

PRIMÁRNE PORUCHY IMUNITNÉHO SYSTÉMU – ICH DIAGNOSTIKA A LIEČBA

Peter Čižnár

1. Detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Imunodeficiencia je kvantitatívna alebo kvalitatívna porucha funkčnosti niektorej zložky imunitného systému, ktorá sa klinicky prejaví zvýšenou vnímavosťou na infekcie, zvýšeným výskytom autoimunitných prejavov alebo lymfoproliferatívnym ochorením. Dnes identifikujeme viac ako 100 primárnych imunodeficiencií a 40 % pacientov s týmito vrodenými poruchami sa diagnostikuje po 15. roku života. Negatívna rodinná anamnéza takéto ochorenie nevylučuje. Najčastejšími typmi primárnych imunodeficiencií sú poruchy tvorby protilátok, predovšetkým selektívna deficiencia IgA a bežná variabilná imunodeficiencia (CVID). V prehľade sa opisujú základné klinické charakteristiky, diagnostika a terapeutické prístupy u najčastejších primárnych imunodeficiencií.

Kľúčové slová: primárne imunodeficiencie, bežná variabilná imunodeficiencia, diagnostika, liečba.

Kľúčové slová MeSH: choroby imunitného systému – diagnostika, terapia; syndrómy imunologickej nedostatočnosti – diagnostika, terapia.

PRIMARY IMMUNE DEFICIENCIES, DIAGNOSIS AND THERAPY

Immunodeficiency is a quantitative or qualitative failure of immune system functions that results in a clinical presentation of increased susceptibility to infections, increased autoimmune manifestation or lymphoproliferative disease. Today we identify more than hundred primary immune deficiencies and 40 % of these inherited disorders are diagnosed after the 15th year of life. Negative family history does not exclude such an error. Most prevalent primary immune deficiencies are defects of antibody production, mostly selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). Review focus on description of basic characteristics, diagnosis and therapeutic approach.

Key words: primary immune deficiencies, common variable immunodeficiency, diagnosis, therapy.

Key words MeSH: immune system disease – diagnosis, therapy; immunologic deficiency syndromes – diagnosis, therapy.

Via pract., 2006, roč. 3 (3): 120–124

Úvod

Imunitný systém je tvorený ucelenou sieťou navzájom komunikujúcich buniek a solubilných zložiek. Základnou funkciou je odlišovať nebezpečné podnety (patogénne mikroorganizmy, poškodené, alebo nádorovo zmenené bunky) od neškodných podnetov a primerane na tieto podnety reagovať. Poruchy funkcií imunitného systému vedú k širokej škále ochorení ako sú alergické, autoimunitné a imunodeficiencie.

Pod pojmom imunodeficiencia rozumieme nedostatok v počte alebo funkčnosti niektorej zložky imunitného systému, ktorá sa klinicky prejaví zvýšenou vnímavosťou na infekcie, zvýšeným výskytom autoimunitných prejavov alebo lymfoproliferatívnym ochorením.

Vo všeobecnosti sa najčastejšie stretávame so sekundárne navodenými imunodeficienciami. V celosvetovom meradle sú ich príčinou najmä podvýživa a HIV infekcia. Vo vyspelých krajinách predovšetkým iatrogénne zásahy – operácie, rádioterapia, imunosupresívna liečba, stavy po transplantácii orgánov a kostnej drene, ale aj poúrazové stavy, nádorové a metabolické ochorenia. Podstatne menej častý je výskyt primárnych imunodeficiencií, čo sú vrodené poruchy niektorej zo štyroch základných zložiek imunity: B lymfocytov, T lymfocytov, fagocytózy, alebo komplementu.

