

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

22.

RACIONÁLNA FARMAKOTERAPIA OSTEOPORÓZY

Definícia

Osteoporóza sa definuje ako metabolické ochorenie skeletu, charakterizované nízkou kostnou hmotou, poruchou mikroarchitektúry s následným zvýšením jej fragility a rizika zlomenín (SZO).

Osteoporóza môže byť:

- **primárna** (pri neprítomnosti známych chorôb, resp. iných stavov vedúcich k postihnutiu kostí), delí sa na postmenopauzálnu a senilnú.
- **sekundárna** (ako dôsledok iného ochorenia).

Výskyt

Prevalencia osteoporózy v strednej Európe sa odhaduje na cca 7 %. Ženy nad 50 rokov majú riziko vzniku zlomeniny osteoporotickej genézy až 40 %. Riziko fraktúry v oblasti proximálneho konca femuru sa uvádza 15 - 17 %, v oblasti chrbtice 32 % a v oblasti predlaktia 15 %.

Diagnostika

Diagnostika osteoporózy je založená na meraní kostnej hustoty pomocou kostných denzitometrov. Zlatým štandardom v diagnostike osteoporózy, ako aj v monitorovaní priebehu kostných zmien je dvojenergetická rtg denzitometria v oblasti lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru (DXA). Periférnu jednofotónovú röntgenovú denzitometriu, ultrazvukovú denzitometriu a kvantitatívnu počítačovú tomografiu je možné využiť v diagnostike osteoporózy, správnosť merania je však nižšia a závislá od typu prístroja. Sú menej vhodné na monitorovanie účinnosti liečby osteoporózy.

Výsledky merania kostnej denzity sa uvádzajú v percentách, resp. častejšie ako T skóre, ktoré vyjadruje počet štandardných odchýliek (SD) od denzity mladých zdravých jedincov rovnakého pohlavia.

Na základe T skóre SZO odporúča nasledovné rozdelenie (platí pre ženy v postmenopauze):

	T skóre (SD)
Norma	od -1 do +1
Osteopénia	-1 až -2,5
Osteoporóza	menej ako -2,5

Pokles denzity o jednu štandardnú odchýlku zdvojnásobuje riziko vzniku zlomeniny. Pri hodnotení je potrebné zohľadniť aj možnosť falošne negatívnych vý-

sledkov v dôsledku koincidencie s osteoproduktívnymi zmenami, fraktúrami resp. kalcifikáciami v meranom úseku skeletu.

Nameraná nízka denzita neznamena automaticky diagnózu osteoporózy. V indikovaných prípadoch je potrebná diferenciálna diagnostika iných stavov pomocou ostatných zobrazovacích a laboratórných vyšetrení.

Röntgenologické vyšetrenie nie je vhodné na včasnú diagnostiku postmenopauzálnu osteoporózy, jeho význam je najmä v diagnostike osteoporotických fraktúr (posúdenie deformít vertebrálnych stavcov) a v diferenciálnej diagnostike iných ochorení skeletu.

Röntgenologické prejavy osteoporózy - fraktúry a deformity stavcov, objektivizované príslušnými indexmi potvrdzujú diagnózu osteoporózy a nie je nutné následné denzitometrické vyšetrenie.

Vyšetrenie markerov kostného obratu umožňuje odlišiť osteoporózu s vysokým a nízkym kostným obratom. Pacienti s vysokým kostným obratom strácajú viac ako 3,5 % kostnej hmoty ročne. Ich význam je predovšetkým v monitorovaní efektívnosti liečby.

PREVENCIA A LIEČBA OSTEOPÉNIE

Primárnym cieľom prevencie a liečby je redukcia rizika fraktúr. Preventívne opatrenia je potrebné začať u pacientov s denzitometricky verifikovanou osteopéniou (T skóre medzi -1 SD a -2,5 SD) a u pacientov s prítomnosťou rizikových faktorov pre vznik osteoporózy.

Fyzická aktivita

Pravidelná denná fyzická aktivita antigravitačného charakteru má priaznivý vplyv na kostnú denzitu a zlepšuje pohybovú koordináciu s následným znížením rizika pádu.

Posilňovanie svalstva chrbta a stehien má význam v absorpcii energie pádu a tým nepriamo znižuje riziko zlomeniny. U pacientov s častými pádmi je možné použiť protektor bedra. Jeho pravidelné nosenie môže znížiť riziko zlomeniny proximálneho femuru o 15 - 20 percent.

Kalcium

Adekvátny príjem vápnika je nevyhnutnou podmienkou prevencie a terapie osteoporózy.

Suplementácia kalcium a vitamínom D vedie k signifikantnej redukcii výskytu osteoporotických fraktúr,

pričom najvýraznejší efekt je možné očakávať u starších ľudí, v dôsledku ovplyvnenia sekundárnej hyperparatyreózy.

Optimálny denný príjem vápnika je v jednotlivých obdobiach vývoja rôzny. SZO odporúča denný príjem kalcia 1000 až 1500 mg.

V prípade, že pacient nedokáže prijať odporúčané množstvo kalcia v strave (laktózová intolerancia, hyperlipoproteinémia a pod.) je indikovaná suplementácia pomocou prípravkov vápnika. Pri ich indikácii je potrebné vziať do úvahy množstvo využiteľného kalcia v prípravku a prítomnosť eventuálnej poruchy gastrointestinálneho traktu (maldigestcia, malabsorpcia). Podávanie kalcia je vhodné k jedlu resp. po jedle, nakoľko kyslé prostredie umožňuje jeho disociáciu. Suplementácia by mala byť kontinuálna a dlhodobá.

Nežiaduce účinky: denný prívod kalcia v odporúčaných dávkach sa považuje za bezpečný. Riziková skupinu predstavujú pacienti s hyperkalciúriou, hyperkalciémiou a nefrolitiázou. Pred začatím liečby je preto potrebné zohľadniť všetky kontraindikácie a v indikovaných prípadoch zabezpečiť potrebné monitorovanie terapie.

Vitamín D

Deficit vitamínu D je pomerne častý. Jeho suplementácia spolu s vápnikom znižuje riziko vzniku fraktúry krčku femuru. Indikovaný je u stavov, kde je možné predpokladať, resp. dokázať jeho deficit (najmä v zimných mesiacoch). Odporúčaná dávka je 400 - 800 IU denne. U pacientov, kde nie je zaručená dostatočná spolupráca je možné podávať nárazovo vysoké dávky. Liečba vitamínom D by mala byť dlhodobá najmä v zimných mesiacoch.

Podávanie aktívnych metabolitov vitamínu D, kalcitriolu a alfa-kalcidiolu, má aj priamy vplyv na osteoblastickú aktivitu.

Nežiaduce účinky: pri vysokých denných dávkach sa môže vyskytnúť hyperkalciúria. Pred začatím liečby je potrebné vyšetriť kalciémiu a 24-hodinovú kalciúriu. Počas liečby (najmä aktívnymi metabolitmi vitamínu D) je vhodné monitorovanie kalciúrie v cca 3 až 6 mesačných intervaloch.

Hormonálna substitučná liečba (HSL)

Estrogény ovplyvňujú kostný metabolizmus komplexne. Najdôležitejším účinkom je zníženie kostnej resorpcie. Dnes používané liekové prípravky obsahujú ekvivalentné množstvo estrogénov potrebné na prevenciu a liečbu osteoporózy.

Gestagény významnejšie neovplyvňujú kostný metabolizmus.

Napriek dlhoročným skúsenostiam s používaním HSL chýbajú zatiaľ štúdie spĺňajúce kritériá 'evidence based medicine', ktoré by potvrdili redukciu rizika fraktúr. Viaceré prevažne retrospektívne štúdie však tento efekt potvrdili.

HSL je indikovaná na prevenciu aj liečbu osteoporózy.

K prínosom HSL patria:

- ovplyvnenie klimakterického syndrómu,
- ovplyvnenie lipidového profilu (primárna prevencia ICHS),
- predpokladaný vplyv na zníženie výskytu kolorektálneho karcinómu a Alzheimerovej demencie.

Nežiaduce účinky: na základe súčasných vedomostí možno konštatovať, že estrogénna substitúcia užívaná dlhší čas (vo väčšine štúdií je to nad 10 rokov) je spojená so vzostupom rizika karcinómu prsníka.

U žien dlhodobo liečených estrogénmi bez aplikácie gestagénov stúpa riziko endometriálneho karcinómu. Estrogénna substitúcia spolu so sekvenčne, alebo kontinuálne podávanými gestagénmi však toto riziko výrazne znižuje.

HSL zvyšuje riziko tromboembolickej choroby 3 až 4 násobne.

Absolútne kontraindikácie HSL:

- neliečený karcinóm endometria,
- neliečený karcinóm prsníka,
- ťažké, aktívne poškodenie pečene,
- akútna hlboká flebotrombóza,
- krvácanie z matrice nejasného pôvodu.

U pacientiek liečených HSL sú potrebné pravidelné samovyšetrenia prsníkov, gynekologické a mamografické kontroly v ročných intervaloch. V prípade dlhšie trvajúcej imobilizácie je vzhľadom na riziko tromboembolickej choroby potrebné liečbu prerušiť.

Dostupné preparáty v rôznych aplikačných formách (tablety, náplaste, gély, injekcie, nazálny spray) umožňujú individuálny prístup pri aplikácii HSL.

POSTUP LIEČBY OSTEOPÉNIE

1. Eliminovať odstrániteľné rizikové faktory osteopénie.

Najzávažnejšie rizikové faktory:

- a/ nízky vek v čase stanovenia diagnózy,
- b/ ženské pohlavie a stav po menopauze (najmä predčasnej, včítane stavov po ovariectómii),
- c/ prekonaná osteoporotická fraktúra (po minimálnej traume alebo spontánna),
- d/ prítomnosť ochorení spôsobujúcich zvýšené odbúravanie kostnej hmoty (endokrinné, gastrointestinálne, reumatické, obličkové a iné ochorenia),
- f/ dlhodobá liečba kortikoidmi, antikonvulzívami, anti-koagulantami, tyroidálnymi hormónmi,
- g/ rýchly kostný obrat (dokázaný vyšetrením kostných markerov) alebo denzitometricky verifikovaný rýchly pokles kostnej denzity v posledných rokoch,
- h/ pozitívna rodinná anamnéza fraktúry (najmä fraktúra krčku femuru u matky),
- i/ sklon k pádom,
- j/ nízka telesná hmotnosť (BMI pod 19),
- k/ fajčenie a abusus alkoholu.

2. Redukovať riziko pádov (architektonické bariéry, vplyv sedatív, poruchy zraku, závraty).

3. Zabezpečiť primeranú fyzickú aktivitu, adekvátny príjem kalcia a vitamínu D.

4. Udržovať kalciúriu vo fyziologickom rozpätí 2-3 mg/kg/deň. Ak je kalciúria pod 1mg/kg/deň (bez tiazidovej liečby) podať kalcium a vitamín D. Ak je kalciúria nad 4mg/kg/deň (bez kalcia a vitamínu D) obmedziť soľ, podať tiazidy (kalciúria v mg/kg/deň = kalciúria v mmol/deň x 40 / hmotnosť v kg).

5. HSL je indikovaná u osteopénie u žien do 65 rokov s anamnézou rizikových faktorov a rýchlym kostným úbytkom (pokles denzity o viac ako 3 % ročne), alebo s vysokým kostným obratom. Jej indikácia je vhodná najmä vtedy, ak očakávame aj uplatnenie neskeletálnych prínosov HSL a po starostlivom zvážení potenciálnych rizík liečby.

Kontrola kostnej denzity je potrebná po 2 až 3 rokoch, alebo pri plánovanom ukončení HSL.

PREVENIA A LIEČBA OSTEOPORÓZY

U pacientov s dokázanou osteoporózou je potrebné zaviesť opatrenia uvedené v časti venovanej prevencii a liečbe osteopénie.

Antiresorpčná liečba (bisfosfonáty, raloxifén, kalcitonín) je indikovaná u pacientov s denzitometricky dokázanou osteoporózou alebo röntgenologicky verifikova-

nou fraktúrou, ktorá vznikla po minimálnej traume.

Nameraná kostná denzita predstavuje východiskové kritérium pri rozhodovaní o začatí terapie. Nie je však jedinou indikáciou na začatie antiresorpčnej liečby.

Potrebné je zohľadniť predovšetkým rizikový profil pacientky, iné neskeletálne prínosy liečby, ako aj jej potenciálne nežiaduce účinky.

Redukcia rizika osteoporotických fraktúr bola potvrdená pri liečbe kalcium a vitamínom D₃, alendronátom, kalcitonínom, raloxifénom a v poslednej dobe rizedronátom a parathormónom. Názory na redukciu rizika vzniku zlomenín pri liečbe estrogénmi, fluoridmi a etidronátom nie sú v súčasnosti jednoznačné.

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty predstavujú antiresorpčne pôsobiace liečivá, ktoré ovplyvňujú kostnú remodeláciu.

V SR sú v súčasnosti na liečbu osteoporózy registrované prípravky etidronátu, alendronátu a rizedronátu. Priaznivý vplyv na redukciu výskytu fraktúr (stavce, krčok femuru) bol potvrdený u alendronátu a rizedronátu.

Alendronát a rizedronát signifikantne redukovali výskyt osteoporotických fraktúr u pacientov s osteoporózou indukovanou glukokortikoidmi. Alendronát je efektívny aj v liečbe osteoporózy u mužov.

Nežiaduce účinky: výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe alendronátom nebol signifikantne odlišný oproti placebovej skupine. Najzávažnejším nežiaducim účinkom alendronátu býva iritácia sliznice pažeráka. Pri liečbe rizedronátom nebol pozorovaný vyšší výskyt gastrointestinálnych komplikácií.

Kalcitonín

Kalcitonín inhibuje aktivitu osteoklastov. Nosový spray v dennej dávke 200 IU kalcitonínu viedol k redukcii výskytu nových vertebrálnych fraktúr. Výhodou preparátu je jeho výrazný analgetický efekt.

Nežiaduce účinky: pri liečbe kalcitonínom neboli pozorované závažnejšie nežiaduce účinky. Medzi zriedkavé a nezávažné nežiaduce účinky patrí rinitída po intranazálnej aplikácii a začervenanie v mieste vpichu po parenterálnej aplikácii.

Selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM)

Ide o novú skupinu látok, ktoré pôsobia ako agonisty estrogénov na kosť a srdcovocievny systém a ako ich antagonisty v účinku na prsník a maternicu. Hlavným predstaviteľom tejto skupiny liekov je raloxifén. Liečba raloxifénom viedla k poklesu rizika vertebrálnych fraktúr. Navyše sa pozorovala redukcia výskytu karcinómu prsníka a pokles sérových koncentrácií cholesterolu a triacylglycerolov.

Nežiaduce účinky: liečba raloxifénom môže viesť k zvýrazneniu postmenopauzálnych návalov a vzniku krčcov v lýtkach. Riziko vzniku tromboembolickej choroby je porovnateľný s liečbou estrogénmi.

Tiazidové diuretiká

U pacientov s hyperkalciúriou je vhodné doplnenie liečby preparátmi zo skupiny tiazidových diuretík, ktoré znižujú vylučovanie kalcia obličkami.

Fluoridy

Fluoridy patria k stimulátorom tvorby kostnej hmoty. Dávky používané v minulosti vyvolávali výrazný nárast kostnej hmoty, ale paradoxne zvyšovali riziko vzniku zlomenín. V súčasnosti sa preto odporúčajú

dávky do 15 mg elementárneho fluóru. Redukcia rizika vzniku zlomenín nebola pri liečbe fluoridmi jednoznačne dokázaná.

Nežiaduce účinky: liečba fluoridmi môže viesť k vzniku fluorózy a ťažkostiam zo strany gastrointestinálneho traktu. GIT toxicita fluoridov sa znížila zavedením nových preparátov na báze fluorofosfátov.

Parathormón

Intermitentne podávaný parathormón je jediným liekom stimulujuúcim novotvorbu kostnej hmoty, u ktorého bol preukázaný efekt na redukciu výskytu vertebrálnych fraktúr. Optimálna sa javí jeho kombinácia s liekmi inhibujúcimi osteoresorpciu. Preparát parathormónu zatiaľ nie je na našom trhu k dispozícii.

POSTUP LIEČBY OSTEOPORÓZY

1. Eliminovať odstrániteľné rizikové faktory osteoporózy.
2. Redukovať riziko pádov.
3. Zabezpečiť primeranú fyzickú aktivitu, adekvátny príjem kalcia a D vitamínu.
4. Udržovať kalciúriu vo fyziologickom rozpätí (viď postup u pacientov s osteopéniou). U pacientov vo vyššom veku zvyčajne postačuje zabezpečenie uvedených opatrení.
5. Kalcitriol predstavuje liek prvej voľby u pacientov s renálnou osteodystrofiou a u stavov s poruchou hydroxylácie vitamínu D.
6. Liečba estrogénmi (viď postup u pacientiek s osteopéniou). U pacientiek s osteoporózou a vysokým rizikom vzniku fraktúr, resp. už prítomnými fraktúrami, je HSL menej účinná. Vhodné je použiť lieky s jednoznačne dokázaným efektom na redukciu fraktúr. Nehormonálna antiresorpčná terapia je indikovaná aj u pacientiek, u ktorých je HSL kontraindikovaná, resp. netolerovaná. Pri indikácii jednotlivých terapeutických modalít je potrebné zvážiť príslušné špecifiká.
7. Bisfosfonáty preferenčne indikujeme u pacientov s vysokým rizikom vzniku fraktúry proximálneho konca femuru. Alendronát nie je vhodné podávať pacientom s ochoreniami pažeráka. Dodržanie opatrení uvádzaných v príbalovom letáku minimalizuje výskyt nežiaducich účinkov v oblasti horného GITu.
8. Kalcitonín preferenčne indikujeme u pacientov s výrazným algickým syndrómom v dôsledku osteoporózy.
9. Raloxifén preferenčne indikujeme u pacientiek s rizikom karcinómu prsníka a hypercholesterolémiou. Nie je vhodný u pacientiek s klimakterickým syndrómom a vysokým rizikom tromboembolickej choroby.
10. Fluoridy je možné zvážiť u pacientiek so senilnou osteoporózou pri nedostatočnom efekte antiresorpčnej liečby (výskyt nových fraktúr a signifikantný pokles kostnej denzity).

MONITOROVANIE EFEKTÍVNOTI LIEČBY:

- hodnotenie klinického stavu,
- výskyt nových zlomenín (ich výskyt v 2. roku liečby je indikáciou na prehodnotenie liečby),
- efekt na kostnú denzitu (najskôr po 1 roku, optimálne po 2 rokoch liečby) a/alebo na pokles kostných markerov po 3 až 6 mesiacoch liečby,
- monitorovanie bezpečnosti liečby. Liečba osteoporózy musí byť dostatočne dlhá (3 a viac rokov).

LITERATÚRA

1. Eastell, R.: Drug therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis. *NEJM*, 338, 1998, s. 736-746.
2. Eddy, D.M., Johnston, C.C., Cummings, S.R. a spol.: Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost – effectiveness analysis. *Osteoporosis International*, 8, 1998, s. 1-88.
3. Epstein, S.: Postmenopausal osteoporosis: fracture consequences and treatment efficacy vary by skeletal site. *Aging. Clin. Exp. Res.*, 12, 2000, s. 330-341.
4. Genant, H. K., Cooper, C., Poor, G. a spol.: Interim Report and Recommendation of the WHO task- force for Osteoporosis. *Osteoporosis International*, 10, 1999, s. 259-265.
5. Hochberg, M.: Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A review of recent controlled trials of antiresorptive agents. *Drugs and Aging*, 17, 2000, s. 317-330.
6. Meunier, P., Delmas, P., Eastell, R.: Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clinical Therapeutics*, 21, 1999, s. 1025-1043.
7. Meunier, P.J.: Evidence – based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. *IJCP*, 53, 1999, s.1-7.
8. Spustová, V. (Ed.): Osteoporóza. Bratislava, SAP 1998, 128s.
9. Štěpán J.: Osteoporóza v praxi. Praha; Triton, 1997, 156s.
10. Whitehead, M. (Ed.): The prescriber's guide to hormone replacement therapy. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1998, 208 s.

A u t o r i : Doc. MUDr. Juraj Payer, CSc., MUDr. Zdenko Killinger, PhD., *MUDr. Pavol Masaryk, CSc.
1. interná klinika LFUK a FN Bratislava, *VOÚRCH Piešťany

R e c e n z e n t i: Prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc., ÚPKM, Bratislava
Prof. MUDr. Karol Holomáň, CSc., LFUK, Bratislava
Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., VOÚRCH, Piešťany
Prof. MUDr. Viera Spustová, DrSc., ÚPKM, Bratislava
Prof. MUDr. Pavol Švec, DrSc., FaFUK, Bratislava
Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SPAM, Bratislava
Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LFUK, Bratislava
PharmDr. Lívia Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie NsP, Nitra
Prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc., FZaSP TV, Trnava
MUDr. Ján Kochan, VŠZP, Bratislava
MUDr. Jaroslav Letkovský, CHZP Apollo, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel/Fax: 02/5477 6683

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

23.

FARMAKOTERAPIA ISCHEMICKEJ CHOROBY SRDCA

ÚVOD

Ischemická choroba srdca (ICHS) je stav / ochorenie, pri ktorom požiadavky myokardu presiahnu možnosti jeho zásobovania okysličenou krvou. Na vzniku tohoto nepomeru sa podieľa široké spektrum patofyziologických mechanizmov a príčin. Schematicky ich možno rozdeliť na kardiálne a extrakardiálne. Kardiálne príčiny možno ďalej deliť na koronárne a extrakoronárne. Najčastejšou a najväčšou príčinou ICHS najviac ohrozujúcou jednotlivca a spoločnosť je ateroskleróza koronárnych tepien, ktorá spôsobuje ich organické zúženia alebo uzávery. V nasledujúcom texte sa sústredíme na liečbu chronických foriem ischemickej choroby srdca na podklade aterosklerotického poškodenia koronárnych artérií.

Diagnostika sa opiera predovšetkým o anamnézu typickej bolesti na hrudníku – angína pectoris (AP), objektívne dôkazy prítomnosti ischemie myokardu (záťažová elektrokardiografia, echokardiografia, scintigrafia) a zobrazovacie techniky, ktoré priamo znázorňujú zmeny koronárnych tepien (koronarografia).

Biochemické vyšetrenia sa zameriavajú na odhľadanie rizikových faktorov (hyperlipoproteínémia, porucha tolerancie glukózy a diabetes, hyperhomocystinémia). Prítomnosť jedného alebo viacerých rizikových faktorov však nie je pre diagnózu ICHS rozhodujúca.

LIEČBA

Všeobecné zásady

Liečba ICHS má splniť dva základné ciele:

1. **Zlepšiť prognózu** prevenciou vzniku a prog-

resie ischemie, infarktu myokardu a smrti.

2. **Odstrániť** alebo minimalizovať **symptómy**. Pri napĺňaní oboch týchto cieľov má svoje miesto kontrola rizikových faktorov, rehabilitácia, farmakologické, intervenčné a chirurgické postupy.

Liečba, ktorá je preukázateľne účinná v prevencii smrti (predlžuje život) má absolútnu prioritu. Ak sú k dispozícii dva liečebné postupy, ktoré rovnakou mierou odstraňujú symptómy (AP) volí sa ten, ktorý určite alebo s veľkou pravdepodobnosťou znižuje mortalitu. Pre ilustráciu – chirurgické premostenie (bypass) sa jednoznačne preferuje u chorých s významnou stenózou kmeňa ľavej koronárnej artérie, pretože evidentne predlžuje život. Na druhej strane u väčšiny pacientov s AP, jednocievnu koronárnou chorobou a normálnou funkciou ľavej komory majú farmakologická liečba, perkutánna koronárna intervencia (PCI) a koronárna chirurgia porovnateľné výsledky. Výber liečebného postupu vtedy obyčajne závisí na klinickej odpovedi na farmakologickú liečbu. V rozhodovaní o voľbe liečebného postupu sú v týchto prípadoch dôležité aj ekonomické aspekty, dostupnosť tej – ktorej liečby a v neposlednom rade aj vôľa samotného pacienta.

Postupy zamerané na prevenciu progresie ochorenia, infarktu myokardu a smrti

Takto zamerané liečebné opatrenia sa prekrývajú so sekundárnou prevenciou ICHS a predstavujú celý systém nefarmakologických, farmakologických a iných postupov. Primárne

úsilie sa musí zamerať na kontrolu reverzibilných rizikových faktorov koronárnej aterosklerózy. V podstate ide o elimináciu fajčenia, účinnú kontrolu hypertenzie, cukrovky a hyperlipoproteinémie. Úprava životného štýlu spočíva v zmene stravovacích návykov, zvýšení pohybovej aktivity, zlepšení zvládania psychického stresu napr. nácvikom relaxačných techník. Ideálny je komplexný prístup, pri ktorom sa ovplyvňujú všetky rizikové faktory. Treba si však uvedomiť, že snaha o ovplyvnenie všetkých faktorov naraz môže byť neefektívna, pretože je pre individuálneho pacienta nezvládnuteľná. Odporúča sa, aby boli vždy prioritne atakované najnebezpečnejšie a najúčinnnejšie ovplyvniteľné rizikové faktory a až potom postupne eliminovaná pôsobnosť ďalších nežiaducich vplyvov. Súčasne treba korigovať aj všetky iné pripojené poruchy (napr. anémiu), ktoré sa môžu na vzniku ischemie myokardu podieľať alebo ju provokovať a potencovať. Podrobný rozbor otázok nefarmakologickej sekundárnej prevencie ICHS si vyžaduje samostatný priesktor. Pre zachovanie komplexného pohľadu je v zjednodušenom prehľade uvádzaný v tab.1.

FARMAKOTERAPIA

Antiagregačná liečba

Kyselina acetylosalicylová (ASA) má významný antiagregačný účinok sprostredkovaný blokádou cyklooxygenázy s následnou inhibíciou tvorby tromboxánu A₂. Existuje dostatok dôkazov o tom, že ASA znižuje mortalitu na ICHS, ako aj počet kardiovaskulárnych príhod (infarkt myokardu (IM)). Dávkovanie sa pohybuje od 75 - 325 mg, najčastejšie 100 mg denne. Pokiaľ

nevzniknú kontraindikácie, má sa u pacientov s ICHS podávať stále. V prípade, že je podávanie ASA kontraindikované, sú k dispozícii ďalšie účinné antiagreganciá - *ticlopidín* a *clopidogrel*. Presvedčivé dôkazy o tom, že v monoterapii znižujú morbiditu a mortalitu na kardiovaskulárne príhody však zatiaľ chýbajú. Pridanie clopidogrelu k aspirínu po IM alebo PCI znižuje mortalitu a recidívy IM.

Tab. 1 Nefarmakologická sekundárna prevencia koronárnej choroby

<p>Vstupné vyšetrenie anamnéza a fyzikálny nález analýza rizikových faktorov prognostická stratifikácia rozhovor s pacientom o podstate ochorenia a potrebe zmien v životnom štýle cieľ: formulácia plánu preventívnych opatrení</p>
<p>Manažment hyperlipoproteinémie zhodnotiť a modifikovať diétu, pohybovú aktivitu, farmakoterapiu základný cieľ: LDL cholesterol < 3 mmol/l vedľajší cieľ: HDL cholesterol > 1 mmol/l, triglyceridy < 2 mmol/l</p>
<p>Manažment hypertenzie systolický TK 130-139 mmHg a diastolický TK 85 - 89 mmHg - zmeny životného štýlu, redukcia hmotnosti, reštrikcia kuchynskej soli a alkoholu systolický TK ≥ 140 alebo diastolický TK ≥ 90 mmHg - farmakoterapia cieľ: TK <140/90 mmHg (alebo < 130/85 u diabetikov, zlyhávania srdca alebo obličiek)</p>
<p>Fajčenie zhodnotiť aktuálny stav vysvetliť nebezpečenstvo fajčenia a spôsoby odvyknutia cieľ: trvalá abstinencia</p>
<p>Redukcia telesnej hmotnosti pacienti s BMI > 25 alebo obvodom pása > 100 cm (muži) alebo > 90 cm (ženy) poradenstvo a písomný materiál o diete, sledovať proces chudnutia cieľ: redukcia hmotnosti o 5-10 %</p>
<p>Manažment diabetu spolupráca s diabetológom cieľ: normalizácia glykémie nalačno (glykovaný hemoglobín < 7%), kontrola obezity, hypertenzie a hyperlipoproteinémie</p>
<p>Psychosociálne otázky identifikovať psychosociálne problémy (depresia, úzkosť, sociálna izolácia, strach, agresivita) poskytnúť radu (odborný kontakt) o skupinovej alebo individuálnej liečbe pacientov s významným psychosociálnym problémom cieľ: potlačenie psychosociálnej patológie a nácvik schopnosti zvládať stres</p>
<p>Telesná aktivita a cvičenie zhodnotiť súčasnú aktivitu a toleranciu záťaže individuálny plán aeróbného tréningu cieľ: zvýšiť fyzickú aktivitu tak, aby energetický výdaj pri cvičení bol najmenej 4000 kJ týždenne.</p>

ACE inhibítory

Výsledky výskumov z posledného obdobia (štúdia HOPE) dokumentujú priaznivý efekt podávania ramiprilu u pacientov s aterosklerotickým ochorením kardiovaskulárneho systému alebo vysokým rizikom jeho vzniku a normálnou funkciou ľavej komory. Pri dlhodobej liečbe ramiprilom u týchto pacientov významne poklesol počet infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod, ako aj úmrtí na kardiovaskulárne príčiny vôbec. Podávanie ACE inhibítory v sekundárnej prevencii nie je zatiaľ široko akceptované, ale zdá sa, že má racionálne opodstatnenie.

Zlepšenie prekrvenia myokardu a zníženie požiadaviek myokardu na prísun okysličenej krvi

Betablokátory (BB)

Látky blokujúce betaadrenergické receptory sú indikované pre profylaxiu AP. Pri podávaní BB klesá frekvencia anginózných záchvatov, epizód tichej ischemie a zvyšuje sa tolerancia námahy. Ako jediné lieky, ktoré zmierňujú symptómy, súčasne zlepšujú prognózu pacientov s ICHS po IM, ako aj u pacientov s porušenou funkciou ľavej komory a hypertonicov. BB nie sú vhodné na liečbu záchvatu AP. Tu má absolútnu prioritu nitroglycerín alebo izosorbid dinitrát. Podobne pri vazospastickej (variantnej) AP sa odporúča podávanie blokátorov kalciových kanálov a nitrátov, pretože BB môžu

vyvolať alebo zosilňovať koronárne spazmy. BB znižujú srdcovú frekvenciu, tlak krvi a kontraktilitu myokardu, čím znižujú požiadavky myokardu na zásobenie kyslíkom. Efekt na srdcovú frekvenciu sa prejaví zreteľnejšie pri svalovej práci alebo pri strese, keď je srdcová akcia zrýchlená vplyvom pôsobenia katecholamínov. Menší efekt na pokojovú frekvenciu majú BB s vnútornou sympatikovou aktivitou (ISA). BB sa rozdeľujú z hľadiska afinity k beta receptorom na neselektívne a beta1-selektívne, s prítomnosťou alebo neprítomnosťou ISA aktivity. V antianginóznom pôsobení rôznych BB však v podstate nie sú zásadné rozdiely (tab. 2). Podávanie kardioselektívne pôsobiacich BB má menej nežiaducich účinkov a uprednostňuje sa predovšetkým u diabetikov a pacientov s bronchiálnou obštrukciou. Pri zvyšovaní dávok sa však táto výhoda stráca. Prípravky s ISA spôsobujú vazodilatáciu periférnych tepien a majú menší vplyv na pokojovú srdcovú frekvenciu. *Labetalol* je neselektívny BB, ktorý súčasne blokuje receptory alfa1. Pri podávaní per os je pomer alfa ku beta blokáde 1 : 3. Pre jeho vazodilatačné pôsobenie je vhodný na liečbu AP. *Carvedilol* je podobne ako labetalol neselektívny BB so súčasným alfa blokujúcim účinkom. Úroveň alfa1 blokády je však podstatne nižšia ako u labetalolu. Experimentálne sa zistili aj významné antioxidantné a antiproliferatívne účinky carvedilolu. Ich klinický význam však nie je jasný.

