

FOLIA

PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA

Vedecký časopis
UNIVERZITY VETERINÁRSKEHO LEKÁRSTVA
A FARMÁCIE V KOŠICIACH

ISSN 2585-9609

ISSN 2729-790X



3

VI • 2024



FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA je vedecký časopis vydávaný Univerzitou veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice, Slovenská republika. Časopis je vydávaný štvrtťorčne s príspevkami v slovenskom, českom alebo anglickom jazyku s abstraktom v angličtine.

FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA is a scientific journal issued by the University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice, Komenského 73, 041 81 Košice, the Slovak Republic. The journal is published quarterly with articles in English, or Slovak or Czech with English abstracts.

Šéfredaktorka/Editor-in-Chief:

Výkonná redaktorka/Deputy/Managing Editor:

Redakčná rada/Editorial Board:

Jozef Nagy

Jana Koščová

Abu-Darwish, M. S. (Shoubak, Jordan), Boknik, P. (Münster, Germany), Castejon, A. M. (Fort Lauderdale, Florida, USA), Csöllei, J. (Brno, Czech Republic), Deelman, L. E. (Groningen, Netherlands), Devinyak, O. (Uzhhorod, Ukraine, El Naggat, El M. B. A. (Damanhour, Egypt), Getova, D. (Plovdiv, Bulgaria), Kyselovič, J. (Košice, Slovak Republic), Leddy, J. J. (Ottawa, Canada), Mojžiš, J. (Košice, Slovak Republic), Klimas, J. (Bratislava, Slovak Republic), Mučaji, P. (Bratislava, Slovak Republic), Opatřilová, R. (Brno, Czech Republic), Pirník, Z. (Bratislava, Slovak Republic), Pistl, J. (Košice, Slovak Republic), Roh, J. (Hradec Králové, Czech Republic). Şekeroğlu, N., (Turkey, Kilis), Šimůnek, T. (Hradec Králové, Czech Republic), Zitterl, K. (Vienna, Austria)

Vydavateľ/Publisher:

© Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, 2019

Adresa redakcie/Editor Address:

Komenského 73, 041 81 Košice, Slovenská republika, e-mail: folia.pharma@uvlf.sk

Technická redaktorka/Technical Editor:

Holečková, Z., tel.: +421 917 729 873, e-mail: zuzana.holeckova@uvlf.sk

Grafická úprava/graphic design:

Báštiová, I.

ISSN: 2585-9609

EVČ: EV 5741/18

IČO: 00 397 474

On-line verzia časopisu sa nachádza na web sídle Univerzity veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach:
<http://www.uvlf.sk/univerzitne-casopisy/folia-pharmaceutica-cassoviensia-vytlačky>.

FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA

VYDÁVA
UNIVERZITA VETERINÁRSKEHO LEKÁRSTVA A FARMÁCIE V KOŠICIACH
SLOVAKIA



FOLIA
PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA
VI., 3, 2024

PUBLISHED BY
THE UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE AND PHARMACY IN KOŠICE
2024

FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA, VI., 3, 2024

O B S A H

Takáč, Peter; Hatalová, Anna:

PRESKIPICIA ANTIBIOTÍK V OTORINOLARYNGOLÓGII ANTIBIOTICS PRESCRIPTION OF OTORHINOLARYNGOLOGY	5
---	---

Laca Megyesi, Štefánia; Kmetková, Veronika:

FARMAKOLOGICKÉ A NEFARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI LIEČBY PRIMÁRNEJ DYSMENOREY PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OPTIONS OF PRIMARY DYSMENOREA	24
--	----

Kolesárová, Mária; Hatalová, Jaroslava:

ANALÝZA FARMAKOTERAPIE ESENCIÁLNEJ HYPERTENZIE ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF ESSENTIAL HYPERTENSION	37
---	----

Sabová, Jana; Čoma, Matúš:

MECHANIZMUS HOJENIA RÁN MECHANISM OF WOUND HEALING	47
---	----

Faixová, Zita; Bábelová, Barbora; Faixová, Dominika; Szabóová Renáta:

THE USE OF SINGLE-PILL COMBINATION THERAPY IN ARTERIAL HYPERTENSION: CASE STUDIES	58
--	----

Pešeková, Nikoleta; Čonková, Eva:

ÚČINNOSŤ OBSAHOVÝCH LÁTKOK RASTLINNÝCH SILÍC NA FAKTORY VIRULENCIE CANDIDA ALBICANS EFFICACY OF PLANT ESSENTIAL OIL COMPONENTS ON VIRULENCE FACTORS OF CANDIDA ALBICANS	69
--	----

Wolaschka, Tomáš; Kovalčíková, Karin; Rohaľová, Simona; Vojtková, Daniela:

POSTAVENIE AGONISTOV GLP-1 RECEPTORA V LIEČBE DIABETES MELLITUS 2. TYPU THE ROLE OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS	81
--	----

Miko, Peter; Horvát, Peter; Galajda, Richard:

MOŽNOSTI OVPLYVNENIA VÝBERU VENOFARMAKA ZO STRANY LEKÁRNÍKA POSSIBILITIES OF INFLUENCING THE CHOICE OF INTRAVENOUS DRUG BY THE PHARMACIST	93
---	----

Kubalová, Petra; Koščová, Jana:

VÝŽIVOVÉ DOPLNKY S OBSAHOM RASTLINNÝCH EXTRAKTOV A ICH ANTIMIKROBIÁLNE ÚČINKY NUTRITIONAL SUPPLEMENTS CONTAINING PLANT EXTRACTS AND THEIR ANTIMICROBIAL EFFECTS	108
--	-----

Rozman Antolíkova, Natália; Kováčová, Dominika:

INTERVENCIA FARMACEUTA V STAROSTLIVOSTI O ZDRAVIE ÚSTNEJ DUTINY. MANAŽMENT PACIENTA S PARODONTITÍDOU PHARMACIST INTERVENTION IN ORAL HEALTH CARE. MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH PERIODONTITIS	119
---	-----

Pokyny pre autorov	129
--------------------------	-----



PRESKRIPCIA ANTIBIOTÍK V OTORINOLARYNGOLÓGII

ANTIBIOTICS PRESCRIPTION OF OTORHINOLARYNGOLOGY

Takáč, Peter; Hatalová, Anna

Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice
Slovenská republika

peter.takac@uvlf.sk

ABSTRAKT

Cieľom tejto štúdie bolo priniesť aktuálny prehľad preskripcie antibiotík v oblasti otorinolaryngológie v ambulantnej praxi verejnej lekárne v Trebišove. Výsledky boli získané z 5536 preskripčných záznamov (PZ) z obdobia január 2019 – máj 2022. Z Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH – 10, r. 2022) bolo analyzovaných v rámci akútnych infekcií horných dýchacích ciest 7 diagnóz (J00, J01.-, J02.-, J03.-, J04.0, J04.1, J04.2) a pri chorobách ucha a hlávkového výbežku 4 diagnózy (H60.-, H65.0, H66.0, H68.0). Z výsledkov analýzy vyplýva, že danými ochoreniami trpeli vo väčšej miere ženy než muži. Ochorenia najčastejšie postihovali pacientov vo veku 0 – 14 rokov a najvyššia miera chorobnosti bola zaznamenaná na jeseň. Výsledky analýzy farmakoterapie pri ochorení Akútny zápal nosohltana (J00) ukázali, že lekári najčastejšie predpisovali kombináciu polypeptidu s aminoglykozidom s liečivou látkou

bacitracín a neomycín aj pri diagnóze J01.- Akútny zápal prínosných dutín. V prípade bakteriálneho pôvodcu Akútneho zápalu hltana (J02.-) boli najčastejšie predpisované penicilínové antibiotiká s liečivou látkou amoxicilín o sile 250 mg/5 ml. Pri diagnóze Akútny zápal mandlí (J03.-) sme zaznamenali 1249 PZ a z toho 42,75 % sú PZ na penicilín alebo penicilín s inhibítormi β -laktamáz. Analýza farmakoterapie ochorenia Akútny zápal priedušnice (J04.1) preukázala najčastejšie predpisovanie makrolidov v 37,48 %. V prípade Akútneho zápalu hrtana a priedušnice boli predpisované cefalosporíny v 42,46 %. Farmakoterapia v prípade diagnóz Zápal vonkajšieho ucha (H60), Akútny sérový zápal stredného ucha (H65.0) a Akútny hnisový zápal stredného ucha (H66.0) preukázala, že medzi najčastejšie predpisované antibiotiká patrili fluorochinolóny alebo fluorochinolóny s kortikosteroidmi. K diagnóze H68.0 – Zápal sluchovej trubice bolo vystavených iba 25 PZ, z ktorých 72,0 % tvorili fluorochinolóny. Z liekových foriem boli

najčastejšie predpisované filmom obalené tablety (50,70 %).

Kľúčové slová: antibiotiká; farmakoterapia; horné dýchacie cesty; ucho

ABSTRACT

The aim of this study was to bring a current overview of the prescription of antibiotics in the field of otorhinolaryngology in the outpatient practice of the public pharmacy in Trebišov. Results were obtained from 5536 prescription records (PZ) from the period from January 2019 till May 2022. From the International Classification of Diseases (ICD – 10, year 2022), 7 diagnoses were analyzed within acute upper respiratory tract infections (J00, J01., J02., J03., J04.0, J04.1, J04.2) and 4 diagnoses for the ear and head (H60., H65.0, H66.0, H68.0). The results of the analysis showed that women suffered from these diseases much more than men. Diseases most often affected patients aged 0 – 14 years, and the highest morbidity rate was recorded in autumn. The results of the analysis of pharmacotherapy by disease: Acute nasopharyngitis (J00) showed that doctors most often prescribed the combination of a polypeptide with an aminoglycoside, with the medicinal substance bacitracin and neomycin even in the diagnosis of J01 – Acute sinusitis. In the case of bacterial cause of acute pharyngitis (J02.), penicillin antibiotics with the active substance amoxicillin at a strength of 250 mg/5 ml were most often prescribed. For the diagnosis Acute tonsillitis (J03.), we recorded 1,249 PZ; of which 42.75 % were PZ for penicillin or penicillin with β -lactamase inhibitors. Analysis of the pharmacotherapy of the disease Acute tracheitis (J04.1) showed the most frequent prescription of macrolides in 37.48 %. In the case of acute inflammation of the larynx and trachea, celasporins were prescribed in 42.46 %. Pharmacotherapy for the diagnoses Otitis externa (H60), Acute serous otitis media (H65.0) and Acute suppurative otitis

media (H66.0) showed that the most frequently prescribed antibiotics were fluoroquinolones or fluoroquinolones with corticosteroids. Only 25 medical PZ were issued for the diagnosis H68.0 – inflammation of the auditory tube, of which 72.0 % consisted of fluoroquinolones. Of the pharmaceutical forms, film-coated tablets were the most frequently prescribed (50.70 %).

Key words: antibiotics; ear; pharmacotherapy; upper respiratory tract

ÚVOD

Býva častým omylom myslieť si, že ochorenia horných dýchacích ciest sú menej závažné ako choroby dolných dýchacích ciest. Pravdou však je, že zahŕňajú pomerne široké množstvo diagnóz – počnúc nezávažnými stavmi, s ktorými si imunita poradí aj bez liekov, až po život ohrozujúce stavy vyžadujúce okamžitý lekársky zásah. Najčastejším pôvodcom ochorenia sú rinovírusy (RS), na ktoré často nasadá sekundárna superinfekcia spôsobená baktériami. Vírusy spôsobujú 30 – 50 % všetkých respiračných katarov, v sychravějších mesiacoch ich podiel stúpa až na 80 %. Pre-nášajú sa kvapôčkovou infekciou, oveľa ľahšie však priamym kontaktom (ruky, vreckovky, uterák a pod.) (Jeseňák a Mináriková, 2020). Denne človek vdýchne približne 10 000 – 20 000 l vzduchu, pričom s ním sa do tela dostáva aj množstvo škodlivých látok v podobe kvapalných, plyných alebo prachových častíc, ktoré bývajú spúšťačom rôznych problémov (<https://www.u-earth.eu/post/how-much-pollution-breathe-every-day>). Na celkový stav dýchacieho systému teda vplyva najmä prostredie, v ktorom žijeme, ale aj životný štýl každého z nás (strava, fajčenie, pohyb, zamestnanie). Nakazený človek môže preniesť vírus už 12 – 24 hodín pred prvými príznakmi až do piateho dňa choroby. Preto je v tomto prípade dôležitá prevencia ochorenia, ktorá je založená na hygienicko-epidemiologickom režime (časté umývanie rúk, vetranie, používanie papierových vreckoviek) v kolektívoch, domácnostiach, na pracoviskách a i. Vní-

mavosť ľudí na infekciu je všeobecná, citlivejšie sú malé deti a dojčatá (Thomas a Bomar, 2022).

Ochorenia postihujúce dýchacie cesty môžu, resp. majú akútne, ale aj chronický priebeh a zasahujú horné aj dolné dýchacie cesty. K typickým prejavom akéhokoľvek ochorenia dýchacích orgánov patrí predovšetkým kašeľ, bolesť na hrudi, teplota, dýchavičnosť, či dokonca modrasté sfarbenie kože a slizníc (Hahn a kol., 2018).

So zápalmi horných dýchacích ciest úzko súvisia aj zápal ucha. Zápal ucha patrí k najčastejším detským ochoreniam, ale často sa prejavuje aj v dospelosti. Rozlišujeme zápal vonkajšieho, stredného alebo vnútorného ucha. Zápal vonkajšieho ucha sa prejavuje svrbením a bolesťou, koža zvukovodu je červená, opuchnutá a z ucha môže vytekať hustý výtok. Zápal stredného ucha je zvyčajne spôsobený na základe prechladnutia alebo infekcie horných dýchacích ciest, vyvolať ho však môžu vírusy aj baktérie. Prejavuje sa opuchom, bolesťou a môže sa pridružiť aj horúčka (Staníková, 2008; Aaronson a Yetman, 2021).

Pre splnenie hlavného cieľa štúdie sme sa zamerali na nasledujúce úlohy:

- sledovanie preskripcie a spektra antibiotík podľa konkrétnej diagnózy vo vybranej verejnej lekární v objekte nemocnice v Trebišove za obdobie 2019 – 2022 (január – máj)
- zistenie výskytu konkrétnych diagnóz vo vzťahu k pohlaviu, veku pacientov a sezónnosti predpisovania lieku
- zistenie spotreby jednotlivých liekových foriem.

MATERIÁL A METÓDY

Údaje boli získané z informačného systému NR-SYS Pharmacy vo verejnej lekární v Trebišove. Lekáreň je situovaná v nemocnici a vďaka tomu škála predpísaných PZ bola pestrá. Analýzu dát PZ sme vykonali za obdobie január 2019 až máj 2022. Celkovo bolo spracovaných 5536 PZ od všeobecných lekárov, pediatrov alebo otorinolaryngológov. Štúdia sa zamerala na ochorenia horných dýchacích ciest a choroby ucha a hlávkového výbežku. Konkrétne diagnózy sa

čerpali z Medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH – 10, 2022; ktorá ich definovala pod kódmi J00 – J06 pre Akútne infekcie horných dýchacích ciest a kódy H60 – H95 pomenúvajú Choroby ucha a hlávkového výbežku. Dáta boli analyzované vo vzťahu k pohlaviu pacientov, vekovej skupine a sezónnosti PZ. Základom štúdie bola preskripcia antibiotík nami vybraných konkrétnych diagnóz. Analyzovala sa aj ich sila a formy, v akých boli dané liečivá predpisované. Pre spracovanie výsledkov sa použil počítačový program Microsoft Word a Microsoft Excel. Pri spracúvaní údajov z PZ sme rešpektovali Zákon č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov.

Podľa veku boli pacienti rozdelení do týchto vekových kategórií (viď tab. 1):

Tab. 1: Vekové kategórie pacientov

Veková kategória	Vekové rozpätie
Deti	0 – 14 rokov
Mladší produktívny vek	15 – 24 rokov
Stredný produktívny vek	25 – 54 rokov
Starší produktívny vek	55 – 64 rokov
Staroba	> 65 rokov

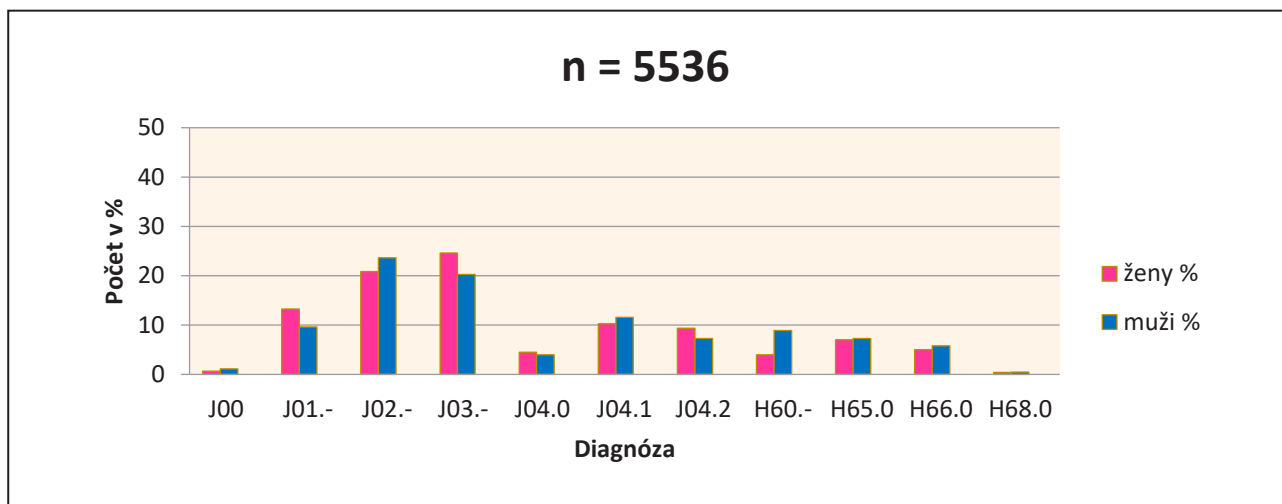
V rámci analýzy sezónnosti predpisovaných liečiv sa vychádzalo z nasledovného rozdelenia ročných období: Jar (marec – máj), Leto (jún – august), Jeseň (september – november), Zima (december – február).

VÝSLEDKY

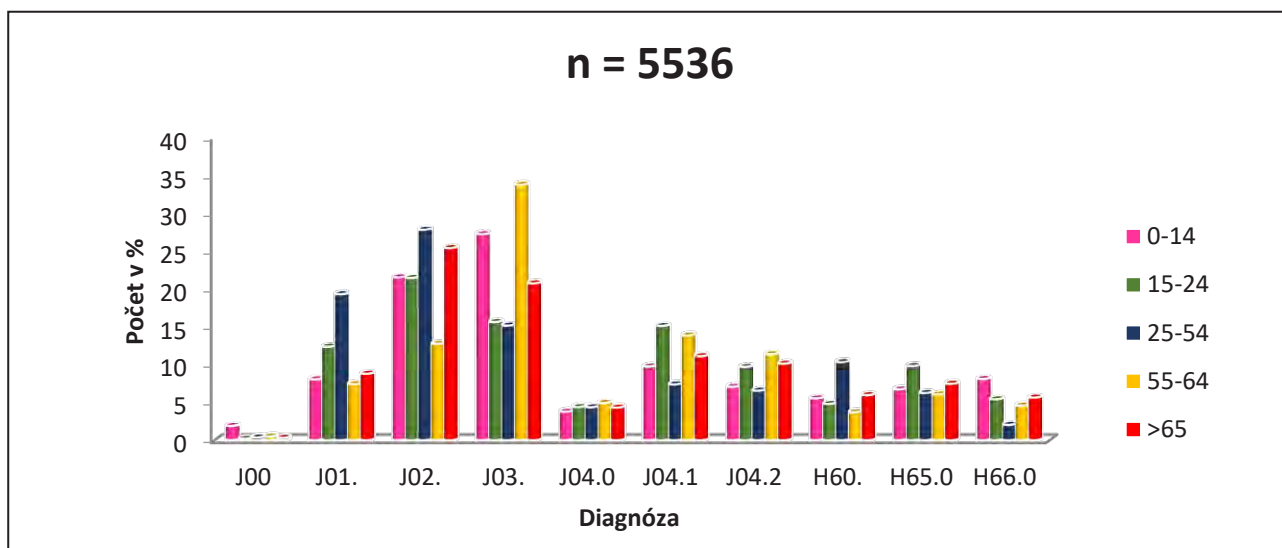
Graf 1 vyjadruje štruktúru pacientov s vybranými diagnózami podľa pohlavia. Konkrétne prezentuje diagnózy J00.- J04.2, ktoré sú v MKCH-10 klasifikované ako akútne infekcie horných dýchacích ciest a diagnózy H60.- H68, ktoré v MKCH-10 spadajú pod choroby ucha a hlávkového výbežku.

Nami sledovaní pacienti boli prerozdelení podľa veku do šiestich vekových kategórií. Z výsledkov uvedených v grafe 2 vyplýva, že vybrané ochorenia postihujú najmä pacientov vo veku 0 – 14 rokov.

