



PRIMÁRNY KONTAKT

ROČNÍK 2
06/2014

INFORMÁCIE NA JEDNOM MIESTE

Infekcie horných
dýchacích ciest
v ambulancii
všeobecného lekára

Diagnostika chrípky

Hyperurikémia a dna

Novinka v prevencii
herpes zoster

Informácia o centrách
integrovanej zdravotnej
starostlivosti

Téma čísla:

Infekcie dýchacích ciest



Ani sme si to neuvedomili a máme za sebou ďalší rok. Ten končiaci bol pre nás, všeobecných lekárov, plný zásadných zmien a priniesol nové míľniky v poskytovaní zdravotnej starostlivosti v našom odbore.

Od 1. 3. 2014 platí nový výnos Ministerstva zdravotníctva pre vzdelávanie všeobecných lekárov, ktorý dáva budúcim lekárom oveľa viac priestoru na edukáciu v ambulanciách, nie iba pri lôžku pacienta. V mesiacoch máj a jún sa uskutočnil pilotný projekt v pregraduálnom vzdelávaní medikov 5. ročníkov, na jeseň začal dlho očakávaný rezidentský program pre postgraduálne štúdium v odbore všeobecné lekárstvo a pediatria. Posilňovanie odboru pokračovalo zlepšením finančného ohodnotenia prevencie a zvyšovaním kompetencií všeobecných lekárov. Od 1. 7. 2014 sú v platnosti odborné usmernenia na vykonávanie delegovaných odberov a predoperačných vyšetrení. Už od leta rezonuje v médiách a lekárskech združeniach téma realizácie centier integrovanej zdravotnej starostlivosti. Či je pre Slovensko vhodný holandský, švédsky alebo írsky model, ťažko povedať. Výsledkom tohto projektu by však malo byť zabezpečenie dostupnosti a rovnakej kvality zdravotnej starostlivosti v primárnom kontakte vo všetkých regiónoch Slovenska, porovnateľnej s ostatnými vyspelými krajinami Európy. Čas, kedy všeobecnému lekárovi pri práci stačilo pero a výmenné lístky, je už za nami. Pilierom praxe všeobecného lekára musia byť nielen vedomosti, ale aj kompetencie na poskytovanie komplexnej zdravotnej starostlivosti a adekvátne materiálo-technické vybavenie ambulancie.

Na jeseň sa v krajských pobočkách Všeobecnej zdravotnej poisťovne, a. s. (VšZP) uskutočnili vzdelávacie semináre k odborným usmerneniam týkajúcim sa predoperačných vyšetrení a delegovaných odberov. Zúčastnilo sa na nich okolo 500 všeobecných lekárov, ako aj riaditelia a revízní lekári krajských pobočiek VšZP. Nie je tajomstvom, že záujem o semináre prejavili aj kolegovia zo špecializovaných ambulancií. Okrem diskusie na tému odborných usmernení a spolupráce s VšZP pri ich realizácii mali všeobecní lekári prvýkrát možnosť vyjasniť si nedostatky vo vykazovaní výkonov za poskytnutú zdravotnú starostlivosť. V týchto vzdelávacích aktivitách by sme s podporou VšZP a v spolupráci s revíznymi lekármi radi pokračovali aj v budúcnosti.

Darčekom do nového roka je pre nás všetkých to, že konečne budeme môcť robiť komplexný manažment našich hypertonikov podľa najnovších medzinárodných odporúčaní, ktoré sú upravené na špecifiká slovenskej medicíny. Je to obrovský krok dopredu – k efektívnej a modernej medicíne.

Vážené kolegyně a kolegovia, prajem Vám požehnanú a pokojnú Vianoce.

MUDr. Martina Jandžíková
všeobecná lekárka pre dospelých

Primárny kontakt, ročník 2, 2014 / Číslo 6 / Vychádza 6-krát ročne / **Dátum vydania:** december 2014 / **Nepredajné** / Registrácia MK SR pod číslom EV 4892/13 / ISSN 1339-5009 / **Predsedníčka redakčnej rady:** MUDr. Monika Palušková, PhD., MBA / **Redakčná rada:** MUDr. Andrea Černianska, MUDr. Patrícia Eftimová, MPH, MUDr. Martina Jandžíková, MUDr. Kamil Száz / **Vydavateľ a sídlo vydavateľstva:** Health Strategies, s. r. o., IČO: 47 443 341, G. Bethlena 22, 940 76 Nové Zámky / **Zodpovedná redaktorka:** Mgr. Irena Lányiová, e-mail: redakcia@primarnykontakt.sk / **Marketing:** advertising manager: Ing. Judita Mészárosová, 0904 658 348, e-mail: inzercia@primarnykontakt.sk, marketing@primarnykontakt.sk / **Grafická úprava a sadzba:** Rastislav Janča / **Tlač:** Magenta, s. r. o. / **Foto:** archív vydavateľstva, autori, fotolia.com / **Foto na titulnej strane:** fotolia.com / Všetky publikované články prechádzajú recenziou. / Akákoľvek časť obsahu časopisu Primárny kontakt nesmie byť akýmkoľvek spôsobom kopírovaná alebo rozmnožovaná a v akejkoľvek forme (mechanickej, fotografickej, xerografickej či elektronickej) bez písomného súhlasu spoločnosti Health Strategies, s. r. o., ako vlastníka autorských práv. / O zhotovovanie a zasielanie kópií stránok či jednotlivých článkov publikovaných v časopise Primárny kontakt možno žiadať výlučne redakciu alebo vydavateľa časopisu. / Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov a inzerátov.



Rozhovor	5 - 7
Centrá integrovanej zdravotnej starostlivosti budú obrazom modernej medicíny v praxi	
Mgr. Ing. Štefan Mesároš, PhD. Inštitút zdravotnej politiky Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky	
Prehľadový článok	8 - 13
Infekcie horných dýchacích ciest v ambulancii všeobecného lekára	
MUDr. Monika Palušková, PhD., MBA ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Medires, s. r. o., Nové Zámky MUDr. Kamil Száz I. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava	
Antiinfekčná liečba	14 - 16
Racionálna antibiotická terapia respiračných infekcií	
Prof. MUDr. Anna Líšková, PhD. Ústav klinickej mikrobiológie, Fakultná nemocnica Nitra	
Kazuistiky	18
Ak sa všeobecní lekári delia o svoje skúsenosti s kolegami...	
Klinická mikrobiológia / epidemiológia	19 - 21
Chrípka – stále aktuálna choroba dýchacích ciest	
RNDr. Tatiana Kopilcová, MUDr. Juraj Hanzen HPL, spol. s r. o., Bratislava	
Metabolické ochorenie	22 - 27
Hyperurikémia a dna	
MUDr. Iveta Vaverková, MPH všeobecná lekárka pre dospelých, Bratislava	
Očkovanie / inzercia	28 - 34
Novinka v prevencii herpes zoster a postherpetickej neuralgie	
Súhrn charakteristických vlastností lieku	

Centrá integrovanej zdravotnej starostlivosti budú obrazom modernej medicíny v praxi

Mgr. Ing. Štefan Mesároš, PhD.

Inštitút zdravotnej politiky Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky

Téma centier integrovanej zdravotnej starostlivosti (CIZS) v posledných mesiacoch rezonuje v diskusiách odbornej aj laickej verejnosti. Inštitút zdravotnej politiky (IZP) je iniciátorom a koordinátorom celého projektu. O čo vlastne ide?

Podstatou fungovania zdravotných systémov 21. storočia je pružnejšia, kvalifikovanejšia a tímová spolupráca. Takýto koncept zahŕňa: tímové poskytovanie starostlivosti, nové formy poskytovania zdravotnej starostlivosti (vrátane domácej a dlhodobej starostlivosti), postupnú úpravu kompetencií zdravotníckych pracovníkov, pacientovu starostlivosť o vlastné zdravie, zlepšovanie strategického plánovania, manažmentu, finančnej efektívnosti, a spolupráce medzi sektormi vysokej odbornosti. Ide o novú integrovanú pracovnú kultúru, ktorá podporuje nové formy spolupráce medzi odborníkmi v oblasti verejného zdravia a zdravotnej starostlivosti v komunite, ako aj medzi zdravotníckymi a sociálnymi odbornými poskytovateľmi v zdravotníctve a v ostatných sektoroch.

CIZS teda prinášajú do slovenského zdravotníctva novú víziu poskytovania zdravotnej starostlivosti v primárnom kontakte v súlade s medicínou dôkazov, ale aj odporúčaniami Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO). V čom budú centrá prínosom pre slovenského pacienta a slovenského lekára v teréne?

Jadro CIZS spočíva v práci všeobecných lekárov pre dospelých (VLD), všeobecných lekárov pre deti a dorast (VLDD), gynekológov a zubných lekárov, ktorí poskytujú primárnu ambulantnú starostlivosť spolu so sestrami a ďalšími zdravotníckymi pracovníkmi. Primárna ambulantná starostlivosť by mala byť základom poskytovania zdravotnej starostlivosti s prepojením na špecializovanú a následnú zdravotnú starostlivosť. V súčasnosti je však ambulantná zdravotná starostlivosť fragmentovaná, s rozdielnymi motívami a nedostatkom koordinácie, čo spôsobuje neefektívne využívanie zdrojov. Fragmentácia má negatívny vplyv na kvalitu, náklady a výsledky. Eliminácia tejto neefektivity je kľúčová pre

zlepšenie parametrov kvality a zníženia nákladov. Ukazuje sa, že toto je možné dosiahnuť vyššou vertikálnou aj horizontálnou integráciou poskytovania zdravotnej starostlivosti.



Oponenti projektu strašia lekársku verejnosť „zaručenými správami“ o zoštatnení ambulancií všeobecných lekárov v CIZS, nekalej konkurencii, znížení dostupnosti zdravotnej starostlivosti či neúčelných stavebných projektoch. Skutočne budú zoštatnené už existujúce a fungujúce ambulancie všeobecných lekárov?

Pokiaľ ide o samotné investície do CIZS, sú stanovené štyri základné podmienky pre takúto investíciu. 1) Musí byť zrejmé, ktorí lekári primárneho kontaktu majú

záujem o účasť na danom projekte. 2) Musí byť zabezpečená možnosť konzultácií lekárov primárneho kontaktu s odborníkmi špecialistami. 3) Projekt musí zvýšiť koncentráciu všeobecných lekárov. 4) Projekt tiež musí mať určitú minimálnu veľkosť spádovej oblasti. Pre vznik centier teda existujú základné kritériá a všeobecný lekár je kľúčovou súčasťou samotného projektu. V konečnom dôsledku sa zlepši manažment pacienta na jednom mieste, resp. pacient bude mať k dispozícii viacej služieb na jednom mieste. V zásade nehovoríme, že sa budú vytvárať, resp. stavať nové centrá, ale centrá sa budú etablovať a to tam, kde lekári o to prejavujú záujem a kde bude ich zvýšená koncentrácia. Chceme predovšetkým využiť súčasnú existujúcu infraštruktúru.

Prečo podľa Vás vznikajú takéto fámy? Nemajú lekári dostatok informácií, alebo je to účelová činnosť?

Pevne verím, že je to len nedostatkom informácií a nie účelová činnosť. K zvýšeniu povedomia o tomto projekte snáď pomohla aj naša konferencia, ktorú Ministerstvo zdravotníctva SR (MZSR) zorganizovalo 16. 12. 2014 (konferencia sa uskutočnila pod názvom „Reforma primárnej zdravotnej starostlivosti“, pozn. red.). Podobné podujatia tiež zrealizujeme vo všetkých regiónoch Slovenska v prvej polovici roku 2015.

Kolko finančných prostriedkov je určených na projekt a ako budú čerpané?

Na projekt je vyčlenených cca 150 miliónov EUR zo štrukturálnych fondov Európskej únie. Čerpať sa budú v tomto programovacom období, t. j. v rokoch 2014 – 2020. Všetky negociácie s Európskou komisiou už prebehli a projekt bol odsúhlasený. Bude schválený v rámci všetkých projektov Integrovaného regionálneho operačného programu (IROP).

Vráťme sa k štruktúre centier. Ako by mali vyzerať a kto by v nich mal pracovať?

Základom centra bude poskytovanie primárnej zdravotnej starostlivosti všeobecnými lekármi pre dospelých, všeobecnými lekármi pre deti a dorast, gynekológmi, resp. aj stomatólogmi. Ďalšie činnosti, ktoré by malo centrum poskytovať, resp. pre ktoré v ňom budú vyčlenené priestory, sú sociálne služby (sociálne poradenstvo, sociálna rehabilitácia, preventívne aktivity a ďalšie fakultatívne služby), aktivity koordinátorov rómskych asistentov. V centre by mali byť aj priestory pre konziliárne služby špecialistov, čím sa centrum priblíži pacientovi. Centrá budú poskytovať poradenstvo s cieľom zvýšiť záujem obyvateľov o vlastné zdravie a prevenciu, vrátane propagácie zdravého životného štýlu, čo môže zlepšiť diagnostiku, ako aj liečbu chronických ochorení. Všetko bude prebiehať s využitím nových informačných technológií.

Prečo považujete takúto štruktúru na optimálnu?

Náš návrh vychádza aj z poznatkov zo zahraničia. Samozrejme, uvítame každý dobrý podnet na zlepšenie celého projektu. Infraštruktúra by mala byť zameraná na prospech pacienta. Ak má nejaké zdravotné problémy, je preňho dôležité predovšetkým to, aby bol vyšetrený včas,

rýchlo a pokiaľ možno na jednom mieste.

Akú úlohu by podľa Vás mali zohrať v CIZS okrem práce lekárov a sestier primárneho kontaktu a špecialistov ďalšie medicínske a nemedicínske činnosti? Napr. na kolko obyvateľov alebo lekárov by CIZS malo mať laboratórium, röntgen alebo sonografiu? Budú určené štandardy na vybavenie centier?

Primárny kontakt (VLD, VLDD, gynekológovia a stomatólogovia) by mali byť chrbtovou kosťou celého centra. Okrem ďalších, vyššie spomenutých služieb, ktoré nebudú platené zo zdravotného poistenia, ale z iných fondov, by centrá mali byť aj akousi základňou pre služby agentúr domácej ošetrovateľskej starostlivosti. V každom centre by malo byť centralizované odberové pracovisko. Röntgen, ako aj sonografia budú vo väčších centrách a to vtedy, ak bude kvalifikovaný personál na ich obsluhu. V súčasnosti na Inštitúte zdravotnej politiky spracovávame tieto štandardy centier do uceleného dokumentu, ktorý bude po schválení k dispozícii.

V zahraničí existujú porovnateľné projekty, ktoré by Slovensko mohlo reálne využiť. Vie sa o CIZS napr. vo Veľkej Británii alebo Holandsku. Sú tieto modely pre nás inšpiráciou, alebo potrebujeme budovať CIZS s ohľadom na slovenské špecifiká?

Inšpiráciou boli pre nás projekty okrem Veľkej Británie a Holandska aj vo Fínsku, Španielsku, či v kanadskej provincii Ontario. Pri etablovaní centier však treba zohľadniť aj slovenské špecifiká. Napr. vo Veľkej Británii cca 70 – 80 % pacientov vyšetrí zdravotná sestra, ktorej kompetencie sú zhruba na úrovni nášho všeobecného lekára, až zvýšni pacienti idú na vyšetrenie k lekárovi. Od lekára primárneho kontaktu len cca 20 % pacientov je odoslaných na vyššie pracovisko, t. j. k špecialistom. V týchto centrách majú všeobecní lekári určitú špecializáciu na niektoré druhy ochorení, najmä chronických. Takéto niečo u nás neexistuje, a ani to v tejto podobe nechceme zavádzať do systému, ktorý má už určitú históriu.

Ako budete zohľadňovať požiadavky obcí či regiónov pri plánovaní štruktúry konkrétneho CIZS? Podnety na realizáciu budú dávať obce alebo samotní lekári?

Keď sme začali aktívne pracovať na projekte, veľkou pomocou nám bola aj spolupráca so samosprávnymi krajinami, najmä pokiaľ ide o prieskum súčasného stavu poskytovania primárnej zdravotnej starostlivosti. V niektorých krajinách sme komunikovali už aj so zástupcami obcí, kde i v súčasnosti je určitá prirodzená koncentrácia všeobecných lekárov a kde by potenciálne pripadalo do úvahy etablovať takéto centrum. Tieto rokovania však boli iba predbežné. Pokiaľ budú vypísané výzvy na projekt, iniciatíva musí vychádzať od samotných lekárov, ktorí budú chcieť vytvoriť centrum. Zároveň treba oddeliť samotnú infraštruktúru od poskytovania zdravotnej starostlivosti. Chceme, aby zdravotnú starostlivosť poskytovali lekári či už ako fyzické osoby (SZČO), alebo právnické osoby (obchodné spoločnosti). Na základe nášho prieskumu vyplynulo, že až 89 % poskytovateľov zdravotnej starostlivosti v odbore VLD a VLDD pracuje v prenajatých priestoroch. Filozofiou ministerstva je, že vlastníctvo in-

fraštruktúry by malo byť pod čiastočnou kontrolou verejného sektora (je to aj podmienka Európskej komisie). Aby infraštruktúra bola využívaná, tak samozrejme musíme zapojiť aj poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. V súčasnosti zakladateľmi neziskovej organizácie, ktorá bude žiadať o nenávratný príspevok zo štrukturálnych fondov na realizáciu projektu CIZS, môžu byť aj poskytovatelia zdravotnej starostlivosti spolu so štátom, regiónmi a mestami.

Znamená to, že preferujete CIZS na vidieku a v menších mestách?

Preferujeme vznik tam, kde bude ochota vytvoriť takéto centrum zo strany poskytovateľov v súčinnosti s obcami a regiónmi, pričom musí byť zohľadnená určitá spádovosť takéhoto centra, napr. niekoľko tisíc kapitovaných poistencov.

Objavujú sa aj hlasy, že rezidenti z novo realizovaného rezidentského programu, ktorý iniciovalo MZ SR, majú byť zamestnancami CIZS a stanú sa tak konkurenciou lekárom v praxi. Je to pravda?

Prví rezidenti začnú prichádzať ako atestovaní lekári do systému na jeseň roku 2017. Ak by som bol veľký optimista, v tom čase by už niektoré centrá mohli byť funkčné. Zároveň pri výberových konaniach na rezidentov boli aj zástupcovia samosprávnych krajov, ktorí najlepšie vedia, kde im v súčasnosti chýbajú všeobecní lekári, resp. v najbližšom období budú chýbať a budú predovšetkým nahrádzať tieto obvody. Ak sa však zároveň aj budú zvyšovať kompetencie všeobecných lekárov a ich ohodnotenie nielen za kapitáciu, ale aj za výkony, tak je nemysliteľné, aby mali cca 2 000 kapitovaných pacientov. S prácou takéhoto lekára zrejme nebude spokojný ani pacient. Preto bude potrebné zvýšiť aj počty všeobecných lekárov. IZP už má analýzy tohto typu.

Možno už teraz skupina lekárov vie, že v ich regióne by bola existencia ICZS prínosom. Na koho sa majú obrátiť, aby získali viac informácií a kto bude ich partnerom na rokovaní?