Tab.2 Najčastejšie používané beta-blokátory

Generický názov	dávka	
	začiatková	cieľová
neselektívne metipranolol carvedilol labetalol	5 mg 2x denne 12,5 mg 2x denne 100 mg 2x denne	20 mg 2x denne 25 mg 2x denne 200-400 mg 2-3xdenne
beta1 selektívne metoprolol atenolol bisoprolol betaxolol	50 mg 2x denne 50 mg 1x denne 5 mg 1x denne 5 mg 1x denne	100 mg 2x denne 100-200 mg 1x denne 10- 20 mg 1x denne 10- 20 mg 1x denne
s ISA pindolol bopindolol	2,5-5 mg 1x denne 0,5 mg 1x denne	10 mg 2-3x denne 1 mg 1x denne
beta1 selektívne+ISA celiprolol acebutolol	200 mg 1x denne 400 mg 1x denne	400 mg 1x denne 400 mg 2x denne

Dávkovanie BB je individuálne. Dávka sa pomaly zvyšuje dovtedy, kým príde ku žiaducej klinickej odpovedi. Srdcová frekvencia v pokoji sa má pohybovať od 50 do 60/min. Tento parameter sa nedá aplikovať pri liečbe BB s ISA, kde treba účinok liečby posudzovať podľa jej vplyvu na symptómy pacienta. Opatrne treba postupovať pri prerušovaní liečby. Po náhlom prerušení podávania BB môže prísť k exacerbácii AP až infarktu myokardu. U pacientov s ICHS sa má dávkovanie postupne znižovať v priebehu 1-2 týždňov.

Nežiaduce účinky (NÚL) vyplývajú z mechanizmu pôsobenia BB. K najdôležitejším patria bronchospazmy a zhoršenie obštrukčnej choroby pľúc, zhoršenie systolickej funkcie ľavej komory až srdcové zlyhanie, atrioventrikulárna blokáda, sínusová bradykardia, spazmy periférnych ciev a hypotenzia. Časť týchto NÚL je spôsobená blokadou beta 2 receptorov. Pri kardioselektívnych BB sa vedľajšie účinky prejavujú v menšej miere. Okrem toho sa môžu pri liečbe týmito liekmi prejavovať aj ďalšie NÚL, ako sú únava (ovplyvnením centrálného nervového systému), gastrointestinálne ťažkosti a impotencia.

Kontraindikácie: obštrukčná choroba pľúc, bradykardia, poruchy AV vedenia a hypotenzia. Opatrnosť je potrebná pri liečbe chorých, ktorí majú súčasne obliteráciu periférnych tepien alebo trpia na vazospazmy. Klasickou kontraindikáciou podávania BB bolo zlyhanie srdca. Výsledky rozsiahlych, dlhodobých štúdií z posledných rokov však dokázali, že BB znižujú mortalitu a potrebu hospitalizácie pre srdcové zlyhanie. V úvode sa podávajú v minimálnych dávkach a za prísneho sledovania sa dávka titruje do maximálne tolerovanej. Pri akútnom srdcovom zlyhaní sa BB stále považujú za kontraindi-

kované. BB možno podávať s väčšinou liekov. Problematická môže byť súčasná terapia s inzulínom a perorálnymi antidiabetikami (hypoglykémia). Za kontraindikované sa považuje súčasné podávanie verapamilu, ktorý má podobne ako BB negatívny chronotropný a inotropný účinok. Kombinácia dihydropiridínových derivátov vyššej generácie a BB sa v liečbe chronickej AP používa bežne.

Nitráty (NT)

Antiischemický účinok NT spočíva vo vazodilácii a redistribúcii krvného prietoku v myokarde presunom zo subepikardiálnej do subendokardiálnej oblasti. V systémovom riečisku spôsobí dilatáciu žíl a tepien. Rozšírenie kapacitného riečiska znižuje návrat krvi do srdca, a tým aj srdcový objem a distenziu komôr v diastole (preload). Pokles systémového krvného tlaku znižuje výtokový odpor ľavej komory (afterload). Každý z týchto mechanizmov má za následok zníženie nárokov na prácu predovšetkým ľavej komory, a teda aj zníženie požiadaviek myokardu na zásobovanie okysličenou krvou. NT svojím kombinovaným pôsobením na koronárny a systémový obeh zmierňujú alebo odstraňujú angínózne ťažkosti.

Základné prípravky: nitroglycerín (glyceroltrinitrát), *isosorbid dinitrát* (ISDN) a *isosorbid-5-mononitrát* (IS-5-MN). K tejto skupine liekov sa napriek odlišnému chemickému zloženiu vzhľadom na podobný mechanizmus účinku radí aj *molsidomín* (N-acylsydnominín). Pri jeho podávaní nevzniká tolerancia. Prehľad o najčastejšie používaných nitrátoch je v tab. 3.

Aplikačné formy. NT sa vstrebávajú z kože, ústnej dutiny a menej aj črevnou sliznicou. Podľa toho sú prispôsobené aj ich aplikačné formy. Krátkodobé pôsobiace formy sú sublin-

gvety, spreje a injekčné roztoky. Sublingvety sa najčastejšie používajú na prerušenie alebo bezprostredné predchádzanie angínóznym záchvatom. Spreje sa používajú pri rovnakých indikáciách ako sublingvety. Ich účinok nastupuje rýchlejšie. Vnútrožilové podávanie nitroglycerínu sa pri liečbe AP používa skôr zriedkavo (pri zvlášť ťažkom záchvate, či vyššej frekvencii záchvatov). Transdermálne formy nitrátov (masti, náplaste alebo spreje), sú vhodné u pacientov, ktorí nemôžu užívať alebo neznášajú perorálne NT. Pomalší nástup a dlhší účinok majú prípravky ISDN (isosorbid dinitrát). Účinkov týchto liekov nastupuje asi za 20-30 min. a dĺžka pôsobenia závisí od dávky. Isosorbid-5-mononitrát má dlhý biologický polčas. Výhodné sú predovšetkým jeho retardované formy, ktoré účinkujú až 12 hodín. Ich použitie v jednej dennej dávke poskytuje dobrú kontrolu AP, zvyšuje spoluprácu pacienta, jeho akceptáciu liečby a súčasne predchádza vzniku tolerancie.

Nežiaduce účinky. Chorí sa často sťažujú na bolesti hlavy, návaly do tváre a palpitáciu. K závažným komplikáciám patria významnejšie hypotenzie so všetkými nežiaducimi vplyvmi, predovšetkým na prekrvenie mozgu a srdca. Nevýhodou NT je vývoj tolerancie, ktorá sa definuje ako potreba zvyšovania dávky na dosiahnutie liečebného účinku, alebo strata účinku pri nezmenenej dávke. Vznik tolerancie je pomerne rýchly a aj na jej vymiznutie stačí relatívne krátky čas. Zásadným pravidlom v používaní retardovaných nitrátov (perorálnych alebo transdermálnych) je vkladanie tzv. beznitrátového intervalu, čím sa predíde vzniku tolerancie. Najčastejší liečebný režim je 1-1-0, v prípa-

de dekubitálnej AP 0 -1 -1. Osvedčilo sa aj asymetrické podávanie NT cez deň a jedna dávka molsidomínu na noc.

Antagonisty kalciového kanála (CaAt)

Sú heterogénnou skupinou látok rôznej štruktúry, ktoré potenciálne inhibujú kalciumdependné procesy. Rozdeľujú sa na dihydropyridíny, fenylalkylamíny (verapamil) a benzothiazepíny (diltiazem) (tab 4). CaAt blokujú vstup Ca⁺⁺ do bunky, znižujú jeho intracelulárnu koncentráciu, a tým spôsobujú relaxáciu hladkej svaloviny cievnej steny, zníženie kontraktility myokardu, pokles elektrickej dráždivosti a vodivosti prevodového systému. Ich antiangínózný účinok spočíva jednak v priamej dilatácii koronárnych tepien, jednak v znížení nárokov myokardu na kyslík následkom zníženia systémového artériového tlaku, srdcovej frekvencie a kontraktility.

Klasickou indikáciou podávania CaAt je Prinzmetalova (variantná) AP. CaAt uvoľňujú koronárne spazmy asi u 80 % pacientov s variantnou AP. Sú účinné aj v prevencii záchvatov námahovej AP. Liečba týmito prípravkami je vhodná najmä u pacientov so súčasnou systémovou hypertenziou, alebo ak liečba BB vedie k závažnej bradykardii.

Verapamil predlžuje interval AH a znižuje frekvenciu sínusového uzla. Vo väčších dávkach môže vyvolať blokádu 2.-3. stupňa. Spôsobuje koronárnu a systémovú vazodilatáciu nezávisle od tonusu autonómneho nervstva. Perorálne podaný verapamil sa zvyčajne dobre toleruje. K NÚL verapamilu patrí obstipácia, nauzea, bolesti hlavy, návaly tepla a nervozita. Intravenózna aplikácia má viac NÚL. Je to predovšetkým

Tab. 3 Najčastejšie používané nitráty (NT)

liečivo	dávkovanie
glycerol trinitrát (tbl) glycerol trinitrát (náplast) glycerol trinitrát (retard)	0,25 mg, pri záchvate s.l. 1-4 tbl. 16 - 75 mg/deň (max.15 hod.) 2,5 - 5 mg 2x denne
isosorbid dinitrát (spray) isosorbid dinitrát (retard)	1,25mg (1 dávka),pri záchvate 1-3x á 20 - 120 mg 1-2x denne
isosorbid mononitrát isosorbid mononitrát (retard)	20 - 40mg 2x denne 40 - 100 mg 1x denne
molsidomín	2 - 4(8) mg 2-3x denne

Tab. 4 Najčastejšie používané antagonisty kalciových kanálov (CaAt)

liečivo	dávkovanie
amlodipin	5 - 10 mg 1x denne
felodipin	5 - 10 mg 1x denne
isradipin SRO	5 mg 1x denne
lacidipin	2 - 4 mg 1x denne
nifedipin (retard)	20 - 60 mg 2x denne
nitrendipin	10 - 20 mg 1x denne
verapamil SR	120 - 240 mg 1x denne
diltiazem (retard)	90 mg 2x denne

pokles tlaku a porucha predsieňovo-komorového prevodu. Závažné poruchy, ako ťažká hypotenzia, bradykardia či dokonca asystolia, môžu nastať pri jeho intravenózne aplikácii u chorého liečeného BB. Verapamil sa nemá podať intravenózne ani pri sick-sinus syndróme, u chorých s poruchou atrioventrikulárneho prevodu a pri fibrilácii predsiení u chorých s W-P-W syndrómom. Kontraindikáciou je srdcová insuficiencia, sick-sinus syndróm, digitálisová toxicita, liečba BB, závažná predsieňovo-komorová blokáda a hypotenzia.

Dihydropyridínová skupina nemá podstatný vplyv na prevodový systém, čím sa zásadne líši od verapamilu a diltiazemu.

Nifedipín je najúčinnšie koronárne a jedno z najsilnejších periférnych vazodilatancií. Vzhľadom na jeho rýchle vstrebávanie z ústnej dutiny ho možno použiť ako alternatívny postup na liečbu záchvatu AP, ak sa predpokladá vazospastický mechanizmus, prípadne ak je bolesť spojená s hypertenziou. Ukázalo sa, že náhly pokles TK a následné reflexné zvýšenie aktivity sympatoadrenergného a renín-angiotenzínového systému sprevádzané tachykardiou majú pri chronickej liečbe negatívny dopad na prežívanie. Na zmiernenie opisovaných negatív krátko účinkujúcich dihydropyridínov slúži ich farmakologická úprava do prípravkov s pomalým uvoľňovaním. Uprednostňujú sa však dihydropyridínové deriváty vyššej generácie s dlhším biologickým polčasom. Ich hlavnou výhodou je pomalší nástup účinku a jeho dlhšie trvanie, čím nedochádza k nežiaducim reflexným reakciám. K najčastejším NÚL patria bolesti hlavy, návaly tepla, opuchy končatín a zápcha. Negatívny inotropný efekt je zanedbateľný.

Diltiazem stojí svojimi účinkami medzi nifedipínom a verapamilom. Používa sa predovšetkým vtedy, ak je cieľom vazodilatácia aj spomalenie srdcovej frekvencie.

Látky optimalizujúce energetický metabolizmus myokardu

Z viacerých zlúčenín, ktoré ovplyvnením metabolizmu potláčajú prejavy ischémie, sa v klinickej praxi osvedčil *trimetazidín*. Trimetazidín optimalizuje energetický metabolizmus bez priameho ovplyvnenia hemodynamických parametrov. Inhibuje beta-oxidáciu mastných kyselín (blokádu 3-ketoacyl CoA thiolá-

zy pre dlhé reťazce mastných kyselín), čo má za následok zvýšenie oxidácie glukózy, zníženie produkcie laktátu a efektívnejšiu tvorbu ATP. Ukázalo sa, že kombinácia trimetazidínu s BB alebo inou „hemodynamickou“ liečbou stabilnej AP v porovnaní s izolovanou „klasickou“ liečbou výraznejšie znižuje počet záchvatov a predlžuje čas do vzniku ischémie pri fyzickej námahe. NÚL sú nevýznamné. Podáva sa najčastejšie v dávke 20 mg dvakrát denne.

INTERVENČNÁ A CHIRURGICKÁ LIEČBA

Dominantným klinickým dôvodom na rekonštrukciu koronárneho riečiska je algická forma ICHS. Pri indikáciách rekonštrukčných výkonov u chorých s tichou ischémiou myokardu zatiaľ zastávame rezervované stanovisko, hoci je známe, že tichá ischémia myokardu má takú istú prognostickú závažnosť ako bolestivé formy.

Klinické kritériá pre intervenčnú i chirurgickú rekonštrukciu sú podobné. Angiografické a hemodynamické nálezy sú rozhodujúce pre voľbu rekonštrukčnej liečebnej metódy. Zásadnou indikáciou na rekonštrukčný výkon je hemodynamicky a morfológicky významná stenóza alebo uzáver koronárnej tepny za predpokladu, že tento výkon obnoví alebo zlepší perfúziu oblasti zásobenej rekonštruovanou tepnou. Pri jednocievnom ochorení je obvyčajne indikovaná konzervatívna medikamentózna liečba alebo liečba pomocou PCI. Operačný výkon sa u týchto chorých robí len veľmi zriedkavo. Čím viac tepien je postihnutých, tým je chirurgický výkon oprávnenejší. Funkcia ľavej komory sa v minulosti pokladala za limitujúci faktor rekonštrukčných postupov. Dnes však už nemá rozhodujúcu úlohu. U starších pacientov však treba počítať s vyššou mortalitou a morbiditou a menším prínosom rekonštrukčnej liečby ako u mladších. Úspešná rekonštrukcia koronárnych tepien významne zvyšuje koronárny prietok, zlepšuje metabolizmus a mechanickú funkciu myokardu, zmierňuje až odstraňuje angínózne ťažkosti a znižuje spotrebu antianginóznych liekov. Za určitých okolností zlepšuje aj prežitie. Priaznivý prognostický vplyv chirurgického výkonu na koronárnom riečisku je v porovnaní so štandardnou konzervatívnou liečbou tým presvedčivejší, čím je koronárna choroba významnejšia, revaskularizácia

úplnejšia a funkcia ľavej komory pred výkonom horšia. Podobné skúsenosti sa získali aj u chorých po PCI.

MANAŽMENT LIEČBY AP

Väčšina pacientov s **chronickou stabilizovanou AP** (podľa klasifikácie Kanadskej kardiologickej spoločnosti CCS I - III) sa lieči ambulantne. Predpokladom ich efektívneho terapeutického vedenia je realizácia všeobecných zásad kontroly rizikových a pripojených nepriaznivých faktorov. To sa zvyčajne nepodarí uskutočniť v plnom rozsahu. U symptomatických pacientov sa indikuje farmakoterapia.

Na základe dôkazov o priaznivom účinku BB na morbiditu a mortalitu sa tieto považujú za lieky prvej voľby symptomatickej liečby stabilnej AP. Pre dosiahnutie maximálneho účinku je potrebné ich dávky titrovať do najvyššej tolerovanej alebo odporúčanej. V prípade, že sú BB kontraindikované alebo zle tolerované, za alternatívny postup sa považujú dlhoučinkujúce dihydropyridínové CaAt. Na potlačenie akútneho záchvatu sa používa NT v sublingvetách resp. v spreji. Dlhoučinkujúce NT alebo molsidomin sa pridávajú vtedy, ak sa BB resp. CaAT, event. ich kombináciou nedosiahlo dostatočné zníženie frekvencie a intenzity anginóznych záchvatov. Ukazuje sa, že najracionálnejším prístupom

vo farmakologickej liečbe AP je kombinácia jednej hemodynamicky aktívnej látky, najlepšie BB v maximálne tolerovanej dávke s liečivom ovplyvňujúcim energetický metabolizmus myokardu (trimetazidín).

Ak liečba nie je dostatočne efektívna alebo pacient nie je pri tejto liečbe spokojný s kvalitou svojho života, treba uvažovať o alternatívnom (intervenčnom alebo chirurgickom) riešení koronárnej choroby.

Pri **vazospastickej – inverznej AP** sú liekmi prvej voľby CaAt, preferenčne zo skupiny dihydropyridínov vyššej generácie. Väčšina chorých pri bolesti dobre reaguje na rýchlo pôsobiace nitrátové prípravky. Vzhľadom na to, že títo pacienti sú ohrození nielen vznikom akútneho infarktu myokardu, ale aj náhlou smrťou, treba u nich urobiť komplexné vyšetrenie zamerané aj na iné možnosti liečenia ICHS popri farmakologických. O týchto možnostiach však rozhoduje špecializované pracovisko. Ak je ochorenie spôsobené iba funkčnou vazospastickou zložkou, potom sa ďalšia liečba opiera o preventívne a farmakologické postupy. V prípade, že sa okrem dynamického spastického fenoménu vyskytujú aj organické zmeny koronárneho riečiska, treba uvažovať o intervenčnej alebo chirurgickej revaskularizácii myokardu podľa všeobecne platných zásad.

LITERATÚRA

1. P. A. Ades. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2001, 345: 892 – 902.
2. G. Jackson. Combination therapy in angina: a review of combined haemodynamic treatment and the role for combined haemodynamic and cardiac metabolic agents. *Clin Practice*, 2001, 55:256-261.
3. Management of stable angina pectoris. Recommendation of the task force of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J*, 1997, 18:394-413
4. Prevencia ischemickej choroby srdca v klinickej praxi (Súhrn odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti a ostatných spoločností pre koronárnu prevenciu). *Cardiol*, 1999, 8:85-97.
5. K. Rašlová, J. Turay, Z. Mikeš: Smernice pre optimálnu diagnostiku a liečbu hyperlipoproteinémií u dospelých „Cholesterolový konsenzus“. *Cardiol* 1998, 7: K/C 1-7.
6. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33:2092-2197.
7. HOPE investigators : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, remipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000, 342:145-53.
8. H. Szwed, R. Pachocki, M. D. Bocenska et al.: Efficacy and tolerance of trimetazidine in combination with conventional antianginal drug in patients with stable effort angina. *Diag Treat Cardiology*, 1997, 4:237-247.

A u t o r i : Prof. MUDr. Juraj Fabián, DrSc., Doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.

R e c e n z e n t i: Prof. MUDr. Viliam Bada, DrSc., LF ÚK, Bratislava
 Prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc., ÚPKM, Bratislava
 Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., SPAM, Bratislava
 Prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc., FZaSP TU, Trnava
 Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LFUK, Bratislava
 MUDr. Ján Kochan, VŠZP, Bratislava
 MUDr. Jaroslav Letkovský, CHZP Apollo, Bratislava
 PharmDr. Lívia Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie NsP, Nitra
 Prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., SPAM, Bratislava
 MUDr. Rudolf Štefanovič, CSc., MZ SR, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň - **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška - **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

24.

RACIONÁLNA LIEČBA DYSLIPOPROTEINÉMIÍ

1. Úvod do problematiky

Dyslipooproteinémia (DLP) je porucha látkovej premeny plazmatických lipoproteínov. Manifestuje sa zvýšením alebo znížením koncentrácie niektorej zložky lipoproteínového spektra (preto nahrádza pôvodný termín hyperlipoproteinémia). Je spôsobená poruchou syntézy a/alebo odbúravania lipoproteínov. DLP predstavuje v širokom spektre rizikových faktorov vzniku a rozvoja aterosklerózy jednu z jej najzávažnejších príčin.

Základnými predpokladmi racionálnej liečby DLP ako súčasťou komplexného postupu v prevencii a liečbe aterosklerózy sú:

- a) správna etiopatogenetická a fenotypická klasifikácia DLP,
- b) stanovenie celkového rizika aterosklerózy, ktoré závisí od počtu a závažnosti ďalších prítomných rizikových faktorov,
- c) stanovenie cieľových hodnôt lipidov,
- d) nefarmakologické opatrenia,
- e) farmakologická liečba a monitoring.

Pacientov s DLP dispenzarizuje praktický lekár, internista, diabetológ, kardiológ, pediater a klinický biochemik, ak má zodpovedajúcu špecializáciu alebo kvalifikáciu potrebnú na prácu v lipidovej (metabolickej) ambulancii. Skrining DLP vykonáva praktický lekár.

Závažné DLP sa diagnostikujú, liečia a dispenzarizujú v špecializovaných lipidových (metabolických) ambulanciách. Depistáž DLP v rodine probandov s familiárnymi DLP sa vykonáva v špecializovaných lipidových (metabolických) ambulanciách. Pacienti s DLP, ktorí sú liečení farmakologicky, majú byť každé 3-4 mesiace pravidelne kontrolovaní. Pacienti s DLP, ktorí sú liečení nefarmakologicky, majú byť kontrolovaní najmenej dvakrát do roka.

2. Laboratórna diagnostika DLP

Odber krvi sa musí robiť za štandardných podmienok nalačno (nutnosť lačnenia minimálne 12 hodín pred odberom), v polohe v sede. Užitie vody alebo bezkalorických tekutín je dovolené.

U pacientov s akútnym infarktom myokardu (IM) dochádza prechodne v dôsledku stresu k poklesu hladiny lipoproteínov (cholesterol, triacylglyceroly), a preto diagnóza DLP a jej klasifikácia sa dá stanoviť buď počas prvých 24

hodín od začiatku manifestácie klinických a laboratórných známkov akútnej koronárnej príhody, alebo najskôr dva mesiace po prekonanej príhode! V prípade, že je indikácia pre farmakologickú hypolipemickú liečbu počas a krátko po akútnom IM, je nutné uskutočniť kontrolné laboratórne vyšetrenie zamerané na prehodnotenie efektu liečby po najmenej dvoch mesiacoch. Pri inom ťažkom interkurentnom ochorení platí rovnaký postup. Tehotenstvo je spojené s fyziologickou DLP (prevažne hypercholesterolemiou).

Vzhľadom na biologickú variabilitu koncentrácií lipoproteínov, ale aj na možnosť laboratórnej chyby (ktorá môže predstavovať odchýlku až 0,5-1,0 mmol/l), je nutné urobiť diagnózu DLP na základe výsledku dvoch odberov, ktoré sa uskutočnia v rozmedzí 1-8 týždňov.

Namiesto termínu „normálne hladiny“ lipidov a lipoproteínov sa v súčasnosti hovorí o ich „klasifikácii“, ktorá lepšie zohľadňuje vedecké poznatky o tom, že riziko aterosklerózy kontinuálne rastie od hodnôt LDL-cholesterolu > 2,5 mmol/l, triacylglycerolov > 1,5 mmol/l, HDL-cholesterolu < 1 mmol/l. Ako vysoká sa hodnotí koncentrácia LDL-cholesterolu > 5 mmol/l, triacylglycerolov > 5,5 mmol/l.

V tabuľke 1 sa uvádza zjednodušená klasifikácia lipidov a lipoproteínov, ktorá je vhodná na použitie v každodennej praxi.

Zjednodušená klasifikácia lipidov a lipoproteínov (mmol/l)

Tabuľka 1

	mmol/l
Celkový cholesterol	< 5
Non-HDL-cholesterol	< 4
LDL-cholesterol	< 3
Triacylglyceroly	< 2
HDL-cholesterol	> 1

Legenda: LDL-cholesterol: cholesterol v lipoproteínoch s nízkou hustotou (low density lipoprotein)

HDL-cholesterol: cholesterol v lipoproteínoch s vysokou hustotou (high density lipoprotein)

non-HDL-C = celkový cholesterol - HDL-cholesterol

3. Klasifikácia dyslipoproteinémii

Pre terapeutické účely v klinickej praxi zaviedla Európska spoločnosť aterosklerózy (EAS) v roku 1992 zjednodušenú fenotypovú klasifikáciu DLP, ktorá je uvedená spolu s pôvodnou staršou WHO klasifikáciou (tzv. Fredricksonova klasifikácia) v tabuľke 2.

Podľa etiológie sa DLP rozdeľujú na primárne a sekundárne. Najčastejšie príčiny sekundárnej DLP sú uvedené v tabuľke 3. Najčastejšou sekundárnou DLP je hypercholesterolémia pri tyreopatii. Aj niektoré lieky (diuretiká, orálne kontraceptíva, kortikosteroidy, anabolické steroidy, progesteragény) môžu spôsobiť DLP. Sekundárna DLP sa spravidla normalizuje po vyliečení alebo kompenzácii vyvolávajúceho ochorenia. Ak napriek tomu pretrváva, postupujeme pri diagnostike a liečbe ako v prípade primárnej DLP.

Primárne DLP majú vždy genetickú predispozíciu. Pri niektorých je známa mutácia génu, ktorá ich vyvoláva (napr. familiárna hypercholesterolémia, primárna chylomikronémia). Väčšina DLP má multifaktoriálnu etiológiu s polygénovým typom dedičnosti. Využitím metódy genealógie, podrobného klinického vyšetrenia, klasifikácie DLP a niektorých špecifických laboratórnych testov sa veľmi často podarí klasifikovať DLP na základe etiopatogenézy (tab. 4).

Spomedzi dominantne dedičných DLP, uvedených v tabuľke 4, je najčastejšia familiárna hypercholesterolémia (FH) a familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia (FKHL). Pacienti s FH majú 80-krát vyššie riziko infarktu myokardu ako všeobecná populácia, keď sa neliečia. Pri efektívnej liečbe statínmi sa dá kardiovaskulárne riziko významne znížiť.

Základná fenotypová klasifikácia dyslipoproteinémii

Tabuľka 2

EAS	WHO (Fredricksonova)	Zvýšené lipidy a lipoproteíny
Hypercholesterolémia	IIA	Celkový cholesterol, LDL-cholesterol*
Kombinovaná dyslipoproteinémia	IIB, III	Celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglyceroly
Hypertriacylglycerolémia	IV, V, I	Triacylglyceroly **

Legenda:

* Pri primárnej hyperalfalipoproteinémii je celkový cholesterol zvýšený v dôsledku vysokej hladiny protektívneho HDL-cholesterolu

** Pri závažnej hypertriacylglycerolémii je celkový cholesterol mierne zvýšený v dôsledku vysokej hladiny VLDL-cholesterolu

Sekundárne dyslipoproteinémie

Tabuľka 3

Základná príčina	Patologická hladina lipidov
Hypothyreóza	Cholesterol, LDL-cholesterol
Alkoholizmus	Triacylglyceroly
Diabetes mellitus 1.typ	Triacylglyceroly, cholesterol
Chronická renálna insuficiencia	Cholesterol, triacylglyceroly, HDL
Nefrotický syndróm	Cholesterol, triacylglyceroly, HDL
Cholestáza	Cholesterol
Bulímia	Triacylglyceroly
Anorexia	Cholesterol
Dysgamaglobulinémia	Cholesterol, triacylglyceroly

Skríning DLP

- Hladina celkového cholesterolu sa vyšetruje pri preventívnych prehliadkach, ktoré sa vykonávajú v zmysle platného Liečebného poriadku.
- Hladiny celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, triacylglycerolov (výpočet LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu) sa vyšetrujú u:
 - zdravých mužov nad 40 rokov, žien nad 50 rokov,
 - osôb s pozitívnou rodinnou anamnézou včasnej aterosklerózy; opakovať každých 5 rokov v prípade hraničných nálezov,
 - osôb s výskytom familiárnej hypercholesterolémie u prvostupňových príbuzných (rodičia, súrodenci, deti), vzhľadom na manifestáciu v detskom veku robí depistáž aj u detí,
 - osôb s výskytom familiárnej kombinovanej dyslipoproteinémie u prvostupňových príbuzných. Vzhľadom na neskoršiu manifestáciu tejto DLP vyšetovať vo veku nad 20 rokov. Opakovať každých 5 rokov v prípade hraničných nálezov,
 - osôb, ktoré majú prítomnú xantomatózu (arcus lipoides cornae, xanthelasma palpebrarum, šľachové, tuberoznye, eruptívne alebo iné xantómy),
 - osôb s hypertenziou, opakovať každý rok v prípade hraničných nálezov,
 - osôb v primárnej prevencii s dvoma a viacerými rizikovými faktormi,
 - diabetes mellitus 1. typu a 2. typu: vyšetovať u každého pacienta pri normálnych hladinách. Opakovať každý rok a pri závažnom zhoršení kompenzácie,
 - ischemickej chorobe srdca (ICHS) alebo inej forme aterosklerózy (ischemická choroba dolných končatín, náhla cievna mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak). Opakovať každý rok aj vtedy, ak má pacient odporúča cieľové hodnoty,

Genetická klasifikácia dyslipoproteinémii, ich lipidová a klinická charakteristika

Tabuľka 4

	Cholesterol	Triacylglyceroly	Nízky HDL	ICHS+ periférnych ciev	Xantomatóza	Pankreatitída
Polygénová hypercholesterolémia	+	-	+/-	+	+/-	-
Familiárna hypercholesterolémia a familiárne defektný apo-B-100	+++	-/+	+/-	+++	+++	-
Familiárna kombinovaná dyslipoproteinémia	++/+/-	++/+/-	+/-	++	+/-	-/+
Dysbetalipoproteinémia (=dyslipoproteinémia III. typu)	+	++	+/-	+/-	++	+/-
Familiárna hypertriacylglycerolémia	-	++	+	+/-	+/-	+/-
Primárna chylomikronémia (=dyslipoproteinémia I. typu)	-	+++	+	-	++	+++
Primárna hyperalfalipoproteinémia	+	-	-	-	-	-

- vyššom veku (70+) sa odporúča skríning robiť len pri prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia a/ alebo diabetu.

Ak sa pri skríningu potvrdí DLP, zopakuje sa vyšetrenie celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, triacylglycerolov (výpočet LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu) v rozpätí 1-8 týždňov. Vtedy sa tiež urobí vyšetrenia TSH, ALT, GMT, kreatinín, glykémia, kyselina močová, ktoré sú dôležité pre diferenciálnu diagnostiku primárnej a sekundárnej DLP.

Skríning DLP sa nemá robiť pri interkurentnom zápalovom ochorení, po chirurgickom zákroku alebo prekonaní akútnej koronárnej alebo mozgovej cievnej príhode. V týchto prípadoch sa odporúča realizovať skríning až po troch mesiacoch.

Ovplyvňujúce rizikové faktory

Tabuľka 5

Faktory životného štýlu
1. Strava bohatá na nasýtené tuky, cholesterol, s vysokým energetickým obsahom, transizoméry mastných kyselín
2. Fajčenie
3. Nadmerná konzumácia alkoholu
4. Nízka fyzická aktivita
Biochemické a klinické faktory
1. Zvýšená koncentrácia cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolov v krvi
2. Nízka koncentrácia HDL-cholesterolu
3. Hypertenzia
4. Obezita
5. Hyperfibrinogénia a iné trombogénne faktory
6. Hyperhomocysteinémia
7. Menopauza

4. Výpočet celkového rizika

Keďže ateroskleróza je podmienená multifaktoriálne, je potrebné stanoviť tzv. celkové riziko (pravdepodobnosť vzniku ICHS - nefatálneho infarktu myokardu alebo koronárneho úmrtia - v priebehu nasledujúcich 10 rokov). Pri hodnotení celkového rizika treba brať do úvahy aj závažnosť rizikového faktora, nielen ich počet (tab. 5,6). Veľmi dôležitým rizikovým faktorom je familiárny výskyt včasnej aterosklerózy. Pacient má vždy vysoké celkové riziko, ak má symptomatickú ischemickú chorobu srdca a periférnych ciev alebo diabetes mellitus. Riziko sa stanovuje výpočtom tzv. rizikového skóre metódou Framinghamského skórovania, kde k jednotlivým parametrom je priradené bodové hodnotenie (príloha 1). Súčet rizikových bodov nakoniec určí riziko v %. Úroveň rizika je vyhodnotená v tabuľke 7.

