

Suplementácia vitamínom D u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc

prof. MUDr. Gabriela Nosálová, DrSc.¹, prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.², doc. MUDr. Renata Péčová, PhD.³

¹Ústav farmakológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin

²Klinika tbc a respiračných chorôb JLF UK a UNM

³Ústav patologickej fyziológie JLF UK, Martin

U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) je dôležitá rýchla diagnóza osteoporózy, a to ešte v štádiu bez zjavných symptómov deficiencie vitamínu D. U týchto pacientov musíme rádiograficky sledovať vertebrálne kompresívne fraktúry, merať hladiny 25-hydroxyvitamínu D₃ a starostlivo sledovať densitu kostných minerálov. Štandardná suplementácia vitamínom D a kalcium musí byť dôkladne zvážená. Pacienti s CHOCHP, ktorí sú liečení glukokortikoidmi, by mali začať s antirezorbčnou liečbou nielen vtedy, keď sú osteoporotickí (T skóre < -2,5 alebo s existujúcou fragilitnou fraktúrou), ale už keď majú definovanú osteopéniu (T skóre < -1).

Kľúčové slová: CHOCHP, vitamín D, kalcium, osteoporóza

Supplementation of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease

In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is very important to do a quick diagnosis of osteoporosis and to do so in the time, when they are without symptoms of deficiency of vitamin D. We must radiographically follow the vertebral compressive fractures, measure levels of 25-hydroxyvitamin D₃ and carefully follow density of minerals bone. The standard supplementation of vitamin D and calcium must be carefully considered. The patients with COPD that are treated with glucocorticoids had to start with antiresorption therapy not only if they are osteoporotic (T score < -2.5 or with existing fragility fracture), but in the time when they have defined osteopenia (T score < -1).

Key words: COPD, vitamin D, calcium, osteoporosis.

Úvod

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je charakterizovaná progresívnou limitáciou prietoku vzduchu, ktorá nie je plne reverzibilná a je spojená s abnormálnou zápalovou odpoveďou pľúc na rôzne noxy, najčastejšie na cigaretový dym. CHOCHP je často sprevádzaná rôznymi komorbiditami, ktoré ďalej poškodzujú funkčný stav dýchacích ciest, redukovujú kvalitu života a zvyšujú mortalitu. Jednou z nich je aj osteoporóza, ktorej prevalencia je u pacientov s CHOCHP vyššia ako u zdravej populácie. Potvrdzujú to aj štatistické údaje, ktoré ukázali, že pri znížení FEV1 je zvýšené riziko osteoporózy (1, 2, 3). **Osteoporóza** predstavuje systémové ochorenie skeletu, ktoré je charakterizované znížením sily a odolnosti kosti s následným zvýšením rizika fraktúr (4). U pacientov s CHOCHP sa zistili kompresívne fraktúry stavcov, a to dokonca aj u asymptomatických. Zväčšenie kyfózy spôsobené vertebrálnymi kompresívnymi fraktúrami vedie k redukcii pohybov hrudníka s následným zhoršením pľúcnych funkcií. Okrem toho, pacienti s fraktúrami rebier hypoventilujú a následne dochádza k redukcii evakuácie spúta, čo môže agravovať exacerbácie CHOCHP. Na závažnosť a potrebu venovať sa tejto problematike poukazuje aj fakt, že u pacientov s CHOCHP prevalencia kompresívnych fraktúr stavcov, ako aj fraktúr bedrového kĺbu varíruje od 24 % do 63 % (6).

Podľa Walsh a spol. (7) príčinou tohto stavu je nízka densita kostných minerálov, čo môže súvisieť so systémovým zápalom, užívaním kortikosteroidov, vekom, pohlavím, hospitalizáciou, BMI a fajčením.

Patogenéza osteoporózy a CHOCHP

Kosti sa vo všeobecnosti rozdeľujú na kortikálne a trabekulárne. **Kortikálna kosť** je hustá a silná kosť nachádzajúca sa predovšetkým v strednej časti dlhých kostí. **Trabekulárna kosť** je viac pórovitá a typicky lokalizovaná na konci dlhých kostí a vo vnútri stavcov a plochých kostí. Kostné tkanivo sa počas života jedinec kontinuálne obnovuje. Zistilo sa, že u dospelého človeka sa za rok nahradí až 25 % trabekulárnych kostí a 3 % kortikálnych kostí. Po dosiahnutí vrcholu kostnej masy v 25. až 30. roku života je remodeling kosti spojený s nerovnováhou medzi tvorbou a rezorbciou. Výsledkom toho je priemerná 0,5 – 1% ročná strata kostného tkaniva, ktorá závisí na pohlaví, mieste kostí a veku.

