku. Keďže veľký podiel hemofilov a moraxel produkuje beta-laktamázy, je nutné podávať v empirickej terapii amoxycilín s inhibítorom betalaktamázy (kyselina klavulanová). Alternatívou pre pacientov alergických na β -laktamové antibiotiká sú makrolidy, klindamycín a doxycyklín.^{4,5}

Zhrnutie a dávkovanie antibiotík pre dospelých:^{4,6}

- Liečba prvej voľby
 - Amoxycilín/klavulanát 875–2000 mg/125 mg každých 12 ho-

dín per os, 10–14 dní.

- Alternatívna liečba (pri alergii na penicilín).
 - Makrolidy, napr. klaritromycín 500 mg každých 12 hodín per os, 7–10 dní.
 - Klindamycín 300 mg každých 8–12 hodín per os, 7–10 dní.
 - Doxycyklín 200 mg každých 24 hodín per os, 10 dní.

OTITIS MEDIA ACUTA

Ochorenie často postihuje malé deti, ale zriedkavo sa vyskytuje aj v dospelosti. Väčšinou vzniká ako komplikácia po vírusovej infekcii horných ciest dýchacích a vtedy je iniciálne vírusová. Zriedkavejšie sa akútna otitída môže vyvíjať od začiatku ako bakteriálna. Pre bakteriálnu etiológiu svedčí dlhšie pretrvávanie symptómov otitídy, intenzívnejšia bolesť, febrilita a celková alterácia, lokálny otoskopický nález, zvýšené CRP.^{1,9}

Terapia antibiotikami je indikovaná predovšetkým ako prevencia komplikácií – chronická otitída, mastoiditída, raritne aj vnútrolebečné komplikácie.^{1,9} Mikrobiologická etiológia je rovnaká ako pri rinosinusitíde, preto aj vyššie uvedená úvaha o antimikrobiálnej terapii pri rinosinusitíde sa vzťahuje na akútnu otitídu.

Zhrnutie a dávkovanie antibiotík pre dospelých:^{4,6}

- Liečba prvej voľby
 - Amoxycilín/klavulanát 875–2000mg/125 mg každých 12 hodín per os, 7–10 dní.
- Alternatívna liečba (pri alergii na β -laktamové antibiotiká).
 - Makrolidy, napr. klaritromycín 500 mg každých 12 hodín per os, 7–10 dní.
 - Klindamycín 300 mg každých 8–12 hodín per os, 7–10 dní.
 - Doxycyklín 200 mg každých 24 hodín per os, 10 dní.

EPIGLOTITIS

Epiglotoitída je život ohrozujúce ochorenie postihujúce predovšetkým deti. Raritne sa však môže vyskytnúť aj u dospelých (incidencia cca 9 na 1 milión).⁸ Epiglotoitída sa môže komplikovať obštrukciou dýchacích ciest, meningitídou a sepsou a u dospelých má mortalitu 1 %.⁸ Typickým vyvolávateľom je *Haemophilus influenzae* typu B. Vzhľadom na vyššie uvedené komplikácie a mortalitu je nutná hospitalizácia na jednotke intenzívnej starostlivosti. V tejto indikácii sa tradične podávajú parenterálne cefalosporíny 2. a 3. generácie. V prípade alergie na β -laktamové antibiotiká sa ako alternatíva odporúča chloramfenikol.^{4,8}

Zhrnutie a dávkovanie antibiotík pre dospelých:^{4,6,8}

- Liečba prvej voľby
 - Cefuroxím 0,75–1,5 g každých 8 hodín i.v.
 - Cefotaxím 2 g každých 6–8 hodín denne i.v.
- Alternatívna liečba (pri alergii na β -laktamové antibiotiká)
 - Chloramfenikol 25–50 mg/kg denne, rozdeliť do 4 dávok denne i.v.

BRONCHITIS (TRACHEOBRONCHITIS) ACUTA

Akútna tracheobronchitída je etiologicky prevažne vírusové ochorenie, i keď názory na podiel následnej bakteriálnej superinfekcie v priebehu ochorenia sú rôzne.^{1,4,10} Použitie antibiotík



u imunokompetentných pacientov bez významných respiračných komorbidít nie je indikované, pretože ochorenie ustupuje aj bez terapie, resp. stačí podávať len podpornú terapiu.^{4,10} Pacienta treba poučiť, že kašeľ (s expektoráciou alebo bez) môže pretrvávajúť aj 2 až 4 týždne, hoci by sa mal postupne zmierňovať. Sprievodná horúčka by nemala byť veľmi vysoká, pokiaľ nie je vyvolávaná vírus chrípky. Bakteriálnu superinfekciu zvyknú vyvolávať najmä *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Dôležité je najmä diferenciálne-diagnosticky odlíšiť vyššie spomenuté infekcie horných ciest dýchacích indikované na použitie antibiotík (bakteriálna rinosinusitída, otitída a tonzilofaryngitída) a predovšetkým počínajúcu bronchopneumóniu (v prípade pochybností alebo zhoršovania stavu pacienta je indikované RTG hrudníka).

Použitie antibiotík je indikované pri bronchitíde vyvolanej *Mycoplasma pneumoniae*, ktorej výskyt môžeme predpokladať na základe epidemiologickej situácie, možné je realizovať aj sérologické vyšetrenie. Zriedkavejším vyvolávateľom môže byť aj *Chlamydia pneumoniae*, aj v tomto prípade je použitie antibiotík indikované. Indikované sú makrolidy alebo doxycyklín.^{4,10}

Dávkovanie:

- Makrolidy, napr. klaritromycín 250–500 mg každých 12 hodín per os.
- Doxycyklín 100–200 mg každých 24 hodín per os.

AKÚTNÁ EXACERBÁCIA CHRONICKEJ OBŠTRUKČNEJ CHOROBY PLÚC

Chronická obštrukčná choroba pľúc je ochorenie s fixovanou obštrukčnou ventilačnou poruchou, čo nielen predisponuje ku vzniku respiračnej infekcie, ale je zároveň príčinou vysokého rizika (ohrozenie života) akútnej respiračnej infekcie u takehoto pacienta. Predpokladá sa, že až 50–80 % akútnych exacerbácií je spôsobených respiračnou infekciou, za ktorú sú zodpovedné väčšinou baktérie (z prostredia alebo pomnoženie chronickej kolonizujúcej bakteriálnej flóry).²⁴

Pacienti s akútnou exacerbáciou chronickej obštrukčnej choroby pľúc profitujú z terapie antibiotikami.^{24,11} Potrebné je však aj zhodnotiť príčinu akútnej exacerbácie, ktorá nemusí byť vždy infekčná. Vhodné je vždy realizovať RTG hrudníka a iné vyšetrenia na vylúčenie pneumónie, nutné je mikroskopicky a kultivačne vyšetriť spútum (odber ešte pred podaním antibiotík) a realizovať sérologické vyšetrenie na mykoplazmy a chlamýdie. Nakoľko ide o pacientov, ktorým sa často podávajú antibiotiká a etiologicky nie sú zriedkavé ani svojou rezistenciou známe patogény (pseudomonády, klebsiely, stafylokoky), citlivosť vyvolávajúceho patogéna je často ťažko predvídateľná. Aj keď sme väčšinou nútení začať empirickú terapiu antibiotikami, výsledky vyššie uvedených vyšetrení sú pri jej zlyhaní nenahraditeľné (účinnosť ATB liečby prehodnocujeme po 48–72 hodinách).

Etiologicky sú najčastejšie dokumentované typické respiračné patogény *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, menej časté sú *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Stratégia empirickej liečby antibiotikami závisí najmä od liečby predchádzajúcich exacerbácií (použitých antibiotík v minulosti) a epidemiologickej situácie (pravdepodobnosť atypickej etiológie).

Aminopenicilíny s inhibítorom betalaktamáz (amoxycilín/klavulanát) si v našich podmienkach pri dostatočnom dávkovaní zachováva účinnosť aj na väčšinu penicilín-rezistentných pneumokokov.^{4,5} Novšie makrolidy (klaritromycín, azitromycín) sú vhodné najmä pre pokrytie atypických patogénov, proti ktorým sú β -laktámové antibiotiká neúčinné, zároveň majú aktivitu aj proti hemofilom a moraxelám a citlivosť pneumokokov možno zatiaľ označiť za uspokojivú, hoci má trend klesať.^{24,5} V tejto indikácii sa zvyknú úspešne používať aj cefalosporíny 2. a 3. generácie, doxycyklín a chinolóny.^{2,11} Veľmi účinné sú aj novšie chinolóny s rozšíreným spektrom účinku aj na problematické gram-pozitívne kmene (levofloxacín, moxifloxacín), ich použitie však treba zodpovedne zvážiť, aby sa voči nim zbytočne neindukovala rezistencia.²

Antimikrobiálna terapia zvyčajne trvá 7–14 dní. V prípade septického stavu, zhoršenia respiračnej insuficiencie alebo inak závažného priebehu je indikované iniciálne parenterálne podávanie antibiotík.

Zhrnutie a dávkovanie perorálnych antibiotík pre dospelých.^{24,6}

- Amoxycilín/klavulanát 500/125 mg každých 8 hodín alebo 875–2000 mg/125 mg každých 12 hodín (v prípade penicilín-rezistentných pneumokokov uprednostniť dávku 2 x 2000 mg).
- Makrolidy: klaritromycín 500 mg každých 12 hodín alebo 1000 mg každých 24 hodín, azitromycín 500 mg každých 24 hodín (3 dni).
- Fluorochinolóny: ciprofloxacín 500 mg každých 12 hodín, levofloxacín 500 mg každých 12–24 hodín.
- Doxycyklín 100 mg každých 12 hodín.

KOMUNITNÁ PNEUMÓNIA

Nakoľko často ani extenzívna diagnostika nevedie k určeniu patogéna a prípadná úspešná mikrobiologická diagnostika aj s určením citlivosti je najskôr k dispozícii 48 hodín po odbere materiálu, je voľba antibiotika na liečbu pneumónie empirická.

Komunitné pneumónie sú pneumónie získané mimo nemocničného prostredia a podľa toho sa dá predpokladať spektrum patogénov v ich etiológii. Medzi najčastejšie mikroorganizmy vyvolávajúce komunitnú pneumóniu patria (zorané podľa frekvencie výskytu): *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, vírusy.^{2,12} Menej časté sú patogény *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* a enterické gram-negatívne baktérie, ktoré sa aj v komunite uplatňujú u pacientov s podobným rizikovým profilom, ako je to pri nozokomiálnych ochoreniach. Netreba zabúdať ani na možnosť duálnej/zmiešanej infekcie (napr. aj typický + atypický patogén), ktorá sa vyskytuje v 11–14 %.²

Pre empirickú terapiu má veľký význam schopnosť individuálne posúdiť pravdepodobnosť nákazy zriedkavejšími z vyššie uvedených patogénov; napr. *Haemophilus influenzae*, *Legionella*



pneumophila, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* a enterické gramnegatívne baktérie sú častejšie u pacientov.^{2,12}

- starších ako 65 rokov
- bývajúcich v zariadeniach sociálnej starostlivosti
- s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo inými závažnými komorbiditami
- intenzívnych fajčiarov
- liečených v posledných týždňoch alebo mesiacoch široko-spektrálnymi antibiotikami
- liečených systémovo podávanými kortikoidmi
- bronchiectázie, cystická fibróza (*Pseudomonas aeruginosa*)
- po vírusovej pneumónii (*Staphylococcus aureus*).