5. Cieľové hladiny lipoproteínov

V tabuľke 8 sú uvedené cieľové hodnoty LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu podľa stupňa celkového rizika pacienta. Hodnoty celkového cholesterolu nie sú uvedené, nakoľko pre začatie dlhodobej farmakoterapie je vždy

Neovplyvňujúce rizikové faktory

Tabuľka 6

1. Vek - muži nad 50 rokov, ženy v menopauze
2. Mužské pohlavie
3. Pozitívna rodinná anamnéza aterosklerózy
4. Pozitívna osobná anamnéza aterosklerózy a/alebo diabetes mellitus

10-ročné riziko ICHS

Tabuľka 7

Úroveň rizika
> 20 % vysoké 10-20% stredné < 10% nízke

Legenda: ICHS - ischemická choroba srdca; 10-ročné riziko - pravdepodobnosť vzniku ICHS do 10 rokov

spojené s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Pacienti s týmto fenotypom majú kvalitatívne zmenené LDL-častice (malé denzné LDL). Pri hypertriacylglycerolémii sú liekom prvej voľby fibráty. Pri závažných hypertriacylglycerolémiiach (triacylglyceroly viac ako 10 mmol/l), ktoré predstavujú tiež riziko vzniku akútnej pankreatitídy, je efektívna kombinovaná liečba fibrátom a kyselinou nikotínovou alebo acipimoxom. Nedostatočný účinok liečby pri ťažkej hypertriacylglycerolémii je dôvodom na pátranie po abúze alkoholu, nedostatočnej diéte alebo po celkovej noncompliance pacienta.

ZÁSADY RACIONÁLNEJ LIEČBY DLP

1. Neoddeliteľnou súčasťou liečby pacienta s DLP je dodržiavanie diéty.
2. Pre dobrú compliance pacienta s DLP je potrebné realizovať jeho edukáciu a pri kontrolných vyšetreniach s ním v rámci reedukácie vyhodnotiť jedálny lístok.
3. V primárnej prevencii sa odporúča diétna fáza najmenej 3 - 6 mesiacov. V sekundárnej prevencii je možnosť začať farmakologickú liečbu súčasne s diétnymi opatreniami.
4. Farmakoterapia DLP sa začína ako monoterapia s najnižšou dávkou, pri ktorej sa dá očakávať dostatočná účinnosť.
5. U pacienta, ktorý dodržiava režimové odporúčania, by sa mal dostaviť efekt liečby do troch mesiacov pri kontinuálnom užívaní hypolipemika.
6. Pri úvode a každej zmene farmakologickej liečby DLP je nutná kontrola koncentrácií lipidov, hepatálnych enzýmov a kreatinínu počas užívania hypolipemika v priebehu 4-6 týždňov liečby.
7. Po nastavení pravidelných 3-4-mesačných kontrol lipidov, hepatálnych enzýmov a kreatinínu.
8. Prerušenie farmakologickej liečby vedie k prerušeniu účinku, preto je v nej nutné pokračovať aj po dosiahnutí cieľových hodnôt.
9. Ak dôjde náhle k podstatnému zhoršeniu účinku nefarmakologickej a/alebo farmakologickej liečby DLP, poukazuje to na nedodržiavanie diéty a/alebo prerušenie farmakoterapie.
10. Pri údajoch o slabosti alebo bolesti vo svaloch je potrebné liečbu prerušiť a urobiť vyšetrenie hladiny kreatínfosfokinázy (CK - hodnoty viac ako 10-krát nad normál sú dôvodom na prerušenie liečby).
11. Kombinovanú liečbu je vhodné realizovať na pracovisku, ktoré má s touto liečbou skúsenosti.
12. Pri vyšších dávkach je nutné často monitorovať pacienta a upozorniť ho na možnosť nežiaducich účinkov, kontrolovať koncentráciu CK.

Primárna prevencia

Primárna prevencia zahŕňa pacientov s DLP, ktorí nemajú zatiaľ známky rozvinutej aterosklerózy. Všeobecne platí, že u týchto pacientov (i s vysokým celkovým rizikom) sa liečba začína nefarmakologicky. Ak sa režimovými postupmi počas 3 - 6 mesiacov nedosiahnu cieľové hodnoty lipidov, lekár sa rozhoduje o nutnosti farmakologickej liečby na základe určenia celkového rizika a vyhodnotenia compliance pacienta k diétnym odporúčaniam. U pacientov s nízkym rizikom sa odporúča pokračovať v nefarmakologickej liečbe. U pacientov so závažnou familiárnou hypercholesterolémiou, ktorí nemajú iný rizikový faktor, sa začína farmakologická liečba u mužov po 20. roku a u žien po 30. roku života. Pri závažných hypertriacylglycerolémiiach, ktoré nereagujú na diétu, sa začína farmakologická liečba fibrátmi aj pri nízkom riziku, nakoľko takíto pacienti sú ohrození akútnou pankreatitídou.

Sekundárna prevencia a diabetes mellitus

Sekundárna prevencia zahŕňa pacientov s prítomnými znakmi rozvinutej aterosklerózy. U pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo periférnych tepien, po prekonaných kardiovaskulárnych príhodách a po intervenčných zákrokoch na tepnách riziko ďalej mnohonásobne stúpa. Analýzy prospektívnych štúdií ukázali, že diabetici majú rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárnych príhod ako pacienti s manifestnou aterosklerózou. Preto sa odporúča postupovať u diabetikov pri hypolipemickej liečbe ako pri sekundárnej prevencii. Pacientom, u ktorých sa začala liečba statínmi počas akútnej koronárnej príhody, je nutné urobiť kontrolu po troch mesiacoch od príhody. V tomto období prichádza k opätovnému vzostupu koncentrácií lipidov, ktoré boli nižšie počas akútnej príhody v dôsledku stresovej reakcie.

7. Farmakoekonomika liečby dyslipoproteínmií

Liečba DLP je v súčasnosti celosvetovo akceptovaná ako nový štandard terapie aterosklerózy. Z ekonomického hľadiska je farmakoterapia efektívna u pacientov s najvyšším rizikom. Farmakoekonomické analýzy však poukazujú na to, že so znižovaním ceny hypolipemik sa stane prospešná aj farmakoterapia pacientov s nižším celkovým rizikom. Finančná nákladnosť farmakoterapie DLP je dôvodom pre to, že sa pri rozhodovaní o liečbe pacienta kladie veľký dôraz na stanovenie jeho celkového rizika. Tieto nové skutočnosti si vyžadujú racionálne zavedenie do praxe aj v našich podmienkach a boli príčinou predkladanej inovácie predchádzajúcich metodických usmernení.

Príloha 1

VÝPOČET CELKOVÉHO RIZIKA U PACIENTA V PRIMÁRNEJ PREVENCII Framinghamské bodové skóre

Na výpočet celkového rizika pre vznik ICHS v priebehu najbližších 10 rokov sa používa Framinghamské bodové skóre. Skóre je vypracované z databázy Framinghamskej prospektívnej štúdie. Hodnotenie pozostáva zo 7 krokov, zvlášť pre mužov a ženy. Zahŕňa je tieto rizikové faktory ICHS: vek, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, systolický krvný tlak a fajčenie. Body z prvých 5 krokov sa spočítavajú. Výsledný súčet bodov je uvedený v kroku 6 a farebne sa interpretuje do 3. stupňov celkového rizika. 7. krok, v ktorom sú hodnotené ďalšie rizikové faktory ICHS, vyžaduje individuálne klinické posúdenie.

VEK	Muži	Ženy
20-34	-9	-7
35-39	-4	-3
40-44	0	0
45-49	3	3
50-54	6	6
55-59	8	8
60-64	10	10
65-69	11	12
70-74	12	14
75-79	13	16

CELKOVÝ CHOLESTEROL mmol/l	VEK 20-39		VEK 40-49		VEK 50-59		VEK 60-69		VEK 70-79	
	Muži	Ženy	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Menej ako 4,14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4,15 - 5,17	4	4	3	3	2	2	1	1	0	1
5,18 - 6,21	7	8	5	6	3	4	1	2	0	1
6,22 - 7,24	9	11	6	8	4	5	2	3	1	2
Viac ako 7,25	11	13	8	10	5	7	3	4	1	2

	VEK 20-39		VEK 40-49		VEK 50-59		VEK 60-69		VEK 70-79	
	Muži	Ženy	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž
FAJČIAR	8	9	5	7	3	4	1	2	1	1
NEFAJČIAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HDL mmol/l	Muži		Ženy	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy
Menej ako 0,9		2		2
0,91 - 1,29		1		1
1,30 - 1,55		0		0
Viac ako 1,56		-1		-1

SYSTOLICKÝ KRVNÝ TLAK torr	LIEČENÝ		NELIEČENÝ	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy
Menej ako 120	0	0	0	0
120-129	1	3	0	1
130-139	2	4	1	2
140-159	2	5	1	3
Viac ako 160	3	6	2	4

8. Algoritmus diagnostiky a liečby dyslipoproteínmií		9. Kritériá pre stratégiu liečby dyslipoproteínmií		
Diagnóza		1. Klasifikácia dyslipoproteínmií		
Klasifikácia lipidov a lipoproteínov		2. Výpočet celkového rizika (príloha 1)		
Celkový cholesterol	mmol/l	Úroveň rizika > 20 % vysoká 10-20% stredná < 10% nízka		
Non-HDL-cholesterol	< 4	3. Určenie cieľovej koncentrácie lipidov a lipoproteínov		
LDL-cholesterol	< 3	Celkové riziko	Cieľový LDL-C mmol/l	Cieľový Non-HDL-C mmol/l
Triacylglyceroly	< 2	> 20%	< 2,5	< 3,5
HDL-cholesterol	> 1	10 - 20%	< 3,5	< 4,5
		< 10 %	< 4,5	< 5,5

Cieľové hladiny triacylglycerolov sú menej ako 2 mmol/l a HDL-cholesterolu viac ako 1 mmol/l

11. Výber hypolipemika podľa fenotypu dyslipoproteínmií			
Fenotyp DLP	1. voľba	2. voľba	3. voľba
Hypercholesterolémia	Statín	Sekvestrant žlčových kyselín	Kombinovaná liečba
Kombinovaná DLP s prevahou cholesterolu	Statín	Statín + fibrát	Statín + fibrát + kyselina nikotínová
Kombinovaná DLP s prevahou triacylglycerolov	Fibrát	Fibrát + statín	Fibrát + statín + kyselina nikotínová
Hypertriacylglycerolémia	Fibrát	Kyselina nikotínová	Fibrát + kyselina nikotínová

6. - VYHODNOTENIE			
Muži	Ženy		
SÚČET BODOV	10-ročné riziko (%)	SÚČET BODOV	10-ročné riziko (%)
Menej ako 0	Menej ako 1	Menej ako 9	Menej ako 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25		
Viac alebo rovných 17	Viac alebo rovných 30	Viac alebo rovných 25	Viac alebo rovných 30

Legenda: NÍZKE RIZIKO (< 10%) STREDNÉ RIZIKO (10-19%) VYSOKÉ RIZIKO (20 % a viac)

7. Ostatné rizikové faktory ovplyvňujúce celkové riziko			
RIZIKOVÉ FAKTORY	Zvýšenie rizika	Vysoké zvýšenie rizika	Veľmi vysoké zvýšenie rizika
• V rodine IM a/alebo NCMP u I. stupňových príbuzných (rodičia, súrodenci, deti)	Sporadický výskyt v rodine vo veku do 60 rokov	Viacerí I. stupňoví príbuzní vo veku do 60 rokov	Viacerí príbuzní vo veku do 50 rokov
Obezita	BMI 30-34	BMI 35-40	BMI > 40
• Abdominálna obezita (pomer pás:boky)	Muži: > 1 Ženy: > 0,8		
• Trombogénne faktory, zvýšené Lp (a), zvýšený homocysteín, C-reaktívny proteín			

Legenda: Pre uvedené rizikové faktory nie sú literárne údaje, ktoré vyjadrujú stupeň zvýšenia rizika, preto je potrebné ich interpretovať klinicky.

10. Základný postup pri liečbe dyslipoproteínmií		
Primárna prevencia Stanovenie celkového rizika	1. Edukácia 2. Nefarmakologická liečba 3. Komplexné ovplyvnenie rizikových faktorov	Sekundárna prevencia Diabetes mellitus
Dlhšie fáza terapie diétou		Rýchlejšie začať farmakoterapiu
Vyššie hodnoty pre začatie farmakoterapie a vyššie cieľové hodnoty		Nižšie hodnoty pri začatí farmakoterapie a nižšie cieľové hodnoty

LITERATÚRA

1. Frick, M.H., Elo, E., Haapa, K.: *Helsinki Heart Study: Primary - prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia.* N Engl J Med, 317, 1987, s. 1237-1245.
2. Lipid Research Clinics Program: *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering.* JAMA, 251, 1984, s. 365-374.
3. Sacks, F.M., Pfeffer, M.A., Moye, L.A.: *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.* N. Engl J Med, 335, 1996, s. 1001-1009.
4. Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I. et al.: *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.* N Engl J Med, 333, 1995, s. 1301-1307.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary hearth disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* Lancet, 344, 1994, s. 1383-1389.
6. Bloomfield Rubins, H.B., Robins, S.J., Collins, D.: *For Veterans affairs high density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol.* N Engl J Med, 341, 1999, s. 410-418.
7. Rašlová, K., Turay, J., Mikeš, Z.: *Smernice pre optimálnu diagnostiku a liečbu hyperlipoproteinémií u dospelých „Cholesterolový konsenzus“.* Kardiológia, 7, 1998, K/C1-7.
8. *Súhrn pre praktické uplatnenie tretej správy skupiny odborníkov Národného vzdelávacieho cholesterolového programu (NCEP) pre vyhladávanie, vyšetřovanie a liečbu hypercholesterolemie u dospelých. (Panel pre liečbu dospelých).* JAMA – CS, IV, 2001, s. 267-280.
9. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Heart Protection Study collaborative group.* Lancet, 360, 2002, s. 7-22.
10. Jones, P., Kafonek, S., Laurora, I., Hunninghake, D.: *Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study).* AmJ Cardiol, 81, 1998; s. 582-587

A u t o r i : doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc., Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava
 prof. MUDr. Ivan Tkáč, CSc., Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika, Košice
 doc. MUDr. Martin Gajdoš, CSc., Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava

R e c e n z e n t i : prof. MUDr. Viliam Bada, DrSc., LF ÚK, Bratislava
 prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc., ÚPKM, Bratislava
 prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., SPAM, Bratislava
 prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc., FZaSP TU, Trnava
 prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LFUK, Bratislava
 MUDr. Ján Kochan, VŠZP, Bratislava
 MUDr. Jaroslav Letkovský, CHZP Apollo, Bratislava
 PharmDr. Lívia Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie NsP, Nitra
 prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., SPAM, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
 SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
 Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., **Tel./Fax: 02/5477 6683**

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

25.

RACIONÁLNA FARMAKOTERAPIA OSTEOARTRÓZY

ÚVOD

Osteoartróza (OA) je najčastejšie ochorenie pohybového systému. Jej incidencia stúpa v priebehu fyziologického starnutia. Príčiny vzniku OA sú multifaktoriálne. Nejde o vyhranenú nozologickú jednotku, ale o skupinu prekrývajúcu sa chorobných stavov s podobným biologickým, patologickým, röntgenologickým a klinickým priebehom. Nezávisle na etiológii je spoločným znakom OA primárne ireverzibilné poškodenie chrupky s rozvláknením fibril, tvorbou fisúr, erózií. Nasleduje postupná strata klbovej chrupky s obnažením subchondrálnej kosti a tvorbou okrajových osteofytov. Okrem samotnej chrupky sú pri OA postihnuté aj ostatné klbové štruktúry vrátane klbového puzdra, väzov, príľahlých svalov a ich úponov. *Rizikovými faktormi* pre vznik OA sú: trauma a mikrotrauma, vývojové poruchy tvaru kĺbu, genetická predispozícia, metabolické a endokrinné choroby, artritidy, niekedy aj obezita a pohybové aktivity súvisiace so zamestnaním a športom.

Klinický obraz symptomatickej OA charakterizuje bolesť, zvyčajne štartovacia, krepitus, krátkodobá stuhnutosť, zmena tvaru kĺbu, niekedy malý výpotok, neskôr obmedzenie pohybu, deformity, prípadne nestabilita kĺbu a znížená mobilita pacienta (váhonosné kĺby). OA môže postihnúť všetky kĺby, najčastejšie bedrové a kolenné kĺby, malé kĺby rúk - distálne interfalangeálne (DIP), proximálne interfalangeálne (PIP) kĺby (Heberdenova a Bouchardova nodosita) a chrbticu. OA prebieha dlhodobo, často celý život. Priebeh OA je epizodický alebo príznaky pretrvávajú s kolísavou aktivitou. Len časť pacientov je asymptomatická. OA môže viesť k predčasnej invalidite. V *röntgenologickom* (rtg.) obraze OA sú typickým nálezhom okrajové osteofyty (remodelačný proces), zúženie klbovej štrbiny, subchondrálne kostná skleróza a subchondrálne cysty. Klinický a rtg. obraz nemusia navzájom presne korelovať, niekedy aj pomerne závažné rtg. zmeny nemajú výraznú klinickú odozvu.

LIEČBA OSTEOARTRÓZY

Účinná liečba OA vyžaduje včasné stanovenie presnej diagnózy, určenie rozsahu funkčného postihnutia, ako aj analýzu aktivít chorého v zamestnaní, v domácnosti a pri športe. Je zameraná na odstránenie alebo zmiernenie bolesti, opuchov a na zlepšenie pohyblivosti využitím farmakologickej liečby ako aj nefarmakologických postupov

(tab. 1.). K liečebným opatreniam patrí poučenie a výchova pacienta, úprava celkovej životosprávy, zníženie záťaže postihnutých kĺbov, korekcia deformít, využitie ortopedických pomôcok. Pri závažných formách OA nosných kĺbov (koxartróza, gonartróza) je chirurgická liečba. Jedinou alternatívou.

Vhodným príkladom terapeutického prístupu pri OA je postup pri gonartróze (tab. 1).

Tab.1. Liečba gonartrózy

- | |
|--|
| a) Nefarmakologická liečba: <ol style="list-style-type: none"> 1. poučenie a výchova pacienta, 2. pohybová liečba, 3. prostriedky fyzikálnej medicíny, 4. úprava obuvi, ortézy, pomôcky. |
| b) Farmakoterapia |
| c) Chirurgická liečba |

Nefarmakologická liečba

1. Poučenie pacienta. Pacienta s OA treba informovať o podstate priebehu ochorenia, o možnostiach liečby a motivovať ho k aktívnej spolupráci na zlepšení jeho zdravotného stavu, upozorniť ho na potrebu eliminácie faktorov, ktoré by mohli zhoršiť jeho ochorenie (napr. redukcia zvýšenej hmotnosti, nepreťažovať postihnuté kĺby, nevykonávať športy ako volejbal, basketbal, futbal, tenis a náročnú turistiku), pri objavení sa bolesti dodržať krátkodobý pokojový režim.

2. Pohybová liečba. Účelom pohybovej liečby pri OA je udržať svalovú silu, svalovú rovnováhu, rozsah pohybu a zlepšiť celkovú kondíciu chorého. Pohybová liečba je potrebná pri postihnutí chrbtice a nevyhnutná pri OA bedrových a kolenných kĺbov. Už v začiatkových štádiách OA sa objaví nerovnováha svalov okolo bedrového a kolenného kĺbu, ktorá navodí chybný pohybový stereotyp. Dôležité je obnoviť alebo udržať silu štvorhlavého svalu a veľkého sedacieho svalu, ktoré bývajú výrazne oslabené a ktorých dobrá funkcia umožní chorému ľahšie vykonávať bežné úkony (vstávanie zo stoličky a chôdzu do schodov). Pri artróze váhonosných kĺbov je nenahraditeľné cvičenie v odľahčení - v závese alebo vo vodnom prostredí. V stabilizovanom štádiu je indikované aerobické cvičenie - najlepšie chôdza. Pohybovú liečbu pri bolesti-

vých stavoch chrčtice treba zamerať na úpravu rovnováhy medzi hrudnými a chrčtovými svalmi, brušnými a driekovými svalovými skupinami. V algickom - iritačnom štádiu je potrebný pokojový režim.

3. Fyzikálna liečba. Prostriedkami fyzikálnej terapie je možné tlmíť bolesť, znížiť zápalové prejavy a zlepšiť lokálny metabolizmus. Pri stabilizovanej artróze sa využíva termoterapia (parafínové zábaly, vlhké, teplé zábaly) a elektrotermoterapia. Pri aktivovanej artróze sa aplikuje lokálne kryoterapia a elektroanalgezia (TENS a prúdy strednej frekvencie). Na zvládnutie bolesti pri gonartróze sa osvedčila aj akupunktúra. Reflexná i klasická masáž vedie k ovplyvneniu svalových spazmov a reflexných dejov najmä pri artróze chrčtice. Špeciálnu formu terapie predstavuje balneoterapia, ktorá v komplexe s inými prostriedkami fyzikálnej liečby je prednostnou indikáciou pri OA.

4. Protetická liečba. Pri artróze váhonosných kĺbov a chrčtice treba korigovať chybné postavenie vo všetkých úsekoch. Priečne i pozdĺžne plochú nohu treba upraviť vhodnými vložkami, alebo ortopedickou obuvou. Dôležitá je korekcia dĺžky končatín, ktorá môže byť zmenená pri postihnutí chrčtice a bedrových kĺbov. Pri určitom stupni varozity či valgosity kolenného kĺbu a pri instabilnom kolennom kĺbe je potrebné použiť individuálne zhotovené ortézy. Pri väčšom stupni postihnutia kolenných alebo bedrových kĺbov je potrebné používať francúzske, ev. nemecké barly a vychádzkové palice. Pri úprave domáceho prostredia sú potrebné zvýšené stoličky, nástavec na WC, madlá pri vani a pod. Artróza chrčtice tlakom na nervové korene môže zapríčiniť bolesť a krče v mäkkých paraspínálnych tkanivách a môže viesť ku koreňovým alebo pseudokoreňovým príznakom. Úľavu môže v takýchto prípadoch pridoť podporný bedrový pás alebo mäkký, ev. tvrdý golier.

Farmakologická liečba

Ak sa nefarmakologickými prostriedkami nepodarí dostať od odstránení prejavov aktivovanej artrózy, je nutné na určitý čas nasadiť medikamentóznou liečbu. Je však potrebné upozorniť, že farmakologickú i nefarmakologickú liečbu obvykle u pacienta realizujeme súbežne. Lieky používané v liečbe symptomatickej artrózy rozdeľujeme podľa trvania účinku na:

- 1. lieky s rýchlým nástupom účinku** (SYRADOA - symptomatic rapid acting drugs of osteoarthritis alebo SADOA - symptomatic acting drugs of osteoarthritis),
- 2. lieky s pomalým nástupom účinku** (SYSADOA - symptomatic slow acting drugs of osteoarthritis).

1. Lieky s rýchlým nástupom účinku

Ide o skupinu liekov s rýchlým nástupom účinku, ktorý však po ukončení liečby rýchlo odznie. Patria sem:

- analgetiká,
- nesteroidové antiflogistiká,
- slabé opioidy,
- topická transdermálna liečba,
- intraartikulárna liečba steroidmi.

Analgetiká

Uprednostňujú sa jednoduché lieky na báze *paracetamol* a *metamizolu*, ktoré sa s výhodou používajú pri bolestivých a nezápalových formách OA, najmä na ovplyvnenie bolestivých prejavov.

Nesteroidové antiflogistiká (NSA)

Sú indikované vtedy, keď zlyhajú nefarmakologické opatrenia, je nedostatočný efekt analgetickej liečby alebo ide o dekompenzáciu osteoartrózy. NSA sú inhibítormi enzýmu *cyklooxygenázy* (COX - syntetáza prostaglandínu; vyskytuje sa v dvoch formách:

COX-1 a COX-2, ktoré sa líšia lokalizáciou v organizme a niektorými fyziologickými účinkami). Účinnosť NSA v ovplyvnení bolesti je preukazná. Významné rozdiely sú v ich znášateľnosti, resp. bezpečnostnom profile. Sú zapríčinené selektivitou danej molekuly vzhľadom na inhibíciu COX-1 alebo COX-2.

NSA s neselektívnou inhibíciou COX (inhibujú COX-1 i COX-2) majú závažné *nežiaduce účinky* na gastrointestinálny trakt (GIT) - vznik peptického vredu a jeho komplikácií (perforácia, krvácanie). Ich výskyt sa zvyšuje vekom a predstavuje nezanedbateľné riziko u chorých s OA, ktorí patria väčšinou do vyšších vekových skupín. Pri dlhodobom podávaní môžu spôsobiť aj dodatočné poškodenie chrupky. Používajú sa na krátkodobé ovplyvnenie akútne dekompenzovanej OA.

NSA s preferenčnou inhibíciou cyklooxygenázy 2 (COX-2). Inhibujú prevažne COX-2. Majú podstatne nižší výskyt nežiaducich účinkov na GIT a chrupku. Vo vyšších dávkach čiastočne inhibujú i COX-1. Používajú sa na dlhodobé ovplyvnenie algických prejavov.

Meloxicam sa radí po biochemickej i biologickej stránke medzi NSA s preferenčnou inhibíciou COX-2. V štádiu bolestivej OA sa používa v dávke 7,5 mg perorálne, v prípade potreby je možné dávku upraviť na 15 mg.

Nimesulid tiež patrí medzi osvedčené preferenčné inhibítory COX-2. Pri akútnej dekompenzáci osteoartrózy sa podáva 2 x 100 mg denne. Podobne ako pri klasických NSA, ktoré nemajú selektívnu inhibíciu COX-2, je potrebné i pri týchto prípravkoch starostlivo sledovať výskyt nežiaducich účinkov, i keď incidencia gastropatie je preukazne nižšia.

NSA s vysoko špecifickou inhibíciou cyklooxygenázy 2 (COX-2) - koxiby. V celej dávkovej šírke inhibujú iba COX-2, kým COX-1 neovplyvňujú. Doterajšie klinické štúdie potvrdili nižší výskyt nežiaducich účinkov v oblasti GIT.

Rofecoxib - odporúčaná denná dávka pri OA je 12,5 mg, v prípade nedostatočného účinku až 25 mg denne.

Celecoxib - odporúčané dávkovanie pri OA je v rozmedzí 200 mg v jednej dennej dávke.

Slabé opioidy

Analgetický účinok slabých opioidov sa využíva pri liečbe akútnych bolestivých exacerbácií OA. Okrem prípravkov *dihydrokodeínu* sa uplatnil *hydrochlorid tramadolu*. Ich perorálne podávanie môžeme využiť na zmiernenie stredne silných bolestí. Podávajú sa u pacientov s OA, u ktorých sú NSA kontraindikované, napr. pri anamnéze GIT-krvácania. Dávkovanie tramadolu je 100 - 200 mg denne, dihydrokodeínu 60 - 120 mg denne.

Transdermálna liečba

Topická transdermálna aplikácia NSA sa uplatňuje najmä u chorých v počiatočnom štádiu ochorenia a tiež tam, kde sú výrazne citlivé periartikulárne štruktúry. Je indikovaná pri monoartikulárnom a oligoartikulárnom postihnutí. S výhodou ju možno použiť tam, kde sú kĺby uložené blízko povrchu tela (napr. malé kĺby rúk, kolena). Na lokálnu aplikáciu sú vhodné *fenamáty*, *diklofenak*, *ibuprofén*, *ketoprofén* a *indometacín* vo forme mastí, gélu, lotia a spreju. Vstrebávanie liečiva z miesta podania je pri týchto liekových formách rýchle. Jeho koncentrácia v cieľovom tkanive je dostatočne vysoká, niekedy vyššia ako pri perorálnom podaní. Nežiaduce účinky sú v porovnaní s perorálnou liečbou NSA zriedkavé. Boli však napr. opísané aj zlyhania obličiek po aplikácii piroxikamu v gelovej forme.

Okrem NSA sa v transdermálnej lokálnej liečbe používajú aj iritanciá, napr. *kapsaicín* alebo *mentol*.

Intraartikulárna liečba

Intraartikulárna aplikácia *glukokortikoidov* (*triamcinolónu*, *betametazónu* alebo *metylprednizolónu*) pomáha preklenúť bolestivé štádium iritovanej artrózy, najčastejšie kolenného kĺbu. Nie sú dôkazy o priaznivom vplyve na samotný patologický proces pri OA. Klinický účinok je zvyčajne veľmi dobrý, ale relatívne krátkodobý (2-4 týždne). Najvýraznejší býva po prvej aplikácii. Odporúča sa neprekračovať počet 3-4 aplikácií do jedného kĺbu počas 12 mesiacov (v prípade pretrvávaní výpotku je potrebné konzultovať reumortopéda). Medzi komplikácie intraartikulárnej liečby patria: vznik infekcie, poruchy chrupky, aseptická nekróza.

Zvláštnou formou intraartikulárnej liečby je tzv. *synoviotéza radiačná* alebo *chemická*. Výsledky nie sú zatiaľ jednoznačné.

2. Lieky s pomalým nástupom účinku

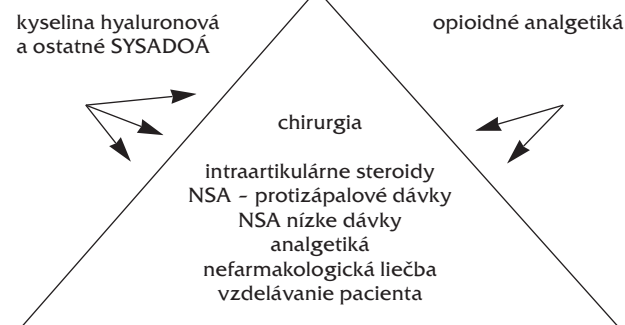
Sú to lieky s pomalým nástupom účinku, ktorý však pretrvávajú dlhší čas po ukončení podávania. V minulosti sa označovali ako „chondroprotektíva“, ale pre ich protektívny účinok na chrupku neboli zatiaľ zistené dostatočné dôkazy. V súčasnosti sa niektoré označujú ako lieky modifikujúce chorobu - DMOAD (disease modifying osteoarthritis drugs), napr. glukozamínulfát. Väčšina týchto liekov má priaznivý vplyv na metabolizmus chondrocytov. Tieto lieky sú preto indikované nielen v pokročilých, ale i vo včasných štádiách OA, predovšetkým vtedy, ak sú u pacienta prítomné rizikové faktory pre vývoj a progresiu OA. Ich predpisovanie je vyhradené príslušnému odbornému lekárovi (reumatológ, ortopéd).

Glukozamínulfát. Dobré sa vstrebáva z GIT-u a podľa výsledkov pokusov *in vitro* sa mu pripisujú stimulačné účinky biologických funkcií chondrocytov. Uvažuje sa i o možnom „štruktúru modifikujúcom efekte“. Odporúčané dávkovanie: 2 x 750 mg denne (2x 3 tablety alebo kapsuly denne) alebo 1 x 1500 mg denne (granulát). Liečba trvá obvykle 2-3 mesiace, liečebná kúra sa opakuje 2 x ročne. Liečivo vo forme i. m. injekcií sa podáva 2 x týždenne.

Chondroitínulfát. Inhibuje aktivitu enzýmov poškodzujúcich chrupku, stimuluje syntézu proteoglykánov a kolagénu typu II. a zlepšuje mechanickoelastické vlastnosti chrupky. Má výrazné analgetické účinky. Odporúčané dávkovanie: prvých 14 dní liečby 2 x 800 mg, pokračovať 2 x 400 mg alebo 1 x 800 mg v celkovom trvaní 3 mesiace, potom 3 mesiace prestávka a opakovanie liečebnej kúry.

Hyaluronová kyselina. Má protizápalové účinky, pôsobí na úpravu reologických vlastností synoviálnej tekutiny, stimuluje syntézu proteoglykánov a tvorbu inhibítorov metaloproteináz. Podáva sa intraartikulárne v týždňových intervaloch, počet injekcií v jednej kúre (3 - 5) závisí od použitého prípravku. Kúru možno opakovať najviac 2 razy ročne.

Obr. 1 Terapeutická pyramída OA



Pavelka a spol., 1999

Racionálna farmakoterapia osteoartrózy

Diacetylreín. Inhibuje tvorbu interleukínu-1 a iných prozápalových cytokínov. Podáva sa v dávke 2 x 50 mg po dobu najmenej 6 mesiacov.