Inštitút zdravotnej politiky Ministerstva zdravotníctva SR uvíta každý podnet od lekárov. V prvom rade sa lekári môžu obrátiť IZP, tu im budú poskytnuté informácie ako postupovať ďalej.

Podme teda do praxe. Aký je časový harmonogram realizácie projektu – kedy začne a kedy plánujete jeho ukončenie?

Projektové obdobie je naplánované na roky 2014 – 2020 s možnosťou dokončenia realizácie do roku 2023. V priebehu najbližšieho pol roka by Európska komisia mala schváliť celý program IROP. Následne sa budú pripravovať výzvy na predkladanie projektov. Akokoľvek, Ministerstvo zdravotníctva počíta v tomto medziobdobí s etablovaním určitého počtu pilotných centier.

Hovorili ste o pilotných projektoch vo vybraných regiónoch. Máte ich už vytipované? Ak áno, na základe čoho ste sa rozhodli práve pre takéto riešenie?

Zatiaľ sme sa rozhodli, že by sa mali etablovať minimálne tri pilotné ICZS, kde by sa otestovali všetky podmienky pre vznik a následný chod centra. Malo by ísť o jedno centrum so spádovosťou 25 000 až 50 000 poistencov, jedno centrum so spádovosťou 10 000 až 25 000 poistencov a jedno centrum v oblasti, kde žijú marginalizované rómske komunity.

Verejnosť bude na prevádzku pilotných CIZS určite zvedavá a starostlivo bude sledovať ich prínos pre zvýšenie kvality zdravotnej starostlivosti v regióne. Kedy by sa mohli začať realizovať?

Všetko je otázka rozpočtu, ktorý musí byť pre vznik takýchto centier schválený. Pevne verím, že by to mohlo byť už koncom roku 2015, resp. začiatkom roku 2016, kedy by už centrá mohli byť aj funkčné.

Na záver trochu provokatívna otázka. Myslíte si, že CIZS sú jedinou cestou na zvýšenie kvality poskytovanej zdravotnej starostlivosti v primárnom kontakte?

Nie, nemyslím si to. No zatiaľ nikto s lepšou myšlienkou neprišiel. Bol som dosť prekvapený, keď som po pätnástich rokoch v súkromnom sektore prešiel do štátnej služby. Počas mojej práce vo farmaceutickom priemysle sme MZSR neustále predkladali rôzne projekty na zlepšenie a vždy sme sa pozerali na to najprv z pohľadu prospechu pre pacienta a až následne na zisk spoločnosti. Budem trochu zádrapčivý, ale som prekvapený, ako denne počúvam od lekárov, ako málo dostávajú platené za výkony atď. Nikto však neprináša nové nápady, ako systém zlepšiť, a to hlavne z pohľadu pacienta a až potom s ohľadom na vlastný profit. Následne, keď sa niečo vytvorí, máme tu zrazu „odborníkov“ na všetko, a hlavne na deštruktívnu kritiku.

Prajem čitateľom príjemné prežitie vianočných sviatkov v kruhu svojich najbližších a želim hlavne veľa zdravia, úspechov a elánu v roku 2015.

Mgr. Ing. Štefan Mesároš, PhD. je od septembra 2013 projektovým manažérom Inštitútu zdravotnej politiky pre oblasť integrovaných centier zdravotnej starostlivosti. Absolvoval Slovenskú technickú univerzitu v odbore Analytická chémia, kde získal aj titul PhD. a ďalej pôsobil ako odborný asistent. V polovici 90. rokov minulého storočia pôsobil ako Research Associate na Oakland University (Michigan, USA) v oblasti výskumu voľných radikálov a aplikácie mikrobiosenzorov v oblasti kardiovaskulárneho systému. Má vyše 50 odborných publikácií v časopisoch registrovaných v Current Contents. Od roku 1998 pôsobil vo farmaceutickom priemysle, najskôr v spoločnosti AstraZeneca na rôznych manažérskych pozíciách, v rokoch 2006 – 2010 v spoločnosti Pfizer ako Riaditeľ pre vonkajšie vzťahy. Od mája 2010 pracoval vo vlastnej konzultačno-poradenskej spoločnosti so zameraním na hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA). Od roku 2011 do roku 2013 pôsobil v Slovenskej asociácii farmaceutických spoločností (SAFS) ako riaditeľ pre vonkajšie vzťahy a neskôr ako výkonný riaditeľ. V roku 2014 ukončil štúdium práva na Paneurópskej vysokej škole v Bratislave. V súčasnosti pôsobí aj ako vysokoškolský pedagóg.

Infekcie horných dýchacích ciest v ambulancii všeobecného lekára

MUDr. Monika Palušková, PhD., MBA

ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Medires, s. r. o., Nové Zámky

MUDr. Kamil Száz

I. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Abstrakt: Infekcie horných dýchacích ciest, choroby pohybového aparátu a kardiovaskulárne ochorenia tvoria najväčšiu časť diagnóz, s ktorými sa všeobecný lekár stretáva vo svojej praxi. Napriek tomu, že sa tieto ochorenia často považujú za banálne a ľahko diagnostikovateľné, neraz je skutočnosť odlišná. Autorka sa z uvedeného dôvodu venuje vo svojom príspevku základnej diferenciálnej diagnostike, jej klinickým úskaliam a súčasne upozorňuje aj na možné diagnostické a terapeutické omyly.

Kľúčové slová: infekcie horných dýchacích ciest, diferenciálna diagnostika, lokálna terapia, antibiotiká

Summary: Upper respiratory tract infections alongside with musculoskeletal and cardiovascular diseases build up the largest part of the diagnosis that a general practitioner encounters in his or her practice. Despite being considered as trivial and easily diagnosable diseases, the truth is often different. Therefore the authoress dedicates her contribution to basic differential diagnosis and its clinical pitfalls while also highlighting possible diagnostic and therapeutic errors.

Key words: upper respiratory tract infections, differential diagnoses, local therapy, antibiotics

Infekcie horných dýchacích ciest tvoria pestrú zmes chorôb, pri ktorých treba venovať anamnéze aj vyšetreniu pacienta dostatok času. Nezriedka sa stáva, že za primárne banálne vyzerajúcim ochorením sa skrýva iná, podstatne závažnejšia choroba, prípadne sa môže vyvinúť až do život ohrozujúceho stavu. Recidívy infekcií horných dýchacích ciest zas upozornia dôsledného lekára na potrebu pátrať po príčine ich rekurencie alebo hľadať dôvod komplikovanej či neúspešnej liečby.

Akútna rinosínusitída (rhinosinusitis acuta)

Vzhľadom na koexistenciu rinitídy a sínusitídy sa v súčasnosti odporúča používanie výrazu rinosínusitída. S prihliadnutím na anamnestické špecifiká a klinickú prax je v článku venovaný osobitný priestor rinitíde aj sínusitíde.

a) Akútna rinitída

Etiológia. Je bežným prejavom prechladnutia, často sprevádza nekomplikované infekcie horných dýchacích ciest. Najčastejšie ju vyvolávajú vírusy, zriedkavejšie baktérie.

Klinický obraz. Typický je vodnatý, riedky nosový sekrét, ktorý môže pri zatekaní sekundárne vyvolať sino-bronchiálny syndróm a produktívny kašeľ, charakteristická je dočasná hyposmia až anosmia. Sekrét sa neskôr stáva hustejším. Okolie nosa je mechanicky iritované, vidno na ňom erytém, prípadne bolestivé ragády. Pacient je afebrilný, alebo má prvých 24 – 48 hodín mierne subfebrilitu. Ochorenie je sprevádzané zvýšenou únavnosťou, podráždenosťou a celkovým diskomfortom.

Diagnostika. Pri dôkladnej anamnéze a fyzikálnom vyšetrení nespôsobuje diagnostické rozpaky a nie sú potrebné

žiadne špeciálne vyšetrenia. Chorý človek by mal zostať 2 – 3 dni doma, oddychovať a nevyvolávať epidémiu v kolektíve (škôlka, škola, pracovisko).

Terapia. Je symptomatická, ľahká forma ochorenia odoznie v priebehu niekoľkých dní. Dôležitý je dostatok tekutín, dočasné obmedzenie športových aktivít a ťažšej fyzickej práce. Dôkladné fúkanie nosa predchádza vzniku komplikácií (sínusitída, bronchitída). Pri edéme sliznice nosa sa osvedčilo krátkodobé podávanie lokálnych dekongestívnych kvapiek alebo sprejov, pri zatekaní aj mukolytík. Malým deťom, ktoré si ešte nevedia fúkať nos, je vhodné hlienys odsávať.

b) Chronická rinitída

Etiológia. Najčastejšie sprevádza iné ochorenia, v súčasnosti je nezriedka prvým prejavom alergie (na roztoče, peľ, prach, zvieraciu srst). Netreba ju podceňovať, pretože sa za ňou môže ukrývať iné závažnejšie ochorenie.

Klinický obraz a diagnostika. Pacient sa sťažuje na niekoľko týždňov až mesiacov trvajúci výtok z nosa, ktorý môže byť vodnatý, intermitentne hustý aj purulentný. Intenzita ťažkostí pacienta sa mení, závisí od okolitého prostredia (studený vzduch), kontaktu s možnými alergénmi (peľ, prach, chemikálie), ročného obdobia (jar – leto), ale aj pobytu v kolektíve chronicky chorých detí alebo dospelých (jasle, škôlka). Ochorenie je neraz sprevádzané sinobronchiálnym syndrómom zo zatekania, chronickým kašľom, bolesťami hlavy, únavnosťou a podráždenosťou. Pacient je afebrilný, zvýšená telesná teplota je prejavom superinfekcie alebo iného ochorenia. Najdôležitejším, ale aj časovo najnáročnejším krokom je správne odobratie osobnej aj rodinnej anamnézy. Je dôležité zistiť súvislosti týkajúce sa vzniku a pretrvávania rinitídy, dĺžku jej trva-

nia (týždne, mesiace), okolnosti, ktoré ju zhoršujú (ročné obdobie, prostredie, upratovanie), štandard bývania či chov domácich zvierat. Treba sa pýtať, či pacient pri spánku nechrápe, alebo nemá pocit plného nosa aj v prípade, že sa v ňom nenachádza žiadny sekret. Ak rinitída (aj s meniacou sa intenzitou) trvá dlhšie ako 14 dní, je vhodné vykonať kultivačné vyšetrenia tampónu z nosa a hrdla, prípadne spúta. Pri nejasnom pôvode rinitídy je užitočné vyšetriť krvný obraz s diferenciálnym rozpočtom a hladinu C-reaktívneho proteínu (CRP). Dôležité je dôkladné fyzikálne vyšetrenie orofaryngu.

Diferenciálna diagnostika. Alergická rinitída, deviácia nosovej prepážky, nosové polypy, chronická sínusitída, imunodeficit v oblasti bunkovej alebo humorálnej aktivity, u detí aj hypertrofia nosovej mandle a cudzie teleso v nose.

Terapia. Po vyvolávajúcej príčine chronickej rinitídy je neraz potrebné pátrať dlho a komplikovane. Identifikácia príčiny je neraz časovo aj logisticky náročná, jediným riešením je precízna diagnostika. Pacientom treba vysvetliť, že dlhodobá spotreba rôznych nosových sprejov, často pre stratu ich účinku obmieňaná, im prinesie iba krátkodobú úľavu. V minulosti bol terapeutickým problémom sanorinizmus so vznikom závislosti u pacientov, ktorí dlhodobo a často používali dekongestívne nosové kvapky. V prípade chronickej rinitídy alebo sínusitídy je potrebná úzka a koordinovaná spolupráca lekárov viacerých špecializácií – všeobecného lekára, resp. pediatra, otorinolaryngológa, imunoalergológa.

c) Akútna a chronická sínusitída

Etiológia. Akútna aj chronická rinitída úzko súvisia so zápalom sínusov. Vyvolávateľmi môžu byť vírusy, baktérie (streptokoky, hemofily, moraxella), huby. Ich výskyt súvisí aj s alergiami alebo stomatologickými fokusmi.

Klinický obraz a diagnostika. Edém sliznice nosa pri infekcii horných dýchacích ciest spôsobí upchatie ostia sínusu a relatívny pokles tlaku sa prejaví bolesťami (vákuová sínusitída). Trvajúci podtlak vytvára v sínuse transsudát, ktorý podporuje rozmnožovanie vírusov aj baktérií. Typický je nočný kašeľ zo zatekania sekretu. Maxilárna sínusitída sa prejavuje bolesťami v oblasti nosa, maxily a horného zuboradia. Etmoidálnu sínusitídu charakterizuje bolesť hlavy, čela, koreňa nosa. Sfenoidálna sínusitída nemusí byť jednoznačne lokalizovaná, najčastejšie sa pacienti sťažujú na bolesť v záhlaví. Najčastejšími prejavmi sínusitídy sú bolesť hlavy (nie vždy striktnie lokalizovaná), subfebrilita, intermitentné vytekание hustého žltého až zeleného sekretu z nosa. RTG snímka sínusov zobrazí ich zatienenie, pri podozrení na zubný fokus je vhodné vykonať aj RTG zubných koreňov. Z laboratorných vyšetrení má význam analýza krvného obrazu s diferenciálnym rozpočtom, hodnôt CRP a antistreptolyzínu O (ASLO), pri bakteriálnej infekcii tiež kultivačné vyšetrenie tampónu z nosa. V súčasnosti sa punkcia sínusov vykonáva zriedkavejšie ako v minulosti, ak je však potrebná, kultivačné vyšetrenie punktátu je prínosom.

Diferenciálna diagnostika. U detí treba vylúčiť prítomnosť cudzieho telesa v nose a syndróm nepohyblivých riasiniek. Špeciálnu formu sínusitídy vyvolávajú huby (Mycorales) pri mukormykóze. V minulosti sa vysky-

tovala u dekompenzovaných diabetikov a prejavovala sa čiernymi krustami v nose a neurologickými príznakmi z retrográdnej trombarteriitídy v karotickom povelu. Diagnostika sa vykonáva dôkazom húb v krustách. U imunodeficientných pacientov (leukémia, lymfómy, AIDS) alebo po chemoterapii sa môže vyskytnúť sínusitída vyvolaná kandidami alebo aspergilami. Aspergilóza je typická výskytom polypov v nose a sínusoch. Diagnóza sa stanovuje biopsiou a kultiváciou. Pri chronickej sínusitíde je potrebné myslieť aj na možnosť výskytu systémového ochorenia, napr. zriedkavej granulomatózy s polyangiitídou (Wegenerova granulomatóza). Komplikáciami sínusitídy môžu byť sinobronchiálny syndróm, bronchitída, otitída a bakteriálna meningitída.

Terapia. Úľavu a zlepšenie drenáže sínusu prináša inhalácia teplého slaného roztoku spolu s krátkodobou aplikáciou 0,25 % fenylefrínu do nosa (maximálne 5 – 7 dní). Pri bakteriálnej infekcii je vhodné začať liečbu amoxicilínom/klavulanátom a pokračovať v nej 10 – 14 dní v primeranom dávkovaní. Ak je k dispozícii výsledok kultivačného vyšetrenia, liečba sa riadi citlivosťou mikroorganizmov – penicilín, amoxicilín, alternatívou sú doxycyklín, cefalosporíny a makrolidy. U pacientov s verifikovanou infekciou hubami je liekom voľby amfotericín B. Chirurgická intervencia sa odporúča pri existencii polypov a pri anatomickej anomálii v oblasti nosa a sínusov.

Akútny zápal hrtana (laryngitis acuta)

Etiológia. Najčastejším vyvolávateľom sú vírusy (RS vírusy, influenza), z baktérií hlavne stafylokoky. Môže byť tiež sprievodným ochorením pri pertussis, bronchitíde alebo pneumónii, často sprevádza alergické reakcie pri vdychovaní alergénov (cigaretový dym, dráždivé látky a pod.).

Klinický obraz a diagnostika. Príznakom ochorenia je škriabanie v hrdle, chraptot až strata hlasu, typický je štekavý kašeľ. Dyspnoe je významným varovným signálom edému laryngu. Menej komplikovaná vírusová laryngitída odoznie do 4 – 7 dní. Pacient je afebrilný alebo subfebrilný, febrilita sú známkou bakteriálnej superinfekcie. Ak sú vyvolávateľom baktérie, je zvýšený počet leukocytov v krvnom obraze a hladina CRP.

Diferenciálna diagnostika. Je potrebné vylúčiť bakteriálne ochorenia, predovšetkým pertussis. Dôležitá je tiež osobná a pracovná anamnéza, ktorá pomôže odhaliť príčinu vzniku ochorenia (vdychovanie chemikálií a pod.). Treba myslieť aj na obrnu hlasiviek, ich polypy alebo uzlíky, vždy je potrebné vylúčiť prítomnosť benígnych alebo malígnych tumorov hlasiviek a hrtana.

Terapia. Pri nekomplikovanej laryngitíde je symptomatická (podávanie nechladených neperlivých nápojov, hlasový pokoj, zvlhčovanie vzduchu), pomáhajú cmúľacie pastilky s obsahom dezinficiencií, analgetík a lokálne pôsobiacich antimikrobiálnych látok. Veľmi vhodné je používanie tzv. práčok vzduchu, ktoré majú podstatne lepší efekt ako bežné zvlhčovače. Ich pôsobenie sa zvyšuje pridaním špirál zo striebra, ktoré má antimikrobiálny účinok. Pokiaľ je prítomná bakteriálna superinfekcia a výsledok kultivačného vyšetrenia tampónu z hrdla alebo spúta je pozitívny, podľa citlivosti sa podávajú

antibiotiká. Pokiaľ je pacient dyspnoický, netreba váhať s bezodkladným intravenóznym podaním dexametazónu a hospitalizáciou.

Epiglotitída (epiglottitis acuta)

Etiológia. Ide o veľmi vážne, život ohrozujúce ochorenie typicky sa vyskytujúce v detskom veku. Vyvolávateľom je najčastejšie *Haemophilus influenzae* typ B, zriedkavo iné sérotypy hemofilov a *Klebsiella pneumoniae*.

Klinický obraz a diagnostika. Nástup ochorenia je obvykle rýchly, náhle sa objavuje dysfágia, odynofágia, febrilita a chrapat. Postupne sa pridáva hypersalivácia, dyspnoe a inspiračný stridor vyvolaný obštrukciou dýchacích ciest pri edéme epiglottis. Kašeľ nie je typický. Pri prvých príznakoch progresie ochorenia je potrebné zaistiť bezodkladnú hospitalizáciu. U pacienta je pri transporte potrebné rešpektovať úľavovú polohu v sede, zaistiť venózne prístup, podať dostatočné dávky dexametazónu venózne a vylúčiť zbytočné traumatizovanie pacienta vyšetrením ústnej dutiny. Vo výsledkoch laboratórnych analýz je prítomná výrazná leukocytóza a vysoká hladina CRP. V prípade supponovanej bronchitídy alebo pneumónie, diagnostický prínos má aj RTG snímka hrudníka. Ak je potrebná intubácia, možno vykonať ster z epiglottis, diagnostike pomôže aj vyšetrenie hemokultúry.

Diferenciálna diagnostika. Vírusová alebo bakteriálna laryngitída a tracheitída. Pri pertussis je typický štekavý kašeľ, ktorý pri epiglottitíde chýba.