Anaeróby sa len zriedkavo podieľajú na etiológii komunitných pneumónií, avšak dajú sa predpokladať u pacientov po aspirácii, ktorá býva najčastejšie pri bezvedomí, u alkoholikov, u narkomanov, u pacientov s infekciou dutiny ústnej.^{2,12}

Pneumónie sa zvyknú deliť na tzv. typické a atypické. Atypické pneumónie sú vyvolané intracelulárne parazitujúcimi baktériami (mykoplazmy, chlamýdie), ktoré sú rezistentné na účinkom β-laktámových antibiotík. Atypické pneumónie sa pred určením etiológie dajú predpokladať pri nevýraznom fyzikálnom náleze v porovnaní s RTG zmenami a určitými črtami na RTG (intersticiálny zápal).⁴ Nakoľko však v klinickej praxi nemusia byť rozdiely jednoznačné, pri výbere empirickej terapie antibiotikami sa najviac riadime komorbiditami alebo inými skutočnosťami (vek, sociálny status) zo strany pacienta a závažnosťou pneumónie.

Kritériá, ktoré rozhodujú o nutnosti hospitalizácie a parenterálneho podávania antibiotík, sú nasledovné:^{2,12,13}

- vek nad 65 rokov
- prítomnosť závažnej komorbidity
- imunodeficit
- zmätenosť alebo hlbšia porucha vedomia
- renálna insuficiencia, hyperkaliémia
- tachypnoe nad 30/min., tachykardia nad 140/min., hypotenzia pod 90/60 mmHg
- malnutícia
- leukopénia alebo leukocytóza nad $20 \times 10^9/l$
- respiračná insuficiencia
- RTG nález postihnutia viac ako 1 laloka, výpotku, rozpadového procesu
- iné (napr. sociálne príčiny, nemožnosť orálneho podávania liečby a pod.).

Na jednotke intenzívnej starostlivosti musia byť jednoznačne umiestnení pacienti so septickým šokom a potrebou umelej pľúcnej ventilácie. Ďalej by na jednotke intenzívnej starostlivosti mali byť pravdepodobne umiestnení pacienti s hypoxiou napriek oxygenoterapii a prítomnosťou viacerých (3 a viac) vyššie uvedených rizikových kritérií.^{2,12}

Odporúčania pre empirickú terapiu ambulantne liečených pacientov berú do úvahy komorbiditu a riziko infekcie rezistentnými pneumokokmi. Pre ambulantne liečených pacientov bez závažnejších komorbidít a bez liečby antibiotikami v posledných 3 mesiacoch sa odporúčajú nové makrolidy (klaritromycín, azit-

romycín).^{2,12} Amoxycilín/klavulanát je v dostatočnej dávke tiež dobrou alternatívou, treba mať však na pamäti jeho neúčinnosť pri atypickej pneumónii.^{4,13} Alternatívnym liekom je doxycyklín. Ambulantne liečení pacienti so závažnými komorbiditami, alkoholici, imunodeficientní pacienti a pacienti liečení v posledných 3 mesiacoch antibiotikami (ide jednak o pacientov s vyššou morbiditou a mortalitou pneumónie a zároveň vyšším rizikom infekcie rezistentnými pneumokokmi) by mali byť liečení kombináciou β-laktámového antibiotika (amoxycilín/klavulanát alebo cefalosporín 2.-3. generácie) a nového makrolidu alebo alternatívne tzv. respiračnými fluorochinolónmi (levofloxacín, moxifloxacín).^{2,12} Ak by indikáciou na takýto postup bola liečba antibiotikami v posledných 3 mesiacoch, treba použiť rozdielnú skupinu liečiv, ako bola použitá v predchádzajúcej terapii.¹² V oblastiach s vysokou rezistenciou pneumokokov na makrolidy (viac ako 25%) treba zvážiť použitie vyššie uvedenej terapeutickú schému pre všetkých pacientov. Hospitalizovaným pacientom zvyčajne podávame iniciálnu antimikrobiálnu terapiu parenterálne. Podávame kombináciu β-laktámového antibiotika (amoxycilín/klavulanát alebo cefalosporín 3. generácie) a nového makrolidu alebo v monoterapii tzv. respiračné fluorochinolóny.^{2,12,14} Pacienti liečení na jednotke intenzívnej starostlivosti majú byť liečení kombináciou β-laktámového antibiotika (amoxycilín/klavulanát alebo cefalosporín 3.-4. generácie) a buď azitromycínu, alebo fluorochinolónu. Alternatívne pri alergii na β-laktámové antibiotiká majú dostávať kombináciu azitromycínu a tzv. respiračného fluorochinolónu.^{2,12}

Pre infekcie vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* platí odporúčanie podávať β-laktámové antibiotikum účinné proti pseudomonádam (napr. cefepim, sulperazon, meropenem) v kombinácii s ciprofloxacínom alebo levofloxacínom. Alternatívne možno namiesto fluorochinolónu podávať aminoglykozid. V prípade infekcie meticilín-rezistentným *Staphylococcus aureus* podávame linezolid alebo vankomycín.^{2,12}

S antimikrobiálnou liečbou pneumónie treba začať do niekoľkých hodín od diagnózy, platí pravidlo „čím skôr – tým lepšie“. Úvodnú intravenóznou terapiu u hospitalizovaných pacientov môžeme po klinickom zlepšení stavu pacienta (po 3-5 dňoch i.v. liečby) zmeniť na liečbu perorálnu. Na tento účel je možné použiť antibiotikum z tej istej alebo aj z rozdielnej skupiny. Vhodnými skupinami antibiotík na túto sekvenčnú terapiu sú aminopenicilíny, cefalosporíny, makrolidy aj chinolóny. Pacienti môžu byť prevedení z intravenózneho na perorálne, ak sú hemodynamicky stabilní, nevyžadujú intenzívnu starostlivosť, majú normálnu funkciu gastrointestinálneho systému a po úvodnej intravenózne terapii došlo k vymiznutiu horúčky a klinickému i laboratórnemu zlepšeniu.^{2,14} Dĺžka liečby komunitnej pneumónie je individuálna, pri nekomplikovanom priebehu u imuno-kompetentného pacienta stačí 7-10 dní antimikrobiálnej terapie. Pneumokoková infekcia sa má liečiť minimálne ešte 3 dni po vymiznutí febrilit. Chlamýdiová infekcia sa má liečiť 14-28 dní, legi-onelová pneumónia 10-21 dní, pneumónie vyvolané patogénmi s nekrotizujúcou schopnosťou (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) treba liečiť aspoň 2-3 týždne.



Zhrnutie a dávkovanie antibiotík pre dospelých:^{2,6,12,13}

■ Ambulantne liečení pacienti.

■ Bez rizikových faktorov.

- Makrolidy, klaritromycín 500 mg každých 12 hodín, azitromycín 500 mg každých 24 hodín (3 dni) per os (liečba prvej voľby).
- Amoxycilín/klavulanát 2000mg/125 mg každých 12 hodín per os (alternatíva).
- Doxycyklín 100 mg každých 12 hodín per os (alternatíva).

■ S rizikovými faktormi.

- β -laktámy (amoxycilín/klavulanát alebo cefalosporín 2.-3. generácie) + nové makrolidy (cefuroxim axetil 500 mg každých 12 hodín, dávkovanie ostatných pozri vyššie) per os.
- Respiračné fluorochinolóny, levofloxacin 500-1000 mg každých 24 hodín, moxifloxacin 400 mg každých 24 hodín per os.

■ Hospitalizovaní pacienti (bežné oddelenie)

- β -laktámy (aminopenicilín/inhibitor β -laktamázy alebo cefalosporín 3. generácie) + nové makrolidy (ampicilín/sulbaktám 1,5-3 g každých 8 hodín i.v., cefotaxim 2g každých 8 hodín i.v., azitromycín 500 mg každých 24 hodín i.v.).
- Respiračné fluorochinolóny, levofloxacin 500 mg každých 24 hodín i.v., moxifloxacin 400 mg každých 24 hodín i.v.

■ Hospitalizovaní pacienti (jednotka intenzívnej starostlivosti alebo OAIM):

- β -laktámy (aminopenicilín/inhibitor β -laktamázy alebo cefalosporín 3.-4. generácie) + azitromycín alebo fluorochinolón (cefepim 2g každých 8 hodín i.v., cefoperazón/sulbaktám 2 g každých 12 hodín i.v., ciprofloxacín 200-400 mg každých 8-12 hodín i.v., dávkovanie ostatných pozri vyššie);
- Azitromycín + respiračné fluorochinolóny (dávkovanie uvedené vyššie) (alternatíva pri alergii na β -laktámy).

Literatúra:

1. Ďuriš I., Hulín I., Bernadič M. Princípy internej medicíny. Bratislava, SAP 2001: 2951s.
2. Krémery S, Tahotný R, Mišková I, Straková Z. Antibiotická liečba najčastejších infekčných ochorení v klinickej praxi – 1. časť. Interná med. 2008; 8 (5): 299-309
3. Bisno A, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. Clinical Infectious Diseases 2002; 35:113-25
4. Autorský kolektív. Zásady racionálnej antibiotickej liečby respiračných infekcií, IV. prepracované vydanie, Mediforum 2006, dostupné na: http://www.mediforum.sk/pdf/ATB_liecba01.pdf
5. Nikš M, Krkoška D, Hanzen J, Ostertág R: Rezistencia na antibiotiká – prehľad aktuálnej situácie v SR. Interná med. 2006; 6 (9): 466-476
6. Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Oficiálna databáza liekov Nobel. Dostupné na: www.nobel.sk
7. Fagnan LJ. Acute sinusitis: a cost-effective approach to diagnosis and treatment. Am Fam Physician. Nov 15 1998;58(8): 805-6
8. Meneghetti A. Upper respiratory tract infection. eMedicine, 2007, dostupné na: <http://www.emedicine.com/med/topic2339.htm>
9. Cook KA, Walsh MJ. Otitis media. eMedicine, 2008, dostupné na: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic351.htm>
10. Quarsh S, Hamidi A et al. Bronchitis. eMedicine, 2008, dostupné na: <http://www.emedicine.com/med/topic247.htm>
11. Vondra V. Chronická obštrukčná pľúcna nemoc. Doporučené postupy pro praktické lékaře, 2006, dostupné na: <http://www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r122.rtf>
12. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27-72
13. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Thorax, 2001, roč. 56, suppl. 4
14. Drgoňa L a autorský kolektív. Diagnostika a liečba pneumónií u hospitalizovaných pacientov (odporúčania pracovnej skupiny Pneumonia SR). Bratislava, GDA Visual 2007: 64s.