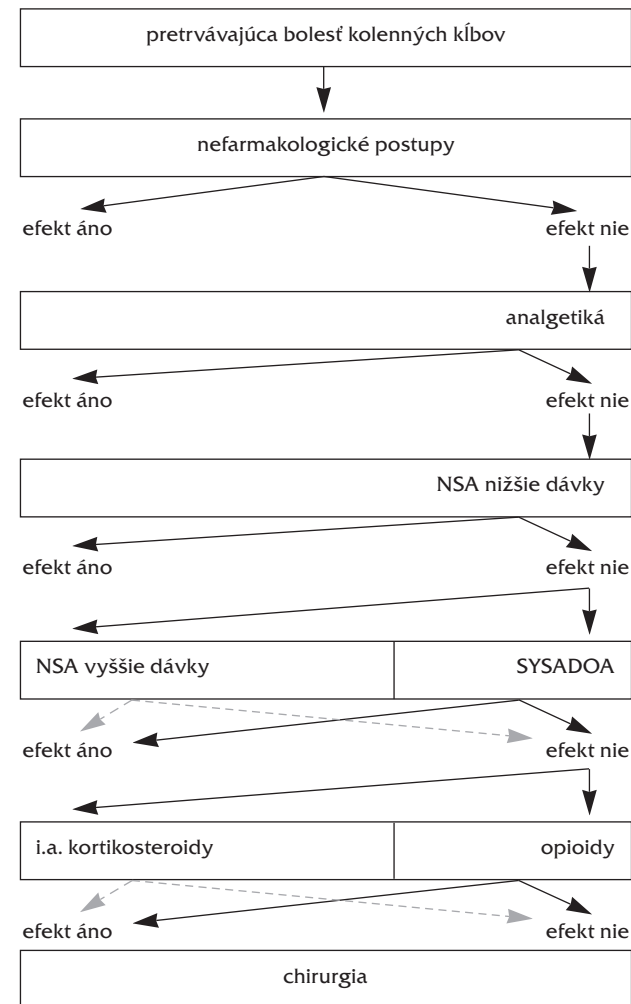
Poznámky k farmakoekonomike

V počiatočnom štádiu osteoartrózy je potrebné využiť všetky prostriedky nefarmakologickej liečby. Pri aktivovanej artróze, kde je potrebné zavedenie NSA a prípadne i ďalšie liečebné postupy, náklady na liečbu sa podstatne zvyšujú. Lieky s pomalým nástupom účinku však spomaľujú vývoj a progresiu ochorenia a zlepšujú kvalitu života pacienta, čo v konečnom dôsledku predstavuje zlepšenie pomeru nákladu/prínos.

Chirurgická liečba

Pri zlyhaní konzervatívnej liečby a výraznom poškodení kĺbu s deformáciou a veľkým funkčným deficitom býva indikované chirurgické riešenie. Do úvahy prichádzajú transartroskopické metódy očisty kĺbu a obnovy chrupky. Odstránenie drobných úlomkov chrupky, ktoré dráždia synoviu, umožňuje artroskopická laváž kĺbu, prípadne kombinovaná s transartroskopickým oškrabaním chrupky. Výsledkom býva úľava bolestí a zlepšenie funkcie, nie však obnova chrupky. Korekčné osteotómie slúžia na úpravu osových deformít, artrodézy na znehybnenie postihnutých kĺbov, najmä členkového a subtalárneho. Najčastejším výkonom však býva úplná náhrada bedrového alebo kolenného kĺbu, zriedkavejšie aj ramenného, lakťového a malých kĺbov rúk. Vedie zvyčajne k odstráneniu bolestí, zlepšeniu pohybu v kĺbe a k celkovému zlepšeniu kvality života. Uvedené zákroky indikuje ortopéd.

Obr. 2 OA kolena



Pavelka a spol., 1999

LITERATÚRA

1. Altman R.D.: Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: Sem Arthritis Rheum (Suppl 1), 30, 2000, č. 11-18.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis Guidelines. Recommendation for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. Arthritis Rheum, 43, 2000, s. 1905-1915.
3. Dougados, M., Nguyen, M., Berdah, L. et al.: Evaluation of structure-modifying effects of diacerhein in hip OA. Arthritis Rheum, 44, 2001, s. 2539-2547.
4. Hawkey, C., Laine, L., Simo, T. a spol.: Comparison of the effect of rofecoxib (a hydroxygenase 2 inhibitor) ibuprofen and placebo on the gastrointestinal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. Arthritis Rheum, 43, 2000, s. 370-377.
5. Huskisson, E.D., Donnelly S.: Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Rheumatology, 38, 1999, s. 602-607.
6. Lijkstra, V., Ayras, X., Patarnello, E. a spol.: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cart, 5, 1997, s. 153-160.
7. Pavelka, K., Štolfa, J.: Uplatnění koxibů v léčbě bolesti u OA a RA, Bolest, 2, 2002, s. 89-96.
8. Pendleton, A., Altman, N., Dougados, M. a spol.: EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of The Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic trials (ESCISIT) Ann Rheum Dis, 59, 2000, s. 936-944.
9. Reginster, J.Y., Deroisy, R., Rovati, L.C. et al.: Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet, 357, 2001, s. 251-256.
10. Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J. I. a spol.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomised controlled trial. J Am Med Assoc, 284, 2000, s. 1247-1299.

A u t o r i : prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
 prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Revmatologický ústav, Praha
 doc. MUDr. Ivan Rybár, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
 MUDr. Dagmar Mičková, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
 doc. MUDr. Helena Tauchmannová, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
 MUDr. Daniel Žlnay, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
 doc. MUDr. Jozef Lukáč, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
 prof. MUDr. František Makai, DrSc., Ortopedická klinika FN LFUK, Bratislava

O p o n e n t i : prof. MUDr. Viliam Bada, DrSc., LF ÚK, Bratislava
 prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc., ÚPKM, Bratislava
 prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., SPAM, Bratislava
 prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc., FZaSP TU, Trnava
 prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LFUK, Bratislava
 MUDr. Ján Kochan, VŠZP, Bratislava
 MUDr. Jaroslav Letkovský, CHZP Apollo, Bratislava
 PharmDr. Lívia Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie NsP, Nitra
 prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., SPAM, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň - **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška - **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
 SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

26.

RACIONÁLNA LIEČBA CHRONICKÝCH ZÁPALOV ČREVA

Chronické nešpecifické zápalové ochorenia čreva predstavujú závažný medicínsky a zdravotno - sociálny problém. Výrazný vzostup týchto ochorení vo vyspelých krajinách, vrátane Slovenskej republiky (SR), má negatívny spoločensko - ekonomický dopad, pričom sa významne zvyšujú priame aj nepriame náklady na liečbu. Pokroky vo farmakoterapii ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby, ako najvýznamnejších predstaviteľov týchto ochorení, priniesli podstatné zlepšenie prognózy i kvality života u správne liečených pacientov. Táto skutočnosť má významný dopad aj na farmakoekonomické hodnotenie prospešnosti štandardizovanej liečby.

A. Ulcerózna kolitída

1. Definícia a klinický obraz

Ulcerózna kolitída (colitis ulcerosa - CU) je nešpecifický hemoragicko-katarálny až ulcerózný zápal konečníka a hrubého čreva s nárazovým alebo chronicky exacerbujúcim priebehom. Podľa rozsahu postihnutia hrubého čreva rozoznávame: pankolitídu (celé kolon), ďalej subtotálnu (od rekta po hepatálnu flexúru), ľavostrannú (od rekta po lienálnu flexúru) a distálnu formu (rektum resp. rektosigma). Etiológia CU nie je známa (predpokladá sa kombinácia genetických vplyvov, imunologických porúch a vplyvov vonkajšieho prostredia). Medzi príčiny vzplanutia (nie vzniku) alebo zhoršenia CU patria: stres, infekčné choroby, niektoré lieky (napr. nesteroidové antireumatiká), diétna chyba, cesta do cudziny, ai. Výskyt CU má stúpajúcu tendenciu. V krajinách západnej Európy dosahuje incidencia CU 10,4/100.000 obyvateľov. Incidencia CU v SR je pravdepodobne vyššia. Novšie údaje zatiaľ chýbajú; postihuje približne rovnako obe pohlavia. Najčastejšie vzniká medzi 15.-30. rokom života.

V **klinickom obraze** sú prítomné hnačky s prímiesou hlienu a krvi v stolici, časté nutkanie na stolicu s vyprázdnením malého množstva krvi alebo hlienu, bolesti brucha (často pred odchodom stolice), bolesti v konečníku (tepezmy), pocit nedostatočného vyprázdnenia stolice, subfebrilita, nechutenstvo, strata hmotnosti, pocit únavy, zriedkavo zápcha (starší pacienti s bolestivým postihnutím konečníka). **Aktivita** CU môže byť **nízka** (menej ako 4 stolice denne s malým množstvom krvi, bez subfebrilit a tachykardie, anémia ľahkého stupňa, FW < 30/1. hod), **stredná** (4-10 stolíc denne s prímiesou krvi, subfebrilita, bez tachykardie) a **vysoká** (viac ako 10 stolíc denne,

subfebrilita až febrilita, tachykardia, pokles Hb pod 75 mg/dl, FW > 30/1. hod.).

Pri **endoskopickom** vyšetrení charakterizuje **kludové** štádium CU vymiznutie slizničnej vaskulárnej kresby a granularita sliznice; **nízku aktivitu** erytém, krehkosť sliznic a krvácanie na dotyk; **strednú aktivitu** mukopurulentný exudát, ulcerácie o priemere menej než 5 mm, s výskytom v počte maximálne 10 na 10 cm segment čreva; **vysokú aktivitu** CU charakterizujú ulcerácie s priemerom nad 5 mm, s výskytom viac ako 10 ulcerácií na 10 cm segment čreva.

Medzi **komplikácie CU** patria: anorektálne poruchy - fisúry, prolaps ani, periproktálny absces; postihnutie hrubého čreva - krvácanie, toxické megakolon, perforácia kolonu, stenóza (zriedkavo), malignita; komplikácie extraintestinálnych manifestácií UC a sprievodných ochorení.

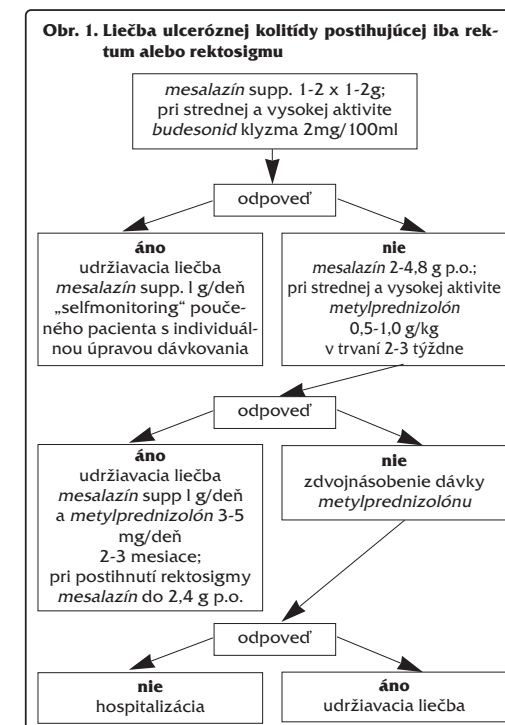
2. Liečba ulceróznej kolitídy

Liečba CU je komplexná (dieta, režimové opatrenia, terapeutické vedenie a emočná podpora pacienta, farmakoterapia, chirurgická liečba v prípade závažných komplikácií ochorenia).

Vo **farmakoterapii** CU sa uplatňujú: **mesalazín** (kyselina 5-aminosalicylová, 5-ASA) v lokálnej (čapky, klyzmy) i systémovej aplikácii (p.o.), imunosupresíva (**azathioprin**, **klyksporin A**), glukokortikoidy v systémovej (**metylprednizolón**) a lokálnej (**budesonid**, **prednizolón**) aplikácii. Použitie **sulfasalazínu** sa vzhľadom na výskyt závažných nežiaducich účinkov v súčasnosti už neodporúča.

Výber vhodného liečiva a spôsobu jeho podania (lokálne, systémove) sa riadi klinickým stavom pacienta (pankolitída - subtotálna - ľavostranná - distálna forma CU, nízka - stredná - vysoká aktivita ochorenia), pričom sa berú do úvahy nežiaduce účinky jednotlivých liekov, ktorých výskyt je potrebné v priebehu liečby starostlivo monitorovať (krvný obraz, obličkové a hepatálne funkcie, vnútorné prostredie, apod.).

2.1 CU postihujúca iba rektum (obr. 1). Začíname lokálnym podaním **mesalazínu** supp. v dávke 1000-2000 mg 1-2 razy denne. Pri strednej a vysokej aktivite ochorenia podávame **budesonid** v klyzmách v dávke 2000mg/100 ml roztoku. Pri nedostatočnom účinku lokálnej liečby možno pridať **mesalazín** p.o. v dávke 2000-4500 mg denne, alebo sa rozhodnúť pre systémove podanie glukokortikoidov - napr. **metylprednizolón** v dávke 0,5-1,0 mg/kg hmotnosti. Trvanie tejto tzv. útočnej terapie je zvyčajne 2-3 týždne. V následnej



tor alfa a inhibuje jeho aktivitu. Ide o inovatívny liek, ktorého použitie je rezervované pre liečbu ťažkej aktívnej MC u dospelých pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu glukokortikoidmi a imunosupresívami alebo sa u nich zistila intolerancia alebo závažné kontraindikácie tejto liečby. Je indikovaný aj pri ťažkej fistulujúcej forme MC u dospelých pacientov, ktorí neodpovedali na štandardnú liečbu (antibiotiká, drenáž, imunosupresíva). Do úvahy prichádzajú aj pacienti, pre ktorých nie je vhodná chirurgická liečba (napr. pre difúziu formu ochorenia alebo pre riziko syndrómu krátkeho čreva). Liečbu indikuje príslušný gastroenterológ, ak je pre pacienta s ťažkou formou MC prospešná (napr. významné oddialenie alebo nahradenie chirurgickej liečby). Odporúčané dávkovanie *influximabu* v prípade aktívnej MC je 5mg/kg hmotnosti/deň v jednej infúzii. U fistulujúcej formy MC

sa podáva úvodná infúzia v dávke 5 mg/kg/deň, nasledovaná ďalšou infúziou v rovnakom dávkovaní o 2 a o 6 týždňov. Je kontraindikovaný u pacientov so závažnými infekciami, so stredne ťažkým až ťažkým zlyhaním srdca (NYHA trieda III/IV) a u pacientov s anamnézou hypersenzitivity na infliximab, iné myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Neodporúča sa liečba infliximabom počas tehotnosti a dojčenia.

Chirurgická liečba

Chirurgická liečba je indikovaná u 50-80% pacientov. Jej indikáciou sú striktúry spôsobujúce obštrukciu čreva, zlyhanie medikamentózne liečby a liečba komplikácií ochorenia (fistulotómia, drenáž abscesu, striktúroplastika). Menej časté sú indikácie urgentnej chirurgickej intervencie: akútne ileus, perforácia čreva a toxické megakolon.

LITERATÚRA

K časti A. Ulcerózna kolitída

1. Russel, M.G.V.M.: Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *Eur. J. Int. Med.*, 2000, 11: 191 – 6.
2. Sutherland, L.R.: Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. What really works? *Can. J. Gastroentol.*, 1997, 11: 261 – 4.
3. Robinson, A.: Patients reported compliance with 5-ASA drugs in inflammatory bowel disease: A European study. *Gut*, 2002, 51 (Suppl III), A307.
4. Present, D.H.: How to do without steroids in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2000, 6: 48 – 59.
5. Lukáš, M.: Idiopatické střeční záněty – terapie. *Čes. Slov. Gastroent.*, 2000, 54: 41 – 6.
6. Moum, B.: Medical treatment: does it influence the natural course of inflammatory bowel disease? *Eur. J. Int. Med.*, 2000, 11: 197 – 203.
7. Arts, J., Zeegers, M., D'Haens, G. et al.: Long term outcome of treatment with cyclosporine IV for patients with intractable ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2001, 120 (Suppl 1): 3169.
8. Gordon, F.H., Hamilton, M., Donoghue, S. et al.: Treatment of active ulcerative colitis with recombinant humanised antibody to alpha-4-integrin (*Antegren*). *Gastroenterology*, 1999, 116: G 3151.

K časti B. Crohnova choroba

1. Feagan, B.G., Wong, J.B.: Crohn's disease: clinical course, current treatment, and pharmacoeconomics. *Value Monograph*, December 1999, New England Medical Center, 1 – 52.
2. National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of infliximab for Crohn's disease, April 2002.
3. Steinhart, A.H., Hemphil, D., Greenberg, G.R.: Sulphasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 69, 2116 – 2124.
4. Greenberg, G.R., Feagan, B., Martin, F. et al.: Oral budesonide as maintenance for Crohn's disease. A placebo controlled, dose-ranging trial. *Gastroenterology*, 1996, 110, 45 – 51.
5. Kužela, L., Oltman, M.: Laboratorná a endoskopická diagnostika nešpecifických črevných zápalov. *Interná medicína*, 2, 2002, 5, 86 – 87.
6. Pearson, D.C., May, G.R., Fick, G.H., Sutherland, L.R.: Azathioprin and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A Meta-analysis. *Ann. Int. Med.*, 1995, 123, 132 – 134.
7. Arora, S., Katkov, W.N., Cooley, J. et al.: Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepato-gastroenterology*, 1999, 46, 1724 – 1729.
8. Čiernok, S., Bielik, J., Hlístka, M., Šorf, M.: Klinický a liekový profil m. Crohn. *Česká a slov. gastroent. a hepatológia*, 55, Suppl.1, 45 – 46.
9. Pečan J.: Chirurgická liečba pre Crohnovu chorobu. *Slovak academic press, Bratislava*, 1997.

A u t o r i : Doc. MUDr. M. Bátorový, CSc. (časť A. Ulcerózna kolitída)
3. interná klinika LF UK a FDNsP Bratislava
Doc. MUDr. L. Jurgoš, PhD. (časť B. Crohnova choroba)
Gastroenterologická ambulancia, FDNsP, Bratislava
Doc. MUDr. J. Bielik, CSc. (časť B. Crohnova choroba)
Interné oddelenie NsP, Nové Mesto nad Váhom

O p o n e n t i : Doc. MUDr. M. Huorka, CSc., 1. interná klinika LF UK, Bratislava
MUDr. L. Skladaný, PhD., Interné oddelenie NsP FDR, Banská Bystrica
Prim. MUDr. M. Kaščák, CSc., Interné oddelenie NsP, Trenčín
Prof. MUDr. J. Holomán, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SZU, Bratislava
Doc. MUDr. J. Glasa, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SZU, Bratislava
PharmDr. L. Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie, FNsP Nitra

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Halcko, Jozef Holomán – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

27.

LIEČBA DEPRESIE

Depresia patrí medzi afektívne psychické poruchy, pri ktorých je v popredí klinického obrazu porucha nálady. Ide o častú psychickú poruchu. Celoživotná **prevalencia** vo všeobecnej populácii sa pre depresiu spĺňajúca štandardné diagnostické kritériá uvádza v rozmedzí 4-6%, pri širšom chápaní diagnózy 16 – 17,1%. Depresívne poruchy sú častejšie u žien ako u mužov (pomer 2:1), najvyššia prevalencia v Európe je vo vekovej skupine 40-55 rokov. Predpokladá sa, že výskyt depresií v populácii sa bude ďalej zvyšovať (rýchle civilizačné zmeny, predĺžovanie ľudského veku, zvýšený výskyt chronických chorôb, častejšie užívanie látok s depresogénnymi účinkami).

Včasná diagnostika a adekvátna liečba priaznivo ovplyvňujú zdravotné a sociálno-ekonomické dôsledky depresie: riziko samovraždy, priebeh sprievodných telesných chorôb (vrátane ich mortality), subjektívne utrpenie pacienta, práceschopnosť, potrebu zdravotnej starostlivosti apod. Nerozpoznanie alebo oneskorá diagnóza a liečba depresie sú však pomerne časté (až v 60-70% prípadov v podmienkach ambulancie praktického lekára, najmä

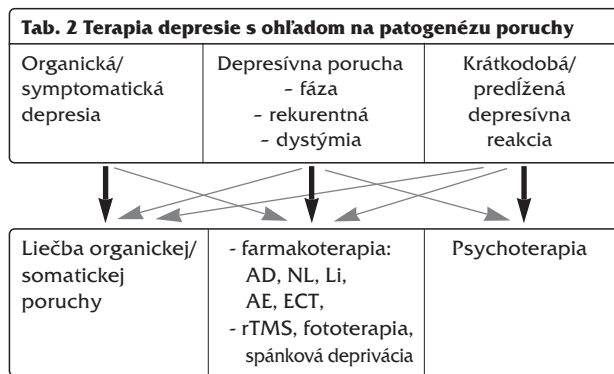
v prípade prvej fázy ochorenia, prítomnosti atypických príznakov (telesné príznaky ako ekvivalenty depresie), alebo chybného presvedčenia lekára aj pacienta, že depresia je obvyklou súčasťou ťažkostí vyššieho veku alebo telesnej choroby. Ku chronickej depresii prichádza približne u 13% pacientov.

Podľa európskej štúdie DEPRES len polovica depresívnych osôb pre svoje ťažkosti kontaktovala lekára. Z nich len 30-50% dostalo nejakú terapiu. Z tých, čo dostalo terapiu, len 18% dostalo antidepresívnu terapiu. Z tých, čo dostali antidepresíva, len 10-40% dostalo antidepresíva v terapeutickú dávku.

1. Klasifikácia depresie, diagnóza a základné terapeutické postupy

10. revízia Medzinárodnej klasifikácie chorôb zaraďuje depresie do diagnostických kategórií podľa príznakov a priebehu. Len čiastočne zohľadňuje etiológiu poruchy (tab.1). Na vzniku depresie sa zvyčajne podieľajú rôzne *predispozičné* a *precipitačné* faktory.

Tab. 1 Klasifikácia depresie podľa MKCH-10		
Hlavná forma (dg.kód)	Kód MKCH-10	Podforma
Depresívna fáza F-32	F-32	Mierna Stredne ťažká Ťažká/psychotická
Recidivujúca (rekurentná) depresívna porucha		Mierna
Monopolárna	F-33	Stredne ťažká
Bipolárna	F-31.3 - 31.5	Ťažká/psychotická
Dlhodobá/trvalá porucha nálady - dystýmia	F-34.1	-
Krátka periodická /rekurentná depresívna porucha	F-38.1	-
Krátkodobá/predĺžená depresívna reakcia	F-43.20-43.21	-
Organická/symptomatická depresívna porucha	F-06.32	-
Návykovými látkami vyvolaná depresívna porucha	F1x54, F1x72	-



AD = antidepresíva, Li = lítium, ECT = elektrokonvulzívna liečba, NL = neuroleptiká, AE = antiepileptiká, r TMS = repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia

Základným prostriedkom diagnostiky je klinické psychiatrické vyšetrenie, doplnené o potrebné laboratórne a pomocné klinické aj prístrojové vyšetrenia. Dôležitou súčasťou je lieková anamnéza (účinnosť, znášateľnosť predchádzajúcej antidepresívnej liečby, depresogénne látky). V ambulancii praktického lekára a na somatických lôžkových oddeleniach možno využiť rôzne skríningové metódy (dotazníky, hodnotiace stupnice). Správna diagnóza, s prihliadnutím na podiel faktorov, ktoré sa zúčastňujú na patogenéze depresie (predispo-

zičné, organické/somatické, psychologické), je predpokladom voľby adekvátneho terapeutického postupu (tab.2), pričom je dôležité aj časové hľadisko, t.j. či ide o akútnu, pokračujúcu (udržiavaciu) alebo profylaktickú fázu liečby.

Pri liečbe **organických/symptomatických depresíí** je primárna liečba telesnej príčiny. **Antidepresíva (AD)** sú indikované v akútnej fáze liečby (symptomatické pôsobenie), pri dlhodobej liečbe (zlepšenie prejavov a priebehu somatickej poruchy, napr. kognitívnych funkcií a správania pri Parkinsonovej chorobe, pri Alzheimerovej demencii a pod.), ako aj v profylaktickej fáze liečby.

V liečbe **jednotlivej fázy**, aj v liečbe **rekurentnej depresívnej poruchy** je primárne použitie AD alebo inej biologickej liečby. Psychotherapia má v akútnej fáze liečby charakter podpornej psychotherapie, ďalšie formy psychotherapie (napr. kognitívne-behaviorálna, interpersonálna) indikujeme až po podstatnom zlepšení depresie. Význam psychotherapie sa zvyšuje v stabilizačnej a profylaktickej fáze liečby (zníženie rizika relapsu a opakovania depresívnych epizód).

Pri liečbe **psychogénnych depresíí** je primárnou liečbou psychotherapia. AD sa indikujú v akútnej fáze liečby závažnej psychogénnej depresie.

Tab. 3 Mechanizmus účinku a dávkovanie antidepresív

Liečivo (generický názov)	Skupina / Hlavný mechanizmus účinku	Iniciálna dávka (mg/deň)	Terapeutická dávka (mg/deň)	Riziko toxicity pri predávkovaní
Amitriptylín	Klasické TCA, NRI > SRI	25-50	100-300	Vysoké
Desipramín	Klasické TCA, NRI	20-50	100-300	Vysoké
Dibenzepín	Klasické TCA, NRI > SRI	120-180	240-720	Vysoké
Dosulepín	Klasické TCA, NRI > SRI	75	75-150	Vysoké
Imipramín	Klasické TCA, NRI > SRI	25-50	100-300	Vysoké
Klomipramín	Klasické TCA, SRI > NRI	25-50	100-250	Vysoké
Maprotilín	Klasické TeCA, NRI	25-50	150-225	Vysoké
Viloxazín	Klasické BiCA, NRI	100	200-500	Nízke
Citalopram	SSRI	20	29-40	Nízke
Escitalopram	SSRI	5	10	Nízke
Fluoxetín	SSRI	20	20-40	Nízke
Fluvoxamín	SSRI	50	100-250	Nízke
Mianserín	NaSSA, 5-HT ₂ , a ₁ + a ₂	30	60-120	Vysoké
Milnacipran	SNRI, SRI > NRI	50-100	100-200	Nízke
Mirtazapín	NaSSA, 5-HT ₂ + 5-HT ₃ , a ₁ > a ₂	15	15-45	Nízke
Moklobemid	RIMA (IMAO-A)	150	300-600	Nízke
Paroxetín	SSRI	20	20-40	Nízke
Reboxetín	NRI	4-8	8-12	Nízke
Sertralín	SSRI	50	50-200	Nízke
Tianeptín	SRS	12,5	25-37,5	Nízke
Tranycypromín	IMAO	10	20-60	Vysoké
Trazodón	SARI, 5-HT ₂ , a ₁ > SRI	50-100	200-600	Nízke
Venlafaxín	SNRI, SRI+NRI	37,5-75	75-375	Nízke

(modifikované podľa Bauera a spol., 2002)

LEGENDA

α₁ > α₂ = blokáda adrenergických receptorov
 5-HT₂, 5-HT₃ = blokáda sérotonínových receptorov
 IMAO = ireverzibilná blokáda MAO
 NaSSA = noradrenergé a špecificky sérotonínergné AD
 NRI = blokáda spätného vychytávania noradrenalínu
 SARI = blokáda sérotonínu (5HT-2 receptorov) a spätného vychytávania sérotonínu

SNRI = blokáda spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu
 SRI = blokáda spätného vychytávania sérotonínu
 SRS = stimulácia spätného vychytávania sérotonínu
 SSRI = selektívna blokáda spätného vychytávania sérotonínu
 TCA = tricyklické AD
 TeCA = tetracyklické AD
 BiCA = bicyklické AD

K obvyklým indikáciám na **hospitalizáciu** pacienta s depresiou patria: ťažké a psychotické depresie, prítomnosť samovražedných myšlienok, vyšší vek, nepriaznivá sociálna situácia, prítomnosť vážnejšej telesnej choroby, intolerancia alebo neúčinnosť súčasnej antidepresívnej liečby, tzv. „misch sy“ (prítomné príznaky z depresívneho i manického okruhu).

2. Ciele a všeobecné zásady farmakoterapie depresie

V ďalšom sa sústredíme na liečbu **jednotlivej fázy** (F-32) a na liečbu **rekurentnej depresívnej poruchy (monopolárnej alebo bipolárnej)** (F-33 a F-31.2-31.5).

Základom liečby je použitie liekov zo skupiny **anti-depresív (AD)**. Sú liekom voľby v prípade jednotlivej fázy, aj rekurentnej monopolárnej depresívnej poruchy (F-32 a F.33). V liečbe a profylaxii bipolárnej depresie (F-31) majú prednosť AD s nízkym potenciálom pre prešmyk do mánie. Pri liečbe psychotickej depresie je liečbou voľby kombinácia klasických tricyklických AD (TCA) a neuroleptík alebo elektrokonvulzívna liečba. V liečbe depresie s poruchami biorytmov sa popri podávaní AD indikuje liečba svetlom (fototerapia) alebo spánkovou depriváciou.

Cieľom akútnej fázy liečby je dosiahnutie remisie ochorenia, tj. odstránenie príznakov depresie. Obvyklé trvanie tejto fázy liečby je 6 - 8 týždňov. Cieľom pokračujúcej (udržiavacej) fázy liečby je zamedziť relapsu ochorenia. Jej trvanie je zvyčajne 6 - 8 mesiacov od dosiahnutia remisie. Dávkovanie AD je rovnaké ako v akútnej fáze liečby. V prípadoch rekurentnej mono- alebo bi-polárnej depresie je indikovaná dlhodobá liečba - tymoprofylaxia, ktorej cieľom je prevencie rekurencie. Indikujú sa klasické tymoprofylaktiká alebo AD.

K **všeobecným zásadám** patrí použitie adekvátnych terapeutických dávok AD a dostatočná dĺžka liečby. Preferujeme monoterapiu. Dávkovanie AD: tzv. *imipramínový ekvivalent* (200mg/d) má význam ako orientačný ukazovateľ dávkovania pri liečbe klasickými AD. Pri novších AD podobná štandardná látka nebola určená. Pre tieto liečivá sa

Tab. 4 Faktory dôležité pri výbere antidepresíva

<ul style="list-style-type: none"> Charakteristiky depresie: <ul style="list-style-type: none"> - priebeh: monopolárny/ bipolárny, sezónny, rýchle cyklovanie, - hĺbka: nepsychotická/psychotická, - poradie: prvá/opakovaná fáza, - sypťomy: atypické, hypochondrické, zmiešaný podtyp, - riziko suicídia: v anamnéze, aktuálne
<ul style="list-style-type: none"> Vek, sprievodné telesné choroby, sprievodná medikácia
<ul style="list-style-type: none"> Lieková anamnéza: účinnosť/nežiaduce účinky predchádzajúcej psychiatrickej i nepsychiatrickej farmakoterapie
<ul style="list-style-type: none"> Preferencie pacienta

v dávkovacích režimoch uvádzajú iniciálne, terapeutické a maximálne dávky (tab.3). Stanovenú terapeutickú dávku je potrebné dosiahnuť postupne, zvyčajne v priebehu jedného týždňa. Počítame s latenciou nástupu účinku AD (10-14 dní liečby plnou terapeutickou dávkou, u TCA 21 dní). Starostlivo monitorujeme **nežiaduce účinky (NÚ)** podávaných liekov. Pri ukončení liečby sa AD vysadzujú postupne (riziko príznakov z vysadenia).

Účinnok AD sa hodnotí buď z hľadiska dosiahnutia remisie, alebo terapeutickej odpovede (angl. response; napr. redukcia intenzity príznakov depresie o viac ako 50% v porovnaní so stavom pred liečbou). Hodnotíme ho najskôr po 3 týždňoch podávania terapeutických dávok daného lieku. V prípade nedostatočného alebo chýbajúceho účinku liečebný postup modifikujeme (viď 3.6).

Antidepresíva (AD)

Liečivá zo skupiny AD, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii v SR, sú uvedené v tab. 3 a 12. Rozdeľujú sa na tzv. *klasické AD*, ďalej na *selektívne* (pôsobia prevažne na jeden neuromediátorový systém) a „*duálne*“ (účinkujú na viaceré neuromediátory).