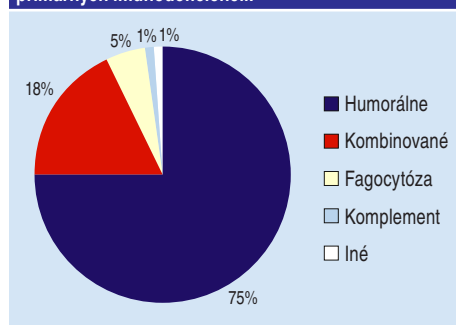
Charakteristika a výskyt primárnych imunodeficiencií

Problematika primárnych imunodeficiencií zaznamenala v posledných desaťročiach veľký pokrok

a to je dôvod prečo sa v tomto článku sústredíme najmä na túto oblasť. Klinická medicína do obdobia rozšírenia antibiotickej liečby prakticky imunodeficiencie nepoznala, lebo fatálne infekcie boli bežnou súčasťou klinickej praxe. Až po druhej svetovej vojne, potom ako sa spolu s antibiotikami zlepšili hygienické podmienky, zaviedlo sa očkovanie a nastal rozvoj nových diagnostických metód (elektroforéza bielkovín, rozpoznanie úlohy lymfocytov), vynárajú sa pacienti so zvýšenou genetickou vnímavosťou na infekcie. Prvými opísanými primárnymi imunodeficienciami boli ochorenia s charakteristickým klinickým obrazom: ekzém, krvácavé stavy a hnisavé otitídy pri Wiskott-Aldrichovom syndróme, purulentné infekcie dýchacích ciest a chýbanie globulínovej frakcie proteínov v sére pri agamaglobulinémii (Bruton, 1952) alebo nedostatok lymfocytov u detí s ťažkou kombinovanou imunodeficienciou (SCID). Už čoskoro sa ale ukázala veľká heterogenita imunodeficiencií. Nie všetci pacienti s agamaglobulinémiou boli chlapci v rannom veku. Podobné prejavy sa zistili aj u dievčat a u mnohých sa ochorenie prejavilo až v dospelosti. Pre túto skupinu pacientov sa vžil označenie bežná variabilná imunodeficiencia (CVID, z angl. common variable immunodeficiency).

Vďaka veľkému rozvoju imunologických, molekulárnych a genetických metód dnes identifikujeme viac ako 100 primárnych imunodeficiencií. Stále častejšie sa darí identifikovať parciálne defekty, ktoré sa často manifestujú klinicky ľahším priebehom a v neskoršom veku. Niečo vyše 40 % pacientov

Graf 1. Rozdelenie frekvencie jednotlivých skupín primárnych imunodeficiencií.



s primárnymi imunodeficienciami sa diagnostikuje po 15. roku života. Výskyt primárnych imunodeficiencií nie je častý, selektívna deficiencia IgA má incidenciu 1 : 500, bežná variabilná imunodeficiencia 1 : 75000, X viazaná agamaglobulinémia alebo SCID 1 : 100000. Napriek tomu, že ich považujeme za zriedkavé ochorenia, je výskyt v určitých skupinách pacientov ako sú pacienti s opakovanými sinusitídami, alebo pneumóniami 1 : 10 až 1 : 4. Ako vyplýva z grafu 1 sú najčastejšími typmi primárnych imunodeficiencií poruchy tvorby protilátok a z nich predovšetkým selektívna deficiencia IgA a bežná variabilná imunodeficiencia (CVID).

Včasná rozpoznávanie imunodeficiencie je z hľadiska prognózy pacienta veľmi dôležité. Oneskorenie diagnózy vedie nielen k zlej kvalite života pacienta, najmä z dôvodu častej chorobnosti, ale aj k ireverzibilnému tkanivovému poškodeniu akým je napríklad vývoj bronchiektázií. V neposlednom rade má one-

Tabuľka 1. Varovné príznaky svedčiace na možnú primárnu imunodeficienciu (upravené podľa www.jmfworld.com) (2).

