

Skúsenosti s liečbou perorálnym železom pri srdcovom zlyhávaní

J. Murín, M. Pernický

Súhrn

Medzi komorbiditami pri chronickom systolickom srdcovom zlyhávaní patrí i sideropénia. Prispieva k horšej prognóze chorých, preto ju treba liečebne ovplyvňovať. Jestvujú dva liečebné prístupy k sideropénii: jednak intravenózna liečba (častejšie odporúčaná), ale aj perorálna liečba železom (s ktorou je u týchto pacientov menej skúseností a menej sa odporúča). U desiatich chorých sme siahli po trojmesačnej perorálnej liečbe prípravkom Ferro-Folgamma (okrem železa obsahuje aj folát a vitamín B₁₂). Zlepšili sme stupeň sideropénie, doplnili aj deficit folátov a vitamínu B₁₂ v sére. Súčasne sa zlepšila trieda NYHA a liečba bola bezpečná. Aj pri systolickom srdcovom zlyhávaní možno závažnosť sideropénie zmierniť perorálnou liečbou železom.

Kľúčové slová

chronické systolické srdcové zlyhávanie – sideropénia – perorálna liečba železom

Summary

Experience with oral iron treatment in heart failure. Sideropenia is a comorbidity in patients with chronic systolic heart failure. It contributes to a poorer prognosis in these patients. It should therefore be treated. There are two approaches in the treatment of sideropenia. Firstly, the i.v. treatment (recommended by guidelines) and secondly, the oral treatment (with less experience in these patients and with fewer recommendations). In 10 heart failure patients we started a three-month oral treatment with Ferro-Folgamma (iron, folate and vitamin B₁₂). Sideropenia improved, together with serum concentrations of folate and vitamin B₁₂. NYHA classification improved as well and the treatment was safe. In systolic heart failure, sideropenia can be treated successfully with oral iron.

Keywords

chronic systolic heart failure – sideropenia – oral iron treatment

ÚVOD

Srdcové zlyhávanie (SZ) je dnes „bežným a veľmi častým ochorením“, hlavne u starších osôb (≥ 65 rokov), a jeho výskyt stále stúpa – jednak v dôsledku predlžovania veku našich občanov, a jednak v dôsledku lepšej liečby väčšiny kardiovaskulárnych ochorení [1,2]. Dotýka sa to i pacientov na Slovensku. Poznáme dve formy chronického SZ: 1) formu „**systolického SZ**“ (kde je znížená ejekčná frakcia pod 45 – 50 %, kde poznáme diagnostiku i liečbu ochorenia a kde máme „Odporúčania“ na jeho liečbu) a 2) formu „**diastolického SZ**“ (formu s normálnou ejekčnou frakciou (EF) ≥ 50 %, kde viazne predovšetkým plnenie komôr srdca, no nepoznáme rozmer patofyziológie ochorenia ani liečbu ochorenia) [3].

Väčšina chorých so SZ trpí zároveň mnohými komorbiditami [4,5], ktoré sťažujú diagnostiku primárneho ochorenia SZ, znižujú však i kvalitu života chorých

a zhoršujú ich prognózu. Komplikujú aj liečebný prístup.

Medzi komorbiditami pri chronickom SZ sa nachádza aj sideropénia a anémia. Problematike sideropénie (jej diagnostike, ale aj liečebným prístupom) pri SZ sme sa venovali v prehľadových prácach [6,7]. V oblasti liečby sideropénie pri systolickom SZ sa dominantne odporúčajú a publikujú práce s intravenóznou liečbou železom a tento liečebný prístup sme tiež podrobne rozobrali v našich prácach [6,7]. Naším cieľom v tejto práci je však **perorálna liečba železom**. Uvedený liečebný prístup sme preskúmali u našich pacientov.

PACIENTI

Ide o malý súbor pacientov, liečených v období 6 – 12/2015 na Koronárnej jednotke a následne v našej ambulancii liečby srdcového zlyhávaní pri I. in-

ternej klinike LF UK a UN Bratislava. Ide o 10 pacientov so systolickým SZ, konkrétne o sedem mužov (priemerného veku 72 rokov s rozpätím 63 – 85 rokov) a tri ženy (priemerného veku 75 rokov s rozpätím 65 – 83 rokov).