Terapia. Pri podozrení na epiglottitídu je vždy potrebná hospitalizácia so zabezpečením dostupnosti intenzívnej zdravotnej starostlivosti a umelej pľúcnej ventilácie pre prípad fulminantného priebehu ochorenia. Podáva sa antiedematózna liečba, v prípade potreby je pacient intubovaný. Antibiotická terapia sa nasadzuje bezodkladne a empiricky, odporúča sa podávanie cefotaximu, amoxicilínu/klavulanátu. Dôležité je dostatočné zvlhčovanie vzduchu a upokojenie pacienta, často aj rodičov dieťaťa.

Akútny zápal hltana (pharyngitis acuta)

Etiológia. Faryngitída patrí medzi veľmi časté ochorenia v ambulancii všeobecného lekára, ktoré sa vyskytujú celoročne, hoci vrchol výskytu je počas jesenných a zimných mesiacov. Pôvodcami ochorenia sú vírusy (influenza, parainfluenza), baktérie (streptokoky, stafylokoky, hemofily).

Klinický obraz a diagnostika. Typickým príznakom je bolesť hrdla, dysfágia a odynofágia. Subfebrilita až febrilita sú časté, u niektorých pacientov však tento príznak nie je prítomný. Sliznica hltana je livídna, jazyk môže mať belavý povlak. Submandibulárne zväčšenie lymfatických uzlín sa vyskytuje pri bakteriálnej infekcii. Z vyšetrení v rámci diferenciálnej diagnostiky vírusovej a bakteriálnej etiológie je významným parametrom hladina CRP, krvný obraz s diferenciálnym rozpočtom (leukocyty) a výsledok kultivačného vyšetrenia tampónu z hrdla (prípadne aj z nosa).

Diferenciálna diagnostika. Dôležitým krokom je identifikácia pôvodcu a rozlíšenie bakteriálnej a vírusovej etiológie. Zo zriedkavejších príčin je treba myslieť na možný výskyt diftérie, prípadne kvapavky.

Terapia. Pokoj na lôžku aspoň 2 – 3 dni, nesteroidné antireumatiká (NSAR) podľa stavu pacienta, dostatok tekutín. Na nekomplikovanú akútnu faryngitídu je vhodné použiť cmúľacie pastilky, ktoré obsahujú anestetikum, analgetikum a lokálne pôsobiace antimikrobiálne látky. V prípade prítomnosti β -hemolytického streptokoka skupiny A verifikovanej kultivačným vyšetrením tampónu z hrdla je liekom voľby penicilín v dostatočnej dávke a s užívaním 7 – 10 dní. Takáto terapia je účinná, pretože rezistencia streptokokov na penicilín je stále veľmi nízka. Jeho podávanie je súčasne účinnou prevenciou vzniku reumatickej horúčky či akútnej pyelonefritídy.

Obrázok 1 Akútna faryngitída. Autor: Zs. Bella, 2012



Chronický zápal hltana (pharyngitis chronica)

Etiológia. V ambulantnej praxi je komplikovane riešiteľným problémom. Všeobecní lekári sa stretávajú hlavne so simplexnou, atrofickou alebo hyperplastickou formou. Najčastejšími príčinami vzniku sú fajčenie, konzumácia alkoholických nápojov, hlavne destilátov, rôzne typy alergií, z mechanických príčin hlavne polypy alebo deviácia nosovej prepážky. Na chronicky zapálenej a často aj deštruovanej sliznici hltana sa oveľa ľahšie prichytávajú a rozmnožujú vírusy, baktérie aj huby (streptokoky, hemofily, stafylokoky, *E. coli*, kandidy). Zatiaľ nevyjasnená je úloha vplyvu hormonálnych zmien na vznik tohto ochorenia u žien v strednom veku a klimaktériu. Predpokladá sa, že hormonálna dysbalancia v tomto období ich života má negatívny vplyv na kvalitu povrchu sliznice vrátane hltana, čo urýchľuje ich postupnú atrofiu a zníženie lokálnej obranyschopnosti.

Klinický obraz a diagnostika. Je potrebné dôkladné vyšetrenie nosa, ústnej dutiny, jazyka, tonzil a hlasiviek. Pacienti a častejšie pacienti vyhľadávajú lekára pravidelne pre pocit „suchého hrdla“ a pokašliavania. Neraz nosia so sebou fľašku vody, lebo po prehltnutí malého množstva nesýtenej tekutiny sa im dočasne uľaví. Nezriedka sa sťažujú na chrápanie.

Diferenciálna diagnostika. Pátrať po mechanických príčinách a klinických súvislostiach (deviácia nosovej prepážky, polypy, podrobná alergická anamnéza, chrápanie). Aktívne sa pýtať na fajčenie, konzumáciu alkoholu a sytených nápojov, na existenciu dráždivých látok v okolí (cigaretový dym, rozpušťač, prach), podrobne zistiť

pracovnú anamnézu (sušičky, používanie farieb a rozpúšťadiel, prašné prostredie a pod.). Treba vylúčiť karcinóm nosohltana.

Terapia. V prípade zistenia mechanickej príčiny je potrebné ju čo najskôr eliminovať – zanechať fajčenie a pitie alkoholu, nepiť sytené nápoje, vyhýbať sa spúšťačom a alergénom, odstrániť polypy, ak treba, korigovať nosovú prepážku. Ak vyvolávajúci faktor nie je možné zistiť, liečba je len symptomatická – dostatok tekutín, eliminácia potenciálne dráždivých látok. Neraz pomôže aj žuvanie žuvačky, ktorá povzbudzuje produkciu slín, a tým aj zvlhčovanie sliznice.

Akútny zápal mandlí (tonsillitis acuta)

Etiológia. Obvyklým vyvolávateľom sú β -hemolytické streptokoky, oveľa zriedkavejšie iné baktérie alebo vírusy. Streptokoky penetrujú do subepiteliálneho lymfoidného tkaniva tonzíl, ale môžu vyvolať vzdialené zápalové zmeny aj v iných tkanivách. Tým sa vysvetľujú napr. bolesti brucha imitujúce apendicitídu pri akútnej tonsilitide hlavne u malých detí.

Klinický obraz a diagnostika. Typická je dysfágia, bolesti hrdla, febrilita do 40 °C, myalgie a artralgie. Tonzily sú livídne a zdurené – angina catarrhalis (obrázok 2). Môžu sa na nich nachádzať hnisavé, občas zápachajúce čapy – angina lacunaris (obrázok 3) alebo splývajúci belavý povlak – angina confluens (obrázok 4). Submandibulárne a submentálne lymfatické uzliny môžu byť bolestivé a zdurené. Deti mávajú aj bolesti brucha, nie sú zriedkavé redšie stolice, nauzea a vomitus. V krvnom obraze je pri bakteriálnej infekcii typická leukocytóza, vysoká hladina CRP, ASLO, výnimkou nie sú ani mierne zvýšené hladiny hepatálnych enzýmov.

Obrázok 2 Akútna tonsilitída. Autor: Zs. Bella, 2012



Obrázok 3 Lakunárna tonsilitída. Autor: Zs. Bella, 2012



Obrázok 4 Povlaková tonsilitída. Autor: Zs. Bella, 2012



Komplikácie. Dôležitá je včasná diagnostika a terapeutický zásah ako prevencia vzniku para-, peri- alebo retro-tonzilárneho abscesu. Nedôsledná diagnostika alebo liečba môže vyústiť do reumatickej horúčky, ktorá sa objavuje 4 – 6 týždňov po prekonaní infekcie. Komplikáciou sa môže stať aj endo-, myo- alebo perikarditída, akútna pyelonefritída, otitída alebo osteomyelitída.

Diferenciálna diagnostika. Vylúčiť infekčnú mononukleózu a diftériu. Treba si všimnúť aj aspexiu identifikovateľné vredy na tonzilách (Plaut-Vincentova angína), prípadne infikované tumory (karcinóm tonzily). Pri asymetrickej povlakovej akútnej tonsilitide je potrebné myslieť aj na oroglandulárnu formu tularémie a herpetickú infekciu.

Terapia. Liekom voľby je penicilín, ktorý má byť podávaný 10 dní v obvyklom dávkovaní, vhodné sú antipyretiká, dôležitý je dostatok tekutín a neдрáždivá mäkká strava. Pri jasnom klinickom obraze je možné antibiotiká nasadiť empiricky pre riziko z premeškania, po 3 – 4 dňoch treba skontrolovať lokálny nález a celkový zdravotný stav pacienta. Vhodné je aj cmúľanie pastiliek s antiseptickým a analgetickým účinkom. Po ukončení liečby je vhodné vykonať kultivačné vyšetrenie tampónu z tonzíl kvôli nosičstvu a kontrolné vyšetrenie krvného obrazu s diferenciálnym rozpočtom, skontrolovať hodnoty CRP a ASLO.

Chronický zápal mandlí (tonsillitis chronica)

Etiológia. Vyvolávateľmi sú baktérie (streptokoky, stafylokoky), zriedkavo huby.

Klinický obraz a diagnostika. Často prehliadané a nesprávne či neskoré diagnostikované ochorenie. Pacienti sú afébrilní, občas majú intermitentné subfebrilita. Lekári vyhľadávajú pre celkový diskomfort, ktorý nevedia presne opísať, rýchlu unaviteľnosť, podráždenosť, undulujúce myalgie či artralgie. Často sa sťažujú na zápach z úst. Lokálny nález pri aspexií môže byť veľmi rozdielny – hypertrofované livídne tonzily s jedným-dvomi čapmi alebo bez nich, asymetria tonzíl alebo drobné zbrázdnené fixované tonzily. Pri zatlačení ústnou lopatkou z nich neraz vyteká zápachajúci sekret. Palpačne je možné zistiť zväčšenie submandibulárnych lymfatických uzlín, tento príznak nemusí byť prítomný vždy. Nevyhnutným je kul-

tivačné vyšetrenie tampónu z tonzíl, ak treba, aj opakovane. Prínosné je vyšetrenie krvného obrazu s diferenciálnym rozpočtom, ASLO, CRP, pri artralgiách aj reumatoidného faktoru (RF).

Diferenciálna diagnostika. Pri artralgiách a myalgiách vylúčenie iného systémového zápalového ochorenia (napr. reumatoidná artritída). Pri asymetrii tonzíl treba vylúčiť absces, ale aj leukémiu a karcinóm tonzily.

Terapia. Podrobná a systematická diferenciálna diagnostika je základom správnej liečby. Pokiaľ je pôvodcom infekčný agens, rešpektuje sa výsledok kultivačného vyšetrenia tampónu z tonzíl. Po kompletnom preliečení a negatívnom výsledku kontrolného kultivačného vyšetrenia je plne indikovaná tonzilektómia. Pokiaľ je chronická tonzilitída sprievodným príznakom iného ochorenia, zásadne sa treba venovať jeho diagnostike a cielej liečbe.

Paratonzilárny, retrotonzilárny a peritonzilárny absces (abscessus paratonsillaris, abscessus retrotonsillaris, abscessus peritonsillaris)

Etiológia. Je to akútny ohraničený zápal lokalizovaný para-, retro- alebo peritonzilárne. Jeho pôvodcami sú najčastejšie β -hemolytické streptokoky, ale neraz aj anaeróbne mikroorganizmy. U detí je zriedkavý, častejší je vyskyt u mladých dospelých.

Klinický obraz a diagnostika. Ochorenie typicky sprevádza trizmus neraz s vynútenou polohou hlavy k postihnutej strane, dysfágia, odynofágia a febrilita. Tonzila na postihnutej strane je spolu s uvulou vytlačená do jednej strany, podnebie je livídne a edematózne (obrázok 5).

Diferenciálna diagnostika. Je potrebné vylúčiť sekundárne infikovaný karcinóm tonzily a faryngu.

Terapia. Vzhľadom na najčastejšieho vyvolávateľa je namieste bezodkladné empirické podávanie penicilínu, v prípade potreby otorinolaryngológ vykoná incíziu abscesu a drenáž. Po ukončení liečby sa odporúča vykonať kultivačné vyšetrenie steru z tonzíl. Paratonzilárne abscesy často recidivujú, preto je u pacienta po úprave stavu indikovaná tonzilektómia.

Obrázok 5 Paratonzilárny absces, Autor: Zs. Bella, 2012



Aftózna stomatitída (stomatitis aphthosa)

Etiológia. Vyvolávateľom je vírus herpes simplex typu 1 a 2, šíri sa kvapôčkami slín. Postihuje deti aj dospelých, zdrojom nákazy je chorý človek.

Klinický obraz a diagnostika. Na začiatku ochorenia sú typické febrility, myalgie a postupný výsev pluzgierikov v celej ústnej dutine. Sliznica úst a ďasná sú edematózne, livídne, pluzgieriky sú izolované, alebo postupne splývajú. Krátko po vzniku praskajú a vytvárajú sa drobné ulkusy. Obnažia sa tak voľné zakončenia senzorických nervov, čo spôsobuje výraznú bolesť. Pacient má problémy s prijímaním potravy aj tekutín. Epitel sliznice sa postupne zregeneruje do 7 – 10 dní.

Terapia. Je symptomatická a v prvých dňoch je z epidemiologického hľadiska dôležitá izolácia pacienta. Potravu je mu vhodné mixovať a ponúkať tekutiny, pretože sa ich príjmu bráni. Prínosom je cmúľanie pastiliek s analgetickým, antiseptickým účinkom a lokálnym antimikrobiálnym pôsobením, ktoré pacientom prinášajú úľavu, zmierňujú bolesti a znižujú riziko bakteriálnej superinfekcie. Pri komplikovaných ťažkých formách sa osvedčilo podávanie antivirotik.

Záver

Prehľadový článok sa venoval najčastejším infekciám horných dýchacích ciest v praxi všeobecného lekára so zreteľom na rýchly a racionálny postup pri ich riešení. Lekári primárneho kontaktu však musia často riešiť aj klinické stavy a s nimi súvisiace infekcie, ktoré sa v tejto lokalizácii nevyskytujú často, prípadne sú prejavom iných ochorení, alebo k sekundárnej infekcii došlo pri už prebiehajúcej inej chorobe. Príkladom sú pohlavne prenosné ochorenia (syfilis, kvapavka), prejavy onkologických ochorení (leukémia), infekcie u imunodeficitných pacientov (onkologickí pacienti po chemoterapii), infekcie tumorov v horných dýchacích cestách (karcinóm hltana, hrtana, tonzily). Aj preto všeobecný lekár pri diagnostike a terapii infekcií horných dýchacích ciest musí byť precízny a ostražitý.

Literatúra: u autorov

Racionálna antibiotická terapia respiračných infekcií

Prof. MUDr. Anna Líšková, PhD.

Ústav klinickej mikrobiológie, Fakultná nemocnica Nitra

Abstrakt: *Vírusové ochorenia patria k najčastejším ochoreniam horných dýchacích ciest v zimných mesiacoch. Pneumokoky sú významnými pôvodcami bakteriálnych infekcií u ľudí a zároveň patria k patogénom so stúpajúcou rezistenciou na makrolidové antibiotiká. Pri hemofiloch sa zmenila interpretácia výsledkov testovania citlivosti na antibiotiká podľa nových noriem EUCAST.*

Kľúčové slová: *rezistencia na antibiotiká, normy EUCAST, interpretácia výsledkov testovania citlivosti*

Summary: *Viral diseases are among the most common respiratory diseases in winter months. Pneumococci are important pathogens of bacterial infections in humans and they also belong to the pathogens with increasing resistance to macrolide antibiotics. In the case of Haemophilus influenzae the interpretation of the results of antimicrobial susceptibility testing changes in the view of the new EUCAST standards.*

Keywords: *antibiotic resistance, EUCAST standard, interpretation of the results of susceptibility testing*

V posledných rokoch v Slovenskej republike stúpa ambulantná spotreba antibiotík. Mení sa aj rezistencia patogénnych mikroorganizmov na rôzne skupiny používaných antibiotík. Pyogénne streptokoky a pneumokoky sú významnými pôvodcami bakteriálnych infekcií u ľudí, zároveň aj patogénmi s rastúcou rezistenciou na makrolidové antibiotiká. Pre ich správne predpisovanie je rozhodujúca vhodná indikácia, edukácia lekárov a laickej verejnosti.

Ako etiologický faktor respiračných infekcií sa uplatňujú predovšetkým respiračné vírusy, bakteriálne infekcie bývajú pôvodcami približne v 10 %. Terapia akútnych respiračných infekcií je symptomatická. Lepšia dostupnosť virologických vyšetrení a rýchle stanovenie niektorých antigénov vírusov z výterov z nosohltanu (RSV, adenovírusy, vírusy chrípky A, B) pomáhajú objasňovať diagnostiku respiračných infekcií. Imunochromatografické testy sú dostupné vo všetkých laboratóriách rutínnej mikrobiologickej diagnostiky. Majú vysokú senzitivitu a špecifitu. Ich vyšetrenie trvá približne 30 minút.

Akútna rinitída je typickým prejavom bežného prechladnutia. Patrí k najčastejším typom akútneho zápalu horných dýchacích ciest. Rinitídu spôsobujú najčastejšie rhinovírusy, adenovírusy, koronavírusy, vírus parainfluenzy, RS vírusy a ďalšie. Odhaduje sa, že dospelí ochorejú na akútnu vírusovú rinitídu (rinosínusitídu) 2- až 5-krát ročne. Vírus infekčnej mononukleózy (Ebstein-Barrovej vírus) a vzácnejšie aj cytomegalovírus môžu vyvolať vírusovú angínu. Pri ochorení sú zmeny v krvnom obraze s atypickými lymfocytmi, prípadne s toxickými granulami, z množením mononukleárných foriem. Každoročne epidemicky v zimných mesiacoch sa vyskytujú infekcie spôsobené vírusom chrípky. Pri ľahšom priebehu postačí symptomatická terapia. Antibiotiká sú indikované u chronicky chorých pacientov s rizi-

kom bakteriálnych komplikácií.

Najvýznamnejším bakteriálnym patogénom v komunite získaných respiračných infekcií stále zostáva Streptococcus pneumoniae. Je príčinou bežných komunitných infekcií, ale tiež závažných život ohrozujúcich ochorení. Prevalencia rezistencie na rôzne skupiny antibiotík má v európskych krajinách pomerne veľké geografické rozdiely. Prejavenie sa tohto nepriaznivého trendu je u nás otázkou času a vzhľadom k významnému zintenzívneniu cestovného ruchu v posledných rokoch sa aj u nás môže stať problémom. Cefalosporín 3. generácie cefotaxim nevykazuje rezistenciu. Počet kmeňov intermediárne citlivých na cefotaxim je zanedbateľný (0,3 %).