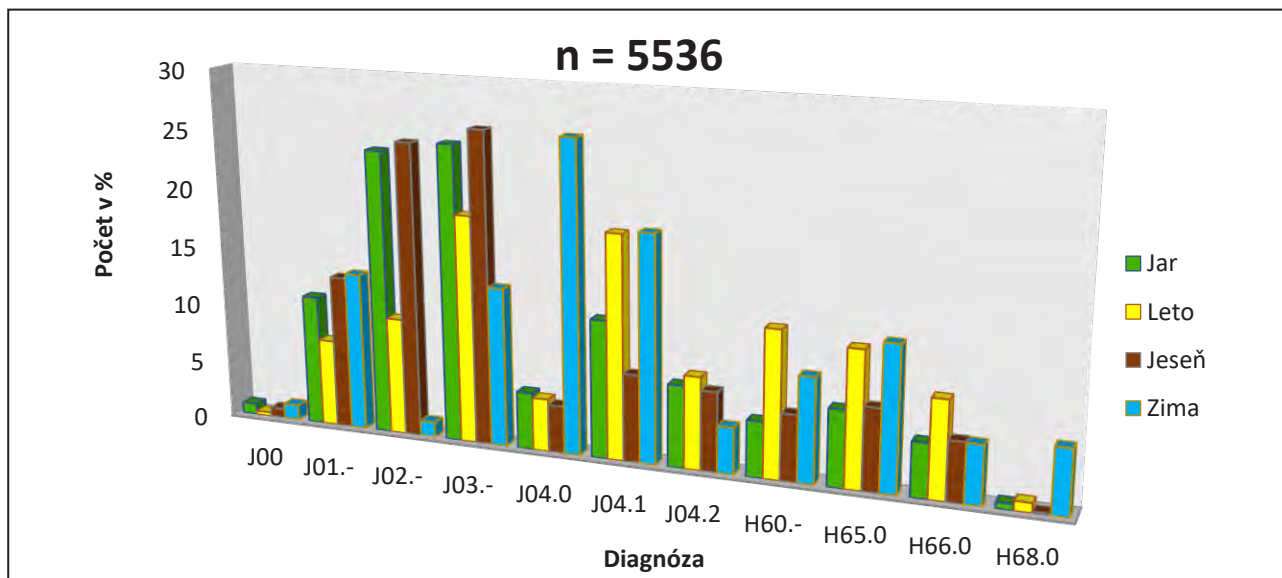
Graf 1: Výskyt konkrétných diagnóz vo vzťahu k pohlaviu pacientov



Graf 2: Výskyt konkrétných diagnóz vo vzťahu k veku pacientov



Graf 3: Výskyt konkrétných diagnóz podľa sezónnosti



Morbidita pacientov je výrazne ovplyvnená poča-
sím. Najvyššia miera chorobnosti bola zaznamenaná

na jeseň s najčastejšie sa vyskytujúcou diagnózou J03
– Akútny zápal mandlí (viď graf 3).

Tab. 2: Analýza farmakoterapie ochorenia J00 – Akútny zápal nosohltana podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Cefalosporíny	cefadroxil	–	1/25,00	–	2/22,22
Fluorochinolóny	ofloxacín	–	–	1/3,03	1/11,11
Penicilíny	fenoxymetylpencilín	1/50,00	–	–	–
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulánová	–	1/25,00	–	–
Polypeptidy + aminoglykozidy	bacitracín + neomycín	1/50,00	2/50,00	32/96,97	6/66,67
Spolu (n = 48)		2/4,17	4/8,33	33/68,75	9/18,75

Tab. 3: Analýza farmakoterapie ochorenia J01 – Akútny zápal prínosných dutín podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Aminoglykozidy	kanamycín	–	–	1/0,80	–
	cefadroxil	3/1,39	10/4,07	4/3,20	2/4,00
Cefalosporíny	cefixím	21/9,72	11/4,48	14/11,20	5/10,00
	cefprozil	26/12,03	37/15,05	6/4,80	4/8,00
	cefuroxím	18/8,33	13/5,29	8/6,40	4/8,00
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	18/8,33	25/10,16	12/9,60	11/22,00
	ofloxacín	5/2,31	3/1,22	1/0,80	–
Linkozamidy	klindamycín	32/14,81	28/11,39	10/8,00	1/2,00
Makrolidy	azitromycín	14/6,48	21/8,54	11/8,80	5/10,00
	klaritromycín	3/1,39	7/2,85	1/0,80	–
	spiramycín	8/3,70	7/2,84	1/0,80	–
Penicilíny	sultamicilín	11/5,09	17/6,91	8/6,40	2/4,00
	amoxicilín	7/3,24	8/3,26	2/1,60	–
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulánová	24/11,11	15/6,11	26/20,80	6/12,00
Polypeptidy + aminoglykozidy	bacitracín + neomycín	23/10,65	38/15,45	18/14,40	10/20,00
Sulfónamidy + pyrimidíny	sulfametoxazol + trimetoprim	2/0,93	4/1,63	2/1,60	–
Tetracyklíny	doxycyklín	1/0,46	2/0,81	–	–
Spolu (n = 637)		216/33,91	246/38,62	125/19,62	50/9,11

Tab. 4: Analýza farmakoterapie ochorenia J02 – Akútny zápal hltana podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Cefalosporíny	cefadroxil	14/3,32	11/2,12	3/1,39	2/2,78
	cefixím	76/18,01	78/15,06	25/11,57	7/9,72
	cefprozil	64/15,16	91/17,57	26/12,04	11/15,28
	cefuroxím	73/17,3	71/13,71	16/7,41	8/11,11
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	13/3,08	21/4,05	7/3,24	1/1,39
	ofloxacín	–	1/0,19	1/0,46	–
Linkozamidy	klindamycín	21/4,98	33/6,37	15/6,94	3/4,17
Makrolidy	azitromycín	7/1,66	10/1,93	8/3,70	2/2,78
	klaritromycín	11/2,61	14/2,70	3/1,39	2/2,78
	spiramycín	17/4,02	15/2,86	8/3,7	1/1,39
Penicilíny	amoxicilín	41/9,71	50/9,65	45/19,45	9/12,5
	fenoxymetylpenicilín	9/2,13	15/2,90	3/1,39	1/1,39
	sultamicilín	7/1,66	10/1,93	13/6,02	2/2,78
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulánová	41/9,72	51/9,85	25/12,5	13/18,05
Polypeptidy + aminoglykozidy	bacitracín + neomycín	18/4,26	35/6,76	16/7,41	10/13,89
Sulfónamidy + pyrimidíny	sulfametoxazol + trimetoprim	4/0,95	–	2/0,93	–
Tetracyklíny	doxycyklín	6/1,42	12/2,32	–	–
Spolu (n = 1228)		422/34,36	518/42,18	216/17,59	72/5,86

Zápal nosohltana, nazofaryngitída, je jedným z najčastejších ochorení dýchacích ciest postihujúcich všetky vekové kategórie. Nástup ochorenia podnecuje sychravé alebo chladné počasie, ale často môže ísť aj o ochorenie z klimatizácie, suchého vzduchu alebo ako následok alergie (viď tab. 2).

Akútny zápal prínosových dutín patrí medzi desať najčastejších ochorení vyskytujúcich sa na jar a jeseň, a to v dôsledku vírusovej infekcie. Ochorenie je ľahko zameniteľné s bežným nachladením a je výsledkom zápalových zmien v dutine nosnej (viď tab. 3).

Akútny zápal hltana, faryngitída, je zápalové ochorenie lymfatických tkanív, sliznice hltana alebo niektorej z jeho častí. Ochorenie prebieha často ako súčasť zápalu v oblasti horných dýchacích ciest spô-

sobený najčastejšie vírusom, alebo je vyvolaný neinfekčným agensom ako je napríklad alergia (viď tab. 4).

Akútna tonzilitída (akútny zápal mandlí) označovaná aj ako angína, patrí medzi najčastejšie a najznámejšie choroby, ktoré postihujú dýchací trakt, a vo väčšine prípadov je spôsobená baktériami. Angína je nákazlivá, prenáša sa kvapôčkami, možno ju teda chytiť zo slín a kýchania chorého (viď tab. 5).

Laryngitída, teda zápal hrtana, je najčastejšie spôsobený infekciou, no môže vzniknúť aj dlhotrvajúcim podráždením tejto oblasti, prípadne preťažením (napríklad spevom). U detí má pre anatomické pomery rizikový komplikovanejší priebeh (viď tab. 6).

Zápal dýchacej trubice, tracheitis, je považovaný

Tab. 5: Analýza farmakoterapie ochorenia J03 – Akútny zápal mandlí podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Aminoglykozidy	kanamycín	1/0,23	–	–	–
Cefalosporíny	cefadroxil	43/10,07	43/9,09	18/7,15	6/6,18
	cefixím	10/2,34	16/3,38	2/0,80	–
	cefprozil	69/16,16	72/15,23	58/23,02	25/30,92
	cefuroxím	27/6,33	38/8,03	15/5,96	5/5,15
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	7/1,64	15/3,17	4/1,59	10/10,31
	ofloxacín	1/0,23	–	2/0,79	–
Linkozamidy	klindamycín	15/3,51	12/2,54	10/3,97	2/2,06
Makrolidy	azitromycín	18/4,22	17/3,59	3/1,19	7/7,22
	klaritromycín	44/10,31	54/11,42	11/4,36	6/6,18
	spiramycín	5/1,17	–	3/1,19	–
Penicilíny	amoxicilín	82/19,2	94/19,87	32/16,66	12/12,37
	fenoxymetylpenicilín	38/8,9	46/9,73	48/19,04	16/17,49
	sultamicilín	21/4,92	10/2,11	13/5,16	–
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulánová	41/9,59	51/10,78	22/8,73	8/8,24
Polypeptidy + aminoglykozidy	bacitracín + neomycín	3/0,70	–	1/0,40	–
Tetracyklíny	doxycyklín	2/0,47	5/1,06	–	–
Spolu (n = 1249)		427/34,19	473/37,87	252/20,18	97/7,77

za akútny stav, často vyžadujúci hospitalizáciu. Väčšinou sa jedná o bakteriálnu infekciu, ktorá nasleduje ako komplikácia po vírusovom ochorení (viď tab. 7).

Akútny zápal hrtana a priedušnice, laryngotracheitída, začína prudkým zápalom dýchacích ciest, pri ktorých sa na sliznici hrtanu, priedušnice a bronchov tvoria krusty a pablany, ktoré môžu uzatvoriť dýchacie cesty (viď tab. 8).

Pod pojmom externá otitída je zahrnutá rada zápalových ochorení rôznej etiológie postihujúcich oblasť ušnice, vonkajšieho zvukovodu a vonkajšej vrstvy bubienka. Vyskytuje sa u ľudí s oslabenou imunitou, ale hlavne u detí v lete (viď tab. 9).

Sérový (exudatívny) otitis je nehnisavý zápal stredného ucha, ktorý sa prejavuje akumuláciou sérovej tekutiny nezápalového pôvodu rôznych fyzikálnych vlastností za celistvou blanou bubienka bez prítom-

nosti klinických príznakov akútnej infekcie (viď tab. 10).

Akútny hnisavý zápal patrí medzi najčastejšie zápal spomedzi všetkých zápalov stredného ucha. Infekčný agens preniká do stredného ucha pri náhlom pretlaku v nosohltane, alebo cez Eustachovu trubicu pri rinosinuitíde (viď tab. 11).

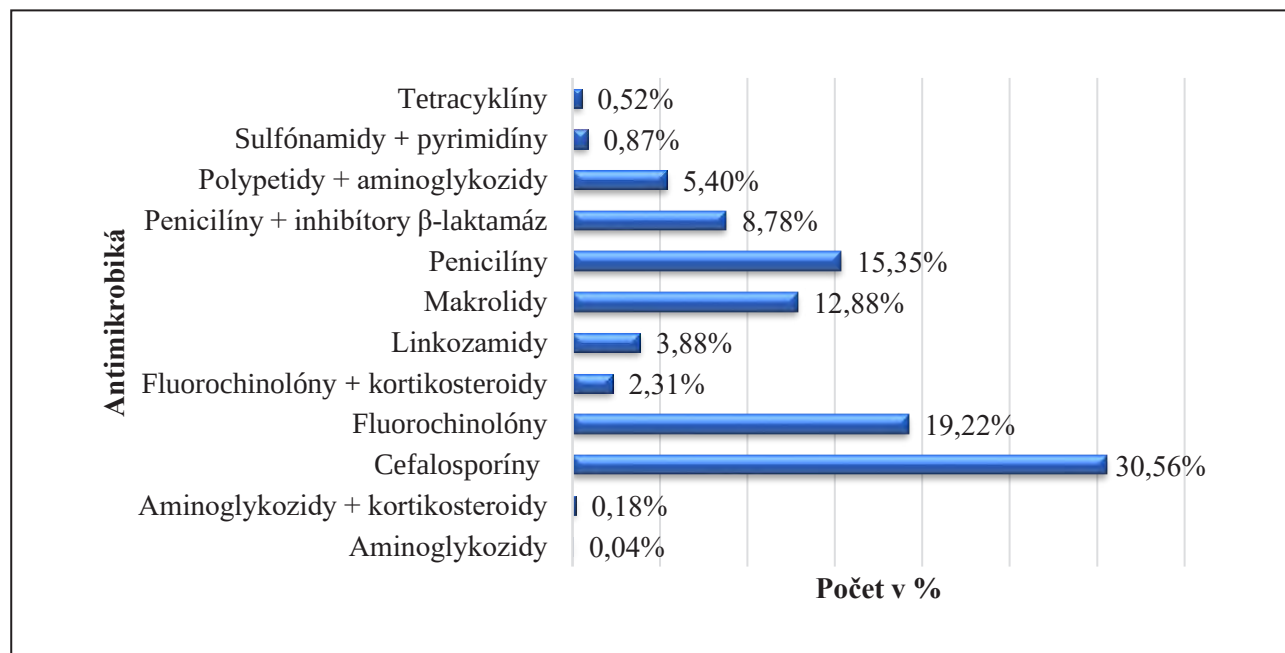
Chorobami sluchovej (Eustachovej) trubice sa myslia buď priamo ochorenia tejto trubice spájajúcej stredné ucho a nosohltan, prípadne choroby, ktoré súvisia priamo s Eustachovou trubicou, ale prejavujú sa buď v strednom uchu alebo v nosohltane. Ochorenie častejšie postihuje deti, kedy je trubica ešte len vo vývoji (je užšia a kratšia) a tak je náchylnejšia najmä na upchatie a z toho plynúce problémy a poruchy (viď tab. 12).

Antimikrobiká (antibiotiká) ako život zachraňu-

Tab. 6: Analýza farmakoterapie ochorenia J04.0 – Akútny zápal hrtana podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Cefalosporíny	cefadroxil	1/1,37	–	–	1/10,53
	cefixím	4/5,48	6/6,18	1/2,13	–
	cefprozil	7/9,59	10/10,31	1/2,13	–
	cefuroxím	6/8,22	10/10,31	3/6,38	2/10,53
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	20/27,40	26/26,80	16/34,04	4/22,17
	ofloxacín	2/2,74	1/1,03	1/2,13	–
Linkozamidy	klindamycín	2/2,74	3/3,09	5/10,64	1/6,38
Makrolidy	azitromycín	3/4,11	8/8,25	5/10,64	3/15,79
	klaritromycín	5/6,85	3/3,09	1/2,13	–
	spiramycín	1/1,37	2/2,06	–	–
Penicilíny	amoxicilín	5/6,85	6/6,18	4/8,52	3/15,79
	sultamicilín	11/15,07	13/13,40	4/8,51	2/10,53
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulánová	4/5,48	8/8,25	5/10,65	3/16,91
Sulfónamidy + pyrimidíny	sulfametoxazol + trimetoprim	2/2,74	1/1,03	–	–
Tetracyklíny	doxycyklín	–	–	1/2,13	–
Spolu (n = 236)		73/30,93	97/41,10	47/19,92	19/8,05

Graf 4: Analýza spotreby liečiv vo farmakoterapeutických skupinách



Tab. 7: Analýza farmakoterapie ochorenia J04.1 – Akútny zápal priedušnice podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Cefalosporíny	cefadroxil	3/1,22	1/0,36	–	–
	cefixím	24/9,75	22/7,83	1/2,78	2/5,0
	cefprozil	7/2,85	10/3,56	5/13,89	3/7,50
	cefuroxím	6/2,44	8/2,85	1/2,78	4/10,00
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	45/18,29	58/20,64	1/2,78	10/25,00
	ofloxacín	53/21,54	42/14,95	2/5,56	2/5,00
Linkozamidy	klindamycín	3/1,22	1/0,36	3/8,34	1/2,50
Makrolidy	azitromycín	64/26,56	78/27,76	7/19,45	10/25,00
	klaritromycín	16/6,5	27/9,61	5/13,89	2/5,00
	spiramycín	6/2,44	8/2,85	3/8,33	–
Penicilíny	amoxicilín	3/1,3	5/1,78	–	–
	fenoxymetylpencilín	–	–	3/8,34	–
	sultamicilín	1/0,41	2/0,71	–	2/5,00
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulanová	7/2,85	6/2,13	5/13,89	3/7,50
Polypeptidy + aminoglykozidy	bacitracín + neomycín	1/0,41	3/1,07	–	–
Sulfónamidy + pyrimidíny	sulfametoxazol + trimetoprim	7/2,85	10/3,56	–	1/2,50
Spolu (n = 603)		246/40,80	281/46,60	36/5,97	40/6,63

júce lieky sme prerozdělili do farmakoterapeutických skupín a následne sa sledovalo ich zastúpenie v liečbe nami vybraných ochorení. Pôsobia cielene na rôzne súčasti alebo funkcie buniek baktérie, preto je dôležité uvedomiť si, že nepôsobia na vírusy. Nemali by sa podávať preventívne, no aj tak sa stáva, že sú predpisované ako prevencia druhej bakteriálnej infekcie (viď graf 4).

V našej štúdii sme sa zamerali aj na preferované liekové formy a ich spotrebu. Lieková forma a spôsob aplikácie lieku môžu mať zásadný vplyv na priebeh, bezpečnosť a výsledky liečby. Práve preto je výber liekovej formy rovnako dôležitý ako výber samotného liečiva (viď graf 5).

DISKUSIA

Nadmerné a nesprávne užívanie antibiotík sa stalo celosvetovým problémom. O tom svedčí i skutočnosť, že Svetová zdravotnícka organizácia vydala globálnu stratégiu pre monitorovanie antibiotickej rezistencie. Táto stratégia má prostredníctvom usmerení pomôcť jednotlivým krajinám vytvoriť systém monitorovania a účinných postupov v boji proti antibiotickej rezistencii. Vo svete stúpa počet infekcií rezistentných na antibiotiká, čoho dôsledkom je vážne ohrozenie ľudského zdravia. Antimikrobiálnej rezistencii sa venuje aj akčný plán Európskej únie. Jeho cieľom je zlepšenie a rozumnejšie používanie antibiotík nielen v Európe, ale i vo svete. Slovensko

Tabuľka 8: Analýza farmakoterapie ochorenia J04.2 – Akútny zápal hrtana a priedušnice podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Cefalosporíny	cefadroxil	10/6,33	9/5,05	1/1,06	2/5,88
	cefixím	35/22,16	28/15,73	7/7,45	3/8,82
	cefprozil	14/8,86	13/7,31	15/15,96	5/14,71
	cefuroxím	18/11,39	21/11,8	13/13,83	3/8,82
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	14/8,86	23/12,92	4/4,26	2/5,88
	ofloxacín	4/2,53	6/3,37	–	–
Linkozamidy	klindamycín	2/1,27	3/1,69	2/2,13	–
Makrolidy	azitromycín	11/6,96	21/11,80	16/16,02	5/14,71
	klaritromycín	11/6,97	13/7,30	1/1,06	1/2,94
	spiramycín	2/1,27	–	–	–
Penicilíny	amoxicilín	19/12,02	17/9,54	6/6,38	3/8,82
	sultamicilín	3/1,90	1/0,56	5,32	–
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulánová	9/5,71	13/7,29	22/23,4	10/29,41
Polypeptidy + aminoglykozidy	bacitracín + neomycín	2/1,27	4/2,25	–	–
Sulfónamidy + pyrimidíny	sulfametoxazol + trimetoprim	4/2,53	6/3,37	2/2,13	–
Spolu (n = 464)		15/34,05	178/38,36	94/20,26	34/7,33

sa pridalo k členským krajinám Európskej únie, ktoré podporujú úsilie informovať širokú verejnosť o význame rozumného používania antimikrobiálnych látok, a to tým, že sa každoročne zapája do Európskeho dňa zvyšovania povedomia o antibiotikách, ktorý je 18. novembra. Ďalej sa na Slovensku podľa Seychella (2016) snažíme lepšie porozumieť príčinám nesprávneho používania antibiotík. Ak pochopíme tieto príčiny, budeme schopní ovplyvniť správanie jednotlivcov (pacientov, lekárov i lekárníkov). Najčastejšou príčinou nadužívania antibiotík sa ukazuje ich zbytočné preventívne, resp. bezpečnostné predpisovanie, ktoré z dlhodobého horizontu môže byť neúčinné. Základ pre zmenu vidíme v potrebe diagnostických nástrojov na pomoc lekárom pri rozhodovaní o predpise antibiotík. Za potrebné sa ukázali rýchle testy, ktoré le-

károm pomôžu rozhodnúť sa nepredpísať antibiotiká v prípade infekcie, ako i naopak, uľahčia ich predpísanie v prípade potreby (Seychell, 2016).

