

Slovenská postgraduálna akadémia medicíny

Katedra anestéziológie a intenzívnej medicíny

Vedúci katedry: Doc. MUDr. Milan MÁJEK, CSc.

**Použitie vazoaktívnych metylxantínov
- teofylín, etofylín -
v liečbe náhlych cievnych mozgových príhod
v intenciách RZP**

Atestačná práca

Október 2001

MUDr. Miroslav PAVLÁK
RZP – ARO NsP Zdravie, a.s.
Púchov

Obsah

1 Úvod.....	4
1.1 Diagnózy NCMP a ich rozdelenie.....	4
1.2 Priebeh NCMP.....	5
1.3 Liečba NCMP.....	7
1.3.1 Reperfúzna liečba.....	7
1.3.2 Vazoaktívna liečba.....	8
1.3.2.1 Vazodilatátory.....	9
1.3.2.2 Vazokonstriktory.....	11
1.3.2.3 Metylchantíny – selektívne cerebrálne vazokonstriktory.....	11
1.3.3 Nootropiká, energetiká, neuroprotektíva.....	12
1.3.4 Reologiká.....	13
1.3.5 Ostatné terapeutické postupy.....	13
2 Farmakodynamika a receptorové pôsobenie.....	16
2.1 Adenozínové receptory.....	16
2.2 Fosfodiesterázy.....	17
2.3 Kalcium a aktín-myozínový komplex.....	19
2.4 Iné možné mechanizmy účinku.....	19
3 Farmakológia a orgánové účinky.....	20
3.1 Centrálny nervový systém.....	20
3.1.1 Excitabilita.....	21
3.1.2 Cerebrovaskulárna cirkulácia.....	21
3.1.3 Mozgový metabolizmus.....	22
3.2 Kardiovaskulárny systém.....	23
3.2.1 Srdce.....	23
3.2.2 Periférne cievy.....	23

3.3	Respiračný systém a priečne pruhované svaly.....	24
3.3.1	Tracheobronchiálny strom.....	24
3.3.2	Bronchopulmonálne cievy.....	24
3.3.3	Bránica a priečne pruhované svaly.....	24
3.4	Krvné elementy.....	25
3.5	Imunitný systém.....	25
3.6	Urogenitálny systém.....	25
3.7	Gastrointestinálny trakt.....	26
3.8	Endokrinné a metabolické pôsobenie.....	26
4	Súbor pacientov.....	27
5	Diskusia.....	34
6	Záver.....	36
	Bibliografia.....	37

1 Úvod

Problematika cerebrovaskulárnych ochorení je v medicínskej praxi pomerne častá a veľmi závažná z viacerých dôvodov:

- ako príčina smrti sa uvádzajú na 3. mieste za kardiálnymi a malígnymi ochoreniami,
- majú pomerne vysokú incidenciu, v našich podmienkach je to cca 0,8%. [1] V Nemocnici s poliklinikou Xxxxx (hodnotené v rokoch 1995-1999) bolo 10% primárnych výjazdov Rýchlej zdravotníckej pomoci (lekárskej, ďalej len RZP) k pacientom s diagnózou cerebrovaskulárneho ochorenia v nejakej jeho forme (náhla cievna mozgová príhoda, ďalej len NCMP, vysvetlenie bude v ďalšom texte),
- pacient je následne často invalidizovaný s trvalými následkami a sťaženým spoločenským uplatnením,
- veľmi dôležitú úlohu hrá časový faktor – od vzniku ochorenia cez diagnostiku až po zahájenie adekvátnej liečby,
- napriek nesporným pokrokom v diagnostike a terapii NCMP existuje určitá skepsa v odbornej verejnosti voči mnohým liečebným (hlavne farmakologickým) postupom. [2,3]

Riešenie NCMP v urgentnej (terénnej) fáze tímom RZP má oproti hospitalizačnej fáze niektoré nezanedbateľné špecifiká:

- a) **nejednoznačná diagnóza,**
- b) **nepredpokladateľný vývoj,**
- c) **nemožná (neznáma) jednoznačne efektívna a cieleňá terapeutická intervencia.**

1.1 Diagnózy NCMP a ich rozdelenie

V teréne nie je možné jednoznačne určiť etiopatogenickú a patomorfologickú diagnózu, len predbežnú a syndromologickú.

Uvediem stručne rozdelenie cerebrovaskulárnych ochorení, ktoré lekár často priraduje a uvádza pod spoločným diagnostickým pojmom NCMP:

- a) **hypertenzná encefalopatia**, dekompenzovaná cerebroskleróza;
- b) **ischémia** - embolizačná,
- trombotická, - intrakraniálnych ciev,
- extrakraniálnych ciev,
s vývojom infarktu alebo bez;
- c) **hemorágia** - intracerebrálna,
- subarachnoidálna,
- kombinovaná, prípadne iná;
- d) **ostatné príčiny** (cievne malformácie, aneuryzmy, tumory, trombózy splavov, vaskulitídy atď.).

Ešte ale treba uviesť, že ak je náhly vznik neurologickej symptomatológie spojený napríklad s pádom a poranením hlavy, je niekedy problém rozoznať (hlavne ak nie sú svedkovia), či ide primárne o traumu alebo iktus.

Z vyššie uvedeného vyplýva, že v teréne lekár nemôže zahájiť nejakú vysoko špecifickú liečbu, pretože terapeutický postup pri ischémiách a hemorágiách je v niektorých aspektoch výrazne rozdielny (viď napr. antikoagulácia, prípadne fibrinolýza).

1.2 Priebeh NCMP

V akútnej (lepšie povedané perakútnej alebo urgentnej) **fáze sa nedá predpokladať ďalšia dynamika ochorenia**, ani v akej fáze vývoja ochorenia sa pacient v danom okamihu nachádza. Podľa klinickej klasifikácie NCMP môže mať priebeh:

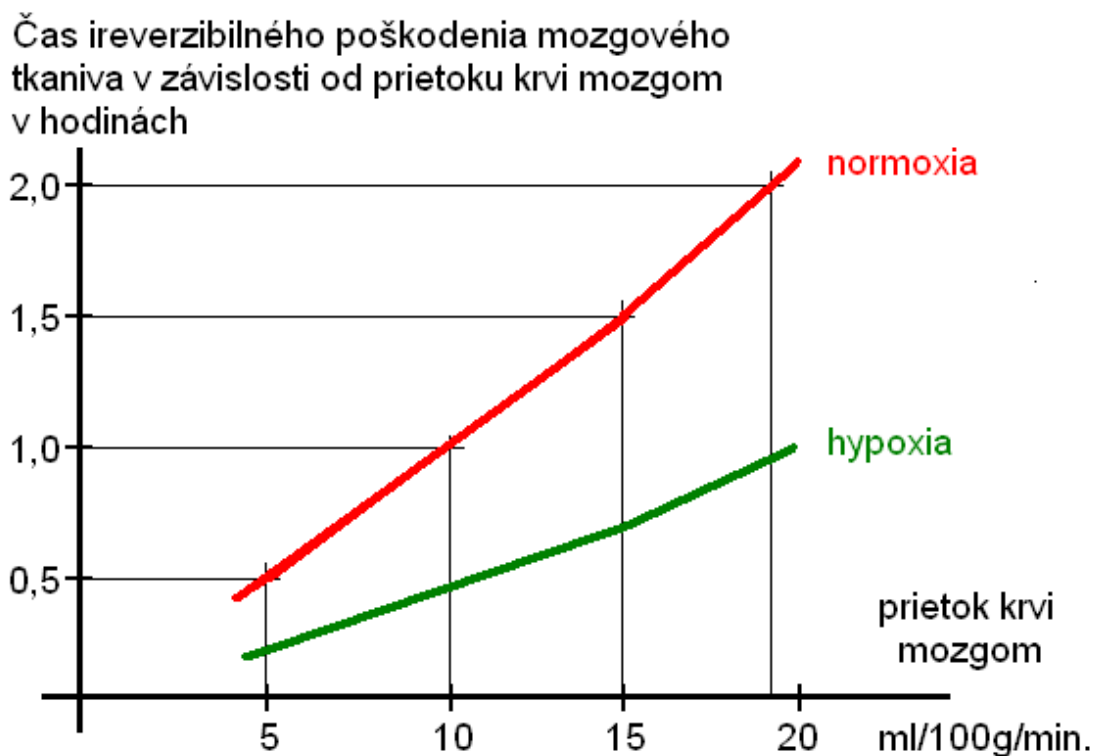
- a) **tranzitórny** (úprava funkcie CNS ad integrum najneskôr do 24 hodín),
- b) **reverzibilný** (úprava funkcie CNS za viac ako 24 hodín),

c) **progredujúci** (narastajúca porucha funkcie bez stabilizácie za posledných 24 hodín),

d) **stacionárny** (trvajúca, stála porucha funkcie). [4]

Dá sa predpokladať, že priebeh ochorenia (okrem faktorov súvisiacich s pacientom – etiopatogenéza iktu, schopnosti endogénnych kompenzačných a reparačných mechanizmov) ovplyvní i včasnosť a adekvátnosť terapeutického zásahu.

Náplň práce a význam RZP spočíva hlavne v tom, aby bola čo najskôr prevedená základná diagnostika, zahájená akútna liečba ochorenia a na minimum sa skrátil bezpečný prevoz pacienta do príslušného zdravotníckeho zariadenia, v ktorom bude zabezpečená definitívna diagnostická a adekvátne terapeutická starostlivosť. Práve pri NCMP (dá sa povedať, že pri cerebrálnych poškodeniach všeobecne) má toto veľký význam, pretože ireverzibilita deštrukcie neurónu je priamo závislá na dobe ischémie, prietoku krvi a oxygenácii (viď graf 1). [4]



Graf 1.

Závislosť medzi dobou reverzibility poškodenia neurónu, prietokom krvi mozgom a okysličením. Spracované podľa [4].

Ide o tzv. „konceptiu ischemického polotieňa“, keď funkcia ischemického neurónu je vyhasnutá, ale reverzibilne, pri pretrvávajúcej ischémii dochádza k ireverzibilnému poškodeniu bez možnosti reštitúcie funkcie. Z dôvodu, že neurocyt nie je schopný obnovy na základe bunkového delenia a tým pádom reparabilita poškodeného mozgového tkaniva je minimálna, hrá snaha o zlepšenie cerebrálnej perfúzie a oxygenácie spolu so skrátením časového faktora najdôležitejšiu úlohu v terapeutickom zásahu RZP.