V Slovenskej republike je priaznivá situácia v nízkej prevalencii rezistencie kmeňov Streptococcus pneumoniae na penicilín. V priebehu 13 rokov sledovania rezistencie kmeňov Streptococcus pneumoniae táto klesla pri kmeňoch izolovaných z respiračných materiálov. Rezistencia na penicilín (MIC \geq 2 mg/l) pri pneumokokových infekciách získaných v komunite za obdobie posledných piatich rokov je v rozmedzí 1 – 9 %. Percento intermediárne citlivých kmeňov (MIC 0,125 – 1 mg/l) je v intervale 11 – 12 %. Infekcie spôsobené kmeňmi s nízkym stupňom rezistencie na penicilín – s intermediárnou citlivosťou – môžu byť úspešne liečené vyššími dávkami penicilínu alebo amoxicilínu v ambulantnej praxi. Pre výhodnejšie farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti sa viac odporúča amoxicilín. Terapeutickým problémom môžu byť pneumokoky s vysokou rezistenciou na penicilín a makrolidy. Pri rezistentných kmeňoch prichádza do úvahy liečba cefalosporínmi 3. generácie a respiračnými fluorochinolónmi. Orálne cefalosporíny 3. generácie je však nutné podávať v ambulantnej praxi uvažlivo. Rezistencia na makrolidové antibiotiká sa pri pneumokokoch stáva posledných 5 rokov problémom,

v porovnaní s rokom 2000 sa zvýšila trojnásobne. Percento rezistencie na testovaný erytromycín (zastupuje skupinu makrolidov a azalidov) bolo v 1. polroku 2014 vyššie ako 30 %. Fluorochinolóny 4. generácie (levofloxacín, moxifloxacín) sa v poslednej dobe výraznejšie uplatňujú v terapii respiračných infekcií, stredne ťažkých a ťažkých komunitných pneumónií. Podľa platného konsenzu Európskej respirologickej spoločnosti (ERS) a Európskej spoločnosti klinickej mikrobiológie a infekčných chorôb (ESCMID) sa majú používať v ambulantnej praxi len v odôvodnených prípadoch.^{1,2} Z mikrobiologického hľadiska majú ideálne spektrum účinnosti proti najčastejším respiračným patogénom, aj atypickým (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Sú tiež účinné proti pneumokokom rezistentným na penicilín a makrolidy.

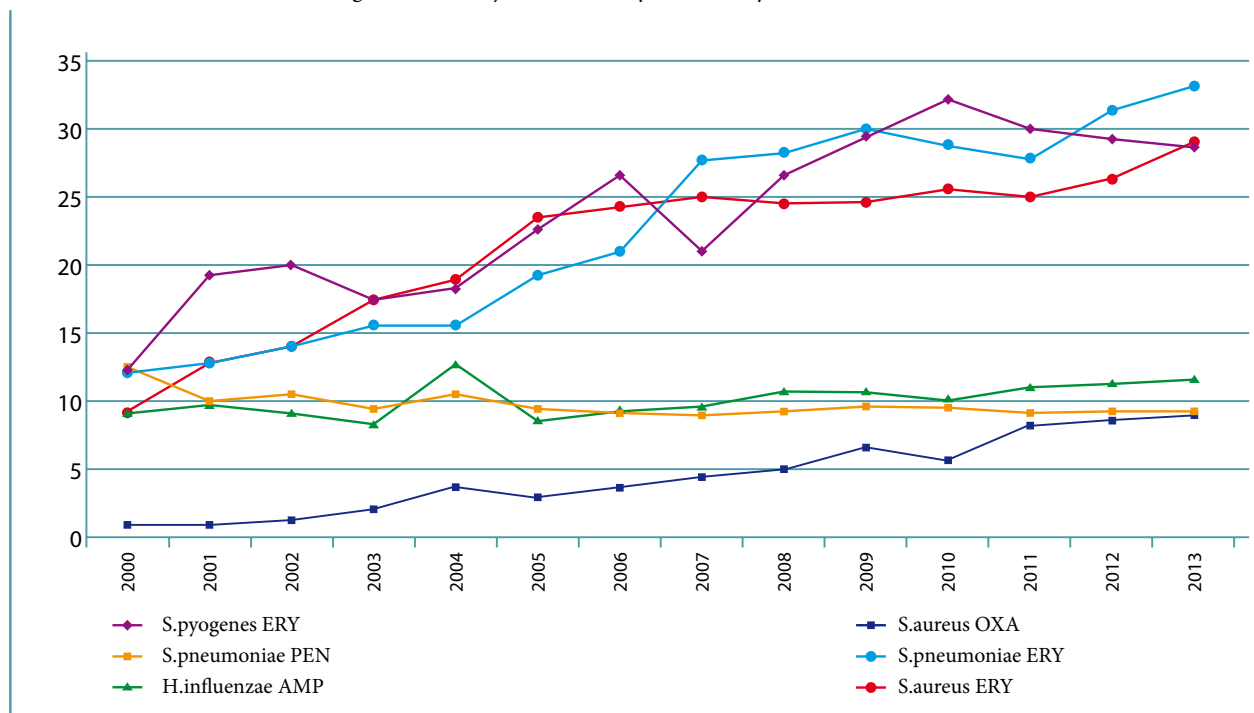
Streptococcus pyogenes je hlavným pôvodcom bakteriálnej tonzilofaryngitídy. Vnímavosť jedinca k angínam sa mení vekom. Ochorenie je vzácne u celkom malých detí. Od predškolského veku po mladšie vekové skupiny dospelých je vnímavosť vysoká, znižuje sa po 40. roku ži-

Testovaný erytromycín zastupuje celú skupinu makrolidov a azalidov (azitromycín, klaritromycín, roxitromycín, spiramycín). Prežívanie streptokokov po penicilínovej liečbe je možné z viacerých dôvodov: nedostatočná dávka a/alebo nedostatočná doba podávania antibiotika, lokálne faktory v postihnutom tkanive, prežívanie streptokokov v tkanive alebo v kryptách mandlí, perzistencia nepatrného počtu bakteriálnych buniek v kludovom štádiu delenia. Pokiaľ dôjde k recidíve ochorenia s dokázanou prítomnosťou streptokokov, alebo ak je ich potrebné eradikovať, odporúča sa opakované podávanie penicilínu.

Opúzdrené typy *Haemophilus influenzae* sú príčinou akútnej epiglottitídy u detí mladších ako 6 rokov (65 %), neopúzdrené kmene zase spôsobujú infekcie dýchacích ciest vrátane akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy (13 %). Vznik rezistencie na aminopenicilín súvisí s tvorbou beta-laktamáz schopných štiepiť ampilicín a cefalosporíny prvej generácie, vo väčšine prípadov je výsledkom produkcie beta-laktamáz (TEM 1, ROB 1). Cefalosporíny 1. generácie sú pri liečbe infekcií spôsobených *Haemophilus influenzae* neúčinné. Perorálne cefalosporíny 2.

Graf 1 Projekt MIKROMED. Trendy vývoja rezistencie v Slovenskej republike v rokoch 2000 – 2013

A. Líšková, L. Glosová, E. Csolleyová, J. Hanzen, I. Fandáková, H. Knotková,
L. Mačeková, L. Perďochová, A. Purgelová, E. Sinajová, Z. Szovenyiová, N. Šalyová



vota aj vzhľadom na nízku expozíciu týchto osôb streptokokovým nákazám. U detí 5- až 9-ročných a mladých jedincov v školských kolektívach môže nosičstvo dosahovať 20 – 30 %. *Streptococcus pyogenes* je stále výborne citlivý na penicilín, ktorý je terapeuticky indikovaný. U pacientov alergických na penicilín sú alternatívne makrolidové antibiotiká a/alebo klindamycín. Nárast rezistencie na erytromycín a klindamycín sa u nás pozoruje od roku 2001. Priemerná rezistencia kmeňov *Streptococcus pyogenes* na erytromycín kolíše na Slovensku počas sledovaného obdobia v intervale 19 – 32 % rezistencie.

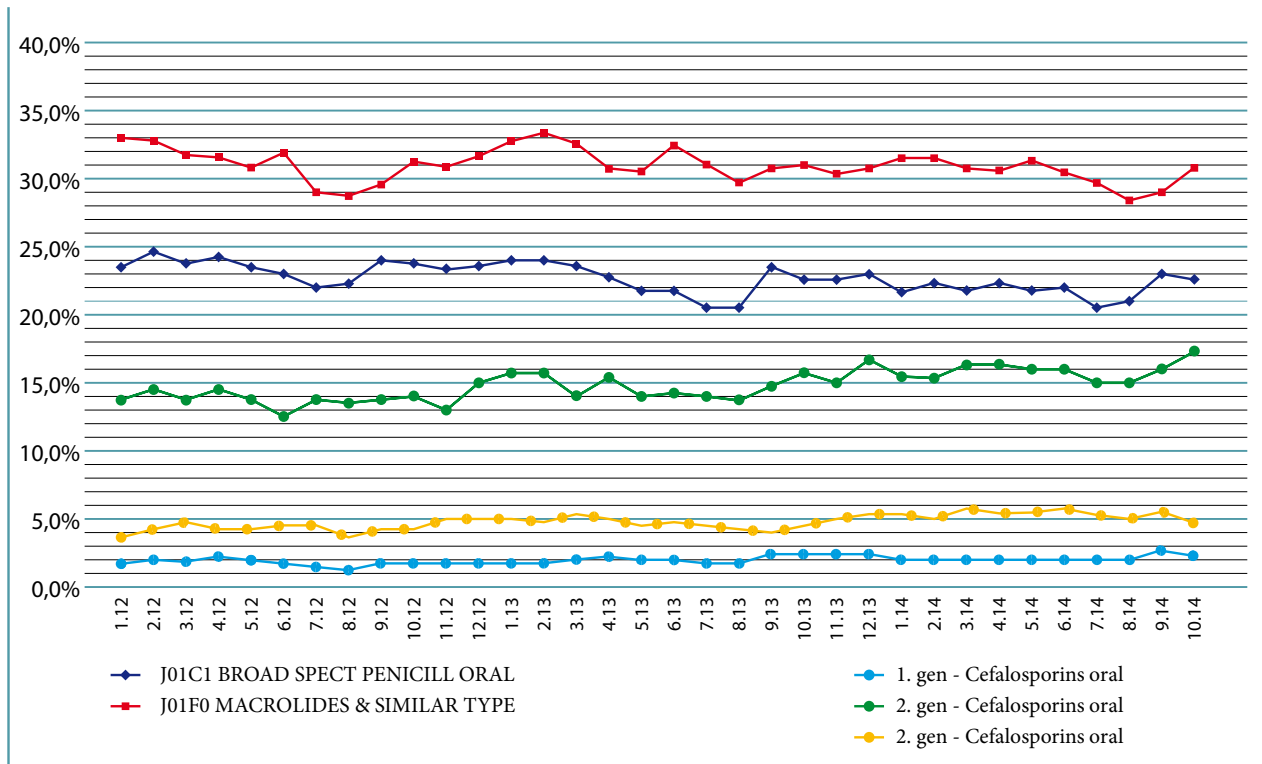
generácie (cefuroxim) sú podľa noriem Európskej komisie pre testovanie citlivosti na antibiotiká (EUCAST) na liečbu neefektívne, dosahujú len intermediárnu citlivosť.⁽³⁾ Rezistencia na potencované aminopenicilíny, cefalosporíny 3. generácie a fluorochinolónové antibiotiká je minimálna. Cefalosporíny 3. generácie majú vysokú stabilitu voči beta-laktamázam gram-negatívnych baktérií. Posledné výsledky z projektu MIKROMED ukázali, že na ampilicín bolo v roku 2013 rezistentných v priemere 12 % kmeňov (graf 1). Na chránené aminopenicilíny (ampicilín/sulbaktam a amoxicilín/klavulanát) je priemerná rezistencia 2 %.

Infekcie baktériou *Moraxella catarrhalis* spôsobujú otitidy a sínusitidy v detskom veku. U dospelých býva *Moraxella catarrhalis* izolovaná od chorých s akútnou exacerbáciou chronickej bronchitídy. Kmene tejto baktérie produkujú vo viac ako 90 % beta-laktamázu, ktorá hydrolyzuje molekulu penicilínových antibiotík. Z toho dôvodu liečba nechráneným antibiotikom zlyhá. Cefalosporíny 1. generácie sú neúčinné. Perorálne cefalospo-

ľudia, osoby so sprievodnými ochoreniami (kardiovaskulárne choroby, diabetes mellitus, chronické pľúcne ochorenia, pacienti s imunosupresívnou liečbou, onkologickí pacienti a i.) postupujeme individuálne.

Zásady racionálneho používania antibiotík musia vždy vychádzať z predpokladu, že antibiotiká sú kauzálne lieky a ich nadužívaním veľmi často vzniká rezistencia, čo má negatívny dosah na celú populáciu (graf 2).

Graf 2 Podiel preskripcie jednotlivých skupín antibiotík (ATB) per os (p.o.)



ríny 2. generácie (cefuroxim) sú podľa najnovších noriem EUCAST na liečbu nevhodné, dosahujú len intermediárnu citlivosť.^{3,4} Rezistencia na potencované aminopenicilíny, cefalosporíny 3. generácie a fluorochinolónové antibiotiká je veľmi nízka (0,1 %).

Pri kmeňoch *Staphylococcus aureus* získaných z komunitných respiračných infekcií je výskyt meticilínovej rezistencie (kmene MRSA) v poslednom období 7 %. Makrolidová rezistencia stafylokokov sa dostala podobne ako pri streptokokoch na úroveň 30 %. V poslednej dekáde sa venuje pozornosť kmeňom, ktoré produkujú Panton-Valentinov leukocidín (PVL). PVL je cytotoxín, ktorý vytvára póry v neutrofiloch a makrofágoch, čo vedie k lýze leukocytov a k neschopnosti organizmu účinne sa brániť proti stafylokokovej infekcii fagocytózou. Tieto kmene sa uplatňujú skôr pri infekciách kože. Podľa zahraničných zdrojov sa produkcia PVL významnou mierou podieľa na mortalite pacientov so stafylokokovou pneumóniou.

Antibiotická liečba by mala byť podávaná pri prítomnosti elevovaných zápalových markerov. Zbytočné podávanie antibiotík zvyšuje riziko selekcie rezistentných kmeňov a vedie k celému radu nežiaducich účinkov.

U imunodeficientných pacientov, kam patria starší

Skupina makrolidov a azalidov pri masívnom používaní vytvorila rezistenciu, ktorá dosiahla hranicu 30 % a viac. V záujme zachovania ich účinnosti je nevyhnutné dodržiavanie ich špecifických terapeutických indikácií.

Literatúra:

1. TORRES, A. et al. 2014. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014 (Epub ahead of print).
2. WOODHEAD, M. et al. 2011. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011, 17(Suppl. 6), p. 1-24.
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Versions 1.3 and 2.0.* [cit. 2014-12-07]. Dostupné na internete: http://www.eucast.org/antimicrobial_susceptibility_testing/previous_versions_of_tables/
4. MARCHESE, A. et al. 2012. Does the adoption of EUCAST susceptibility breakpoints affect the selection of antimicrobials to treat acute community acquired respiratory tract infections? *BMC Infectious Diseases*. 2012, 12: 181.

Ak sa všeobecní lekári delia o svoje skúsenosti s kolegami...

...môžu tak urobiť aj prostredníctvom brožúry, ktorej obsah tvorí 13 kazuistík zo všeobecného lekárstva. Presne taká je najnovšia publikácia z produkcie nakladateľstva RAABE určená pre všeobecných lekárov pre dospelých. Pod názvom Kazuistiky zo všeobecného lekárstva sa brožúra aktuálne dostáva do predaja.

Obsahovým zameraním je publikácia bezkonkurenčná hlavne preto, že priamo pre všeobecných lekárov titul tohto druhu na trhu chýbal. „Kazuistiky sa stávajú čoraz vyhľadávanejším zdrojom poznatkov a tešia sa veľkej obľube odbornej verejnosti. Publikácia obsahuje množstvo zaujímavých prípadov, ktoré predstavujú veľký prínos pre klinickú prax. Obsah najnovšej brožúry vychádza zo skúseností všeobecných lekárov a ich každodenného kontaktu s pacientmi. Na konkrétnych príkladoch tak pútavo a bez zbytočnej teórie dokazujú, že všeobecný lekár musí byť pripravený na riešenie širokého spektra situácií. Aj tých nepredvídateľných,“ predstavuje nový titul Monika Oravská, riaditeľka nakladateľstva RAABE.

Kazuistiky zo všeobecného lekárstva obsahujú mnohé praktické odporúčania a postupy. Sú preto hodnotným zdrojom odborných informácií, ktoré sú pre lekára poučné aj inšpirujúce, pretože vychádzajú zo skúseností kolegov. Jednotlivé kazuistiky poukazujú napríklad na prekvapivé nálezy pri riešení bežného problému, na to, ako sa pôvodne jednoznačná diagnóza môže zmeniť, upozorňujú, ako môže zlyhať systém zdravotnej starostlivosti, prinášajú mnohé diagnostické rébusy aj návody, ako reagovať v nepredvídateľných situáciách.

„Prezentované kazuistiky neboli doteraz nikdy zverejnené, preto veríme, že budú podnetné pre všetkých. Sú písané zaujímavou a veľmi napínavým priebehom. Vo forme brožúry ich všeobecní lekári budú mať vždy po ruke a môžu sa k nim kedykoľvek vrátiť,“ uzatvára Monika Oravská.

Dodajme, že odbornou koordinátorkou projektu je MUDr. Monika Palušková, PhD., MBA, hlavná odborníčka Ministerstva zdravotníctva SR pre všeobecné



INZ. PK614-004

lekárstvo. Po vydaní brožúry už v spolupráci s rozšíreným autorským tímom všeobecných lekárov pracuje na 250-stranovej publikácii typu lístkovnica, ktorej vydanie pripravuje nakladateľstvo RAABE na február 2015.

Chrípka – stále aktuálna choroba dýchacích ciest

RNDr. Tatiana Kopilcová, MUDr. Juraj Hanzen
HPL, spol. s r. o., Bratislava

Abstrakt: Chrípka je ťažká akútna infekčná choroba respiračného traktu vyskytujúca sa väčšinou v epidémiách. Spôsobujú ju vírusy chrípkového typu A, B a C z čeľade Orthomyxoviridae, ktoré sa rozširujú kvapôčkami. Aj pre všeobecných lekárov sú k dispozícii moderné laboratórne postupy.

Kľúčové slová: chrípka, vírusová infekcia, epidémia

Influenza is a severe acute infectious respiratory tract disease that often creates epidemic. It is caused by influenza viruses of type A, B and C of the family Orthomyxoviridae, which are transmitted by droplets. Modern laboratory procedures are available to general practitioners.