1. Dieťa s ≥ 8 otitídami v priebehu roka, alebo dospelý s opakovanými ušnými infekciami
2. ≥ 5 potvrdených infekcií prínosových dutín ročne
3. 2 pneumónie v priebehu roka, alebo 1 pneumónia ročne dva po sebe nasledujúce roky
4. ≥ 2 infekčné bronchitídy ročne
5. ≥ 2 hlboké tkaninové infekcie alebo ≥ 2 kožné abscesy
6. Potreba dlhodobejšej alebo intravenózne antibiotickej liečby
7. Sepsa alebo meningitída
8. Atypické infekcie (napr. infekcia kvasinkami v ústach alebo na koži po 1. roku života)
9. Pretrvávajúca hnačka, malabsorpcia, v prípade detí nepriberanie na hmotnosti alebo zaostávanie rastu
10. Prítomnosť chronických infekcií
11. Primárna imunodeficiencia v rodine

skorenie diagnózy za následok aj zvýšenie nákladov na dlhodobú liečbu. Pre variabilný klinický obraz títo pacienti často nezávisle navštevujú viacerých odborných lekárov (ORL, pneumológ, gastroenterológ, infektológ, atď.), ktorý správne diagnostikujú orgánové postihnutia, ale nie vždy sa dopracujú k primárnej príčine. Úloha lekára primárnej starostlivosti je v tomto ohľade nezastupiteľná, pretože ako jediný má možnosť uceleného pohľadu na pacienta.

Klinický obraz

Podľa prieskumu v Spojených štátoch amerických (1) boli pacienti pred diagnostikovaním imunodeficiencie vedení najčastejšie pod nasledovnými diagnózami: sinusitída (67 %), bronchitída (55 %), pneumónia a otitída (51 %), hnačky (30 %), malabsorpcie (9 %), septikémie (5 %), meningitída (4 %), hepatitída (3 %) a lymfoproliferatívne ochorenia (2 %). Tri štvrtiny pacientov pritom nemá pozitívnu rodinnú anamnézu imunodeficiencie. Záznam o opakovaných, pretrvávajúcich alebo neobvykle ťažkých infekciách, prítomnosť atypických autoimunitných ochorení, alebo pozitívna rodinná anamnéza primárnej imunodeficiencie by mali byť preto pre klinického lekára vždy dôvodom na vyšetrenie imunity u pacienta. Tabuľka 1 uvádza klinické kritériá odôvodňujúce imunologické vyšetrenie (2).

Selektívna deficiencia IgA

Molekulová podstata tejto poruchy nebola dosiaľ objasnená, ale opísané prípady prenosu poruchy po transplantácii kmeňových buniek (z inej indikácie) nasvedčujú, že porucha je na úrovni kmeňových buniek. Diagnostickým kritériom je sérová koncentrácia IgA menej ako 0,05 g/L pri normálnych hodnotách IgG a IgM (3). U detí môžu byť sérové koncentrácie fyziologicky veľmi nízke a preto definitívnu diagnózu je možné potvrdiť až po 4. roku života.

Mnoho postihnutých so selektívnou deficienciou IgA ostáva nediagnostikovaných, pretože nemajú prakticky žiadne klinické obtiaže. U ostatných pacientov sa opakujú infekcie horných a dolných dýchacích ciest. Vážne infekcie typu pneumónii sa obvykle nepozorujú, pretože chýbanie sekrečného IgA, ktoré sprevádza pokles sérového IgA, čiastočne nahrádza sekrečné IgM a IgG. Na rozdiel od zdravej populácie sa ale pozoruje významne častejší výskyt alergických ochorení (až 50 %) v dôsledku poškodennej barierevej funkcie slizníc. Častejšie (u 5 až 10 % pacientov) sa objavujú aj autoimunitné poruchy ako reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, tyroiditída, hemolytické anémie a trombocytopenie, celiakia a vitiligo. V posledných rokoch sa dokázalo, že existuje veľa spoločných znakov medzi IgA deficienciou a bežnou variabilnou imunodeficienciou. Zvýšený

výskyt týchto dvoch ochorení v rodinách poukazuje na spoločnú génovú oblasť obidvoch porúch.