METODIKA

U všetkých chorých išlo o **chronické systolické SZ s EF ≤ 50 %** (podľa echokardiografického vyšetrenia v poslednom roku).

U všetkých sme analyzovali obvyklé klinické charakteristiky SZ (demografiu, prítomnosť rizikových faktorov, kardiovaskulárnych ochorení a nekardiovaskulárnych ochorení a komorbidít). Zamerali sme sa na prítomnosť sideropénie. **Absolútny deficit železa v organizme** bol definovaný takto: sérové železo < 12,5 μmol/l (muž) a < 10,7 μmol/l (žena), sérový ferritín < 21,8 pmol/l (muž) a < 4,6 pmol/l (žena), sérový transferín < 2,5 g/l, saturácia transferínu < 20 %. Vyšetrovali sme

Tab 1. Charakteristiky pacientov – rizikové faktory.

Iniciály	Pohlavie	Vek	Rizikové faktory			
			artériová hypertenzia	dyslipidémia	DM 2. typu	fajčenie
J. K.	M	67	+	+	+	-
M. P.	M	76	+	-	-	-
A. B.	Ž	77	+	+	-	-
L. Z.	Ž	65	+	+	+	+
T. K.	M	63	+	-	-	+
P. P.	M	85	+	-	+	-
P. M.	M	77	+	+	+	-
T. K.	Ž	83	+	+	+	+
F. T.	M	65	-	-	-	-
M. J.	M	78	+	+	-	-

M – muž, Ž – žena, DM – diabetes mellitus

Tab 2. Charakteristiky pacientov – komorbidity (ne-kardiovaskulárne).

Iniciály	Kardiovaskulárne ochorenia			Nekardiovaskulárne ochorenia		EF LK	NYHA trieda
	ICHS	stav po IM	fibrilácia predsiení	CHRI	CHOCHP		
J. K.	+	+	-	+	-	45 %	III
M. P.	+	-	+	-	-	30 %	II
A. B.	+	-	-	-	-	40 %	II
L. Z.	+	-	-	+	-	45 %	III
T. K.	+	-	+	-	-	35 %	II
P. P.	-	-	-	+	+	15 %	III
P. M.	+	+	-	+	-	30 %	II
T. K.	+	+	+	+	+	25 %	III
F. T.	-	-	-	-	-	30 %	I
M. J.	+	-	-	+	-	30 %	II

ICHS – ischemická choroba srdečná, IM – infarkt myokardu, CHRI – chronická renálna insuficiencia, CHOCHP – chronická obštrukčná choroba pľúc, EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory

i sérovú hladinu vitamínu B₁₂ (deficit definovaný < 156 pmol/l) a folátu (deficit definovaný < 7,6 nmol/l). Analyzovali sme aj hemoglobín v krvnom obraze (anémia definovaná hodnotou u muža < 130 g/l a u ženy < 120 g/l).

Všetci chorí mali sideropéniu a anémiu. Podávali sme im prípravok Ferro-Folgamma per os v dávke trikrát jedna kapsula denne (pozostáva z 37 mg železa, 100 mg kyseliny askorbovej – v optimálnom pomere k železu 2,7 : 1, 5 mg kyseliny listovej a z 0,010 mg cyankobalamínu v kapsule).

VÝSLEDKY

Charakteristika pacientov je v tab. 1 (rizikové faktory) a tab. 2 (kardiovaskulárne a nekardiovaskulárne komorbidity). Deväť chorí trpeli arteriálnou hypertenziou, šiesti dyslipidémiou, piati diabetom a traja boli fajčiari (dve ženy). Výskyt kardiovaskulárnych ochorení bol takýto: ischemickou chorobou srdca trpelo deväť chorých, traja pritom prekonali infarkt myokardu a iní traja trpeli chronickou fibriláciou predsiení. Z nekardiovaskulárnych ochorení treba spomenúť štyroch chorých s chronickou renálnou insuficien-

ciou (glomerulárna filtrácia ≤ 60 ml/min) a dvoch s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. Ejekčná frakcia sa pohybovala v rozpätí 15 – 45 % s priemerom 33 %. Klasifikácia triedy NYHA u našich chorých bola nasledovná: trieda I. (jeden muž), trieda II. (päť osôb, jedna žena) a trieda III. (štyri osoby, dve ženy).