Na celulárnej úrovni je remodeling kosti komplexom súhier, v ktorých osteoblasty, osteoklasty a osteocyty pracujú spolu. Osteoblasty na svojom povrchu kontinuálne exprimujú receptorový aktivátor nukleárneho faktora kappa B ligandu (**RANKL**). Po naviazaní na príslušný receptor označený ako **RANK** (*receptor activa-*

tor of nuclear factor-κB), ktorý sa nachádza na povrchu proosteoklastových buniek, sa tieto postupne menia na zrelé a aktivované osteoklasty s následnou rezorbciou kosti (8).

Okrem toho osteoblasty, ale aj stromálne bunky, vylučujú solubilný návnadový receptor označovaný ako **osteoprotegerín** (OPG). Osteoprotegerín blokuje interakciu RANKL/RANK a takto účinkuje ako fyziologický regulátor obratu kosti (9, 10). Nevyrovnanosť (nepomer) medzi RANKL a OPG vyvolá excesívnu aktivitu osteoklastov a je považovaná za hlavnú príčinu osteoporózy.

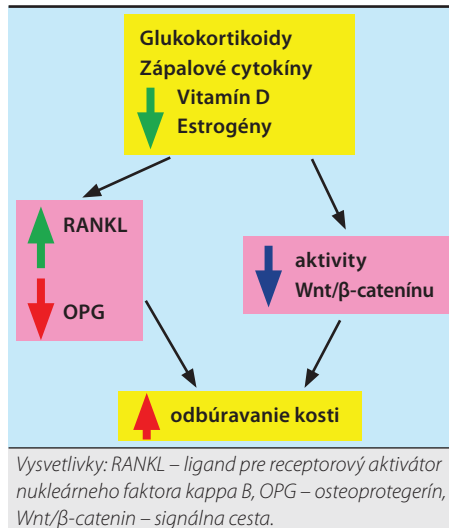
Iná, menej prebádaná cesta ide cez **Wnt/β-catenín** signálnu kaskádu. Zvýšená aktivita osteoblastov cez zvýšenie Wnt/β-catenín signálnej kaskády zvyšuje tvorbu kosti, zatiaľ čo redukovanie Wnt signálov môže viesť k osteoporóze (11). Dnes poznáme viaceré faktory, ktoré ovplyvňujú obidve cesty regulujúce remodeling kosti. Zaujímavé pri tom je, že niektoré faktory sú často opisované u pacientov s CHOCHP. Ide predovšetkým o systémový zápal, používanie kortikosteroidov a deficienciu vitamínu D (obrázok 1).

Systémový zápal

Systémový zápal, ktorý je hlavným patogenetickým faktorom chronickej obštrukčnej choroby pľúc, hrá dôležitú úlohu aj vo vývoji

Prakt. lekár., 2012, 2(3): 90–93

Obrázok 1. Kľúčové mechanizmy v patogenéze osteoporózy u pacientov s CHOCHP



osteoporózy u pacientov s týmto ochorením (12). Svedčí o tom fakt, že kľúčové zápalové cytokíny, ako je TNF-alfa a IL-6, vedú k indukcii expresie RANKL a jeho naviazania na RANK, čím ovplyvňujú kostnú rezorbciu. Okrem toho sa ukázalo, že zápalové cytokíny redukujú aktivitu Wnt/β-catenínovej signálnej kaskády, ktorá tiež zasahuje do remodelingu kosti (14).