1.3 Liečba NCMP

Problematika terapie NCMP v teréne už bola naznačená v predchádzajúcom texte. Vzniká otázka, aké lieky (a či vôbec) podať, aby nedošlo k poškodeniu pacienta s následným zhoršením jeho stavu. V nasledujúcom texte uvediem zhrnutie základných farmakoterapeutických postupov, ktoré boli a sú doporučované pri liečbe iktu, aj s potenciálnymi nebezpečenstvami pre pacienta (a schématickým zobrazením ich hemodynamických redistribučných účinkov).

1.3.1 Reperfúzna liečba

Jej úlohou je spriechodnenie ischemickej oblasti. Môžeme ju rozdeliť na liečbu:

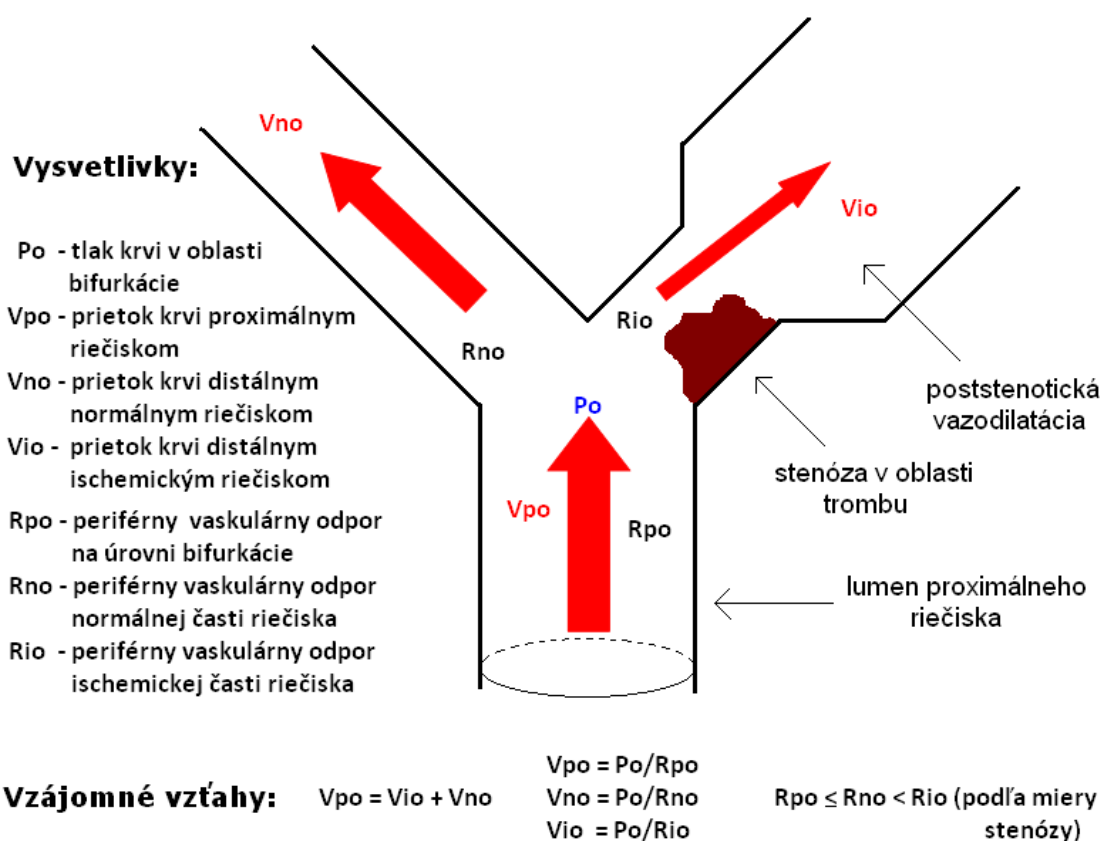
- antitrombotickú – *k. acetylosalicylová, tiklopidin, dipyridamol,*
- antikoagulačnú – *heparíny (nízkomolekulárne),*
- fibrinolytickú – *altepláza, streptokináza, prourokináza.*

Podávanie týchto látok je indikované (pri fibrinolytikách zatiaľ nie štandardne) jednoznačne pri ischémii, avšak je absolútne alebo relatívne kontraindikované pri hemorágiách – môžu spôsobiť zhoršenie nálezu a pri hypertenznej encefalopatii môžu indukovať vznik krvácania. Preto je ich podávanie nevhodné pred jednoznačnou identifikáciou príčiny a typu iktu.

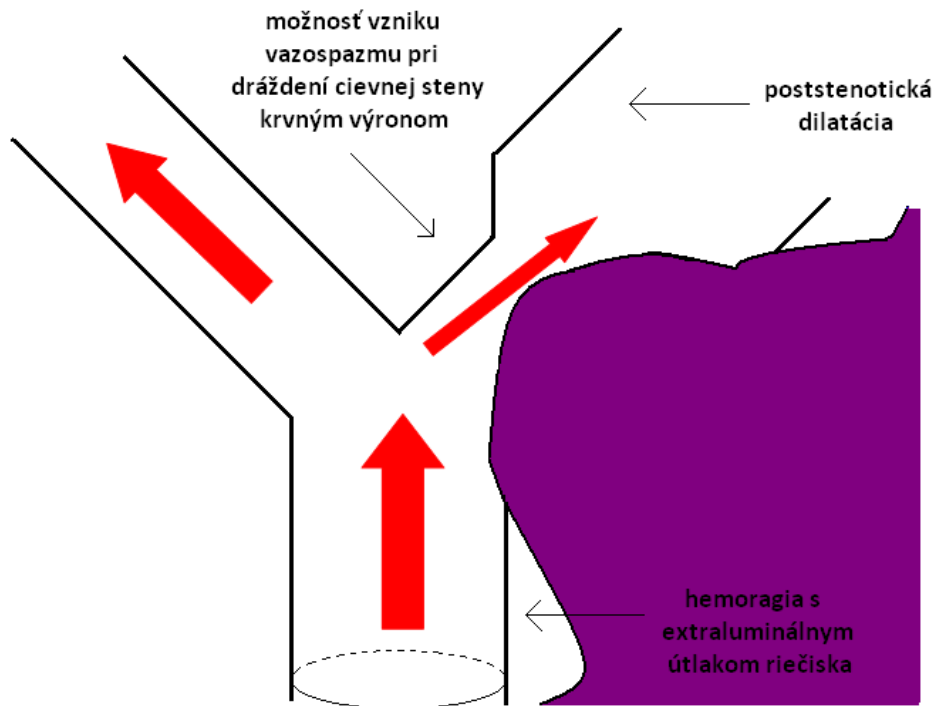
1.3.2 Vazoaktívna liečba

Pri tejto terapii by by som sa trochu pristavil vzhľadom na tému tejto práce. Tzv. vazoaktíva môžeme orientačne rozdeliť na:

- vazodilatátory - *nimodipin, cinnarizin (kalciové blokátory),*
 - *prazosin (alfalytika),*
 - *vinpocetin (inhibitor fosfodiesterázy I),*
- vazokonstriktory - *noradrenalín, metamfetamín (katecholamíny),*
- selektívne vazokonstriktory - *etofylín, teofylín (metylxantíny).*



Obr.1 Pri ischemii dochádza na základe autoregulačných a adaptačných pochodov k poststenotickej vazodilatácii. V prípade, že nedôjde k zvýšeniu celkového Rio , tak sa zachová lokálny prietok a nedôjde k neurologickej symptomatológii. Ak však dôjde z zvýšeniu Rio na základe vyčerpania týchto mechanizmov, automaticky tak klesne prietok Vio ischemickým ložiskom s následnou neurologickou symptomatológiou. Z hore uvedených vzťahov vyplýva, že: $Vio = Vpo - Po/Rno$, takže prietok Vio ischemickým ložiskom modelovo môžeme ovplyvniť zvýšením Vpo (zlepšenie inotropie a srdcových objemov, to však súvisí aj s distribúciou krvi v organizme), prípadne ovplyvnením Rno , ako bude uvedené ďalej. Tento obrázok ukazuje akútny stav pred začatím vazoaktívnej liečby.



Obr.2 Pri hemorágii je situácia etiologicky a patomorfologicky iná, ale hemodynamické dôsledky sú obdobné. Pri ťažkej hemorágii dochádza i k mechanickej deštrukcii časti mozgového tkaniva tlakom krvného výronu. Avšak ďalší negatívny vývoj je hlavne determinovaný práve progresiou ischémie. (Rádiologicky sa to popisuje ako expanzivita hemoragického ložiska, ide vlastne o rozširovanie sa ischémie s rozvojom edému.) V ďalších schematických obrázkoch bude situácia modelovaná pre stav pri intraluminálnej príčine stenózy.

1.3.2.1 Vazodilatátory

Podávanie vazodilatátorov vychádzalo z predpokladu zvýšenia perfúzie v ischemickom ložisku a otvárania kolaterál. Ukázalo sa však, že z dôvodu už prítomnej vazodilatácie v ischemickej oblasti môže dôjsť k tzv. „**steal-fenoménu**“, t.j. k redistribúcii krvi do nepoškodených častí mozgu (viď postupne obr. 1,2,3) s následným zhoršením klinického stavu. Okrem toho môžu spôsobiť **výrazný pokles systémového i regionálneho krvného tlaku** s ďalším zhoršením perfúzie ischemického ložiska (kompenzačné mechanizmy na udržanie prietoku sú už maximalizované a nedajú sa výraznejšie zvýšiť napr. vazodilatáciou).

(porucha vedomia, vomitus, oneskorený efekt). Treba ale upozorniť, že účinok nimodipínu nie je spôsobený len jeho vazodilatačným pôsobením. Ostatné, hlavne cerebrálne vazodilatátory sú vhodné na používanie v chronickom štádiu NCMP (vtedy je ich dilatačný efekt vhodný z dôvodu zlepšenia celkovej perfúzie mozgu).