Bežná variabilná imunodeficiencia (CVID)

Ide o jednu z najčastejších primárnych imunodeficiencií s veľmi rôznorodým fenotypom. Rozvoj symptómov môže nastať kedykoľvek medzi 1. až 60. rokom života, ale najčastejšie je to medzi 1. – 5. rokom života, alebo medzi 16. – 20. rokom života. Rovnako postihuje obidve pohlavia. Pacienti trpia opakovanými respiračnými infekciami vyvolanými najmä *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* a *Streptococcus pneumoniae*. Charakteristickým znakom CVID je pokles koncentrácie imunoglobulínu G (IgG) o viac ako 2 smerodajné odchyľky priemernej hodnoty pre daný vek. U dospelých je to pod 5g/L. Súčasne je tento pokles sprevádzaný aj poklesom IgA a IgM protilátok. Samotná hypogamaglobulinémia je pochopiteľne len laboratórny príznak, ktorý pozorujeme pri mnohých iných ochoreniach a stavoch. Tabuľka 2 uvádza rôzne sekundárne stavy spojené s hypogamaglobulinémiou. Nakoľko hypogamaglobulinémia je súčasťou aj mnohých iných primárnych imunodeficiencií a neexistuje špecifický test pre potvrdenie diagnózy CVID, spočíva definitívna diagnostika CVID vo vylúčení všetkých ostatných príčin hypogamaglobulinémie. Spoločné stanovisko Európskej spoločnosti pre imunodeficiencie a Pan-Americkéj pracovnej skupiny pre imunodeficiencie (3) uvádza v diagnostických kritériách pre CVID popri poklese koncentrácie IgG a IgA aj dôkaz neefektívnej tvorby špecifických imunoglobulínov (tabuľka 3).

Variabilný imunologický fenotyp poukazuje na to, že z hľadiska molekulárnej podstaty ide o heterogénnu skupinu porúch na úrovni zreých B lymfocytov. Väčšina pacientov má totiž normálny počet B lymfocytov v cirkulácii. Aby bol B lymfocyt schopný funkčnej odpovede na proteínový antigén potrebuje aktivačný signál, ktorý dostáva od T lymfocytov. Vzájomná interakcia T a B lymfocytov prebieha na niekoľkých stupňoch. Výsledkom je tvorba plazmatických buniek, ktoré produkujú imunoglobulíny (prežívajú dni až mesiace)

PRIHLÁŠKA na kongres lekárov prvého kontaktu v Košiciach
MEDICÍNA PRE PRAX – Košice, 12. – 13. máj 2006

MEDUCA
 MEDICAL EDUCATION

priezvisko, meno, titul

kontaktná adresa

adresa pre fakturáciu

telefón, fax, e-mail

kongresový poplatok (zaškrtnite vhodnú kolónku): lekár – 350 Sk (na mieste 450 Sk) sestra – 250 Sk (na mieste 350 Sk)

Na základe prihlášky Vám zašleme zálohovú faktúru v danej výške.

Tabuľka 2. Sekundárne príčiny hypogamaglobulinémie.