Imunológia pre prax – význam imunomodulačnej terapie

MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

Centrum alergológie a klinickej imunológie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Imunomodulačná terapia je veľmi rozsiahla téma. Kvôli prehľadnosti je vhodné rozdeliť ju na **lokálnu a celkovú** (tab. 1), i keď toto delenie je nepochybne zafarbené určitou didaktickou licenciou. Rovnako tak je vhodné deliť imunomoduláciu na **špecifickú a nešpecifickú**. Špecifickú imunomoduláciu predstavuje vakcinácia (očkovanie proti infekčným chorobám, alergénová imunoterapia, prípadne skôr experimentálna imunoterapia autoimunitných ochorení alebo protinádorové vakcíny). Nešpecifická imunomodulácia sa používa predovšetkým pri sekundárnych poruchách bunkovej imunity. Na tento účel možno použiť látky **syntetické**, napr. methisoprinol (Isoprinosine), niektoré **produkty imunitného systému** získané purifikáciou alebo technikou rekombinácie (transfer faktor, thýmové hormóny alebo cytokíny) a bakteriálne imunomodulátory. Hodnotenie ich účinnosti je predovšetkým klinické, pretože sa vyhodnocuje znížená frekvencia, dĺžka a závažnosť ochorenia a komplikácií. V tomto prehľade sa sústreďujeme na imunomoduláciu v užšom zmysle slova (vzhľadom na vymedzený rozsah nebudeme sa zaoberať imunosupresiou). Treba uviesť, že napriek všetkým existujúcim odporúčeným dávkovacím schémam, treba tento druh liečby vždy individualizovať a správne načasovať. Terapeutická odpoveď sa môže líšiť nielen interindividuálne, ale tiež u toho istého jedinca, a to na základe najrôznejších vplyvov, ktoré môžu v danej chvíli spolupôsobiť. Pred začatím tejto liečby je veľmi dôležitý starostlivý anamnestický rozbor, vrátane imunologického vyšetrenia, ktoré určí aktuálne parametre bunkovej a humoralnej imunity.

Tab. 1 Príklady niektorých lokálnych a systémových imunomodulátorov

Lokálne	Systémové
IRS 19	Biostim
Imudon	Ribomunyl
Stafal	Broncho-vaxom
	Luivac

Cieľom imunomodulačnej terapie je priaznivý zásah do imunitných pochodov. Dôvodom intervencie bývajú ochorenia s is-

Súčasťou mnohých ochorení je zápal. Dochádza pri ňom k mnohým imunitným reakciám, ktoré by sa mali usmerniť alebo ovplyvniť. Pri terapeutickú intervenciu sa používajú rôzne postupy, ktoré možno zhrnúť pod širší pojem imunomodulačná terapia. Imunomodulácia je termín, ktorý sa používa na výstižnejšie vyjadrenie zásahu do zložitých vzájomne rôzne prepojených imunitných pochodov. Funkciu imunitného systému možno posilniť (stimulovať), alebo potlačiť (suprimovať). Vzhľadom na to, že hranica medzi týmito tendenciami môže byť nevýrazná, výraz imunomodulácia je vhodnejší.

tou účasťou zápalu, ale najčastejšie sa v bežnej praxi tieto látky ordinujú za účelom zníženia výskytu a zmiernenia závažnosti chorôb z prechladnutia, resp. respiračných infekcií. Z praktického hľadiska ide o to, aby sa zabránilo častým exacerbáciám a proťahovaným alebo inak komplikovaným priebehom ochorení. Na tento účel existuje celý rad prostriedkov s rôznymi mechanizmami účinku. Niektoré sú presne chemicky definované (interferóny, imunoglobulíny a i.),

iné nie (bakteriálne imunomodulátory). K najznámejším a najčastejšie používaným patria bakteriálne imunomodulátory, látky s komplexným pôsobením na imunitu, za ktorých rozšírenie vďačíme dlhoročnej empirii s bakteriálnymi vakcínami. Ide buď o extrakty z vybraných bakteriálnych kmeňov, alebo lyzáty.

Tab. 2 Jednotlivé komponenty najčastejšie používaných bakteriálnych imunomodulátorov

Biostim	proteoglykán <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Ribomunyl	proteoglykán <i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Broncho-vaxom	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella ozaenae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria catarrhalis</i>
Luivac	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>



K bakteriálnym imunomodulátorom zaraďujeme:

- bakteriálne vakcíny (zmesové, antistafylokokové a i.);
- bakteriálne lyzáty (IRS 19, Imudon, Broncho-vaxom, Luivac);
- ribozómové frakcie (Ribomunyl);
- proteoglykány (Biostim).

Bakteriálne imunomodulátory sa vzájomne odlišujú rôznym spôsobom spracovania, zastúpením jednotlivých bakteriálnych kmeňov i dávkovacími schémami. Princíp pôsobenia je podobný. Napriek tomu je dobre, že je na trhu výber, ktorý umožňuje voľiť individuálne vhodný prípravok.

Mechanizmus účinku:

Aplikácia bakteriálnych imunomodulátorov má za následok najmä aktiváciu makrofágov v podslizničnej oblasti nosohltanu (IRS19, Imudon a i.) alebo lymfatického tkaniva čriev (Biostim, Ribomunyl, Broncho-vaxom, Luivac a i.). Podľa niektorých prameňov môže dochádzať i k zvýšenej produkcii interleukínu 1 (IL-1), interferónu (IFN- α) a k aktivácii prirodzených zabíjačov (NK-buniek). Na základe zvýšenej produkcie cytokínov aktivovanými makrofágmi môže dochádzať k stimulácii ďalších imunitných mechanizmov, napr. i s účasťou T-lymfocytov (zvýšená cytotoxicita) a B-lymfocytov (zvýšená tvorba protilátok). Bakteriálne imunomodulátory sa uplatňujú predovšetkým stimuláciou nešpecifických mechanizmov (aktiváciou makrofágov, NK-buniek, fagocytózy, a napr. i zvýšenou produkciou sekrečného IgA).

Význam bakteriálnych imunomodulátorov:

- zníženie výskytu recidivujúcich a protrahovaných zápalov dýchacích ciest;
- možné priaznivé ovplyvnenie alergického zápalu (okrem iného zvýšením produkcie IFN- γ , útlmom tvorby IL-4 a i.);
- priaznivý ekonomický dopad.

Možné úskalia imunomodulačnej terapie:

Počas posledných 25 rokov nie je v databáze Medline evidovaná žiadna práca, ktorá by priamo preukazovala súvislosť medzi podávaním prípravkov, ako Broncho-vaxom, Luivac, Biostim alebo Ribomunyl a vývojom ochorení autoimunitnej povahy. Napriek tomu je namieste primeraná opatrnosť. Vzhľadom na to, že o presnom pôsobení bakteriálnych imunomodulátorov všetko ešte nie je úplne známe, pacientom s autoimunitnými ochoreniami tieto preparáty nepodávame. Všeobecne je však nepochybne tento druh imunomodulácie veľmi prirodzený, lebo ľudský organizmus je stále obklopený množstvom bakteriálnych patogénov a úsilie organizmu žiť v dynamickej rovnováhe s okolím je trvalé a celkom prirodzené. Pre úplnosť je namieste spomenúť prípadné nežiaduce účinky, ktoré sa v bezpečnostných štúdiách väčšinou nelíšia od placeba, lebo ich výskyt je veľmi nízky. Pokiaľ sa nežiaduce účinky ojedinele objavujú, ide zväčša o nezávažné zažívacie ťažkosti alebo diskomfort, pruritus alebo urtikú.

Nutnosť komplexného prístupu k terapii:

Samotná, aj keď priaznivo pôsobiaca imunomodulačná terapia však veľa nepomôže, pokiaľ sa chorý nebude usilovať o komplex režimových opatrení, vrátane teplotno-vlhkостnej mikroklimy, vylúčenia fajčenia, alebo rešpektovanie pravidiel rekonvalescencie atď. V kontexte týchto opatrení možno uviesť i určitú doplnkovú

terapiu, ktorá sa najnovšie presadzuje v našej terapeutickej ponuke na lokálne použitie, a to v snahe priaznivo pôsobiť na parametre slizníc horných dýchacích ciest. Ide o hypertonický roztok, ktorý obsahuje morskú vodu, užíva sa vo forme nosových sprejov, napomáha zvlhčovať suchú nosovú sliznicu a môže slúžiť ako doplnková terapia pri liečbe rôznych chronických rhinosinusopatií. Výhodou je použiteľnosť i u veľmi malých detí; aplikácia sa vykonáva pomocou jemných systémov rozprašovania, ktoré sú subjektívne prijateľné (na rozdiel od primitívnych jogínskych laváží nosových priechodov vodou obohatenou nepresným množstvom kuchynskej soli). Táto morská voda sa obvyčajne získava z kontrolovaných, ekologicky i hygienicky nezávadných lokalít, z nekontaminovaných vôd vzdialených od brehov a odbery sa uskutočňujú v určitej hĺbke. Nejde len o obsah chlóridu sodného vo vode, ale o prítomnosť zmesi rôznych solí, ktorých výsledné pôsobenie na nosovú sliznicu je priaznivé. Zriedená morská voda pôsobí protiedémovo, znižuje produkciu hlienu a tým zlepšuje nosovú priechodnosť. Na rozdiel od fyziologického roztoku je tento roztok mierne hypertonický, čo napomáha k zmierneniu edému a zníženiu prekrvenia nosovej sliznice. S touto mnohoročnou tradíciou doplnkovej terapie, navyše bez rizika nežiaducich účinkov, majú v prímorských štátoch (napr. vo Francúzsku), ale aj v ČR alebo SR svoje pozitívne skúsenosti lekári špecialisti (ORL, alergológovia), ako aj všeobecní lekári.