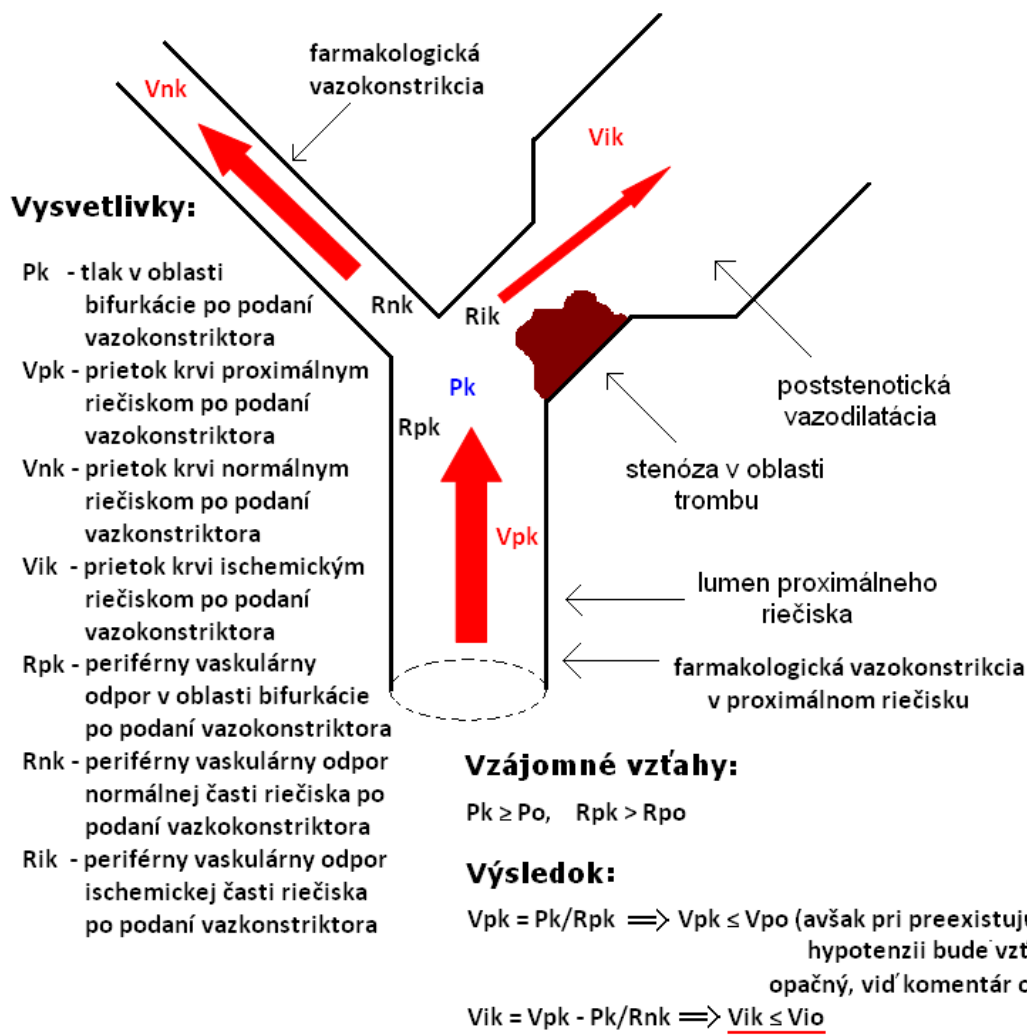
1.3.2.2 Vazokonstriktory

Podávanie vazokonstriktorov bolo istý čas doporučované na základe predpokladov, ktoré boli uvedené v predchádzajúcom odstavci. Tieto sa zakladali na snahe využiť tzv. „**inverse steal-fenomén**“, t.j. redistribúciu krvi do oblasti ischémie z oblasti nepoškodeného tkaniva. Zistilo sa však, že **vazokonstrikcia je prednostne vyznačená v relatívne proximálnych častiach riečiska**, ktoré môžu byť spoločné pre poškodené i nepoškodené mozgové tkanivo, preto nedochádza k významnému zlepšeniu perfúzie ischemickej oblasti (viď obr. 4). Taktiež veľa pacientov s NCMP máva **akceleráciu krvného tlaku** (stresová ev. i kompenzačná reakcia), preto podanie týchto prípravkov je u týchto pacientov problematické. Je nutné ale povedať, že ich podanie je vhodné na stabilizáciu systémovej hemodynamiky pri výraznejších hypotenziách u pacientov s iktom (spolu s volumoterapiou).

1.3.2.3 Metylxantíny – selektívne cerebrálne vazokonstriktory

Podávanie metyloxantínov (budem hovoriť najmä o tých, ktoré pôsobia prednostne na hladkú svalovinu ciev, t.j. etofylín – *etofyllinum* a teofylín – *theophyllinum*) vychádza z predpokladu **selektívnej vazokonstrikcie na cerebrálnych cievach**, t.j. využitie tzv. „**inverse steal-fenoménu**“, a skôr **dilatácie na proximálnom a v systémovej krvnom riečisku** (viď obr. 5).

Objasnenie ich farmakologických účinkov bude uvedené v ďalších častiach.



Obr. 4 Na tomto obrázku je modelová situácia, keď sa za farmakologickým účelom podá vazokonstriktor. Vzhľadom na zmeny, ktoré jeho účinok vyvolá na hodnotách regionálneho tlaku krvi a lokálnej vaskulárnej rezistencie, nedá sa vždy jednoznačne stanoviť, či dôjde k zvýšeniu prípadne zníženiu prietoku proximálnym riečiskom. Zdá sa, že podstatnú úlohu bude hrať východzia hodnota regionálneho krvného tlaku. Ak bude vysoká (a teda už nebude mať príliš veľkú možnosť ešte sa zvýšiť), dôjde prednostne k vzostupu lokálnej vaskulárnej rezistencie s obmedzením prietoku; ak však bude nízka, prietok sa zvýši (na základe vzostupu systémového krvného tlaku). Hoci hypotenzia ako taká zhoršuje perfúziu mozgu, v matematických vzťahoch sa zameriavame prednostne na zmeny regionálnej vaskulárnej rezistencie. Z nich rezultuje možné zhoršenie prietoku ischemickým riečiskom, a to hlavne na základe celkového poklesu prietoku proximálnym riečiskom z dôvodu vazokonstrikcie.

1.3.3 Nootropiká, energetiká, neuroprotektíva

Ide o lieky s predpokladaným prospešným účinkom na neurocyt:

- inhibítory influxu kalcia:
 - *nimodipin* (Ca-blokátor),
 - *amantadin* (NMDA a AMPA receptorový antagonista),
 - *magnesiumsulfát*
 (bránia influxu kalcia do bunky s jej následnou apoptózou),
- nootropiká - *piracetam, piritinol, vinpocetín*
(zlepšujú metabolizmus neurónu),
- energetiká - *kreatínfosfát*
(funguje ako enegretický substrát pre neurón),
- ostatné - *trilazad, vitamíny, cerebrolysin atď.*
(pôsobia ako zametače radikálov, substráty metabolizmu a pod.).

1.3.4 Reologiká

Ide o farmaká a liečebné postupy zlepšujúce mikrocirkuláciu:

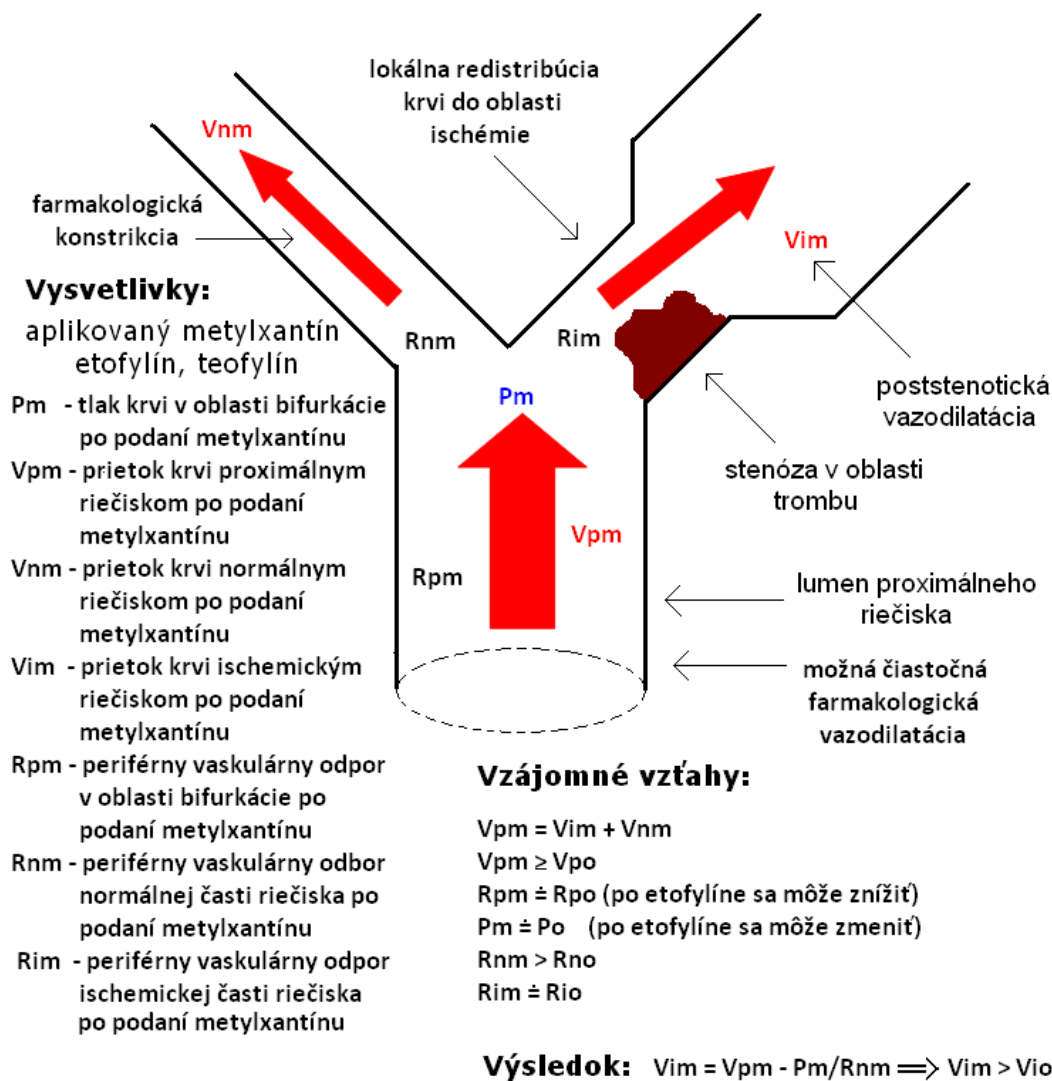
- inhibítory fosfodiesterázy - *pentoxyfylín, propentofylín, vinpocetín,*
- koloidy - *rheodextran, hydroxyetylškrob,*
- hemodilúcia.