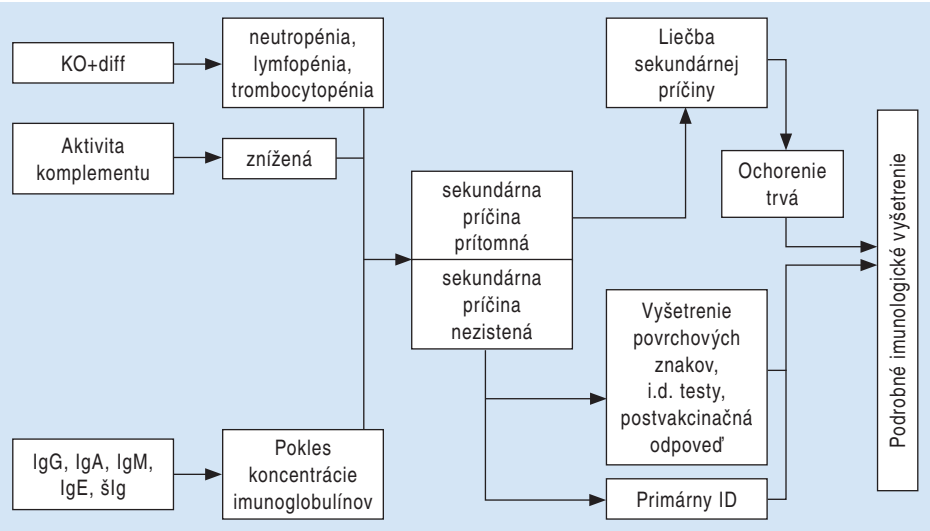
I. Hematologické poruchy
Chronická lymfocytárna leukémia
Waldenströмова makroglobulinémia
Mnohočetný myelóm
Lymfómy
Primárna amyloidóza
II. Liekmi indukovaná hypogamaglobulinémia
antimalariká, captopril, carbamazepín, glukokortikoidy, soli zlata, penicilamín, fenytoín, sulfasalazín
III. Infekčné ochorenia
HIV, kongenitálne infekcie vírusmi rubeoly, CMV, EBV, kongenitálna infekcia Toxoplasma gondii
IV. Zvýšené straty imunoglobulínov
Enteropatia so stratami bielkovín (lymfangiektázie, nefrotický syndróm, primárne chylózne poruchy, ťažké popáleniny)
V. Splenektómia
VI. Transplantácia
VII. Genetické poruchy
niektoré metabolické ochorenia, chromozomálne poruchy, syndróm chromozómu 18q-, Monozómia 22, Trizómia 8, Trizómia 21

Tabuľka 3. Diagnostické kritériá CVID podľa ESID a PAGID.

Pravdepodobná diagnóza	Možná diagnóza
Pacient mužského alebo ženského pohlavia starší ako 2 roky	
Sérová koncentrácia IgG a IgA menšia o viac ako 2 SD pod priemerom pre príslušný vek	
Nedostatočná protilátková odpoveď na polysacharidové a proteínové antigény	
Vylúčenie inej príčiny hypogamaglobulinémie	

Vysvetlivky: CVID = bežná variabilná imunodeficiencia, ESID = Európska spoločnosť pre imunodeficiencie, PAGID = Pan-Americká skupina pre imunodeficiencie, IgG = imunoglobulín G, IgA = imunoglobulín A, SD = smerodajná odchýlka

Graf 2. Algoritmus laboratórnej diagnostiky imunodeficiencie.



a tvorba pamäťových buniek. Posledne menované sú bunky s veľmi dlhou životnosťou (desiatky rokov), ktoré sa pri opakovanom kontakte s antigénom veľmi rýchlo aktivujú. Viacero prác v posledných rokoch ukázalo, že pacientom s CVID chýbajú pamäťové B lymfocyty (4). V súčasnosti existujú 3 rôzne klasifikácie tohto ochorenia, ktoré hoci využívajú rôzne kritériá, v zásade rozdeľujú pacientov do 3 skupín. V prvých 2 skupinách

je riziko autoimunitných ochorení, splenomegalie a granulomatóznych ochorení najvyššie. Prognóza pacientov v tretej skupine je najpriaznivejšia.

Diagnostika

Napriek veľkému významu laboratórnej imunodiagnostiky sú dôkladná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie pacienta nenahraditeľné. Lekári prvého

kontaktnu si často neuvedomujú aký obrovský význam má pre klinického imunológa anamnéza prekonaných infekcií, výsledkov mikrobiologickej diagnostiky a opis úspešnosti realizovanej liečby. K základným laboratorným metódam patrí úplný krvný obraz s diferenciálnym počtom leukocytov a biochemický skrining v ideálnom prípade aj s nefelometricky stanovenými koncentraciami IgG, IgA a IgM. Už aj v tomto stupni sú veľmi cenné výsledky zo serologickej diagnostiky prekonaných infekcií (kvantitatívne stanovenie špecifických imunoglobulínov), pretože hovoria o funkčnosti imunity in vivo. V ďalšom stupni sa môžu vykonať kožné testy oneskorenej precitlivosti, ktoré poukazujú na funkčný stav T lymfocytov (tuberkulínový alebo kandidový intradermálny test). Ďalšia imunologická diagnostika sa zameriava na kvantitatívne stanovenie populácií a subpopulácií lymfocytov a prítomnosť aktivačných znakov. Funkčnosť lymfocytov je možné testovať ich schopnosťou proliferovať po stimulácii s mitogénmi alebo monoklonálnou protilátkou proti T bunkovému receptoru. Súčasťou imunologickej diagnostiky je aj vyšetrenie celkovej funkcie komplementu a fagocytárnych funkcií. Tretí stupeň diagnostiky predstavujú vysoko špecializované centrá, ktoré okrem metód prietokovej cytometrie majú k dispozícii aj molekulárne a genetické metódy (5). Graf 2 uvádza algoritmus laboratórnej diagnostiky imunodeficiencie.