Laboratórne vyšetrenia našich chorých sú zachytené pred liečbou a po trojmesačnej liečbe v tab. 3 (parametre železa) a tab. 4 (parametre vitamínu B₁₂, folátu a hemoglobínu). **Liečba Ferro-Folgamma zmenila po troch mesia-**

Tab. 3. Laboratórne vyšetrenia u pacientov pred liečbou/po liečbe.

Iniciály	Sérové železo ($\mu\text{mol/l}$)		Sérový transferín (g/l)		Sérový feritín (pmol/l)		Saturácia transferínu (% z 1,0)	
	pred liečbou	po liečbe	pred liečbou	po liečbe	pred liečbou	po liečbe	pred liečbou	po liečbe
J. K.	8,5	12,5	2,2	2,8	20,8	50,2	0,15	0,3
M. P.	10,5	14,5	2,5	2,7	12,8	30,2	0,2	0,25
A. B.	12,4	15,2	2,5	2,6	3,2	45,4	0,45	0,52
L. Z.	4	8,1	2,5	2,7	12,8	32,8	0,35	0,5
T. K.	4,2	10,1	1,2	2,2	11,1	102	0,1	0,28
P. P.	3,8	10,1	2	3	10,2	60,8	0,2	0,18
P. M.	12	25	2,2	3,6	30	220	0,35	0,55
T. K.	5,5	15,8	1,2	2,8	2,8	58,4	0,12	0,4
F. T.	10,1	20,1	2,1	3,5	18,5	159	0,17	0,5
M. J.	11	30,8	2,5	3,1	15,8	201	0,2	0,21

Tab. 4. Laboratórne vyšetrenia u pacientov pred liečbou/po liečbe.

Iniciály	Vitamín B ₁₂ v sére (pmol/l)		Sérový folát (nmol/l)		Hemoglobín (g/l)	
	pred liečbou	po liečbe	pred liečbou	po liečbe	pred liečbou	po liečbe
J. K.	150	225	15	28	108	115
M. P.	280	312	13,2	25	112	118
A. B.	188	202	42	45	120	122
L. Z.	80	155	7,4	11,2	95	102
T. K.	130	208	8,4	22,8	95	110
P. P.	110	185	5,8	15,8	90	120
P. M.	550	680	40	42	101	132
T. K.	110	222	5,8	36	88	108
F. T.	118	420	15,8	25,5	102	114
M. J.	105	144	18,5	20,4	116	122

Tab. 5. Funkčná trieda NYHA u pacientov pred liečbou/po liečbe.

Iniciály pacienta	NYHA trieda	
	pred liečbou	po liečbe
J. K.	III	III
M. P.	II	II
A. B.	II	II
L. Z.	III	II
T. K.	II	I
P. P.	III	II
P. M.	II	II
T. K.	III	II
F. T.	I	I
M. J.	II	I

coch laboratórne parametre sérového železa, vitamínu B₁₂ a folátov a mala vplyv i na triedu NYHA. Priemerná hodnota sérového železa pred liečbou/po liečbe u mužov bola 8,5/17,6 $\mu\text{mol/l}$ a u žien 7,3/13,0 $\mu\text{mol/l}$, priemerný sérový feritín pred liečbou/po liečbe bol u mužov 17 pmol/l/117 pmol/l a u žien 6,3 pmol/l/45,5 pmol/l. Priemerný sérový transferín pred liečbou/po liečbe bol u mužov 2,1 g/l/2,98 g/l a u žien 2,06 g/l/2,7 g/l; priemerná saturácia transferínu bola u mužov 0,195 (t. j. 19,5 %) pred liečbou a 3,24 (t. j. 32,4 %) po liečbe, a u žien 0,306 (t. j. 30,6 %) a 0,475 (t. j. 47,3 %). U siedmich pacientov bol potvr-

dený nedostatok vitamínu B₁₂ v sére (priemerná hodnota 182 pmol/l) a u troch pacientov nedostatok kyseliny listovej (priemerná hodnota v sére 17 $\mu\text{mol/l}$).

U všetkých chorých po liečbe stúpila sérová hladina vitamínu B₁₂ aj folátov.

Už trojmesačná liečba prípravkom Ferro-Folgamma stačila na zlepšenie hladiny sérového železa, vitamínu B₁₂ aj folátu. Liečba bola bezpečná a chorí neuvádzali nežiaduce účinky pri tejto liečbe.