1.3.5 Ostatné terapeutické postupy

Ide o liečbu antiedematóznou, chirurgickú (v RZP nerealizovateľná), podpornú, symptomatologickú atď. [2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]

Ako vidno z rozdelenia terapeutických postupov, väčšina liekov pôsobí na viacerých úrovniach. Treba však povedať, že takéto rozsiahle terapeutické možnosti pri liečbe NCMP sú uvedené prakticky len v českej a slovenskej odbornej literatúre. Zahraničné zdroje sú ohľadom liečby oveľa skromnejšie. Skôr kladú dôraz na stabilizáciu hemodynamiky, pri ischémiiach včasnú fibrinolýzu (alteplázou), pri subarachnoidálnej hemoragii nimodipin, v prípade nutnosti antiedematóznou a chirurgickú

liečba. Používanie nootropík, vazoaktív, neuroprotektív sa prakticky vôbec nespomína a ak, tak len experimentálne (dôvody sú zrejmé: neistý efekt verzus ekonomické náklady), občas sú zmienky o reologicky pôsobiacich metylxantínoch. [11, 12, 13, 14, 15] Tiež pri vyhľadávani prác o teofylíne a etofylíne vo vzťahu k hemodynamike, hlavne mozgovej, bola bibliografia dosť chudobná.



Obr. 5 Pri použití metylxantínu etofylínu (prípadne teofylínu) dochádza k niekoľkým efektom (podrobnejšie budú uvedené v nasledujúcom texte): vazokonstrikcia v neporušenom distálnom cerebrálnom riečisku, snáď vazodilatácia alebo bezo zmeny v proximálnom riečisku. Pri zachovanom alebo zvýšenom prietoku proximálnym riečiskom a pri predpokladanej nezmenenej vaskulárnej rezistencii v ischemickej oblasti (maximalizovaná ischemická vazodilatácia) by sa mohol uplatniť tzv. „inverse steal-fenomen“, t.j. zvýšenie prietoku ischemickým okrskom na základe lokálnej redistribúcie krvi z nepoškodenej oblasti.

Vzniká tak otázka: „Prečo práve etofylín, teofylín (u nás dostupný firemný prípravok: Oxantil, Oxyphyllin)?“ Odpovedí je niekoľko:

- časté používanie lekármi, s obľubou práve pri liečbe NCMP (ba aj v neindikovaných, prípadne občas až kontraindikovaných prípadoch),
- mnohokrát promptný a evidentný klinický efekt (ústup hemiparézy, afázie, zlepšenie dysartrie, vertiga – vlastná i sprostredkovaná skúsenosť),
- zaujímavá farmakodynamika a viacúrovňové molekulárne, bunkové a orgánové pôsobenie,
- minimálna ekonomická záťaž (cena jednej ampulky Oxantilu je necelých 8 Sk, t.j. cena jednotlivkej dávky je 8-16 Sk a jednodňovej liečby 32-64 Sk; nimodipin má cenu jednej ampulky 685-918 Sk, t.j. cena jednodňovej liečby je 1644-4314 Sk, v prípade tabliet je cena jednej tablety 12-13 Sk, t.j. cena jednodňovej liečby je 36-69 Sk).

2 Farmakodynamika a receptorové pôsobenie

Účinok metylxantínov (etofylín, teofylín) je na bunkovej úrovni rôznorodý, ovplyvňuje systémy receptorov a druhých poslov na viacerých úrovniach a taktiež v rôznych bunkových populáciách. V nasledujúcom texte budú uvedené najdôležitejšie štruktúry a mechanizmy, prostredníctvom ktorých pôsobia metylxantíny.

2.1 Adenozínové receptory

Adenozínové receptory sa rozdeľujú na niekoľko podskupín:

- **A₁-receptory** – vyskytujú sa v mozgu, uložené sú presynapticky, postsynapticky i extrasynapticky. Prostredníctvom G-proteínu inhibujú adenylátcyklázu, čo spôsobuje zníženie hladiny cAMP v bunke, tiež ovplyvňujú kalciové a káliové transmembránové kanály, čím zabezpečujú udržanie intracelulárnej koncentrácie kalcia a tým limitujú nekontrolovanú depolarizáciu. Dôsledkom je tiež znížené uvoľňovanie niektorých excitačných neurotransmiterov (napr. glutamátu). Prostredníctvom týchto receptorov je mediovaná i bronchokonstričná aktivita po podaní adenozínu a tiež jeho účinky na myokard. [16]
- **A₂-receptory** – vyskytujú sa v hladkom svale a endotele ciev, kde sprostredkovávajú vaskulárne efekty adenozínu (vazodilatácia), účinky v mozgových štruktúrach bohatých na dopamín (modifikujú dopamínernú neurotransmisiu), na trombocytoch (inhibícia agregácie) i na neutrofiloch (inhibícia ich aktivácie). Tieto účinky sú spôsobené na rozdiel od predchádzajúcich zvýšením hladiny cAMP v bunke, ktoré je zabezpečené zvýšením aktivity adenylátcyklázy stimulačným G-proteínom spriahnutým s receptorom.

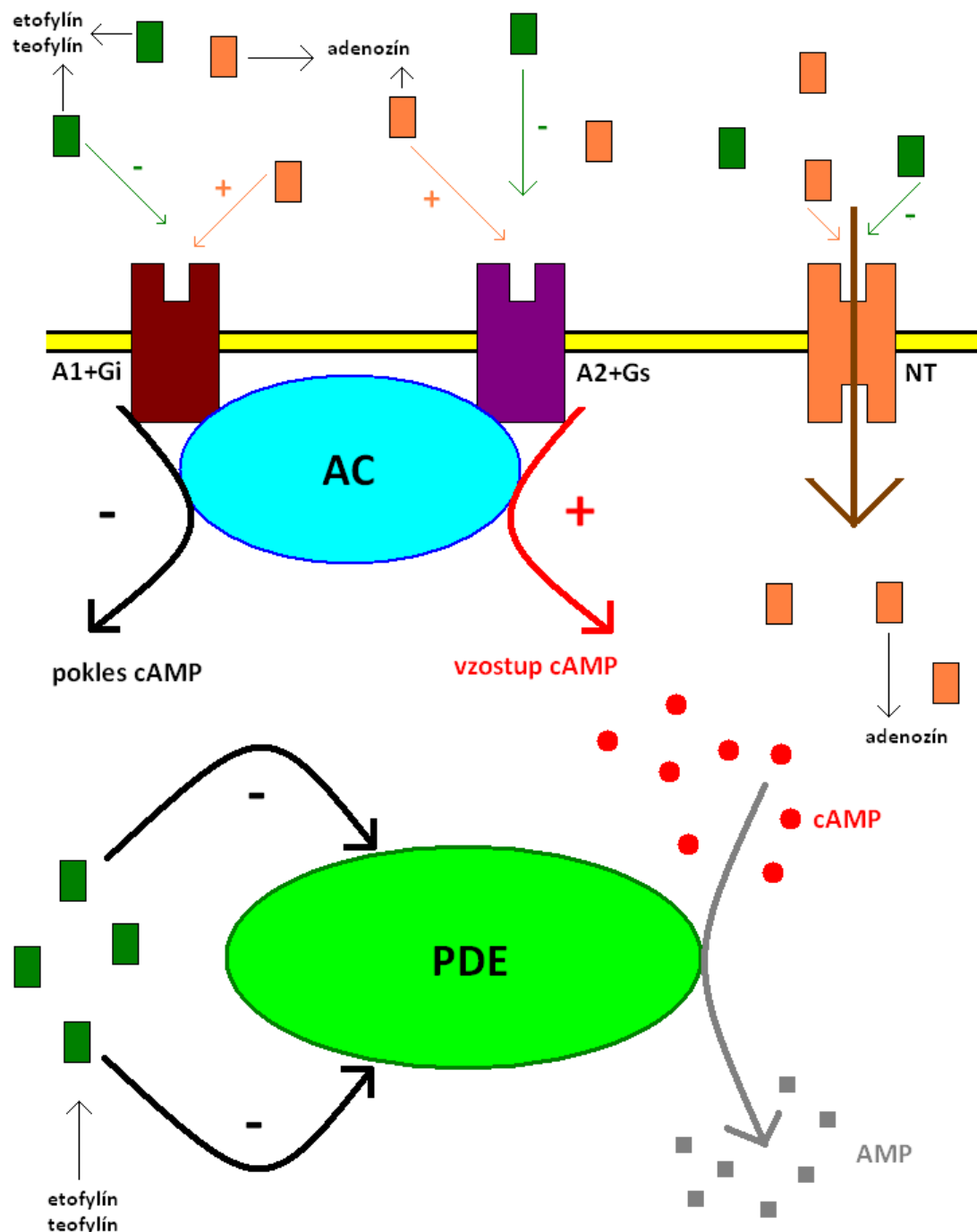
- **A₃-receptory** – na eozinofiloch mediujú inhibíciu degranulácie; pre našu problematiku sú nepodstatné.

- **Na-independentný nukleozidový transportér** – zabezpečuje spätné vychytávanie nukleozidu – adenosínu. [9]

Dôsledky antagonizmu na týchto receptoroch budú dvojaké. Na jednej strane je to kompetitívny antagonizmus na adenosínových receptoroch (s nie úplne jednoznačným vplyvom na aktivitu adenylátcyklázy) a na druhej strane je to kumulácia adenosínu extracelulárne pri inhibícii spätného vychytávania. Podľa toho sa zdá, že výsledný efekt pôsobenia na receptory bude z veľkej miery závislý na pomere medzi endogénnym adenosínom a exogénnym metylxantínom, samozrejme aj so spoluúčasťou ostatných mechanizmov účinku.

2.2 Fosfodiesterázy

Fosfodiesteráz je známych viacero druhov (orgánovo špecifických, I-VIII) a ich aktivita zabezpečuje degradáciu cyklických nukleotidov. Pri inhibícii fosfodiesteráz dochádza k zvýšeniu intracelulárnych hladín cAMP (i cGMP) s následnou aktiváciou určitých (bunkovo špecifických) proteínkináz, ktoré fosforylujú niektoré enzýmy a bielkoviny. Na základe tohto procesu vzniká konkrétny farmakobiologický účinok. [17] Teofylín je nešpecifickým inhibítorom fosfodiesteráz, preto zvyšuje účinky všetkých hormónov, ktoré stimulujú tvorbu cAMP. [18] Aj tu je zjavný určitý ambivalentný účinok metylxantínu – na jednej strane antagonizmus A₂-receptora s predpokladaným následným znížením hladiny cAMP a na druhej strane inhibícia fosfodiesterázy s predpokladaným zvýšením cAMP (viď obr. 6).