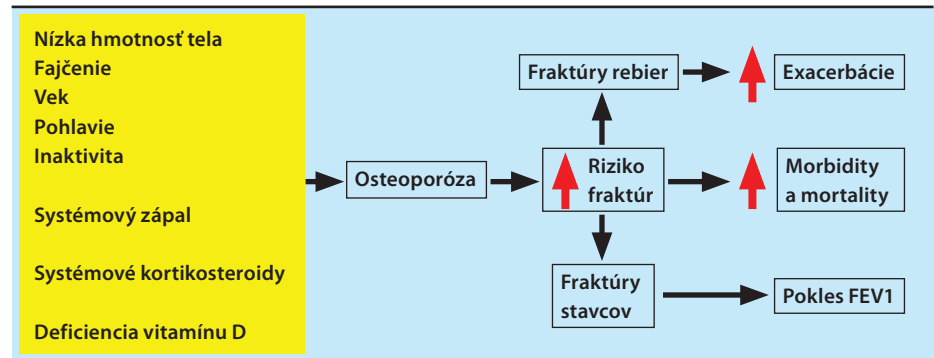
Kortikosteroidy a osteoporóza

Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza predstavuje najčastejšiu a najzávažnejšiu formu sekundárnej osteoporózy. Je známe, že glukokortikoidy preferenčne ovplyvňujú trabekulárne kosti, pretože majú vyššiu metabolickú aktivitu. Pri chronickej liečbe glukokortikoidmi sú tiež ovplyvnené aj kortikálne kosti (14). Akcelerácia kostných zmien je najväčšia počas prvých mesiacov glukokortikoidného pôsobenia.

Mechanizmus tohto nepriaznivého pôsobenia glukokortikoidov súvisí so zvýšením expresie RANKL a makrofágy-stimulujúceho faktora, čím znižujú expresiu OPG. Zároveň redukujú apoptózu zreých osteoklastov, zvyšujú a predlžujú rezorbciu. V ďalšej fáze inhibícia proliferácie, diferenciácie a zrenia osteoblastov vedie k dlhotrvajúcemu poškodeniu tvorby kosti (15). V týchto procesoch je pravdepodobne zahrnutá aj inhibícia Wnt/β-catenínovej cesty. Negatívny efekt glukokortikoidov na osteocyty modifikuje ich mikroenviroment, čo môže alterovať ich mechanosenzorovú funkciu a kosť sa tak stáva fragilnejšia a senzibilnejšia k fraktúram.

Z uvedeného vyplýva, že mechanizmus vzniku kostných zmien vyvolaných glukokortikoidmi je komplexný. Najdôležitejším je tlmivý vplyv glukokortikoidov na maturáciu a funkčnú schopnosť osteoblastu.

Obrázok 2. Rizikové faktory súvisiace s osteoporózou u pacientov s CHOCHP a jej funkčné následky



Úloha vitamínu D

Vitamín D hrá kľúčovú úlohu v regulácii kalcia a kostnej homeostázy (16). Nízke hladiny vitamínu D stimulujú parathyreoidnú žľazu k zvýšenej sekrécii parathyreoidného hormónu (PTH), čo kompenzuje nízku biologickú dostupnosť. Oveľa dôležitejšie je, že PTH vyvoláva expresiu renálnej 1-alfa-hydroxylázy, s následnou produkciou aktívneho 1,25-dihydroxyvitamínu D₃ (kalcitriolu). Tento zabezpečuje klasický endokrinný účinok vitamínu D, teda reguluje homeostázu vápnika a fosfátov v čreve, prištítnych telieskach a v kostiach. V kostnom tkanive ovplyvňuje nezrelé osteoblastické bunky a vedie k stimulácii osteoklastogenézy cez RANKL/RANK regulačný systém. Finálne vyvoláva zvýšenie kostnej rezorbcie a mobilizáciu kalcia z kostných kompartmentov. Zvýšenie hladín vápnika a 1,25-dihydroxyvitamínu D₃ má za následok zníženie sekrécie PTH a tým sa zabráni neobmedzenej rezorbcií kosti. Niektorí autori (17) poukazujú, že 1,25-dihydroxyvitamín D₃ zvyšuje OPG expresiu v zreých osteoblastoch, čo prispieva k ďalšej redukcii osteoklastogenézy *in vivo*.

Okrem endokrinného efektu vitamínu D sa potvrdil aj jeho autokrinný/parakrinný účinok (18). Zistilo sa tiež, že jeho nedostatok predstavuje nový rizikový faktor pre mnohé extraskeletálne ochorenia vrátane respiračného systému, ako aj celkovú mortalitu súčasnej populácie.