V tab. 3 je vysvetlený aj význam skratiek používaných na označenie jednotlivých skupín AD podľa **mechanizmu antidepresívneho účinku**. Jeho podstatou je „normalizácia“ sérotonínergickej, noradrenergickej a čiastočne aj dopaminergickej neurotransmisie na základe preferenčnej alebo selektívnej *blokády spätného vychytávania* (väčšina klasických AD, novšie SSRI, SNRI) alebo *biodegradácie* uvoľnených neuromediátorov (klasické IMAO, novšie selektívne inhibítory MAO-A: RIMA), alebo pôsobením na niektoré *podtypy sérotonínových a adrenergických receptorov* (mianserín a trazodón, z novších NaSSA). Afinita molekuly AD k ďalším receptorovým systémom (napr. histamínovému, alfa-adrenergickému, muskarínovému) zodpovedá za riziko toxicity pri predávkovaní, alebo za rizikové NÚ lieku (najmä klasické AD).

Pri porovnateľnej účinnosti klasických a novších AD v liečbe *miernej a stredne ťažkej depresie* (dosiahnutie terapeutickej odpovede v 50-75% a remisie v 30-50% prípadov) je výhodou najmä lepší bezpečnostný profil novších AD (nižšia toxicita pri predávkovaní, nižší výskyt rizikových NÚ).

V prípade *ťažkých depresíí* alebo niektorých *podtypov* depresie *podľa profilu príznakov* sa na základe klinickej skúsenosti a výsledkov meta-analýz popisujú potenciálne rozdiely (výhody) niektorých skupín AD - napr. vyššia účinnosť „duálnych“ AD v porovnaní so selektívnymi SSRI pri liečbe ťažkej depresie, vyššia účinnosť SSRI a RIMA v porovnaní s klasickými AD pri liečbe atypickej depresie, ai.

Faktory, ktoré zvažujeme pri výbere konkrétneho AD, sú uvedené v tab. 4.

Odporúčania a algoritmy pre liečbu depresie sa neustále vyvíjajú, pričom sa uplatňujú kritériá *me-*

Tab. 5 Liečba depresívnej poruchy mierneho a stredne ťažkého stupňa, s typickými a atypickými rysmi

Poradie výberu	Depresia s typickými rysmi	Depresia s atypickými rysmi
1. voľba	SSRI všetky (stupeň A), tianeptín (stupeň B), venlafaxín, mirtazapín (stupeň A)	fluoxetín, sertralín (stupeň B), moklobemid (stupeň B)
2. voľba	amitriptylín, klomipramín (stup. B)	fenelzín (stupeň B)
3. voľba	iné TCA (stupeň B)	imipramín (stupeň B)

Tab. 6 Liečba depresívnej poruchy ťažkého stupňa, bez psychotických príznakov

Poradie výberu	Liečivo
1. voľba	venlafaxín, mirtazapín, paroxetín (stupeň A)
2. voľba	amitriptylín, klomipramín, moklobemid (stupeň A)
3. voľba	citalopram, fluoxetín (stupeň B)

Tab.7 Liečba depresívnej poruchy ťažkého stupňa s psychotickými príznakmi

Poradie výberu	Liečba
1. voľba	ECT (stupeň B), TCA + typické NL (stupeň B)
2. voľba	atypické NL: olanzapín, quetiapín, risperidón + AD (stupeň C)

dicíny založenej na dôkazoch (angl. *EBM - evidence based medicine*). Význam ich aplikácie v praxi však relatívne klesá so stúpajúcou atypickosťou liečenej poruchy a s narastajúcou skúsenosťou lekára. Problémom ostáva aj extrapolácia výsledkov kontrolovaných klinických štúdií na bežnú klinickú prax, chýbanie samostatných kontrolovaných štúdií pre jednotlivé podtypy depresie, nedostatok kontrolovaných štúdií pre augmentačné a kombinované postupy, ako aj vhodných farmakoeconomických štúdií.

3. Farmakoterapia vybraných podtypov depresie

V nasledujúcom prehľade uvádzame, pokiaľ je známe, aj hodnotenie jednotlivých odporúčaných postupov podľa kritérií medicíny založenej na dôkazoch (*EBM*): stupeň A - podporovaný úrovňou dôkazov I. (a, b); stupeň B - podporovaný úrovňou II. (a, b); stupeň C - podporovaný úrovňou III. Postup podľa „1. voľby“ spĺňa kritérium bezpečnosti pre väčšinu liečených pacientov a súčasne stupeň odporúčania A alebo B.

3.1. Prvá alebo opakovaná epizóda monopolárnej depresívnej poruchy mierneho alebo stredne ťažkého stupňa (Tab.5). Ide o najčastejší typ depresie. Mierny stupeň je spojený s vysokou mierou placebo reaktivity, zvýšenou citlivosťou na NÚ. Je k dispozícii najviac kontrolovaných štúdií. Pri porovnateľnej účinnosti jednotlivých AD rozhodujúcim kritériom výberu je bezpečnosť liečby.

3.2. Prvá alebo opakovaná epizóda monopolárnej depresívnej poruchy ťažkého stupňa bez psychotických príznakov (Tab.6). Predstavuje 16 - 54% všetkých depresií, viac ako 25% pacientov hospitalizovaných pre depresiu. Vysoké riziko suicídia. Je k dispozícii málo kontrolovaných štúdií, väčšina údajov pochádza z meta-analýz. Nízky efekt monoterapie AD (21-40%). Duálne pôsobiace klasické aj novšie AD pravdepodobne účinnejšie ako selektívne v počte dosiahnutých remisíí. Podmienkou liečby klasickými AD je zaistenie bezpečnosti (monitorovanie NÚ a suicidálneho rizika). Potreba vyšších dávok AD od začiatku liečby.

3.3. Prvá a opakovaná epizóda monopolárnej depresívnej poruchy ťažkého stupňa s psychotickými príznakmi (Tab.7). Menej častý ako predchádzajúci podtyp (3.2), indikácia na hospitalizáciu bez súhlasu pacienta. Vysoké riziko suicídia a seba-poškodzujúceho konania. Chýbajú kontrolované štúdie, údaje pochádzajú z meta-analýz otvorených retro- a prospektívnych štúdií. Elektrokonvulzívna liečba (ECT) účinnejšia ako monoterapia AD alebo neuroleptikami (NL). V prípade extrémneho útlmu konania alebo rizika suicidálneho alebo seba-poškodzujúceho konania je ECT vitálne indikovaná. Výber NL s minimálnym vplyvom na záchvatový prah a minimálnym rizikom interakcií. Monoterapia AD nie je vhodná. Kombinácia s AD vhodná až po ECT. Väčšina údajov sa týka klasických AD a NL.

3.4. Bipolárna depresia (druhá a ďalšie epizódy) (Tab. 8). Celoživotná porucha, prevalencia 1,2-3,3%, v rámci bipolárnej poruchy I. aj psychotické príznaky, v rámci bipolárnej poruchy II. častejšie chronický priebeh. Monoterapia AD spojená s rizikom prešmyku do manickej fázy a indukcie rýchleho cyklovania. Preto pri liečbe *miernej a stredne ťažkej depresie* sú liekmi prvého výberu tymoprotivníka v monoterapii. Podmienkou je vyšetrenie telesného stavu (kontraindikácie), monitorovanie plazmatických hladín lítia alebo valproátu počas liečby. V prípade nedostatočného efektu kombinácia s AD (sérotóninergné vhodnejšie pre nižšie riziko prešmyku). Kontraindikovaná je kombinácia lítia s IMAO alebo RIMA.

3.5. Depresia v staršom veku (Tab.9). Má rovnaké subtypy ako v mladšom veku, avšak s menej výraznou depresívnou symptomatológiou, v popredí sú skôr pokles motivácie, nedostatočná koncentrácia pozornosti, retardácia a telesné symptómy. Prevalencia je približne 13 - 14% (u žien je vyššia než u mužov), pomer medzi veľkou a malou depresiou býva 3:1. Terapia musí zohľadniť multifaktoriálnosť vzniku a častejšiu psychiatrickú a somatickú komorbiditu. V akútnej fáze liečba spočíva predovšetkým na AD (stupeň A). Vhodné je uprednostniť SSRI pre nižší výskyt NÚ a nižšie suicidálne riziko.

Tab. 8 Liečba bipolárnej depresívnej poruchy mierneho a stredne ťažkého stupňa

Poradie výberu	Liečba
1. voľba	lítium (stupeň A), karbamazepín, valproát (stupeň B)
2. voľba	lítium/karbamazepín/valproát + klomipramín /SSRI (stupeň B)

Tab. 9 Antidepresíva vo vyššom veku (pri zníženej funkcii obličiek/pečene)

- **Nevyžadujú úpravu dávky:** fluvoxamín, paroxetín, moklobemid, mirtazapín
- **Titrácia dávky:** vhodná pri všetkých AD (redukcia NÚ)
- **Výhoda linárnej farmakokinetiky:** citalopram, sertralín, venlafaxín, mirtazapín
- **Porucha funkcie obličiek/pečene:** zvyčajne potrebné nižšie dávkovanie

Možno podávať aj TCA (druhá voľba), avšak za monitorovania EKG, krvného tlaku a pulzu. Pri komorbide depresie a demencie sa odporúčajú SSRI, venlafaxín alebo moklobemid. U iných komorbidných depresívnych pacientov sa okrem SSRI odporúčajú venlafaxín, mirtazapín. Pokračujúca fáza liečby má trvať minimálne 12 mesiacov, profylaktická až 36 mesiacov. Účinnosť v profylaxii bola preukázaná pre dosulepin, nortriptylín, citalopram a paroxetín. Lítium možno indikovať samostatne alebo ako augmentáciu. Základným pravidlom je „začni nízkou dávkou a pomaly ju zvyšuj“ (angl. „start low, go slow“).

ECT je efektívna, najmä u foriem s psychotickými príznakmi (stupeň A) - pokiaľ nie sú prítomné jej kontraindikácie. Z psychoterapeutických metód bola preukázaná efektívnosť kognitívne-behaviorálnych a interpersonálnych prístupov (stupeň A). Z biologických terapeutických metód možno odporúčať aj fototerapiu, najmä ako augmentáciu (stupeň B).

3.6. Postupy v prípade nedostatočného efektu liečby

Nedostatočný efekt liečby iniciálnym AD sa v akútnej fáze liečby vyskytuje u 30 - 45%, v dlhodobej

Tab. 10 Augmentačné postupy pri liečbe depresie

Pôvodné AD	Augmentácia	Predpokladaný mechanizmus	Stupeň odporúčania	Poznámka
TCA Citalopram Fluoxetín	Lítium	Sérotóninergný	A	Litémia 0,5-0,8mmol/l Efekt 50-60%
SSRI	Buspirón	Sérotóninergný	C	n.s. versus PL
Klomipramín SSRI	Pindolol	5HT1a +β-blokátor	C	n.s. versus PL
TCA	Fenotiazínové NL	Farmakokinetický ↑ hladiny AD	C	Kontrola EKG
SSRI	Olanzapín Risperidón	5HT-2blokáda	C	Nepsychotické depresie
TCA	Trijódtyronín		B	25-37,5mcg/d T3 kontrola EKG
SSRI	Estrogény	Sérotóninergný?	C	Ženy (klimaktérium)
AD	ECT	Viac mechanizmov	A	

liečbe asi u 20% pacientov. Pritom len asi 30% responderov dosahuje kvalitu efektu na úrovni remisie. Rozlišujeme čiastočný efekt (26-49% redukcia intenzity príznakov) a chýbajúci efekt (menej ako 25% redukcia intenzity príznakov).

V prípade nedostatočného efektu podávaného AD je potrebné: prehodnotenie správnosti diagnózy (komplikujuce faktory), kontrola compliance pacienta, prípadne zvýšenie dávky AD (podmienkou je dobrá tolerancia). Medzi ďalšie odporúčané postupy patria: *augmentácia* (podporuje hlavný mechanizmus účinku iniciálneho AD), *výmena AD* (v rámci resp. mimo rámca danej skupiny) a *kombinácia* (uplatňujú sa rôzne mechanizmy antidepresívneho účinku). Výber postupu závisí od zhodnotenia jeho výhod a rizík pre individuálneho pacienta. Výhodou augmentácie je zachovanie dosiahnutého terapeutického efektu, vyhnutie sa príznakom z vysadenia. Podmienkou je čiastočný efekt a dobrá tolerancia pôvodnej medikácie, výber augmentačnej/kombinačnej medikácie s minimálnym rizikom interakcií, prispôbenie dávkovania a monitoring NÚ. Výhodou výmeny AD je menšia pravdepodobnosť vzniku NÚ. Podmienkou je chýbajúci efekt resp. čiastočný efekt a NÚ pôvodnej medikácie, dodržanie postupného znižovania/vysadenia pôvodného AD a titrácie nového AD. Výhodou kombinácie je zachovanie dosiahnutého terapeutického efektu, resp. rozšírenie jeho profilu, použitie nižších dávok jednotlivých AD. Podmienkou je čiastočný efekt a dobrá tolerancia pôvodnej medikácie, výber kombináčnej medikácie s minimálnym rizikom interakcií, prispôbenie dávkovania a monitoring NÚ.

3.6.1. Augmentačné postupy. V tab.10 sú uvedené najčastejšie využívané augmentačné stratégie a ich hodnotenie v zmysle kritérií EBM (stupeň A-C). Pokiaľ sa efekt augmentácie neprejaví v priebehu prvých 2-3 týždňov liečby, možno danú medikáciu vysadiť.

3.6.2. Výmena AD - ide o postup, ktorý sa využíva v 25-30% prípadov liečby. Očakávaným efektom

výmene AD v rámci skupiny je relatívna zmena farmakologických vlastností (napr. kvôli NÚ), kým výmena medzi skupinami môže priniesť podstatnú zmenu mechanizmu účinku. Účinnosť výmeny vykazuje značnú variabilitu: 28-65%. Výmena medzi skupinou SSRI a TCA je dokumentovaná pomerne dobre (stupeň B), je málo adekvátnych štúdií výmeny SSRI alebo TCA za novšie AD (SNRI alebo NaSSA). Obvykle nie je potrebná vymývacia perióda, postačí postupne znížiť dávku pôvodného AD a začať s nízkou iniciálnou dávkou nového AD.

Výnimku tvorí výmena IMAO za iné AD. Kvôli riziku závažných NÚ je potrebný časový odstup 15 dní (klasické IMAO), resp. 3 dni (RIMA: moklobemid). Rovnako aj pri prechode na IMAO je potrebný časový odstup v trvaní 5-násobku počasu vylučovania pôvodného AD. Pri výmene z fluoxetínu je tento odstup minimálne 4 týždne!!

3.6.3. Kombinácia AD. Ide o postup, ktorý sa často využíva v praxi, ale je dokumentovaný prevažne len otvorenými klinickými štúdiami. Cieľom je kombinácia rôznych mechanizmov účinku (napr. noradrenergický + sérotonínogický, napr. nortriptylín + amitriptylín, maprotilín + klomipramín, desipramín + fluoxetín), korekcia NÚ pôvodného AD (napr. SSRI + trazodon - redukcia sexuálnych NÚ). Vzhľadom na viaceré nevýhody (riziká NÚ, zvýšené náklady na liečbu) je tento postup odporúčaný až ako 3. v poradí (po augmentácii a výmene).

4. Bezpečnosť a znášateľnosť liečby anti-depresívami

- Z hľadiska akútnej bezpečnosti majú úzke terapeutické rozpätie (vyššie riziko toxicity pri predávkovaní) klasické TCA a IMAO (tab.3), čo je potrebné zohľadniť pri výbere AD u pacientov so suicidálnym rizikom.
- Nie sú dostatočné údaje týkajúce sa dlhodobej bezpečnosti AD (predmetom štúdií sú napr. náhle úmrtia pri liečbe TCA, zmena metabolického fenotypu pri dlhodobej liečbe inhibítormi CYP 450 (paroxetín, fluoxetín, nefazodon) ai.).
- Farmakodynamické interakcie** - sú charakteristické pre skupinu TCA, IMAO. Dôsledkom môžu

byť závažné NÚ (hypertonická kríza, sérotonínový syndróm). Je potrebné prísne rešpektovať kontraindikácie niektorých kombinácií AD, interakcie so súčasťami potravy (klasické IMAO) a s inými látkami - napr. s nepriamymi sympatikomimetikami. Dodržiavať časový odstup pri výmene AD z uvedených skupín. Terapeutické využitie: augmentácia / kombinácia antidepresívneho efektu pre vybrané AD (bod 3.1. a 3.3.)

- Farmakokinetické interakcie** - klinicky relevantné interakcie sa môžu vyskytnúť pri kombinácii stredne potentných inhibítormi izoenzýmov CYP 450 (1A2: fluvoxamín, 3A4: nefazodón, 2D6: fluoxetín, paroxetín) a substrátov týchto enzýmov (napr. 1A2 klozapín, 3A4 antihistaminiká, antikoagulancia, 2D6: väčšina neuroleptík). Je potrebné upraviť dávku sprievodnej medicíny (substrátu izoenzýmu), kontrolovať cieľovú funkciu, NÚ alebo zvoliť alternatívnu sprievodnú medicínu
- Znášanlivosť/tolerabilita.** Meta-analýzy príčin predčasného prerušenia liečby TCA (19-31%) a SSRI (15-25%) potvrdili lepšiu znášateľnosť SSRI. Z hľadiska profilu NÚ sú pri liečbe TCA častejšie rizikové NÚ (anticholinergické, anti-alfa-adrenergické) a pri liečbe SSRI sérotonínové NÚ. Aj pri liečbe inými AD, vrátane najnovších, sa môžu vyskytnúť NÚ. Podrobnejšie údaje zatiaľ chýbajú. Ide najčastejšie o včasné, od dávky závislé, očakávané NÚ (typ A). Väčšina NÚ je prechodná, ale niektoré vznikajú resp. pretrvávajú počas dlhodobej liečby a negatívne ovplyvňujú compliance pacienta (napr. sexuálne NÚ, zvýšenie hmotnosti). Predstavujú vyššie riziko pre vybrané skupiny pacientov (symptómový profil a priebehové charakteristiky depresie, sprievodná psychická/ telesná choroba, vyšší vek). Vznik NÚ môžeme ovplyvniť: výberom AD s ohľadom na rizikové faktory pacienta (tab. 11), titráciou dávky.

Záver

Dodržiavanie štandardných postupov v liečbe depresie má prispieť k zvýšeniu účinnosti a bezpečnosti ordinovanej farmakoterapie - cieľom je znížiť riziko komplikácií a intolerancie, ale aj poddávkovania AD a zlyhania liečby. Umožňuje lepšie porovnanie účinnosti pre jednotlivé podtypy depresie a perspektívne aj validne farmakoekonomické porovnanie.

Pozn. V tomto metodickom liste nie sú uvedené odporúčania pre liečbu depresie so sprievodnou psychickou poruchou, pre podtypy depresie podľa symptómového profilu, resp. iné klinické podtypy depresie. Dôvodom sú metodologické nejednoznačnosti v definícii týchto stavov, a preto je problematická porovnateľnosť jednotlivých terapeutických postupov.

Antidepresívum	Špeciálne upozornenie
TCA	Kardiálne choroby, hypertrofia prostaty, glaukóm, epilepsia/organická mozgová porucha
Reboxetín Milnacipran	Hypertrofia prostaty, glaukóm, epilepsia
Venlafaxín	Hypertenzia
Mianserín	Hematologické
IMAO	Kardiálne, diabetes mellitus

■ Klasické antidepresíva (bi-,tri-, tetra-cyklické)			
Generický názov	Firemný názov	Lieková forma	
amitriptylín	AMITRIPTYLIN LĚČIVA AMITRIPTYLIN SLOVAKOFARMA AMITRIPTYLIN 25,50,75 RETARD DESITIN	inj.á 20mg tbl.á 50mg, 100mg cps ret á 25mg, 50mg, 75mg	
dibenzepín	NOVERIL 240	tbl.á 240mg	
dosulepín	PROTHIADEN 25, PROTHIADEN 75	drg. á 10mg, 75mg	
imipramín	MELIPRAMIN	inj. , tbl. á 25mg	
klomipramín	ANAFRANIL ANAFRANIL SR	drg, inj. á 25mg tbl. obd. á 75mg	
maprotilín	LUDIOMIL LUDIOMIL 75, MAPROLU 75, MAPROLU 10	inj., tbl. á 25mg, tbl. á 10mg tbl. á 10mg, 75mg, .	
viloxazín	VIVALAN	tbl. á 50mg	
■ SSRI antidepresíva			
Generický názov	Firemný názov	Lieková forma	
citalopram	SEROPRAM, CITALEC	tbl. á 10mg, 20mg	
escitalopram	CIPRALEX	tbl. á 10mg	
fluoxetín	PROZAC, DEPRES, DEPRENON, FLUVAL 20mg, FLUXONIL 20mg FLOXET 20mg FLUXONIL 10mg,	cps á 20mg cps á 20mg cps á 10mg	
fluvoxamín	FEVARIN	tbl. á 50mg, 100mg	
paroxetín	SEROXAT 20mg, SEROXAT 30mg	tbl. á 20mg, 30mg	
sertralín	ZOLOFT	tbl. á 50mg, 100mg	
■ SNRI antidepresíva			
Generický názov	Firemný názov	Lieková forma	
milnacipran	IXEL 25mg, IXEL 50mg	cps á 25mg, 50mg	
venlafaxín	EFFECTIN 50mg EFFECTIN ER 75, EFFECTIN ER 150	tbl. á 50mg tbl.ret. á 75mg, 150mg	
■ NaSSA antidepresíva			
Generický názov	Firemný názov	Lieková forma	
mianserín	LERIVON	tbl. á 10mg, 30mg, 60mg	
mirtazapín	REMERON 30mg, REMERON 45mg	tbl. á 30mg, 45mg	
■ Iné antidepresíva			
Skupina	Generický názov	Firemný názov	Lieková forma
RIMA	moklobemid	AURORIX	tbl. á 150mg, 300mg
NRI	reboxetín	EDRONAX	tbl.á 4mg
SARI	trazodon	TRITTICO 100 TRITTICO AC 75, 150	tbl. á 100mg tbl. á 75mg, 150mg
SRS	tianeptín	COAXIL	tbl. á 12,5mg

ZOZNAM SKRATIEK

AD	- antidepresívum, antidepresíva	SNRI	- blokáda spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu
AE	- antiepileptiká	SRI	- blokáda spätného vychytávania sérotonínu
Li	- lítium	SRS	- stimulácia spätného vychytávania sérotonínu
NL	- neuroleptikum, neuroleptiká	SSRI	- selektívna blokáda spätného vychytávania sérotonínu
NÚ	- nežiaduce účinky	TCA	- tricyklické AD
$\alpha 1 > \alpha 2$	- blokáda adrenergických receptorov	TeCA	- tetracyklické AD
5-HT ₂ , 5-HT ₃	- blokáda sérotonínových receptorov	BiCA	- bicyklické AD
IMAO	- ireverzibilná blokáda MAO	ECT	- elektrokonvulzívna liečba
NaSSA	- noradrenergé a špecificky sérotonínogéne AD	r TMS	- repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia
NRI	- blokáda spätného vychytávania noradrenalínu		
SARI	- blokáda sérotonínu (5HT-2 receptorov) a spätného vychytávania sérotonínu		

LITERATÚRA

1. Angst, J.: How recurrent and predictable is a depressive illness? In: S. Montgomery a F. Rouillon (Eds.): Long – term treatment of depression. J. Willey, Sussex, 1992, 1-13.
2. APA: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision). Am.J.Psychiatry, 157, 2000, 4, Supplementum, 45s.
3. Baldwin, R.C., Chiu, E., Katona, C., Graham, N.: Guidelines on Depression in Older People. Martin Dunitz, London, 2002, s. 162.
4. Bauer, M., Whybrow, C.P., Angst, J., Versiani, M., Moller, H.J., WFSBP Task for on Treatment Guidelines for unipolar Depressive Disorders: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation Treatment of major Depressive Disorder. World Biol.Psychiatry, 2002, 3, pp.5-43
5. Beekman, A.T., Copeland, J.R., Prince, M.J.: Review of community prevalence of depression in later life. Brit. J. Psychiatry., 174, 1999, s. 307-311.
6. Kennedy, S.H., Lam, R.W., Cohen, N.L., Ravindran, A., V., CANMAT Depression Work Group: Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. IV. Medication and others biological treatment. The Canadian Journal of Psychiatry, 46, 2001, suppl.1, pp.385-585
7. Kasper, S., H.J. Moller-Spahn: Depression. Diagnose und Pharmakotherapie. G.Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1997, 100s.
8. Kasper, S.(Ed): European Algorithm project. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 1, 1997, suppl.1, 30 s.
9. Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, K.A., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H., Kendler, K.S.: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders on the United States: results from the national Comorbidity Survey. Arch. Gen. Psychiat., 51, 1994, 1, s. 8-19.
10. Kořínková, V.: Farmakoterapia v psychiatrii. In: Dzúrik, R., Trnovec, T. (Eds): Štandardné terapeutické postupy. Osveta Martin, 2002, 804s.
11. Lépine, J.P., Gastpar, M., Mendlewicz, J., Tylee, A.: Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). International Clinical Psychopharmacology., 12, 1997, 1, s. 19-29.
12. Vinař, O., Švestka, J.: Vzorové standardy léčby afektivních poruch. Česká a slovenská psychiatrie, 93, 1997, supplementum 4, s. 20-28.
13. Vinař, O.: Afektivní poruchy. In: Raboch, J. (Ed.): Standardy psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče. První vydání. Galén, 1999, s. 33-40.

A u t o r i : Doc. MUDr. V. Kořínková, CSc., Psychiatrická klinika LF UK a FN, Bratislava
Doc. MUDr. V. Novotný, CSc., Psychiatrická klinika LF UK a FN, Bratislava
MUDr. E. Pálová, PhD., Psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNŠP, Košice

O p o n e n t i : MUDr. L. Vavrušová, Psychiatrická klinika FNŠP, Bratislava
MUDr. P. Černák, Pinelova psychiatrická nemocnica, Pezinok
Prof. MUDr. M. Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LF UK, Bratislava
PharmDr. L. Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie, FNŠP Nitra
Doc. MUDr. J. Glasa, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie, SZU Bratislava
PharmDr. D. Tomek, CHZP Apollo

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

28.

FARMAKOTERAPIA REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY

1. Úvod

Reumatoidná artritída (RA) je chronická zápalová multisystémová choroba, ktorá predilekčne postihuje diartrodialne (synoviálne) kĺby. Môže postihnúť aj spojivo iných systémov (cievna stena, srdce, pľúca, oči at.). Ide o autoimunitnú chorobu, ktorú charakterizuje tvorba protilátok proti ľudskému imunoglobulínu IgG (reumatoidné faktory). Polyartritický syndróm najčastejšie postihuje symetricky periférne kĺby na rukách i nohách. Klinický obraz, priebeh aj prognóza sú značne heterogénne. Postupuje zhoršovanie kĺbových funkcií, vývoj funkčného obmedzenia, deštrukcie kĺbov, deformít až ankylózy. Viac ako 2/3 postihnutých má subjektívne ťažkosti a klinické príznaky pretrvávajúce roky až desaťročia. Aktivita ochorenia kolíše a vyúsťuje do trvalého deformujúceho a deštruktívneho postihnutia pohybového aparátu. RA charakterizuje nízky stupeň spontánnej remisie (10-25 %), skrátenie očakávanej dĺžky života u žien aj mužov (v priemere o 10 rokov oproti bežnej populácii) a progredujúca fyzická a pracovná disabilita (po 10 ročnom priebehu choroby si práceschopnosť udržiava len 50 % postihnutých). Starostlivosť o pacientov s RA možno rozdeliť na **primárnu** (základná diagnostika artritického syndrómu, podozrenie na RA, indikácia špecializovaného vyšetrenia reumatológom, liečba artritického syndrómu nesteroidovými antiflogistikami) a **špecializovanú**, ktorú poskytuje príslušný odborník – reumatológ (diferenciálna diagnostika artritického syndrómu, overenie diagnózy RA (zložené diagnostické kritériá – tab. 1), posúdenie aktivity zápalového procesu (kritériá v tab. 2), rozpoznanie mimokĺbových prejavov RA a faktorov ovplyvňujúcich prognózu RA (tab. 3), dispenzarizácia, riadenie farmakoterapie a včasné zavedenie tzv. bazálnej liečby (pozri ďalej), monitorovanie nežiaducich účinkov liečby a ich prevencia, zabezpečenie kontaktu so špecializovaným pracoviskom (tab. 4).

2. Komplexná liečba RA

Komplexná liečba RA zahŕňa aplikáciu farmakologických aj nefarmakologických postupov. Riadi ju špecialista – reumatológ, pričom spolupracuje s ďalšími odborníkmi (ortopéd, neurológ, internista, rehabilitačný lekár at.). Medzi **nefarmakologické** liečebné postupy pri RA patrí rehabilitácia s cieľom udržania rozsahu pohybu, zvýšenia svalovej sily a koordinácie, aplikácia fyzikálnych liečebných postupov ako sú kryote-

rapia, TENS a interferenčné prúdy, rôzne formy balneoterapie s prísnyim zohľadnením kontraindikácií hypertermických procedúr v štádiách s pretrvávajúcou aktivitou kĺbovej choroby. Reumootopédia sa zameriava na vykonanie včasných synovektómií, korekčných ortopedických výkonov i implantácie totálnych kĺbových náhrad. Cieľom **farmakoterapie** pri RA je navodenie remisie, prípadne zníženie aktivity kĺbového procesu, spomalenie deštrukcie postihnutých kĺbov, zabránenie vzniku deformít a ankylózy. V liečbe sa využívajú rôzne kombinácie antireumatik. Patria medzi ne nesteroidové antiflogistiká, imunosupresíva, tzv. bazálne lieky RA a glukokortikoidy.

Nesteroidové antiflogistiká (NSA)

Sú liekom prvej voľby v liečbe artritického syndrómu pri RA. Predstavujú taktický prostriedok liečby, ktorého cieľom je zmiernenie

Tab. 2. Kritériá remisie reumatoidnej artritídy

1. trvanie rannej stuhnutosti nepresahuje 15 minút
2. nie je únava
3. nie sú kĺbové bolesti
4. nie je pohybová bolestivosť ani palpačná citlivosť kĺbov
5. nie je opuch mäkkých tkanív kĺbu ani šliach
6. sedimentácia erytrocytov je u žien ≤ 30/h a u mužov ≤ 20/hodinu.

Reumatoidná artritída je v remisii, ak je splnených aspoň 5 zo 6 kritérií po dobu 2 mesiacov a ak nie je prítomná vaskulitída, pleuritída alebo perikarditída.

Tab. 3. Faktory spojené s nepriaznivou prognózou reumatoidnej artritídy

• včasný vývoj funkčného obmedzenia kĺbov
• polyartritída s veľkým počtom postihnutých kĺbov
• vysoká klinická a humorálna aktivita choroby
• prítomnosť reumatoidných faktorov v latex-fixaçnom teste
• rýchly rozvoj na rtg. postihnutých kĺboch

Tab. 4. Indikácie na vyšetrenie a ústavnú liečbu pacientov s reumatoidnou artritídou v NÚRCH* Piešťany

• vysoká aktivita kĺbovej choroby
• rýchla progresia kĺbového nálezu
• nepomer medzi klinickým nálezom a humorálnou aktivitou
• diferenciálne diagnostické problémy
• podozrenie na vývoj inej zápalovej reumatickej choroby
• nedostatočná odpoveď na liečbu
• obmedzovanie pohyblivosti, vznik a prehĺbujúca sa disabilita a deformity

* NÚRCH – Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Tab. 1. Diagnostické kritériá reumatoidnej artritídy (ACR, 1987)

1. Ranná stuhnutosť trvajúca dlhšie ako 1 hodinu *
2. Artritída aspoň 3 kĺbových skupín **
3. Artritída kĺbov rúk #
4. Symetrická artritída *
5. Reumatické uzlíky ##
6. Dôkaz reumatoidného faktora
7. Rtg. zmeny charakteristické pre RA §

* trvanie aspoň 6 týždňov ## objektivizácia lekárom

** PIP, MCP, zápästia, lakte, koľená, členky, MTP § erózie, zúženie kĺbovej štrbiny

artritída PIP, MCP, zápästia

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

29.