Pozoruhodným nálezom však bolo i zlepšenie klinického stavu chorých, hodnotených podľa triedy NYHA: pred liečbou/po liečbe – NYHA I.

(10/30 %), NYHA II. (50/60%), NYHA III. (40/10 %). Nezaznamenali sme úmrtie ani akútnu rehospitalizáciu z dôvodu SZ.

DISKUSIA

Deficit železa je u pacientov s chronickým SZ veľmi častý. Hovoria o tom prehľady v iných prácach [8–10], vrátane našej prehľadnej práce [7]. Mnohí majú dlhodobý nedostatok sérového železa, a preto sa u nich postupne vyvíja aj anémia. Tak to je aj v našom súbore. **Isté skúsenosti iných autorov [8–12] preukázali, že uvedenú komorbiditu, sideropéniu, treba u chorých so SZ liečiť. Au-**

tori podľa svojej skúsenosti hovoria, že chorým zlepšime kvalitu života a redukuje rehospitalizácie [13,14]. Aj ESC Guidelines našepkávajú potrebu tejto liečby [1].

V liečbe deficitu železa u chorých so SZ máme dve možnosti – liečbu intravenóznou (uprednostňovanú, jej efekt skúmalo viac štúdií, máva relatívne málo nežiaducich reakcií, ale v klinickej praxi zatiaľ veľmi využívaná nie je) [17,18], alebo liečbu per os (menej prác, zdôrazňujú veľa gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, občas aj krvácanie v gastrointestinálnom trakte) [6,19]. Údajov o perorálnej liečbe chorých s chronickým SZ je veľmi málo. Z tohto dôvodu sme sa sústredili na daný spôsob liečby. Siahli sme po liečbe perorálnym prípravkom Ferro-Folgamma, ktorého zloženie je uvedené v metodickej časti. Z vlastnej klinickej praxe poznáme jeho dobrú znášanlivosť a využívame aj možnosť ponuky folátu a vitamínu B₁₂. Preukázal efektívnosť už v priebehu trojmesačnej liečby, so zlepšením stavu sideropénie, následne aj anémie. Toto zlepšenie sa prejavilo aj v zlepšení triedy NYHA. Rehospitalizácie a exitus neboli. Liečba bola bezpečná. Zlepšila sa i krvná hladina vitamínu B₁₂ a folátov u pacientov, ktorí ju mali zníženú. Toto bol prídavný efekt liečby, hoci sa určite prejavil tiež v zmiernení anémie.

Treba povedať, že si uvedomujeme malý súbor pacientov (spolu 10) a krátkodobosť sledovania, ale výsledky sú pre nás povzbudzivé. V liečbe preto budeme pokračovať a neskôr o nej aj referovať.

Domnievame sa teda, že aj u chorých s chronickým SZ možno siahnuť po perorálnej liečbe železom. Liečba je účinná a súčasne bezpečná. Vyberali sme pacientov, ktorí netrpeli gastrointestinálnym ochorením, a to iste prispelo k bezpečnosti liečby. Nebránime sa ani i. v. liečbe, hlavne v prípadoch, kde nie je želaná reakcia na perorálne železo, alebo kde perorálna liečba vyvoláva nežiaduce účinky.

Osobitne vyzdvihujeme spomínaný prípravok Ferro-Folgamma, ktorý sme mohli „vyskúšať“ v klinickej štúdií Red-

-HF pred pár rokmi. Tu sa podával chorým so systolickým SZ erythropoietín s. c. (darbepoietín), a preto bolo potrebné súčasne v štúdií riešiť i podávanie železa. Liek Ferro-Folgamma mal najmenej nežiaducich účinkov u chorých so systolickým SZ pri perorálnej liečbe železom. Navyše má výhodu aj prídavného dodania vitamínu B₁₂ a folátov.

ZÁVER

Môžeme pripomenúť, že sideropénia je častou komorbiditou pri chronickom systolickom SZ. Často ju sprevádza anémia. Zhoršuje prognózu chorých, kvalitu ich života a zvyšuje počet rehospitalizácií. Sideropéniu treba pri SZ rozpoznávať a následne liečiť. Okrem i. v. liečby možno siahnuť i po perorálnej liečbe. Ferro-Folgamma bol účinný a bezpečný liek u našich chorých so SZ. Zlepšil stav sideropénie, anémie, ale i kvalitu života (NYHA) chorých v trojmesačnom liečebnom intervale.