Rizikové faktory pre osteoporózu u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP pri vývoji osteoporózy sa okrem dôležitých a neodmysliteľných rizikových faktorov, ako sú vek, pohlavie a genetická výbava, môže uplatniť aj niekoľko iných faktorov (obrázok 2). Hlavné tri z nich si zaslúžia našu pozornosť, pretože môžu byť cieľom pre intervenciu. Ide o:

- optimalizáciu statusu vitamínu D,
- limitáciu použitia kortikosteroidov,
- substitúciu sexuálnych steroidov.

Deficiencia vitamínu D

Bolo opísané významne pozitívne spojenie medzi hladinami 25-hydroxyvitamínu D₃ a denzitou kostných minerálov pri rôznych patologických stavoch, zahrňujúc do toho aj pacientov s CHOCHP (19). Je zaujímavé, že až 77 % pacientov s CHOCHP má deficienciu vitamínu D. Nižšie hladiny 25-hydroxyvitamínu D₃ sa tiež spájajú so svalovou slabosťou a zvýšeným rizikom pádov.

V súčasnosti je jasne deklarované, že v súčasnej populácii je zvýšená prevalencia deficiencie vitamínu D (18). Štatistické údaje ukázali, že za posledných 15 rokov sa v populácii USA priemerné hladiny 25-hydroxyvitamínu D₃ znížili z 30 ng/ml na 24 ng/ml. U starších pacientov sa odhaduje deficiencia vitamínu D od 40 % do 70 % populácie (21).

Napriek tomu, že existuje kontroverzný pohľad na optimálnu hladinu vitamínu D, väčšina expertov sa v súčasnosti prikláňa k názoru, že hladiny cirkulujúceho 25-hydroxyvitamínu D₃ pod 20 ng/ml sú nízke. Až 77 % pacientov s CHOCHP (GOLD I-IV) má deficienciu vitamínu D, čo podporuje myšlienku štandardnej suplementácie u väčšiny pacientov s CHOCHP (2, 5).

Aká je suplementačná dávka vitamínu D?

Podľa Lincovej a Farghalho (16) účinnou prevenciou hypovitaminózy D je pravidelné denné podávanie vitamínu D v dávke 400 m.j., či už ako ergokalciferol alebo cholekalciferol. Liečba osteomalácie a krivice si vyžaduje aplikáciu vyšších dávok (1 500 – 4 000 m.j.).

V súčasnej dobe odporúčaná suplementačná dávka je 800 m.j./deň, a to najmä pre starších pacientov, ktorých hladiny 25-hydroxyvitamínu D₃ sú 30 ng/ml. Takto dosiahnuté sérové koncentrácie nielenže zastavia deficienciu vitamínu D, ale tiež poskytujú dostatočnú ochranu fragility kostí.

Predsa len, veľkosť efektívnej dávky pre individuálneho pacienta varíruje v závislosti od iniciálnej hladiny deficiencie, denzity kostných minerálov, expozícii slnka, genetických a iných neidentifikovateľných faktorov. Je tiež všeobecne

Tabuľka 1. Prípravky vitamínu D dostupné v Slovenskej republike

Generický názov	Názov prípravku	Lieková forma
Ergokalciferol	CALCIFEROL Biotika forte	sol. inj.
Ergokalciferol	INFADIN	gtts.
Ergokalciferol	VIGANTOL	oil sol
Ergokalciferol	VITAMIN-D Slovakofarma	cps.
Kalcitrol	CALCIJEX	sol. inj.
Kalcitrol	ROCALTROL	cps.

známe, že každá dávka veľkosti 100 m.j./deň zvyšuje sérovú hladinu 25-hydroxyvitamínu D₃ o 1,0 ng/ml.

Vitamín D je na farmaceutickom trhu dostupný v dvoch formách, a to ako ergokalciferol (vitamín D₂) alebo cholekalciferol (vitamín D₃). Z hľadiska účinnosti sa javí efektívnejší vitamín D₃. V tabuľke 1 sú uvedené prípravky vitamínu D dostupné na trhu v Slovenskej republike.