LITERATÚRA

1. Emery, P., Breedveld, F.C., Lemmel, E.M. a spol.: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39, 2000, s. 655 – 665.
2. O'Dell, J.R., Haire, C.E., Erikson, N.: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine, and hydroxychloroquine, or combination of all three medications. *N England J Med*, 334, 1996, s. 1287-1991.
3. Rovenský, J., Pavelka, K. a kol.: Klinická reumatológia, Martin Osveta, 2000, 1047s.
4. Sharp, J.T., Strand, V., Leung, H. a spol.: Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum*, 43, 2000, s. 495-505.
5. Smolen, J.S.: Efficacy and safety of the new DMARD leflunomide: comparison to placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1999, Suppl. 112, s. 15-21.
6. Stein, C.M., Pincus, T.: Combination treatment of rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*, 17, 1999, s. S47-S52.
7. Vencovský, J., Jarošová, K., Macháček, S. a spol.: Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*, 29, 2000, s. 95-102.
8. Weinblatt, M., Rada, D.J., Henderson, W., G. a spol.: Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of 17 randomized trials. *Arthritis Rheum*, 40, 1997 (suppl 9), s. 51.

A u t o r i : Prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Doc. MUDr. I. Rybár, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
MUDr. D. Mičeková, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
MUDr. D. Žlnay, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Doc. MUDr. J. Lukáč, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
MUDr. P. Poprac, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

O p o n e n t i : PharmDr. L. Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie, FNsP Nitra
Prof. MUDr. M. Pavlovič, CSc., 1. interná klinika SZU a FDNsP, Bratislava
Doc. MUDr. Š. Nyulassy, DrSc., ÚPKM, Bratislava
Prof. MUDr. M. Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LFUK, Bratislava
MUDr. J. Letkovský, CHZP Apollo, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Džurík, Jozef Haľko, Jozef Holomáň - **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška - **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683

RACIONÁLNA LIEČBA KRVÁCANIA PRI PORTÁLNEJ HYPERTENZII

Úvod

Portálna hypertenzia patrí medzi časté a závažné komplikácie progredujúcich ochorení pečene v štádiu cirhózy. Definuje sa ako zvýšenie rozdielu medzi tlakom krvi v portálnej žile a dolnej dutej žile nad fyziologické hodnoty (tzv. **portálny žilový tlakový gradient**). Jeho meranie v podmienkach klinickej praxe by však bolo náročné. Preto sa používa **pečeňový žilový tlakový gradient** (angl. **hepatic venous pressure gradient, HVPG**). Vyjadruje rozdiel medzi tzv. zaklíneným a voľným tlakom krvi v hepatálnej žile. Za portálnu hypertenziu sa považuje HVPG > 5 mmHg. Klinicky významná portálna hypertenzia je okrem hodnôt HVPG > 10 mmHg charakterizovaná aj prítomnosťou ezofageálnych alebo žalúdočných varixov, krvácaním z nich, a prítomnosťou ascitu. Portálna hypertenzia sa podľa miesta vzniku rozdeľuje na **prehepatálnu, hepatálnu a posthepatálnu** (tabuľka 1). Významným morfológickým dôsledkom portálnej hypertenzie je vznik varikózných rozšírení venovenózných spojok medzi riečiskom portálnej veny a dolnej dutej žily. Klinicky najvýznamnejšie sú varixy gastroezofageálneho spojenia: **pažerákové** a **žalúdočné varixy**. Vyvinú sa takmer u každého pacienta s cirhózou pečene (incidencia 5-15%, celoživotná prevalencia 90%, prierezová prevalencia 24-80%). Zväčšujú sa o 4-15% ročne.

Diagnostika a klasifikácia pažerákových a žalúdočných varixov je endoskopická. **Ezofagogastroduodenoskopické vyšetrenie (EGD)** je indikované u každého pacienta s cirhózou pečene. V našej klinickej praxi sa najčastejšie používa klasifikácia **topografická** (varixy **žalúdočné** a **pažerákové**) a klasifikácia pažerákových varixov **podľa**

Paqueta (Paquet I-IV). Pre žalúdočné varixy by sa mala byť používať klasifikácia **podľa Sarina**. Odporúčaný postup endoskopického sledovania pacientov s cirhózou pečene udáva tabuľka 2. Zmeny sliznice žalúdka pri portálnej hypertenzii sa označujú ako **portálna hypertenzná gastropatia (PHG)**. Pri endoskopickom vyšetrení klasifikujeme PHG ako **miernu** (mozaika bez erytému) alebo **závažnú** (keď je v mozaike erytém, alebo je prítomný akýkoľvek iný tzv. červený znak).

Krvácanie z varixov pažeráka alebo žalúdka je príčinou jednej tretiny všetkých úmrtí pacientov s cirhózou pečene. **Riziko krvácania** závisí od lokalizácie, veľkosti a vzhľadu varixov. Najväčšie je pri veľkých, dlhých varixoch s rýchlym prítokom krvi a tenkou stenou. Toto riziko ďalej závisí od stupňa pečeňového zlyhania (štádiá A - C podľa Childa a Pughu), prítomnosti endoskopických rizikových znakov krvácania (tzv. „červené znaky“: červené pruhy, višňovočervené škvrny, hematocystické škvrny a erytém), závažnosti ascitu (najmä tezný ascites) a od hodnôt HVPG (významne sa zvyšuje od hodnôt HPVG > 10-12 mm Hg.). Zvyšuje sa aj pri pokračujúcom abúze alkoholu.

Prognóza. Do dvoch rokov od skrínigovej endoskopie krváca 7% malých varixov a 30% veľkých varixov. **Prvé krvácanie** má 20-30% riziko úmrtia do 6 týždňov (podľa niektorých autorov až 50%) a 70% do jedného roka; novšie sa uvádza mortalita v akútnom štádiu v rozmedzí 5 - 8% a do 6 týždňov okolo 20%. Krvácanie sa spontánne zastaví u 40 - 50% pacientov.

Rizikovými faktormi **včasného opakovaného krvácania**, ktoré sa vyskytnú u 30%-40% pacientov do 6 týždňov sú: vek, infekcia, obličkové zlyhanie, závažné krvácanie pri

Tabuľka 1. Typy portálnej hypertenzie	
Typ portálnej hypertenzie	Etiológia
Prehepatálna	<ul style="list-style-type: none"> Zvýšený prítok krvi do portálneho systému: splanchnické arteriovenózne fistuly, idopatická portálna hypertenzia*. Prekážka v toku portálnym systémom: kongenitálne anomálie portálnej žily, infekcie (perinatálne umbilikálna, neskôr apendicitída, pankreatitída, peritonitída), úrazy brucha, trombóza (hyperkoagulačné stavy, stav po splenektómii a pod.), prerastanie malígnych nádorov.
Intrahepatálna	<ul style="list-style-type: none"> Prevažne presinusoidálna: kongenitálna pečeňová fibróza, cystické ochorenia pečene, infiltrácia hematologickou malignitou, sarkoidóza pečene, toxické vplyvy (veľmi zriedkavé - arzén, vinylchlorid, meď a pod.), schistozomiáza. Prevažne postsinusoidálna: cirhóza pečene (prekážka je obvykle lokalizovaná na všetkých úrovniach sinusoidu), alkoholová choroba pečene bez cirhózy, metastázy karcinómov, iné.
Posthepatálna	<ul style="list-style-type: none"> Kardiálna (konstriktívna perikarditída, pravokomorové zlyhanie); venookluzívna choroba; Budd-Chiariho syndróm, membránová obštrukcia vena cava inferior; toxické poškodenie hepatálnych žil.

* nie je uznávaná ako nozologická jednotka

Nález pri prvej EGD*	Klinický kontext	Interval do kontrolnej EGD
Žiadne varixy	A) Plne kompenzované ochorenie; žiadne rizikové faktory. B) Iný ako A).	3 roky 2 roky
Malé varixy	A) Plne kompenzované ochorenie; žiadne rizikové faktory. B) Iný ako A).	2 roky 1 rok
Veľké varixy	Akýkoľvek.	Individuálny postup

*EGD – ezofagogastroduodenoskopia

prvej epizóde. Rizikovými faktormi *neskorého opakovaného krvácania* (do jedného až dvoch rokov, incidencia 63%, mortalita 33%) sú: stupeň hepatálnej insuficiencie (štádium A – C podľa Childa a Pughu, pokračujúci abúzus alkoholu, veľkosť varixov, HVPG > 20 mmHg, obličkové zlyhanie, hepatocelulárny karcinóm. Výskyt **akútneho krvácania z PHG** je pomerne nízky: asi u 3% pacientov do troch rokov. Chronické krvácanie sa v priebehu troch rokov vyskytne u 10 – 15% pacientov s PHG.

Liečba akútneho krvácania pri portálnej hypertenzii

Akútne krvácanie z pažerákových alebo žalúdočných varixov predstavuje urgentný, život ohrozujúci stav. Jeho liečba musí byť komplexná, včasná a má sa realizovať v úzkej timovej spolupráci všetkých zainteresovaných odborníkov, spravidla na príslušne vybavenej jednotke intenzívnej starostlivosti. Cieľom liečby je zastavenie krvácania, úprava hemodynamických, hemokoagulačných a ďalších porúch, a prevencia závažných komplikácií krvácania. Zahŕňa tieto postupy:

- nešpecifické opatrenia na podporu obehu,
- liečbu koagulopatie a trombocytopenie,
- hemoterapiu (cieľový hematokrit 25-30%),
- farmakoterapiu zameranú na zastavenie krvácania,
- antibiotickú profylaxiu,
- prevenciu hepatálnej encefalopatie,
- urgentnú diagnostickú a terapeutickú endoskopi.

Farmakoterapia

Vazoaktívne liečivá. Farmakoterapiu začíname podľa možnosti ihneď, už v momente podozrenia na krvácanie z pažerákových a/alebo žalúdočných varixov. Odporúča sa jej trvanie v časovom intervale 5 dní, aby sa predišlo včasnému opakovanému krvácaniu.

V liečbe sa používajú liečivá:

- **Vazopresín** – liečbou sa podarí zastaviť krvácanie v 60-75% prípadov. Prežívanie pacientov však výrazne neovplyvňuje. Podávame ho spolu s **nitroglycerínom** (sublinguálne alebo transdermálne), čo zmiernuje orgánovú vazokonstrikciiu a zvyšuje úspešnosť zastavenia krvácania.

- **Terlipresín** znižuje mortalitu; v kontrole akútneho krvácania je rovnako efektívny ako skleroterapia a vazopresín s nitroglycerínom (v porovnaní s touto kombináciou je však bezpečnejší).

- **Oktreotid** je účinnejší ako vazopresín a rovnako účinný ako terlipresín (glypresín), prežívanie pacientov však nezvyšuje.

- **Somatostatín** má rovnaký mechanizmus účinku ako oktreotid. Je rovnako účinný ako vazopresín, terlipresín alebo samotná sklerotizácia, má však menej nežiaducich

účinkov. Najúčinnjší je pri bolusovom podávaní. Výhodné je jeho použitie pred skleroterapiou. Odporúča sa použitie v dávke 500ug.

Prehľad odporúčaných farmakoterapeutických postupov je v tabuľke 3.

Antibiotiká. Podávajú sa profylakticky hneď po prijíme pacienta do nemocnice. Najčastejšie sa odporúčajú **fluorochinolóny** (napr. norfloxacín 400 mg/12 h) a **cefalosporíny**.

Laktulóza. Podáva sa na prevenciu hepatálnej encefalopatie, najlepšie nalačno v jednej dennej dávke perorálne, nazogastrickou sondou alebo v rektálnych nálevoch. Dávka p.o. sa titruje od 35 ml nahor tak, aby mal pacient tri – štyri stolice denne.

Endoskopická liečba

Diagnostická a súčasne terapeutická EGD by sa mala vykonať do 12 hodín od prijatia pacienta do nemocnice. V endoskopickú liečbu akútneho krvácania z pažerákových alebo žalúdočných varixov sa používa **sklerotizácia** alebo **endoskopická elastická ligácia** varixov (angl. **endoscopic band ligation – EBL**). **Sklerotizácia** je účinná a relatívne bezpečná metóda. V kontrole aktívneho krvácania je účinnejšia ako samotný vazopresín, nie však ako ostatné vazoaktívne farmaká. Kombinácia oktreotidu so sklerotizáciou vedie k lepším výsledkom než sklerotizácia samotná. **EBL** je približne rovnako účinná ako skleroterapia, má však významne nižší výskyt komplikácií. Pridanie oktreotidu môže aj tu viesť ku zlepšeniu výsledkov. Pri pokračovaní v endoskopické liečbe (od druhej endoskopie) sa EBL považuje za liečbu voľby.

Balóniková sonda (Sengstakenova – Blakemorova sonda) sa má použiť iba vtedy, ak nie je bezprostredne dostupná endoskopia a hrozí vykrvácanie pacienta, alebo ak zlyhala prvá i druhá terapeutická endoskopia (ako premostenie k ďalšej život zachraňujúcej liečbe).

Postup pri zlyhaní prvotnej liečby

Zlyhanie prvotnej liečby akútneho krvácania sa definuje na základe nasledujúcich kritérií:

a) v časovom intervale **do 6 hodín** od začatia liečby, ak:

- bolo potrebné podať 4 a viac jednotiek krvi,
- sa nedosiahol vzostup systolického tlaku krvi o 20 mmHg, alebo na hodnotu 70 mmHg,
- sa nedosiahol zníženie pulzovej frekvencie o 20/min, alebo pod hodnotu 100/min.

b) v časovom intervale **po 6 hodinách** od začatia liečby, ak sa objaví:

- nová hematéméza,
- pokles TK o 20 mmHg v porovnaní s meraním v 6. hodine liečby,
- vzostup pulzovej frekvencie o 20/min v porovnaní s meraním v 6. hodine liečby,
- potreba podania ďalších dvoch alebo viacerých jednotiek krvi na udržanie hematokritu nad 27%, alebo hemoglobínemie nad 90 g/l.

Liek	Spôsob podania	Dávka	Trvanie liečby
vazopresín + nitroglycerín	i.v. infúzia perkutánne, s.l.	0,4 U/min	48h
terlipresín	i.v. v malej infúzii, potom i.v. infúzia	2 mg každé 4h prvých 48h 1 mg/4h	2-5 dní
somatostatín	i.v. bolus, potom i.v. infúzia	250ug 250-500ug/h	2-5 dní
oktreotid	i.v. bolus, potom i.v. infúzia	50ug 50ug/h	2-5 dní

Typ prevencie	Cieľ	Opatrenia
predprimárna prevencia	zabránenie vzniku a progresie malých a nízkorizikových varixov	nateraz predmetom výskumu
primárna	zabránenie vzniku prvého krvácania	farmakoterapia, endoskopická liečba
sekundárna	zabránenie recidív krvácania	farmakoterapia, endoskopická liečba

Ak krvácanie pretrváva alebo recidivuje v priebehu 48 hodín napriek farmakoterapii a aspoň dvom endoskopickým intervenciám, prístupujeme k **liečbe zachraňujúcej život**. Za metódu voľby sa v súčasnosti považuje **transjugulárny intrahepatálny portosystémový skrat – TIPS**. Tam, kde TIPS nie je k dispozícii, alebo po jeho zlyhaní, možno u vhodných pacientov indikovať chirurgické riešenie (spojkové operácie; najčastejšie sa používa mezokaválna spojka). Mortalita po chirurgických výkonoch je však vysoká.

Prevencia krvácania pri portálnej hypertenzii

Prevencia vzniku, progresívneho vývoja a krvácania z pažerákových a žalúdočných varixov, prípadne z PHG, sa zameriava predovšetkým na znížovanie hodnôt HVPG, keďže sa dokázal priamy vzťah medzi jeho kritickou hodnotou (HVPG > 10 – 12 mmHg) a rizikom vzniku a vývoja uvedených závažných komplikácií portálnej hypertenzie. Podľa časového vzťahu ku vzniku krvácania možno uvažované zásahy rozdeliť na opatrenia predprimárnej, primárnej a sekundárnej prevencie (tabuľka 4).

Predprimárna prevencia

Odporúčania na prevenciu vzniku a progresie malých, nízkorizikových varixov sú nateraz predmetom výskumu.

Primárna prevencia

Indikáciou na opatrenia primárnej prevencie krvácania je nález stredne veľkých a veľkých pažerákových varixov alebo prítomnosť varixov v žalúdku. Primárna prevencia je predovšetkým farmakologická, nakoľko endoskopická sklerotizácia varixov a chirurgické spojkové operácie v týchto prípadoch vykazovali skôr vyššiu mortalitu v skupinách takto liečených pacientov. Postavenie EBL v primárnej prevencii krvácania je naďalej predmetom štúdií. Novšie poznatky naznačujú, že metóda EBL by v tejto indikácii mohla byť rovnako účinná a bezpečná ako farmakoterapia.

Farmakoterapia. Liekom voľby sú **neselektívne blokátory beta-adrenergných receptorov (BB)**. V klinických sledovaniach sa preukázala účinnosť **propranololu**, prípadne **nadololu**, ktoré znižovali riziko prvého krvácania z 25% na 15% a mortalitu v skupinách sledovaných pacientov z 27% na 23%. V našich podmienkach sa najčastejšie používa **metipranolol**, ktorého účinnosť však dosiaľ nebola dokumentovaná v podmienkach kontrolovanej klinickej štúdie. Použitie **timololu** alebo **karvedilolu** je nateraz predmetom klinických štúdií.

Monitorovanie účinnosti terapie (t.j. zníženie HVPG o > 20% alebo pod 12 mm Hg) pomocou merania HVPG možno použiť len na príslušne vybavených špičkových pracoviskách. Použitie náhradných ukazovateľov, napr. sledovanie zmien portálneho riečiska a portálneho prietoku pomocou duplexnej ultrasonografie sa zatiaľ v bežnej praxi neosvedčilo.

Dávkovanie BB sa z uvedeného dôvodu riadi stupňom betablokady resp. jej toleranciou zo strany pacienta (hypotenzia, bradykardia): dávka BB má byť postupne titrovaná smerom nahor s cieľom dosiahnuť pokles srdcovej frekvencie o >25%, alebo na hodnoty okolo 55/min. Liečba BB by mala byť celoživotná.

Endoskopia. U pacientov, kde je BB kontraindikovaný alebo ktorí liečbu BB netolerujú (v 15 – 20% prípadov), je v súčasnosti odporúčanou alternatívou EBL; pacienti by mali byť po výkone endoskopicky kontrolovaní každých 6 mesiacov.

Pozn. Použitie **kombinácie BB a izosorbíd mononitrát** sa v primárnej prevencii krvácania už neodporúča. Kombinovane použitie farmakologickej liečby a endoskopie v takýchto prípadoch nie je doteraz dostatočne dokumentované.

Sekundárna prevencia

V prevencii opakovaného krvácania pri portálnej hypertenzii sa dosiaľ hodnotili farmakologické, endoskopické a chirurgické postupy – samostatne i vo vzájomnej kombinácii, a metóda TIPS. U pacientov s pokročilou chorobou pečene je potrebné zvážiť zaradenie do transplantáčného programu.

Farmakoterapia. Odporúča sa liečba **neselektívnymi BB**, podobne ako v prípade primárnej prevencie. V klinických sledovaniach viedlo podávanie BB k zníženiu frekvencie opakovaného krvácania zo 63% na 42% a mortalitu z 27% na 20%. Kombinácia **neselektívnych BB s nitrátmi** (najmä s **izosorbíd mononitrátom**) ďalej znižovala riziko opakovaného krvácania (účinnosť bola rovnaká ako pri EBL a lepšia ako pri samotnej skleroterapii), avšak dosiaľ nebol dokumentovaný jej vplyv na zníženie mortality. Túto liečbu možno zvážiť u zvlášť rizikových pacientov, resp. u pacientov s opakovaním krvácania pri liečbe samotným BB.

Endoskopia. Endoskopická sklerotizácia pažerákových varixov bola rovnako účinná ako liečba BB v ovplyvnení rizika opakovaného krvácania a smrti. Bola však zaťažena zvýšeným výskytom komplikácií. EBL má pri rovnakej účinnosti nižší výskyt komplikácií a považuje sa za endoskopickú metódu prvej voľby v tejto indikácii.

Kombinácia farmakoterapie a endoskopické liečby. Kombinovaná liečba s použitím **neselektívnych BB** a skleroterapie viedla v porovnaní so samostatným použitím týchto liečebných modalít k zníženiu frekvencie opakovaného krvácania, nie však k zníženiu mortality a v súčasnosti sa neodporúča. Kombinácia **BB** a EBL preukázala zníženie rizika opakovaného krvácania, pričom sa pozoroval trend zníženia mortality v porovnaní s liečbou samotnou EBL a tento postup sa aktuálne považuje za metódu voľby v sekundárnej prevencii krvácania.

Chirurgické riešenie. K dispozícii sú viaceré možnosti: klasické porto-kaválne spojky, distálne spleno-renálne spojky a tzv. H-graft spojky s malým priemerom. Úspešné spojkové operácie takmer úplne eliminujú riziko krvácania, avšak nezriedka vedú k hepatálnej encefalopatii a neznižujú mortalitu v porovnaní s menej invazívnymi prístupmi. Používajú sa obvykle pri ich zlyhaní.

TIPS. Táto metóda má menšiu morbiditu a mortalitu ako spomínané chirurgické postupy, a to aj v prípade urgentného výkonu. Významne znižuje riziko opakovaného krvácania, zníženie mortality však nebolo dokumentované. Používa sa pri zlyhaní menej invazívnych foriem sekundárnej prevencie, a v súčasnosti sa uprednostňuje pred chirurgickým riešením. Najčastejšou komplikáciou výkonu je hepatálna encefalopatia (vyskytne sa u každého tretieho pacienta) a postupná obliterácia spojky. **Transplantácia pečene.** Indikácia transplantácie pečene sa zvažuje podľa príslušných indikačných kritérií.

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

30.

LITERATÚRA

1. Bassin, L., Groszmann, R.J.: Primary prophylaxis of variceal bleeding. In: Arroyo, V., Bosch, J., Bruix, J., Ginés, P., Navasa, M., Rodés, J. (Eds): *Therapy in Hepatology, Ars Medica, Barcelona, 2001, 23-32.*
2. Bernard, B., Lebec, D., Mathurin, P., et al.: Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a metaanalysis. *Hepatology, 25, 1997, 63-70.*
3. Berzigotti, A., García-Pagán, J.C., J. Bosch.: *Therapy of acute variceal bleeding. In: Arroyo, V., Bosch, J., Bruix, J., Ginés, P., Navasa, M., Rodés, J. (Eds): Therapy in Hepatology, Ars Medica, Barcelona, 2001, 3-16.*
4. Bosch, J., Abraldes, J.G., Groszmann, R.: Current management of portal hypertension. *J. Hepatology, 38, 2003, Suppl.1, S54-S68.*
5. DeFranchis, R.: *Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J.Hepatol., 33, 2000, 846-852.*
6. Luketic, V.A., Sanyal, A.J.: *Esophageal varices. I. Clinical presentation, medical therapy and endoscopic therapy. GI Clin. North Am., 29, 2000, 2, 337-385*
7. Sarin, S.K., Jain, A.K., Jain, M., Gupta, R.: *A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. Am. J. Gastroenterol., 97, 2002, 1010-1015.*
8. Špičák, J.: *Současný stav a možnosti endoskopické léčby krvácení z jícnových varixů In: Zavoral, M., Dítě, P., Špičák, J., Bureš, J., et al. Nové trendy v digestivní endoskopické diagnostice a léčbě. Grada Publishing s.r.o., 2000, 61-92.*
9. Tarantino, G.I., Bosch, J., García-Pagán, J.C.: *Secondary prevention of variceal rebleeding In: Arroyo, V., Bosch, J., Bruix, J., Ginés, P., Navasa, M., Rodés, J. (Eds): Therapy in Hepatology, Ars Medica, Barcelona, 2001, 17-21.*

Zoznam použitých skratiek**BB** - blokátor/y beta-adrenergických receptorov**EBL** - endoskopická elastická ligatúra varixov (angl. endoscopic band ligation)**EGD** - ezofagogastroduodenoskopia**HVPG** - pečeňový žilový tlakový gradient (angl. hepatic venous pressure gradient)**PHG** - portálna hypertenzná gastropatia**TIPS** - transjugulárny intrahepatálny porto-systémový skrat

A u t o r i : MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD., Interná klinika NsP FDR, Banská Bystrica
MUDr. Peter Jarčuška, PhD., IV. interná klinika FNŠP, Košice
Doc. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS, 1. interná klinika DFNSP, Bratislava
MUDr. Marián Oltman, PhD., Gastroenterologická klinika SZU, Bratislava

O p o n e n t i : Doc. MUDr. Ľubomír Jurgoš, PhD., Gastroenterologická ambulancia DFNSP, Bratislava,
Prim. MUDr. Marián Kaščák, CSc., Interné oddelenie NsP, Trenčín
Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SZU, Bratislava
MUDr. Jaroslav Letkovský, CHZP Apollo, ZZP SR, Bratislava
PharmDr. Lívia Magulová, PhD., OKF FNŠP, Nitra

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR
vedúci redaktor - Jozef Holomáň

Redakčná rada ML: Ján Bielik, Rastislav Dzúrik, Peter Finčó, Viliam Foltán, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška - **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5936 9195**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683

RACIONÁLNA LIEČBA DIABETES MELLITUS 2. TYPU

1. Úvod

Výskyt diabetes mellitus má stúpajúci trend. Mikrovasikulárne a makrovasikulárne komplikácie diabetu významným spôsobom zhoršujú kvalitu života diabetikov. Ich priemerná 5-ročná mortalita je zvýšená 2 - 3 násobne a očakávaná dĺžka života znížená o 5 - 10 rokov v porovnaní s nediabetickou populáciou. Pacienti s diabetom majú výrazne zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení.

Diabetes mellitus 2. typu predstavuje skupinu metabolických ochorení charakterizovaných hyperglykémiou, ktorá vzniká následkom poruchy sekrécie alebo účinku inzulínu. Patria sem rôzne stavy: od prípadov s prevažnou inzulínovou rezistenciou a relatívnym deficitom inzulínu až k prípadom s prevažným deficitom inzulínu a inzulínovou rezistenciou.

Medzi **základné vyšetrenia** pred začatím liečby diabetu patrí podrobná anamnéza, výška, hmotnosť, index telesnej hmotnosti (BMI), obvod pása, hodnota krvného tlaku a pulzu, interné vyšetrenie so zameraním na stav kardiovaskulárneho systému a dolných končatín, pulzácie končatinových tepien a karotíd, vyšetrenie zamerané na neuropatiu. Z pomocných vyšetrení je dôležité vyšetriť očné pozadie, ekg, USG pankreasu a podľa potreby aj rtg hrudníka. Z biochemických parametrov glykémia nalačno, postprandiálna glykémia, glykemický profil, glykovaný hemoglobín HbA_{1c}, vyšetrenie moča na glykozúriu, proteinúriu, acetonúriu a pri patologickom močovom se-

dimente aj kultivácia moča. Už v rámci vstupného vyšetrenia na diabetologickej ambulancii je potrebné vyšetriť lipidogram (cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triacylglyceroly), mikroalbuminúriu, proteinúriu, kreatinín v sére, kyselinu močovú, tzv. hepatálne testy, vrátane GMT, ionogram a TSH. Medzi fakultatívne biochemické vyšetrenia patrí orálny glukózotolerančný test (o-GTT), C-peptid (nalačno alebo po stimulácii), inzulín, anti-GAD protilátky, krvný obraz, trombocyty, fibrinogén.

Inzulínová rezistenciu možno v klinickej praxi odhadnúť podľa kritérií amerického Národného cholesterolového edukačného programu (NCEP ATP III): abdominálna obezita (obvod pása u mužov > 102 cm a u žien > 88 cm), hodnoty triacylglycerolov ≥ 1,7 mmol/l, HDL cholesterol (muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l), hodnota krvného tlaku ≥ 130/85 mmHg a glykémia nalačno ≥ 6,1 mmol/l. Zlaté štandardy merania inzulínovej rezistencie (euglykemický hyperinzulinemický clamp, či minimálny model kinetiky glykémie a inzulínu) sú metodologicky náročné. Dobrú koreláciu s týmito testami má jednoduchší QUICKI index (Quantitative Sensitivity Check Index), ktorý sa vypočítava z bazálnych hodnôt inzulínu (I) a glykémie (G) podľa vzorca QUICKI = 1 / [log I + log G].

2. Liečba diabetu 2. typu

Ciele liečby diabetu sú nasledovné: odstránenie klinických symptómov, optimálna metabolická kompenzácia,

Tabuľka 1 Ciele liečby v oblasti glykemickkej kompenzácie - glykémia, HbA_{1c}

Riziko komplikácií vo vzťahu k metabolickej kontrole	optimálna kompenzácia nízke riziko	neuspokojivá kompenzácia vysoké riziko
plazmatická glykémia nalačno	≤ 6,0 mmol/l	≥ 7,0 mmol/l
postprandiálna plazmatická glykémia po 2 hodinách	< 7,5 mmol/l	> 9,0 mmol/l
HbA _{1c}	≤ 6,5 %	> 7,5 %

Tabuľka 2 Prehľad perorálnych antidiabetík				
Skupina/liečivo	denná dávka (mg)	Účinnok a výhody	Kontraindikácie	Nežiaduce účinky
1) Lieky stimulujúce sekréciu inzulínu (inzulínové sekretagogá)				
a) Prípravky sulfonylurey druhej generácie				
glibenklamid	2,5-20	zvýšenie endogénnej sekrécie inzulínu,	ťažké hepatálne poškodenie,	hypoglykémia,
gliklazid	40-320	dôkazy o účinnosti	renálna insuficiencia	prírastok hmotnosti
gliklazid MR s riadeným uvoľňovaním	30-120	u pacientov so zachovanou funkciou B-buniek	(možné podávať gliquidón),	v závislosti od liečiva - minimálny až žiadny
glimepirid	1-6		diabetes mellitus	pri gliklazide a glimepiride,
glipizid	2,5-20		1. typu, diabetická ketoacidóza	hypersenzitívita
glipizid GITS	5-20			
gliquidón	15-180			
b) Nesulfonyureové sekretagogá (deriváty meglitinidu, glinidy)				
repaglinid	1-16	zvýšenie endogénnej sekrécie inzulínu,	ťažké hepatálne poškodenie,	hypoglykémia - zriedkavá
nateglinid	240-320	zvýšenie postprandiálnej hyperglykémie, nízke riziko hypoglykémie, možné podávať aj pri obličkovom zlyhaní	diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza	hypersenzitívita
2) Lieky ovplyvňujúce tvorbu a/alebo utilizáciu glukózy (inzulínové senzítizéry)				
a) Biguanidy				
metformín	1500-2550	zníženie hepatálnej produkcie glukózy, dôkazy o účinnosti, liek 1. voľby u obéznych diabetikov 2. typu, nízke riziko hypoglykémie, bez prírastku hmotnosti, zníženie triglyceridov	riziko laktátovej acidózy pri poruche funkcie obličiek, pri poruche funkcie pečene, pri srdcovom zlyhaní, pri hypoxii	laktátová acidóza (zriedkavá), na začiatku liečby gastrointestinálne ťažkosti, intolerancia alkoholu
b) Tiazolidindióny (glitazóny)				
pioglitazón	15-45	zníženie inzulínovej rezistencie,	hepatálne ochorenia, srdcové zlyhanie, anémia	zvýšenie hepatálnych testov - v úvode liečby monitorovať, prírastok hmotnosti, retencia tekutín, iniciálne malé zvýšenie LDL-C
rosiglitazón	4-8	zníženie malých denzných LDL-C, zvýšenie HDL cholesterolu, protektívny vplyv na B-bunky, nízke riziko hypoglykémie, zníženie rizika KVCH (v sledovaní)		
3) Lieky inhibujúce hydrolýzu komplexných sacharidov (inhibítory alfa-glukozidázy)				
akarboza	75-300	inhibícia vstrebávania sacharidov z gastrointestinálneho traktu, zníženie postprandiálnej hyperglykémie	zápalové črevné ochorenia, stav po brušných operáciách, hepatálne ochorenia	gastrointestinálne ťažkosti

komplexná liečba sprievodných stavov, prevencia akútnych a chronických komplikácií, zlepšenie kvality života a zníženie mortality. Pre každého pacienta sa majú stanoviť individuálne liečebné ciele.

V oblasti glykemickkej kompenzácie - plazmatická glykémia a HbA1c (tabuľka 1) sú závažné pre praktického lekára i diabetológa, ale musia sa vysvetliť pri edukácii i samotnému pacientovi. U starších pacientov, a hlavne tam, kde diabetes začal po 70-tom roku života, používame voľnejšie kritériá metabolickej kompenzácie.