ZÁVER

Záverom treba upozorniť, že pôsobenie imunomodulačnej terapie sa pri recidivujúcich respiračných infekciách nedá očakávať bezprostredne, ale asi po mesiacoch. Načasovanie napr. preventívnej terapie je vhodné približne na prelome augusta a septembra, aby sa účinok dostavil v najchladnejšom období v roku, teda približne od novembra do apríla, keď je i najvyšší výskyt respiračných infekcií v populácii. Vo všeobecnosti je vhodnejšie začať terapiu bakteriálnymi imunomodulátormi až po ukončení rekonvalescencie. Samotná infekcia je silným imunostimulačným podnetom a ďalšia bezprostredne aplikovaná stimulácia môže imunitný systém skôr zafažiť, ako mu prospieť. Odporúčanie o nutnosti individuálneho prístupu nie je len frázou, ale požiadavkou, pre ktorú je dosť teoretických i praktických dôvodov. V neposlednom rade je dôležité spomenúť potrebu aplikovať imunomodulačnú terapiu v kontexte iných opatrení, vrátane režimových. V poslednom čase došlo u nás k značnému rozšíreniu bakteriálnych imunomodulátorov, avšak ich indikácia nie je vždy adekvátna, alebo nie je správne načasovaná. Často sa z týchto dôvodov nedosahuje žiaduci terapeutický účinok a liečba je tak znehodnocovaná. Zmyslom tejto informácie bolo poskytnúť prehľad o základných princípoch liečby, predovšetkým bakteriálnymi imunomodulátormi, a zdôrazniť nutnosť brať do úvahy tieto princípy pri terapii.

Literatúra:

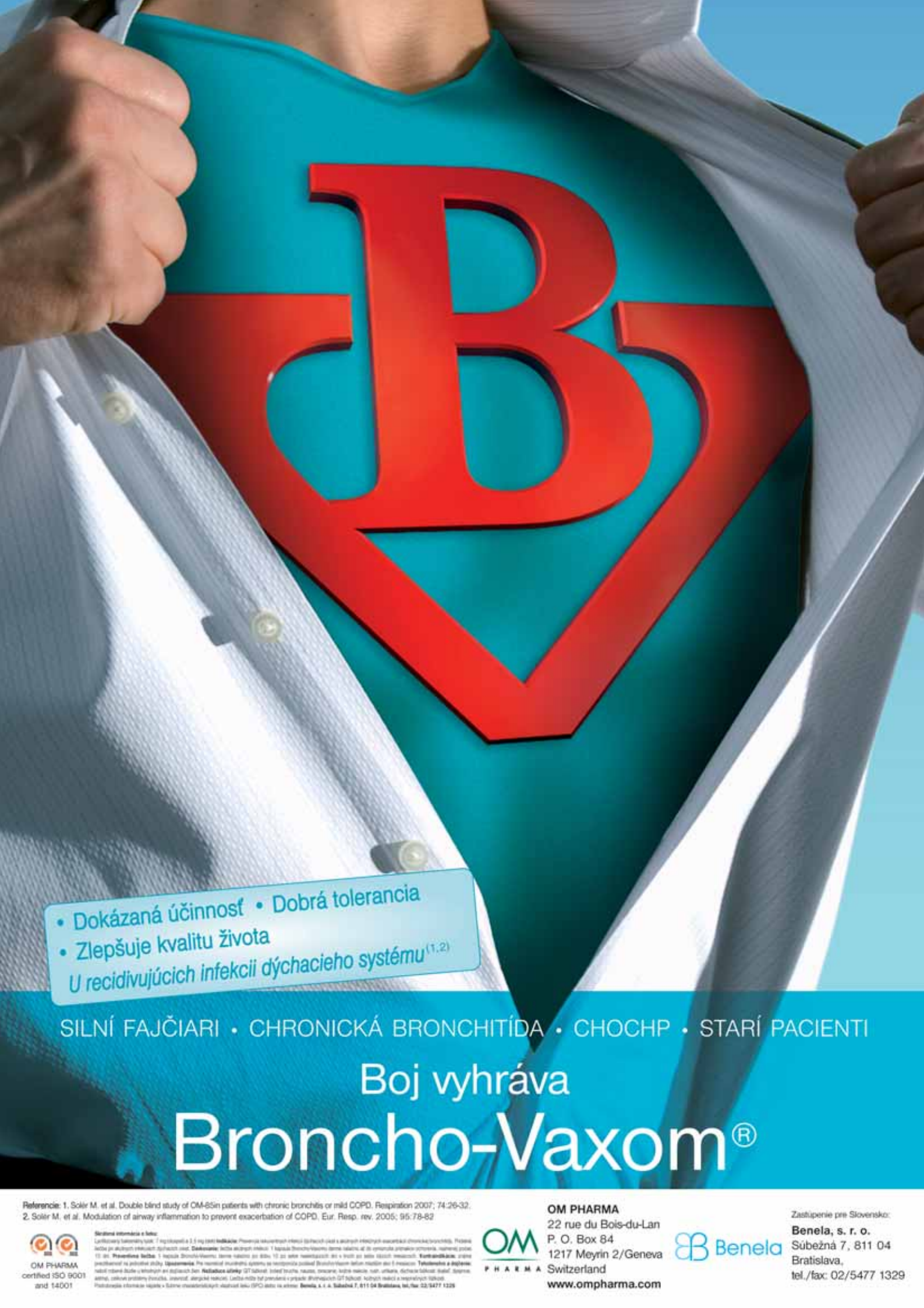
Bartůňková, J.: Imunodeficiencie. Praha: Grada/Avicenum, 2002.

Bystroň, J.: Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. Alergie 2003, 5, 284-290.

Krejsek, J., Kopecký, O.: Klinická imunologie. Hradec Králové: Nucleus HK, 2004.

Současné možnosti imunomodulační léčby v praxi (2). Farmakoterapeutické informace 1/2005: 1-2.

Špičák, V., Panzner, P.: Alergologie. Praha: Galén, 2004.



- Dokázaná účinnosť • Dobrá tolerancia
 - Zlepšuje kvalitu života
- U recidivujúcich infekcií dýchacieho systému^(1,2)*

SILNÍ FAJČIARI • CHRONICKÁ BRONCHITÍDA • CHOCHP • STARÍ PACIENTI

Boj vyhráva

Broncho-Vaxom®

Reference: 1. Soler M, et al. Double blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild COPD. *Respiration* 2007; 74:26-32.
2. Soler M, et al. Modulation of airway inflammation to prevent exacerbation of COPD. *Eur. Resp. rev.* 2005; 95:78-82



OM PHARMA
certified ISO 9001
and 14001

©2004 International Technology Center

[illegible]

OM PHARMA

22 rue du Bois-du-Lan
P. O. Box 84
1217 Meyrin 2/Geneva
Switzerland
www.ompharma.com



Zastúpenie pre Slovensko:

Benela, s. r. o.
Súbežná 7, 811 04
Bratislava,
tel./fax: 02/5477 1329



Ďalšie výsledky štúdie ASCOT: liečba hypertenzie u diabetikov

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Edukafarm, Praha

USPORIADANIE ŠTÚDIE ASCOT

Štúdia ASCOT bola randomizovaná, placebom kontrolovaná, multicentrická. Bolo do nej zaradených takmer 20 000 pacientov s hypertenziou a ďalšími kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. V antihypertenznej skupine tejto štúdie (ASCOT-BPLA – blood pressure lowering arm) sa sledovala odozva krvného tlaku na podanú antihypertenznú liečbu. V antihypertenznej skupine sa porovnávali dva liečebné režimy: v jednej skupine sa podával blokátor kalciových kanálov amlodipín (podľa potreby doplnený inhibítorom ACE perindoprilom, príp. alfablokátorom, vazodilátne pôsiacim doxazosínom), v druhej skupine sa podával betablokátor atenolol (doplnený podľa potreby tiazidovým diuretikom + príp. doxazosínom). Počas štúdie sa ukázalo, že liečba založená na amlodipíne predstavuje pre zaradených pacientov ako celú skupinu významnejšiu kardiovaskulárnu ochranu, ako liečba atenololom (napr. významne nižšia celková i kardiovaskulárna mortalita i nižší výskyt novo vzniknutého diabetu). Výsledky tejto skupiny sa publikovali v roku 2006.

V druhej, lipidovej skupine tejto štúdie, označovanej ako ASCOT-LLA (lipid lowering arm) sa navyše skúmala otázka účinku hypolipidemickej liečby – podávanie atorvastatínu. Táto časť štúdie sa tiež predčasne ukončila pre presvedčivý výsledok – pridanie atorvastatínu k antihypertenznej liečbe založenej na amlodipíne u pacientov s hypertenziou významne znížilo výskyt koronárnych príhod, všetkých kardiovaskulárnych príhod a cievnych mozgových príhod v porovnaní so samotnou antihypertenzívnou liečbou. Treba poznamenať, že tieto výsledky sa dosiahli bez ohľadu na hodnoty cholesterolu pri vstupe do štúdie. Kombinácia amlodipín/atorvastatín sa ukázala v tomto zmysle ako výhodná (k dispozícii je vo forme kombinovaného prípravku *Caduet*).

LIEČBA HYPERTENZIE U DIABETIKOV

Najnovšie boli v r. 2008 v časopise *Journal of hypertension* publikované výsledky antihypertenzívnej liečby diabetikov, kto-

Hypertenzia patrí k najvýznamnejším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom. V súčasnosti sa takmer u 80 % liečených hypertonikov nedarí dosiahnuť cieľové hodnoty krvného tlaku.

Cieľom liečby by však mala byť nielen optimalizácia krvného tlaku, ale aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality, zvlášť pri prítomnosti ďalších rizikových faktorov, napr. diabetu.

K riešeniu tohto problému prispela i štúdia ASCOT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Najnovšie boli publikované výsledky, ktoré sa dosiahli v skupine diabetikov zaradených do tejto štúdie.

ri boli zaradení do skupiny ASCOT-BPLA. Pri podrobnejšej analýze výsledkov antihypertenzívnej skupiny štúdie ASCOT sa autori zamerali na pacientov s diabetom, ako na špecifickú rizikovú subpopuláciu. Túto podskupinu tvorilo 5 137 pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu. Pacienti boli liečení terapiou, ktorá bola založená na amlodipíne alebo na atenolole tak, aby sa dosiahol cieľový tlak 130/80 mmHg. Ako sme už uviedli, štúdia ako celok bola predčasne ukončená vzhľadom k nesporne významnejšiemu zníženiu rizika celkovej

mortality a cievnych mozgových príhod pri liečbe amlodipínom.

Analýza výsledkov, ktoré sa dosiahli u diabetikov zaradených do skupiny ASCOT-BPLA, ukázala, že liečba založená na amlodipíne priniesla v tejto skupine zníženie výskytu kardiovaskulárnych príhod o 14 %. Toto zníženie bolo výraznejšie ako pri liečbe atenololom, rozdiel bol štatisticky významný ($P = 0,026$). Výskyt fatálnych a nefatálnych cievnych mozgových príhod sa pri liečbe založenej na amlodipíne znížil o 25 % (rozdiel v porovnaní s liečbou atenololom bol signifikantný, $P = 0,017$) počet uskutočnených nekoronárnych revaskularizačných procedúr sa znížil pri liečbe amlodipínom o 57 % (rozdiel v porovnaní s liečbou atenololom bol významný – $P < 0,001$).