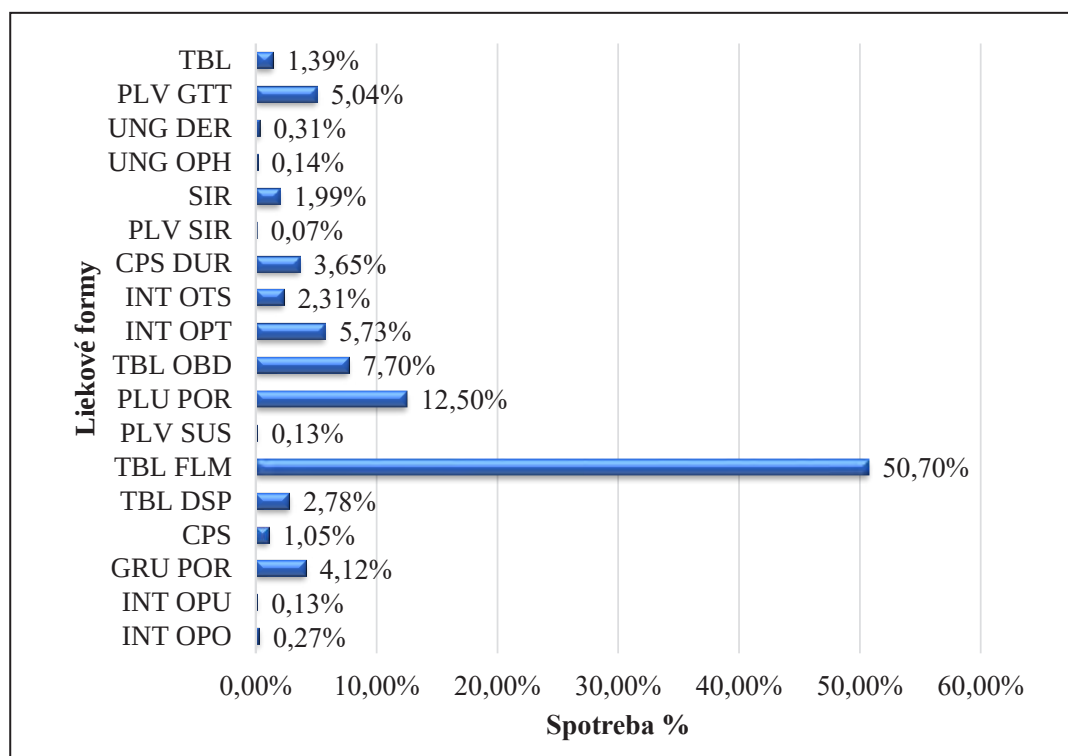
V nami vybranej lekární bolo vydaných 5536 liekov na PZ v období január 2019 až máj 2022. Podrobnejším skúmaním sa analyzovalo, že v roku 2019 to bolo 31,97 % PZ z ich celkového počtu. Najviac PZ bolo roku 2020 (38,02 %). V roku 2021 prišlo oproti roku 2020 k výraznému poklesu. V roku 2021 poklesli PZ o 17,12 % na 20,90 %. V období január až máj 2022 bolo vydaných 9,10 % PZ.

Výsledky analýzy farmakoterapie pri ochorení Akútne zápal nosohltanu (J00) ukázali (viď tab. 2), že lekári najčastejšie predpisovali kombináciu polypeptidu s aminoglykozidom s liečivou látkou bacitracín a neomycín. Tieto antimikrobiotiká predstavo-

Tab. 9: Analýza farmakoterapie ochorenia H60 – Zápal vonkajšieho ucha podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Aminoglykozidy + kortikosteroidy	gentamicín + dexametazón	–	–	1/0,63	1/1,45
Cefalosporíny	cefixím	–	–	12/7,6	3/4,35
	cefprozil	–	–	1/0,63	–
	cefuroxím	8/14,28	10/14,71	3/1,90	2/2,90
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	7/12,50	17/25,00	16/10,13	10/14,49
	levofloxacín	2/3,57	–	–	3/4,35
	ofloxacín	12/21,43	20/29,41	51/32,28	26/37,68
Fluorochinolóny + kortikosteroidy	ciprofloxacín + fluocinolón	15/26,79	–	56/35,44	17/24,64
Makrolidy	azitromycín	1/1,79	6/8,82	–	1/1,45
	klaritromycín	1/1,79	3/4,41	13/8,23	2/2,90
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulánová	2/3,57	6/8,82	4/2,53	2/2,90
Polypeptidy + aminoglykozidy	bacitracín + neomycín	8/14,28	6/8,82	1/0,63	2/2,90
Spolu (n = 351)		56/15,95	68/19,37	158/45,01	69/19,66

Graf 5: Vyhodnotenie spotreby jednotlivých liekových foriem



INT OPO – očná roztoková instilácia, INT OPU – očná suspenzná instilácia, GRU POR – granulát na perorálnu suspenziu, CPS – kapsula, TBL DSP – dispergovateľné tablety, TBL FLM – filmom obalené tablety, PLV SUS – prášok na prípravu suspenzie, PLU POR – prášok na perorálnu suspenziu, TBL OBL – obalená tableta, INT OPT – ušná/ očná roztoková instilácia, INT OTS – ušná roztoková

instilácia, CPS DUR – tvrdá kapsula, PLV SIR – prášok na sirup, SIR – sirup, UNG OPH – očná masť, UNG DER – dermálna masť, PLV GTT – prášok na prípravu kvapiek, TBL – tablety

Tab. 10: Analýza farmakoterapie ochorenia H65.0 – Akútny sérový zápal stredného ucha podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Aminoglykozidy + kortikosteroidy	gentamicín + dexametazón	1/1,09	–	–	–
	tobramycín + dexametazón	2/2,17	4/3,17	–	1/1,89
Cefalosporíny	cefixím	5/5,43	5/3,97	6/4,80	1/1,89
	cefprozil	5/5,43	5/3,96	1/0,80	1/1,89
	cefuroxím	2/2,17	1/0,79	–	–
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	32/34,78	53/42,06	41/32,80	23/43,40
	levofloxacín	2/2,17	2/1,59	–	–
	ofloxacín	18/19,57	20/15,87	39/31,20	16/30,19
Fluorochinolóny + kortikosteroidy	ciprofloxacín + fluocinolón	8/8,70	12/9,52	7/5,60	2/3,77
Linkozamidy	klindamycín	2/2,18	–	2/1,60	1/1,89
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulanová	9/9,78	18/14,29	3/2,4	6/11,31
Penicilíny	amoxicilín	4/4,35	4/3,17	26/20,8	2/3,77
Polypeptidy + aminoglykozidy	bacitracín + neomycín	2/2,17	2/1,59	–	–
Spolu (n = 396)		92/23,23	126/31,82	125/31,57	53/13,38

vali 85,42 % zo všetkých PZ vydaných v sledovanom období na danú diagnózu. Akútny zápal nosohltanu je častým ochorením, ktoré postihuje všetky vekové kategórie bez rozdielu pohlavia. Ide o infekčné ochorenie. Za hlavného pôvodcu sa považujú vírusy. Avšak na vzniku ochorenia sa môže podieľať aj baktéria. V prípade bakteriálnej komplikácie Akútneho zápalu nosohltanu sa používajú antibiotiká (Tamer, 2015). Z uvedeného je zrejmé, že je potrebné vhodnými diagnostickými nástrojmi (ako približuje vyššie Seychell, 2016) rozlíšiť pôvodcu akútneho zápalu, aby nedochádzalo k užívaniu antibiotík v prípadoch, keď je pôvodcom ochorenia vírus.

Je dokázané, že iba 0,5 % až 2 % prípadov vírusových zápalov prínosových dutín je sekundárne infikovaných bakteriálnou superinfekciou. Antibiotiká sa majú predpisovať pacientom iba v prípade, ak pôvod-

com akútneho zápalu sú baktérie. Dokonca k podaniu antibiotík aj pri bakteriálnom pôvodcovi ochorenia má prísť až vtedy, ak k zlepšeniu nepríde ani po piatich dňoch. Pri výbere antibiotík je nutné vybrať tie, ktoré majú vhodné spektrum účinku. Zároveň musia byť antibiotiká podávané v dostatočnej dávke a vo vhodnom dávkovacom režime. Liekom voľby je amoxicilín s klavulanátom v dávke minimálne 50 mg/kg/deň v 2 dávkach u dospelých a minimálne 10 mg/kg/deň u detí v 2 dávkach (Barta, 2007). Zistili sme, že z celkového počtu 637 prípadov diagnózy v nami sledovanom súbore tabuľky 3 bol amoxicilín s kyselinou klavulanovou predpísaný iba 71 pacientom (11,15 %).

V prípade bakteriálneho pôvodcu Akútneho zápalu hltanu (J02) ako i Akútneho zápalu mandlí (J03) ide najčastejšie o β-hemolytické streptokoky. Tieto strep-

Tab. 11: Analýza farmakoterapie ochorenia H66.0 – Akútny hnisový zápal stredného ucha podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Cefalosporíny	cefadroxil	1/1,41	21/20,79	–	17/29,82
	cefixím	4/5,64	4/3,96	–	–
	cefprozil	1/1,41	2/1,98	3/4,29	2/3,51
	cefuroxím	3/4,23	1/0,99	2/2,86	–
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	16/22,54	21/20,79	2/2,86	3/5,26
	levofloxacín	3/4,23	–	–	–
	ofloxacín	11/15,49	8/7,92	47/67,14	30/52,63
Fluorochinolóny + kortikosteroidy	ciprofloxacín + fluocinolón	2/2,82	4/3,96	3/4,29	1/1,75
Linkozamidy	klindamycín	–	–	2/2,86	–
Penicilíny + inhibítory β-laktamáz	amoxicilín + kyselina klavulánová	4/5,64	2/1,98	6/8,57	2/3,51
Penicilíny	amoxicilín	–	3/2,97	–	–
	sultamicilín	4/5,63	3/2,97	3/4,29	2/3,51
Polypeptidy + aminoglykozidy	bacitracín + neomycín	22/30,99	32/31,68	1/1,43	–
Sulfónamidy + pyrimidíny	sulfametoxazol + trimetoprim	–	–	1/1,43	–
Spolu (n = 299)		71/23,75	101/33,78	70/23,41	57/19,06

Tab. 12: Analýza farmakoterapie ochorenia H68.0 – Zápal sluchovej trubice podľa predpisovaných liečiv

Antimikrobiká	Liečivá látka	Výdaj za rok 2019 n/%	Výdaj za rok 2020 n/%	Výdaj za rok 2021 n/%	Výdaj za rok 2022 január – máj n/%
Cefalosporíny	cefixím	1/14,29	–	–	–
	cefuroxím	1/14,29	–	–	–
Fluorochinolóny	ciprofloxacín	–	1/7,69	–	–
	ofloxacín	4/57,14	10/76,92	–	3/75,00
Fluorochinolóny + kortikosteroidy	ciprofloxacín + fluocinolón	–	–	1/100,00	–
Makrolidy	klaritromycín	1/14,29	2/15,38	–	1/25,00
Spolu (n = 25)		7/28,00	13/52,00	1/4,00	4/16,00

tokoky majú dobrú citlivosť na penicilín, ktorý je práve preto podľa Kolára (2016) liekom prvej voľby pri týchto diagnózach. Avšak v našich zisteniach sa

penicilín nepotvrdil ako liek prvej voľby. Z 1228 PZ pri Akútnom zápale hltana boli PZ na penicilín alebo penicilín s inhibítormi β-laktamáz iba v 27,28 % (viď

tab. 4). Z toho 61,19 % predstavovali samotné penicilíny. Najčastejšie boli predpisované penicilíny s liečivou látkou amoxicilín, ktoré predstavovali 70,73 % zo všetkých penicilínov bez inhibítora. V prípade Akútneho zápalu mandlí je v tabuľke 5 zaznamenaných 1249 PZ a z toho 42,75 % boli PZ na penicilín alebo penicilín s inhibítormi β -laktamáz. Aj v prípade J03 sú najčastejšie predpisované penicilíny s liečivou látkou amoxicilín, ktoré predstavovali 53,40 % zo všetkých penicilínov bez inhibítora.

Z celkového počtu 236 PZ v sledovanom období bolo najviac, a to 26 PZ v roku 2020 na fluorochinolóny s účinnou látkou ciprofloxacín (26,8 %). Druhým najčastejšie predpisovaným liekom, a to v počte 19 PZ boli zhodne fluorochinolóny s účinnou látkou ciprofloxacín (27,4 %) v roku 2019. Podrobnejšiu analýzu farmakoterapie ochorenia J04 – Akútny zápal hrtana uvádzame v tabuľke 6.

V prípade Akútneho zápalu priedušnice (J04.1) a Akútneho zápalu hrtana a priedušnice (J04.2) Tamášová (2014) uvádza, že ide o diagnózy najčastejšie sa vyskytujúce v chladných mesiacoch. Antibiotiká sa podávajú pri bakteriálnej superinfekcii, prítomnosti hnisavej expektorácie, leukocytóze a zvýšenom C-reaktívnom proteíne (CRP). Z antibiotík sa najčastejšie podávajú cefalosporíny, tetracyklíny a makrolidy (Tamášová, 2014). Nami realizovaná analýza farmakoterapie pri ochorení Akútny zápal priedušnice (J04.1) (viď tab. 7) preukázala predpisovanie cefalosporínov v 16,09 % a makrolidov v 37,48 % z celkového počtu 603 PZ vydaných na J04.1 v nami sledovanom období. V prípade Akútneho zápalu hrtana a priedušnice boli predpisované cefalosporíny v 42,46 % a makrolidy v 17,46 % z celkového počtu 464 PZ vydaných na J04.2 v nami sledovanom období (zaznamenané v tabuľke 8).

Zápal vonkajšieho ucha (H60) má najčastejšieho pôvodcu diagnózy baktérie. Medzi najčastejších pôvodcov patria *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*. Naopak, pri Akútnom sérovom zápale stredného ucha (H65.0) sú najčastejším pôvodcom vírusy. Túto diagnózu často sprevádzajú vírusové respiračné infekcie horných dýchacích ciest alebo

dysfunkcia Eustachovej trubice. V prípade Akútneho hnisového zápalu stredného ucha sú najčastejším pôvodcom ochorenia baktérie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. V prípade bakteriálneho pôvodcu uvedených diagnóz je u pacientov dobrá citlivosť na antimikrobiálne liečivá (Kónyová, 2022). Nami realizovaná analýza farmakoterapie v tabuľke 9 preukázala, že v prípade diagnózy H60 sú najčastejšie predpisované fluorochinolóny alebo fluorochinolóny s kortikosteroidmi. Z celkového počtu 351 PZ bolo 46,72 % na fluorochinolóny a 25,07 % na fluorochinolóny s kortikosteroidmi. Pri diagnóze H65.0 boli najčastejšie predpisované tiež fluorochinolóny alebo fluorochinolóny s kortikosteroidmi (viď tab. 10). Z celkového počtu 396 PZ bolo 52,27 % na fluorochinolóny a 6,82 % na fluorochinolóny s kortikosteroidmi. Rovnako v prípade H66.0 boli najčastejšie predpisované fluorochinolóny (47,16 %) a fluorochinolóny s kortikosteroidmi predstavovali 3,34 % z celkového počtu 299 PZ uvedených v tabuľke 11 na diagnózu Akútny hnisový zápal stredného ucha. K diagnóze H68.0 – Zápal sluchovej trubice sa nepodarilo nájsť bližšie informácie k farmakoterapii. Celkovo bolo na túto diagnózu vystavených iba 25 PZ, z ktorých 72,0 % tvorili fluorochinolóny (viď tab. 12). Najčastejšie boli pacientom predpisované fluorochinolóny s liečivou látkou ofloxacín (68,0 % z celkového počtu PZ na fluorochinolóny).

Analýzou farmakoterapie pri sledovaných ochoreniach sa zistilo, že v prevažnej miere lekári pacientom nepredpisujú lieky prvej voľby. K rovnakému záveru prišla i Dancáková (2021). Autorka sa odvoláva na zistenia Sedláčkovej (2017) a Blumenthala a kol. (2019), ktorí uvádzajú, že dôvodom nepredpisovania liekov prvej voľby je výskyt alergií na tieto antibiotiká. Zároveň však autori upozorňujú, že nepresne špecifikovaná alergia na liek vedie k zbytočnému užívaniu širokospektrálnych antibiotík.

Ako sme vyššie v diskusii uviedli, extenzívne používanie antimikrobiálnych látok v zdravotníctve vytvára silný selekčný tlak na vznik rezistentných mikroorganizmov. Avšak tento selekčný tlak vytvá-

ra i používanie antibiotík vo veterinárnej medicíne a v poľnohospodárstve. Dokonca sa zrealizovali štúdie, ktoré preukázali skutočnosť, že v lôžkových zariadeniach je 30 až 50 % antibiotík podávaných ak nie sú potrebné alebo ide o nevhodné indikovanie antibiotík (CDC, 2017). V dôsledku závažnosti uvedenej problematiky sa rozvinula antimikrobiálna politika. Ide o súhrn odporúčaní pre používanie antimikrobiálnych liekov. Cieľom antimikrobiálnej politiky je zabezpečiť vysokú odbornú úroveň v zmysle účinnej, bezpečnej a nákladovo efektívnej antimikrobiálnej liečby a profylaxie ako kľúčového prvku pre obmedzenie vzniku a šírenia antimikrobiálnej rezistencie. Cieľom antimikrobiálnej politiky ďalej je optimálny výber, dávkovanie, ale i optimálne trvanie antimikrobiálnej liečby a to tak, aby sa súhrnom opatrení antimikrobiálnej politiky dosiahol najlepší terapeutický efekt alebo prevencia infekcie s minimálnou toxicitou pre pacienta a s minimálnym vplyvom na rezistenciu (BSAC, 2018). Aj na Slovensku sa implementuje tento súbor opatrení na podporu a sledovanie uvážlivého používania antimikrobiálnych látok s cieľom zachovať ich účinnosť a minimalizovať vplyv na rezistenciu. V tomto smere je pozitívnou správou vyhlásenie Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), ktoré uviedlo, že spotreba antibiotík na Slovensku mierne klesá. V posledných piatich rokoch (2015 – 2019) došlo k miernemu poklesu v počte predpísaných balení antibiotík (ATC skupina J01 – Antibakteriálne látky na systémové použitie) vydaných na PZ. V roku 2019 sa znížil počet vydaných balení o 4,5 % (NCZI, 2020).

Nami vykonaná analýza preukázala, že u žien je o 4,55 % celkový výskyt konkrétnych diagnóz vyšší ako u mužov. Výsledky grafu 1 poukazujú na skutočnosť, že ženám bol častejšie diagnostikovaný Akútny zápal prínosových dutín (J01.- o 20,25 % častejšie), Akútny zápal hrtana a priedušnice (J04.2.- o 16,81 % častejšie), Akútny zápal mandlí (J03.- o 14,17 % častejšie), Akútny zápal hrtana (J03.- o 11,02 % častejšie). Naopak, u mužov bol častejší výskyt Zápalu vonkajšieho ucha (H60.- o 34,47 % častejšie) a Akútneho zápalu nosohltana (J00.- o 20,83 % častejšie).

Rovnako u žien ako i u mužov prevládal výskyt Akútneho zápalu hltana a Akútneho zápalu mandlí. Akútny zápal hltana celkovo predstavoval 22,18 % všetkých sledovaných diagnóz. Z toho 49,19 % sú ženy a zvyšných 50,81 % predstavovali muži. Akútny zápal mandlí celkovo predstavoval 22,56 % prípadov. Z toho bolo 57,09 % žien a 42,91 % mužov.

Dospelí prechladnú maximálne dva až štyrikrát ročne. Oproti tomu deti prechladnú priemerne 6 až 10-krát ročne. Akútne respiračné infekcie sú najčastejšie ochorenia detského veku. Vo veku od 0 do 5 rokov dieťaťa predstavujú asi 50,0 % zo všetkých ochorení v tejto vekovej kategórii. Následne vo veku od 6 do 12 rokov predstavujú 30,0 % celkovej chorobnosti (Jeseňák a kol., 2012). V minulosti bol manažment akútnych respiračných ochorení jednoduchý. Takmer v každom prípade bola predpísaná antibiotická liečba. V súčasnosti máme poznatky, že za väčšinou týchto ochorení sú vírusy a spoločnosť je čoraz viac ochotná prijať túto skutočnosť (Shallcross, 2014). Hlavnou príčinou nadužívania antibiotík zostáva všeobecná mienka ľudí, že antibiotiká ich liečbu urýchlia. Pri sledovaní výskytu konkrétnych diagnóz vo vzťahu k veku pacientov sa potvrdil najčastejší výskyt vo vekovej skupine od 0 do 14 rokov (viď graf 2). Celkovo výskyt vybraných diagnóz v tejto vekovej kategórii predstavoval 32,93 % z celkového počtu diagnóz. Zároveň výskyt vybraných diagnóz vo vekovej kategórii od 0 do 14 bol o 15,26 % vyšší ako vo vekovej kategórii od 15 do 24 rokov; o 9,0 % vyšší oproti vekovej kategórii 25 až 54 rokov; o 18,33 % vyšší oproti vekovej kategórii 55 až 64 rokov a o 22,06 % vyšší oproti vekovej kategórii 65 a viac rokov. Najnižší podiel sledovaných diagnóz sa zaznamenal vo vekovej skupine nad 65 rokov. Až 72,92 % výskytu diagnózy J00 sa preukázalo vo vekovej skupine od 0 do 14 rokov. Najpočetnejšie zastúpenie pri diagnóze J01 mala veková skupina od 25 do 54 rokov (40,19 %). Pri diagnóze J02 opäť prevládali deti vo veku od 0 do 14 rokov. Identicky tomu bolo aj pri diagnóze J03 (39,79 % tvoria deti od 0 do 14 rokov), diagnóze J04.0 (29,24 % tvoria deti od 0 do 14 rokov), diagnóze J04.1 (29,52 % tvoria deti od 0 do 14 rokov) a J04.2

(29,51 % tvoria deti od 0 do 14 rokov). Najčastejšie sa diagnóza H60 vyskytovala vo vekovej skupine 25 až 54 rokov (39,03 %). Pri diagnózach H65 a H66 sme opäť najčastejší výskyt pozorovali u detí od 0 do 14 rokov (H65.- 31,06 %; H66.- 49,50 %). V poslednej skúmanej diagnóze H68 sa najčastejší výskyt potvrdil vo vekovej skupine od 55 do 64 rokov (32,0 %).