Stratégia liečby. Diabetológ rozhoduje o zvolení správnej **stratégie liečby diabetu 2. typu** (Obr. 1), ktorá zahŕňa stupňovitý prístup k terapii: optimalizácia životného štýlu (2.1), monoterapia perorálnymi antidiabetikami (2.2), kombinovaná liečba perorálnymi antidiabetikami (2.3), kombinácia perorálnej liečby a inzulínu (2.4), inzulínová liečba (2.5).

2.1 Optimalizácia životného štýlu a edukácia

Prvým liečebným prístupom je optimalizácia životného štýlu. Zahŕňa edukčné postupy zamerané na zmenu diétnych a pohybových návykov pacienta a odstránenie škodlivých návykov (alkohol, fajčenie). Medzi základné témy edukácie pacienta patria: základné poznatky o diabete, ciele liečby, diéta a pohybový režim, samokontrola glykémie a glykémie, prevencia komplikácií, zvlášť diabetickej nohy, podstata liečby perorálnymi antidiabetikami a liečby inzulínom, technika pichania inzulínu, hypoglykémia.

Diéta a cvičenie sú dôležitou iniciálnou liečbou počas 4 - 12 týždňov. V neskoršom období patria medzi významnú súčasť liečby spolu s perorálnymi antidiabetikami a inzulínom. U pacientov s nadváhou sa odporúča umiernená kalorická reštrikcia a postupná redukcia hmotnosti. Za ideálnych okolností sa má dosiahnuť optimálna telesná hmotnosť. Je potrebné zabrániť ďalšiemu zvyšovaniu telesnej hmotnosti.

2.2 Monoterapia perorálnymi antidiabetikami

Prehľad perorálnych antidiabetík s uvedením liečiva, dennej dávky, účinku, výhod, kontraindikácií a nežiaducich účinkov je v tabuľke 2.

V klinickej praxi sa používajú tri základné skupiny liečiv:

1. Lieky ovplyvňujúce tvorbu a/alebo utilizáciu glukózy (inzulínové senzítizéry): biguanidy a tiazolidindióny.

Z **biguanidov** sa v praxi uprednostňuje **metformín**. Hlavným mechanizmom jeho účinku je zníženie hepatálnej produkcie glukózy. Okrem toho zvyšuje aj vychytávanie glukózy v svalstve a v tukovom tkanive. Výraznejšie znižuje glykémiu nalačno než glykémiu po jedle. Má pomerne nízke riziko vzniku hypoglykémie, nevedie k prírastku hmotnosti, znižuje hladiny triacylglycerolov. Metformín je liekom 1. voľby u obéznych diabetikov 2. typu. U časti pacientov niekedy vyvoláva gastrointestinálne nežiaduce účinky, ktoré vyžadujú titráciu dávky. Medzi hlavné kontraindikácie, hlavne z hľadiska rizika vzniku laktátovej acidózy, patria renálne poruchy, manifestné hepatálne ochorenie a ťažké srdcové zlyhanie.

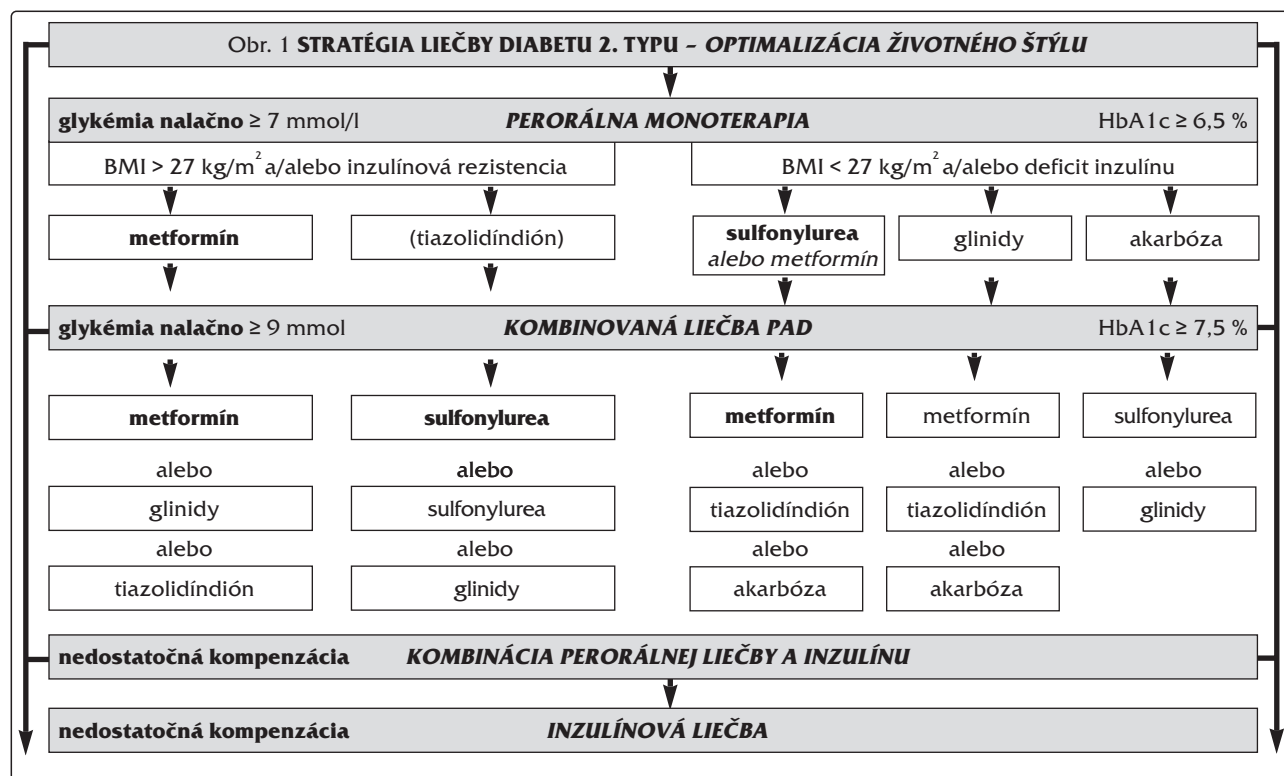
Tiazolidindióny (glitazóny), ktorých hlavnými predstaviteľmi sú **pioglitazón** a **rosiglitazón**, primárne znižujú periférnu inzulínovú rezistenciu, a to účinkom na svalstvo a tukové tkanivo. Viažu sa na špecifické nukleárne receptory (PPAR- γ) a aktivujú transkripciu viacerých génov. Znižujú hyperglykémiu, hyperinzulinémiu, ovplyvňujú metabolizmus lipidov a endotelálnu dysfunkciu. Majú protektívny vplyv na B-bunky pankreasu. Nástup hypoglykemizujúceho pôsobenia je postupný v priebehu 6 až 8 týždňov od začiatku liečby. Spôsobujú redistribúciu

Tabuľka 3.: Výber perorálneho antidiabetika a inzulínu po úvodnej liečbe diétou a optimalizáciou životného štýlu u diabetikov 2. typu	
Glykémia nalačno	Vhodná liečba: diéta, životný štýl
7,0 - 7,8 mmol/l	nehypoglykemizujúce látky: metformín, tiazolidindióny, inhibítory α -glukozidázy
> 7,8 mmol/l	sulfonylurea, meglitinid, metformín, tiazolidindióny (inhibítory α -glukozidázy)
> 11,1 mmol/l	hneď nasadiť perorálne antidiabetikum (PAD), zväziť kombinovanú liečbu PAD
> 13,9 mmol/l	zväziť podávanie inzulínu

búciu tukového tkaniva z intraabdominálnej do subkutánnej oblasti. U niektorých pacientov vedú k zvýšeniu hmotnosti a retencii tekutín. Môžu sa podávať aj u pacientov s renálnou insuficienciou. Potrebné je monitorovanie hepatálnych testov. Kontraindikáciou je závažné ochorenie pečene a kardiálna insuficiencia v štádiu III.-IV. podľa NYHA. Vzhľadom na komplexný mechanizmus účinku tiazolidindiónov sa pri ich aplikácii očakáva zníženie kardiovaskulárnej morbidita a mortality. S týmto zameraním prebiehajú viaceré kontrolované klinické štúdie. Tiazolidindióny sú indikované v monoterapii (len v USA) alebo v **kombinovanej liečbe** (USA, Európa, Slovensko) u tých pacientov s diabetom 2. typu, kde sa napriek podávaniu najvyššej tolerovanej dávky metformínu alebo sulfonylurey v monoterapii nedosiahla dostatočná metabolická kompenzácia. Základnou možnosťou je podávanie tiazolidindiónu s metformínom, alternatívou je kombinácia tiazolidindiónu so sulfonylureou alebo s glinidmi. Kým pioglitazón je možné kombinovať aj s inzulínom, v prípade rosiglitazónu sa táto kombinácia neodporúča.

2. Lieky stimulujúce sekréciu inzulínu (inzulínové sekretagogá): deriváty sulfonylurey (krátkodobá a dlhodobá účinkujúce) a deriváty meglitinidu (glinidy).

Prípravky sulfonylurey pôsobia na úrovni B-bunky. Stimulujú endogénnu sekréciu inzulínu. Ovplyvňujú jeho bazálne aj postprandiálne vylučovanie; glykémiu nalačno i po jedle. Ich metabolické účinky sa prekrývajú s účinkom inzulínu. Zvyšujú vnímavosť B-buniek voči glukóze a neglukózovým sekretagogám. Predpokladom ich účinku je dostatočná funkcia B-buniek pankreasu. Medzi faktory, ktoré ovplyvňujú výber prípravku zo skupiny derivátov sulfonylurey patria: biologická dostupnosť po perorálnom podaní, farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, špecifická väzba na pankreatickú SUR 1 podjednotku sulfonylureového receptora (K_{ATP} kanál). Dôležitým faktorom je aj spôsob exkrécie, metabolická kontrola pri nízkych hladinách sekrécie inzulínu, možné nežiaduce účinky, hlavne nižšie riziko hypoglykémie a nižší prírastok hmotnosti. Je potrebné zväziť



klinicky významné extrapancreatické účinky, vrátane vplyvu na kardiovaskulárny systém. Z nových preparátov najlepšie spĺňajú tieto kritériá **gluklazid MR** s riadnym uvoľňovaním a **glimepirid**. Postupné uvoľňovanie účinnej látky, a tým dávkovanie 1 x denne, umožňuje gastrointestinálny terapeutický systém, ktorý je použitý v **glipizide GITS**. Pri všetkých uvedených prípravkoch je zachovaný diurnálny rytmus sekrécie inzulínu, vrátane jej zvýšenia po prijímaní potravy.

Deriváty meglitinidu (glinidy - repaglinid, nateglinid) patria medzi rýchlo a krátkodobo účinkujúce nesulfonylureové sekretagogá. Ich účinnosť je závislá od koncentrácie glukózy. Znižujú hladinu glykémie po jedle a majú nízke riziko hypoglykémie. Ich hlavnou výhodou je ovplyvnenie postprandiálnej hyperglykémie, ktorá sa považuje za rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení. Môžu sa používať aj u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

3. Lieky inhibujúce hydrolýzu komplexných sacharidov. Táto skupina zahŕňa **inhibítory alfa-glukozidázy (akarbóza, miglitol)**, ktoré účinkujú v gastrointestinálnom trakte. Ovplyvňujú najmä postprandiálnu hyperglykémii. Sú indikované u tých pacientov, kde hlavným problémom sú vysoké hladiny glykémie po jedle. U časti pacientov sa zle tolerujú (dyspeptický syndróm). V kombinácii s metformínom sa gastrointestinálne ťažkosti môžu zvýrazniť, preto túto kombináciu viacerí autori neodporúčajú. Kontraindikáciami sú najmä gastrointestinálne ochorenia s hnačkami a gastroparéza.

2.2.1 Kritériá výberu perorálnych antidiabetík

Stupeň metabolickej kompenzácie, ktorá sa dosiahla u novodiagnostikovaného pacienta s diabetom diétnymi

opatreniami a optimalizáciou životného štýlu, je dôležitým ukazovateľom pri nasadení úvodnej liečby. Postup pri výbere perorálneho antidiabetika a inzulínu v **úvode liečby** diabetu 2. typu ukazuje tabuľka 3. Pri hodnotách glykémie v rozmedzí 7,0 - 7,8 mmol/l sa uprednostňujú nehypoglykemizujúce látky (metformín, tiazolidíndióny, inhibítory (α -glukozidázy), pri hodnotách glykémie > 7,8 mmol/l možno uplatniť celú paletu perorálnych antidiabetík, pri glykémii > 11,1 mmol/l sa zvažuje kombinovaná liečba perorálnymi antidiabetikami a pri hodnotách glykémie > 13,9 mmol/l podávanie inzulínu.

Podľa „**stratégie liečby diabetu 2. typu**“ (Obr. 1) pri hodnotách plazmatickej glykémie nalačno > 7 mmol/l, ďalším rozhodovacím kritériom je **index telesnej hmotnosti (BMI)**. Pri hodnote **BMI > 27 kg/m²** je liekom prvej voľby metformín, prípadne tiazolidíndión. Pri **BMI < 27 kg/m²** ako prvé prichádzajú do úvahy prípravky sulfonylurey alebo meglitinid (glinid) alebo metformín, a keď je to potrebné aj liečba inzulínom.

U všetkých skupín perorálnych antidiabetík je potrebné začínať s nízkou terapeutickou dávkou a túto postupne zvyšovať podľa klinického stavu a laboratórnych výsledkov. Maximálny hypoglykemizujúci účinok u prípravkov sulfonylurey sa zvyčajne dosahuje v dávkach, ktoré predstavujú približne 2/3 maximálnej odporúčanej dávky.

Na začiatku liečby perorálnymi antidiabetikami sa má používať len jeden liek. Niektorí autori však odporúčajú aj podávanie kombinovanej liečby v nízkych dávkach hneď v úvode terapie.

Vzhľadom na dynamiku ochorenia je potrebné v priebehu času liečbu upravovať podľa zmenenej klinickej situácie. **Kritériá pre zmenu liečby** vyžadujú opakované hodnotenie metabolickeho stavu. Hodnotí sa hlavne prítomnosť symptomatológie dekompenzácie ochorenia,

glykémia nalačno > 7 mmol/l, glykémia po jedle > 9 mmol/l a HbA_{1c} > 7,5 % a dlhšie trvanie metabolického zhoršenia.

V niektorých prípadoch dochádza k tzv. **primárnemu zlyhaniu liečby**. Môže byť dôsledkom nesprávneho výberu lieku. Napr. prípravky sulfonylurey neúčinkujú u pacientov s 1. typom diabetu a u pacientov bez endogénnej sekrécie inzulínu. Tu je nutné hneď začať s inzulínovou liečbou. Inokedy môže byť úvodný liek správne vybraný, ale má nedostatočne intenzívny účinok na úpravu metabolického stavu. K tomu môže prísť v úvode liečby perorálnym antidiabetikom pri glykémii nalačno > 11,1 mmol/l a HbA_{1c} > 10 %.

2.3 Kombinovaná perorálna liečba

Ak sa po 3 mesiacoch liečby dosiahne dobrá metabolická kontrola, pokračuje sa v monoterapii. U prevažnej väčšiny chorých sa optimálna kompenzácia glykémie dosahuje v priemere po dobu 5-7 rokov. Neskoršie nastupujúce **sekundárne zlyhanie liečby** je vo vzťahu k progresii ochorenia - abnormalit B bunky a účinku inzulínu. Pri nedostatočnej metabolickej kontrole je nutné prejsť na kombinovanú liečbu perorálnymi antidiabetikami, prípadne na liečbu inzulínom.

Pridanie ďalšieho antidiabetika závisí od zvolenej iniciálnej liečby (Obr. 1). Najčastejšie sa používa kombinácia prípravku sulfonylurey a metformínu. Vzhľadom na to, že metformín a tiazolidíndióny ovplyvňujú inzulínovú rezistenciu na rôznych úrovniach, táto kombinácia sa uprednostňuje u pacientov s výraznou inzulínovou rezistenciou. Možná je aj kombinácia prípravkov sulfonylurey a tiazolidíndiónov.

Neodporúča sa simultánne používanie liekov s rovnakým alebo podobným mechanizmom účinku. Za nevhodnú sa považuje vzájomná kombinácia rôznych prípravkov sulfonylurey, či kombinácia sulfonylurey a meglitinidu.

V úvode kombinovanej liečby ponechávame fixnú dávku iniciálneho lieku a titrujeme dávku pridaného lieku. Ak sa dosiahne dobrá glykemická kontrola, prispôbujeme dávku oboch liekov, pričom je potrebné uvažovať aj o titrácii smerom nadol.

V klinickej praxi sú už niekoľko rokov dostupné **prípravky s fixnou kombináciou antidiabetík** (prevažne glibenklamidu s metformínom, novšie rosiglitazón s metformínom), ktoré sú indikované u pacientov s manifestným duálnym defektom (deficit inzulínu a inzulínová rezistencia). Fixná kombinácia umožňuje zjednodušenie podávania (zníženie počtu tabliet) a zvyšuje compliance pacientov. Výhodná je v tých prípadoch, kde nepredpokladáme časté zmeny dávkovania jednotlivých zložiek.

Ak sa uvažuje o použití viac ako dvoch perorálnych prípravkov u chorých, kde sa nedosiahol dostatočný účinok doterajšej perorálnej liečby, je potrebné vziať do úvahy potencujúci účinok na zvýšenie hmotnosti, ako aj vysoké náklady takéhoto prístupu. Vo všeobecnosti sa trojkombinácia perorálnych antidiabetík neodporúča.

2.4 Kombinovaná liečba inzulínom a perorálnymi antidiabetikami

Ak nedosiahneme ciele liečby kombináciou perorálnych antidiabetík, ordinujeme kombinovanú liečbu inzulínom a perorálnym antidiabetikom alebo aj liečbu samotným inzulínom.

Kombinácia inzulínu a perorálneho antidiabetika sa odporúča v týchto prípadoch:

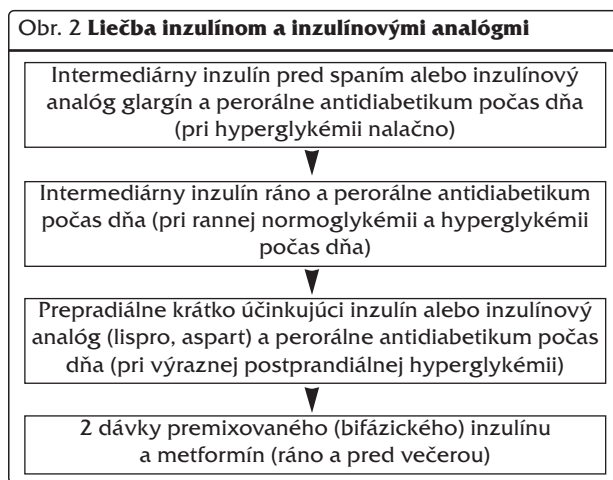
- zlyhanie liečby perorálnymi antidiabetikami,
- pacienti liečení inzulínom s príliš vysokou dávkou inzulínu.

Typickým príkladom v druhom prípade môže byť zníženie potrebnej dávky inzulínu po pridaní metformínu v liečbe obézneho diabetika.

V kombinovanej liečbe s perorálnymi antidiabetikami sa používa **intermediárny** alebo **rýchlo účinkujúci inzulín**, prípadne **inzulínové analógy (rýchlo účinkujúce inzulínové analógy: inzulín lispro, inzulín aspart, stredne dlho účinkujúci analóg inzulín detemir, ev. inzulínový analóg s dlhodobým účinkom - glargín)** v rôznych kombináciách a v rôznych časoch podania. Inzulínový analóg **glargín** je vhodný u pacientov s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou diabetu s hodnotami HbA_{1c} > 8%, ktorí potrebujú vyrovnanú suplementáciu bazálneho inzulínu a u ktorých je hlavným klinickým problémom hyperglykémia nalačno, hyperglykémia pred večerou a častý výskyt nočnej hypoglykémie.

Bezpečnú úvodnú dávku intermediárneho inzulínu možno odhadnúť na základe jednoduchého vzorca: počet jednotiek inzulínu = glykémia nalačno v mmol/l, napr. 10 j. NPH inzulínu, ak je glykémia nalačno 10 mmol/l. U obézneho pacienta by iniciálna dávka inzulínu mala byť v rozmedzí 0,1 - 0,2 U/kg. Dávku je potrebné následne upraviť na základe údajov zo self-monitoringu a ambulatného vyšetrenia pacienta.

Rôzne liečebné režimy kombinácie inzulínu a perorálnych antidiabetík sú znázornené na obr. 2. Pri hyperglykémii nalačno sa podáva intermediárny NPH inzulín alebo inzulín glargín pred spaním (u obéznych pacientov premixovaný inzulín 30/70 pred večerou) a perorálne antidiabetikum počas dňa. Pri rannej normoglykémii a hyperglykémii počas dňa je vhodnejšie podávať intermediárny inzulín ráno a orálne antidiabetikum počas dňa.



2.4.1 Prechod na kombinovanú liečbu inzulínom a perorálnymi antidiabetikami

Pri prechode na kombinovanú liečbu inzulínom a perorálnymi antidiabetikami pri zlyhaní perorálnej liečby možno použiť tieto postupy:

1. Pokračovanie v pôvodnej kombinácii perorálnych antidiabetík a prídanie intermediárneho inzulínu podľa vyššie odporúčaných princípov - napr.: sulfonylurea + metformín + NPH inzulín. Treba uviesť, že kombináciu dvoch prípravkov perorálnych antidiabetík a inzulínu niektorí autori neodporúčajú. Po komplexnom zvážení klinického stavu pacienta je však táto liečba v indikovaných prípadoch akceptovateľná.

2. Vynechanie sulfonylurey, pokračovanie liečby metformínom (1700 - 2550 mg/denne) + definovanie úvodnej dávky inzulínu (napr. NPH alebo MIX 30/70) a prídanie tejto dávky inzulínu. Je však potrebné monitorovať hladiny glykémie a následne upravovať dávku inzulínu. Vynechanie sulfonylureového prípravku môže viesť k zvýšeniu glykémie a vyžaduje rýchle zvýšenie dávky inzulínu a častejšie monitorovanie glykémie do úpravy metabolického stavu.

3. Z novších prístupov, hlavne pri výraznej postprandiálnej hyperglykémii, je možné využiť kombináciu preprandiálne krátko účinkujúceho inzulínu alebo inzulínového analóga (lispro, aspart) 6-12 j. s.c. a perorálne antidiabetikum (metformín) v priebehu dňa.

2.5 Liečba inzulínom

U diabetikov 2. typu je **inzulín indikovaný** v týchto prípadoch: nedostatočná glykemická kompenzácia napriek maximálnym dávkam perorálnych antidiabetík užívaných v kombinácii, dekompenzácia pri interkurentných ochoreniach (napr. infekcie, akútne traumy alebo iný stres), perioperačné použitie, tehotenstvo a laktácia, zlyhanie vitálnych orgánov, alergická, kontraindikácie alebo nežiaduce účinky perorálnych antidiabetík, výrazná hy-

perglykémia v čase zistenia ochorenia a akútne infarkt myokardu.

Liečba inzulínom sa musí začať u chorých, ktorí napriek liečbe kombináciou perorálnych antidiabetík kontinuálne nespĺňajú požiadavky uspokojivej metabolickej kontroly. Opakované hodnoty plazmatickej glykémie nalačno > 13,9 mmol/l sú indikátorom progresívneho deficitu sekrécie inzulínu. U pacientov s normálnou hmotnosťou, ktorí nereagujú na perorálnu liečbu, sa odporúča inzulínová liečba ako monoterapia.

Dočasnú liečbu inzulínom treba zvážiť u novodiagnostikovaných pacientov, ktorí majú výraznú hyperglykémiu. Inzulín sa podáva dovtedy, kým sa nedosiahne uspokojivá metabolická kompenzácia (niekoľko týždňov). Následne možno pokračovať perorálnymi antidiabetikami, diétou a úpravou životného štýlu.

Podľa stupňa metabolickej kompenzácie a zhodnotenia celkového stavu pacienta (vek, hmotnosť, závažnosť metabolických abnormalít, prítomnosť chronických komplikácií) sa používa niekoľko spôsobov liečby inzulínom. Postup liečby inzulínom a inzulínovými analógmi je uvedený na obr. 3.

Konvenčná inzulínová liečba predstavuje jednoduchší spôsob podávania inzulínu v jednej alebo v dvoch denných dávkach. Tento typ liečby nedokáže úplne napodobniť normálny fyziologický stav. Je však prijateľný u diabetikov 2. typu, ktorí majú čiastočne zachované vlastné vylučovanie inzulínu. Odhad priemernej úvodnej dennej dávky inzulínu je v rozmedzí od 0,2 - 0,5 U/kg/deň.

K dispozícii sú nasledujúce možnosti na začatie liečby inzulínom:

- 1 alebo 2 denné dávky (ráno a pred uložením sa k spánku) monofázického intermediárne účinkujúceho inzulínu (napr. NPH inzulín). Vzhľadom na pomalý nástup účinku tohto druhu inzulínu diabetik po podaní NPH inzulínu pred spaním nemusí jesť.
- 1 alebo 2 dávky bifázického (premixovaného) intermediárne účinkujúceho inzulínu, ktorý sa podáva ráno a pred večerou. Premixované inzulíny obsahujú zmes intermediárneho inzulínu (NPH) a krátko účinkujúceho inzulínu. Medzi novinky patria premixované kombinácie inzulínových analógov. Inzulínové zmesi môžu u niektorých pacientov poskytovať dobrú metabolickú kontrolu. U iných sú málo pružné a je nutné prejsť na intenzifikované inzulínové režimy.

U pacientov, kde hlavnou metabolickou abnormalitou sú zvýšené hodnoty postprandiálnej glykémie, je z hľadiska metabolickej kompenzácie výhodné podávanie suplementárneho krátko účinkujúceho inzulínu alebo inzulínového analógu pred hlavnými jedlami.

U tých pacientov, kde zlyhávajú jednoduché inzulínové režimy, sa odporúča prechod na intenzifikovanú inzulínovú liečbu.

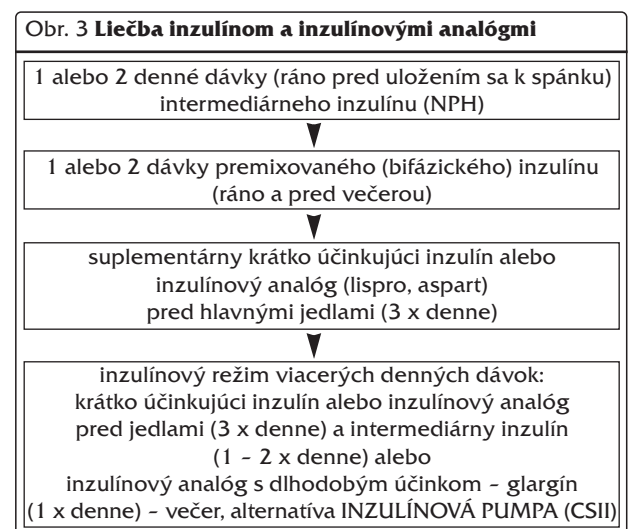
Intenzifikovaná inzulínová liečba spočíva v podávaní 3 alebo viacerých denných injekcií inzulínu, prípadne použití inzulínovej pumpy. Najlepšie sa približuje fyziologickému stavu. Inzulínový režim viacerých denných dávok pozostáva z krátko účinkujúceho inzulínu alebo inzulínového analógu (inzulín lispro, aspart) pred jedlami 3 x denne a z intermediárne účinkujúceho inzulínu 1 alebo 2 x denne. Intermediárny inzulín môže byť nahradený dlhodobou pôsobiacim inzulínovým analógom (glargín).

Použitie klasických prípravkov humánneho inzulínu, vzhľadom na ich pomalú rezorbciu, u významného podielu liečených pacientov nezabezpečí v iniciálnej fáze dostatočnú hladinu inzulínu, čo má za následok postprandiálnu hyperglykémiu. Novšie štúdie naznačili, že použitie rýchlo účinkujúcich inzulínových analógov vedie v porovnaní s rozpustným humánnym inzulínom k obnoveniu fyziologickejšieho inzulínového profilu a je potrebné na zlepšenie regulácie hladiny glukózy v postprandiálnom období. U diabetika 2. typu, ktorý potrebuje prandiálny inzulín je vhodné uprednostniť rýchlo účinkujúce inzulínové analógy.

3. Liečba u rizikových pacientov

Starší vek. U starších pacientov by mal byť prístup k liečbe inzulínom flexibilný. Cieľom liečby je odstránenie klinických príznakov, prevencia hypoglykémie a hyperosmolárneho hyperglykemického syndrómu. Inzulínový režim má byť čo najjednoduchší, vzhľadom na možné problémy s podávaním inzulínu. V staršom veku dochádza často k chybe pri určení veľkosti dávky inzulínu. Použitie premixovaných inzulínov a podľa možnosti inzulínových pier môže podstatne zlepšiť kvalitu liečby a života.

U geriatrických pacientov je potrebná zvýšená opatrnosť pri liečbe sulfonylureou, ako aj biguanidmi. Riziko vzniku hypoglykémie pri liečbe derivátmi sulfonylurey možno znížiť podávaním prípravkov s kratším biologickým polčasom a kratšou dobou účinku.



Gravidita. Počas tehotenstva je liekom voľby inzulín. Podávanie perorálnych antidiabetik gravidným a dojčiacim ženám je kontraindikované.

Renálna insuficiencia. U pacientov s poruchami funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku inzulínu. Bezpečnosť liečby perorálnymi antidiabetikami je vyššia pri podávaní rýchloúčinkujúcich derivátov sulfonylurey (glipizid). Vhodné sú najmä tie prípravky sulfonylurey, pri ktorých sa obličkami vylučuje len malý podiel liečiva a ktoré sa takmer výlučne metabolizujú v pečeni (gliquidon, gliklazid). Do úvahy prichádzajú aj glinidy (repaglinid) a tia-zolidindióny (pioglitazón, rosiglitazón).

4. Farmakoekonomika

Z farmakoekonomického hľadiska cena liečby diabetu zahŕňa priame náklady (prevencia, diagnostika a liečba diabetu) a nepriame náklady (strata pracovnej produktivity, invalidita). Pokroky v liečbe diabetu, a zvlášť v oblasti prevencie vzniku diabetických komplikácií, znižujú v konečnom dôsledku náklady na zdravotnú starostlivosť. Tento efekt je výrazný najmä z dlhodobého hľadiska. Z krátkodobého pohľadu však vyžaduje určitý stupeň investícií. Na základe analýz nákladov na chorobu (*angl. cost of illness*) je zrejme, že snaha zameraná na prevenciu a včasnú liečbu diabetu a pridružených ochorení, najmä v kontexte metabolického syndrómu X (Reavenov sy), je ekonomicky efektívnejšia ako liečba chronických komplikácií. Nedostatočná liečba na začiatku ochorenia môže viesť k výrazne zvýšeným nákladom liečby pri terminálnom postihnutí (dialýza, transplantácia obličky, amputácia dolnej končatiny, poškodenie zraku až slepota, infarkt myokardu, rôzne kardiochirurgické intervencie, náklady na liečbu a následnú starostlivosť o pacientov s cievnymi mozgovými príhodami).

Záver

Diabetes mellitus je jednou zo závažných príčin morbidity a mortality v modernej spoločnosti. Pokrok v pochopení patogenézy rôznych typov diabetu a mechanizmov vzniku diabetických komplikácií umožňuje ich účinnejšiu prevenciu a liečbu. Dôsledná metabolická kontrola znižuje výskyt chronických komplikácií diabetu. Zlepšenie prognózy pacientov s diabetom je možné len s využitím komplexného prístupu, ktorý zahŕňa aj ovplyvnenie faktorov kardiovaskulárneho rizika. Multifaktoriálna intervencia u pacientov s diabetom 2. typu obsahuje tak *nefarmakologickú* (diéta, fyzická aktivita, ovplyvnenie fajčenia a edukácia), ako aj *farmakologickú liečbu* diabetu, hypertenzie, dyslipoproteinémie, obezity a preventívne podávanie kyseliny acetylosalicylovej. Multifaktoriálna liečba vyžaduje tímový prístup, dobrú organizáciu práce a nevyhnutný objem potrebných finančných prostriedkov.