Obr. 6 Ukazuje komplexnosť účinku metylxantínov na receptorové, transportné a enzymatické komplexy bunky. Je zjavné, že výsledný efekt je závislý od množstva adenozínu a metylxantínu, od ich vzájomného pomeru, aktivity AC a PDE a funkcie adenozínových A₁ a A₂ receptorov.

- Vysvetlivky:
- A1+Gi - A₁ receptor spriahnutý s inhibičným G-proteínom
 - A2+Gs - A₂ receptor spriahnutý so stimulačným G-proteínom
 - NT - nukleozidový transportér
 - AC - adenylátcykláza
 - PDE - fosfodiesteráza
 - cAMP - cyklický adenozínmonofosfát
 - AMP - adenozínmonofosfát
 - + / - - stimulácia / inhibícia ev. blokácia

2.3 Kalcium a aktín-myozínový komplex

V prípade hladkého, priečne pruhovaného i srdcového svalu aplikácia metylxantínu spôsobí rôznu odozvu. Pri hladkom svale dôjde z dôvodu zvýšenia hladiny cAMP k fosforylácii myozínkinázy s následnou relaxáciou, na ktorej sa spolupodieľa i znížená koncentrácia cytozolického kalcia vznikajúca ovplyvnením metabolizmu fosfatidylinozitolu. Avšak treba upozorniť, že v prípade, ak preváži antagonizmus na A_2 - receptore oproti blokáde fosfodiesterázy, môže dôjsť ku kontrakcii hladkého svalu (napr. muskulárna tunica media malých cerebrálnych artérií a arteriol reaguje vazokonstrikciou). V prípade priečne pruhovaného svalu dochádza pôsobením metylxantínov k stimulácii uvoľňovania kalcia zo sarkoplazmatického retikula a tiež k inhibícii jeho spätného vychytávania doň, čo má za následok zvýšenie kontraktibility priečne pruhovaného svalu. [19] Pri srdcovom svale sa pravdepodobne kombinuje potenciácia β_1 -stimulácie pri stúpnutí cAMP s priamym zvýšením intracelulárnej koncentrácie kalcia.

2.4 Iné možné mechanizmy

Nie sú dostatočne známe a ich efekt je neistý (uvoľňovanie katecholamínov, NO, serotonínový antagonizmus, vplyv na prostaglandíny, histamín atď.).

3 Farmakológia a orgánové účinky

Základné metylxantíny, ktoré sa vyskytujú prirodzene sú: kofeín, teofylín a teobromín. Z pohľadu na ich účinky môžeme povedať, že kofeín má najvýraznejšie centrálné stimulačné účinky, teobromín má v popredí len periférne účinky a teofylín sa nachádza svojím účinkom niekde medzi nimi. [20] Podobne to platí i o príbuzných a odvodených látkach:

- *kofeín* (trimetylxantín) – dominuje centrálny analeptický efekt,
- *teofylín, etofylín, aminofylín* (dimetylxantíny) – majú centrálny aj periférny účinok,
- *teobromín, pentoxyfylín, propentofylín* (dimetylxantíny) – majú v popredí periférne pôsobenie.

Táto práca sa zaoberá prednostne teofylínom a jeho derivátom etofylínom. Dá sa povedať, že teofylín relaxuje hladké svalstvo (bronchov a korporálnych ciev) nešpecificky, kým jeho deriváty majú určité preferenčné účinky – aminofylín na bronchy a etofylín na cievy. Účinok na orgány bude determinovaný na jednej strane komplexnosťou receptorového a subcelulárneho pôsobenia, na druhej strane interakciami medzi pôsobením na jednotlivé orgánové štruktúry (napr. centrálny presorický verzus periférny depresorický, centrálny vagotonický verzus periférny tachykardizujúci efekt).

3.1 Centrálny nervový systém

Účinky na CNS budeme charakterizovať z troch aspektov: excitabilita, cerebrovaskulárna cirkulácia, metabolizmus. Je zrejmé, že toto rozdelenie je len orientačné, pretože tieto zložky navzájom súvisia.

3.1.1 Excitabilita

Teofylín a etofylín pôsobia na CNS dráždivo. Tento účinok je spôsobený:

- interakciou s adenosínovými receptormi, keď po inhibícii A_1 -receptoru dôjde k zvýšeniu hladín excitačných aminokyselín v mozgu (glutamát, aspartát). Tento následok je pri NCMP potenciálne nevýhodný z dôvodu kumulácie kalcia v neurocyte,
 - zvýšením hladín cAMP v neuróne na základe inhibície fosfodiesterázy, čo má za následok zvýšenie účinku katecholamínových neurotransmiterov. Tento vplyv sa javí ako výhodný, pretože centrálné katecholamíny a látky, ktoré zvyšujú ich hladinu (adrenalin, noradrenalin, amfetamín a jeho deriváty, dopaminergiká) zlepšujú motorickú reparáciu po poškodení mozgovej kôry (naopak α_1 -antagonisty a α_2 -agonisty narúšajú zotavovanie).
- [22]

Prejavmi tohto dráždivého pôsobenia sú:

- na kôru – poruchy správania a koncentrácie, pri vyšších hladinách teofylínu agitácia a tremor, pri toxických až epileptické kŕče,
- na mozgový kmeň – stimulácia dýchacieho centra a zvýšenie jeho citlivosti na CO_2 , čo má za následok hyperventiláciu; stimulácia vazomotorického centra a locus ceruleus, čo môže mať za následok presorickú reakciu; pri vyšších dávkach naopak, dráždenie vagu môže spôsobiť bradykardiu; prípadne pri vysokých dávkach sa vyskytuje nauzea a vomitus pôsobením na centrum zvracania,
- na spinálnu miechu – vzniká hyperreflexia.

3.1.2 Cerebrovaskulárna cirkulácia

Teofylín spôsobuje v encefalickom riečisku (na rozdiel od systémového) vazokonstrikciu. Je to spôsobené:

- adenosínovým antagonistom (adenozín je potentný cerebrálny vazodilatátor) [24],
- hypokapniou pri hyperventilácii.

Tento účinok je potenciálne výhodný pre možnosť uplatnenia tzv. „inverse steal-fenoménu“ (ako bolo uvedené v predchádzajúcich častiach) prednostne v akútnom štádiu (kedy je prítomná tzv. „misery perfusion“). Časový faktor zdôrazňujem preto, lebo po niekoľkých hodinách až dňoch vzniká tzv. „luxury perfusion“ v poškodenej oblasti, takže jej prekrvenie prevyšuje metabolické potreby. V niektorých štúdiách však bolo zistené aj priame zlepšenie perfúzie hypoxickej oblasti nezávisle na vazokonstrikcii v nepostihnutých oblastiach. [25] Čo sa týka provokácie vazospazmov pri hemorágiách, u teofylínu je popisovaný inhibičný účinok na vznik vazospazmu. [4]

Zníženie prekrvenia pôsobí na zníženie intrakraniálneho tlaku (pri turgescencii), prípadne sa uplatní aj mierny antiedematózny efekt. [26] Dá sa teda povedať, že vazoaktívne účinky teofylínu na mozgovú cirkuláciu sú, zvlášť v akútnom štádiu infarktu, výhodné a môžu tak zlepšovať perfúziu poškodeného okrsku.

3.1.3 Mozgový metabolizmus

Metylchantíny zlepšujú metabolický kyslíkový obrat v mozgovom tkanive. [25] Dôvody budú asi viaceré (stimulačný efekt na funkciu, zmnoženie mitochondrií, zmeny prekrvenia) a nie všetky sú známe. Optimalizácia kyslíkového metabolizmu (a tým pádom aj celého energetického a nutričného stavu) je veľmi dôležitou úlohou lekára nielen v RZP a nielen pri NCMP, a v tejto indikácii sa zdá z väčšiny vyššie uvedených dôvodov podanie teofylínových derivátov vhodné a opodstatnené.

3.2 Kardiovaskulárny systém

Pôsobenie na kardiovaskulárny systém rozdelíme zvlášť na pôsobenie na srdce a na periférne cievy (korporálne, nie cerebrálne).

3.2.1 Srdce

Pôsobenie metylxantínov na myokard je determinované účinkami na receptorové a subcelulárne štruktúry (zmeny cAMP, Ca²⁺ ióny, samozrejme je dôležité aj centrálné regulačné pôsobenie, ktoré bolo uvedené v časti o CNS). Výsledkom ich pôsobenia je stimulačný (pozitívne inotropný a chronotropný) účinok, zlepšenie kontraktility myokardu, zvýšenie systolického i minútového vývrhového objemu srdca. Vo vysokých dávkach majú až arytmogénny potenciál, v čom spočíva ich najväčšie riziko. [23, 27] Účinok na koronárne artérie je dilatačný, ale klinicky nepodstatný. [20] Pri dodržiavaní dávkovania a kontraindikácií je zrejmé, že myokardiálne účinky (z pohľadu ovplyvnenia mozgu a jeho prekrvenia) sú výhodné.

3.2.2 Periférne cievy

Účinok metylxantínov je, čo sa týka systémovej (korporálnej) cirkulácie, vo všeobecnosti vazodilatačný a teda (nekonštantne – interferencia s inotropiou) hypotenzívny. Vplyv teofylínu a etofylínu bude bližšie rozvedený v časti 4 Súbor pacientov. Mierne zníženie krvného tlaku je vhodné u pacienta s výraznou hypertenziou (hlavne ak nevieme presnú príčinu a charakter NCMP: hemorágia, ischemia, hypertenzná encefalopatia?), avšak hlavné nebezpečenstvo teofylínu a etofylínu vo vzťahu ku krvnému tlaku spočíva v riziku jeho prudkého zníženia, spolu s poklesom perfúzneho tlaku pri porušenej autoregulácii v mozgu,

s následným zhoršením klinického stavu. Musím podotknúť, že v praxi sa takéto excesívne poklesy tlaku krvi po podaní metylxantínu vyskytujú minimálne.

3.3 Respiračný systém a priečne pruhované svaly

Tieto dva orgánové systémy spájam hlavne z dôvodu dôležitej funkcie bránice (i auxiliárneho svalstva) pri ventilácii.

3.3.1 Tracheobronchiálny strom

Bronchodilatačný efekt je asi najznámejším účinkom teofylínu a jeho derivátov, využíva sa pri liečbe bronchiálnej astmy a ostatných obštrukčných bronchopulmonálnych ochorení. Taktiež zlepšuje mukociliárny transport.