Keywords: influenza, viral infection, epidemic

Chrípka (influenza)

Chrípka je ťažká akútna infekčná choroba respiračného traktu vyskytujúca sa väčšinou v epidémiách. Spôsobujú ju vírusy chrípkového typu A, B a C z čeľade Orthomyxoviridae, ktoré sa rozširujú kvapôčkami. Pre epidémie chrípkového typu je charakteristická vysoká nákazlivosť, explozívne šírenie infekcie a hromadný výskyt horúčkových ochorení vo všetkých vekových kategóriách. Epidémie postihujú veľké územia. Opakujú sa takmer každý rok a trvajú spravidla 5 až 8 týždňov. V miernom pásme sa vyskytujú najmä v zime, v tropických oblastiach celoročne. Najzávažnejšie bývajú pandémie spojené s náhlým výskytom nového subtypu chrípkového typu A. Popísané sú aj menej závažné epidémie spôsobené vírusom chrípkového typu B. Vírusy chrípkového typu C spôsobujú mikroepidémie predovšetkým v detských kolektívach. Chrípka sa často zamieňa s prechladnutím spôsobeným inými respiračnými vírusmi (adenovírusy, RSV, enterovírusy a paramyxovírusy). Najmä u malých detí ju môžu sprevádzať ťažkosti tráviaceho systému, ktoré sa často mylne označujú „črevná chrípka“. Stanovenie diagnózy v akútnom štádiu je možné potvrdiť iba laboratórnym testovaním.¹

Zdrojom infekcie je infikovaný človek, zriedka aj zvieratá, z nich najmä vtáky. *Influenzavírusy A a C* infikujú okrem človeka aj ďalšie živočíšne druhy. *Influenzavírus B* je vírus patogénny iba pre človeka. Do typu A zaraďujeme tiež niektoré zvieracie vírusy – vírus chrípkového prasiat (A-swine), koní (A-equi) a vtáčie chrípkové vírusy (A-avium). Vírus sa šíri kašľaním a kýchaním. Po krátkej inkubácii trvajúcej 18 až 72 hodín sa dostaví zimnica, febrilita, bolesti hlavy, svalov, hrdla a extrémna únava sprevádzaná suchým kašľom. Ak nenastanú komplikácie, klinické prejavy vo väčšine prípadov ustúpia do jedného týždňa. Nasleduje rôzne dlhé obdobie rekonvalescencie a uzdravenie. Vyskytujú sa však aj úmrtia zapríčinené primárnou infekciou chrípkovým vírusom, sú ale zriedkavé. Najčastejšími komplikáciami sú, najmä u starších ľudí, astmatikov, diabetikov, pacientov

s chronickými ochoreniami srdca, tehotných žien a malých detí zápaly priedušiek, pľúc, stredného ucha, prínosových dutín, mozgových obalov a srdcového svalu.² Komplikácie vznikajú najmä ako dôsledok bakteriálnej superinfekcie. Vírusy chrípkového typu sú citlivé na tukové rozpúšťadlá (éter), detergenty, formalín, oxidačné činidlá, UV lúče a sú inaktivované teplotou nad 56 °C. Pomerne dobre však odolávajú účinkom izbovej teploty (18 až 22 °C) v sekrétoch (zaschnutých kvapôčkach). V chladničke pri teplote +4 °C stráca vírus infekčnosť po niekoľkých mesiacoch. Pri teplote -70 °C vírusy vydržia bez straty infekčnosti mnoho rokov.

Influenzavírus izolovali v roku 1933 Smith, Andrewes a Laidlaw. Je to RNA vírus obalený lipidovou membránou pochádzajúcou z hostiteľskej bunky. Ribonukleoproteín rozhoduje o klasifikácii na jednotlivé typy a indukuje bunkovú imunitnú odpoveď. Membránové proteíny M1 a M2 sú druhovo špecifické a relatívne nemenné. Pre patogenitu vírusu sú dôležité dva hlavné povrchové antigény: *neuraminidáza* (9 subtypov) a *hemaglutinín* (16 subtypov). Vírus sa viaže prostredníctvom hemaglutinínu na bunkové receptory a infikuje bunku. Neuraminidáza znižuje viskozitu ochranného hlienu v dýchacích cestách, čím umožňuje viriónom prístup k receptorom vnímavých buniek. Replikácia vírusu vedie k rozvoju zápalového infiltrátu, opuchu a deštrukcii sliznice, ktorá je tak vnímavějšía k bakteriálnej superinfekcii. Mutácie neuraminidázy alebo hemaglutinínu vedú v období medzi vznikom nových pandemických subtypov k menšej antigénnej zmene nazývanej *antigénny posun (drift)*.³ Driftové zmeny vírusov chrípkového typu umožňujú reinfekciu osôb, ktoré už nákazu daným subtypom prekonali. Ak sa zmení štruktúra glykoproteínu jedného alebo oboch povrchových antigénov (hlavne pri vírusoch typu A), nastáva *veľký antigénny zlom (shift)*. Nový subtyp nahradí existujúce kmene a stane sa celosvetovo dominantným. K veľkému antigénnemu zlomu dochádza každých 10 až 25 rokov v dôsledku rekombinácie ľudských chríp-

kových vírusov so zvieracími, ak dva rôzne typy vírusov chrípky infikujú jednu bunku.

Výskyt a prenos ochorenia

Žiadna z historicky zaznamenaných pandémieí chrípky nemala také katastrofálne dôsledky ako „španielska chrípka“, ktorej v rokoch 1918 – 1920 podľahlo na celom svete 20 až 40 miliónov ľudí. Pôvodcom ochorenia bol pravdepodobne prasací kmeň A(Hsw1N1). V rokoch 1957 až 1958 vypukla „ázijská chrípka“ A(H2N2), v rokoch 1968 až 1969 „hongkonská chrípka“ A(H3N2) a v rokoch 1977 až 1978 „ruská chrípka“ A(H1N1).⁴ Tieto tri pandémie si spoločne vyžiadali 1 až 2 milióny ľudských obetí. Odhaduje sa, že každoročne sa na svete vírusom chrípky infikuje (nemusí ísť o pandemický kmeň) okolo 1,5 miliardy ľudí. Z nich 400 miliónov ochorie, 4 milióny musia byť hospitalizované a na následky komplikácií zomrie okolo 320 tisíc ľudí ročne.

Prenos vírusu chrípky zo zvierat na ľudí

Všetky dosiaľ známe typy chrípkových hemaglutinínov a neuraminidáz boli nájdené aj u divo žijúcich vtákov, ktoré sú prirodzeným rezervoárom vírusu chrípky a pravdepodobne sú zdrojom infekcie aj pre ďalšie druhy zvierat. Infekcie sú pri vtákoch väčšinou bezpríznakové alebo mierne. Intenzita symptómov závisí od kmeňa vírusu. Napríklad niektoré kmene H5 alebo H7 sa môžu rýchlo rozšíriť a spôsobiť ťažké ochorenia a úmrtia divo žijúcich vtákov aj domácej hydiny (kurčatá, morky). Prasatá sa okrem prasacích vírusov môžu súčasne infikovať ľudskými aj vtáčimi chrípkovými vírusmi, pričom môže dôjsť k rekombinácii ich génov a k vzniku nového typu chrípkového vírusu. Ľudský organizmus nemá protilátkovú ochranu proti novým typom vtáčieho hemaglutinínu alebo neuraminidázy, preto sa vírus v populácii rýchlo šíri a hrozí vznik novej chrípkovej pandémie. Tradičný spôsob spoločného chovu ošipaných a hydiny v juhovýchodnej Ázii je aj v súčasnosti predpokladom vzniku nového pandemického kmeňa vírusu. V roku 2009 cirkuloval najskôr v USA, vzápätí v Mexiku a Kanade nový kmeň vírusu chrípky A(H1N1) a jeho explozívne šírenie vyvolalo obavy z hrozby novej chrípkovej pandémie. Jej pôvodný názov bol „*prasacia chrípka*“, hoci neboli popísané prípady ochorenia po kontakte s prasatami alebo inými druhmi zvierat. Preto bol premenovaný na „novú chrípku“. Šíri sa z človeka na človeka, klinické prejavy sú podobné ako pri bežnej sezónnej chrípke. Laboratórnym testovaním sa však preukázalo, že tento vírus sa nikdy predtým v ľudskej populácii nevyskytoval a ľudia nemajú voči nemu takmer žiadnu imunitu. Ide o nový vírus, ktorý má dva gény z chrípkových vírusov, ktoré bežne cirkulujú v prasatách Európy a Ázie spolu s vtáčimi a ľudskými gémi. Vedci ho pomenovali „štvoernásobný reasortant“. Od roku 1997 cirkulujú v krajinách Ázie veľmi obávané kmene *vtáčej chrípky* A(H5N1), A(H7N9), A(H9N2) a A(H10N8). Sú veľmi agresívne, ale zo zvierat na človeka sa prenášajú iba sporadicky. Zatiaľ *nebol popísaný prenos z človeka na človeka*. Sú však opodstatnené obavy, že sa môžu zmeniť na nový pandemický kmeň vírusu buď rekombináciou s ľudským chrípkovým vírusom, alebo sa

dokážu priamo adaptovať na ľudského hostiteľa, čím by sa stali príčinou rozsiahlej pandémie s veľmi vážnymi následkami.

Diagnostika

Stanoviť diagnózu chrípky na základe klinických prejavov ochorenia nie je jednoduché, pretože jej symptómy sú v porovnaní s inými akútnymi respiračnými infekciami veľmi podobné. Včasná laboratórna analýza a presná diagnóza je podmienkou včasných protiepidemických opatrení. Zároveň je nevyhnutné izolovať vírusy aktuálne kolujúce v populácii, ktorých vzorky sú zasielané do londýnskeho Referenčného a výskumného centra pre chrípku spolupracujúceho s WHO alebo do Centra pre surveillance, epidemiológiu a manažment chrípky spolupracujúceho s WHO v Atlante (USA). Následne je výrobcom vakcín odporúčané ich aktualizované kmeňové a subtypové zloženie pre každú sezónu. Na kultiváciu vírusu chrípky sa odoberajú *výtery alebo výplachy z nosohltana* a z *nosa* do vhodnej odberovej tekutiny. Vzorky sa očkujú do kuracích zárodokov alebo na bunkové kultúry. Kultivácia vírusu je časovo náročná. Je to však jediná možnosť, ako získať živé vírusy na prípravu vakcín. Priama identifikácia vírusov chrípky sa vykonáva aj testmi enzýmovej imunoanalýzy, imunochromatograficky a imunofluorescenčne.⁵

V ostatnom období sa deteguje vírusová RNA v klinických vzorkách metódou reverznej transkripcie v polymeázovej reťazovej reakcii (RT-PCR). Nepriama (sérológická) diagnostika chrípkových ochorení sa dnes využíva menej často. Opiera sa o zistenie významného vzostupu hladiny špecifických protilátok v párových sérach odobraných s odstupom 2 až 3 týždne (z akútneho a rekonvalescentného obdobia).

Pre podmienky *ambulancií primárneho kontaktu* ponúkajú laboratória klinickej mikrobiológie analýzu *výteru z nosa alebo nosohltana na dôkaz prítomnosti antigénov vírusov chrípky A aj B*. Lekár získa spravidla v deň odberu vzorky informáciu o tom, či je jeho pacient chorý na chrípku. Laboratórium informuje lekára o pozitívnom výsledku testu nielen zaslaním vytlačeného a elektronického výsledku, ale aj telefonicky. V prípade pozitívneho výsledku všeobecný lekár kontaktuje príslušný Regionálny úrad verejného zdravotníctva, ktorý pre potreby Národného referenčného centra pre chrípku zabezpečí odber vzoriek na špecializované analýzy zamerané na získanie živého vírusu.

Prevenia a očkovanie

Prevenia sa sústreďuje predovšetkým na protiepidemické opatrenia. Profylaxiou je ochranné očkovanie. V súvislosti s antigénnymi zmenami chrípkových vírusov je nevyhnutné každoročne meniť zloženie vakcín. Súčasná vakcína sú trivalentné, zložené z dvoch subtypov chrípky A a z jedného subtypu chrípky B. Vakcinácia sa má vykonávať pred začiatkom chrípkovej sezóny. Podarí sa ňou ochrániť 70 až 90 % *očkovaných ľudí pred vznikom ochorenia alebo dosiahnuť jeho miernejší priebeh bez závažných komplikácií*. Nechráni však pred ochorením spôsobeným inými respiračnými vírusmi (prechladnutie).

Zloženie vakcín pre sezónu 2014/2015 podľa odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO):⁶

A/California/7/2009(H1N1)pdm09-like vírus,
A/Texas/50/2012(H3N2)-like vírus,
B/Massachusetts/2/2012-like vírus.

Terapia

Najdôležitejší je niekoľkodňový pokoj na lôžku, dostatočný príjem tekutín a *symptomatická liečba* zvýšenej teploty, prípadne kašľa. Deťom sa nepodávajú salicyláty pre riziko vzniku Reyovho syndrómu. Antibiotiká sú účinné len v prípade bakteriálnych superinfekcií. Pri predpisovaní antibiotík je nevyhnutné pred ich podaním odobrať vzorky na kultivačné analýzy a zaslať ich do laboratória kvôli vysokému výskytu rezistentných baktérií. Starším antivírusovo pôsobiacim prípravkom je *amantadín*. Pri preventívnom podaní chráni pred infekciou. Po nástupe klinických príznakov zmiernuje priebeh ochorenia a obmedzuje vylučovanie vírusov. Má však nepriaznivé účinky na nervový systém. Chemicky príbuzný *rimantadín* vyvoláva aj gastrointestinálne ťažkosti. Na liečbu vážnych stavov vyvolaných vírusmi chrípky B možno použiť *ribavirín*, *zanamivir* a *oseltamivir*. Sú to látky blokujúce enzým vírusu, ktorý je potrebný na uvoľnenie nových vírusových častíc z infikovaných buniek. Terapia však musí začať do 48 hodín po objavení prvých príznakov. Osetamivir môže byť tiež použitý profylakticky.

Záver

Udalosti z posledných rokov potvrdili, že nový devastujúci pandemický kmeň vírusu chrípky sa môže objaviť kedykoľvek. Mali by sme túto hrozbu brať vážne a dodržiavať odporúčania WHO, ktorá neustále monitoruje výskyt nových kmeňov chrípky na celom svete, odporúča zloženie vakcín a navrhuje spôsoby prevencie. Využitie možnosti ponúkanej laboratórnej diagnostiky pomôže v stanovení alebo vylúčení pôvodcu akútneho respiračného ochorenia. Umožní vyvrátiť fámy o ochorení na „chrípku“ aj napriek zaočkovanosti pacienta. Ak to predsa bude chrípka, umožní cieľnú liečbu pacienta.

Literatúra:

1. RAJČÁNI, J. – ČIAMPOR, F. 2006. *Lekárska virológia*. Bratislava: Veda, Vydavateľstvo Slovenskej akadémie vied, 2006. ISBN 80-224-0311-1, s. 506 – 516.
2. BEDNÁŘ, M. et al. 1996. *Lékařská mikrobiologie*. Praha: Marvil, 1996. S. 421 – 427.
3. KLABUSAY, L. – HEINZ, F. 1989. *Základy klinické virológie*. Praha: Avicenum, 1989. S. 132 – 133.
4. KILBOURNE, E. D. 2006. Influenza Pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 12, No. 1, 2006.
5. LANDRY, M. L. 2011. Diagnosis of Influenza. *Current Opinion In Pediatrics*. 23:91-97, 2011.
6. World Health Organisation. 2014. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season*. February 2014. [cit. 2014-11-20]. Dostupné na internete: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201402_recommendation.pdf

Hyperurikémia a dna

MUDr. Iveta Vaverková, MPH

všeobecná lekárka pre dospelých, Bratislava

Abstrakt: Hyperurikémia je biochemickým znakom mnohých metabolických porúch a nezávislým rizikovým faktorom hypertenzie, kardiovaskulárnych ochorení a obličkových ochorení. Je príčinou rozvoja dnavej artritídy, nefropatie a urolitiázy. Vzhľadom na chronický priebeh a trvalé následky týchto ochorení je skorá a účinná liečba hyperurikémie nevyhnutná.

Kľúčové slová: hyperurikémia, dna, dnavý záchvat, chronická dna

Summary: Hyperuricemia is a biochemical feature of many metabolic disorders and independent risk factor for hypertension, cardiovascular diseases and renal diseases. It causes the development of gouty arthritis, nephropathy and urolithiasis. In view of the chronic course of disease and permanent effects it is necessary to treat it early and effectively.

Key words: hyperuricemia, gout, acute flares, chronic gout

V posledných desaťročiach sme svedkami výraznej zmeny životného štýlu najmä vo vyspelých krajinách sveta. Výsledkom je zmena zdravotného stavu obyvateľstva, kedy sa do popredia dostávajú najmä neinfekčné ochorenia. V dôsledku stravy bohatej na živočíšne tuky, zvýšeného príjmu cukru v sladených nápojoch a preferovania



© fotolia.com

skôr sedavého spôsobu života sa zvyšuje prevalencia tzv. civilizovaných ochorení (obezita, hypertenzia, diabetes mellitus). Ďalším rizikovým faktorom je aj zvyšovanie veku obyvateľstva.

Mnohé štúdie publikované od r. 2005 potvrdili súvislosť medzi výskytom hyperurikémie/dny a artériovou hypertenziou, kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou, cievnou mozgovou príhodou, chronickou renálnou insuficienciou, či diabetes mellitus.

Najčastejšie sa s problematikou hyperurikémie alebo dny stretávajú vo svojich ambulanciách všeobecní lekári pre dospelých. Preto sa aj aktualizované odporúčané postupy pre diagnostiku a manažment dny a hyperurikémie Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR) z roku 2011 viac zameriavajú na potreby lekárov primárneho kontaktu. **Kyselina močová (KM)** je u človeka konečným produktom degradácie purínov. V krvi sa vyskytuje vo forme urátu a voľne cirkuluje bez väzby na proteíny. Vylučuje sa obličkami (70 %) a gastrointestinálnym traktom. Dospelý človek vylúči močom cca 0,7 g KM/24 hod. Pri prekročení indexu rozpustnosti KM v sére sa vytvárajú kryštálky monosodiumurátu (monohydrátu), ktoré precipitujú v synoviálnej tekutine a ukladajú sa do chrupaviek, alebo

do mäkkého tkaniva (tzv. tofy). Koncentrácia kyseliny močovej v sére sa mení vekom a je rozdielna u mužov a u žien. (tabuľka 1)

Tabuľka 1 Referenčné populačné hodnoty kyseliny močovej (μmol/l) v priebehu života¹

Novorodenci		< 340
Kojenci		< 220
Batoľatá		< 150
Deti do 15 rokov		< 390
Dospelí	muži	< 180 – 420
	ženy	< 180 – 360

Hypourikémia označuje stav, pri ktorom sérová koncentrácia kyseliny močovej je menej ako 120 μmol/l. Ide o zriedkavý nález, často geneticky podmienený.

Tabuľka 2 Príčiny hypourikémie

1. Znížená syntéza kyseliny močovej:	2. Zvýšené renálne vylučovanie kyseliny močovej:
Závažné hepatálne lézie	Tubulárne poruchy
Xantinúria – v dôsledku poklesu aktivity xantinoxi-dázy/xantindehydrogenázy	Intoxikácia ťažkými kovmi
Medikamentózne príčiny – predávkovanie/zvýšená vnímavosť na alopurinol	Medikamentózne príčiny – salicyláty v dávke > 3 g, urikozuriká
Zriedkavo – nediagnostikované lymfómy	Dedične podmienené poruchy (tubulopatie pri Fanconiho syndróme, Wilsonovej chorobe, cystinúria...)

Hyperurikémia je stav, keď je sérová koncentrácia kyseliny močovej u mužov vyššia ako 420 $\mu\text{mol/l}$ a u žien vyššia ako 360 $\mu\text{mol/l}$. Príčinou býva nadprodukcia kyseliny močovej, alebo, oveľa častejšie, jej znížené vylučovanie obličkami. O nadprodukcii svedčí aj zvýšená exkrécia KM obličkami – norma je do 4,2 mmol/24 hodín pri nízkopurinovej diéte.

3. akútna a chronická urátová nefropatia a urátová nefrolitiáza.