Okrem výskytu vybraných diagnóz podľa pohlavia a veku sledujeme ich výskyt aj podľa sezónnosti, ktorý znázorňuje graf 3. Akútne respiračné ochorenia sú najčastejším ochorením, ktoré postihuje človeka. Najčastejším pôvodcom týchto ochorení sú rinovírusy. Je dokázané, že práve RS sú príčinou 30 až 50 % zo všetkých respiračných katarov. Dokonca v jesenných mesiacoch ich podiel stúpa až na 80 %. Najčastejšie sa vyskytujú v mesiaci október. Z hľadiska sezónnosti najčastejších akútnych respiračných ochorení platí, že RS vírusy sa najviac vyskytujú v novembri až decembri. V januári prevládajú vírusy chrípky typu A a vo februári zase vírusy chrípky typu B. V čase epidémie prevažujú v 80 až 90 % vírusy chrípky. Avšak 10 až 20 % ochorení môže byť tiež nechrípkového pôvodu. Ostatné respiračné ochorenia, ktoré nespĺňajú definíciu CHPO (chrípka a chrípke podobné ochorenie), sú označované ako ARO – akútne respiračné ochorenia. ARO vyvoláva najmenej 130 rôznych agensov, približne 80 – 90 % z toho tvoria vírusy (Krištúfková a Kissová, 2017). V nami sledovanom výskyte konkrétnych diagnóz sme zistili, že ich najvyšší výskyt bol na jeseň. Na jeseň pripadá 27,69 % z celkového počtu diagnóz v sledovanom období. Nasleduje zima, na ktorú pripadá 27,26 % z celkového počtu diagnóz a jar s 27,08 %. Vidíme, že rozdiely medzi obdobiami jeseň – zima – jar sú minimálne. V lete bol výskyt sledovaných diagnóz o približne 10 % nižší (17,97 %). Bližšia analýza výskytu sledovaných diagnóz podľa sezónnosti potvrdila najčastejší výskyt Akútneho zápalu nosohltanu v zime (J00 – 39,58 %); Akútneho zápalu prínosných dutín počas jesene (J01.- 30,08 %) a zimy (J01.- 31,55 %). Akútny zápal hltanu sa najčastejšie vyskytuje od jesene do zimy (J02.- jeseň 30,86 %; zima 32,00 %). V prípade Akútneho zápalu

mandlí bol najčastejší výskyt zaznamenaný na jeseň (J03.- 32,11 %), oproti tomu Zápal hrtanu bol najčastejší na jar (J04.- 30,51 %). Najčastejšie sa prekvapivo v lete vyskytoval Akútny zápal priedušnice (J04.1.- 30,85 %). Akútny zápal hrtanu a priedušnice sa najčastejšie vyskytoval v zime (J04.2.- 39,22 %). V lete sa najčastejšie vyskytoval Zápal vonkajšieho ucha (H60.- 34,76 %); Akútny sérový zápal stredného ucha (H65.0.- 28,54 %); Akútny hnisový zápal stredného ucha (H66.0.- 27,09 %). Zápal sluchovej trubice sa vyskytoval zhodne v 32,0 % ako na jar, tak i v lete.

Na výsledok liečby ako i na jej priebeh a bezpečnosť môže mať zásadný vplyv lieková forma a spôsob aplikácie liečiva. Masaryková a kol. (2021) dokonca uvádzajú, že minimálne rovnako dôležitý je výber liečiva ako výber vhodnej liekovej formy. Je pri tom dôležité zohľadniť individuálny prístup k pacientovi a jeho zdravotnému stavu. Podľa Masarykovej a kol. (2021) pomocné látky, ako aj použitá technológia výroby môžu ovplyvniť farmakokinetiku lieku prakticky na všetkých úrovniach, počnúc liberáciou liečiva a končiac elimináciou. Lieková forma predstavuje podľa Végha (2011) spôsob, akým je liečivo upravené do formy, ktorá je vhodná pre použitie počas liečby. Zároveň je lieková forma prispôbená ceste, ktorou je podávaná do organizmu, pričom musí zároveň rešpektovať fyzikálno-chemické vlastnosti liečiva. Ich prieskum potvrdil tvrdenie, že výber vhodnej liekovej formy s individuálnym prístupom k pacientovi a jeho stavu je minimálne rovnako významný ako výber samotného liečiva. Z uvedeného je zrejmé, že je nevyhnutné, aby vhodne zvolenej liekovej forme venovali pozornosť i lekári, ktorí predpisujú liek pacientovi. Pri vyhodnotení spotreby liekovej formy vo vybraných diagnózach analyzovaných v predkladanej práci sme zistili, že až 62,57 % predstavujú tablety. Z toho 50,70 % predstavovali filmom obalené tablety. Druhou najčastejšou liekovou formou bol prášok a predstavoval 17,74 %. Z toho 12,50 % predstavoval prášok na perorálnu suspenziu. Tretou najčastejšou liekovou formou bol roztok. Tvorí 8,44 % zo všetkých liekových foriem. Z toho 5,73 % predstavuje ušná/očná roztoková instilácia.

ZÁVER

Celosvetovo sa realizujú štúdie zamerané na spotrebu antibiotík, ktoré poukazujú na ich vysokú spotrebu ako i ponúkajú návrhy na jej zníženie. Napriek tomu dochádza iba k miernemu poklesu spotreby antibiotík. V rámci Európskej únie patrí Slovensko ku krajinám s najvyššou spotrebou antibiotík. Predkladanou štúdiou chceme prispieť k lepšiemu poznaniu problematiky spotreby antibiotík na Slovenku. Vykonávame analýzu farmakoterapie vybraných ochorení ucha a horných dýchacích ciest. Medzi najčastejších vyvolávateľov týchto ochorení patria paradoxne vírusy a lekári, ako prvý kontakt, sú často nútení čeliť nátlaku pacientov dožadujúcich sa predpisania antibiotika, ktoré pri vírusovom ochorení nie je účinné. Na základe zrealizovanej analýzy môžeme konštatovať, že:

- najčastejšie sa vyskytujúce diagnózy v PZ boli J03 – Akútny zápal mandlí (22,56 %) a J02 – Akútny zápal hltana (22,18 %)
- incidencia vybraných ochorení bola vyššia u žien (52,27 %) ako u mužov (47,72 %), u žien bol najväčší podiel vystavených PZ na diagnózu J03 – Akútny zápal mandlí (24,63 %) u mužov pri diagnóze J02 – Akútny zápal hltana (23,61 %)
- vybrané ochorenia ucha a horných dýchacích ciest sa najčastejšie vyskytovali vo vekovej kategórii od 0 do 14 rokov (32,93 %); u pacientov vo veku od 0 do 14 rokov bol najvyšší počet PZ pri diagnóze J03 – Akútny zápal mandlí (27,26 %)
- analýza preskripcie vzhľadom na sezónnosť preukázala, že vybrané choroby ucha a horných dýchacích ciest mali najvyššiu frekvenciu na jeseň (27,69 %); nasledovala zima s preskripciou predpisov na úrovni 27,26 %
- analýza farmakoterapie Akútneho zápalu nosohltana (J00) preukázala, že lekári najčastejšie predpisovali kombináciu polypeptidu s aminoglykozidom s liečivou látkou bacitracín a neomycín (85,42 %)
- v prípade bakteriálneho pôvodcu Akútneho zápalu hltana (J02) ako i Akútneho zápalu mandlí (J03) boli najčastejšie predpisované penicilíny s liečivou

látkou amoxicilín (J02.- 70,73 %; J03.- 57,93 %). Pri Akútnom zápale priedušnice (J04.1) sa najčastejšie predpisovali makrolidy (37,48 %); v prípade Akútneho zápalu hrtana a priedušnice (J04.2) boli predpisované najčastejšie cefalosporíny (42,46 %)

- u vybraných ochorení ucha analýza farmakoterapie preukázala, že pri H60 – Zápal vonkajšieho ucha, H65.0 – Akútny sérový zápal stredného ucha a H66.0 – Akútny hnisový zápal stredného ucha boli najčastejšie predpisované fluorochinolóny (H60.- 46,72 %; H65.0.- 52,27 %; H66.0.- 47,16 %)
- vyhodnotenie spotreby liekovej formy vo vybraných diagnózach ucha a horných dýchacích ciest preukázalo najčastejšie predpisovanie tabliet (62,57 %; z toho 50,70 % predstavujú filmom obalené tablety), druhou najčastejšou liekovou formou bol prášok (17,74 %).

ZOZNAM LITERATÚRY

Aaronson, N. L., Yetman, D.: *Ear Infections Causes, Symptoms, and Treatment*, 2021. <<https://www.healthline.com/health/ear-infections#What-is-an-ear-infection?>> Accessed May 20, 2021.

Barta, T.: Rhinosinusitis. *Via pract.*, 2007, 4 (2), 66 – 69. <<https://www.solen.sk/storage/file/article/390a6512715a67e45b41e86db8e57c41.pdf>> Accessed May 15, 2021.

Blumenthal, K. G., Peter, G. J., Trubiano, J. A., Phillips, E. J.: Antibiotic allergy. *Lancet*, 2019, 393, 10 167. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558872/>>. Accessed June 13, 2022.

BSAC. *British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antimicrobial stewardship from principles to practice*, 2018, 347. <https://www.bsac.org.uk/antimicrobialstewardshipebook/BSAC-AntimicrobialStewardship-FromPrinciplestoPractice-eBook.pdf>. Accessed September 11, 2022.

CDC. *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*, 2017. <<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation/core-ele>

ments.html>. Accessed December 14, 2021.

Dancáková, S.: *Analýza farmakoterapie vybraných ochorení horných dýchacích ciest* [Analysis of pharmacotherapy of selected diseases of the upper respiratory tract]. Diplomová práca. Košice: Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, 2021. 56 s. Accessed May 14, 2021.

Hahn, A. a kol.: *Otorinolaryngologie a foniatrie v súčasnej praxi* [Otorhinolaryngology and phoniatrics in current practice]. 2. vyd. Praha: Grada, 2018. 440 s. Accessed January 21, 2021.

Jeseňák, M., Rennerová, Z., Bánovič, P.: *Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí* [Recurrent respiratory infections and immunomodulation in children]. Mezi Vodami: Mladá Fronta, 2012. 632 s.

Jeseňák, M., Mináriková, D.: *Akútne infekcie horných dýchacích ciest a ich manažment* [Acute upper respiratory tract infections and its management]. *Praktické lekárnictvo*, 2020, 10 (3) 63 – 70.

Kolář, M.: *Respirační infekce a jejich léčba* [Respiratory infections and their treatment]. Praha: Maxdorf, 2016. 148 s.

Kónyová, Z., Czirfuszová, M., Nikš, M., Purgelová, A., Horniáková, M., Göböová, M., Komjáthy, H., Slimáková, Ľ., : *Štandardný diagnostický a terapeutický postup preimplementáciu antimikrobiálnej politiky v ústavných zdravotníckych zariadeniach*. [Standard diagnostic and therapeutic procedure for the implementation of antimicrobial policy in institutional health facilities], 2020. file:///C:/Users/Admin/Downloads/096_KM_Standardny_diagnosticky_a_terapeuticky_postup_preimplementáciu_antimikrobiálnej_politiky.pdf. Accessed January 23, 2021.

Krištúfková, Z., Kissová, R.: Chríпка [Influenza]. *In Vitro – Infektológia*, 2017, 1, 143 – 151.

Masaryková, L., Lehocká, Ľ., Ďurdík, T.: Vplyv liekovej formy na výber lieku pri vybraných ochoreniach [Influence of pharmaceutical form on drug choice in selected diseases]. *Praktické lekárnictvo*, 2021, 11 (1), 15 – 25. https://www.solen.sk/storage/file/article/PLEK_1_2021_final%20%E2%80%93%20Masarykova.pdf. Accessed August

15, 2022.

Mirossay, L., Mojžiš, J. a kol.: *Základná farmakológia a farmakoterapia I. + II* [Basic Pharmacology nad Pharmacotherapy]. Equilibria, 2021. 1162 s.

NCZI. *Spotreba humánných liekov a zdravotníckych pomôcok v SR 2019* [Consumption of human medicines and medical devices in the Slovak Republic 2019], 2020. <https://www.nczisk.sk/aktuality/Pages/Spotreba-humannych-liekov-a-zdravotnickych-pomocok-v-SR-2019.aspx>. Accessed April 1, 2022.

Sedláčková, L.: Alergie na beta-laktamová antibiotiká dnes [Beta-lactam allergy today]. *Medicina pro praxi*, 2017, 14, 4.

Seychell, M.: *Neberte antibiotiká, radšej sa o seba starajte: rozumné užívanie antibiotík* [Don't take antibiotics, take care of yourself: the sensible use of antibiotics], 2016. https://ec.europa.eu/health/newsletter/140/focus_newsletter_sk.htm. Accessed October 19, 2021.

Shallcross, L. J.: Editorials: antibiotic overuse: a key driver of antimicrobial resistance. *British Journal of General Practice*, 2014, 64 (629), 604 – 605. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4240113/>. Accessed May 21, 2022.

Staníková, A.: Už zase mám nádchu! [I have a cold again!]. *Praktické lekárnictvo*, 2012, 2 (3), 94 – 97. <https://www.solen.sk/storage/file/article/9def24d891abc065fc91e9c39072c79a.pdf>. Accessed March 13, 2021.

Tamášová, M.: *Postavenie antibiotík v liečbe respiračných infekcií* [The position of antibiotics in the treatment of respiratory infections] Bratislava: Klinika pneumológie a ftizeológie LFUK a UNB, 2014, 23 – 27. <https://www.edukafarm.sk/data/soubory/casopisy/mediNEWS/01-2014/03%20POSTAVENIE%20ANTIBIOTIK%20V%20LIECBE%20RESPIRACNYCH%20INFEKCI.pdf>. Accessed May 17, 2021.

Tamer, F.: *J00 Akútne zápal nosohltana – Nasopharyngitis acuta – nádcha* [J00 Acute inflammation of the nasopharynx – Nasopharyngitis acuta – common cold], 2015. <http://www.lekarnici>.

sk/?p=22738. Accessed August 23, 2021.

Thomas, M., Bomar, P. A.: *Infekcia horných dýchacích ciest* [Upper Respiratory Tract Infection]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532961/>. Accessed May 15, 2022.

Végh, R.: *Farmaceutická technologie* [Pharmaceutical Technology]. Brno: Computer Press, 2011. 232 s. Accessed October 21, 2021.



FARMAKOLOGICKÉ A NEFARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI LIEČBY PRIMÁRNEJ DYSMENOREY

PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OPTIONS OF PRIMARY DYSMENOREA

Laca Megyesi, Štefánia; Kmetľková, Veronika

Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach
Komenského 73, 041 81 Košice
Slovenská republika

stefania.lacamegyesi@uvlf.sk

ABSTRAKT

Primárna dysmenorea je chronická, cyklicky sa opakujúca bolesť spojená s menštruáciou, ktorú sprevádzajú spazmy v oblasti v dolnej časti brucha, s absenciou jasne identifikovateľnej patológie, ktoré začínajú krátko pred menštruáciou a môžu trvať až 3 dni. Laicky je známa ako menštruačná bolesť. Primárna dysmenorea je často ignorovaná, nedostatočne diagnostikovaná a neadekvátne liečená zdravotná komplikácia mladých, ale aj dospelých žien. V štúdiu sa pomocou anonymného dotazovania sledovala skupina 225 žien, z nich 55 % bolo vo veku 20 až 30 rokov. Incidencia primárnej dysmenorey bola u všetkých respondentiek 95 %. Menštruačnými bolesťami na začiatku ischemickej fázy menštruačného cyklu trpelo 76,7 % žien. Najčastejším symptómom primárnej dysmenorey u respondentiek bola bolesť a kŕče v podbrušku.

Primárna dysmenorea negatívne ovplyvňuje kvalitu života žien a je hlavným dôvodom ich absencie v škole i v práci, čo potvrdilo aj 69,8 % opýtaných žien. Liečba dysmenorey môže byť farmakologická alebo nefarmakologická. V súčasnej klinickej praxi sú najpoužívanjšie nesteroidné antiflogistiká a hormonálna antikoncepcia. Zlepšenie dysmenoreického stavu po užívaní antikoncepcie subjektívne vníma 74,7 % zo všetkých užívateľiek hormonálnej antikoncepcie v sledovanej skupine. Zmiernenie príznakov primárnej dysmenorey po pôrode potvrdilo 57 % respondentiek. Svojmu lekárovi sa s menštruačnými ťažkosťami zverilo iba 50 % žien a 22 % uviedlo, že pravidelne neabsolvuje preventívne gynekologické prehliadky. Napriek tomu, že liečba primárnej dysmenorey je dostupná, málo žien konzultuje svoje zdravotné ťažkosti v ambulancii ošetrojúceho lekára a radšej siahajú po liečbe pomocou výživových doplnkov,

voľnopredajných liekoch a nefarmakologických intervenciách. Najčastejšie odporúčanou liečbou zo strany lekára bola hormonálna antikoncepcia. Najpoužívanjšou nefarmakologickou metódou v liečbe na zmiernenie menštruačných bolestí bola u 98 % respondentiek terapia teplom. Pre správnu diagnostiku primárnej dysmenorey je nevyhnutné ju odlišiť od sekundárnej dysmenorey, ktorá má často patologický pôvod.

Kľúčové slová: bolesť; dysmenorea; hormonálna antikoncepcia; nefarmakologické intervencie; primárna dysmenorea

ABSTRACT

Primary dysmenorrhea is chronic, cyclically recurring pain associated with menstruation, accompanied by spasms in the lower abdomen, with the absence of clearly identifiable pathology, which begins shortly before menstruation and can last up to 3 days. In layman's terms, it is known as menstrual pain. It is often ignored, insufficiently diagnosed and inadequately treated health complication of young, but also adult women. In our study, we followed a group of 225 women, 55 % of whom were between 20 and 30 years old, using anonymous interviews. The incidence of primary dysmenorrhea was 95 % in all respondents. 76.7 % suffer from menstrual pain at the beginning of the ischemic phase of the menstrual cycle. The most common unpleasant disease of primary dysmenorrhea among the respondents in our study was pain in the lower abdomen. Primary dysmenorrhea negatively affects the quality of life of women and is the main cause of their absence at school and at work, which was also confirmed by 69.8 % of the interviewed women. Treatment of dysmenorrhea can be pharmacological or non-pharmacological. In current clinical practice, non-steroidal antiinflammatories and hormonal contraception are the most used. Improvement of the dysmenorrhoeic condition after the use of contraception is a subjective

perception of 74.7 % of all users of hormonal contraception in our study. Alleviation of symptoms of primary dysmenorrhea after childbirth was confirmed by 57 % of women giving birth. Only 50 % of women confided their menstrual problems to their doctor, and 22 % stated that they do not regularly undergo preventive gynecological examinations. Although treatment for primary dysmenorrhea is available, few women consult their health care provider's office and prefer to seek treatment with nutritional supplements, an over-the-counter drugs and non-pharmacological interventions. The most frequently recommended treatment by the doctor was hormonal contraception. Heat therapy was the most used non-pharmacological method in the treatment of menstrual pain relief in 98 % of respondents. For the correct diagnosis of primary dysmenorrhea, it is necessary to distinguish it from secondary dysmenorrhea, which often has a pathological origin.