Vyhodnotenie výsledkov antihypertenzívnej liečby v skupine pacientov s diabetom 2. typu, ktorí boli zaradení do štúdie ASCOT-BPLA, ukázalo, že v tejto početnej špecifickej subpopulácii prináša podávanie blokátora kalciových kanálov amlodipínu oveľa lepšie výsledky ako pri blokátore atenolole a významne znižuje celkový výskyt kardiovaskulárnych príhod. Výsledky tejto analýzy predstavujú významnú informáciu, ktorá by sa mala brať do úvahy pri rozhodovaní o liečbe hypertenzie u pacientov s diabetom 2. typu. V SR je registrované množstvo prípravkov s obsahom amlodipínu, z monokomponentných napr. Norvasc, Agen. K dispozícii je tiež fixná kombinácia liečiv s obsahom amlodipínu: amlodipín + atorvastatín (*Caduet*).

Literatúra:

Coleman JJ. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:299–307.

Ostegren J, Poulter NR, Sever PS, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103–2111.

Caduet[®]

amlodipín besylát / atorvastatín kalcium

Viac ako len kontrola TK



▲ Prvý a jediný indikovaný na zníženie KV rizika u pacientov s hypertenziou a 3 rizikovými faktormi¹

▲ Caduet znižuje riziko fatálnej KV príhody o 26% až 53%^{2*}

▲ Caduet zvyšuje 2 x pravdepodobnosť adherencie k liečbe vs. voľná kombinácia amlodipín + atorvastatín³

Jednoduché riešenie pre každodenný život

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

CADUET 5 mg/10 mg filmom obalené tablety

CADUET 10 mg/10 mg filmom obalené tablety

Zloženie: každá filmom obalená tableta CADUET obsahuje kombináciu 2 liečiv, amlodipínu besylátu a trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, čo zodpovedá 5 mg amlodipínu a 10 mg atorvastatínu alebo 10 mg amlodipínu a 10 mg atorvastatínu. **Lieková forma:** filmom obalená tableta. **Indikácie:** prevencia kardiovaskulárnych príhod u hypertenzných pacientov s tromi súčasne prítomnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, a normálnymi až mierne zvýšenými hladinami cholesterolu, bez klinicky zjavnej ischemickej choroby srdca, kde sa v súhlase so súčasnými odporúčaniami pre liečbu považuje kombinované použitie amlodipínu a malej dávky atorvastatínu za vhodné. CADUET sa má použiť, keď je odpoveď na diétu a ďalšie nefarmakologické opatrenia neadekvátna. **Kontraindikácie:** precitlivosť na dýchopyridín, na amlodipín a atorvastatín alebo na niektorú z pomocných látok, aktívne ochorenie pečene alebo neobnovené pretrvávajúce zvýšenie sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt, tehotenstvo a obdobie dojčenia, kombinácia s izakonzolom, ketokonazolom, telitromycínom. **Dávkovanie a spôsob podávania:** obvyklá úvodná dávka je 5 mg/10 mg jedenkrát denne per os kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla. Ak je potrebné väčšie zníženie krvného tlaku, môže sa podávať 10 mg/10 mg jedenkrát denne. Môže sa podávať buď samotný alebo v kombinácii s antihypertenzívmi, ale nesmie sa použiť v kombinácii s iným blokátorm kalciového kanála alebo s iným statinom. **Špeciálne upozornenie:** kombinácia CADUETu a fibrátov sa treba vyhnúť. Pri poškodení funkcie obličiek alebo u starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávky. Kontraindikovaný je u pacientov s aktívnym ochorením pečene. Bezpečnosť a účinnosť u detí a adolescentov nebola stanovená a z tohto dôvodu sa použitie u týchto skupín pacientov neodporúča. Vplyv na pečeň: pečeňové testy sa majú urobiť pred začiatkom liečby, pravidelne počas liečby a pacientom, u ktorých sa objaví akýkoľvek znak alebo príznaky ukazujúce na poškodenie pečene. V prípade zvýšených hladín transamináz sa má pacient sledovať až do momentu, kým sa abnormality

neupraví. Ak zvýšenie ALT alebo AST o viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) pretrváva, liečba sa má prerušiť. Kvôli atorvastatínovej zložke sa má používať opatrne u pacientov konzumujúcich značné množstvo alkoholu, s poškodením funkcie pečene, a/alebo s anamnézou ochorenia pečene. Vplyv na kostrové svalstvo: atorvastatín môže spôsobiť myalgia, myozitídu a myopatiu, v zriedkavých prípadoch rabdomyolýzu. Monitorovanie CPK sa odporúča pred začiatkom akéhokoľvek liečby statínom a počas liečby statinom u pacientov s predisponujúcimi faktormi pre rabdomyolýzu (vek > 70 rokov, renálne poškodenie, hypotenzia, výskyt dedičných svalových porúch/ochorení v osobej alebo rodinnej anamnéze, pozitívna anamnéza výskytu svalovej toxicity v súvislosti so statínom alebo fibrátmi v minulosti, nadmerná konzumácia alkoholu a u tých, ktorí majú svalové príznaky). V takýchto prípadoch sa musí zvýšiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické monitorovanie. Ak sú hodnoty CPK na začiatku sledovania významne zvýšené (> 5 krát ULN), liečba sa nemá začať. **Gravidita a laktácia:** CADUET je kontraindikovaný. **Nežiaduce účinky:** časté (> 1/100, < 1/10): ospalosť, bolesť hlavy, závraty, palpácie, začervenanie, abdominálna bolesť, nauzea, edém, periférny edém, únava, insómnia, hypotenzia, parestézia, dyspnoea, hnačka, zápch, plynatosť, pruritus, vyrážka, artralgia, myalgia, bolesť chrbta, bolesť na hrudi, asténia, zvýšenie pečeňových enzýmov ALT, AST, zvýšenie CPK (podrobnejšie informácie pozri v SPC). **Liekové a iné interakcie:** kombináci s dantrolénom sa treba vyhnúť. Neodporúča sa kombinácia s gemfibrozilom alebo inými fibrátmi. Kombinácie vyžadujúce opatnosť: s baklofénom, s induktormi CYP3A4, ako je karbamazepín, fenobarbital, fenyletoín, fosfenytoín, primidón, rifampicín; s inhibítormi cytochrómu P450 3A4, ako je cyklosporín, makrolidové ATB, ďalej s nefazodónom, s azolovými antifungikami a inhibítormi HIV proteázy (podrobnejšie informácie pozri v SPC). **Balenie dostupné v SR:** 30 tbl film v blistroch. **Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SCL). Dátum poslednej revízie textu:** máj 2006. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Veľká Británia. Miestne zastúpenie: držiteľ rozhodnutia o registrácii: PFIZER Luxembourg SARL, s.r.l., tel.: +421 2 5941 8500. Upravené podľa SPC schváleneho ÚKL 18.05.2006.

Literatúra:

1. Caduet - súhrn charakteristických vlastností lieku platný na Slovensko, posledná revízia textu február 2006. 2. Feldman et al. JEWEL I. II. Presented at ASH 2006, New York. 3. Nichol MB et al. Poster presented at the American Society of Hypertension, 21st Annual Scientific Meeting and Exposition, New York City, May 16-20, 2006.

* vypočítané podľa ESC SCORE systému u pacientov s liečenou/neliečenou hypertenziou a dyslipidémiou nedosahujúcich cieľové hodnoty TK a nedosahujúcich alebo dosahujúcich cieľové hladiny tukov pred začatím liečby Caduetom.



PFIZER Luxembourg SARL, Pribinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: 02/33 555 500, fax.: 02/33 555 499, www.pfizer.sk



Caduet

amlodipini besilas, atorvastatinum calcicum trihydricum

Úvod

Súčasný odporúčania liečby pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych ochorení uprednostňujú komplexný terapeutický prístup. Klinické štúdie dokázali, že liečba založená na úsilí o súčasný zníženie krvného tlaku a redukcia koncentrácií plazmatických lipidov významne znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod. Kombinácia antihypertenzíva s hypolipidomikom v jedinom prípravku navyše uľahčuje pacientovi príjem lieku, a tým zvyšuje jeho adhérenciu na terapiu. Na farmaceutickom trhu v SR je teraz k dispozícii fixná kombinácia dlhodobého pôsobiaceho blokátora kalciových kanálov amlodipínu (indikovaného na liečbu hypertenzie a angíny pectoris) a inhibítora HMG-CoA reduktázy atorvastatínu (indikovaného na liečbu dyslipidémie a prevenciu kardiovaskulárnych príhod) v prípravkoch rady *Caduet* (Pfizer).

Charakteristika

Caduet je kombinovaný prípravok, ktorý obsahuje atorvastatín, hypolipidomikum zo skupiny inhibítorov HMG-CoA reduktázy a amlodipín, blokátor kalciových kanálov dihydropyridínového typu. Má duálny mechanizmus pôsobenia: amlodipín účinkuje ako dihydropyridínový antagonist kalcia (antagonista kalciových iónov/blokátor pomalých kalciových kanálov), inhibuje transmembránový transport kalciových iónov do srdcových buniek a buniek hladkého svalstva cievnych stien. Atorvastatín je kompetitívny selektívny inhibítor HMG-CoA reduktázy, enzýmu, ktorý katalyzuje stupeň premeny 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, ktorý je prekursorom cholesterolu. Pri podaní kombinovaného prípravku sa nespozorovali žiadne rozdiely v účinku na zníženie systolického krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného amlodipínu. Nenašli sa rovnako rozdiely v účinku na zníženie plazmatickej koncentrácie LDL-cholesterolu v porovnaní s podávaním samotného atorvastatínu. Kombinovaná tableta je dostupná v dvoch silách s odlišným pomerom oboch zložiek. To umožňuje vhodné nastavenie dávky pri širokej škále pacientov s hypertenziou. Ako sa dokázalo, fixná kombinácia môže (v porovnaní s užívaním kombinácie hypertenzíva a hypolipidomika v samotných prípravkoch) prispieť k zlepšeniu compliance pacientov, a tým i ku zvýšeniu účinnosti liečby.

Klinické štúdie

Význam podávania statínov na prevenciu kardiovaskulárnych príhod sa dokázal v množstve štúdií. Nedávno uskutočnená randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) sa zaoberala významom hypolipidemikkej terapie v primárnej prevencii u pacientov s hypertenziou, ktorí mali normálnu alebo len ľahko

zvýšenú koncentráciu cholesterolu. Do štúdie bolo zaradených takmer 20 000 chorých na hypertenziu vo veku 40-79 rokov a aspoň tromi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Liečebné režimy zahŕňali amlodipín s dennou dávkou 5-10 mg a perindopril podľa potreby, a tiež atorvastatín (10 mg), alebo placebo. Výsledky štúdie ukázali, že pridanie atorvastatínu k antihypertenznej terapii významne znížilo frekvenciu fatálnej ischemickej choroby srdca (IČHS) a nefatálneho infarktu myokardu o 36 %, frekvenciu cievnych mozgových príhod o 27 % a frekvenciu všetkých kardiovaskulárnych príhod o 21 %. Ako ukázala ďalšia analýza, ktorou sa skúmala interakcia medzi atorvastatínom a obidvomi antihypertenznými stratégiami po skončení obidvoch skupín štúdie ASCOT (2 x 2 faktoriálne usporiadanie), liečba založená na atorvastatíne významne znížila relatívne riziko rozvoja IČHS u pacientov užívajúcich amlodipín o 53 %.