Veľký význam v diagnostike má spolupráca s lekármi ORL, gastroenterológmi, infektológmi, prípadne hematológom. Až u tretiny pacientov s CVID sa vyvinie niektoré autoimunitné ochorenie. Zväčša sú to hemolytické anémie, purpury, autoimunitné hepatitidy, idiopatická trombocytopénia, autoimunitná neutropénia, reumatoidná artritída, systémový lupus erythematoses, vitiligo, primárna biliárna cirhóza, tyroiditída alebo dermatomyozitída. Z malignít sú to najčastejšie lymfómy, ktorých riziko oproti bežnej populácii je zvýšené až 300 násobne a rakovina žalúdka, ktorej riziko je 50 násobne vyššie. Minimálne ročne by mali mať títo pacienti vykonané funkčné vyšetrenie pľúc a v prípade zhoršenia nálezu aj CT hrudníka.

Terapia

Po vylúčení sekundárnych príčin hypogamaglobulinémie je štandardnou liečbou CVID, ale aj iných humorálnych imunodeficiencií doživotná substitučná liečba. Liečba imunoglobulínmi jednoznačne znižuje frekvenciu infekcií, ale zväčša ich neodstraňuje úplne a pacienti vyžadujú opakovanú, alebo dlhodobú profylaktickú liečbu antibiotikami. Imunoglobulínová liečba má navyše popri jednoduchej substitúcii aj imunomodulačný účinok, čo sa prejavuje aj v poklese mnohých autoimunitných ochorení.

Substitučná liečba sa obvykle podáva vo forme intravenózneho infúzie v 3 až 4 týždňových intervaloch. Intramuskulárne podanie imunoglobulínov je v súčas-

nosti už obsolentná metóda, ktorá nie je schopná zabezpečiť dostatočnú koncentráciu IgG. Dlhodobá liečba vyžaduje pravidelné monitorovanie hladín IgG a ich udržiavanie prinajmenej nad 5g/L u dospelých. Ukazuje sa, že substitúcia vyššími dávkami (sérové koncentrácie IgG nad 8,5 g/L) znižuje najmä chronické pľúcne poškodenie (6). Podávanie intravenózných imunoglobulínov by sa malo uskutočňovať v centrách, ktoré majú s takouto liečbou dlhodobú skúsenosť a vedia zvládnuť akútne komplikácie.

V posledných rokoch sa stále viac presadzujú subkutánna cesta podávania imunoglobulínov. Sú na to určené špeciálne preparáty (registrácia v SR je v štádiu prípravy), ktoré si pacient podáva vo forme infúzií v týždenných intervaloch doma. Tento spôsob sa ukazuje byť veľmi bezpečný a rovnako účinný ako intravenózne podanie (7).

V prípade selektívnej deficiencie IgA je potrebné veľmi dôkladne zvažovať podanie akýchkoľvek krvných derivátov (transfúzia, imunoglobulíny), ktoré by mohli obsahovať stopy IgA. U týchto pacientov sa môže navodiť tvorba anti-IgA protilátok a vyprovokovať anafylaktická reakcia.

Pacienti s imunodeficienciou by nemali byť očkovani živými vakcínami. Použitie neživých vakcín býva problematické u hypogamaglobulinémie z pohľadu

efektívnej odpovede na vakcínu. Podľa laboratórných ukazovateľov je ale možné takúto vakcínu zväziť.