Key words: dysmenorrhea; hormonal contraceptives; non-pharmacological interventions; pain; primary dysmenorrhea

ÚVOD

Dysmenorea je definovaná ako bolestivá menštruácia. Je považovaná za jednu z najčastejších zdravotných ťažkostí u dospievajúcich dievčat a dospelých žien. Medzi typické fyzické a psychické symptómy patria bolesti hlavy, závraty, únava, hnačka, kŕče, potenie, podráždenosť a poruchy spánku (Sharghi, 2019). Dysmenorea je klasifikovaná na primárnu a sekundárnu. Primárna dysmenorea je často podceňovaná, nedostatočne diagnostikovaná a neadekvátne liečená zdravotná komplikácia. Medzi typické príznaky patria bolestivé kŕče v dolnej časti brucha, ktoré začínajú krátko pred alebo na začiatku menštruácie a ktoré môžu trvať 3 dni (Itani, 2022). Patofyziológia a mechanizmus vzniku primárnej dysmenorey sa pripisuje vysokým sérovým hladinám prostaglandínu E2 (PGE2), prostaglandínu F2- α (PGF2- α) a leukotriénu

(Lundström, 1978). Výsledkom vysokých koncentrácií PGF2 α a PGE2 v endometriu sú menštruačné kŕče, bolesti a celková symptomatológia (Dawood, 2006). Uvedené symptómy negatívne ovplyvňujú kvalitu života mladých žien a sú častým dôvodom ich absencie v škole alebo v práci. Na rozdiel od sekundárnej dysmenorey, primárna dysmenorea nie je sprevádzaná panvovou patológiou. Vo všeobecnosti terapia primárnej dysmenorey spočíva prevažne vo farmakologickej liečbe, zatiaľ čo liečba sekundárnej dysmenorey si často vyžaduje neodkladnú chirurgickú intervenciu (Itani, 2022).

Hlavným cieľom terapie dysmenorey je poskytnúť ženám adekvátnu úľavu od bolesti, ktorá im následne umožní vykonávať každodenné činnosti bez obmedzenia a zlepšiť ich kvalitu života (Burnett, 2017). Primárna dysmenorea môže byť liečená farmakologicky alebo nefarmakologicky. Farmakologická liečba zahŕňa nehormonálnu alebo hormonálnu terapiu.

V prvej línii nehormonálnej farmakologickej liečby sa využívajú liečivá zo skupiny nesteroidných antiflogistík a paracetamol (Osayande, 2014). Medzi najpoužívanjšie liečivá zo skupiny nesteroidných antiflogistík patria ibuprofén, naproxén a celekoxib (Myszko, 2020). Správne zaradenie nesteroidných antiflogistík do terapie primárnej dysmenorey môže zlepšiť celkový klinický obraz o 27 % až 35 %. S ich podávaním je vhodné začať už 1 – 2 dni pred samotnou menštruáciou a pokračovať až do 3. dňa menštruačného cyklu (Harel, 2012). Paracetamol je vhodným analgetikom pre pacientky, ktoré trpia miernou, až stredne závažnou dysmenorickou bolesťou (Sharghi, 2019).

Z hormonálnej farmakologickej terapie sa využívajú kombinované perorálne kontraceptíva, vaginálny krúžok, antikoncepcná transdermálna náplasť, subkutánný depotný implantát s obsahom medroxyprogesterónu či intrauterínne teliesko uvoľňujúce levonorgestrel (Ryan, 2017). Podľa viacerých epidemiologických štúdií kombinované perorálne kontraceptíva signifikantne znižujú závažnosť príznakov dysmenorey (Lindh, 2012). Napriek všetkým benefitom farmakologickej terapie nemožno generalizo-

vať ich použitie pre všetky dysmenorické ženy, a to aj z dôvodu etiologických faktorov ako je napríklad vek, životný štýl a socioekonomický status (Curtis, 2016).

Nefarmakologická intervencia je gynekológmi odporúčaná nie len samostatne, ale aj ako doplnková terapia v kombinácii s farmakologickou liečbou (Osayande, 2014). Predpokladá sa, že nefarmakologické metódy ako cvičenie, odpočinok, úprava stravy, terapia teplom či aromaterapia znižujú menštruačné bolesti niekoľkými mechanizmami vrátane zvýšeného prekrvenia panvy, znížením kontrakility maternice, stimuláciou uvoľňovania endorfínov, serotonínu, a tiež zmenou schopnosti vnímať bolestivosť. Okrem klasických nefarmakologických metód sú v súčasnosti dostupné aj inovatívne nefarmakologické postupy, ktoré pri zaradení do manažmentu liečby primárnej dysmenorey prinášajú úľavu od bolesti bez nežiaducich účinkov (Armour, 2019).

Príkladom inovatívnej nefarmakologickej metódy liečby dysmenorey je tampón napustený kanabidiolom. Užíva sa na zmiernenie bolesti a v porovnaní s nesteroidnými antiflogistikami má menej nežiaducich účinkov (Maseda, 2020). Na potvrdenie bezpečnosti tampónu bolo vykonané prísne hodnotenie biokompatibility v súlade s požiadavkami FDA (ISO 10993), ktoré zahŕňalo skúmanie rôznych parametrov vrátane vaginálneho podráždenia, senzibilizácie, systémovej toxicity, materiálom sprostredkovanej pyrogenity a potenciálneho rizika syndrómu toxického šoku. Všetky vykonané testy potvrdili bezpečnostný profil tampónov s obsahom kanabidiolu (Milanova, 2024).

Endokanabinoidný systém, ktorý hrá významnú úlohu pri neuropatickej bolesti, ponúka potenciálny mechanizmus pre terapeutické účinky kanabinoidov a dva hlavné endokanabinoidné receptory CB1 a CB2 dokážu interagovať s fytokanabinoidmi a tak zmierniť zápal i bolesť. Receptory CB1 a CB2 v maternicovom tkanive sú ideálnym cieľom pre distribúciu kanabinoidov za účelom zmiernenia bolesti. Rovnako štúdie zdôrazňujú potenciál tohto terapeutického postupu s cieľom účinne zmierniť príznaky primárnej dysmenorey bez zvyčajných systémových účinkov

spojených s konvenčnou liečbou (Taylor, 2010).

Jednou z moderných a vedecky overených nefarmakologických liečebných metód je transkutánná elektrická nervová stimulácia (TENS). Uvedená metóda je určená na liečbu bolesti rôzneho druhu a je účinná aj pri zmiernení bolesti spojenej s primárnou dysmenoreou (Jung, 2016). Vysokofrekvenčná TENS (< 50 Hz) je preukázateľne účinná pri eliminácii bolesti spojenej s primárnou dysmenoreou, keďže inhibíciou prenosu vzruchu do nervových vlákien znižuje pocit bolesti. Pomocou malého prenosného zariadenia, ktoré sa aplikuje na povrch kože adhezívnymi elektródami, vysiela TENS jemné elektrické impulzy v oblasti podbruška a panvy (Bai, 2017). Analgetický efekt TENS je sprostredkovaný 2 rôznymi mechanizmami. Prvý mechanizmus spočíva vo zvýšení prahu bolesti prenosom aferentných elektrických impulzov senzorickými vláknami maternice, čo vedie k poklesu vnímania bolesti spôsobenej hyperkontraktilitou maternice počas menštruácie. Druhý mechanizmus zahŕňa uvoľňovanie endorfínov v periférnych nervoch, čo má za následok tlmenie bolesti (Milanova, 2024). U pacientok so závažnými menštruačnými bolesťami, u ktorých nezaberajú konvenčné metódy liečby, sa v ojedinelých prípadoch môže využiť aj invazívna intervencia, ako napríklad laparoskopická uterosakrálna nervová ablácia (Parra-Fernandez, 2020).

MATERIÁL A METÓDY

Údaje z tejto štúdie sme získavali anonymným dotazovaním v období od decembra 2023 do januára 2024. Náhodne oslovené respondentky mohli dotazník vyplniť elektronicky (167) alebo v papierovej forme (58) v jednej gynekologickej ambulancii a 2 verejných lekárnach. Celkovo bolo do dotazovania zaradených 225 žien. Získané údaje slúžia len pre účely vypracovania tejto štúdie.

Hodnotené parametre v štúdií:

- vek respondentiek
- incidencia primárnej dysmenorey
- prítomnosť bolesti spojenej s primárnou dysmenoreou

- príznaky primárnej dysmenorey
- kvalita života a obmedzenie v práci v súvislosti s primárnou dysmenoreou
- užívanie hormonálnej antikoncepcie
- zmiernenie primárnej dysmenorey po užívaní hormonálnej antikoncepcie
- zmiernenie dysmenorey po pôrode
- absolvovanie preventívnych gynekologických prehliadok
- zverenie sa s menštruačnými ťažkosťami ošetrovateľskému gynekológovi
- odporúčania lekára v intervencii terapie primárnej dysmenorey
- nefarmakologické intervencie v samoliečbe primárnej dysmenorey.

VÝSLEDKY

Charakteristika respondentiek podľa veku

Vekové zastúpenie 225 žien sme rozdelili do štyroch skupín a percentuálne znázornili v grafe 1. Najviac opýtaných bolo vo veku 20 až 30 rokov, čo predstavuje 55 % z celkového počtu respondentiek. Respondentky vo veku 30 až 40 rokov tvorili 22 %. Ženy vo vekovej skupine 40 až 50 rokov tvorili 14 %. Najmenej žien bolo vo vekovej skupine 10 až 20 rokov, a to iba 9 %.

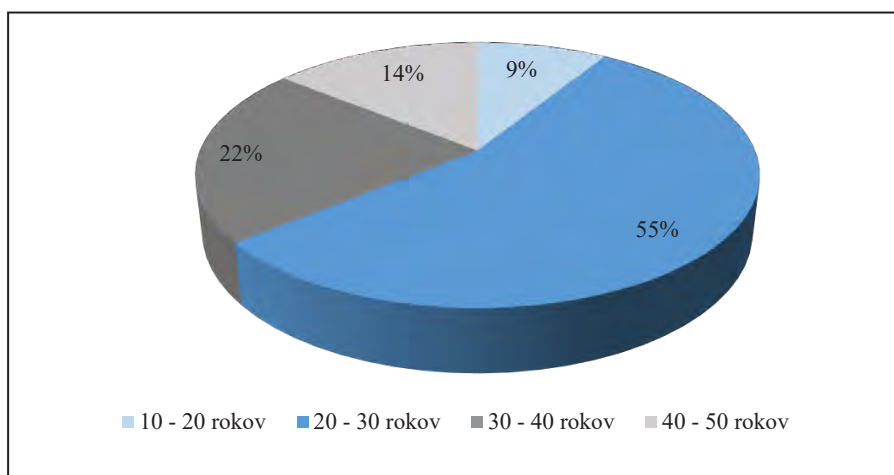
Incidencia primárnej dysmenorey

Z anonymizovaného dotazovania vybraných 225 respondentiek sme zistili, že až 92 % z nich trpelo alebo stále trpí primárnou dysmenoreou (viď graf 2).

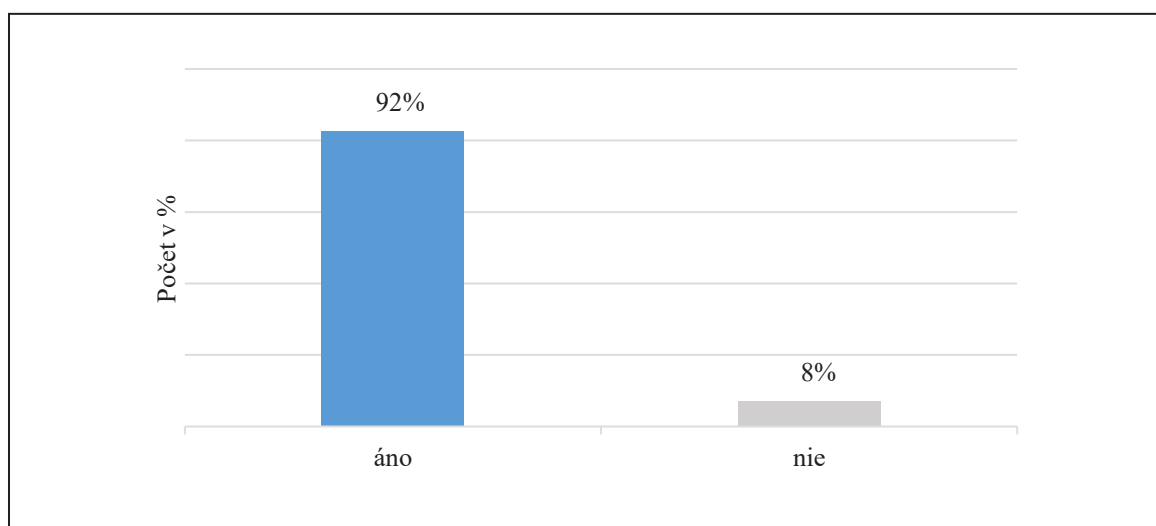
Prítomnosť bolesti spojenej s primárnou dysmenoreou

V tretej otázke sme sa 210 žien opýtali, kedy počas menštruačného cyklu trpia najčastejšie primárnou dysmenoreou (viď graf 3). Až 76,7 % z nich uviedlo, že ich menštruačné bolesti trápia bezprostredne na začiatku menštruácie, teda v ischemickej fáze cyklu. Príznaky pociťuje už niekoľko dní pred menštruáciou 21 opýtaných žien (10 %). Len 20 (9,5 %) respondentiek trpí primárnou dysmenoreou počas celého trva-

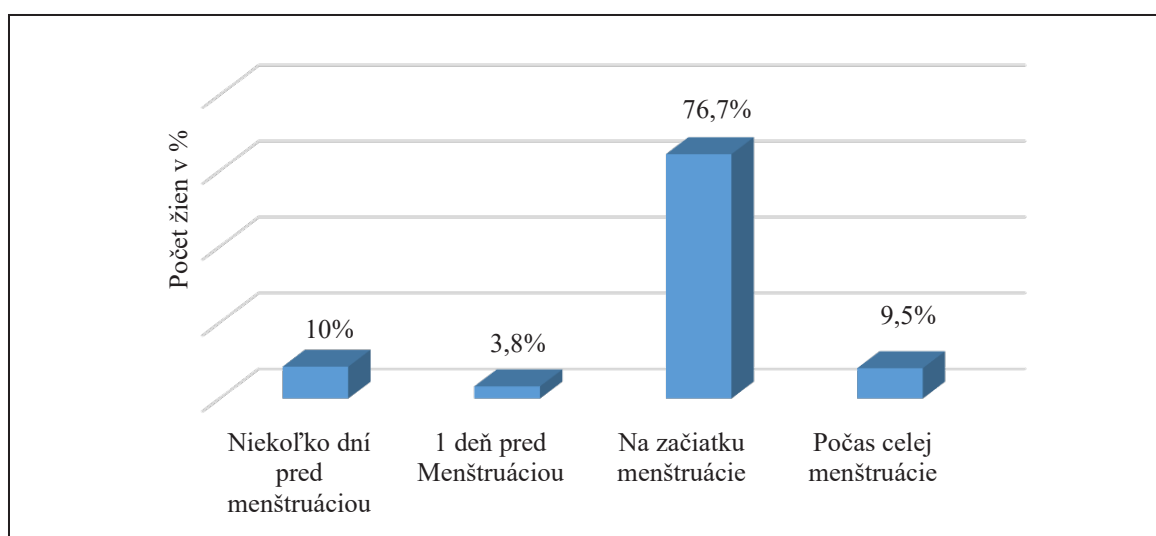
Graf 1: Vek respondentiek (n = 225)



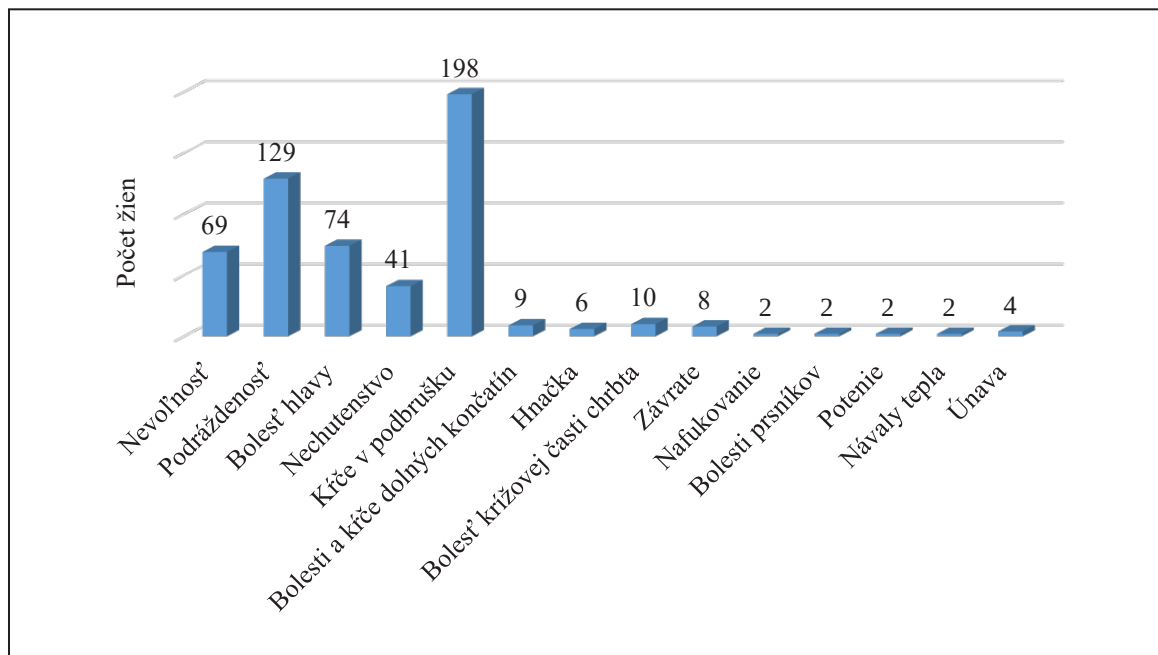
Graf 2: Incidencia primárnej dysmenorey (n = 225)



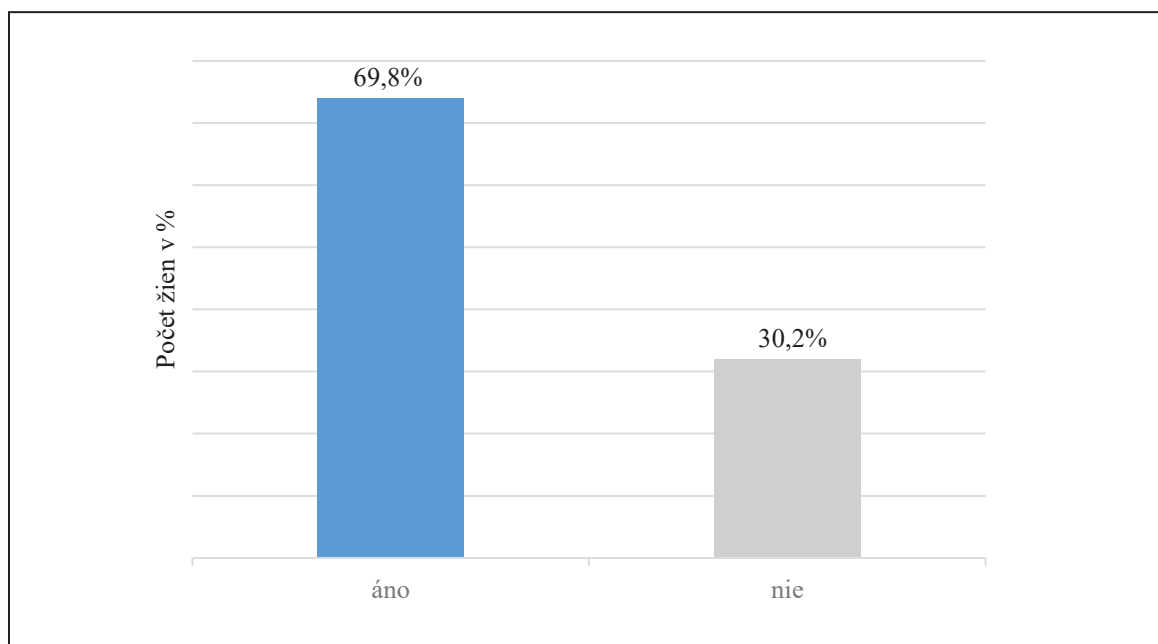
Graf 3: Prítomnosť bolesti spojenej s primárnou dysmenoreou (n = 210)



Graf 4: Príznaky primárnej dysmenorey (n = 212)



Graf 5: Kvalita života a obmedzenie v práci v súvislosti s primárnou dysmenoreou (n = 212)

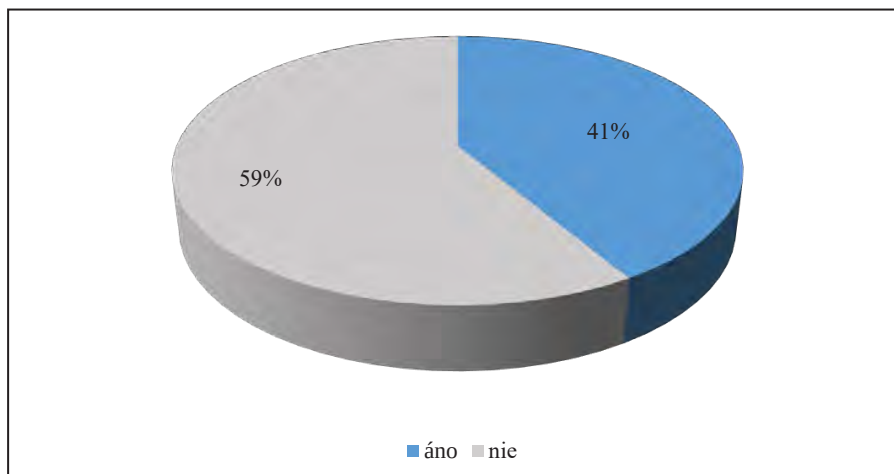


nia menštruácie. Najmenšiu skupinu 3,8 % (8) tvorili ženy, ktoré trpia menštruačnými bolesťami 1 deň pred začatím ischemickej fázy menštruačného cyklu.