3.3.2 Bronchopulmonálne cievy

Dilatácia pľúcnych a bronchiálnych artérií zvýši prekrvenie pľúc. Pri etofylíne existuje určité riziko (z dôvodu prednostného pôsobenia na hladkú svalovinu ciev) zhoršenia ventilačno-perfúzných pomerov. [10] V praxi sa však evokovanie dyspnoe alebo objektívne zhoršenie oxygenácie po podaní tohto liečiva zvyčajne nevyskytuje.

3.3.3 Bránica a priečne pruhované svalstvo

Zvýšenie kontraktility bránice (a priečne pruhovaného svalstva všeobecne) zlepši celý ventilačný cyklus. [28] Z uvedeného vyplýva, že vplyv teofylínu a jeho derivátov na respiračný systém je pri liečbe NCMP

výhodný, pretože zlepšuje ventilačno-respiračné parametre a z toho dôvodu i oxygenáciu.

3.4 Krvné elementy

U metylxantínov (najmä u derivátov teobromínu) je popisované zlepšenie fluidity krvi, zvýšenie deformability erytrocytov, antiagregačný efekt. Aj teofylín inhibuje agregáciu trombocytov. [29] Tieto účinky nie sú veľmi výrazné, ale sú vhodné pri liečbe NCMP bez toho, aby boli nebezpečné pri hemoragických formách. Leukocyty budú spomenuté nižšie.

3.5 Imunitný systém

Metylxantíny inhibujú uvoľňovanie histamínu (z mastocytov, eozinofilov, bazofilov) a toto sa využíva najmä pri liečbe bronchiálnej astmy. Teofylín ale tlmí i bunkami sprostredkovanú imunitu (T-lymfocyty), tvorbu protilátok (B-lymfocyty a plazmatické bunky) a uvoľňovanie hydroláz z lyzozómov polymorfonukleárov. [30] Pri novších metylxantínových derivátoch (teobromínových: pentoxyfylín a propentofylín) sú imunomodulačné vlastnosti ešte vystupňované (inhibícia interleukínov, TNF a pod.). Z pohľadu novších názorov na autoagresívne a reperfúzne poškodenie i na apoptózu je zrejmé, že podanie metylxantínu je v akútnej fáze NCMP výhodné.

3.6 Urogenitálny systém

Teofylín zvyšuje diurézu zvýšením glomerulárnej filtrácie a inhibíciou spätnej rezorpcie nátria. Tento účinok nie je príliš výrazný, ale pri liečbe

NCMP bude skôr výhodný. Na uterus teofylín pôsobí tokolyticky, na močové cesty spazmolyticky.

3.7 Gastrointestinálny trakt

Spomeniem len pre úplnosť: teofylín zvyšuje sekréciu žalúdočných štiav (HCl i enzýmov), má spazmolytické účinky.

3.8 Endokrinné a metabolické pôsobenie

Už bolo spomenuté, že teofylín (a jeho deriváty) zvyšuje účinok hormónov, ktoré pôsobia cestou cAMP. Vplyv na glykémiu: prechodné zvýšenie spolupôsobením akútneho stresu a stimulácie účinku glukagónu, následne zvyčajne jej zníženie z dôvodu stimulácie vylučovania inzulínu. Tiež sa môže vyskytnúť zníženie hladiny kálie, vyskytuje sa lipolýza. [29]

Ak teda zhrnieme účinky teofylínu a etofylínu na mozog a ostatné orgánové systémy tela, môžeme konštatovať, že v prevažnej miere sú výhodné (väčšina účinkov na centrálny nervový systém, kardiovaskulárny systém, respiračný a muskulárny systém), potenciálne výhodné (imunomodulačný, antitrombotický či diuretický účinok) alebo nepodstatné. Tie vyslovene nevýhodné efekty a nežiadúce účinky sa pri dodržiavaní dávkovania a rešpektovaní kontraindikácií vyskytujú minimálne.

4 Súbor pacientov

V rokoch 1995-1999 (5-ročné obdobie) bolo v RZP NsP Xxxxx 6874 výjazdov, z toho bolo primárnych výjazdov k pacientom s diagnózou NCMP 718, t.j. 10,4%. Za diagnózu NCMP boli považované nasledovné diagnostické pojmy: náhla cievna mozgová príhoda (NCMP hemoragická, ischemická), tranzitórna ischemická ataka (TIA), cerebrovaskulárna insuficiencia, hypertenzná encefalopatia, iktus, apoplexia, mozgový infarkt, spontánna mozgová hemoragia (slovne postavená diagnóza závisela nielen od klinických príznakov, ale aj od špecializácie, skúseností a osobnosti lekára RZP). Zo súboru boli vylúčené sekundárne prevozy s diagnózou NCMP (zvyčajne ad CT vyšetrenie mozgu, prípadne neurochirurgické pracovisko) a exity s predpokladanou príčinou smrti NCMP.

Kombinovaný prípravok etofylínu (etofyllinum 160 mg) a teofylínu (theophyllinum 40 mg; Oxyphyllin ev. Oxantil amp. á 2 ml, ďalej len etofylín) bol podávaný v dávke 1 – 2 ampulky intravenózne spolu 553-krát pri diagnóze NCMP, t.j. v 77% prípadov (často súčasne s magnesium sulfuricum 10% 10 ml, to bolo podané 554-krát, t.j. tiež v 77% prípadov).

Z dôvodu hoci častého použitia etofylínu, ale neštandardizovaných podmienok sa nedá vyhodnotiť vplyv jeho účinku na zmenu neurologického stavu a prognózu pacienta. Taktiež na výjazdovom lístku nie je zistený ďalší osud pacienta a jeho definitívna diagnóza. V tomto súbore sa zaoberám vplyvom etofylínu na zmeny krvného tlaku, a to z viacerých dôvodov:

- promptné zníženie krvného tlaku nie je vhodné z dôvodu porušenej autoregulácie mozgovej cirkulácie, čo môže mať za následok:
 - ➔ prehĺbenie ischemie mozgu;
- ťažká hypertenzia, na druhej strane, môže spôsobiť:
 - ➔ zhoršenie hemorágie,
 - ➔ rast mozgového edému či

- progresiu hypertenznej encefalopatie;
- neznáma príčina a charakter NCMP, neznáma hodnota krvného tlaku pred jej vznikom (hypertonik toleruje vyššie hodnoty, normotonic a hypotonic nie) a rýchlosť vzostupu krvného tlaku nedovoľujú vždy optimálne rozhodnutie o aktuálnej potrebe úpravy zisteného krvného tlaku.

Tu by som si dovoľil trocha polemizovať aj o odporúčaníach pre hodnoty krvného tlaku, ktoré sú uvádzané v literatúre pri liečbe ischemických NCMP, t.j. neznižovať krvný tlak, ak je jeho hodnota menšia ako 220/120 torr. [31] Aj keď opomenieme neznámu príčinu a charakter NCMP v intenciách RZP a dôsledky ťažkej hypertenzie, ktoré boli uvedené vyššie, závažná hypertenzia môže mať ešte niektoré nezanedbateľné dopady na pacienta ako:

- výrazná mechanická a energetická záťaž myokardu (takýto pacient býva často kardiálne limitovaný a pri závažnej hypertenzii môže ľahko kardiálne zdekompenzovať,
- možné zhoršenie prekrvenia mozgu napriek vysokému perfúznemu tlaku (viď použitie vazokonstriktorov pri vazoaktívnej liečbe, tiež viď obr. 7 nižšie).

Aj moja osobná skúsenosť hovorí, že po podaní etofylínu niekedy dôjde k úprave klinickej symptomatológie, a to napriek miernemu poklesu krvného tlaku. Preto si dovoľím tvrdiť, že mierne zníženie vysokého krvného tlaku je v teréne (odhliadnuc od etiológie a charakteru NCMP) vhodné napriek tomu, že nepresahuje hodnoty, ktoré sa uvádzajú ako kompenzovateľné autoreguláciou mozgových ciev, t.j. 60 – 150 torr stredného arteriálneho tlaku. [32] Musíme si uvedomiť, že NCMP znamená dekompenzovanú poruchu autoregulácie perfúzie, že mozgové cievy u takéhoto pacienta bývajú zvyčajne morfológicky zmenené (nástenné tromby, aterosklerotické pláty, hyalinizácia) a ich efektívna vazoaktivita je insuficientná.

Okrem etofylínu boli pri liečbe pacientov niekedy použité aj iné farmaká, ich vplyv na krvný tlak nebol braný do úvahy, pre úplnosť uvediem ich stručný prehľad:

- antitrombotika, antikoagulancia: *kyselina acetylosalicylová, heparín,*
- antiemetika: *tietylperazín, metoklopramid, moxastínium, prometazín,*
- vazodilatátory, antihypertenzíva: *nifedipín, nitroglycerín, urapidil, metipranolol, kaptopril,*
- antiedematózna terapia: *furosemid, manitol, hydrokortizón,*
- katecholamíny: *dopamín, efedrín,*
- iné metylxantíny: *aminofylín, kofeín,*
- analgetiká: *metamizol, tramadol, fentanyl, sufentanil, paracetamol,*
- ostatné: *piracetam, diazepam, glukóza 40%, cardilan.*

Hodnotenie krvného tlaku musí byť špecifické u pacienta s NCMP. Klasifikácia hypertenzie u bežného pacienta (nazveme ju internistická) je uvedená v tabuľke č. 1. [33] Avšak u pacienta s NCMP musíme brať do úvahy iné hodnoty krvného tlaku, ktoré sú u takéhoto pacienta primerané v danej situácii (stresová reakcia, kompenzačné zvýšenie krvného tlaku). Rozdelenie hodnôt krvného tlaku pre potreby tejto práce je v tabuľke č. 2.