V prospech synergie medzi atorvastatínom a amlodipínom svedčí skutočnosť, že významný prínos atorvastatínu sa pozoroval v amlodipínovej skupine už po 3 mesiacoch liečby. Zároveň sa pozorovala významne vyššia incidencia diabetes mellitus 2. typu v skupine pacientov, ktorí sa liečili kombináciou atenololu s tiazidovým diuretikom, v porovnaní s pacientmi, ktorí sa liečili kombináciou amlodipínu s ACE inhibítorom. Dokumentovaná metabolická neutralita je osobitne výhodná pri súčasnom trende nárastu pacientov s diabetom alebo metabolickým syndrómom. V roku 2008 sa publikovali výsledky analýzy liečby podskupiny diabetikov 2. typu s hypertenziou, ktorí boli zaradení do skupiny ASCOT-BPLA. Diabetici sa liečili terapiou založenou na amlodipíne alebo atenolole. Výsledky ukázali, že terapia založená na amlodipíne znižovala výskyt kardiovaskulárnych príhod významne viac, ako liečba založená na atenolole. Taktiež amlodipín významne znižoval incidencia fatálnych a nefatálnych cievnych mozgových príhod (o 25 %, rozdiel v porovnaní s atenololom bol významný), amlodipín oveľa významnejšie znižoval počet vykonaných nekoronárnych revaskularizačných procedúr (o 57 %, rozdiel v porovnaní s atenololom bol významný). U diabetikov 2. typu teda liečba amlodipínom prináša lepšie výsledky ako atenololom a znižuje celkový výskyt kardiovaskulárnych príhod.

Je známe, že dosahovanie cieľových hodnôt je veľkým problémom – len 9 % pacientov dosiahne cieľové hodnoty krvného tlaku a zároveň LDL-cholesterolu (LDL-C). V tomto smere klinické štúdie dokázali tiež značné výhody *Caduetu*. Napríklad v štúdii JEWEL I dosiahlo cieľové hodnoty krvného tlaku (TK) aj LDL-C 62,9 % pacientov, v štúdii JEWEL II 50,6 % pacientov. Riziko fatálnej kardiovaskulárnej príhody pritom kleslo až o 53 %. Aj výsledky najnovšej multicentrickej štúdie STRONG DUET, ktorá sa uskutočňovala na Slovensku v roku



2007 a bolo do nej zaradených 1 400 pacientov, potvrdili tieto vynikajúce závery. Cieľové hodnoty TK a LDL-C dosiahlo 60 % pacientov a kardiovaskulárne riziko pokleslo o 49 %.

Významnú výhodu v porovnaní s iným liečebným režimom ponúka *Caduet* aj z hľadiska kompliance pacienta. Z epidemiologických štúdií je zrejmé, že hlavne adherencia k hypolipidemikom je stále veľmi nízka. Po jednom roku užívania liečby vysokého tlaku a zároveň zvýšeného cholesterolu vo dvoch oddelených prípravkoch sa ukázalo, že tento režim je schopný dodržať len 36 % pacientov. Adherentných na liečbu hypertenzie je len 20 % pacientov a na liečbu dyslipidémie len 4 % pacientov. V štúdií CARPE-P z r. 2008 sa dokázalo, že pravdepodobnosť dosiahnutia adherencie na liečbu *Caduetom* je 2-krát vyššia, ako pri použití kombinácie amlodipín + atorvastatín v oddelených prípravkoch a dokonca 3-krát vyššia, ak sa použije iný kalciový blokátor a iný statín. K dobrej compliance prispieva aj jednoduché dávkovanie 1-krát denne.

Indikácie

Prípravok *Caduet* sa indikuje na prevenciu kardiovaskulárnych príhod pacientom s hypertenziou, u ktorých sa súčasne vyskytujú tri kardiovaskulárne rizikové faktory a ktorí majú normálnu alebo mierne zvýšenú koncentráciu cholesterolu v plazme, nemajú klinické príznaky ICHS a u ktorých sa považuje za vhodné podávanie kombinácie amlodipínu spolu s nízkymi dávkami atorvastatínu v súlade so súčasnými liečebnými odporúčaniami. Prípravok *Caduet* by sa mal užívať vtedy, ak diétna a iné nefarmakologické opatrenia neboli dostatočne účinné.

Kontraindikácie, nežiaduce účinky

Kontraindikáciou podania je známa precitlivosť na dihydropyridíny, amlodipín, atorvastatín, alebo na ktorúkoľvek zložku prípravku, pečenné ochorenie v aktívnom stave, kombinácia s itraconazolom, ketakonazolom, telithromycínom, da-

lej gravidita a laktácia. Nespozorovali sa nežiaduce účinky špecifické pre danú fixnú kombináciu. Môžu sa vyskytnúť príznaky, ktoré sú známe pri samotnom atorvastatíne a/alebo amlodipíne, napr. bolesti brucha, nauzea, dyspepsia, hnačka, zápcha, nadúvanie, svrbenie, vyrážka, artralgia, myalgia, insomnie, somnolencia, závraty, bolesti hlavy, hypotenzia, parestézia, palpitácia, začervenanie.

Dávkovanie a spôsob podania

Caduet je k dispozícii v balení po 30 obalených tabliet s obsahom amlodipini besilas a atorvastatinum calcicum trihydricum v množstve, ktoré zodpovedá 5 mg alebo 10 mg amlodipínu a 10 mg atorvastatínu v jednej tablete. Bežná začiatková dávka je 5 mg/10 mg raz denne, u pacientov, pre ktorých je nevyhnutná kontrola krvného tlaku, sa liečba môže začať dávkou 10 mg/10 mg denne. Prípravok možno kombinovať s inými antihypertenzívami, ale nemal by sa užívať s inými blokátormi kalciových kanálov a statínmi. Prípravok sa môže užívať kedykoľvek počas dňa.

Literatúra:

Widimský J jr, Vytřísalová M, Pechandová K. Amlodipin/atorvastatin – fixní kombinace. *Remedia* 2007;17:232–237.

Ostegren J, Poulter NR, Sever PS, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103–2111.

Ďalšia literatúra u autorov.

Poznámka:

Štatút prípravku: liečivý prípravok, viazaný na lekársky predpis.

Úhrada s prostriedkov verejného zdravotného poistenia: pozri číselník VZP. Pred predpísaním Caduetu si preštudujte informácie o liečivom prípravku Caduet. Profil prípravku spracovaný kolektívom autorov pod vedením MUDr. Pavla Kostiuka, CSc., s použitím odbornej literatúry a SPC podľa poslednej revízie.





Boleť, druhy bolesti, možnosti farmakoterapie vertebrogénnej a kĺbovej bolesti

MUDr. Hedviga Jakubíková

Neurologická a algeziologická ambulancia, Prešov

S bolesťou sa stretávame počas života často. Akútna bolesť má pre náš organizmus ochranný význam, je signálom hroziaceho alebo existujúceho poškodenia. Trvá krátko a s vyliečením príčiny odznieva. Chronická bolesť tento význam stráca, ak ostáva neliečená, pôsobí na ľudský organizmus deštruktívne. Závažne zhoršuje kvalitu života, často si vyžaduje opakované lekárske konzultácie a multidisciplinárny prístup k liečbe.

Boleť možno podľa trvania rozdeliť na akútnu a chronickú. Akútna bolesť má väčšinou známu príčinu, ohraničené trvanie, trvá od niekoľkých minút do niekoľkých týždňov. Býva vyvolaná poškodením tkaniva a sprevádzaná vegetatívnymi reakciami (zrýchlenie srdcovej frekvencie, dychu, zvýšenie tlaku krvi, potenie dlaní, nepokoj, úzkosť). Po odstránení príčiny prestáva.

Chronická bolesť trvá viac ako 3-6 mesiacov. Vegetatívne reakcie slabnú, do popredia sa dostáva okrem bolesti nespavosť, nechutenstvo, zápcha, podráždenosť, bolestivé správanie, sociálna izolácia a depresia. Chronická bolesť sa stáva samostatnou nozologickou jednotkou.

Z hľadiska patofyziológie rozlišujeme bolesť nociceptívnu, neuropatickú a psychogénnu. Nociceptívna bolesť vzniká podráždením receptorov v koži, svaloch, šľachách, kĺboch, perioste, či vnútorných orgánoch. Neuropatická bolesť je dôsledkom poškodenia periférnych, alebo centrálnych nervových štruktúr, ktoré tvoria dráhu bolesti. Psychogénna bolesť je vyvolaná psychickými faktormi. Idiopatická bolesť je taká, pri ktorej sa príčinu objasniť nepodarilo.

Najčastejšou chorobou spojenou s bolesťou sú v našej populácii vertebrogénne ochorenia. Majú významný sociálno-ekonomický dopad. Môžu byť podmienené poškodením chrbtice degeneratívneho pôvodu, najčastejšie v driekovej, menej často v krčnej a zriedka v hrudnej oblasti. Rozdeľujeme ich na segmentové syndrómy, pseudoradikulárne syndrómy (prenesená bolesť) a kompresívne syndrómy s radikulopatiou, či myelopatiou. Vertebrogénna bolesť môže mať nociceptívny aj neuropatický charakter. Druhým najčastejším ochorením spojeným s chronickou bolesťou sú osteoartrózy nosných kĺbov. Zdrojom bolesti sú pri nich synoviálna membrána, subchondrálka kosť a periost, ktoré sú bohato nociceptívne inervované.

Pri vertebrogénnych bolestiach a artrózach kĺbov využívame v symptomatickej liečbe analgetiká/antipyretiká, nesteroidové anti-reumatiká (NSA) a opioidy.

PARACETAMOL

Paracetamol nemá protizápalový efekt, ale analgetický a antipyretický. Analgeticky pôsobí najpravdepodobnejšie inhibíciou prenosu vzruchu v zadných rohoch miechy. Jednotlivá analgetická dávka je 10 mg/kg, čo je u dospelého aspoň 750 mg. Jeho užívanie nie je spojené s rizikom poškodenia GIT, v terapeutickom rozmedzí do dávky 4 g/deň je liekom bezpečným, pri predávkovaní môže dôjsť k hepatotoxicite. Analgetický efekt paracetamolu možno zvýšiť kombináciou so slabým opioidom - tramadolom či, kodeínom.