Asymptomatická hyperurikémia

Výsledky výskumov dokázali, že patofyziologické vzťahy hyperurikémie sú veľmi komplexné a existujú dôkazy na jej prepojenie s kardiovaskulárnymi ochoreniami, hyper-

Tabuľka 3 Vybrané najčastejšie ochorenia spojené s hyperurikémiou

Kardiovaskulárne ochorenia	Ochorenia dýchacieho systému	Ochorenia obličiek	Hematologické ochorenia	Endokrinologické ochorenia
Ateroskleróza	Kardiopulmonálne zlyhanie	Glomerulonefritída v štádiu renálnej insuficiencie	Anémia (hemolytická, perniciózna)	Diabetes insipidus
Artérová hypertenzia	Akútne infekcie dýchacích ciest	Akútna a chronická renálna insuficiencia	Polycytémia	Hypo-/hyperparatyroidizmus
Akútny infarkt myokardu	Plúcny absces	Tubulointersticiálna nefritída	Hemoglobínopatie	Myxedém
	Sarkoidóza	Urátová nefrolitiáza	Leukémia, plazmocytóm	
		Pyelonefritída v štádiu renálnej insuficiencie	Trombocytémia	
		Benígna hyperplázia prostaty		
Reumatologické ochorenia	Metabolické ochorenia a choroby pečene	Onkologické ochorenia	Infekčné ochorenia	Otravy
Arthritis urica	Alkoholová ketoacidóza	Metastázy	TBC	- olovo - metylalkohol - čpavok - berýlium - oxid dusnatý
Alkaptonúria	Diabetes mellitus	Liečba onkologického ochorenia	Infekčná mononukleóza	
Psoriáza	Obezita	Chemoterapia, rádioterapia	Akútne infekcie dýchacích ciest	
Reumatoidná artritída	Hypertriglycerolémia			
Systémový lupus erytematodes	Amyloidóza, glykogenózy dehydratácia			

Klinické formy hyperurikémie

Hyperurikémia sa vyskytuje ako samostatné ochorenie, alebo je sprievodným príznakom iných chorôb. Klinicky sa prejavuje viacerými formami, z ktorých najznámejšia je dna, zvyčajne vo forme monoartritídy (najčastejšie palca na nohe – tento príznak sa označuje ako podagra –, menej často tarzálneho, kolenného alebo iného kĺbu) a urátová nefropatia (často renálna kolika – hematúria, bolesť v bedrách, bruchu alebo inguine, nauzea, zvracanie, hnačky, anorexia, letargia, retencia tekutín až opuchy).^{2,3}

Klinické formy:

1. asymptomatická hyperurikémia,
2. dna – dnava artritída a tofy,

tenziou, systémovým zápalom, zníženou vazodilatačnou odpoveďou ciev, proagregačným stavom, endotelovou dysfunkciou a oxidačným stresom.

Hyperurikémia spôsobuje poruchu funkcie endotelu ciev, a tým vaskulárny zápal s následnou preglomerulárnou arteriopatou. Reakciu na hyperurikémiu sú aj tubulointersticiálny zápal a fibróza.⁴ Existuje vzťah k dyslipidémii, hyperurikémia je asociovaná so zvýšením pomeru triglyceridov a HDL-cholesterolu a s prítomnosťou steatózy pečene nezávisle od prítomnosti metabolického syndrómu alebo obezity.⁵ Hoci najtypickejším prejavom hyperurikémie je dna, nemanifestuje sa u všetkých pacientov s hyperurikémiou a aj pacienti s dnou môžu mať asymptomatické obdobie.

Dna sa najčastejšie manifestuje tzv. akútnym dnovým záchvatom. Ide o aseptickú monoartritídu spravidla I. metatarzofalangeálneho kĺbu (I. MTP – podagra), charakterizovanú náhle vzniknutou silnou bolesťou, opuchom kĺbu, erytémom a výraznou citlivosťou na dotyk. Menej často je postihnutý členok, koleno alebo iný kĺb, pacient môže byť schvátaný a mať subfebrilitu. Záchvat pri liečbe ustúpi do 5 – 7 dní, pričom sa môže opakovať – vtedy ide o tzv. dnavú artritídu, ktorá je charakterizovaná ukladaním kryštálov monosodiumurátu (MSU) do chrupavky, jej následnou deštrukciou a prípadnou deformáciou kĺbu. V prípade, že sa kryštály MSU ukládajú do mäkkých tkanív, predilekčne najmä v podkoží vznikajú tzv. tofy.

Komplikáciou dny je ukládanie kryštálov MSU do interstícia obličiek, čo spôsobuje akútnu alebo chronickú *dnavú nefropatiu*, alebo tvorbu urátových kameňov v dutom systéme obličiek – *urátovú nefrolitiázu*.

Diagnostika hyperurikémie a dny

V diagnostike dny využívame laboratórne a zobrazovacie metódy.

Prehľad odporúčaných laboratórnych vyšetrení je v tabuľke č. 4.

Tabuľka 4 Odporúčané laboratórne vyšetrenia

Krvný obraz + náter	Hemolytická anémia, malignity, otrava olovom
Kyselina močová	
Kreatinín	Renálna insuficiencia
Glukóza	Diabetes mellitus, glykogenózy
Lipidové spektrum	Metabolický syndróm, dyslipoproteinémie
Hepatické testy	Malignity, metabolické ochorenia – vždy pred začiatkom liečby alopurinolom
Elektrolyty	
Vápnik, fosfor	Hyperparatyreóza, sarkoidóza, mnohopočetný myelóm, renálna insuficiencia
TSH	Hypotyreóza
Moč chemicky a močový sediment	Hematúria, kryštály urátov – urátová nefropatia

Hodnota koncentrácie kyseliny močovej v sére nie je v diagnostike vždy signifikantná, pretože môže byť v referenčnom rozmedzí aj počas akútneho zápalu s výraznými klinickými príznakmi a naopak, u asymptomatických jedincov je neraz prekvapivo vysoká. Pre diagnózu je dôležitejšia exkrécia kyseliny močovej, ktorá sa dá vyšetriť viacerými typmi testov:⁶

– *24-hodinová exkrécia + klírens kreatinínu* – prvý deň pri obvyklom stravovaní chorého; potom 6 dní nízkopurínová diéta bez alkoholu a znovu vyšetrenie 24-hodinovej exkrécie + klírens (test umožňuje rozlíšiť 3 skupiny pacientov): a) s vysokým príivodom purínov, b) s nadprodukciou urátov a c) so zníženou exkréciou urátov);

– *frakčná exkrécia (FE) urátov* na nízkopurínovej diéte (odlíši pacientov so zníženou exkréciou urátov). Vypočíta sa podľa vzorca:

$$^{\circ} \text{FE urátov} = \frac{[(\text{kyselina močová v moči}) \times (\text{kreatinín v sére}) \times 100]}{[(\text{kyselina močová v sére}) \times (\text{kreatinín v moči})]}$$

- Referenčné hodnoty FE urátov sú: muži 7 – 9,5%, ženy 10 – 14%, deti 15 – 22%. Ak sa namerajú nižšie hodnoty, ide o poruchu exkrécie.
- Pomer kyselina močová/kreatinín v jednorazovej vzorke moču [pomer > 0,8 znamená nadprodukcii; umožňuje tiež odlíšiť akútnu urátovú nefropatiu (pomer > 0,9) od hyperurikémie pri renálnej insuficiencii (pomer < 0,7)].⁶

„Zlatým štandardom“ pre konečnú diagnózu dny stále zostáva dôkaz kryštálikov MSU v aspirovanej synoviálnej tekutine.⁸

Ďalšími metódami sú RTG snímka postihnutých kĺbov (typické známky uzurácie chrupavky, depozity urátových más, presiaknutie okolia kĺbu), ultrasonografia obličiek (prítomnosť urátových kameňov, známky renálnej insuficiencie).

Manažment liečby hyperurikémie a dny

Vzhľadom na vyššie uvedené zdravotné komplikácie hyperurikémie je potrebné liečbu rizikových pacientov začať včas a adekvátne. V súčasnosti stále nie je doriešená otázka liečby asymptomatickej hyperurikémie. Odporúča sa preto pred začatím liečby zvážiť celkový zdravotný stav jedinca, jeho rizikové faktory (vek, pohlavie, obezita, konzumácia alkoholu) a prítomnosť komorbidít (napr. metabolický syndróm, renálne funkcie, liečba iných ochorení liekmi zvyšujúcimi hladinu KM).

Všetci pacienti by sa mali podrobiť súčasne tzv. nefarmakologickej liečbe, ktorá zahŕňa opatrenia uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Nefarmakologická liečba hyperurikémie a dny

Redukcia hmotnosti
Diétne opatrenia – nízkopurinová diéta, obmedzenie príjmu fruktózy a alkoholických nápojov, pitný režim
Zvýšenie fyzickej aktivity
Vylúčenie liekov zvyšujúcich sérovú hladinu kyseliny močovej

V rámci diétnych opatrení sa odporúča vyhýbať sa týmto potravinám s vysokým obsahom purínov:

- živočíšne produkty: najmä vnútornosti (pečeň, obličky, mozog), mäso a údeniny, zverina, rybacie konzervy,
- rastlinné potraviny: predovšetkým strukoviny, špenát, karfiol, cvikla, sója,
- je vhodné obmedziť príjem alkoholických nápojov a kakaa. Negatívny vplyv kávy sa manifestáciu hyperurikémie a dny nepotvrdil.⁸

Cieľom liečby u pacientov s dnou je:

1. rýchla a účinná liečba akútneho dnavého záchvatu,
2. prevencia ďalšieho záchvatu – predovšetkým redukovaním rizika indukcie zápalu kryštálmi MSU, znížením rizika poškodenia kĺbu a vzniku ďalších komplikácií,
3. liečba hyperurikémie a prevencia progresie dny dlhodobou korekciou hladiny KM v sére pomocou medikamentózne liečby.

Liečba akútneho dnavého záchvatu sa má začať bez odkladu. V prvej línii sa používajú nesteroidné antiflogistiká (NSAID) alebo kolchicín. Vzhľadom na prítomnosť akútnej bolesti sa liečba začína vysokými dávkami NSAID, ktoré sa postupne redukujú (tabuľka 6). Je dôležité vziať do úvahy možnosť vzniku gastropatie pri užívaní NSAID u rizikových pacientov, ako aj prítomné komorbidity (vredová choroba žalúdka, renálna insuficiencia, liečba kyselinou acetylsalicylovou, liečba warfarínom, pooperačné obdobie). Vhodné je preventívne pridať do liečby inhibítory protónovej pumpy.

Tabuľka 6 Schéma odporúčaného dávkovania vybraných nesteroidných antiflogistik

	Iniciálna dávka (1 – 2 dni)	Po čiastočnej úlave (2 – 4 dni)	Po odoznení záchvatu (ešte 5 dní)
ibuprofen	3 x 800 mg	3 x 600 mg	1 – 3 x 400 mg
diklofenak	3 x 50 – 75 mg	3 x 25 mg	1 – 2 x 25 mg
indometacín	4 x 50 mg	3 x 50 mg	1 – 3 x 25 mg
naproxen	2 x 500 mg	2 x 250 mg	1 x 250 mg

Kolchicín sa v liečby dny používa dlhé roky. Pre jeho nežiaduce účinky pri malom terapeutickom okne (nauzea, hnačky) sa podľa poslednej aktualizácie manažmentu liečby dny (EULAR, 2011) odporúča upraviť dávkovanie

na 3 x 0,5 mg/24 hod., ktoré prináša dobrý terapeutický efekt.⁸

Ďalšou vhodnou skupinou liekov sú *kortikosteroidy*. Podľa publikovaných záverov majú kortikoidy (prednizolón 35 mg/24 hod.) rovnaký terapeutický účinok ako naproxén, preto sa im dáva prednosť najmä pri polyartritickom postihnutí.⁷ Podávanie maximálnej dávky kortikoidov sa odporúča len počas 2 – 3 dní, potom sa v priebehu 10 – 14 dní znižuje.

Liečba chronickej hyperurikémie má za cieľ znížiť koncentráciu kyseliny močovej v sére pod 360 mmol/l, čím sa znižuje riziko prekročenia saturačného prahu a vzniku precipitácie kryštálov MSU.



V liečbe sa používajú:

1. tzv. urostatiká (inhibítory xantínoxidázy, ktoré znižujú tvorbu KM):
- *alopurinol* – je u väčšiny pacientov liekom prvej voľby a je vhodný aj v prevencii. Pred začatím lieč-

by je potrebné vyšetriť u pacienta renálne funkcie, hladinu hepatálnych enzýmov a urikozúriu. U pacientov s dobrou renálnou funkciou sa začína dávkou 100 mg/24 hod. a dávka sa postupne zvyšuje

o 100 mg každé 2 – 4 týždne, až kým sérová koncentrácia KM nedosiahne úroveň < 360 mmol/l. U väčšiny pacientov stačí dávka 300 mg/24 hod., pričom maximálna denná dávka nemá prekročiť hranicu 800 mg. Individuálne dávkovanie je potrebné u pacientov s poruchou renálnych funkcií (ECC < 20 ml/min.). Opatrne tiež treba pristupovať k užívaniu niektorých z liekov uvedených v tabuľke 7.

Jeho nevýhodou je vysoká cena.

- lieky, ktoré znižujú sérovú hladinu KM, ale *prvotne sú určené na liečbu iných ochorení* – losartan, fibráty.

Záver

Pre úspešnosť liečby je v neposlednom rade dôležitá aj zainteresovanosť pacienta. Lekár ho má poučiť o potrebnej zmene životného štýlu, ako aj o nutnosti dlhodobej

Tabuľka 7 Interakcie alopurinolu s vybranými liekmi (zdroj: SPC)

Alopurinol +	účinnok
teofylín	zvyšuje hladinu teofylínu
warfarín	zvyšuje účinok warfarínu
ampicilín	zvyšuje výskyt kožných reakcií
tiazidové diuretiká	znižuje renálne funkcie
trandolapril	zvyšuje riziko vzniku leukopénie
chlórpropamid	zvyšuje riziko hypoglykémie pri zníženej renálnej funkcii

Alopurinol je kontraindikovaný pri akútnom dnavom záchvate, tehotenstve a laktácii, hypersenzitívite na účinnú látku, pri závažnom ochorení pečene a pri idiopatickej hemochromatóze. Nežiaducimi účinkami sú predovšetkým svrbenie, rush, môže sa vyskytnúť nauzea, hnačka. Vyskytujú sa predovšetkým u pacientov so zníženou renálnou funkciou, alebo zhoršenou funkciou pečene.

- *febuxostat* je nový selektívny inhibítor xantínoxidázy a je možné ho použiť aj pri mierne a stredne znížených renálnych funkciách. Zvyčajne stačí dávka 40 – 80 mg/24 hod., maximálna dávka je 240 mg/24 hod. Najčastejšie vedľajšie účinky sú bolesť hlavy, hnačka, zvýšenie hodnôt hepatálnych testov, kožná vyrážka, edém.

Podľa SPC je indikovaný pri chronickej hyperurikémii, pri ktorej došlo k ukladaniu urátov, alebo pri prítomnosti tofu a/alebo dnevej artritídy. Neodporúča sa podávať pacientom s ischemickou chorobou srdca a pri srdcovom zlyhávaní. V súčasnosti platí indikačné a preskripčné obmedzenie. Alopurinol a febuxostat nie je možné kombinovať.

- tzv. *urikozuriká* (lieky zvyšujúce vylučovanie KM obličkami):

- *probenecid* je možné použiť aj v kombinácii s inhibítormi xantínoxidázy, ak je potrebné dosiahnuť cieľové hodnoty urikémie. Počiatočná dávka je 500 mg/24 hod., ktorá sa raz mesačne titruje na maximálnu dávku 3 g/24 hod. Probenecid je však kontraindikovaný pri chronickej renálnej insuficiencii a nefrolitiáze.

- urikáza* – rekombinantný enzým pre parenterálne podanie, vhodný aj pre pacientov s renálnou insuficienciou a v prípade refraktérnej hyperurikémie.

medikamentózne liečby. Opakovaná edukácia pacientov prispieva u nich k pochopeniu mechanizmu ochorenia a lepšej adherencii k liečbe. Hyperurikémia je rizikovým faktorom mnohých chronických ochorení a jej manažment v ambulancii všeobecného lekára je dlhodobou záležitosťou.

Literatúra:

- MARKS, V. et al. 2003. *Differential diagnosis by laboratory medicine*. Springer, 2003: 1098.
- BOŠMANSKÝ, K. – PULLMAN, R. Dna. In ĎURIŠ, I. – HULÍN, I. – BERNADIČ, M. 2001. *Princípy internej medicíny*. Bratislava : Slovak Academic Press, 2001, 2. diel, s. 1537 – 1548.
- DALBETH, N. – MERRIMAN, T. Crystal ball gazing: new therapeutic targets for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*, 48, 2009, č. 3, s. 222 – 226.
- KANG, D. H. et al. 2002. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888–2897.
- KEENAN, S. 2012. Relation of Uric Acid to Serum Levels of High-Sensitivity CRP, Triglycerides, and HDL-C and to Hepatic Steatosis. *Am J Cardiol* 2012;110: 1787–1792.
- ŠAŠINKA, M. – FURKOVÁ, K. 2011. Aktuálne problémy hyperurikémie. *Lekársky obzor*, 60, 2011, č. 1, s. 18 – 26.
- JANSSENS, H. J. 2008. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*, 371, 2008, s. 1854 – 1860.
- HAMBURGER, M. et al. 2011 Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout and Hyperuricemia. *Postgradual Medicine*, Vol. 123, Issue 6, Suppl. 1.

Novinka v prevencii herpes zoster a postherpetickej neuralgie

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZOSTAVAX prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu v naplnenej injekčnej striekačke očkovačia látka proti pásovému oparu (herpes zoster) (živá)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Po rekonštitúcii 1 dávka (0,65 ml) obsahuje: Virus varicella-zoster¹, kmeň Oka/Merck (živý, oslabený) nie menej ako 19 400 PFU²

¹rozmnožený na ľudských diploidných (MRC-5) bunkách

²PFU = plaketovné jednotky

Táto vakcína môže obsahovať stopové množstvá neomycínu. Pozri časti 4.3 a 4.4.

Pomocné látky so známym účinkom:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu v naplnenej injekčnej striekačke. Prášok je biela až sivobiela kompaktná kryštalická hmota podobná valčeku. Disperzné prostredie je priehľadná bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZOSTAVAX je indikovaný na prevenciu herpes zoster (zoster alebo pásový opar) a postherpetickej neuralgie (PHN) súvisiacej s herpes zoster.

ZOSTAVAX je indikovaný na imunizáciu jedincov vo veku 50 rokov alebo starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedinci majú dostať jednu dávku (0,65 ml) podanú subkutánne. Potreba druhej dávky nie je v súčasnosti známa. Pozri časť 5.1.

Pediatrická populácia

ZOSTAVAX sa nepoužíva na prevenciu primárnej infekcie vírusom varicella (ovčie kiahne) a u detí a dospelých sa nemá používať.

Spôsob podávania

Očkovačia látka sa má podať SUBKUTÁNNE, prednostne do oblasti deltového svalu.