Použitie kortikosteroidov

Systémové glukokortikoidy sa používajú ako základná liečba exacerbácií CHOCHP, a to aj napriek ich známemu nepriaznivému vplyvu na denzitu kostných minerálov a výskyt fraktúr. Metaanalýza van Staa a spol. (21) ukázala silnú inverznú koreláciu medzi denzitou kosti a celkovou kumulatívnou dávkou glukokortikoidov. Okrem toho bola tiež zistená významná korelácia medzi veľkosťou dennej **orálnej dávky** glukokortikoidov a rizikom fraktúr. Už nízke orálne dávky a to 2,5 – 5,0 mg prednizónu denne sa spájajú so zvýšeným rizikom fraktúr. Riziko fraktúr sa rapídne zvýšilo v priebehu 3 až 6 mesiacov od začiatku orálnej kortikoidnej liečby, ale najväčšie riziko fraktúr sa objavilo až 1 rok po ukončení liečby.

Menej známy je účinok **inhalovaných kortikosteroidov** na stratu kostného tkaniva a riziko fraktúr. Niektoré štúdie ukázali (22), že inhalačné kortikosteroidy majú oveľa miernejší účinok na obrat kosti. Naproti tomu, Drummond a spol. (23) nezistili rozdiely medzi nežiaducimi účinkami orálnych a inhalačných kortikosteroidov. Výsledky štúdie *TOWARDS Revolution in COPD Health* (TORCH) získané na súbore 658 pacientov nepotvrdili významné zmeny denzity kostných minerálov po viac ako trojročnej liečbe inhalačnými kortikosteroidmi (29).

Pohlavné steroidy

17β-estradiol sa spája s obratom kosti, úbytkom kosti a dokonca s rizikom fraktúr u postmenopauzálnych žien a starších mužov. Testosterón môže mať priamy účinok na kosti cez androgénové receptory, ale môže účinkovať tiež na estro-

génové receptory po aromatizácii na estradiol *in vivo*. Hypogonadizmus u mužov je akceptovaný ako rizikový faktor pre osteoporózu, ale sú aj konfliktne výsledky (26). U pacientok s CHOCHP sa nízke hladiny 17β-estradiolu spájajú so zvýšeným rizikom osteoporózy (24). Laghi a spol. (25) zistili, že muži s CHOCHP majú redukované hladiny testosterónu, ale intervencia s androgénmi mala len mierny vplyv na svalovú masu a silu. Naproti tomu niektorí autori uvádzajú, že testosterón zvýšil denzitu kostných minerálov.

Prevenia a liečba osteoporózy u pacientov s CHOCHP

Fyzická inaktivita, fajčenie a na živiny chudobná diéta sú akceptované ako dôležité domény pre intervenciu kostí u pacientov s CHOCHP.

Napriek tomu, že u zdravej populácie určité tréningové metódy majú na denzitu kosti pozitívny efekt, chýbajú dôkazy o ich vplyve u pacientov s CHOCHP.

K definitívnemu stanovisku, ktoré tréningové modality sú pre skelet perspektívne a sú účinné aj u pacientov s CHOCHP, sú potrebné randomizované, kontrolné štúdie. Okrem vylúčenia fajčenia je potrebné aj zdravé stravovanie.

Suplementácia kalcia a vitamínu D.

Suplementácia kalcia a vitamínu D zvyšuje denzitu kosti, potláča kostný remodeling a redukuje riziko fraktúr u starších pacientov. Bischoff-Ferrari a spol. (26) sledovali účinnosť orálneho aplikovaného vitamínu D na nevertebrálne fraktúry u pacientov starších ako 65 rokov. Zhrnuli, že v porovnaní s kalcium alebo placebo, **vitamín D redukoval riziko fraktúr a tento účinok bol dávkovo-závislý**. Vyššie dávky vitamínu D, t.j. **800 m.j./deň redukovali riziko** nevertebrálnych fraktúr približne o 20 % a bedrových o asi 18 %, **zatiaľ čo dávka 400 m.j./deň nebola účinná**. Uvedení autori tiež ukázali, že vitamín D po perorálnom podaní v dávke 800 m.j./deň redukoval riziko pádov u starších ľudí o 19 %. Nevyžadovalo si to však podanie kalcia, ale iba aplikácia vitamínu D zlepšila funkciu svalov

a posturálnu stabilitu. Naopak, Boonen a spol. (27) zistili, že riziko fraktúr bedier bolo redukované iba vtedy, keď sa kalcium pridalo k vitamínu D. Výsledky metaanalýzy z roku 2007 poukázali, že denná suplementácia 1200 mg vápnika a 800 m.j. vitamínu D mierne zvýšila denzitu kosti a redukovala výskyt fraktúr. Čiastočne sa potvrdilo, že kalcium spolu s vitamínom D redukuje aj počet pádov (18).