Klasifikácia hypertenzie	Systolický TK (torr)		Diastolický TK (torr)
Normotenzia	< 140	a	≤ 80
Hraničná hypertenzia	140 – 160	a alebo	90 – 95
Stredne ťažká hypertenzia	160 – 180	a alebo	95 – 105
Ťažká hypertenzia	> 180	a alebo	> 105

Tab. 1

Klasifikácia krvného tlaku pri NCMP	Systolický TK (torr)	Diastolický TK (torr)
Hypotenzia	< 120	≤ 80
Normotenzia	120 ≤ TK < 160	80 < TK ≤ 100
Supranormálny krvný tlak	160 ≤ TK < 200	100 < TK ≤ 120
Akcelerovaná hypertenzia	200 ≤	120 <

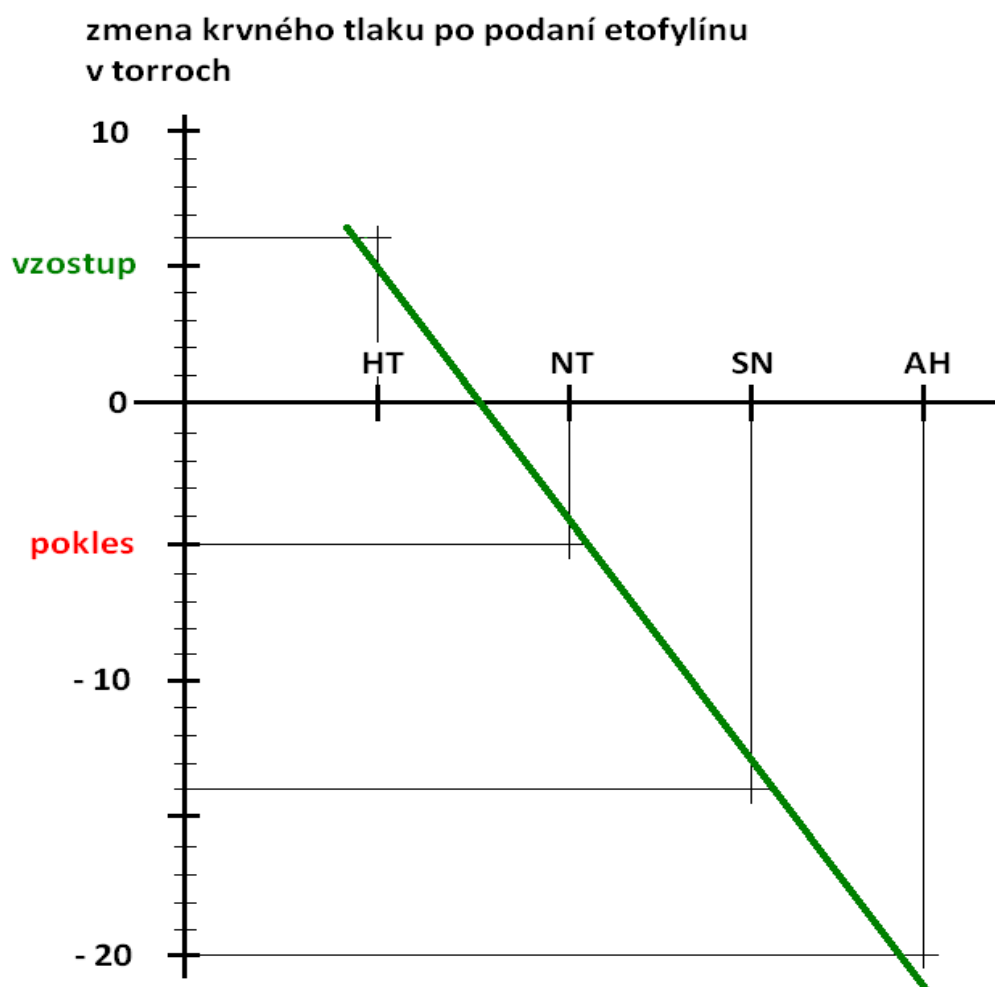
Tab. 2 Podľa nameraného krvného tlaku pacienta bol tento zaradený do určitej kategórie; za prioritnú bola považovaná tá hodnota, ktorá pacienta posúvala do kategórie vyššieho krvného tlaku.

Vplyv etofylínu na zmeny krvného tlaku bol hodnotený u pacientov, ktorým bol krvný tlak zmeraný pred i po podaní etofylínu (viď tab. 3).

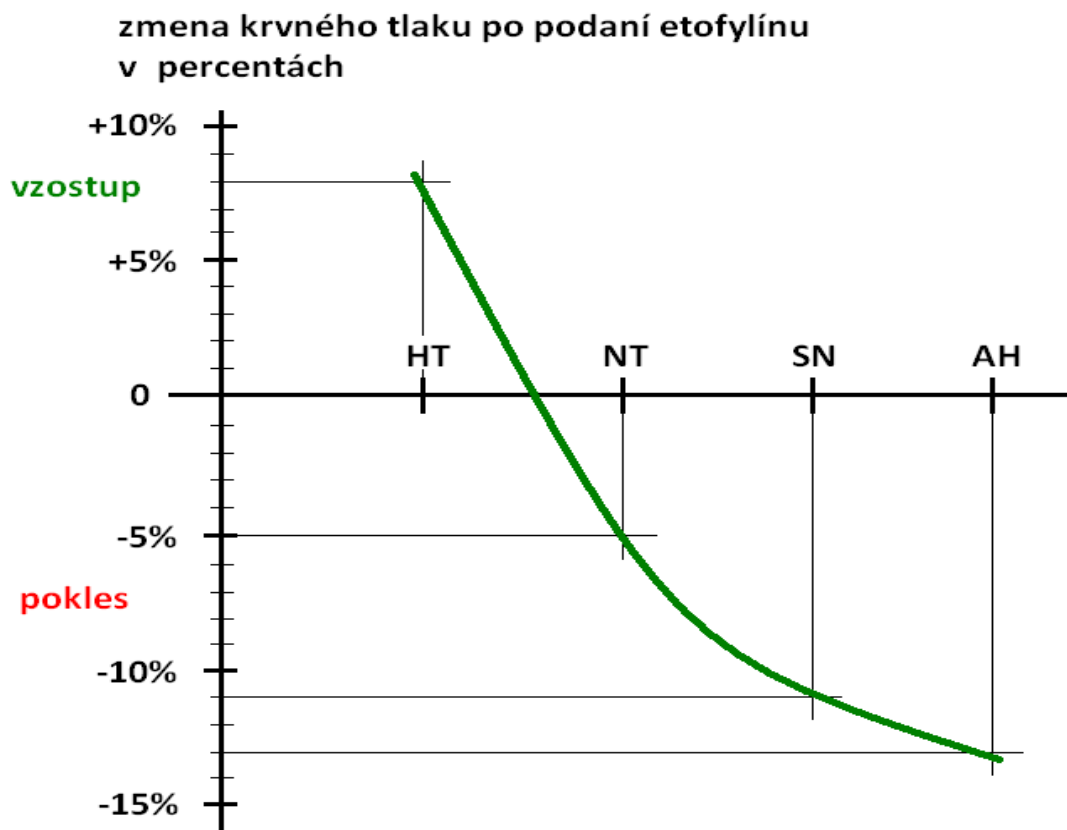
Výjazdy k NCMP	Akcelerovaná hypertenzia (AH)	Supranormálny krvný tlak (SN)	Normotenzia (NT)	Hypotenzia (HT)	Krvný tlak nezaznamenaný
Spolu 718 = 100%	95 13%	246 34%	286 40%	76 11%	15 2%
Pacienti s TK meraným 2x	57	91	52	13	-
Priemerné hodnoty krvného tlaku podľa jednotlivých kategórií: systolický/diastolický – stredný arteriálny tlak (kalkulovaný)					
Pri príchode k pacientovi	217/120 152 torr	177/102 127 torr	146/86 106 torr	103/66 78 torr	-
Po podaní etofylínu	191/103 132 torr	158/91 113 torr	140/82 101 torr	113/70 84 torr	-
Priemerná percentuálna zmena krvného tlaku podľa jednotlivých kategórií po podaní etofylínu					
Systola	- 12 %	- 11 %	- 4 %	+ 10 %	-
Diastola	- 14 %	- 11 %	- 4 %	+ 6 %	-
Stredný tlak arteriálny v % v torr	- 13 % - 20 torr	- 11 % - 14 torr	- 5 % - 5 torr	+ 8 % + 6 torr	-

Tab. 3

Ak výsledné hodnoty vynesieme do jednoduchého grafu, vidíme, že úroveň poklesu krvného tlaku po etofylíne sa znižuje podľa toho, čím je nižšia východisková hodnota aktuálneho krvného tlaku u pacienta; pri hypotenzných hodnotách dokonca dochádza k vzostupu krvného tlaku. Graficky je tento stav vyjadrený buď takmer lineárnym priebehom, ak na osi y sú hodnoty v torr; prípadne skôr parabolicky, ak na osi y sú hodnoty vyjadrené percentuálne, teda pomerom úrovne poklesu voči východiskovej hodnote krvného tlaku (viď graf 2 a 3). Len na okraj spomeniem, že aj v kategóriách AH, SN a NT bol sporadicky zaznamenaný paradoxne vzostup krvného tlaku.



Graf 2 V tomto grafe je vyjadrená zmena krvného tlaku po etofylíne v torroch (absolútnych číslach). Je vidieť, že pokles krvného tlaku je najvýraznejší pri jeho vysokých hodnotách. Priebeh krivky je takmer lineárny.



Graf 3 Tento graf ukazuje percentuálnu zmenu krvného tlaku po podaní etofylínu. Je vidno, že pokles krvného tlaku je tým výraznejší, čím vyšší je východzí krvný tlak. Pri hypotenzných hodnotách dochádza paradoxne až k vzostupu krvného tlaku. Percentuálny pomer klesá nelineárne.

V tejto štúdií sme zisťovali aj výskyt excesívneho poklesu krvného tlaku; ten sme stanovili ako pokles o viac ako o jednu kategóriu nižšie v kategóriách AH a SN a o viac ako o 15 % v kategóriách NT a HT). Výrazný pokles krvného tlaku po etofylíne býva najčastejšie zapríčinený hypovolémiou pri dehydratácii a býval riešený volumoterapiou. Excesívny pokles krvného tlaku bol zistený v kategórii AH 4-krát, t.j. v 4,21 % prípadov, v kategórii SN 1-krát, t.j. v 0,41 % prípadov, v kategórii NT 1-krát, t.j. 0,35 % prípadov a v kategórii HT 1-krát, t.j. v 1,32 % prípadov. Indukcia závažnejších tachyarytmií metylxantínom etofylínom nebola zaznamenaná. Z daných výsledkov vidno, že po stránke kardiovaskulárnej stability je etofylín pri bežnom dávkovaní (1 – 2 amp. i.v.) bezpečný, snád' možno trocha nadnesene povedať, že dokonca regulačný a protektívny.