Nepodávať intravaskulárne.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku, pozri časť 6.6. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok alebo na stopové reziduá (napr. neomycín) (pozri časti 4.4 a 6.1) v anamnéze.
- Stav primárnej a získanej imunodeficiencie spôsobené chorobami, ako je akútna a chronická leukémia, lymfóm, iné choroby ovplyvňujúce kostnú dreň alebo lymfatický systém, imunosupresia v dôsledku HIV/AIDS, bunková imunodeficiencia.
- Imunosupresívna terapia (vrátane vysokých dávok kortikosteroidov); ZOSTAVAX však nie je kontraindikovaný na použitie u jedincov, ktorí dostávajú lokálne/inhalačné kortikosteroidy alebo nízke dávky systémových kortikosteroidov alebo u pacientov, ktorí dostávajú kortikosteroidy ako substitučnú terapiu, napr. pri insuficiencii nadobličiek (pozri časti 4.8 a 5.1).
- Aktívna neliečená tuberkulóza.
- Gravidita. Okrem toho sa treba gravidite vyhnúť počas 1 mesiaca po očkovaní (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vždy musí byť pohotovo k dispozícii príslušná liečba a lekársky dohľad pre prípad zriedkavej anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie po podaní vakcíny, pretože existuje možnosť hypersenzitívnych reakcií, nielen na liečivá, ale aj na pomocné látky a stopové reziduá (napr. neomycín) prítomné vo vakcíne (pozri časti 4.3, 4.8 a 6.1).

Alergia na neomycín sa zvyčajne prejaví ako kontaktná dermatitída. Kontaktná dermatitída v dôsledku neomycínu v anamnéze však nie je kontraindikáciou na podanie živých vírusových vakcín.

ZOSTAVAX nie je indikovaný na liečbu herpes zoster ani PHN.

Pri výskyte horúčky sa má zvážiť odloženie očkovania. Tak ako pri každej vakcíne, očkovanie ZOSTAVAX-om nemusí viesť k ochrane u všetkých očkovaných jedincov. Pozri časť 5.1.

Bezpečnosť a účinnosť ZOSTAVAX-u neboli stanovené u dospelých osôb, o ktorých sa vie, že sú infikované HIV s dôkazom alebo bez dôkazu imunosupresie (pozri časť 4.3).

Prenos

V klinických skúšaní so ZOSTAVAX-om nebol hlásený prenos vírusu očkovacej látky. Skúsenosti s očkovacími látkami proti ovčím kiahňam po uvedení na trh

však poukazujú na to, že zriedkavo môže dôjsť k prenosu vírusu vakcíny medzi očkovanými jedincami, u ktorých vznikne vyrážka podobná ovčím kiahňam a vnímavými osobami v kontakte (napríklad vnúťatá v dojčenskom veku vnímavé na VZV). Prenos vírusu vakcíny z jedincov očkovaných vakcínou proti ovčím kiahňam, u ktorých nevznikla vyrážka podobná ovčím kiahňam, bol tiež hlásený. Toto je teoretické riziko očkovania vakcínou ZOSTAVAX. Riziko prenosu oslabeného vírusu z očkovanej na vnímavú osobu v kontakte treba zvážiť oproti riziku vzniku prirodzeného zoster a potenciálne prenosného divokého typu VZV na vnímavú osobu v kontakte.

4.5 Liekové a iné interakcie

ZOSTAVAX sa môže podať súbežne s inaktivovanou očkovacou látkou proti chrípke ako samostatné injekcie do odlišných častí tela (pozri časť 5.1).

ZOSTAVAX sa nemá podávať súbežne s 23-valentnou pneumokokovou polysacharidovou vakcínou, pretože súbežné použitie viedlo v klinických skúšaní k zníženej imunogenite ZOSTAVAX-u (pozri časť 5.1).

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje o súbežnom použití s inými očkovacími látkami.

Súbežné podávanie ZOSTAVAX-u a antivírusových liekov, o ktorých sa vie, že sú účinné proti VZV, sa nehodnotilo.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie u gravidných žien sa neuskutočnili. Nie je tiež známe, či ZOSTAVAX môže spôsobiť poškodenie plodu, keď je podaný gravidnej žene alebo či môže mať vplyv na reprodukčnú schopnosť. Je však známe, že prirodzená infekcia vírusom varicella-zoster môže niekedy spôsobiť poškodenie plodu. Keďže ZOSTAVAX nie je indikovaný u jedincov mladších ako 50 rokov, ZOSTAVAX nie je určený na podanie gravidným ženám. V každom prípade sa treba vyhnúť gravidite počas jedného mesiaca po očkovaní (pozri časť 4.3).

Laktácia

Nie je známe, či sa VZV vylučuje do ľudského mlieka. Pretože sa niektoré vírusy vylučujú do ľudského mlieka, pri podávaní ZOSTAVAX-u dojčiacej žene je potrebná opatrnosť.

Fertilita

ZOSTAVAX sa v štúdiách fertility nehodnotil.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Predpokladá sa však, že ZOSTAVAX nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní bola celková bezpečnosť hod-

notená u viac ako 57 000 dospelých osôb očkovaných ZOSTAVAX-om.

Shingles Prevention Study (SPS) u jedincov vo veku 60 rokov a starších

V najväčšom z týchto skúšaní, Shingles Prevention Study (SPS), dostalo 38 546 osôb jednu dávku zmrazennej formulácie ZOSTAVAX-u (n = 19 270) alebo placebo (n = 19 276) a počas štúdie sa sledovala bezpečnosť. Počas štúdie boli závažné nežiaduce reakcie súvisiace s vakcínou hlásené u 2 osôb očkovaných ZOSTAVAX-om (exacerbácia astmy a reumatická polymyalgia) a u 3 osôb, ktoré dostali placebo (Goodpastureov syndróm, anafylaktická reakcia a reumatická polymyalgia).

V podštúdií Adverse Event Monitoring Substudy podskupina osôb zo štúdie SPS (n = 3 345 dostalo ZOSTAVAX a n = 3 271 dostalo placebo), okrem absolvovania rutinného sledovania bezpečnosti počas štúdie, dostala vakcinačnú kartu hlásenia na zaznamenanie nežiaducich udalostí, ktoré sa vyskytli v dňoch 0 až 42 po očkovaní.

Nežiaduce reakcie v mieste podania a systémové nežiaduce reakcie súvisiace s očkovacou látkou so signifikantne vyššou incidenciou v skupine s očkovacou látkou oproti skupine s placebom, hlásené v Adverse Event Monitoring Substudy, sú uvedené v tabuľke 1. Pri väčšine z týchto nežiaducich reakcií bola hlásená mierna intenzita. Tabuľka 1 tiež zahŕňa ďalšie nežiaduce udalosti, ktoré boli spontánne hlásené počas sledovania po uvedení lieku na trh.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií v mieste podania súvisiacich s očkovacou látkou bol signifikantne vyšší u osôb očkovaných ZOSTAVAX-om oproti osobám, ktoré dostali placebo (48 % pre ZOSTAVAX a 17 % pre placebo).

U zostávajúcej časti osôb v štúdií SPS bola rutinne sledovaná bezpečnosť, ale nedostali vakcinačnú kartu hlásenia. Typy účinkov hlásených u týchto pacientov boli vo všeobecnosti podobné ako v podskupine pacientov v Adverse Event Monitoring Substudy.

Počas 42-dňovej doby hlásenia po očkovaní v štúdií SPS bol počet hlásených vyrážok podobných pásovému oparu u všetkých osôb malý (17 pre ZOSTAVAX, 36 pre placebo; p = 0,009). Z týchto 53 vyrážok podobných pásovému oparu u 41 boli k dispozícii vzorky vhodné na PCR test. Divoký typ VZV bol zistený u 25 (5 pre vakcínu ZOSTAVAX, 20 pre placebo) z týchto vzoriek. V žiadnej z týchto vzoriek nebol zistený VZV kmeň Oka/Merck.

Počas tej istej 42-dňovej doby hlásenia po očkovaní v štúdií SPS bol počet (n = 59) hlásených vyrážok podobných ovčím kiahňam tiež malý. Z týchto vyrážok podobných ovčím kiahňam 10 malo k dispozícii vzorky, ktoré boli postačujúce pre PCR test. V žiadnej z týchto vzoriek nebol zistený VZV.

Skúšanie účinnosti a bezpečnosti ZOSTAVAX-u (ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial, ZEST) u jedincov vo veku 50 až 59 rokov

V štúdií ZEST dostávali jedinci buď jednorazovú dávku ZOSTAVAX-u (n = 11 184) alebo placebo (n = 11 212) a počas celej štúdie sa u nich sledovala bezpečnosť. Počas štúdie bola u 1 jedinca očkovaného ZOSTAVAX-om hlásená závažná nežiaduca udalosť súvisiaca s vakcínou (anafylaktická reakcia).

Okrem absolvovania bežného sledovania bezpečnos-

ti počas štúdie dostali všetci jedinci aj očkovací preukaz (VRC) na zaznamenávanie nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa od 1. do 42. dňa po očkovaní.

Nežiaduce udalosti v mieste podania injekcie a systémové nežiaduce udalosti súvisiace s vakcínou hlásené v štúdiu ZEST sú uvedené v tabuľke 1. Tabuľka 1 tiež obsahuje ďalšie nežiaduce udalosti, ktoré boli hlásené spontánne počas dohľadu po uvedení vakcíny na trh.

Celkový výskyt nežiaducich udalostí v mieste podania injekcie súvisiacich s vakcínou bol signifikantne vyšší u jedincov očkovaných ZOSTAVAX-om oproti jedincom, ktorí dostali placebo (63,9 % pre ZOSTAVAX a 14,4 % pre placebo). Intenzita väčšiny týchto nežiaducich reakcií bola hlásená ako mierna.

Počas 42-dňovej doby hlásenia po očkovaní v štúdiu ZEST boli hlásené vyrážky podobné pásovému oparu mimo miesta podania injekcie u 34 jedincov (19 pre ZOSTAVAX a 15 pre placebo). Z 24 vzoriek, ktoré boli vhodné pre test polymerázovou reťazovou reakciou (PCR), bol divoký typ VZV detegovaný v 10 (3 pre ZOSTAVAX, 7 pre placebo) z týchto vzoriek. V žiadnej z týchto vzoriek nebol detegovaný kmeň VZV Oka/Merck.

Počas tej istej 42-dňovej doby hlásenia po očkovaní v štúdiu ZEST boli hlásené vyrážky podobné ovčím kiahňam u 124 jedincov (69 pre ZOSTAVAX a 55 pre placebo). Z 23 vzoriek, ktoré boli k dispozícii a vhodné pre test PCR, bol VZV detegovaný v jednej z týchto vzoriek zo skupiny jedincov, ktorí dostali ZOSTAVAX; avšak vírusový kmeň (divoký typ alebo kmeň Oka/Merck) nebolo možné určiť.

Ostatné štúdie

V ďalších klinických skúšaníach pre počiatočnú registráciu zmrazenej formulácie ZOSTAVAX-u bol počet hlásených vyrážok podobných pásovému oparu a vyrážok podobných ovčím kiahňam mimo miesta podania počas 42 dní po očkovaní tiež nízky aj u príjemcov očkovacej látky aj u príjemcov placeba. Zo 17 hlásených vyrážok podobných pásovému oparu a vyrážok podobných ovčím kiahňam mimo miesta podania bolo k dispozícii 10 vzoriek, ktoré boli vhodné pre PCR test. Len u dvoch osôb, ktoré hlásili vyrážky podobné ovčím kiahňam (začiatok 8. a 17. deň) bol zo vzoriek lézií PCR analýzou identifikovaný kmeň Oka/Merck.

V ďalších klinických skúšaníach, ktoré hodnotili ZOSTAVAX u osôb vo veku 50 rokov alebo starších, vrátane štúdie súbežne podanej inaktivovanej očkovacej látky proti chrípke, bol bezpečnostný profil vo všeobecnosti podobný ako v Adverse Event Monitoring Substudy štúdie SPS. V týchto skúšaníach bol však hlásený vyšší výskyt nežiaducich udalostí v mieste podania miernej až strednej intenzity u osôb vo veku 50 – 59 rokov v porovnaní s osobami vo veku \geq 60 rokov (pozri časť 5.1).

Údaje z klinického skúšania (n = 368) preukázali, že súčasná chladená formulácia je vo všeobecnosti dobre tolerovaná, s bezpečnostným profilom porovnateľným s profilom zmrazenej formulácie.

V dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom randomizovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa ZOSTAVAX podal 100 jedincom vo veku 50 rokov alebo starším s anamnézou herpes zoster (HZ) pred očkovaním, bol bezpečnostný profil vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému

v podštúdiu Adverse Event Monitoring Substudy štúdie SPS.

Na základe obmedzených údajov z 2 klinických skúšaní, ktoré zahŕňali VZV séronegatívnych alebo slabo séropozitívnych jedincov (živú oslabenú očkovaciu látku proti herpes zoster dostalo 27 jedincov vo veku 30 rokov a starších), boli nežiaduce udalosti v mieste podania injekcie a systémové nežiaduce udalosti vo všeobecnosti podobné nežiaducim udalostiam hláseným inými jedincami, ktorí dostali ZOSTAVAX v klinických skúšaníach; pričom 2 z 27 jedincov hlásili horúčku. Žiadny jedinec nehlásil vyrážky podobné ovčím kiahňam alebo pásovému oparu. Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti súvisiace s očkovacou látkou.

V dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom randomizovanom klinickom skúšaní sa ZOSTAVAX podával 206 jedincom vo veku 60 rokov alebo starším, ktorí dostávali dlhodobú/udržiavaciu liečbu systémovým kortikosteroidom v dennej dávke zodpovedajúcej 5 až 20 mg prednizónu počas minimálne 2 týždňov pred zaradením do štúdie a počas 6 alebo viacerých týždňov po očkovaní, na posúdenie imunogenicity a bezpečnostného profilu ZOSTAVAX-u. V tomto klinickom skúšaní bol bezpečnostný profil vo všeobecnosti porovnateľný s bezpečnostným profilom, ktorý sa pozoroval v Adverse Event Monitoring Substudy SPS (pozri časť 4.3 Kontraindikácie týkajúce sa kortikosteroidov).

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich udalostí

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie v mieste podania injekcie a systémové nežiaduce reakcie súvisiace s očkovacou látkou so signifikantne vyššou incidenciou v skupine s očkovacou látkou oproti skupine s placebom v Adverse Event Monitoring Substudy.

Zoradené sú podľa frekvencie použitím nasledujúcej konvencie:

- [Veľmi časté (\geq 1/10);
- Časté (\geq 1/100 až < 1/10);
- Menej časté (\geq 1/1 000 až < 1/100);
- Zriedkavé (\geq 1/10 000 až < 1/1 000);
- Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)]

Tabuľka 1 tiež zahŕňa ďalšie nežiaduce udalosti, ktoré boli spontánne hlásené v sledovaní po uvedení lieku na trh. Vzhľadom na to, že tieto udalosti sú dobrovoľne hlásené populáciou neurčitej veľkosti, ich frekvenciu nie je možné vždy spoľahlivo odhadnúť alebo určiť príčinnú súvislosť s expozíciou očkovacej látky. Frekvencia týchto nežiaducich udalostí je preto kvalifikovaná ako „*neznáme*“.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Ovčie kiahne Pásový opar (vakcínový kmeň)	Veľmi zriedkavé Veľmi zriedkavé ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia (cervikálna, axilárna)	Neznáme**
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií	Neznáme**
Poruchy nervového systému	Boleť hlavy	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Neznáme**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Neznáme**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, myalgia Boleť v končatine	Neznáme** Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Erytém ^{†*} , bolesť/citlivosť ^{†*} , opuch ^{†*} , pruritus [†] Hematóm [†] , pocit tepla [†] , indurácia [†] Vyrážka [†] , urtikária [†] , pyrexia [†]	Veľmi časté Časté Neznáme**

* Bolo hlásených niekoľko nežiaducich reakcií (počas 5 dní po očkovaní).

** Nežiaduce udalosti po uvedení lieku na trh (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov).

† Nežiaduce reakcie v mieste podania injekcie.

¹ Táto nežiaduca reakcia bola zistená pri sledovaní po uvedení na trh, ale nebola pozorovaná v klinickom vývojovom programe. Kategória frekvencie bola stanovená zo štatistického výpočtu založeného na nulovom počte prípadov z celkového počtu pacientov s expozíciou Zostavaxu v klinickom vývoji programe (n > 57 000).

4.9 Predávkovanie

Zriedkavo bolo hlásené podanie vyššej dávky ZOSTA-VAX-u, ako je odporúčaná dávka a profil nežiaducich udalostí bol porovnateľný s profilom, ktorý sa pozoroval pri odporúčanej dávke ZOSTAVAX-u.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, vírusová vakcína, ATC kód: J07BK02

Spôsob účinku

U každého kto bol infikovaný VZV, vrátane osôb bez

pred herpes zoster a jeho komplikáciami (pozri Imunogenita).

Hodnotenie klinickej účinnosti poskytovanej ZOSTA-VAX-om

Shingles Prevention Study (SPS) u jedincov vo veku 60 rokov a starších

ZOSTAVAX signifikantne znížil riziko vzniku herpes zoster a PHN v porovnaní s placebom. Okrem toho ZOSTAVAX signifikantne redukoval bolesť spojenú s herpes zoster meranú pomocou skóre záťaže ochorenia (BOI, Burden of Illness) HZ bolesťou (výsledky a definíciu pozri v tabuľke 2).

V Shingles Prevention Study (SPS), placebom kontrolova-

Tabuľka 2 Účinnosť vakcíny ZOSTAVAX v porovnaní s placebom v Shingles Prevention Study

Cieľový ukazovateľ	Účinnosť vakcíny*	95 % IS
Incidencia herpes zoster	51 %	44 až 58 %
Incidencia PHN**	67 %	48 až 79 %
HZ bolesť BOI***	61 %	51 až 69 %

* Účinnosť vakcíny = relatívne zníženie cieľového ukazovateľa v skupine s očkovacou látkou v porovnaní so skupinou s placebom.

** Klinicky významná bolesť spojená s herpes zoster pretrvávajúca alebo objavujúca sa najmenej 90 dní po začiatku vyrážky.

*** BOI skóre HZ bolesti je kombinované skóre zahŕňajúce incidenciu, závažnosť a dobu trvania akútnej a chronickej bolesti spojenej s herpes zoster počas 6 mesačného obdobia sledovania.

klinickej anamnézy ovčích kiahní, existuje riziko vzniku pásového oparu. Zdá sa, že toto riziko má kauzálnu súvislosť s poklesom špecifickej imunity voči VZV. Preukázalo sa, že ZOSTAVAX posilňuje špecifickú imunitu voči VZV, čo je predpokladaný mechanizmus, ktorým chráni

nom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní so ZOSTA-VAX-om, bolo 38 546 osôb vo veku 60 rokov a starších randomizovaných tak, že dostali buď jednu dávku ZOSTA-VAX-u (n = 19 270) alebo placebo (n = 19 276).