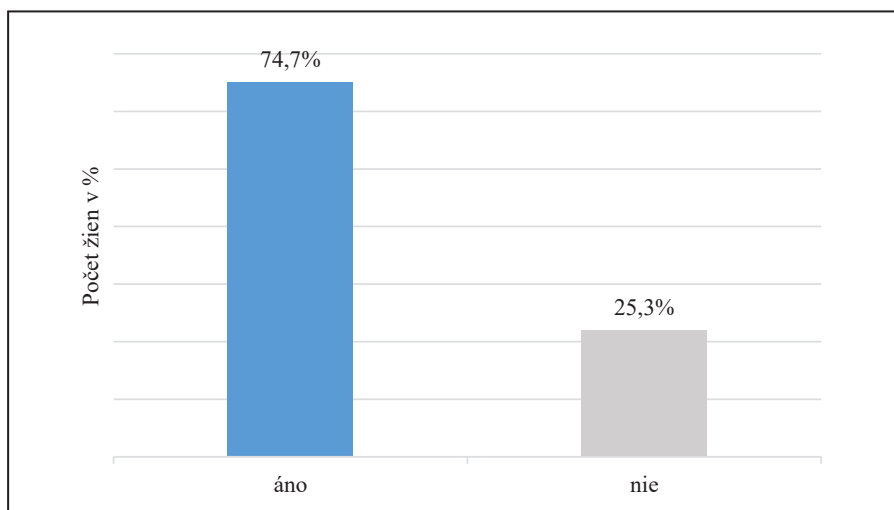
Príznaky primárnej dysmenorey

Najčastejšie zaznamenanou komplikáciou spojenou s primárnou dysmenoreou bola u 198 (93,4 %) respondentiek bolesť a kŕče v oblasti podbruška. Medzi

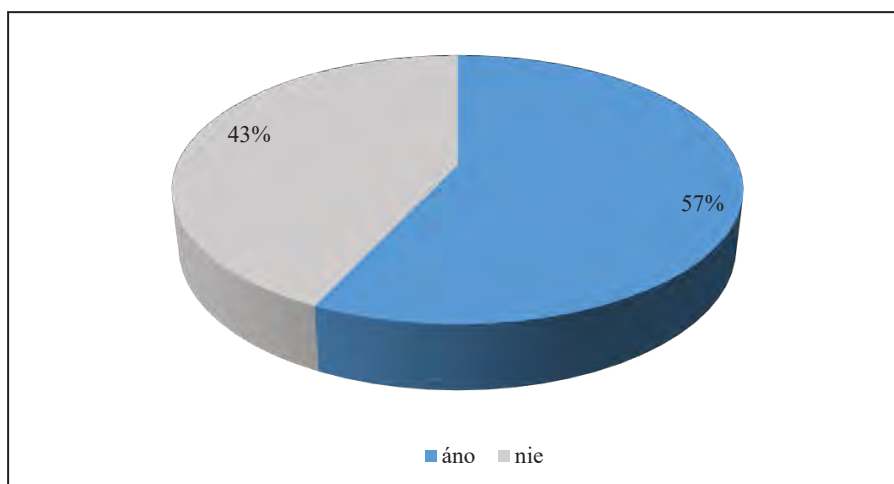
Graf 6: Užívanie hormonálnej antikoncepcie (n = 210)



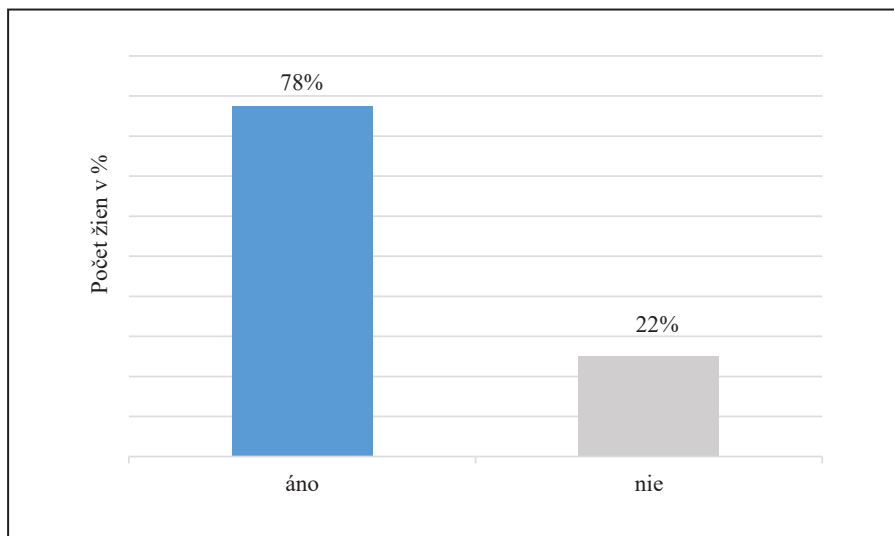
Graf 7: Zmiernenie primárnej dysmenorey po užívaní hormonálnej antikoncepcie (n = 87)



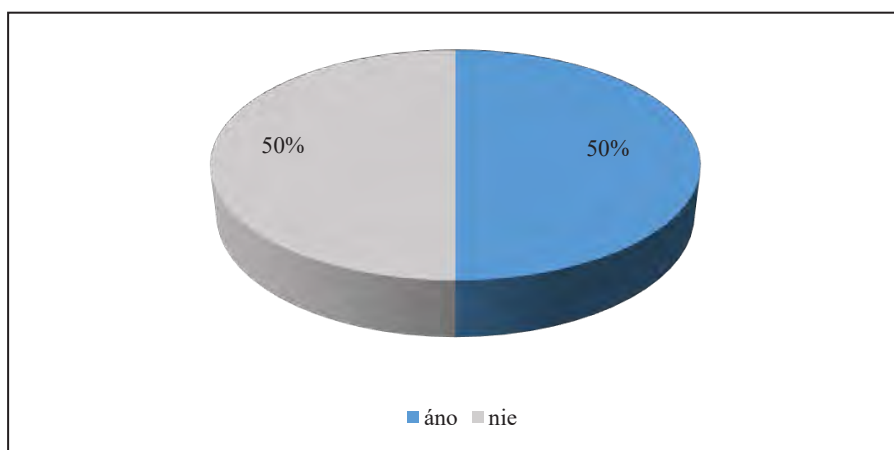
Graf 8: Zmiernenie dysmenorey po pôrode (n = 79)



Graf 9: Absolvovanie preventívnych gynekologických prehliadok (n = 225)



Graf 10: Zverenie sa s menštruačnými ťažkosťami ošetrojúcemu gynekológovi (n = 220)



d'alšie príznaky patrili podráždenosť, bolesť hlavy, nevoľnosť, nechutenstvo, bolesť krížovej časti chrbta, bolesti dolných končatín, závraty, hnačka, únava, meteorizmus, návaly tepla, potenie a bolesť prsníkov. Odpovede sú zobrazené v grafe 4. Respondentky si mohli vybrať z viacerých možností, prípadne mohli dopísať vlastnú odpoveď.

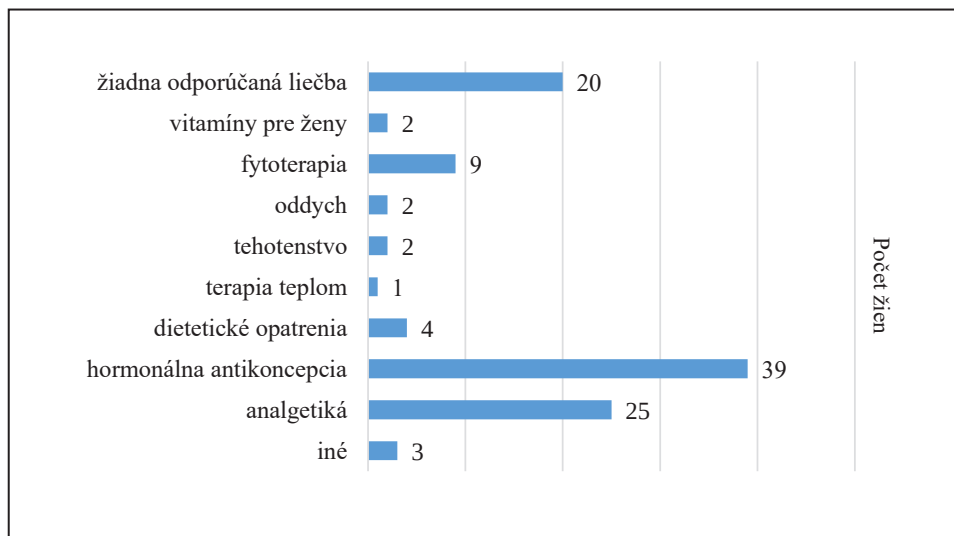
Kvalita života a obmedzenie v práci v súvislosti s primárnou dysmenoreou

Obmedzenie v práci, škole a pocit zníženia kvality života vplyvom príznakov primárnej dysmenorey bol zaznamenaný u 70 % žien (viď graf 5).

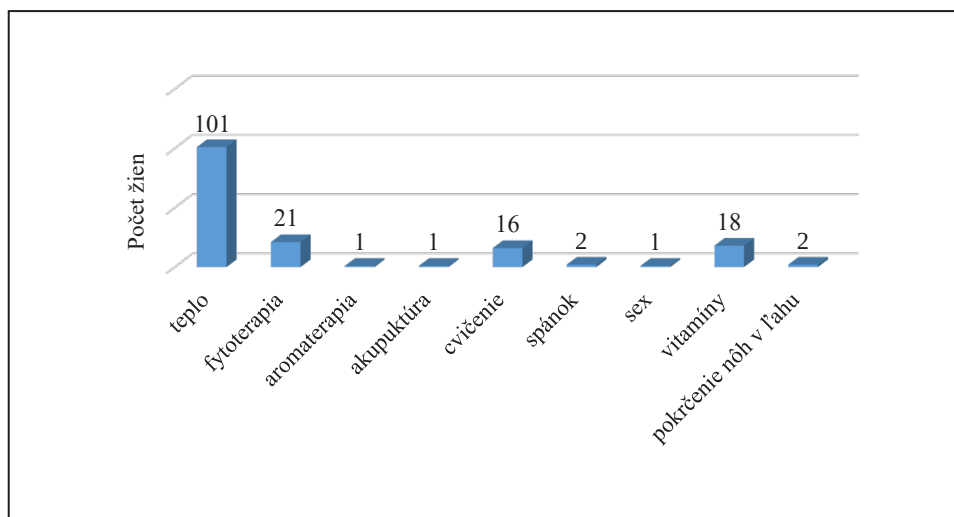
Užívanie hormonálnej antikoncepcie a zmiernenie príznakov

Percentuálne zastúpenie užívateľiek hormonálnej antikoncepcie v našej skupine znázorňuje graf 6. Viac ako polovica žien (59 %) neužíva, ani v minulosti neužívalo hormonálnu antikoncepciu. Z opýtaných žien potvrdilo užívanie hormonálnej antikoncepcie 87 respondentiek (41 %). Až 65 respondentiek, ktoré užívali hormonálnu antikoncepciu uviedlo, že po liečbe subjektívne zaznamenali zmiernenie príznakov primárnej dysmenorey, čo znázorňuje graf 7.

Graf 11: Odporúčania lekára v intervencii terapie primárnej dysmenorey (n = 107)



Graf 12: Nefarmakologická intervencia žien v samoliečbe primárnej dysmenorey (n = 103)



Zmiernenie príznakov po pôrode

V nasledujúcej časti sme skúmali vplyv pôrodu na zmiernenie príznakov dysmenorey. Len 79 respondentiek odpovedalo na túto otázku. Z nich 57 % (45 žien) uviedlo, že sa ich ťažkosti spojené s primárnou dysmenoreou po pôrode zmiernili. U 43 % respondentiek po pôrode nedošlo k zlepšeniu menštruačných ťažkostí (viď graf 8).

Absolvovanie preventívnych gynekologických prehliadok a zverenie sa gynekológovi

Na otázku, či respondentky absolvujú preventívne gynekologické prehliadky odpovedalo 225 žien. Až 78 % (175 žien) respondentiek uviedlo, že sa zúčastňuje na preventívnych gynekologických prehliadkach (viď graf 9). Na otázku, či sa zverili so svojimi menštruačnými ťažkosťami svojmu ošetrovateľskému gynekológovi, odpovedalo kladne 50 % z 220 respondentiek (viď graf 10).

Odporúčania lekára v intervencii primárnej dysmenorey

Najodporúčanejšou metódou pre zmiernenie príznakov a liečbu primárnej dysmenorey zo strany lekára, ktoré dostali respondentky našej štúdie (107), bolo nasadenie hormonálnej antikoncepcie (36,4 %); druhou možnosťou bolo užívanie analgetík (23,4 %). Až 20 (18,7 %) žien uviedlo, že nedostalo žiadne odporúčanie liečby a zmiernenia menštruačných ťažkostí. Medzi ďalšie odporúčania patrili fytoterapia (valeriána lekárska, medovka lekárska), dietetické opatrenia, tehotenstvo, oddych či vitamíny pre ženy. Jednu z najúčinnjších metód, terapiu teplom, odporučil lekár iba jednej pacientke. Všetky odpovede znázorňuje graf 11.

Nefarmakologické intervencie v samoliečbe primárnej dysmenorey

Až 103 respondentiek odpovedalo na otázku využívania nefarmakologických metód zmiernovania príznakov a menštruačných ťažkostí, vid' graf 12. Ako najviac využívanú metódu uviedlo 101 (98 %) opýtaných žien terapiu teplom. Medzi ďalšie využívané nefarmakologické metódy patrili fytoterapia, vitamíny, cvičenie, pokrčenie nôh v ľahu, aromaterapia, akupunktúra a sexuálny styk.

DISKUSIA

Do štúdie bolo zaradených 225 respondentiek, no nie všetky z nich odpovedali na všetky predložené otázky. Z hľadiska veku bola v našej štúdii najpočetnejšia skupina žien vo veku 20 až 30 rokov, čo predstavuje 55 % zo všetkých opýtaných. Naše zistenia sa zhodujú s výsledkami štúdie Ju (2014), kde bola najväčšia prevalencia primárnej dysmenorey, 70 % až 90 % u žien mladších ako 24 rokov. Vo všeobecnosti sa udáva, že miera prevalence primárnej dysmenorey začína klesať po dosiahnutí veku 30 až 35 rokov. Dysmenorea postihuje celosvetovo 60 % až 90 % percent menštruujúcej populácie žien (Santina, 2012). V sledovanej skupine potvrdilo skúsenosť s bolestivou menštruáciou až 92 % žien. Prvé

symptómy sa zvyčajne začínajú prejavovať niekoľko hodín pred samotnou menštruáciou a trvať môžu 1 až 3 dni (Rainone, 2007). Až 76,7 % opýtaných žien rovnako potvrdilo, že bolesti spojené s menštruáciou pociťujú najmä na začiatku.

Dysmenorea je definovaná ako bolestivá menštruácia, charakterizovaná kŕčmi v dolnej časti brucha (Rainone, 2007). Až 93,4 % respondentiek uviedlo ako najčastejšiu komplikáciu spojenú s primárnou dysmenoreou bolesť a kŕče v podbrušku. Medzi ďalšie časté príznaky patrili hnačka, nevoľnosť, vracanie, návaly tepla, problém koncentrovať sa, bolesť chrbta, únava, bolesť hlavy a závraty. Ženy trpiace bolestivou menštruáciou môžu mať aj iné hormonálne zmeny, ktoré sa vyskytujú najmä počas menštruačného cyklu a vedú nielen k fyziologickým zmenám, vrátane vyššej bazálnej a telesnej teploty, ale aj k narušeniu spánkového režimu, podráždenosti, depresívnym a anxióznym stavom (Baker, 1999).

Odhliadnuc od fyzického zdravia primárna dysmenorea zasahuje do kvality života a produktivity mladých žien (Mendiratta, 2017). V sledovanej skupine až 70 % opýtaných žien pociťovalo obmedzenie v práci, v škole a zníženie kvality života. Sharghi (2019) vo svojej štúdii poukázal, že primárna dysmenorea je jednou z hlavných príčin absencie v škole ale aj v práci, čo v Spojených štátoch amerických predstavuje ročné straty zhruba 600 miliónov pracovných hodín a ekonomickú stratu takmer 2 miliardy dolárov.

Nakoľko sú orálne kontraceptíva liekmi prvej voľby v manažmente liečby primárnej dysmenorey, opýtali sme sa našich respondentiek na ich užívanie (Burnett, 2017). Užívanie hormonálnej antikoncepcie potvrdilo 41 % respondentiek, pričom 74,7 % uviedlo, že po liečbe zaznamenali zmiernenie príznakov. Len 36,4 % respondentiek uviedlo ako najodporúčanejšiu metódu na zmiernenie príznakov a liečbu zo strany gynekológa práve hormonálnu antikoncepciu. Mendiratta (2017) uvádza, že medzi faktory redukujúce rozvoj primárnej dysmenorey patrí užívanie orálnych kontraceptív.

Matthewman (2018) vo svojej meta-analýze uvádza, že lokálna aplikácia tepla významne znižuje

menštruačné bolesti a jeho účinnosť bola u pacientok porovnateľná s nesteroidnými antiflogistikami. Tak tiež 98 % našich respondentiek uviedlo ako najpoužívanejšiu nefarmakologickú metódu zmiernenia menštruačnej bolesti práve terapiu teplom. Využívanie tepla je vhodná alternatíva doplnkovej liečby menštruačnej bolesti, ktorá by sa mala podporovať nielen z dôvodu preukázanej účinnosti, ale aj dostupnosti a nízkej nákladovosti (Burnett, 2017). Avšak terapia teplom bola v intervencii terapie primárnej dysmenorey zo strany lekára odporúčaná iba v jednom prípade zo 107 respondentiek.

Jedným zo známych faktorov zníženia rizika vzniku primárnej dysmenorey je aj pôrod v mladšom veku. Dawood (1990) uvádza, že primárna dysmenorea má po tehotenstve a vaginálnom pôrode tendenciu ustupovania symptómov. V sledovanej skupine 57 % respondentiek uviedlo, že sa ich ťažkosti spojené s primárnou dysmenoreou po pôrode zmiernili.

Preventívne gynekologické prehliadky by mali absolvovať ženy vo veku od 18 rokov alebo od prvého tehotenstva raz ročne. Na vzorke opýtaných respondentiek sme zistili, že z 225 opýtaných žien absolvuje pravidelné gynekologické prehliadky iba 78 %. Podľa správy NCZI o počte preventívnych prehliadok v gynekologicko-pôrodných ambulanciách na Slovensku v rokoch 2009 – 2021, absolvovalo gynekologickú prehliadku priemerne 41 % dospelých žien v populácii SR, pričom trend bol mierne klesajúci. V roku 2021 v prepočte na počet dospelých žien v populácii bolo na preventívnej gynekologickej prehliadke iba 37,2 % (NCZI, 2021).

Dysmenorea je považovaná za bežný zdravotný problém u žien v reprodukčnom veku, ktorý je v mnohých prípadoch nedostatočne diagnostikovaný a neadekvátne liečený. Dôsledkom širokého spektra fyzických a psychických symptómov sú časté absencie v práci a škole. Liečba tohto stavu je založená najmä na úľave od bolesti, buď farmakologicky alebo pomocou alternatívnych spôsobov. Aj preto sme sa našich respondentiek opýtali, či sa zverili so svojim zdravotným problémom ošetrojúcemu lekárovi a 50 % z nich odpovedalo kladne.

V rámci nefarmakologickej intervencie samoliečby primárnej dysmenorey až 98 % opýtaných žien uviedlo ako najpoužívanejšiu metódu na zmiernenie príznakov terapiu teplom. Fytoterapiu využívalo 20,4 % opýtaných. Len 15,5 % žien uviedlo, že im cvičenie prináša úľavu pri príznakoch primárnej dysmenorey. Ako uvádza Sheryl (2017), pohybová aktivita dokáže znížiť prevalenciu primárnej dysmenorey a zlepšiť symptomatológiu spojenú s menštruáciou. Aj keď pohybová aktivita nie je účinnou liečebnou metódou, stále má potenciál znížiť množstvo príznakov a ťažkostí, ktoré sú s ňou spojené, ako napríklad podráždenosť, depresívna nálada, únava, zápcha a meteorizmus. Pohybová aktivita môže taktiež zlepšiť prognózu dysmenorey a eliminovať potrebu nadmerného užívania liekov (Daley, 2008).

ZÁVER

Dysmenorea postihuje najmä dospelé ženy. Charakteristickým príznakom je kŕčovitá bolesť v podbrušku, ktorá vyžaruje do chrbta a stehien. Zasaahuje aj do emocionálnej stránky života dospelých žien. Medzi psychické príznaky patria prejavy depresívnej nálady s tendenciou k agresívnemu správaniu. Celkovo zasahuje do kvality života ženy. V sledovanej skupine sme sa snažili zistiť ako respondentkám bolestivá menštruácia zasahuje do života. Až 92 % opýtaných žien potvrdilo, že v živote trpeli alebo ešte stále trpia menštruačnými bolesťami. Zníženie kvality života potvrdilo 70 % respondentiek. Z farmakologických metód lekári odporúčali nasadenie hormonálnej antikoncepcie. Najpoužívanjšou nefarmakologickou metódou liečby menštruačnej bolesti bola terapia teplom. Napriek tomu, že liečba a tým aj zlepšenie kvality života je v súčasnosti dostupná, tak sa mnohé ženy sa odmietajú zveriť lekárovi so svojím problémom. V sledovanej skupine sa polovica respondentiek zverila lekárovi so svojimi ťažkosťami spojenými s primárnou dysmenoreou. Z uvedeného vyplýva, že pre správnu adherenciu a komplianciu pacientok je potrebná správna osveta nie len zo strany lekára, ale aj zo strany médií a lekárnika.