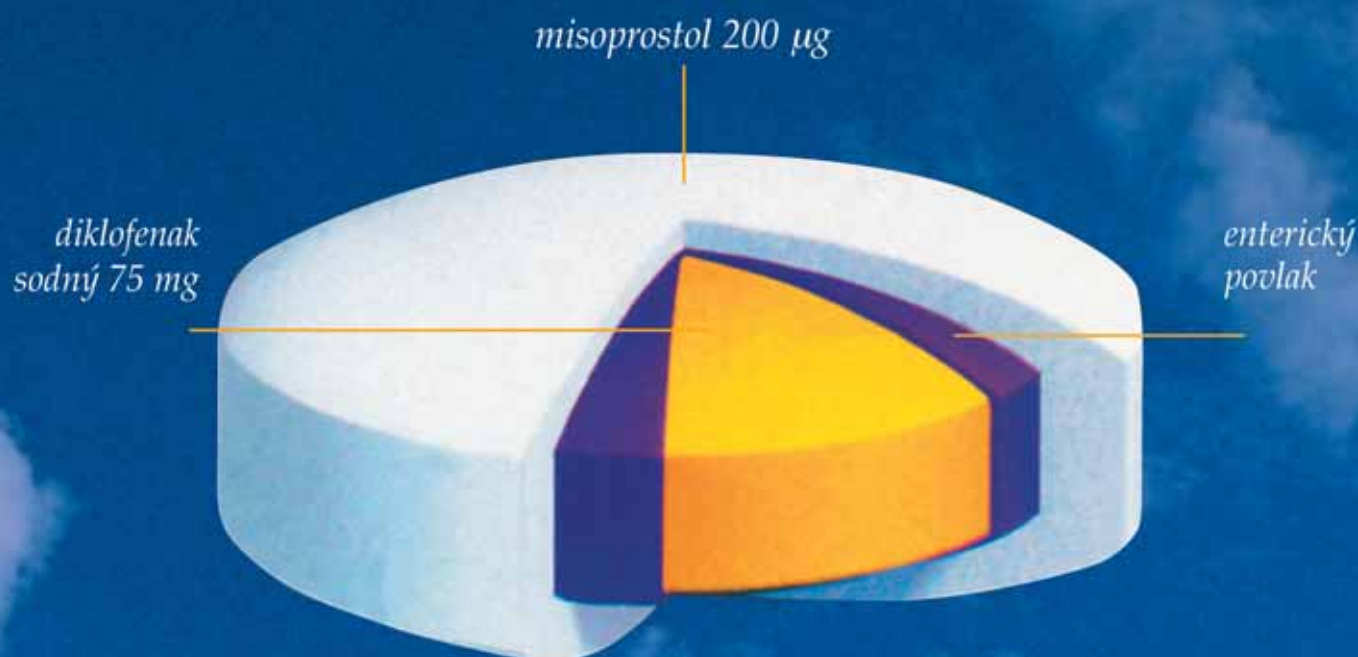
NESTEROIDOVÉ ANTIREUMATIKÁ

NSA pôsobia proti bolesti viacerými mechanizmami. Najdôležitejšia je inhibícia enzýmu cyklooxygenázy (COX), ktorá inhibuje tvorbu prostaglandínov z kyseliny arachidónovej. EMEA z r. 2006 klasifikuje NSA nasledovne (pozri lit. Questions and Answers.....)

selektívne inhibítory COX-1	kys. acetylsalicylová menej ako 300 mg/d
neselektívne inhibítory COX	diklofenak, ibuprofén, naproxén, indometacín, flurbiprofén, piroxikam, ASA nad 500 mg, nimesulid, meloxicam
selektívne inhibítory COX-2 1. generácia	celecoxib
selektívne inhibítory COX-2 2. generácia	parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib

ARTHROTEC® FORTE

Indikovaný pri dlhodobej liečbe NSA u chorých nad 60 rokov⁴



...účinne redukuje bolesť a zápal^{1,2}

...chráni žalúdočnú sliznicu^{2,3}

Dva účinky v každej dávke

Literatúra: 1. Lianou et al. In: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Lewis & Furst, eds. NY: Marcel Dekker; 1987:329. 2. Stead H, Morant SV, Shield MJ et al. The combination drug diclofenac 75 mg/misoprostol 200 mcg provides equivalent antiarthritic efficacy to diclofenac 75 mg SR in RA and OA but with an improved GI safety profile. Searle Clinical Research, High Wycombe, UK; on behalf of an international study group. Abstract. 3. Bocanegra TS, Wenner AL, Tindall EA et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of knee or hip: A randomized, placebo controlled trial. The journal of rheumatology 1998; 25:8. 4. Opatrenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. OPL0108-07629/2008-OL z 19. marca 2008, ktorým sa vydáva zoznam liečiv a liekov plus uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

ARTHROTEC® FORTE gastrorezistentné tablety

Zloženie: Každá tableta obsahuje 75 mg sodnej soli diklofenaku a 200 µg misoprostolu.

Farmakoterapeutická skupina: "nesteroidné antiflogistiká, antireumatiká, kombinácia diklofenaku". **ARTHROTEC® FORTE** je kombinácia nesteroidného antireumatika s analgetickými vlastnosťami a analógu prostaglandínu E1 s protektívnymi vlastnosťami na sliznicu žalúdka a duodena. **Terapeutické indikácie:** Akútna i dlhodobá liečba reumatoidnej artritídy, osteoartrózy, ankylozujúcej spondylitídy a akútnych muskuloskeletálnych porúch. Diklofenaková zložka je účinná v liečbe artritíd. Misoprostolová zložka je určená na profylaxiu žalúdočných a duodenálnych vredov indukovaných nesteroidnými antiflogistikami. **Dávkovanie:** Pri reumatoidnej artritíde, osteoartróze, ankylozujúcej spondylitíde a akútnych muskuloskeletálnych poruchách sa užíva 1 tableta dvakrát denne. **ARTHROTEC® FORTE** sa má užívať spolu s jedlom, tablety sa užívajú celé, nerozhrýzané, neroztrúsené a nerozpustené. **Kontraindikácie:** **ARTHROTEC® FORTE** je kontraindikovaný u pacientov s akútnym gastrointestinálnym krvácaním "alebo iným akútnym krvácaním (napr. cerebrovaskulárnym), u tehotných žien a žien plánujúcich tehotenstvo." **ARTHROTEC® FORTE** je kontraindikovaný u pacientov, ktorí sú precitlivení na diklofenak a iné nesteroidné antiflogistiká, vrátane kyseliny acetylsalicylovej, misoprostol a iné prostaglandíny alebo inú zložku lieku. Liek nesmú užívať pacienti mladší ako 18 rokov. "Je kontraindikovaný pri periópéračnej bolesti u pacientov po chirurgickom zákroku (koronárny bypass CABG), u pacientov so závažným kardioliným, hepatálnym a renálnym zlyhaním." **Osobitné upozornenia:** Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby užívať vhodnú antikoncepciu. **Interakcie:** Neodporúča sa spoločné podávanie s kyselinou acetylsalicylovou. Pri súčasnom užívaní digoxínu by mali byť pacienti sledovaní kvôli novej toxicite digoxínu. Pri súčasnom užívaní diuretik alebo lítia je nutná zvýšená opatrnosť. Pri súčasnom užívaní antikoagulantov warfarínového typu pacienti majú byť pravidelne laboratórne kontrolovaní. Nesteroidné antiflogistiká môžu pri súčasnom podávaní zvyšovať plazmatickú hladinu metotrexátu. Antacida obsahujúce magnézium môžu zhoršiť hnačku, ktorá sa niekedy objavuje po podaní misoprostolu. **Gravidita a laktácia:** **ARTHROTEC® FORTE** je kontraindikovaný u gravidít "a u žien plánujúcich tehotenstvo". Liek sa nemá podávať dojčiacim ženám. **Nežiaduce účinky:** Bolesť brucha, zápcha, hnačka, závraty, duodenitída, dyspepsia, erganie, ezofagitída, flatulencia, gastritída, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, nespornosť, pruritus a purpura. Ženy, ktoré užívali **ARTHROTEC® FORTE** počas klinických hodnôt, popisovali nasledujúce nežiaduce účinky: bolesti v prsiach, dysmenorea, intermenstruálne krvácanie, menorigia, poruchy menštruácie, krvácanie z pošvy (vrátane postmenopauzálného krvácania), kolpítida. **Balenie dostupné v SR:** 30 tabliet. "Liek viazaný na lekársky predpis." Pred podaním lieku sa zaoberajte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum revízie textu:** december 2007. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z. tel.: +421 2 5941 8500.

*Zmena v skrátenej informácii vykonaná v období do jedného roka.

Upravené podľa SPC schváleného SÚKLom 13. 12. 2007.



„Working for a healthier world“

PFIZER LUXEMBOURG SARL, o.z. Tower 115, Pribinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: (+421 2) 3355 5500, fax: (+421 2) 3355 5499, ďalšie informácie: www.pfizer.sk



Všetky NSA majú analgetický, protizápalový a antipyretický efekt. V terapii nociceptívnej bolesti patria medzi najúčinnšie analgetiká. Analgetický efekt neselektívnych, a aj selektívnych NSA je porovnateľný. Rozdiely sú v profile nežiaducich účinkov. V štúdiách so selektívnymi COX-2 inhibítormi- koxibmi sa zistil nižší výskyt závažných gastropatii a poškodení dolného GIT-u. Kvôli zvýšenému riziku výskytu infarktu myokardu bol rofecoxib celosvetovo stiahnutý z distribúcie a boli upravené kritériá na podávanie všetkých NSA. Warner a Mitchel (2008) udávajú, že tak COX-2 inhibítory ako aj neselektívne NSA majú kardiovaskulárne riziko závislé od dávky a dĺžky podávania lieku a výskyt kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov sa nemení v závislosti na selektivite inhibície COX-2. FDA považuje kardiovaskulárne riziko za „class effect“ všetkých NSA. Riziko NSA gastropatie sa zvyšuje vo veku nad 65 rokov, pri súčasnej liečbe glukokortikoidmi, ak sú potrebné vyššie dávky NSA a ak je v anamnéze údaj o GI nežiaducich účinkoch. V takýchto prípadoch treba zvoliť NSA s redukovanou lokálnou gastrotoxicitou, prípadne NSA s misoprostolom, alebo kombinovať podávanie NSA s inhibítormi protónovej pumpy.

Dôležitou vlastnosťou NSA je rýchlosť nástupu analgetického účinku a biologický polčas, ktoré rozhodujú o správnom dávkovaní lieku. NSA sú na trhu v rôznych galenických formách, základom je perorálne podávanie. Existujú aj formy čapíkové, injekčné, rozšírená je lokálna aplikácia vo forme masť, gélov, sprejov, hlavne pri osteoartrózach kolenných kĺbov.

OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ

Analgetický efekt opioidov je sprostredkovaný stimuláciou mí-opioidných receptorov. Podľa miery aktivácie opioidných receptorov a afinity k nim rozdeľujeme opioidy na slabé a silné.