Podakovanie

Táto práca vznikla v rámci plnenia grantovej úlohy VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14 Ministerstva školstva Slovenskej republiky.

Literatúra

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33(14): 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
2. Schauffelberger M, Swedberg K, Koster M et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. Eur Heart J 2004; 25(4): 300–307.
3. Bursi F, Weston SA, Redfield MM et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 2006; 296(18): 2209–2216.
4. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM et al. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. Am J Med 2011; 124(2): 136–143. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.08.017.
5. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42(7): 1226–1233.

6. Murín J, Papinčák J, Pernický M et al. Anémia a srdcové zlyhávania – ako pristupovať k liečbe pacienta? Cardiol Lett 2013; 22(5): 405–407.
7. Murín J, Pernický M. Je železo dôležité u srdcového zlyhávania? Vnitř Lek 2015; 61 (Suppl 5): S50–S55.
8. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J 2013; 165(4): 575–582. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
9. Brownlie TT, Utermohlen V, Hinton PS et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. Am J Clin Nutr 2004; 79(3): 437–443.
10. Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. J Am Coll Cardiol 2011; 58(12): 1241–1251. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.040.
11. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H et al. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2013; 34(11): 827–834. doi: 10.1093/eurheartj/ehs377.
12. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SK et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. Eur Heart J 2013; 34(11): 816–829. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224.
13. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. Heart 2014; 100(18): 1414–1420. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305669.
14. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. Eur Heart J 2014; 35(36): 2468–2476. doi: 10.1093/eurheartj/ehu235.
15. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Léčba anémie a nedostatku železa u chronického srdečního selhání. Kardiolog Rev Int Med 2014; 16(5): 364–369.
16. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009; 361(25): 2436–2448. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
17. Comin Colet J, Lainscak M, Dickstein K et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF Study. Eur Heart J 2013; 34(1): 30–38. doi: 10.1093/eurheartj/ehs504.
18. Čermák J. Léčba anémie a nedostatku železa z pohledu hematologa. Kardiolog Rev Int Med 2014; 16(5): 359–363.
19. Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. Kidney Int Suppl 199; 69 (Suppl): S61–S66.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
MUDr. Miroslav Pernický

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com

Ferro-Folgamma®

Štvorlístok v boji proti anémii

Fe²⁺

- + kyselina askorbová
- + kyselina listová
- + vitamín B₁₂



Liečba anémie pri nedostatku železa, kyseliny listovej a vitamínu B₁₂:

- pri zvýšených krvných stratách (krvácanie do gastro-intestinálneho traktu, menštruácia/metrorágia, pôrod)
- v gravidite a počas dojčenia
- pri malnutricii, kachexii a malabsorpcii
- pri dlhodobej hemodialýze
- pri dlhodobej liečbe antikonvulzívmi a perorálnymi kontraceptívami