Pacienti s imunodeficienciou, vrátane CVID, by mali byť pravidelne monitorovaní pre možný rozvoj autoimunitných ochorení a malignít. Pri ich rozvoji je nutné paradoxne použiť aj imunosupresívnu liečbu.

Záver

So stavmi imunodeficiencie sa budeme pravdepodobne v našej klinickej praxi stretávať stále častejšie. Napriek tomu, že väčšinu tvoria sekundárne podmienené poruchy nesmieme zabúdať, že aj primárne poruchy môžu začínať v dospelom veku. Negatívna rodinná anamnéza pritom nevylučuje možnosť primárnej imunodeficiencie.

Literatúra

1. Cunningham-Rundles C, Sidi P, Estrella L, Doucette J. Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113, s. 747–755.
2. 10 warning signs of primary immunodeficiency. www.jmfworld.com.
3. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A, PAGID, ESID. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*, 1999, 93, 190–197.
4. Conley ME. in *Scriver's: The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. s. 4731–4743.
5. Schroeder HW, Jr., Schroeder HW, III, Sheikh SM. The complex genetics of common variable immunodeficiency. *J Investig Med*, 2004, 52, s. 90–103.
6. Eijhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM, a spol. Inter-University Working Party for the Study of Immune Deficiencies. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia: a randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*, 2001, 135, s. 165–174.
7. Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*, 1995, 345, s. 365–369.

V prípade chronických infekcií môže byť niekedy zložité rozlíšiť nakoľko je takáto infekcia následkom existujúcej poruchy imunity, alebo naopak je pokles parametrov imunity sekundárny. Spolupráca odborných lekárov a lekára primárneho kontaktu je preto nenahraditeľná. V blízkej budúcnosti sa vďaka rozvoju prietokovej cytometrie a genetických vyšetrení bude dať častejšie diagnostikovať aj fenotypovo ľahšie poruchy primárnych imunodeficiencií a lepšie definovať také klinické jednotky akou je CVID. Včasná a presná diagnostika tak významne ovplyvní prognózu pacientov.

MUDr. Peter Čiznár, CSc.

1. Detská klinika LF UK a DFNsP

Limbova 1, 833 40 Bratislava

e-mail: ciznar@stonline.sk

Micardis® & MicardisPlus®

TELMISARTAN

TELMISARTAN+HCTZ



Lepšia ochrana v kritických ranných hodinách^{1,2,3}

Jedinečný metabolický efekt^{4,5}

Najväčší klinický program vo svojej triede^{6,7,8}



Prievozká 2/A, 821 09 Bratislava
tel.: +421 2 5810 1211, fax: +421 2 5810 1277
www.micardis.com, www.hypertenzia.sk