ZOZNAM LITERATÚRY

- Armour, M., Smith, C. A., Steel, K. A., Macmillan, F.: The effectiveness of self-care and lifestyle interventions in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 19 (1), 22.
- Bai, H. Y., Yang, Z. Q.: Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation therapy for the treatment of primary dysmenorrhea. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (36), e7959.
- Baker, F. C., Driver, H. S., Rogers, G. G., Paiker, J., Mitchell, D.: High nocturnal body temperature and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhea. *The American Journal of Physiology*, 1999, 277, E1013 – 1021.
- Burnett, M., Lemyre, M.: No. 345 – Primary dysmenorrhea consensus guideline. *Journal of Obstetrics Gynaecology Canada*, 2017, 39 (7), 585 – 595.
- Curtis, K. M., Tepper, N. K., Jatlaoui, T. C., Berry-Bibee, E., Horton, L. G., Zapata, L. B., Simmons K. B., Pagano, H. P., Jamieson, D. J., Whitman, M. K.: U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recommendations and Reports*, 2016, 65 (3), 1 – 103.
- Daley, A. J.: Exercise and primary dysmenorrhea: a comprehensive and critical review of the literature. *Sports medicine*, 2008, 38 (8), 659 – 670. <https://doi.org/10.2165/00007256-200838080-00004>. Accessed May 10, 2024.
- Dawood, M., Yusoff, M. D.: Dysmenorrhea. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1990, 33 (1), 168 – 178.
- Harel, Z.: Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2012, 13 (15), 2157 – 2170.
- Itani, R., Soubra, L., Karout, S., Rahme, D., Karout, L., Khojah, H.: Primary dysmenorrhea: pathophysiology, diagnosis, and treatment updates. *Korean Journal of Family Medicine*, 2022, 43 (2), 101 – 108.
- Ju, H., Jones, M., Mishra, G.: The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiologic Reviews*, 2014, 36, 104 – 113.
- Jung, J. K., Byun, J. S., Choi, J. K.: Basic understanding of transcutaneous electrical nerve stimulation. *Journal of Oral Medicine and Pain*, 2016, 41, 145 – 154.
- Lindh, I., Ellstrom A. A., Milsom, I.: The effect of combined oral contraceptives and age on dysmenorrhea: an epidemiological study. *Human Reproduction*, 2012, 27 (3), 676 – 682.
- Lundström, V., Gréen, K.: Endogenous levels of prostaglandin F₂α and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1978, 130 (6), 640 – 646. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(78\)90320-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(78)90320-4). Accessed May 10, 2024.
- Maseda, D., Ricciotti, E.: NSAID-gut microbiota interactions. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11, 1153.
- Matthewman, G., Lee, A., Kaur, J. G., Daley, A. J.: Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018, 219, 255.e1 – 255.e20.
- Mendiratta, V., Lentz, G. M.: Primary and secondary dysmenorrhea, premenstrual syndrome, and premenstrual dysphoric disorder. In Lobo, R. A., Gershenson, D. M., Lentz, G. M. (Eds.). *Comprehensive gynecology*. 7th edn., Philadelphia: Elsevier, 2017. 768 p.
- Milanova, V., Mihaylova, K., Lazarova, I., Georgieva, T., Baxter, H., Dobрева, D.: Efficacy and usability of cannabidiol-infused tampon for the relief of primary dysmenorrhea. *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*, 2024, 5, 100 057.
- Myszko, O., Al-Husayni, N., Talib, H. J.: Painful periods in the adolescent girl. *Pediatric Annals*, 2020, 49 (4), e176 – e182.
- NCZI: Preventive care in the Slovak Republic 2021. 2022, https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Preventivna_starostlivost/Preventivna_starostlivost_v_SR_2021.pdf. [cit. 2024-05-15].

Osayande, A. S., Mehulic, S.: Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *American Family Physician*, 2014, 89, 341 – 346.

Parra-Fernandez, M. L., Onieva-Zafra, M. D., Abreu-Sanchez, A., Ramos-Pichardo, J. D., Iglesias-Lopez, M. T., Fernandez-Martinez, E.: Management of primary dysmenorrhea among university students in the south of Spain and family influence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17 (15), 5570.

Rainone, F.: Chapter 56 – Dysmenorrhea. In *Integrative Medicine*. 2nd edn., United Kingdom: Elsevier, 2007. 613 – 617.

Ryan, S. A.: The treatment of dysmenorrhea. *Pediatric Clinics of North America*, 2017, 64 (2), 331 – 342.

Santina, T., Wehbe, N., Ziade, F.: Exploring dysmenorrhoea and menstrual experiences among Lebanese female adolescents. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 2012, 18 (8), 857–863. <https://doi.org/10.26719/2012.18.8.857>. Accessed May 9, 2024.

Sharghi, M., Mansurkhani, S. M., Larky, D. A., Kooti, W., Niksefat, M., Firoozbakht, M., Behzadifar, M., Azami, M., Servatyari, K., Jouybari, L.: An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA assisted Reproduction*, 2019, 23 (1), 51 – 57. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180083>. Accessed May 10, 2024.

Taylor, A. H., Abbas, M. S., Habiba, M. A., Konje, J. C.: Histomorphometric evaluation of cannabinoid receptor and anandamide modulating enzyme expression in the human endometrium through the menstrual cycle. *Histochemistry and Cell Biology*, 2010, 133, 557 – 565. Doi: 10.1007/s00418-010-0695-9.



ANALÝZA FARMAKOTERAPIE ESENCIÁLNEJ HYPERTENZIE

ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Kolesárová, Mária; Hatalová, Jaroslava

Katedra farmakológie a toxikológie
Univerzita veterinárneho lekárstva a farmácie Komenského 73, 041 81 Košice
Slovenská republika

maria.kolesarova@uvlf.sk

ABSTRAKT

Artériová hypertenzia je najčastejšie sa vyskytujúce kardiovaskulárne ochorenie s vysokou prevalenciou u dospeléj populácie a predstavuje rizikový faktor ďalších ochorení. Artériová hypertenzia je charakterizovaná ako opakované alebo trvalé zvýšenie krvného tlaku nad hodnoty 140/90 mmHg. Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť preskripciu antihypertenzív v terapii primárnej artériovej hypertenzie počas 5 mesiacov (júl – december 2023) vo verejnej lekární v Prešove a porovnať ju s najnovšími odporúčaniami Európskej spoločnosti pre hypertenziu 2023. Počas sledovaného obdobia bolo vyselektovaných 1 755 preskripčných záznamov (PZ) pre 620 pacientov s artériovou hypertenziou. Z celkového počtu PZ tvorili 57,46 % PZ indikovaných na diagnózu I10.00 – I10.91 Primárna (esenciálna) artériová hypertenzia. Ostatných 42,54 % PZ zahŕňalo komorbidity pacientov, ktoré sa vyskytovali súčasne s artériovou

hypertenziou. Zo 620 pacientov s artériovou hypertenziou tvorili ženy 51,94 % a muži 48,06 %. Najviac pacientov bolo vo vekovej skupine 70 až 79 rokov (33,39 %). Z antihypertenzív boli najčastejšie predpisované betablokátory (19,22 %) a ACE inhibítory (16,08 %). Antihypertenzíva boli najčastejšie predpisované vo fixnej kombinácii (25,29 %); ktoré tak prispievajú k lepšej adherencii pacienta. Výsledky analýzy preskripcie korelujú s najnovšími odporúčaniami Európskej spoločnosti pre hypertenziu 2023.

Kľúčové slová: ACE inhibítory; antihypertenzíva; beta-blokátory; diuretiká; esenciálna artériová hypertenzia; fixné kombinácie

ABSTRACT

Arterial hypertension is the most common cardiovascular disease with a high prevalence in the adult population, and represents a risk factor for

other diseases. Arterial hypertension is characterized as a repeated or persistent increase in blood pressure above 140/90 mmHg. The aim of the study was to evaluate the prescription of antihypertensives in the therapy of primary arterial hypertension during 5 months (July – December 2023) in a public pharmacy in Prešov and compare it with the latest recommendations of the European Society for Hypertension 2023. During the monitored period; 1,755 prescription records (PZs) were selected for 620 patients with arterial hypertension. Of the total number of PZs, 57.46 % were PZs indicated for the diagnosis I10.00 – I10.91 Primary (essential) arterial hypertension. The other 42.54 % of PZs included patient comorbidities that occurred simultaneously with arterial hypertension. Out of 620 patients with arterial hypertension, 51.94 % were women and 48.06 % were men. Most patients were in the age group of 70 to 79 years (33.39 %). Of the antihypertensives, beta blockers (19.22 %) and ACE inhibitors (16.08 %) were most frequently prescribed. Antihypertensives were most often prescribed in a fixed combination (25.29 %), which thus contributes to better patient compliance. The results from the prescription analysis correlate with the latest recommendations of the European Society of Hypertension 2023.

Key words: ACE-inhibitors; antihypertensives; beta-blockers; diuretics; essential arterial hypertension; fixed combinations

ÚVOD

Artériová hypertenzia, často označovaná ako „tichý zabijak“, je stav charakterizovaný opakovaným alebo trvalým zvýšením krvného tlaku (KT) nad hodnoty 140/90 mmHg (Ruilopec a kol., 2020). Ide o jedno z najčastejších chronických ochorení, ktoré postihuje širokú populáciu bez ohľadu na vek alebo pohlavie. Artériová hypertenzia sa delí na primárnu (esenciálnu) hypertenziu, kde sú známe patogenetické mechanizmy spôsobujúce zvýšenie krvného tlaku (KT), ale

príčina je neznáma; a sekundárnu hypertenziu, kedy je zvýšenie tlaku krvi zapríčinené definovaným patologickým stavom, ako je renálna hypertenzia alebo endokrinná hypertenzia (Marek a kol., 2019). Tradičné symptómy, ktoré sú menej často zapríčinené artériovou hypertenziou a objavujú sa až po stanovení diagnózy, sú bolesti hlavy, únava, ospalosť, závraty, palpitácie, insomnia, úzkosť a depresia (Sninčák, 2005). Artériová hypertenzia sa často vyskytuje spolu s inými ochoreniami ako je obezita alebo *diabetes mellitus*, je tak súčasťou metabolického syndrómu (Fábryová, 2011). U väčšiny pacientov je artériová hypertenzia bezpríznaková, ale pri dlhodobo zvýšenom KT dochádza k mnohopočetným zlyhaniu orgánov, ktoré sú spojené so stratou ich funkcie. Najčastejšie postihnuté sú srdce, cievy, mozog a obličky. Včasnou diagnostikou a vhodne zvolenou liečbou sa môže znížiť riziko kardiovaskulárnych príhod (Táborský a kol., 2021).

Farmakologická liečba sa odporúča u pacientov s artériovou hypertenziou druhého a tretieho stupňa spolu so zmenou životného štýlu bez ohľadu na kardiovaskulárne riziko a je potrebné prihliadať na vek pacienta, jeho komorbiditu a toleranciu k liečbe (Williams a kol., 2018; Mirossay a kol., 2021). Nefarmakologická liečba je základnou súčasťou liečby všetkých stupňov artériovej hypertenzie a je potrebné, aby bola vysvetlená každému pacientovi s KT vyšším ako 140/90 mmHg (Marek a kol., 2019). Na štandardnú liečbu artériovej hypertenzie sa používa päť hlavných skupín antihypertenzív: diuretiká (tiazid-like diuretiká a tiazidové diuretiká), betablokátory (BB), blokátory kalciových kanálov (BKK), inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) a antagonisty angiotenzínového receptora I (AT1 antagonisty/sartany), ktoré sú vhodné ako indikačná a udržiavacia liečba, a to buď v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe (Widimský, 2016; Mirossay a kol., 2021). Pri farmakologickej terapii artériovej hypertenzie je potrebné prihliadať na vek pacienta, jeho komorbiditu a toleranciu k liečbe. Ak je liečba dobre tolerovaná, odporúča sa u všetkých pacientov dosiahnuť hodnoty $KT < 140/90$ mmHg. U pacientov vo veku < 65 rokov

je odporúčaná hodnota systolického tlaku krvi 120 až 129 mmHg a u seniorov (t. j. starších ako 65 rokov) je odporúčaná hodnota STK 130 až 139 mmHg. Diastolický tlak krvi by mal byť u všetkých pacientov bez ohľadu na komorbiditu a stupeň rizika < 80 mmHg (Mirrosay a Mojžiš, 2021). Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť preskripciu antihypertenzív v terapii primárnej artériovej hypertenzie počas 5 mesiacov (júl – december 2023) vo verejnej lekární v Prešove a porovnať ju s najnovšími odporúčaniami Európskej spoločnosti pre hypertenziu (ESH) 2023.

MATERÁL A METÓDY

Počas 5-mesačnej lekárenskej praxe vo verejnej lekární BENU v Prešove boli v období od 17. júla do 15. decembra získané dáta z preskripčných záznamov (PZ) u pacientov s artériovou hypertenziou. Z tohto obdobia bolo analyzovaných 1 775 PZ, z toho 1 020 PZ (57,46 %) bolo indikovaných s diagnózou I10.00 – I10.91 Primárna (esenciálna) artériová hypertenzia podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH 10) pre 620 pacientov. Zvyšných 755 PZ (42,54 %) bolo spojených s komorbiditami pacientov s artériovou hypertenziou. PZ boli na základe danej diagnózy

vyselektované z lekárenského systému NRSYS. Z vyselektovaných PZ boli vyhodnocované nasledovné údaje: pohlavie a vek pacientov, typy diagnóz primárnej artériovej hypertenzie, farmakoterapeutické skupiny antihypertenzív a ich konkrétne liečivá. Zároveň sa vyhodnotila monoterapia a kombinovaná terapia. Pri spracovaní výsledkov bol dodržaný zákon o ochrane osobných údajov. Vyhodnotený výsledky boli spracované formou grafov a tabuliek v programe Microsoft Excel.

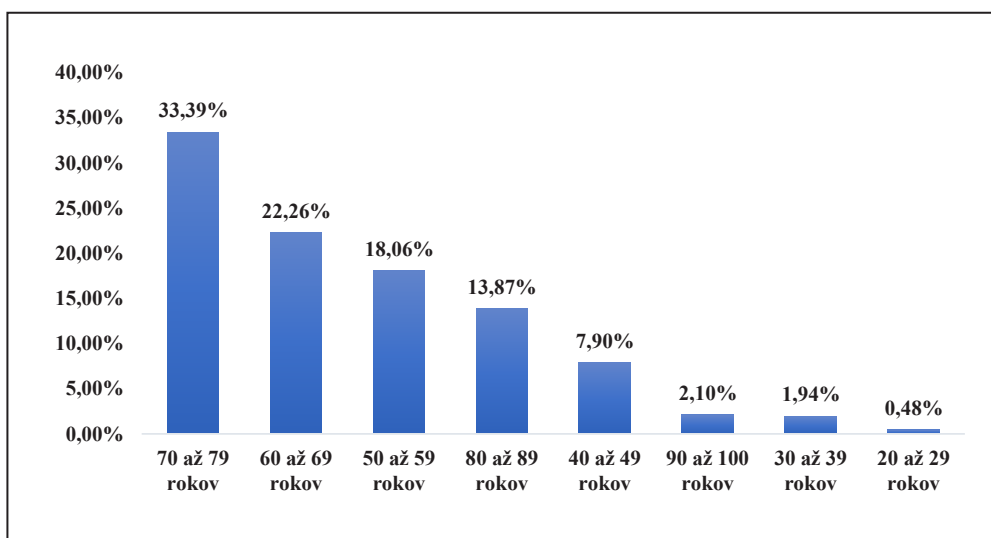
VÝSLEDKY

Charakteristika pacientov

Pohlavie a vek pacientov

Z celkového počtu 620 pacientov tvorili 51,94 % muži a 48,06 % ženy. Na základe veku boli pacienti rozdelení do 8 vekových kategórií v rozmedzí 10-tich rokov. Najvyššia prevalencia tohto ochorenia bola zaznamenaná vo vekovej skupine 70 až 79 rokov (33,39 %). Pacienti vo vekovej skupine 60 až 69 rokov tvorili 22,26 % a vo vekovej kategórii 50 až 59 rokov tvorili 18,06 %. Percentuálne zastúpenie pacientov v ostatných vekových skupinách znázorňuje graf 1.

Graf 1: Vekové skupiny pacientov



Tab. 1: Typy primárnej hypertenzie podľa MKCH 10

Benígna primárna artériová hypertenzia, bez hypertenznej krízy (I10.00)	81,47 %
Primárna artériová hypertenzia, bližšie neurčená, bez hypertenznej krízy (I10.90)	14,90 %
Maligna primárna artériová hypertenzia, bez hypertenznej krízy (I10.10)	0,98 %
Benígna primárna artériová hypertenzia (I10.1)	0,88 %
Benígna primárna artériová hypertenzia, s hypertenznou krízou (I10.01)	0,78 %
Primárna artériová hypertenzia, bližšie neurčená, s hypertenznou krízou (I10.91)	0,78 %
Maligna primárna artériová hypertenzia, s hypertenznou krízou (I10.11)	0,20 %

Tab. 2: Komorbidity pacientov

MKCH 10 – KLASIFIKÁCIA		Percentuálne zastúpenie
I00 – I99	Choroby obehovej sústavy	26,36 %
E00 – E90	Endokrinné, nutričné a metabolické choroby	23,84 %
M00 – M99	Choroby svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva	10,60 %
F00 – F99	Duševné poruchy a poruchy správania	10,20 %
K00 – K93	Choroby tráviacej sústavy	8,61 %
G00 – G99	Choroby nervovej sústavy	5,03 %
J00 – J99	Choroby dýchacej sústavy	5,03 %
D50 – D90	Choroby krvi a krvotvorných orgánov a daktoré poruchy mechanizmov	1,72 %
N00 – N99	Choroby močopohlavnej sústavy	1,72 %
R00 – R99	Subjektívne a objektívne príznaky, abnormálne klinické a laboratórne nálezy, nezatriedené inde	1,72 %
L00 – L99	Choroby kože a podkožného tkaniva	1,59 %
H00 – H59	Choroby oka a očných adnexov	1,32 %
H60 – H95	Choroby ucha a hlávkového výbežku	0,93 %
C00 – D48	Nádory	0,53 %
A00 – B99	Infekčné a parazitárne choroby	0,40 %
Z00 – Z99	Faktory ovplyvňujúce zdravotný stav a styk so zdravotníckymi službami	0,26 %
U00 – U99	Kódy na osobitné účely	0,13 %

Diagnózy primárnej artériovej hypertenzie

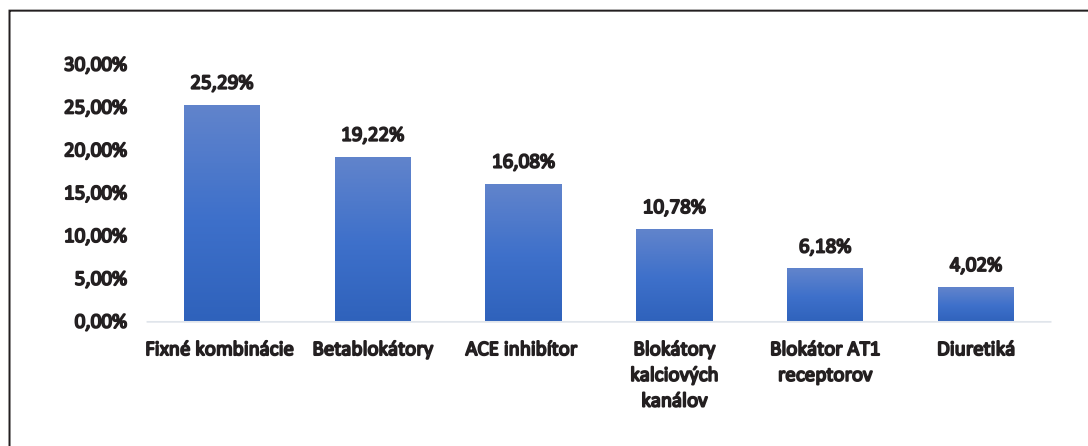
V rámci analýzy 1 020 PZ s diagnózami I10.00 až I10.91 podľa MKCH 10 bolo identifikovaných 7 rôznych typov hypertenzie u 620 pacientov. Najčastejšie diagnostikovanou formou hypertenzie bola I10.00 Benígna primárna artériová hypertenzia bez hypertenznej krízy, ktorá tvorila 81,47 % zo všetkých PZ. Výrazne menšie percento pacientov malo diagnostikovanú I10.90 Primárnu artériovú hypertenziu, bližšie neurčenú, bez hypertenznej krízy

(14,90 %). Ostatné formy hypertenzie znázorňuje tab. 1.