Špecifické údaje týkajúce sa deficiencie vitamínu D u pacientov s CHOCHP chýbajú. Napriek tomu vieme, že majoritu pacientov s CHOCHP tvoria starší ľudia, u ktorých je zvýšené riziko osteoporózy a teda je oveľa pravdepodobnejšie, že je u nich určitý stupeň deficiencie vitamínu D, a tak sa ukazuje potreba štandardnej suplementácie (800 m.j./deň).

Okrem toho sa predpokladá, že účinok vysokých dávok vitamínu D môže nielen značne ochrániť kostné tkanivo pred rezorbciou, ale môže tiež priamo ovplyvniť zápal a interferovať s inými komorbiditami (28).

Záver

U pacientov s CHOCHP je dôležitá rýchla diagnóza osteoporózy, a to ešte v štádiu bez zjavných symptómov deficiencie vitamínu D. U týchto pacientov musíme rádiograficky sledovať vertebrálne kompresívne fraktúry, merať hladiny 25-hydroxyvitamínu D₃ a starostlivo sledovať denzitu kostných minerálov.

Štandardná suplementácia vitamínom D a kalcium musí byť dôkladne zvážená. Pacienti s CHOCHP, ktorí sú liečení glukokortikoidmi, by mali začať s antirezorbčnou liečbou nielen vtedy, keď sú osteoporotický (T skóre < -2,5 alebo existujúcou fragilitnou fraktúrou), ale už keď majú definovanú osteopéniu (T skóre < -1). Pri tomto stave sa odporúča aplikácia vitamínu D v dávke 800 m.j./deň v kombinácii s kalcium aplikovaným v dávke 1 g/ deň. Pri skóre < -2,5 s prítomnou fragilitnou fraktúrou (chrčtica alebo bedra) sa odporúčajú pridať k uvedenej dvojkombinácii aj bifosfonáty.

Práca je financovaná zo zdrojov EU-ERDF: „Projekt merania kinetiky cilií respiračného traktu“.

Literatúra

1. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: Results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest*. 2009; 136: 1456–1465.
2. Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1881–1887.

3. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J of COPD* 2009; 4: 365–380.

4. Kanis JA. WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368–381.

5. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest* 2011; 139: 648–657.

6. Nuti R, Siviero P, Maggi S et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 989–998.

7. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56: 279–284.

8. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 2010–2018.

9. Boyle WJ, Simonett WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–342.

10. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490–495.

11. Patel MS, Karsenty G. Regulation of bone formation and vision by LRP5. *N Engl J Med* 2002; 346: 1572–1574.

12. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121: 609–620.

13. Diarra D, Stolina M, Polzer K et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156–163.

14. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis pathophysiology and therapy. *2007*; 18: 1319–1328.

15. Eijken M, Hewison M, Cooper M et al. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase expression and glucocorticoid synthesis are directed by a molecular switch during osteoblast differentiation. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 621–631.

16. Lincová D, Farghalli H et al. Základní a aplikovaná farmakologie. Galen Praha, 2002; 601 s.

17. Baldock PA, Thomas GP, Hodge JM et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. *J. Bone Miner Res* 2006; 21: 1618–1626.

18. Spustová V, Štefíková K, Okša A. Vitamín D a kalcium: klinické účinky, diagnostika, prevencia a liečba hypovitaminózy D. *Interná medicína* 2012; 3: 101–105.

19. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 209–218.

20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.

21. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–787.

22. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 365–380.

23. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroid in patients with stable chronic obstructive pulmonary diseases: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 20407–2416.

24. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glu-

cocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999; 116: 1616–1624.

25. Laghi F. Low testosterone in chronic obstructive pulmonary disease: does it really matter? *Am J Respi Crit Care Med*. 2005; 172: 1069–1070.

26. Bischoff-Ferrari HA; Dawson-Hughes B, Stachelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: 1–11.

27. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415–1423.