Rozdelenie opioidov

Slabé opioidy	tramadol, kodeín, dihydrokodeín, pentazocín, butorfanol
Silné opioidy	morfin, petidín, fentanyl, buprenorfin, oxykodón, hydromorfon

Slabé opioidy podávame pacientom so strednou intenzitou bolesti v prípadoch neznášanlivosti bežných analgetík a NSA, alebo pri ich nedostatočnom efekte. V akútnom štádiu, alebo pri inak nevládnuteľných silných chronických bolestiach podávame aj silné opioidy. Možno ich podávať vo forme monoterapie, výhodné je kombinovať ich s NSA alebo paracetamolom, čo dovoľuje znížiť dávky opioidov a zabezpečiť aditívny alebo synergický analgetický efekt. Tramadol je najčastejšie používaný slabý opioid, pôsobiaci analgeticky duálnym mechanizmom, stimuláci-

ou mí-receptorov a inhibíciou spätného vstrebávania sérotonínu a noradrenalinu. Na trhu je dostupný vo formách s pomalým uvoľňovaním aj s rýchlym nástupom účinku, čo umožňuje liečiť tramadolom kontinuálnu bolesť aj epizódy krátkodobého zhoršenia.

Silné opioidy sú určené na liečbu silnej, nestíšiteľnej bolesti, ktorú nemožno dostatočne zmierniť neopioidnými analgetikami alebo slabými opioidmi. Pri chronickej nenádorovej bolesti sú preferované liekové formy s postupným uvoľňovaním, nevhodné sú intermitentné intramuskulárne injekcie silných opioidov. Opioidy zásadne titrujeme od najnižších dávok, hľadanie účinnej dávky môže trvať aj niekoľko týždňov. Neexistujú maximálne dávky silných opioidov. Optimálna denná dávka je taká, pri ktorej je dosiahnutá dostatočná analgézia a minimum vedľajších účinkov. Ak klesá účinnosť liečby, alebo začínajú dominovať vedľajšie účinky, odporúča sa rotácia opioidov.

NIEKOĽKO DÔLEŽITÝCH ZÁSAD ANALGETICKEJ LIEČBY

- Pri chronickej bolesti preferujeme neinvazívne podávanie liekov a pravidelné dávkovanie podľa hodín.
- NSA podávame v čo najnižšej účinnej dávke a čo najkratšiu dobu.
- Kombinácie viacerých NSA sú kontraindikované (výrazne zvyšujú riziko GIT krvácania).
- U starších a polymorbídnych pacientov volíme NSA s nižším rizikom NÚ.
- Pri dlhodobejšom užívaní volíme NSA šetriace GIT (koxiby, NSA s misoprostolom).
- Analgetický efekt možno výhodne zvýšiť kombináciou paracetamolu a NSA s opioidmi.
- Opioidy podávané vo vyšších dávkach a dlhšiu dobu nevysadzujeme náhle, ale postupne.

Literatúra:

- Bednářik J., Kadaňka Z.: Bolesti v zádech, In: Rokyta R. a kol.: Bolest, monografie algeziologie, Tigris Praha, 2006, s. 485-507
- Brune K., Zeilhofer H.U.: Antipyretic (non-narcotic) analgesics. In: Wall P.D., Melzack R.: Textbook of Pain, Churchill Livingstone, London, 1999, s. 1139-1154
- Kršiak M., Doležal T., Lejčko J.: Neopioidní analgetika, In: Rokyta R. a kol.: Bolest, monografie algeziologie, Tigris Praha, 2006, s. 109-119
- Kršiak M., Lejčko J., Doležal T.: Opioidní analgetika, In: Rokyta R. a kol.: Bolest, monografie algeziologie, Tigris Praha, 2006, s. 121-134
- Kulichová M.: Bolest- definícia, rozdelenie, patofyziológia, kalsifikácia a diagnostika, Lekársky obzor 57, 2008, č.1, s.7-11
- Main C.H.J., Nicholas M.K., Watson R.J.: Low back pain: Assessment and Management: From Secondary Prevention to Clinical Rehabilitation, Pain 2008, An Updated Review: Refresher Course Syllabus, 2008, IASP Press, Seattle, s.395-407
- Nemčíková L.: Farmakoterapia I. Opioidy In: Kulichová M. a kol.: Algeziológia, EDIS Žilina, 2005, s. 41-51
- Pavelka K.: Bolest u revmatických onemocnění, možnosti hodnocení a léčby. In: Bolest, monografie algeziologie, Tigris Praha, 2006, s. 425-444
- Portenoy R.K.: Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of critical issues. J Pain Symptom Manage 1996, 11, s. 203-217
- Warner T.D. and Mitchell J.A.: Cox-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Lancet 2008, 371:270-73.
- Questions and Answers on the review of non-selective NSAIDs. London, 26 September 2006. Available at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/37664106en.pdf>



Vazodilatačné beta-blokátory a ich miesto v liečbe hypertenzie a srdcového zlyhania

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Edukafarm, Praha

Rutinné užívanie beta-blokátorov v liečbe hypertenzie a srdcového zlyhania sa v poslednej dobe spochybňuje a v guidelines sa niekedy uprednostňujú liečivá z iných skupín. Na trhu sa však objavili tzv. vazodilatačné typy beta-blokátorov, ktoré vzbudili obnovený záujem o túto liekovú skupinu.

Konvenčné beta-blokátory (BB) sa vyznačujú niekoľkými vlastnosťami, ktoré obmedzujú ich užívanie ako hypertenzíva. Ide predovšetkým o nežiaduce účinky, ku ktorým patria poruchy nálady alebo znížená tolerancia fyzickej záťaže. Ďalším limitujúcim faktorom používania beta-blokátorov je ich metabolické pôsobenie. Ak ide o oblasť lipidov, môžu tieto liečivá znižovať koncentráciu HDL-frakcie cholesterolu a zvyšovať hladinu triglyceridov.

Ďalším nežiaducim účinkom je ich potenciálne diabetogénne pôsobenie, BB môžu totiž negatívne ovplyvňovať metabolizmus glukózy a inzulínu a u hypertonikov tak urýchľovať vznik diabetu. Treťou oblasťou, ktorá obmedzuje používanie konvenčných beta-blokátorov, je ich účinnosť. Recentné metaanalýzy totiž ukázali, že i napriek tomu, že ide o prevenciu infarktu myokardu, sú BB porovnateľné s ostatnými triedami antihypertenzív, v prevencii cievnych mozgových príhod a mortality sú klasické BB menej účinné. Jedna z hypotéz, ktorá vysvetľuje mechanizmus tohto javu hovorí, že BB znižujú krvný tlak na periférii (napríklad v oblasti ramena), ale neznižujú dostatočne efektívne i centrálny krvný tlak, teda i tlak v oblasti srdca a mozgu. BB tiež nie sú rovnako účinné vo všetkých podskupinách populácie, zdá sa, že sú napríklad účinnejšie u mladších osôb ako u starších, u belochov sú účinnejšie ako u Afroameričanov. Z uvedených dôvodov sa používajú konvenčné BB dnes menej ako predtým.

VAZODILATAČNÉ BETA-BLOKÁTORY: CARVEDILOL, NEBIVOLOL

Od konvenčných BB sa odlišujú novšie, tzv. vazodilatačné beta-blokátory **carvedilol** a **nebivolol** v mnohých aspektoch. Predovšetkým sa zdá, že tieto liečivá nemajú negatívny vplyv na náladu, fyzickú výkonnosť a sexuálnu funkciu. Pokiaľ ide o ich metabolické pôsobenie, podľa doterajších poznatkov sa zdá, že významnejšie neovplyvňujú inzulínovú senzitivitu alebo lipidový profil. Obidve liečivá sa osvedčili v klinických štúdiách v liečbe akútneho a chronického srdcového zlyhania. Carvedilol sa na základe týchto skúseností dostal do pozície lieku voľby pre pacientov so srdcovým zlyhaním. Nebivolol je vhodný na liečbu srdcového zlyhania pri zachovanej systolickej funkcii, podľa doterajších údajov sa zdá, že na rozdiel od konvenčných beta-blokátorov má nebivolol podobne výrazný účinok na periférny i centrálny krvný tlak.

Beta-blokátory carvedilol a nebivolol sa označujú ako vazodilatačné liečivá, pretože na rozdiel od konvenčných BB, ktoré väčšinou pôsobia na báze zníženia srdcového výdaja, mechanizmus účinku týchto nových liečiv je znižovať periférnu rezistenciu. Carvedilol a nebivolol pôsobia vazodilatačne a pôsobia na beta-receptory sympatika. Každé z týchto liečiv sa navyše vyznačuje ďalšími špecifickými účinkami, ktoré prispievajú k ich celkovému efektu.

Carvedilol má alfa-blokujúce účinky, ktoré majú za následok vazodilataciu. Nebivolol je beta-blokátor tretej generácie, je vysoko selektívnym blokátorom beta₁ - sympatoreceptorov a má vazodilatačný a antioxidantný účinok sprostredkovaný oxidom dusnatým. Zvyšuje dostupnosť oxidu dusnatého v endoteli. Má to svoj klinický význam. Množstvo štúdií ukázalo, že znížená endotelálna funkcia a relatívny nedostatok oxidu dusnatého sú poruchy, ktoré sa vyskytujú u pacientov s hypertenziou. Schopnosť nebivololu podporiť mechanizmy spojené s oxidom dusnatým prispieva k vazodilatacii a tým i k riešeniu problému hypertenzie.

VAZODILATAČNÉ BETA-BLOKÁTORY V LIEČBE HYPERTENZIE

Účinnosť carvedilolu a nebivololu v terapii hypertenzie sa overila množstvom klinických štúdií.

Carvedilol

Napríklad v štúdií GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) sa sledoval vplyv carvedilolu v porovnaní s konvenčným BB metoprololom na metabolizmus u pacientov s diabetom 2. typu. Do štúdie bolo zaradených 1 235 pacientov s diabetom a hypertenziou. Pacienti dostávali ako zabezpečovaciu terapiu ACE inhibítor alebo inhibítor AT₁ receptorov pre angiotenzín II (sartan) a boli randomizovaní na skupiny carvedilolu a metoprololu.

Výsledky ukázali, že ak ide o ovplyvnenie krvného tlaku, obe liečivá mali porovnateľný efekt, ale ak ide o metabolické účinky, metoprolol sa javil ako nevýhodný – zvyšoval hladinu HbA_{1c}, kým carvedilol nezvyšoval. V skupine carvedilolu bolo menej pacientov, u ktorých bola potrebná korekcia diabetu a účinky na krvné lipidy tiež ukázali, že carvedilol je výhodnejší.

Dnes je k dispozícii carvedilol v perorálnej forme s postupným uvoľňovaním (Controlled-Release - CR), ktorý sa podáva raz denne.

[illegible]

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 lekární.

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





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



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