5 Diskusia

V súbore sme sa zaoberali vplyvom etofylínu na aktuálny hemodynamický status, pretože ten je v RZP najlepšie hodnotiteľný. Účinok na primárne ochorenie – NCMP – sa dá v RZP hodnotiť len pri promptnom efekte, ale jeho objektivizácia je ťažká. Takže z pohľadu vplyvu na neurologický stav a na prognózu pacienta je náročné, ba až nemožné objektivizovať jeho účinok, pretože následný terapeutický postup nie je konštantný a štandardizovaný (rôzna etiológia, rôznorodé farmakoterapeutické postupy podľa skúseností pracoviska, prípadná neurochirurgická intervencia) a existuje veľký vplyv komorbidity, veku, ale i sociálneho statusu.

Z pohľadu na hemodynamické pôsobenie sa zdá, že účinok etofylínu je regulačný – mierne znižuje vysoký krvný tlak a zvyšuje nízky. Tieto účinky sú spôsobené interakciami medzi cerebrálnym analeptickým, kardiostimulačným a systémovým vazodilatačným pôsobením. Dá sa predpokladať, že vplyv na cerebrálnu cirkuláciu nebude determinovaný len centrálnymi účinkami na mozog a mozgové cievy, ale aj periférnymi kardiovaskulárnymi účinkami. Výraznejšie hypotenzívne pôsobenie bolo zaznamenané len sporadicky, etofylínom indukovaná tachyarytmia alebo epilepsia neboli zaznamenané. Výskyt nauzey a vomitu sme nehodnotili, pretože môžu byť symptómami základného ochorenia. Otázka, či sa vôbec snažiť znižovať krvný tlak, bola už rozobratá v časti Súbor. Je evidentné, že výrazné znižovanie „klasickými“ antihypertenzívami nie je vhodné, najmä z dôvodu väčšieho rizika excesívneho poklesu krvného tlaku. Na druhej strane, udržiavať výraznú hypertenziu (aspoň do definitívnej diagnózy) sa tiež nezdá optimálne.

Etofylín je už dlhoročne s obľubou používaný v širokej lekárskej verejnosti (na Slovensku a v Čechách). Snád' niekto by oponoval, že ide o zvyk či skostnatenosť v myslení. No skôr sa zdá, že sa jedná o dlhoročnú

empirickú skúsenosť s jeho dobrými účinkami, ktorá „odoláva“ aj najnovším svetovým trendom (ktorých však nie je príliš veľa). Musíme si uvedomiť, že mnohé lieky, ktoré sa využívali pri liečbe NCMP, sa t.č. už nepoužívajú napriek tomu, že svojho času boli veľmi obľúbené (papaverin, prokain, strofantin, dihydroergotoxín).

Dôležitou vecou pri podávaní etofylínu je správna indikácia. Z patofyziológie NCMP, farmakológie a účinkov etofylínu vyplýva, že jeho podanie je najvhodnejšie pri NCMP práve v urgentnom a akútnom štádiu, t.j. čo najskôr po vzniku iktu a následne pokračovať v liečbe v trvaní niekoľkých hodín, maximálne niekoľkých dní (do obnovenia perfúzie).

Používanie v chronickom štádiu nie je príliš vhodné pre vazokonstrikčný efekt na mozgové cievy, tu sú skôr preferované vazodilatátory, reologiká, prípadne nootropiká. Aplikácia etofylínu pri iných ochoreniach je sporná: pri esenciálnej arteriálnej hypertenzii používame účinnejšie a selektívnejšie antihypertenzíva, pri chronickej ischemickej chorobe srdca sú neúčinné, pri akútnej sú kontraindikované (no bolo zaznamenané podanie lekárom pri infarkte myokardu). Ani pri pľúcnych ochoreniach nie je etofylín najvhodnejším metylxantínovým derivátom.

Vhodný by mohol byť vo včasných štádiách kraniotraumy, kedy je prítomná globálna turgescencia.

6 Záver

Problematika NCMP je veľmi závažná a liečenie takéhoto pacienta prináleží multidisciplinárnemu tímu. Aj napriek mnohým úspechom v základnom i klinickom výskume sú možnosti a výsledky liečby zatiaľ nejednoznačné, prípadne ťažko dostupné (fibrinolýza, operačná intervencia). [34, 35] Aj s ohľadom na častú polymorbiditu pacientov je vhodné zriaďovať multidisciplinárne „iktové centrá“, kde bude poskytnutá komplexná diagnostika s adekvátnou a všestrannou liečbou pre pacienta. [36]

Na záver treba ale pripomenúť, že aj do toho najlepšieho zdravotníckeho zariadenia alebo klinického centra sa musí pacient nejakým spôsobom dopraviť v reálnom čase a mal by sa tam dostať optimálne zabezpečený, s primerane stabilizovanými vitálnymi funkciami a zahájenou účelnou, hoci z pohľadu nejednoznačnej diagnózy čiastočne univerzálnou liečbou. A práve liečba etofylínom môže tieto podmienky splňať.

Bibliografia

- [1] Bartko, D., Drobný, M.: Neurologia. Osveta, 1991: s. 427
- [2] Kalvach, P.: Současné rozpaky nad léčbou akutních ischemických iktů. Remedia, 3, 1994: s. 146-152
- [3] Philips, P.: Nové farmaceutické přístupy k prevenci a léčení iktu. JAMA – výběr z českého a slovenského vydání, 1, 2000: s. 9-10
- [4] Kalvach, P. a kol.: Mozgové ischemie a hemoragie. Grada Avicenum, 1997: s. 113, 62, 307-318
- [5] Káš, S.: Neurologie v běžné lékařské praxi. Grada Avicenum, 1997: s. 210-216
- [6] Keris, V.: Možnosti a perspektivy včasnej terapie mozgového infarktu. Slovakofarma revue, 1-2, 2000: s. 24-29
- [7] Marek, J. a kol.: Farmakoterapie vnitřních nemocí. Grada Avicenum, 1995: s. 479-482
- [8] Schiffter, R.: Diagnóza a liečba Parkinsonovej choroby. Merck, 1993: s. 10-21
- [9] Turčáni, P., Turčáni, M.: Propentofylín – farmakologické vlastnosti a terapeutická účinnosť v liečbe cerebrovaskulárnych ochorení a demencií. Slovakofarma revue, 4, 1998: s. 132-140
- [10] Suchopár, J., Šimek, R., Valentová, Š., Buršík, J. a kol.: Remedia compendium, 3. vydání. Panax, 1999: s. 492-493, 134
- [11] Müller, S.: Memorix – Neodkladné stavy v medicíně. Scientia medica, 1992: s. 113-114
- [12] Grosser, K.D., Hombach, V., Sieberth, H.G.: Naliehavé situácie vo vnútornom lekárstve. Osveta, 1996: s. 249-262
- [13] Schäfer, A., Braun, J., Renz, V.: Vademecum lékaře. Galén, 1994: s. 477-483
- [14] Skach, W., Daley, C.L., Forsmark, C.E.: Handbook of medical treatment. Jones Medical Publications, 1988: s. 450-456

- [15] Rosen, P., Baker, F.J., Barkin, R.M., Braen, G.R., Dailey, R.H., Levy R.,C.: Emergency medicine. Mosby, 1988: s. 1733-1745
- [16] Nemčeková, E., Nosál'ová, G., Strapková, A., Rybár, A.: Vplyv nových xantínových derivátov na dýchacie cesty u experimentálnych zvierat. *Slovakofarma revue*, 2-3, 1994: s. 76-79
- [17] Nosál'ová, G.: Nové názory na mechanizmus účinku xantínových derivátov. *Slovakofarma revue*, 3, 2000: s. 52-55
- [18] Wenke, M.: O receptorech. *Remedia*, 6, 1993: s. 355
- [19] Horňák, O., Zacharová, D., Zachar, J.: Účinok pentoxyfylínu na fyziologický mechanizmus väzby excitácie s kontrakciou kostrového svalu. *Slovakofarma revue*, 3-4, 1993: s. 110-116
- [20] Wenke, M. a kol.: *Farmakologie*. Osveta Avicenum, 1990, s. 179, 313
- [21] Katzung, B.G. et al.: *Základní a klinická farmakologie*. H&H, 1994: s. 461
- [22] Goldstein, L.B.: Potenciální účinky běžných léků na zotavení po cévní mozgové příhodě. *JAMA – výber z českého a slovenského vydania*, II, 1999: s. 95-97
- [23] Ellis, E.F.: Theophylline toxicity. *Excepta medica*, 14, 1985: s. 355-356
- [24] Bari, F., Louis, T.M., Busisa, D.W.: Effects of ischaemia on cerebral arteriolar dilation to arterial hypoxia in pigles. *Stroke*, 1, 1988: s. 222-228
- [25] Nishimura, M., Yoshioka, A., Yamamoto, M., Akiyama, Y., Miyamoto, F., Kawakami, Y.: Effect of theophylline on brain tissue oxygenation during normoxia and hypoxia in humans. *J. Appl. Physiol.*, 74, 1993: s. 2724-2727
- [26] Leška, P.: Otazníky kolem Oxyphyllinu. *Prakt. lék.*, 19, 1989: s. 724-726
- [27] Hendeles, L., Masanari, M., Weinberger, M.: Theophylline. *Basic science*, 37, 1989: s. 676

- [28] Bukovskyj, M., Nakatsu, K., Munt, P.W.: Theophylline Reassessed. *Annals of int. medic.*, 101, 1984: s. 69
- [29] Vondra, V., Pražáková, J.: Teofylínové léky u respiračních nemocí. *Novinky v medicíně*, 45, 1988: s. 11
- [30] Hořejší, J. a spol.: *Základy klinické biochemie ve vnitřním lékařství*. Avicenum, 1989: s. 244
- [31] Ševčík, P., Černý, V., Vítkovec, J. et al.: *Intenzivní medicína*. Galén, 2000: s. 77, 270
- [32] Fejfar, Z., Přerovský, I. a spol.: *Patofyziologie krevního oběhu*. Avicenum, 1980: s. 378
- [33] Chylová, K., Dzúrik, R.: *Nová klasifikácia esenciálnej hypertenzie*. *Slovakofarma revue*, 4, 1995: s. 131
- [34] Fisher, M., Schaebitz, W.: *Přehled léčby akutních cévních mozgových příhod*. *JAMA – výber z českého a slovenského vydania*, IV, 2001: s. 298-307
- [35] Jiráček, R.: *Přehled nootropních a neuroprotektivních léčiv*. *Remedia*, 6, 2000: s. 441-445
- [36] Alberts, M.J., Hademenos, G., Latchan, R.E., Jagoda, A., Starke, R.P., Marler, J.R.: *Doporučení pro zřizování primárních iktových center*. *JAMA – výběr z českého a slovenského vydání*, IV, 2000: s. 339-347