Skrátená informácia o lieku

Názov a účinná látka: Micardis 40 a 80 mg, telmisartan; MicardisPlus 40/12,5 mg a 80/12,5 mg, fixná kombinácia telmisartan/hydrochlorotiazid. **Indikácie:** Liečba esenciálnej hypertenzie. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 40 mg telmisartanu 1x denne, dávka sa môže zvýšiť na 80 mg 1x denne. Maximálny antihypertenzný účinok sa vo všeobecnosti dosiahne po 4 – 8 týždňoch od začiatku liečby. MicardisPlus sa podáva pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom – MicardisPlus 40/12,5 mg v prípade nedostatočnej kontroly krvného tlaku Micardisom 40 mg, MicardisPlus 80/12,5 mg v prípade nedostatočnej kontroly Micardisom 80 mg. U starších pacientov a u pacientov s miernym poškodením obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania, u pacientov s miernym poškodením pečene nemá denná jednorazová dávka prekročiť 40 mg. Klinické skúsenosti s MicardisomPlus u pacientov s poškodenou funkciou obličiek a pečene sú malé alebo žiadne, preto sa vyžaduje opatnosť. U detí a osôb do 18 rokov nebola bezpečnosť a účinnosť stanovená. **Kontraindikácie:** Hypersenzitivita na účinnú látku alebo niektorú inú zložku, tehotenstvo a dojčenie, obštrukčné žilové poruchy, ťažké poškodenie pečene, ťažké poškodenie obličiek. **Liekové a iné interakcie:** Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok ďalších antihypertenzných činidiel. V prípade kombinácie MicardisPlus s liekmi ovplyvňujúcimi hladiny draslíka alebo liekmi, ktorých účinok môže byť ovplyvnený zmenami sérového draslíka sa odporúča sledovanie sérového draslíka. **Nežiaduce účinky:** Nežiaduce účinky sú zvyčajne miernej a prechodnej povahy a málokedy si vyžadujú prerušenie liečby. Celkový výskyt nežiaducich účinkov zaznamenaný v súvislosti s telmisartanom bol zvyčajne porovnateľný s placebom. U viac ako 1 % z 3445 pacientov vo všetkých skúškach užívajúcich telmisartan sa vyskytli nasledovné nežiaduce účinky: bronchitída, nespavosť, artralgia, pocit úzkosti, depresia, palpácia, krče v nohách, vyrážka. Príčinná súvislosť týchto prípadov s telmisartanom nebola stanovená. Celkový výskyt nežiaducich účinkov zaznamenaný pri MicardisePlus bol porovnateľný s telmisartanom samotným. **Farmakodynamické vlastnosti:** Telmisartan je orálne účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II (typ AT1). Telmisartan znižuje úroveň plazmového aldosteronu, neinhibuje ľudský plazmový renin ani neblokuje iónové kanály. Neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kinázu II), ktorý tiež odhubáva bradykinín. Preto sa neočakáva, že bradykininom sprostredkované nežiaduce účinky sa zosilnia. U človeka 80 miligramová dávka telmisartanu takmer kompletne inhibuje angiotenzinom vyvolaný zvýšením tlaku krvi. Inhibičný účinok sa udrží 24 hodín a merateľný je do 48 hodín. Antihypertenzný účinok telmisartanu sa prejavuje tri hodiny po prvej dávke. Udržiava sa konštantne 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický TK bez toho, aby došlo k zmene pulzu. MicardisPlus je fixná kombinácia telmisartanu a tiazidového diuretika (hydrochlorotiazidu). Kombinácia týchto zložiek má zvýšený antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každý komponent samostatne. Hydrochlorotiazid účinkuje na elektrolytovú reabsorpciu, priamo zvyšujúc vylučovanie sodíka a chloridu s následným znížením plazmatického objemu. **Balenie:** Micardis 28 tbl/40 mg, 28 tbl/80 mg; MicardisPlus 28 tbl 40/12,5 mg, 28 tbl 80/12,5 mg. Pred použitím lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na doloženej adrese.

Použitá literatúra:

1. White B, Wei et al.: Effects of the Angiotensin II Receptor Blockers Telmisartan Versus Valsartan on the Circadian Variation of Blood Pressure. *AJH* 2004; 17:347-353.
2. Smith DHG, Cramer M-JM, Neutel JM, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Am J Hypertens*. 2002; 15(4,pt2):116A.
3. Lacourcière Y et al.: Efficacy and Tolerability of Fixed-Dose Combinations of Telmisartan plus HCTZ Compared with Losartan plus HCTZ in Patients with Essential Hypertension. *Int J Clin Pract* 2003; 57(4):273-279.
4. Benson SC et al.: Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR γ -Modulating Activity. *Hypertension* 2004;43:1-10.
5. Kurtz TW et al.: Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension* 2004;22:2253-2261.
6. Yusuf S.: From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND Studies: Challenging in Improving Prognosis. *Am J Cardiol* 2002; 89 (suppl):18A-26A.
7. Weber M.: The telmisartan Programme of Research to show telmisartan End-organ protection (PROTECTION) Programme. *Journal of Hypertension* 2003; 21(suppl 6):S37-S46.
8. Diener HC: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes: The PROFESS Trial. Published poster, ESC Sevilla, Spain, June 2003.