Skrátená informácia o lieku Ferro-Folgamma®

Liečivá a pomocné látky, lieková forma: ferrosi sulfas 100 mg, acidum folicum 5 mg, cyanocobalaminum 0,010 mg, acidum ascorbicum 100 mg v 1 kapsule. Neobsahuje laktózu. **Indikácie:** Kombinované deficientné stavy železa, kyseliny listovej a vitamínu B₁₂ rôznej etiológie. Nedostatok kyseliny listovej, vitamínu B₁₂ a železa, ktorý môže vzniknúť pri strate krvi (krvácanie do žalúdka, čriev a močového mechúra, hemoroidy, menštruácia, pôrod), počas tehotenstva a dojčenia (matka a dieťa), malnutricii a nedostatočnej výžive, pri chronickom alkoholizme, poruchách resorpcie, dlhodobej hemodialýze a ako následok liečby antikonvulzívmi a perorálnymi kontraceptívami. Príznakmi nedostatku kyseliny listovej, vitamínu B₁₂ a železa sú anémia, polyneuropatia, megaloblastová anémia, neurologické a psychické poruchy, zmeny na slizniciach, ochorenie spinálnej miechy, únava, bledosť, pichanie a mravčenie v rukách a chodidlách a znížená odolnosť pri telesnej záťaži. **Dávkovanie a spôsob podania:** Dospelí: 1 – 2 kapsuly 3-krát denne. Deti staršie ako 12 rokov a dospievajúci: 1 kapsula 3-krát denne. V gravidite a počas laktácie: 1 kapsula denne. Spôsob podávania: odporúča sa po jedle kapsuly prehltnúť a zapiť malým množstvom tekutiny. **Kontraindikácie:** Ferro-Folgamma sa nesmie užívať v prípade kumulácie železa (hemochromatóza, chronická hemolýza) a poruchy využitia železa (sideroachrestická anémia, anémia z otravy olovom, talasémia). Absolútnou kontraindikáciou je megaloblastová anémia spôsobená len nedostatkom vitamínu B₁₂ (napr. v dôsledku chýbania vnútorného (intrinického) faktora) alebo len nedostatkom kyseliny listovej (tie vyžadujú vyššie dávky týchto liekov). Ferro-Folgamma sa nesmie podávať pacientom so známou precitlivosťou na vitamín B₁₂, kyselinu listovú, síran železnatý, sóju, arašidové orechy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Ak sa užívajú diétne alebo iné doplnky solí železa, je potrebná zvýšená opatnosť, aby sa predišlo vzniku rizika možného predávkovania železom. Tento liek obsahuje sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek. **Liekové a iné interakcie:** Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Ferro-Folgamma. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Jedna kapsula Ferro-Folgamma obsahuje 5 mg kyseliny listovej, preto je počas gravidity a laktácie obmedzené použitie na jednu kapsulu denne. Kyselina listová sa aktívne vylučuje do materského mlieka. Kyselina listová má tendenciu kumulovať sa v materskom mlieku nezávisle od požiadaviek matky. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje: Liek neovplyvňuje psychický ani fyzický stav. **Nežiaduce účinky:** **Železo:** Zlúčeniny železa majú lokálny dráždivý účinok, a preto môžu spôsobiť zažívacie ťažkosti alebo zápchu. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť alergia na železo. **Kyselina listová:** Vysoké dávky menej často spôsobujú zažívacie ťažkosti, poruchy spánku, podráždenosť alebo depresiu. Vitamín B₁₂: Vo veľmi zriedkavých prípadoch alebo počas parenterálnej aplikácie sa vyskytli akné, ekzém, žihľavka, ako aj anafylaktický šok alebo anafylaktoidná reakcia. Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže sójový lecitín vyvolať alergické reakcie. **Veľkosť balenia:** 20, 50, 100 kapsúl. **Registračné číslo:** 12/0874/96-S. **Dátum revízie textu:** Február 2014. **Spôsob výdaja:** Viazaný na lekársky predpis.

Pred predpísaním lieku si prečítajte, prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na www.sukl.sk alebo na adrese:

XIGDUO®

Komplementárny účinok, viac benefitov¹⁻³

XIGDUO® je kombinácia FORXIGY (dapagliflozínu), jediného SGLT2 inhibítora, ktorý preukázal klinický prínos pretrvávajúci počas 4 rokov a metformínu^{1,4,5}




xigduo®
(dapagliflozín
a metformín HCl)