28. Janssen W, Lehouck A, Carremans C et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am J Respi Crit Care Med* 2009; 179: 630–636.

29. Vestbo J. The TORCH Study Group. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 24: 206–210.

prof. MUDr. Gabriela Nosáľová, DrSc.
Ústav farmakológie JLF UK Martin
Sklabinská 26, 036 01 Martin
nosalova@jfmed.uniba.sk



HORÚČKA A BOLEŠŤ. PREJDITE NA NOVÉ RIEŠENIE.



Revolučná technológia Optizorb
uvoľňuje účinnú látku už za

5 MINÚT

RÝCHLOSŤ, KTORÚ PACIENTI POŽADUJÚ.
BEZPEČNOSŤ A ÚČINNOSŤ, KTORÚ VY OČAKÁVATE!

Názov prípravku : PANADOL NOVUM 500 mg.

Liečivá látka: paracetamolom 500 mg. Lieková forma: Biele až takmer biele potáhané tablety v tvare kapsuly, z jednej strany s deliacou ryhou, a z druhej strany je vyrazené "p" v kruhu. **Terapeutické indikácie:** Liečba bolesti miernej až strednej intenzity ako je bolesť hlavy vrátane migrény, bolesť zubov, neuralgie rôzneho pôvodu, menštruačná bolesť, reumatické bolesti, najmä bolesť pri osteoartróze a bolesti chrbta, bolesti kĺbov, svalov a bolesť v krku sprevádzajúca chrípkové ochorenia a akútne zápaly horných dýchacích ciest. **Horúčka. Dávkovanie a spôsob podávania: Dospelí (vrátane starších osôb) a mladiství od 15 rokov:** 1 - 2 tablety podľa potreby s časovým odstupom najmenej 4 hodiny. Jedna tableta je vhodná pri osobách s telesnou hmotnosťou 34 - 60 kg, 2 tablety pri osobách s telesnou hmotnosťou nad 60 kg. Najvyššia jednotlivá dávka je 1g (2 tablety), maximálna denná dávka je 4g (8 tabliet). Pri dlhodobej terapii (dlhšie ako 10 dní) by dávka za 24 hodín nemala prekročiť 2,5 g (5 tabliet). **Deti a mladiství do 15 rokov: 12-15 rokov:** 500 mg paracetamolu (1 tableta) v časovom odstupe najmenej 4-6 hodín. Maximálna denná dávka je 3g (6 tabliet). **6-12 rokov:** 250mg paracetamolu (1/2 tablety) v časovom odstupe najmenej 4-6 hodín. Maximálna denná dávka pri hmotnosti 26-40 kg je 2g (4 tablety), pri hmotnosti 21-25 kg je maximálna denná dávka 1,5 g (3 tablety). Medzi dávkami musí byť dodržaný minimálny interval 4 hodiny. Prípravok nie je určený pre deti mladšie ako 6 rokov. **Kontraindikácie:** Pri známej preosľtiteľnosti na paracetamol alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku tohto prípravku, pri ťažkej hepatálnej insuficiencii, akútnej hepatitíde, pri ťažkej hemolytickej anémii. **Zvláštne upozornenie a opatrenie pri použití:** Pri podávaní Panadolu Novum 500 mg chorým so zmenami pečenejových funkcií a pri pacientoch, ktorí užívajú dlhodobu vyššie dávky Panadolu Novum 500 mg je nutná pravidelná kontrola pečenejových funkcií. Dlhodobá konzumácia alkoholu významne zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolom. Paracetamol by mal byť užívaný so zvýšenou opatrnosťou pri deficite enzýmu glukóze-6-fosfátdéhydrogenázy a pri chorých s renálnym poškodením. **Nežiaduce účinky:** Nežiaduce účinky paracetamolu sú pri dodržiavaní terapeutických dávok ojedinelé. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, GlaxoSmithKline Export Ltd., Brentford TW89GS, Veľká Británia. **REGISTRAČNÉ ČÍSLO:** 07/0617/08-S. **DÁTUM REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIE REGISTRÁCIE:** 14. 11. 2008. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** April 2011



Panadol je registrovaná ochranná známka skupiny firiem GlaxoSmithKline.



Požiadajte svojho lekárniko o rađu