ZOSTAVAX v porovnaní s placebom významne znížil

incidenciu pásového oparu (315 [5,4/1 000 osoborokov] oproti 642 prípadom [11,1/1 000 osoborokov] v uvedenom poradí; $p < 0,001$). Ochranná účinnosť ZOSTAVAX-u proti herpes zoster bola 51 % (95 % IS: [44 až 58 %]). U jedincov vo veku 60-69 rokov ZOSTAVAX znížil incidenciu herpes zoster o 64 % (95 % IS: [56 až 71 %]) a u jedincov vo veku ≥ 70 rokov o 38 % (95 % IS: [25 až 48 %]).

V štúdií SPS sa pozorovala redukcia herpes zoster takmer vo všetkých dermatómoch. Očný herpes zoster sa vyskytol u 35 osôb očkovaných ZOSTAVAX-om oproti 69 osobám, ktoré dostali placebo. K zhoršeniu zraku došlo u 2 osôb očkovaných ZOSTAVAX-om oproti 9 osobám, ktoré dostali placebo.

ZOSTAVAX znížil incidenciu PHN v porovnaní s placebo [(27 prípadov [0,5/1 000 osoborokov] oproti 80 prípadom [1,4/1 000 osoborokov] v uvedenom poradí; $p < 0,001$). V tomto skúšaní bola PHN definovaná ako klinicky významná bolesť súvisiaca s pásovým oparom, ktorá pretrvávala alebo sa objavovala najmenej 90 dní po začiatku vyrážky. Protektívna účinnosť ZOSTAVAX-u proti PHN bola 67 % (95 % IS: [48 až 79 %]). Čo sa týka tých jedincov, u ktorých došlo k vzniku herpes zoster, znížilo sa riziko následného vzniku PHN. V očkovanej skupine bolo riziko následného vzniku PHN po herpes zoster 9 % (27/315), kým v skupine, ktorá dostala placebo, to bolo 13 % (80/642). Tento účinok bol významnejší v skupine starších jedincov (vo veku ≥ 70 rokov), kde bolo riziko vzniku PHN po herpes zoster redukované na 10 % v očkovanej skupine oproti 19 % v skupine, ktorá dostala placebo.

ZOSTAVAX znížil BOI skóre HZ bolesti v porovnaní s placebo približne o 61 % (95 % IS: [51 až 69 %]). Účinok bol zjavnejší v skupine mladších jedincov (60 až 69 rokov), kde bola účinnosť očkovacej látky ZOSTAVAX na BOI skóre HZ bolesti 66 % v porovnaní s 55 % u pacientov vo veku ≥ 70 rokov; tento rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,266$).

Prevenia prípadov HZ s ťažkou bolesťou v celej populácii štúdie

ZOSTAVAX znížil incidenciu herpes zoster s ťažkou a dlhotrvajúcou bolesťou (skóre závažnosti podľa trvania > 600) o 73 % (95 % IS: [46 až 87 %]) v porovnaní s placebo (11 oproti 40 prípadom, v uvedenom poradí).

Zníženie závažnosti bolesti spôsobenej herpes zoster podľa trvania u očkovaných jedincov, u ktorých vznikol herpes zoster

Čo sa týka akútnej bolesti (bolesť počas 0-30 dní), medzi očkovanou skupinou a skupinou, ktorá dostala placebo, nebol štatisticky významný rozdiel. Skóre závažnosti podľa trvania HZ bolesti bolo 89 (95 % IS: [82 až 97 %]) v očkovanej skupine oproti 92 (95 % IS: [87 až 97 %]) v skupine, ktorá dostala placebo. Celkové používanie analgetických liekov bolo v oboch skupinách štúdie podobné.

U očkovaných jedincov, u ktorých vznikla PHN, ZOSTAVAX významne znížil bolesť spojenú s PHN (chronickú) v porovnaní s placebo. V období od 90. dňa po začiatku vyrážky do ukončenia obdobia sledovania došlo k zníženiu skóre závažnosti podľa trvania o 57 % (priemerné skóre 347 pre ZOSTAVAX a 805 pre placebo; $p = 0,016$).

U očkovaných jedincov, u ktorých došlo k vzniku her-

pes zoster, ZOSTAVAX významne znížil celkovú akútnu a chronickú bolesť spojenú s herpes zoster v porovnaní s placebo. Počas 6-mesačného (akútna a chronická) obdobia sledovania došlo k 22 % zníženiu ($p = 0,008$) skóre závažnosti podľa trvania a 52 % (95 % IS [7 až 74 %]) zníženiu (zo 6,2 % na 3,5 %) rizika výskytu HZ s ťažkou a dlhotrvajúcou bolesťou (skóre závažnosti podľa trvania > 600).

Podštúdia krátkodobého pretrvávania (*The Short-term Persistence Substudy*, STPS):

Štúdia STPS bola spustená na získanie ďalších informácií o pretrvávani účinnosti vakcíny a na udržanie podskupiny jedincov zo štúdie SPS pre podštúdiu dlhodobého pretrvávania (LTPS). Štúdia STPS zahŕňala 7 320 jedincov, ktorí boli predtým v štúdií SPS očkovaní vakcínou ZOSTAVAX a 6 950 jedincov, ktorí boli očkovaní placebo. Priemerný vek pri zaradení do štúdie STPS bol 73,3 rokov. V priebehu štúdie STPS bola jedincom dostávajúcim placebo ponúknutá vakcína ZOSTAVAX, pričom v tom čase sa u nich považovala štúdia STPS za ukončenú.

Analýzy účinnosti vakcíny v štúdií STPS vychádzajú z údajov, ktoré sa nazbierali hlavne počas 4- až 7-ročného obdobia po očkovaní v štúdií SPS. Medián sledovania v štúdií STPS bol ~1,2 rokov (rozmedzie je jeden deň až 2,2 rokov). V štúdií STPS bolo 84 hodnotiteľných prípadov HZ (8,4/1 000 osoborokov) v skupine s vakcínou ZOSTAVAX a 95 hodnotiteľných prípadov (14,0/1 000 osoborokov) v skupine s placebo. Odhadovaná účinnosť vakcíny počas obdobia sledovania štúdie STPS bola 40 % (95 % IS: [18 až 56 %]) pre výskyt HZ, 60 % (95 % IS: [-10 až 87 %]) pre výskyt PHN a 50 % (95 % IS: [14 až 71 %]) pre HZ BOI.

Podštúdia dlhodobého pretrvávania (*The Long-term Persistence Substudy*, LTPS):

Po ukončení štúdie STPS hodnotila štúdia LTPS trvanie ochranného účinku proti HZ, PHN a HZ BOI u celkovo 6 867 jedincov, ktorí boli predtým v štúdií SPS očkovaní vakcínou ZOSTAVAX. Priemerný vek pri zaradení do štúdie LTPS bol 74,5 rokov. Súbežná kontrola placebo v štúdií LTPS nebola k dispozícii; na odhad účinnosti vakcíny sa použili údaje o jedincoch, ktorí predtým dostali placebo.

Analýzy účinnosti vakcíny v štúdií LTPS vychádzajú z údajov, ktoré sa nazbierali hlavne od 7. do 10. roka po očkovaní v štúdií SPS. Medián sledovania v štúdií LTPS bol ~3,9 rokov (rozmedzie je jeden týždeň až 4,75 rokov). Spomedzi 261 pacientov bolo v štúdií LTPS 263 hodnotiteľných prípadov HZ (10,3/1 000 osoborokov). Odhadovaná účinnosť vakcíny bola počas obdobia sledovania štúdie LTPS 21 % (95 % IS: [11 až 30 %]) pre výskyt HZ, 35 % (95 % IS: [9 až 56 %]) pre výskyt PHN a 37 % (95 % IS: [27 až 46 %]) pre HZ BOI.

Skúšanie účinnosti a bezpečnosti ZOSTAVAX-u (ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial, ZEST) u jedincov vo veku 50 až 59 rokov:

Skúšanie účinnosti a bezpečnosti ZOSTAVAX-u (ZEST) bolo placebo kontrolované dvojito zaslepené klinické skúšanie, v ktorom bolo 22 439 jedincov vo veku 50 až 59 rokov randomizovaných do skupín dostávajúcich buď jednorazovú dávku ZOSTAVAX-u ($n = 11 211$) alebo placebo ($n = 11 228$) a u ktorých sa sledoval vznik pásového oparu počas mediánu 1,3 rokov (rozmedzie 0 až 2 roky). Všetky

prípady podozrivé na výskyt pásového oparu boli posudzované komisiou vykonávajúcou klinické hodnotenie. Konečné určenie prípadov pásového oparu bolo vykonané polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) [86 %] alebo pri absencii detekcie vírusu ako bolo stanovené komisiou vykonávajúcou klinické hodnotenie [14 %].

ZOSTAVAX signifikantne znížil výskyt pásového oparu v porovnaní s placebom (30 prípadov [2,0/1 000 osôb] oproti 99 prípadom [6,6/1 000 osôb] v uvedenom poradí; $p < 0,001$). Protektívna účinnosť ZOSTAVAX-u proti pásovému oparu bola 70 % (95 % IS: [54 až 81 %]).

Imunogenita ZOSTAVAX-u

V rámci štúdie prevencie pásového oparu (SPS) sa v podskupine zúčastnených osôb ($n = 1\,395$) hodnotili imunitné odpovede na očkovanie. ZOSTAVAX vyvolal vyššiu špecifickú imunitnú odpoveď na VZV 6 týždňov po očkovaní v porovnaní s placebom. Preukázalo sa zvýšenie hladiny protilátok proti VZV meranej glykoproteínovou enzýmovou imunoanalýzou (gpELISA testom) (1,7-násobný rozdiel, geometrický priemer titrov [GPT] 479 oproti 288 gpELISA jednotiek/ml, $p < 0,001$), ako aj zvýšenie aktivity T-buniek meranej VZV interferón-gama enzýmovou imunospotovou (IFN- γ ELISPOT) analýzou (2,2-násobný rozdiel, geometrický priemer počtu [GPP] 70 oproti 32 bunkám tvoriacim škvrny na milión mononukleárných buniek periférnej krvi [SFC (spot-forming cells)/ 10^6 PBMCs (peripheral blood mononuclear cells)], $p < 0,001$). Pri hodnotení 4 týždne po očkovaní sa imunogenita súčasnej formulácie stabilnej v chladničke ukázala byť podobná imunogenite skoršej zmrazenej formulácie ZOSTAVAX-u.

V rámci skúšania bezpečnosti a účinnosti ZOSTAVAX-u (ZEST) boli imunitné odpovede na očkovanie hodnotené v náhodne vybranej subkohorte 10 % jedincov ($n = 1\,136$ pre ZOSTAVAX a $n = 1\,133$ pre placebo) zaradených do skúšania ZEST. ZOSTAVAX vyvolal vyššiu špecifickú imunitnú odpoveď na VZV 6 týždňov po očkovaní v porovnaní s placebom. Preukázali sa zvýšenia hladiny protilátok proti VZV meranej glykoproteínovou enzýmovou imunoanalýzou (gpELISA testom) (2,3-násobný rozdiel (95 % IS: [2,2, 2,4]), geometrický priemer titrov [GPT] 664 oproti 288 gpELISA jednotiek/ml, $p < 0,001$).

Imunogenita po súbežnom podaní

V dvojito zaslepenom kontrolovanom klinickom skúšaní bolo 762 dospelých vo veku 50 rokov a viac randomizovaných tak, že dostali jednotlivú dávku ZOSTAVAX-u buď súbežne ($n = 382$) alebo nesúbežne ($n = 380$) s inaktivovanou štiepenou očkovacou látkou proti chrípke. Protilátkové odpovede na obe vakcíny, či boli podané súbežne alebo nesúbežne, boli 4 týždne po očkovaní podobné.

V dvojito zaslepenom kontrolovanom klinickom skúšaní bolo 473 dospelých vo veku 60 rokov a viac randomizovaných tak, že dostali jednotlivú dávku ZOSTAVAX-u buď súbežne ($n = 237$) alebo nesúbežne ($n = 236$) s 23-valentnou pneumokokovou polysacharidovou vakcínou. Štyri týždne po očkovaní neboli hladiny protilátok proti VZV po súbežnom použití podobné hladinám protilátok po nesúbežnom použití (v uvedenom poradí bol GPT 338 oproti 484 gpELISA jednotiek/ml, pomer GPT = 0,70 (95 % IS: [0,61,

0,80])). 4 týždne po očkovaní stúpli hladiny protilátok proti VZV 1,9-násobne (95 % IS: [1,7, 2,1], vyhovuje vopred špecifikovanému kritériu prijateľnosti) v skupine so súbežným podaním oproti 3,1-násobku (95 % IS: [2,8, 3,5]) v skupine s nesúbežným podaním. GPT pre antigény 23-valentnej pneumokokovej polysacharidovej vakcíny boli medzi obojma skupinami podobné. Medzi súbežným a nesúbežným podaním ZOSTAVAX-u a 23-valentnej pneumokokovej polysacharidovej očkovacej látky nebol signifikantný rozdiel v bezpečnostnom profile, okrem bolesti hlavy a erytému a opuchu v mieste podania pneumokokovej vakcíny, ktoré boli častejšie v skupine so súbežným podaním.

Imunogenita u jedincov s anamnézou herpes zoster (HZ) pred očkovaním

V dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom randomizovanom klinickom skúšaní sa ZOSTAVAX podal 100 jedincom vo veku 50 rokov alebo starším s anamnézou herpes zoster (HZ) pred očkovaním, na posúdenie imunogenity a bezpečnosti (pozri časť 4.8) ZOSTAVAX-u. ZOSTAVAX indukoval v porovnaní s placebom signifikantne vyššiu špecifickú imunitnú odpoveď proti VZV meranú gpELISA testom 4 týždne po očkovaní (2,1-násobný rozdiel (95 % IS: [1,5 až 2,9]), $p < 0,001$, GPT 812 oproti 393 gpELISA jednotiek/ml). Protilátkové odpovede voči VZV boli vo všeobecnosti podobné u jedincov vo veku 50 až 59 rokov v porovnaní s jedincami vo veku ≥ 60 rokov.

Imunogenita u jedincov na dlhodobej/udržiavacej liečbe systémovými kortikosteroidmi

V dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom randomizovanom klinickom skúšaní sa ZOSTAVAX podal 206 jedincom vo veku 60 rokov alebo starším, ktorí dostávali dlhodobú/udržiavaciu liečbu systémovým kortikosteroidom v dennej dávke zodpovedajúcej 5 až 20 mg prednizónu počas minimálne 2 týždňov pred zaradením do štúdie a počas 6 alebo viacerých týždňov po očkovaní, na posúdenie imunogenity a bezpečnostného profilu ZOSTAVAX-u. V porovnaní s placebom indukoval ZOSTAVAX vyšší GPT špecifickej VZV gpELISA protilátky 6 týždňov po očkovaní (GPT 531,1 oproti 224,3 gpELISA jednotiek/ml, v uvedenom poradí). Nárast geometrického priemeru imunitnej odpovede po očkovaní meranej gpELISA testom bol 2,3-násobný (95 % IS: [2,0 až 2,7]) v porovnaní s 1,1-násobným (95 % IS: [1,0 až 1,2]) v skupine s placebom.

Preočkovanie

Potreba alebo načasovanie preočkovania ZOSTAVAX-om neboli zatiaľ stanovené.

V placebom kontrolovanom, dvojito zaslepenom štúdiu dostalo 98 dospelých osôb vo veku 60 rokov alebo starších druhú dávku ZOSTAVAX-u 42 dní po prvej dávke. Očkovacia látka bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná. Frekvencia nežiaducich udalostí súvisiacich s vakcínou po druhej dávke ZOSTAVAX-u bola vo všeobecnosti podobná ako po prvej dávke.

Imunokompromitovaní jedinci

Očkovacia látka sa neštudovala u jedincov s porušenou imunitou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Tradičné predklinické štúdie sa nevykonali, ale neexistujú žiadne predklinické obavy považované za významné pre klinickú bezpečnosť nad rámec údajov zahrnutých v iných častiach SPC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**6.1 Zoznam pomocných látok**

Prášok:

Sacharóza

Hydrolyzovaná želatína

Chlorid sodný

Dihydrogenfosforečnan draselný

Chlorid draselný

Glutamát sodný

Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Močovina

Disperzné prostredie

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi v tej istej injekčnej striekačke.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov. Po rekonštitúcii sa má očkovačacia látka použiť okamžite. Po príprave však bola preukázaná stabilita do 30 minút, ak je vakcína uchovávaná pri teplote 20 °C – 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v injekčnej liekovke (sklo) so zátkou (butylová guma) a vyklápacím viečkom (hliník) a disperzné prostredie v naplnenej injekčnej striekačke (sklo) s piestovou zátkou (chlórbutylová guma) a vrchným viečkom (styrénbutadiénová guma) s jednou alebo dvomi samostatnými ihlami v balení po 1, 10 alebo 20.

Prášok v injekčnej liekovke (sklo) so zátkou (butylová guma) a vyklápacím viečkom (hliník) a disperzné prostredie v naplnenej injekčnej striekačke (sklo) s piestovou zátkou (chlórbutylová guma) a vrchným viečkom (styrénbutadiénová guma) bez ihly v balení po 1, 10 alebo 20. Prášok v injekčnej liekovke (sklo) so zátkou (butylová guma) a vyklápacím viečkom (hliník) a disperzné prostredie v naplnenej injekčnej striekačke (sklo) s piestovou zátkou (chlórbutylová guma) a krytom na ihlu (prírodná guma) v balení po 1 alebo 10. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zabráňte kontaktu s dezinfekčnými prostriedkami. Na rekonštitúciu vakcíny použite dodané disperzné prostredie. Po rekonštitúcii je ZOSTAVAX čiastočne zakalená až priehľadná sivobiela až bledožltá kvapalina. Je dôležité použiť pre každého pacienta osobitnú sterilnú injekčnú striekačku a ihlu, aby sa zabránilo prenosu infekčných agens z jednej osoby na druhú.

Pokyny na rekonštitúciu

Ak sú dodané dve ihly, na rekonštitúciu a podanie očkovacej látky sa majú použiť separátne ihly. Na rekonštitúciu očkovacej látky vstreknite všetko disperzné prostredie v naplnenej injekčnej striekačke do injekčnej liekovky s lyofilizovanou očkovacou látkou a jemne pretrepte, aby sa obsah dôkladne premiešal. Natiahnite celý obsah rekonštituovanej vakcíny pomocou tej istej injekčnej striekačky. Aplikujte vakcínu. V baleniach obsahujúcich naplnenú injekčnú striekačku bez nasadenej ihly môžu byť k dispozícii v sekundárnom balení jedna alebo 2 samostatné ihly. Ihlu je nutné zatlačiť až po okraj injekčnej striekačky a otočením o štvrtinu dráhy (90°) zabezpečiť pripojenie.

Očkovačiacu látku sa odporúča podať ihneď po rekonštitúcii, aby sa minimalizovala strata účinnosti. Ak nebola rekonštituovaná očkovačacia látka použitá do 30 minút, zlikvidujte ju.

Nepoužívajte rekonštituovanú očkovačiacu látku, ak v nej spozorujete akékoľvek častice alebo ak sa vzhľad disperzného prostredia alebo rekonštituovanej očkovacej látky líši od vyššie uvedeného popisu. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SANOFI PASTEUR MSD SNC

162 avenue Jean Jaurès

69007 Lyon

Francúzsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/341/011

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. máj 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. máj 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

September 2014 Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.