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

31.

LITERATÚRA

1. *Odporúčania na manažment pacientov s diabetes mellitus 2. typu v regióne strednej, východnej a južnej Európy.* Boulton A. J. M. (Ed.) *Consensus Meetings Nov. 1999 – Jan. 2000*: 26.
2. *Guidelines for diabetes care. International Diabetes Federation European Region. European Diabetes Policy Group 1998 – 1999*: 35.
3. *American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2003.* *Diabetes Care* 2003; 26, (Suppl. 1), 156.
4. *Zimmerman B. R. (Ed.). Medical Management of Type 2 Diabetes. Fourth Edition. The American Diabetes Association 1998*: 139.
5. *Vozár J., Kreze A., Klimeš I. Diabetes Mellitus. Bratislava: Slovak Academic Press 1998*: 286.
1. *Mokáň M. Diabetes mellitus. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. (Eds.) Princípy internej medicíny 3. Bratislava: SAP 2001*: s. 2152–2182.
7. *Lebovitz H. E. Effects of Oral Antihyperglycemic Agents in Modifying Macrovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 1999; Suppl. 3: C41–C43.*
8. *Yki-Jarvinen H. Combination Therapies With Insulin in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2001; 24, 4: 758–767.*
9. *Jonsson B., Krans H. M. J. (Ed.) The Social and Cost Implication of Type II Diabetes. PharmacoEconomics 1995; 8, Suppl. 1: 1–94.*
10. *Iozzo P. et. al. Effects of Metformin and Rosiglitazone Monotherapy on Insulin-Mediated Hepatic Glucose Uptake and Their Relation to Visceral Fat in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2003; 26, 7: 2069–2074.*

A u t o r i : MUDr. J. Vozár, CSc., Interné oddelenie špecializované pre diabetes, Jesenius Samaria, Šamorín
MUDr. V. Uličiansky, NZZ interná a diabetologická ambulancia, Poliklinika FNŠP, Košice
prof. MUDr. I. Tkáč, PhD., IV. interná klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice
doc. MUDr. E. Martinka, PhD., Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa
doc. MUDr. J. Michálek, CSc., Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa
doc. MUDr. B. Krahulec, CSc., II. interná klinika FN a LF UK, Bratislava
MUDr. M. Porubská, NZZ diabetologická ambulancia, Nitra
MUDr. J. Okapcová, PhD., Interná klinika, Nemocnica F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

O p o n e n t i : prof. MUDr. M. Mokáň, DrSc., 1. interná klinika MFNŠP, Martin
prof. MUDr. J. Payer, CSc., 1. interná klinika FN, Bratislava
PharmDr. L. Magulová, PhD., OKF FNŠP, Nitra
MUDr. J. Letkovský, CHZP Apollo, ZZP SR, Bratislava
prof. MUDr. M. Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LF UK, Bratislava
prof. MUDr. R. Dzúrik, DrSc., ÚPKM SZU, Bratislava
MUDr. J. Bakaiová, ASL SR

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR
vedúci redaktor – Jozef Holomáň

Redakčná rada: Ján Bielik, Rastislav Dzúrik, Peter Findo, Viliam Foltán, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5936 9195**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel/Fax: 02/5477 6683
www.health.gov.sk

RACIONÁLNA LIEČBA ANTIPSYCHOTIKAMI

1. Úvod

Skupina psychofarmák s označením **antipsychotiká (AP)** (neuroleptiká), ako aj ich indikačné spektrum sa za 50 rokov od svojho vzniku podstatne rozrástla. Označenie AP vystihuje ich hlavný, očakávaný účinok: tieto liečivá tvoria základ farmakoterapie psychotických porúch. Neuroleptický účinok, ktorého súčasťou sú aj extrapyramídové príznaky, nie je žiaduci a nezodpovedá charakteristikám nových látok. Pojem AP bez ďalšieho prívlastku sa vzťahuje na kla-

sické neuroleptiká ale aj na nové prípravky tzv. *atypické antipsychotiká* (AP II. generácie).

2. Rozdelenie a indikácie antipsychotík

Prehľad indikácií AP je uvedený v tabuľke 1. AP registrované v Slovenskej republike môžeme rozdeliť do skupín podľa **klinicko-farmakologickej klasifikácie** na: 1) **bazálne**, 2) **incizívne** (1) a 2) spolu tvoria skupinu klasických AP I. generácie) a 3) **atypické**

Tabuľka 1 **Indikácie antipsychotík**

Liečba psychózy

- Všetky fázy liečby psychózy z okruhu schizofrénie a schizoafektívnych psychózy
- Akútne a prechodné psychotické poruchy
- Trvalé poruchy s bludmi
- Depresívna fáza a rekurentná depresívna porucha ťažká/ s psychotickými príznakmi
- Manická fáza - jediná, bipolárna afektívna porucha - manická fáza/zmiešaná fáza
- Psychotické poruchy sprevádzajúce demencie, iné organické poškodenie mozgu alebo telesné ochorenie
- Psychotické poruchy vyvolané účinkom návykových látok
- Farmakogénne psychotické poruchy (iatrogénne)
- Psychotické dekompenzácie schizotypovej poruchy osobnosti
- Psychotické dekompenzácie hraničnej poruchy osobnosti

Pacifikácia/sedácia

- Nepokoj, agresivita pri poruchách vedomia, pri chronických mozgových poruchách
- Deštruktívne alebo dysruptívne poruchy správania
- Agitované depresie bez psychotických príznakov
- Nespavosť, niektoré rezistentné formy, v odôvodnených prípadoch
- Nauzea a zvracanie
- Zajakavosť

Augmentácia účinku antidepressív

- Farmakorezistentné depresie, psychotické depresie, ťažké depresie, dystýmie
- Obsedantno-kompulzívna porucha, niektoré špeciálne formy

Iné indikácie

- Tourettov syndróm a iné tikové poruchy
- Niektoré špecifické poruchy (napr. Huntingtonova chorea, fokálne dystónie, chorea minor)

Tabuľka 2a **Charakteristika bazálnych antipsychotík**

- najstaršia skupina AP, dlhoročné skúsenosti
- nízka antipsychotická účinnosť, účinok sedatívny, anxiolytický, antiemetický, hypotermický
- menšie riziko extrapyramídových nežiaducich účinkov, menší depresogénny potenciál
- vyššie riziko kardiovaskulárnych, anticholinergických nežiaducich účinkov

(AP II. generácie). Stručná charakteristika a porovnanie týchto skupín, rozdelenie a odporúčané denné dávky jednotlivých liečiv sú uvedené v tabuľkách 2-6, kontraindikácie AP v tabuľke 8.

3. Liečba antipsychotikami

3.1. Všeobecné zásady liečby

Pri liečbe AP rešpektujeme tieto zásady:

1. Uprednostňujeme monoterapiu.
2. Používame účinné dávky. Ak to dovoľuje klinický stav, dávku titrujeme. Pacienta informujeme o predpokladanej dĺžke liečby.
3. Efekt hodnotíme po dostatočne dlhej dobe (ak nie sú prejavy intolerancie): 3-6 týždňov. Pri liečbe somatogénnych psychóz je podstatná liečba primárnej príčiny.
4. Monitorujeme nežiaduce účinky.
5. V prípade prejavov intolerancie daného AP: a) redukuje dávky lieku, b) podávame korektívnu medikáciu (nepodávame preventívne ani paušálne), c) ordinujeme výmenu AP.
6. V prípade nedostatočného efektu AP zvažujeme tieto možnosti: a) potvrdenie diagnózy, b) kontrola užívania, dostupnosti, c) zvýšenie dávky (pri absencii nežiaducich účinkov), resp. zaistenie biologickej dostupnosti parenterálnou cestou podania, d) výmena AP (iná skupina), e) kombinácia s inými spôsobmi liečby - napr. s elektrokonvulzívnou liečbou, alebo s inými liečivami - napr. s vysokoafinitnými benzodiazepínmi alebo s valproátom.
7. Počas liečby antipsychotikami je treba zabezpečiť: a) pravidelnú lekársku kontrolu, b) sledo-

vane nežiaducich účinkov, c) potrebné kontroly laboratórnych parametrov, d) rehabilitáciu, resocializáciu, psychoedukáciu a psychoterapeutickú podporu (aj s účasťou rodiny).

3.1.1. Výber antipsychotika

Od roku 1999 Svetová psychiatrická spoločnosť (WPA) a všetky medzinárodné odporúčania (Sartorius, 2002) uvádzajú AP II. generácie ako lieky prvej voľby v liečbe psychóz z okruhu schizofrénie a príbuzných porúch. Liečba AP II. generácie je vhodná v prípade prevahy pozitívnych alebo negatívnych príznakov, a to u pacientov s prvou aj opakovanou epizódou (relapsom) ochorenia. V profile účinku, ako aj v profile nežiaducich účinkov nových AP sú isté rozdiely, preto je správne prispôbiť voľbu lieku príznakom a individuálnej citlivosti konkrétneho pacienta (tabuľky 5 a 6).

3.2 Terapeutický postup

Ak liečba zvoleným AP podávaným v monoterapii a v obvyklých terapeutických dávkach neprinesie v priebehu 3-6 týždňov klinické zlepšenie, odporúča sa zvoliť iný prípravok. Podáva sa opäť v monoterapii a v obvyklých terapeutických dávkach. Za takéto dávky sa v primárnej antipsychotickej indikácii považuje v skupine AP I. generácie ekvivalent 4-12 mg haloperidolu, v skupine AP II. generácie 4-6 mg risperidónu (rozpätie terapeutických dávok jednotlivých liečiv je uvedené v tabuľkách 2b, 3b, 4b).

Ak ani druhé AP II. generácie neprinesie požadované klinické zlepšenie, je namieste použiť aj tretí prípravok zo skupiny antipsychotík druhej generácie, alebo môžeme uvažovať o prechode na incizívne AP I. generácie.

V liečbe manickej epizódy v rámci bipolárnej afektívnej poruchy možno použiť AP II. generácie ako liek prvej voľby buď samostatne (olanzapín, risperidón, klozapín, zotepín) alebo v kombinácii s lítium (okrem klozapínu!) alebo s valproátom. AP, ktorých účinkom prišlo k zlepšeniu manickej epizódy, sú vhodné aj pre udržiavaciu liečbu.

Tabuľka 2b **Registrované prípravky a odporúčané denné dávky bazálnych antipsychotík**

Generický názov	Dávka mg/deň
Chlórpromazín	25 - 600 (800)
Chlórprotixen*	25 - 500
Levopromazín	25 - 600
Tioridazín*	25 - 600
Zuklopentixol**	10 - 100

* len perorálna forma,

** injekčná forma spredĺženým účinkom

Tabuľka 3a **Charakteristika incizívnych antipsychotík**

- vysoká antipsychotická účinnosť: vyššie dávky na tzv. pozitívne, nižšie dávky efekt aj na tzv. negatívne príznaky schizofrénie
- spoľahlivý nešpecifický pacifikačný efekt
- vyššie riziko extrapyramídových nežiaducich účinkov
- nízke riziko kardiovaskulárnych, anticholinergických nežiaducich účinkov
- dostupné v rôznych liekových formách, vrátane depotnej

V liečbe ťažkých a psychotických epizód depresie sa neodporúča liečba haloperidolom (riziko depresogénneho účinku). Ak nie je možné použiť AP II. generácie, pridávame k antidepresívnej liečbe AP I. generácie (okrem haloperidolu!).

3.2.1. Výmena antipsychotika

Potreba výmeny AP sa vyskytuje častejšie v primárnej indikácii AP. Najčastejším dôvodom výmeny je intolerancia alebo nedostatočný účinok pôvodnej medikácie. Ďalším dôvodom môže byť žiadosť pacienta. Podmienkou racionálnej výmeny AP je zváženie jej očakávaného prínosu a rizika (relaps, exacerbácia psychózy, zmena profilu nežiaducich účinkov), ako aj možnosť monitorovania stavu pacienta počas výmeny. Výmena AP musí mať vždy medicínsku indikáciu.

Postup pri výmene AP

Pri výmene zohľadňujeme **vlastnosti AP**, ktoré vymieňame: **potenciu** - nízkopotentné (bazálne, klozapín) versus vysokopotentné AP; **biologický polčas** (riziko kumulácie, nižšia inciálna dávka nového AP); **profil nežiaducich účinkov** (nebezpečenstvo ich potenciácie).

V prípade, že dôvodom výmeny sú závažné nežiaduce účinky, vysadzujeme pôvodné AP bezprostredne. V ostatných prípadoch môžeme použiť:

- a) postupnú výmenu AP bez latencie: nízkopotentné AP (klasické bazálne, klozapín) vysadzujeme postupne, je riziko príznakov z vysadenia; vysokopotentné: druhé AP (I. aj II. generácie AP) nasadzujeme postupne (titrácia) kvôli riziku nežiaducich účinkov.
- b) priamu výmenu AP: AP s porovnateľnou potenciou, napr. v rámci skupiny; použijeme ekvivalentnú dávku (prínosom je relatívne menšie riziko vzniku nežiaducich účinkov).

Korektívne anticholinergické antiparkinsoniká, ktoré sa podávali spolu s AP I. generácie, vysadzujeme len postupne - o 1-2 týždne po výmene za AP

II. generácie (s výnimkou prechodu na klozapín, ktorý má významný anticholinergný účinok).

Odporúčané časové trvanie výmeny je približne 4-5 týždňov, podľa individuálneho zváženia môže byť kratšie a v prípade klozapínu aj dlhšie.

Zvláštna opatrnosť a zvýšené sledovanie pacienta sa odporúča v nasledovných prípadoch: agresivita, suicídium alebo závažná psychóza v anamnéze; liečba vysokými dávkami antipsychotík alebo polyfarmakoterapia; situácia nadmerného stresu (krízy); nedostatočná sociálna podpora pacienta.

3.2.2. Formy aplikácie antipsychotík

Parenterálna aplikácia je potrebná v prípade akútnych príznakov, nadmernej agitovanosti, agresivity a v iných situáciách, ktoré sú spojené s ohrozením samotného pacienta alebo jeho okolia. Zvyčajne sa podávajú len počas prechodnej doby (niekoľko dní). V zvlášť indikovaných prípadoch prichádza do úvahy intravenózne podanie vhodných prípravkov (napr. haloperidol).

Väčšinu antipsychotickej liečby realizujeme **perorálne**. Je potrebné sa snažiť o monoterapiu, teda o podávanie jedného dobre zvoleného prípravku v účinnej dávke (terapeutické rozpätie je uvedené v tabuľkách 2b, 3b, 4b).

Denná dávka väčšiny súčasných antipsychotík sa môže podávať naraz alebo v dvoch dávkach, dávkovanie 3x denne je opodstatnené v prípade nežiaducich účinkov starších prípravkov. Dávkovanie

Tabuľka 3b **Registrované prípravky a odporúčané denné dávky incizívnych antipsychotík**

Generický názov	Dávka mg/deň
Flupentixol*	1 - 40
Haloperidol	2,25 - 40
Melperon	50 - 300
Oxyprotepin*	2,5 - 30
Perfenazín*	12 - 64

* len perorálna forma

Tabuľka 4a Charakteristika antipsychotík II. generácie
<ul style="list-style-type: none"> v skupine zastúpené staršie aj novšie látky širšie spektrum klinického účinku: antipsychotický (na pozitívne aj negatívne príznaky), anxiolytický, antidepressívny, antiagresívny účinok, priaznivý vplyv na kognitívne funkcie nízke riziko extrapyramídových nežiaducich účinkov spektrum nežiaducich účinkov (odlišné u jednotlivých látok): zmeny hmotnosti, dôsledky hyperprolaktinémie, sedácia/ poruchy spánku len jedna depotná forma (risperidón)

je vždy individuálne, je potrebné prispôbiť ho veku, hmotnosti, závažnosti príznakov a individuálnej reaktivite pacienta.

Na dlhodobú udržiavaciu liečbu v prípade nespoľahlivej spolupráce pacienta je vhodné zväziť podávanie depotných prípravkov (tabuľky 2b, 3b, 4b).

3.2.3. Dĺžka trvania liečby

Príležitostné podávanie antipsychotík (sedatívum, hypnotikum) má opodstatnenie len v zvláštnych prípadoch. **Krátkodobé** podávanie AP je indikované pri akútnych organických poruchách (napr. pacifikácia nepokoja pri stavoch zmätenosti), v akútnej fáze liečby psychotickej afektívnej poruchy.

Dlhodobé podávanie. V liečbe schizofrénie a porúch z okruhu schizofrénie majú AP kľúčové miesto v každej fáze terapie (akútnej, pokračujúcej aj profylaktickej).

Akútna fáza liečby. Trvá obvykle 6-8 týždňov, cieľom je dosiahnutie ústupu(remisie) psychotických príznakov. Antipsychotické účinky posudzujeme až po 2-4 týždňoch, kratšia liečba nemá význam. Zmena liekov v prvých dvoch týždňoch je indikovaná len v prípade objavenia sa výrazných nežiaducich účinkov alebo intolerancie.

Pokračujúca (stabilizačná) fáza. Trvá 3-6 mesiacov po odoznení akútnych príznakov, cieľom je stabilizácia remisie, neodporúča sa podstatné zníženie dávky AP, je zvýšené riziko relapsu psychózy.

Profylaktická fáza. Je zameraná na prevenciu relapsu psychózy, jej indikáciu a dĺžku trvania formulovali aktuálne odporúčania (tabuľka 7).

3.2.4. Kombinácie, interakcie a kontraindikácie antipsychotík

Ak sa kombinuje AP II. generácie s AP I. generácie, potom AP I. generácie by sa malo chápať ako adjuvantná liečba a malo by sa podávať v nízkych dávkach. Vyššie dávky potláčajú špecifické vlastnosti AP II. generácie. Súčasné podávanie viac než dvoch AP prichádza do úvahy len vo výnimočných prípadoch a zvažuje sa prísne individuálne. Kombinácia dvoch AP II. generácie (v prípade rezistencie na všetky iné spôsoby liečby) je teoreticky možná, dosiaľ však nie je k dispozícii dostatok klinických údajov a skúseností s takýmto spôsobom liečby. Kombinácia klopazínu s iným AP má zvyčajne zvýšené riziko nežiaducich účinkov.

Tabuľka 4b Odporúčané denné dávky antipsychotík II. generácie		
Generický názov	Dávka mg/deň	Poznámka
Klopazín*	100 - 900	týždenne KO + dif. 18 týždňov, ďalej 1x/mesiac v SR LEX-SYS monitoring
Olanzapín *	5 - 20	
Quetiapín	150 - 750	
Zotepín	100 - 300	
Risperidón	2 - 10	
Ziprazidón	80 - 160	kontrola EKG
Sertindol	4 - 24	kontrola EKG
Sulpirid*	200 - 1200	od dávky závislý profil účinku
Amisulprid	50 - 1200	od dávky závislý profil účinku
Tiaprid*	150 - 1200	výhodnejší na liečbu exogénnych psychóz, na pacifikáciu

* aj injekčná forma

Tabuľka 5 Výhody a nevýhody antipsychotík I. generácie
Výhody <ul style="list-style-type: none"> dostupné v depotných formách (vhodné pre nespoľupracujúcich pacientov) niekedy vhodnejšie pre veľmi nekludných pacientov (injekčná forma)
Nevýhody <ul style="list-style-type: none"> vyšší výskyt nežiaducich účinkov (v porovnaní s II. generáciou) <ul style="list-style-type: none"> akútne extrapyramídové motorické nežiaduce účinky (až 75% pacientov; obmedzujú pocit pohody) prinášajú vyšší potenciál pre adikciu (kvôli akatízii) sexuálne dysfunkcie (u 30 - 55% pacientov; obmedzenie subjektívneho pocitu pohody, zníženie kompliance, sociálne dôsledky - najmä zníženie kvality života) vyššie riziko manifestácie tardívnych dyskínéz (asi u 20 - 30% pacientov po 5 rokoch liečby antipsychotikami; obmedzenie subjektívneho pocitu pohody, zníženie kompliance, sociálne dôsledky - najmä stigmatizácia, nižšia kvalita života) sekundárne negatívne a depresívne príznaky (horší výsledok liečby) horšia účinnosť na negatívne a depresívne príznaky, prehĺbenie kognitívneho deficitu vyššia prevalencia a/alebo nižšia účinnosť v liečbe rezistentných stavov

Dlhodobé podávanie kombinácie AP s inými psychotropnými prípravkami je možné len výnimočne a zvažuje sa individuálne. Kombinácia AP s karbamazepínom môže byť nebezpečná. Kombinácia s benzodiazepínmi vyžaduje zvýšenú opatrnosť.

Pri kombinácii dvoch a viacerých liečiv treba brať do úvahy farmakokinetiku jednotlivých prípravkov, ich väzbu na plazmatické bielkoviny, aktívne metabolity, ako aj cesty metabolickej eliminácie v pečeni (izoenzy my cytochrómu P450). Je potrebná zvýšená opatrnosť pri podávaní liekov z iných ob-

lastí somatickej medicíny (liekové interakcie).
Prehľad kontraindikácií AP je v tabuľke 8.

3.2.5 Rezistencia na liečbu

Rezistencia na liečbu znamená, že počas liečby AP sa nedostaví symptomatická remisia v očakávanom časovom rozpätí alebo sa nezlepšujú psychické funkcie pacienta - *farmakologická rezistencia*. Okrem toho rozoznávame aj všeobecnú rezistenciu na liečbu - *rezistencia na liečebné úsilie*.

Tabuľka 6 Výhody a nevýhody antipsychotík II. generácie
Výhody <ul style="list-style-type: none"> širšie terapeutické spektrum účinnosť v liečbe negatívnych príznakov účinnosť v liečbe depresívnych príznakov zlepšenie kognitívnych funkcií čistočne lepšia účinnosť v liečbe rezistentných stavov (klopazín, olanzapín, risperidón) lepší subjektívny pocit pohody nižšia prevalencia akútnych extrapyramídových nežiaducich účinkov nižší alebo žiadny vzostup plazmatických koncentrácií prolaktínu (klopazín, quetiapín, olanzapín, sertindol, ziprasidón) nižšie riziko vzniku tardívnych dyskínéz nižšie celkové náklady na liečbu
Nevýhody <ul style="list-style-type: none"> vyšší prírastok hmotnosti (okrem ziprasidónu a amisulpridu) vyšší sedatívny účinok (pri akútnej liečbe vítané) vyššie plazmatické koncentrácie prolaktínu so sekundárnymi sexuálnymi poruchami (amisulprid arisperidón) sú ešte málo dostupné v depotnej forme

Typ pacientov	Odporúčaná dĺžka profylaxie
prvá epizóda/atak schizofrénie	1-2 roky
druhá a viac epizód/atakov	4-5 rokov
časté ataky, rizikovní pacienti	časovo neohraničená liečba

Pri hodnotení stavu daného pacienta ako rezistencie na liečbu AP musíme brať do úvahy tieto rozdiely: farmakologická rezistencia versus všeobecná rezistencia; dichotómia (príznaky prítomné/nepítomné) versus kontinuum (od úplnej remisie po žiadnu odpoveď na liečbu); typ a dĺžku predchádzajúcej liečby AP; typ a závažnosť psychopatologických príznakov (pretrvávajúce pozitívne alebo negatívne príznaky). Musíme zvážiť aj psychosociálnu úroveň fungovania pacienta, ako aj prítomné behaviorálne abnormality. Včasné rozpoznanie rezistencie na liečbu a vhodná korekcia liečby je rozhodujúca pri prevencii závažných, nebezpečných komplikácií a ďalšieho zhoršenia stavu pacienta. V diferenciálnej diagnostike je potrebné odlišiť tieto stavy od pseudorezistencie, k čomu napomôže zodpovedanie nasledujúcich otázok: Bola postavená správna diagnóza? Dostal pacient potrebnú dávku lieku a bola podávaná dostatočne dlhý čas? Nie je prítomná porucha vstrebávania lieku? Nie je problémom kompliance? Nie je prítomná iná základná choroba, prípadne interakcia s inými liekmi?

Postup pri rezistencii na liečbu

V prípade pacientov nereagujúcich na tradičné AP môže byť účinné ktorékoľvek AP II. generácie. V prípade depresíi sprevádzajúcich psychotické

poruchy je potrebné podávať antidepresíva. Vo výnimočných prípadoch prichádzajú do úvahy aj iné kombinácie liekov, ktoré sa však musia zvažovať prísne individuálne.

3.2.6. Liečba antipsychotikami u detí a adolescentov

Výber AP v detskom a adolescentnom veku ovplyvňujú tieto faktory: právna situácia ohľadom registrácie AP pre použitie u detí a dospelých; predchádzajúca skúsenosť s AP a ochota spolupracovať pri liečbe pozorovaná v minulosti; ochota spolupracovať a postoj rodiny, najmä rodičov; aktuálny stav a doterajší priebeh ochorenia; špecifická účinnosť daného AP a profil nežiadúcich účinkov; komorbidity; rozdiely v účinnosti a tolerancii AP medzi dospelými a deťmi/adolescentmi; kontraindikácie u daného pacienta; význam účinnosti a profilu vedľajších účinkov AP pre individuálny psychokognitívny vývoj; lieková forma (sirup, kvapky, tabletky, depotné prípravky).

3.2.7. Liečba antipsychotikami vo vyššom veku

Najčastejšou indikáciou AP vo vyššom veku je nepokoj pri kvalitatívnych poruchách vedomia, ďalej

Absolútne kontraindikácie antipsychotík
<ul style="list-style-type: none"> intoxikácia alkoholom, liekmi s tlmivým účinkom na CNS známa alergická reakcia na daný prípravok
Relatívne kontraindikácie antipsychotík
<ul style="list-style-type: none"> malígny neuroleptický syndróm v anamnéze Parkinsonský syndróm (nefarmakogénny) infarkt myokardu (do 6 týždňov od vzniku) závažné poruchy pečene alebo obličiek (úprava dávkovania), poruchy krvotvorby tehotenstvo a dojčenie: pri individuálnom zvážení prínosu a rizík liečby sa môžu podávať antipsychotiká (dlhodobú antipsychotickú liečbu u žien vo fertílnom veku je vhodné uskutočňovať so sprievodnou spoľahlivou antikoncepciou) závažné arytmie detský vek: do 5 až 12 rokov (rozdiely u jednotlivých prípravkov) vyšší vek: odporúča sa zníženie dávok (o polovicu až tretinu)
* Poznámka: pri predpisovaní konkrétneho lieku treba brať do úvahy indikácie a kontraindikácie, ktoré sa uvádzajú v súhrne charakteristických vlastností lieku.

psychotické príznaky a rušivé správanie (behaviorálne poruchy). Vyskytujú sa pri akútnych, ale častejšie pri chronických organických mozgových poruchách (demenciách). Využíva sa teda pacifikačný aj antipsychotický efekt AP. Na krátkodobú pacifikáciu aj na dlhodobú antipsychotickú liečbu sú z hľadiska bezpečnosti vhodnejšie antipsychotiká 2. generácie (tiaprid, risperidón). Lieková forma závisí od naliehavosti stavu. Pri perorálnom podaní v kvapkovej forme je lepšia možnosť titrácie dávky, pričom výhodou je aj dobrá biologická dostupnosť. Dávku titrujeme, terapeutická dávka u staršieho pacienta predstavuje asi 1/3 až 1/2 dávky dospelého. Pre zvýšené riziko nežiaducich účinkov vo vyššom veku zvyčajne nepoužívame stratégiu jednej celodennej dávky AP.

3.3. Nežiaduce účinky AP

AP patria k pomerne bezpečným farmakám s **vyšším terapeutickým indexom**. Letálne dôsledky intoxikácie sú zriedkavé. Pri niektorých látkach (napr. haloperidol) nie je presne známa letálna dávka u človeka. Bazálne AP majú nižší terapeutický index v porovnaní s incizívnymi a atypickými.

Najnižší terapeutický index má thioridazín (20) a chlórpromazín (200), hodnota indexu väčšiny incizívnych neuroleptík je okolo 1000 (Katzung, 1994). Tieto údaje však neznamenujú, že liečba AP je bez problémov.

Nežiaduce účinky (NÚ) sa vyskytujú pomerne často - asi u 40% pacientov liečených AP. Sú subjektívne nepríjemné a negatívne ovplyvňujú sociálny a pracovný život pacienta, a tým aj jeho spoluprácu pri liečbe. Vo všeobecnosti ich rozdeľujeme na *predikovateľné* (A typ) a *nepredikovateľné* (idiosynkratické; B-typ). Predikovateľné NÚ súvisia s farmakodynamickými vlastnosťami AP. Týkajú sa predovšetkým CNS, kardiovaskulárneho, vegetatívneho a endokrinného systému. Podľa času vzniku rozlišujeme NÚ *akútne* a *chronické* (neskoré), podľa rozsahu *izolované* a *kombinované*, z hľadiska reverzibility *reverzibilné* a *ireverzibilné*. Nepredikovateľné (idiosynkratické) NÚ sa vyskytujú veľmi zriedka (menej ako 1% liečených pacientov). K idiosynkratickým NÚ ohrozujúcim život patria napr. neuroleptický malígny syndróm (NMS) a agranulocytóza.

Odlišnosti v profile NÚ AP I. generácie a novších AP II. generácie sú významné, určité rozdiely sú aj v rámci tej-ktorej skupiny (tabuľka 9).

Skupina	Riziko	Antipsychotiká
detský, dorastový vek, ženy v menopauze	hyperprolaktinémia	sulpirid, amisulprid, risperidón
starší vek, nefarmakogénny parkinsonský sy	extrapyramídové nežiaduce účinky	incizívne AP
kardiopatie - poruchy prevodu - poruchy rytmu	proarytmogénny účinok*	thioridazín, pimozid, klozapín, ziprasidon, sertindol
epilepsia	zníženie záchvatového prahu	klozapín, fenotiazíny, zotepín
poruchy krvotvorby	hemotoxický účinok	klozapín, fenotiazíny
diabetes mellitus, obezita	zmena účinnosti antidiabetík, zvýšenie hmotnosti	fenotiazíny, klozapín, olanzapín
gravidita	len vybrané indikácie	väčšina liekov patrí do kategórie C, o novších nie sú zatiaľ dostatočné údaje

LITERATÚRA

1. *The Usefulness and Use of Second-generation Antipsychotic Medications.*, Editors: Kupfer, D.J., Sartorius N., *Current Opinion in Psychiatry*, Vol.15, Supplement 1, Marec 2002.
2. *The Usefulness and Use of Second-generation Antipsychotic Medications II*, Editor: Sartorius N., *World Psychiatric Association*, 2002, s. 79.
3. Katzung B.G.: *Základní a klinická farmakologie*. H.H. Jihočany, 1994, 1072s.
4. Kopeček M.: *Klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik (neuroleptik)*., *Remedia*, č., 2002, s. 447 – 465.
5. Kořínková, V.: *Neuroleptiká*. In: *Kriška a spol.: Riziko liekov v medicínskej praxi*. SAP, Bratislava 2000, 474s.
6. Kořínková, V.: *Neuroleptiká* In: *Kriška a spol.: Memorix klinickej farmakológie*, SAP, Bratislava, 2002, 879s.
7. Švestka J.: *Antipsychotika*. In: *Höschl C., Libiger J., Švestka J.: Psychiatrie*, 2002, s. 692 –704.
8. Naber D. a kol.: *Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenic Patients*. Unimed, 2002, s. 352.

A u t o r i : MUDr. Lívia Vavrušová, PhD., Psychiatrická klinika SZU, FN sP Ružinov, Bratislava
Doc. MUDr. Viera Kořínková, CSc., Psychiatrická klinika FN a LFUK, Bratislava
MUDr. Ján Pečeňák, CSc., Psychiatrická klinika FN a LFUK, Bratislava
MUDr. Peter Korcsog, Psychiatrické oddelenie NsP, Rimavská Sobota
MUDr. Dalibor Janoška, Psychiatrická nemocnica P. Pinella, Pezinok

O p o n e n t i : MUDr. P. Černák, PhD., Psychiatrická nemocnica P. Pinella, Pezinok
MUDr. P. Nawka, CSc., Psychiatrická nemocnica, Michalovce
PharmDr. L. Magulová, PhD., OKF FN sP, Nitra
MUDr. J. Kochan, VŠZP, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR
vedúci redaktor - Jozef Holomáň

Redakčná rada SZU: Ján Bielik, Rastislav Dzúrik, Peter Findo, Viliam Foltán, Jozef Haľko, Jozef Holomáň, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška - **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5936 9195**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683
www.health.gov.sk