**Signifikantné
a dlhodobé
zníženie
hladiny HbA_{1c}¹⁻⁵**

**Ďalšie benefity:
zníženie hmotnosti
a redukcia krvného tlaku¹⁻⁵**

VYLÚČENIE A VYUŽITIE NADBYTOČNEJ GLUKÓZY

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU: Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8. (SPC) **Názov lieku:** Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety **Lieková forma:** Filmom obalená tableta **Zloženie:** Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propandiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu. **Terapeutické indikácie:** Xigduo je indikovaný u dospelých vo veku 18 rokov a starších s diabetes mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu, v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu, u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a týmito liekmi; u pacientov, ktorí už sú liečení kombináciou jednotlivých tabliet dapagliflozínu a metformínu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Xigduo sa má podávať dvakrát denne s jedlom, aby sa obmedzili gastrointestinálne nežiaduce reakcie spojené s metformínom. Každá tableta obsahuje fixnú dávku dapagliflozínu a metformínu. Pacienti nedostatočne kontrolovaní samotným metformínom alebo metformínom v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu majú dostať celkovú dennú dávku lieku Xigduo zodpovedajúcu 10 mg dapagliflozínu plus celkovú dennú dávku metformínu alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku metformínu. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Diabetická ketoacidóza, diabetická prekóma; U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²); s akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, ako je: dehydratácia, ťažká infekcia, šok; s akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, ako je: zlyhanie srdca alebo dýchania, nedývný infarkt myokardu, šok; s poruchou funkcie pečene; s akútnou otravou alkoholom, alkoholizmom. **Osobitné upozornenia:** Xigduo sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetického ketoacidózy. Účinnosť dapagliflozínu, zložky tohto lieku, závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne absencie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Okrem toho sa metformín vylučuje obličkami a stredne ťažká až ťažká porucha funkcie obličiek zvyšuje riziko laktátvej acidózy. Tento liek sa preto nesmie používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (pacienti s CrCl < 60 ml/min alebo odhadovanou glomerulárnou filtráciou [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², pozri časť 4.3). Tento liek sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká (pozri časť 4.5) alebo u pacientov s depléciou objemu, napr. z dôvodu akútneho ochorenia (ako je gastrointestinálne ochorenie). Opatnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom privedený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacienti na antihypertenznej liečbe s anamnézou hypotenzie alebo starší pacienti. U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami. U pacientov užívajúcich dapagliflozín, v prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplícii objemu, sa odporúča starostlivo sledovať stav objemu a elektrolytov. U pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom pokiaľ sa neupraví deplécia. Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritidy alebo uretritidy, u pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom pokiaľ sa neupraví deplécia. Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritidy alebo uretritidy, u pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom pokiaľ sa neupraví deplécia. **Liekové a iné interakcie:** Diuretiká - Tento liek sa môže pridať k diuretickému účinku tiazidov a slučkových diuretik a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie. Inzulín a antidiabetiká, ako sú deriváty sulfonylurejového typu, môžu zvýšiť hypoglykémiu. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo antidiabetik, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom. Interakčné skúšania vykonané u zdravých jedincov, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu sa nemení metformínom, pioglitazónom, sitagliptínom, glibepridom, voglibozóm, hydrochlorotiazidom, bumetanidom, valsartanom alebo simvastatínom. Pri akútnej intoxikácii alkoholom (obzvlášť v prípade hladovania, podvýživy alebo pri poruche funkcie pečene) dochádza kvôli metformínu, liečivu v tomto lieku, k zvýšeniu rizika laktátvej acidózy. Konzumácia alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol sa má vyhnúť. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku Xigduo alebo dapagliflozínu u gravidných žien. Použitie tohto lieku sa počas druhého a tretieho trimestra gravidity neodporúča. Tento liek nemá byť užívaný počas laktácie. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Dapagliflozín alebo metformín nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa tento liek používa v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté nežiaduce reakcie: Hypoglykémia (keď sa použil so sulfonylureou alebo inzulínom), gastrointestinálne príznaky. Časté nežiaduce reakcie: Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie, infekcia močových ciest, porucha chuti, závrat, bolesť chrbta, dysúria, polyúria, zvýšenie hematokritu, zníženie renálneho klírensu kreatinínu, dyslipidémia. Menej časté: Plesňová infekcia, vulvovaginálny pruritus, genitálny pruritus, deplécia objemu, smäd, zápcha, sucho v ústach, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie močoviny v krvi, zníženie hmotnosti, nočnosť, porucha funkcie obličiek. Veľmi zriedkavé: laktátová acidóza, nedostatok vitamínu B12, poruchy funkcie pečene, hepatitída, urtikária, erytém, pruritus. **Balenie:** PVC/PCTFE/Alu blister, 14, 28, 56 a 60 filmom obalených tabliet v blisteroch bez perforácie, 60 x 1 filmom obalená tableta v blisteroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok. Vaccínačné balenie obsahujúce 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet v blisteroch bez perforácie. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko; Pred predpísaním lieku Xigduo si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Spôsob výdaja:** Na lekársky predpis. **Dátum poslednej revízie textu:** December 2014.

Referencie: 1. XIGDUO®. Súhrn charakteristických vlastností lieku, December 2014. 2. Bailey CJ, et al. Lancet 2010;375:2223-33. 3. Bailey CJ, et al. BMC Med 2013;11:43. 4. FORXIGA®. Súhrn charakteristických vlastností lieku, Október 2014. 5. Del Prato S, et al. Presented at the 72nd American Diabetes Association Scientific Sessions, Chicago, USA. 21-25 June 2013. Abstract 62-LB. 6. <http://www.health.gov.uk/Clanok?lieky201602>