Komorbidity pacientov

Zo získaných 1 755 PZ bolo 1 020 indikovaných pri artériovej hypertenzii (57,46 %). Na zvyšných 755 PZ (42,53 %) boli uvedené komorbidity pacientov s artériovou hypertenziou. Z analýzy 755 PZ vyplýva, že podľa MKCH 10 najviac pacientov, okrem artériovej hypertenzie, trpelo ďalšími chorobami obe-

Graf 2: Zastúpenie hlavných skupín antihypertenzív v liečbe artériovej hypertenzie



hovej sústavy (26,36 %) a 23,84 % pacientov trpelo endokrinnými a metabolickými poruchami. Ostatné komorbidity podľa MKCH 10 uvádza tab. 2.

Analýza preskripcie farmakoterapeutických skupín antihypertenzív

Z analýzy 1 020 PZ s diagnózou primárnej artériovej hypertenzie vyplýva, že fixné kombinácie antihypertenzív tvorili 25,29 % (258 PZ) a jednotlivé liečivá 1. voľby v terapii artériovej hypertenzie tvorili spolu 56,27 % (viď graf 2). Liečivá 2. voľby boli predpísané menej často, s percentuálnym zastúpením 4,91 %; z ktorých boli predpísované hlavne agonisty imidazolových receptorov (rilmenidín a moxonidín), ktoré tvorili 3,14 %. Okrem liečiv, ktoré priamo znižujú zvýšený KT, boli predpísané aj liečivá, ktoré pomáhajú ovplyvniť rizikové faktory a komplikácie spojené s artériovou hypertenziou. Medzi ne patria hlavne antitrombotiká a hypolipidemiká, ktoré spolu s ostatnými, podobne indikovanými liečivami, tvorili 13,53 %.

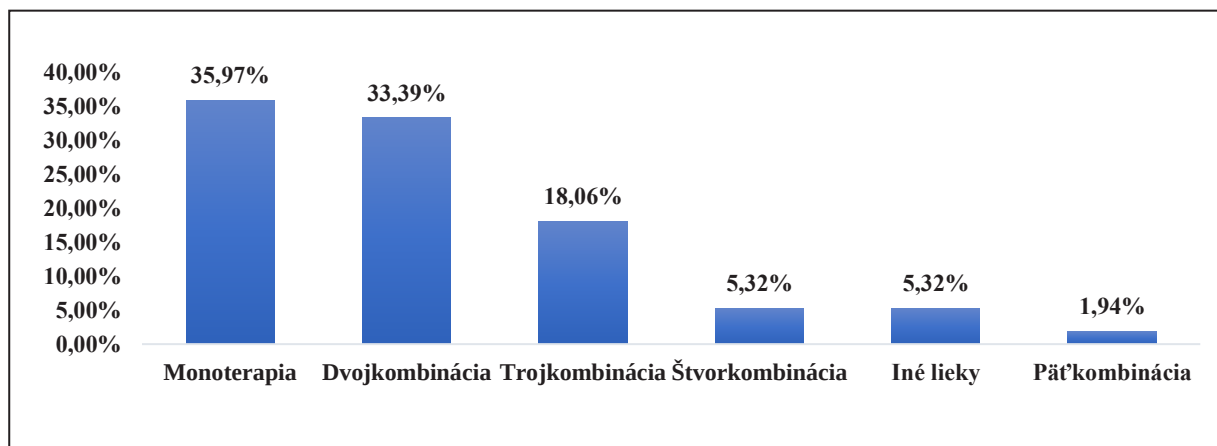
Z 832 PZ s diagnózou primárnej artériovej hypertenzie, na ktorých boli predpísované liečivá 1. voľby vyplýva, že v liečbe dominovali fixné kombinácie antihypertenzív s najvyšším podielom 25,29 %; kde bola najčastejšie predpísovaná kombinácia ACEI + BKK (6,86 %) (viď graf 2). Z jednotlivých farmakoterapeutických skupín antihypertenzív boli najčastejšie

zastúpené BB s 19,22 % podielom, z ktorých bol najčastejšie predpisovaný bisoprolol (9,9 %). ACEI mali zastúpenie v 16,08 %; kde dominoval perindopril (9,22 %). Z farmakoterapeutickej skupiny BKK (10,78 %) bol najčastejšie predpisovaný amlodipín (5,1 %). Najmenší podiel v preskripcii mali AT1 blokátory (6,18 %); z nich hlavne telmisartan (2,06 %) a diuretiká (4,02 %); z ktorých bol najčastejšie predpisovaný indapamid (2,35 %). Tieto liečivá 1. voľby boli použité v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe, v závislosti od potreby dosiahnutia optimálneho terapeutického cieľa u pacientov (viď graf 2).

Analýza monoterapie a kombinovanej terapie

Bolo zistené, že z celkového počtu pacientov malo 35,97 % pacientov predpísané jedno liečivo na terapiu artériovej hypertenzie, predovšetkým ACEI (13,06 %) a BB (8,55 %). Väčšia časť pacientov mala predpísovanú kombinovanú terapiu, ktorá predstavovala 64,03 % (viď graf 3). V rámci kombinovanej terapie bola najčastejšie pacientom predpisovaná dvojkombinovaná liečba (33,39 %); ktorá zahŕňa prípady s použitím fixných kombinácií (20,48 %); ktoré obsahujú dve liečivá v jednej tabletke, zatiaľ čo v 12,90 % bola použitá dvojkombinácia z jednotlivých liečiv bez fixnej kombinácie. V rámci fixných dvojkombinácií boli najčastejšie predpísované ACEI +

Graf 3: Zastúpenie monoterapie a kombinovanej liečby



BKK (8,23 %) a ACEI + thiazid-like diuretiká (4,03 %). Najčastejšia dvojkombinácia jednotlivých anti-hypertenzív bola predpisovaná ako ACEI s BB (4,03 %). Trojkombinovaná liečba bola predpisovaná na úrovni 18,06 %; nižšie percento pacientov sa liečilo štvorkombináciou (5,32 %) a päťkombináciou (1,94 %) (viď graf 3).

DISKUSIA

Artériová hypertenzia, predovšetkým zvýšený systolický KT, zostáva hlavnou príčinou zníženej kvality života, kardiovaskulárnej morbidity a mortality a celkovej mortality vo svete. Za päť mesiacov v období júl – december bolo vyselektovaných 1 775 PZ s diagnózou I10.00 – I10.91 Primárna (esenciálna) artériová hypertenzia pre 620 pacientov. Z toho 51,94 % tvorili ženy a 48,06 % tvorili muži. Nedávne výskumy poukazujú na to, že v súčasnosti sa hodnoty systolického KT u žien vyrovnávajú s hodnotami mužov v strednom veku (48 – 50 rokov) a neskôr dokonca prevyšujú tieto hodnoty u mužov. Tento výskum zároveň potvrdzuje, že počas procesu starnutia u žien dochádza k výraznejšiemu vzostupu všetkých parametrov KT (Murín a kol., 2020). Najvyšší podiel pacientov (33,39 %) s artériovou hypertenziou sa vyskytoval vo vekovej skupine 70 až 79 rokov. S narastajúcim vekom stúpa aj celková prevalencia hypertenzie, pričom u pacientov starších ako 60 rokov prekračuje 60

% (Chow a kol., 2013). Na základe vyselektovaných 1 020 PZ s primárnou artériovou hypertenziou bolo identifikovaných 7 typov hypertenzie, pričom najčastejšia bola pacientom indikovaná I10.00 Benígna primárna artériová hypertenzia bez hypertenznej krízy (81,47 %). Charakterizuje sa postupným a dlhodobým zvýšením KT. Tým, že sa jedná o „benígny“ typ, zvyčajne nedochádza k rýchlemu vzniku závažných komplikácií, ako je srdcový infarkt alebo mozgová príhoda.

Z 1 775 analyzovaných PZ bolo 1 020 PZ indikovaných pri primárnej artériovej hypertenzii (57,46 %) a zvyšných 42,54 % PZ bolo spojených s komorbiditami pacientov s artériovou hypertenziou. Najviac pacientov trpelo okrem zvýšeného KT aj inými chorobami obehovej sústavy (26,36 %) a o niečo menej endokrinnými a metabolickými chorobami (23,84 %). Štúdie dokazujú, že najčastejším pridruženým ochorením je ochorenie obehovej sústavy (konkrétne koronárna srdcová choroba, srdcové zlyhávanie a atriálna fibrilácia) a následne endokrinné ochorenia, ako je *diabetes mellitus* alebo hypercholesterolémia (Bijak a kol., 2021). Kombinácia artériovej hypertenzie s *diabetes mellitus* 2. typu a s dyslipidémiami predstavuje v súčasnosti celosvetovú epidémiu a podieľa sa tak na mortalite pacientov. Nezriedka ju epidemiológovia nazývajú ako smrtiace trio (Dukát, 2015).

V terapii artériovej hypertenzie boli preferované fixné kombinácie antihypertenzív, ktoré sú vhodné

aj v počiatočnej terapii, hlavne u hypertonikov s kardiovaskulárnym rizikom, u ktorých je potrebná skorá kontrola KT. Fixná kombinácia umožňuje použitie dvoch liečiv v jednej tablete a zlepšuje kompliance pacienta (Gavorník a kol., 2017).

Z liečiv prvej línie boli najviac predpisované BB s percentuálnym zastúpením 19,22 % a následne ACEI (16,08 %). S menším percentom boli indikované BKK (10,78 %); blokátory AT1 receptorov (6,18 %) a diuretiká (4,02 %). Na základe klinických štúdií a metaanalýz tieto všetky uvedené skupiny spĺňajú požadované kritériá, t. j. efektívne znižujú systolický a diastolický tlak a znižujú riziko závažných kardiovaskulárných ochorení, ak sú použité ako prvý krok liečby hypertenzie. V smerniciach Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej spoločnosti pre hypertenziu (ECH/ESH) z roku 2018 bolo týchto 5 farmakoterapeutických skupín odporúčaných ako primárne liečivá pri hypertenzii. Možnosť ich vzájomného kombinovania umožňuje efektívnejšie prispôbiť liečbu pacientovi a použitím menších dávok sa zároveň znižuje riziko výskytu ich NÚ v kombinovanej liečbe (Thomopolous a kol., 2015).

Užívanie betablokátorov je spojené so zvýšeným rizikom vzniku *diabetes mellitus* u predisponovaných jedincov (Corrao, 2008). Z nich bol najviac predpisovaný bisoprolol (9,90 %) s vyššou kardioselektivitou, u ktorého bol dokázaný menší výskyt nežiaducich účinkov (NÚ) v porovnaní s inými BB, vrátane menších NÚ na sexuálnu funkciu (Do Vale a kol., 2019). BB sú preferované u pacientov s artériovou hypertenziou, ktorí trpia navyše ICHS, chronickým srdcovým zlyhaním alebo atriálnou fibriláciou (ESH, 2023).

Druhou najčastejšie predpisovanou farmakoterapeutickou skupinou v liečbe artériovej hypertenzie boli ACEI (16,08 %). Najviac pacientov bolo liečených perindoprilom (9,22 %). ACEI majú porovnateľnú účinnosť v porovnaní s inými hlavnými triedami antihypertenzív pri prevencii kardiovaskulárných ochorení a mortality (Thomopolous, 2015). V klinickej štúdii EUROPA (The European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary disease investigators), spôsobil perindopril pokles

KT o $-5/-2$ mmHg v skupine pacientov s ICHS, čím preukázal priaznivé ovplyvnenie všetkých kardiovaskulárných endpointov v porovnaní s placebovou skupinou (EUROPA study, 2003).

Medzi lieky prvej línie patria aj BKK (10,78 %); ktoré boli tiež indikované u pacientov s artériovou hypertenziou menej. Táto skupina je pomerne heterogénna a preferuje sa pri liečbe AH u starších pacientov a pri izolovanej systolickej hypertenzii. BKK, predovšetkým dihydropyridíny sú výhodné pre ich vlastnosti, ako je absencia bronchokonstrikcie, neovplyvnenie metabolizmu lipidov a glycidov, pozitívny vplyv na prietok krvi v obličkách a periférnych cievach. Z dihydropyridínov bol najčastejšie predpisovaný amlodipín (5,10 %); ktorý vyniká vysokou biologickou dostupnosťou a dlhodobým účinkom po dobu až 24 hodín (Sninčák, 2020).

Blokátory angiotenzínových receptov I boli predpisované na úrovni 6,18 %. Najčastejšie indikované liečivá z AT1 blokátorov pri liečbe hypertenzie boli telmisartan (2,06 %). Tieto liečivá okrem blokády AT1 receptora stimulujú AT2 receptor, čo vedie k vazodilatácii, natriuréze, regenerácii tkanív a protizápalovému efektu. Podľa štúdie v porovnaní s atenololom bolo dokázané nižšie riziko cievnych mozgových príhod (Dahlöf a kol., 2002). Jednotlivé AT1 blokátory sa odlišujú v charakteristikách ako je lipofilita, afinita k receptorom, plazmatický polčas alebo selektívna aktivácia PPAR γ , pričom telmisartan dosahuje najvyššie hodnoty v týchto parametroch a je spájaný s priaznivými metabolickými a antidiabetogénnymi účinkami (Asmar, 2006). Na základe štúdií, AT1 blokátory majú porovnateľný účinok s ACEI na zníženie kardiovaskulárnej mortality a morbidity, pričom spôsobujú menej NÚ (Bangalore a kol., 2016).

Len 4,02 % pacientov bolo liečených diuretikami, pričom najvyšší podiel pacientov bol liečený indapamidom (2,35 %). Indapamid, ako tiazid-like diuretikum, preukázal v štúdiách efektívnejší a dlhodobejší účinok v porovnaní s hydrochlortiazidom (tiazidové diuretikum), ktorý mal percentuálny podiel iba 0,39 % (Roush a kol., 2015).

V prípade neschopnosti dosiahnuť cieľové hodnoty

KT rôznou kombináciou antihypertenzív z prvej línie (ACEI, BB, AT1 blokátory, BKK, diuretiká), sa používajú výnimočne a len v zriedkavých situáciách antihypertenzíva druhej voľby. U pacientov bez sprievodných ochorení by sa nemali vôbec využívať v dvojkombinácii až štvorkombinácii (Szalay a kol., 2020). Z tejto skupiny boli najčastejšie predpisované agonisty imidazolových receptorov, ako napr. rilmenidín a moxonidín s podielom 3,14 %.

Terapia artériovej hypertenzie by mala byť individualizovaná a šitá na mieru (Gavorník a kol., 2017). Naše výsledky ukazujú, že väčšina pacientov bola liečená kombinovanou antihypertenzívnou terapiou, hlavne dvojkombinovanou terapiou. Táto skutočnosť je v zhode s odporúčaniami ESH 2023, ktoré uprednostňujú ako počiatočnú terapiu dvojkombinovanú liečbu. Má to viacero výhod. Po prvé, počiatočná kombinovaná terapia je vždy účinnejšia pri znížení KT ako monoterapia a dokonca aj nízko dávkovaná kombinovaná terapia je zvyčajne účinnejšia ako maximálna dávka monoterapie. Po druhé, kombinácia dvoch liekov je spojená s rýchlejšim znížením KT v porovnaní s monoterapiou (Xu a kol., 2015). Po tretie, dôkazy zo všeobecnej populácie pacientov s artériovou hypertenziou ukazujú, že v porovnaní s pacientmi na počiatočnej monoterapii, pacienti s počiatočnou dvojkombinovanou terapiou dosahujú po roku častejšie kontrolu KT. Kombinovaná liečba a hlavne vo fixnej kombinácii zvyšuje adhérenciu pacientov a dodržiavanie predpísanej liečebnej schémy (Egan a kol., 2012). Začatie liečby kombináciou dvoch liekov bolo navrhnuté len pre pacientov s výrazne zvýšeným KT a/alebo vysokým kardiovaskulárnym rizikom (Williams a kol., 2018). Naše výsledky potvrdzujú, že väčšina pacientov bola liečená kombinovanou terapiou, predovšetkým bola preferovaná dvojkombinovaná liečba (33,39 %); pričom väčšina bola predpísaná vo fixnej kombinácii (20,48 %). Odporúča sa, aby liečba hypertenzie bola preferenčne založená na kombinácii ACEI s BKK alebo tiazidovými/tiazid-like diuretikami (Williams a kol., 2018). Tieto odporúčania korelujú aj s našimi výsledkami, keď bola najčastejšie predpisovaná fixná kombinácia

ACEI + BKK (8,23 %) a ACEI + tiazidové /tiazid-like diuretiká (4,03 %). Výhodou je, že tieto kombinácie sú dostupné v jednej tabletke a v rôznych dávkach, čo umožňuje flexibilne prispôbiť liečbu pacientom a možnosť titrácie dávok od najmenej až po najvyššiu tolerovanú dávku. V kombinácii s ACEI je výrazne znížený výskyt periférnych edémov indukovaných monoterapiou BKK alebo je znížené riziko hypokaliémie pri monoterapii tiazidovými diuretikami (ESH, 2023). Menej pacientov bolo liečených trojkombináciou, štvorkombináciou a päťkombinovanou liečbou.

ZÁVER

Výsledky z analýzy preskripcie antihypertenzív korelujú s najnovšími odporúčaniami ESH 2023. U pacientov s artériovou hypertenziou sa preferujú fixné kombinácie antihypertenzív, ktoré sú výhodné aj na začiatku liečby, hlavne u hypertonikov s vysokým orgánovaskulárnym rizikom, u ktorých je žiaduca skorá kontrola krvného tlaku. Použitie dvoch liečiv v jednej tablete zjednodušuje liečbu a prináša výhodu lepšej adhérencie.

ZOZNAM LITERATÚRY

Asmar, R.: Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. *International Journal of Clinical Practice*, 2006, 60 (3), 315 – 320.

Bangalore, S., Fakheri, R., Toklu, B., Ogedegbe, G., Weintraub, H., Messerli, F. H.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights from 254,301 patients from randomized trials. *Mayo Clinic Proceedings*, 2016, 91 (1), 51 – 60.

Bijak, M., Olszanecka, A., Pałczyńska, E., Czarnecka, D., Rajzer, M., Stolarz-Skrzypek, K.: Factors determining acceptance of illness in patients with arterial hypertension and comorbidities. *Polish Heart Journal*, 2021, 79 (4), 426 – 433.

Corrao, G., Zambon, A., Parodi, A., Poluz-

zi, E., Baldi, I., Merlino, L., Cesana, G., Mancia, G.: Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J. Hypertens.*, 2008, 4, 819 – 824.

Dahlöf, B., Devereux, R. B., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Beevers, G., de Faire, U., Fyhrquist, F., Ibsen, H., Kristiansson, K., Lederballe-Pedersen, O., Lindholm, L. H., Nieminen, M. S., Omvik, P., Oparril, S., Wedel, H., LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359 (9311), 995 – 1003.

do Vale, G. T., Ceron, C. S., Gonzaga, N. A., Simplicio, J. A., Padovan, J. C.: Three generations of β -blockers: history, class differences and clinical applicability. *Curr. Hypertens. Rev.*, 2019, 15 (1), 22 – 31.

Dukát, A.: Diabetes, hypertenzia a dyslipidémia – smrtiace trio [Diabetes, hypertension and dyslipidemia – the deadly trio]. *Forum Diab.*, 2015, 4 (1), 62 – 66.

Egan, B. M., Bandyopadhyay, D., Shaftman, S. R., Wagner, C. S., Zhao, Y., Yu-Isenberg, K. S.: Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*, 2012, 9 (6), 1124 – 1131.

Egan, B. M., Bandyopadhyay, D., Shaftman, S. R., Wagner, C. S., Zhao, Y., Yu-Isenberg, K. S.: Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*, 2012, 59 (6), 1124 – 1131.

2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA): Erratum. *Journal of Hypertension*, 2024, 42 (1), 194.

Fábryová, Ľ.: Artériová hypertenzia a diabetes mellitus [Arterial hypertension and diabetes mellitus]. *Via pract.*, 2011, 8 (4), 156 – 160.

Gavorník, P., Dukát, A., Gašpar, Ľ., Gubo, G., Hučková-Bežilová, N., Kováčová, M., Gavorníková, E., Petrášová, A., Gašparová, I., Sabolová, Ľ., Kučera, M., Kusendová, K., Uhrinová, A., Bendžala, M.: Súčasné fixné antihypertenzné liekové dvojkombinácie v Slovenskej republike [Current fixed antihypertensive drug combinations in the Slovak Republic]. *Kardiolog. Rev. Int. Med.*, 2017, 19 (4), 288 – 294.

Chow, C. K., Teo, K. K., Rangarajan, S., Islam, S., Gupta, R., Avezum, A., Bahonar, A., Chifamba, J., Dagenais, G., Diaz, R., Kazmi, K., Lanas, F., Wei, L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong, L., Ismail, N. H., Puoane, T., Rosengren, A., Szuba, A., Temizhan, A., Wielgosz, A., Yusuf, R., Yusufali, A., McKee, M., Liu, L., Mony, P., Yusuf, S., PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators: Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*, 2013, 310 (9), 959 – 968.

Marek, J., Vrablík, M. a kol.: *Markova farmakoterapie vnitřních nemocí* [Mark's Pharmacotherapy of Internal Diseases]. 5. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2019. 66 – 78.

Mirossay, Ľ., Mojžiš, J. a kol.: *Základná farmakológia a farmakoterapia* [Basic Pharmacology and Pharmacotherapy]. Copyright: Equilibria, s. r. o., 2021. 848 – 855.

Murín, J., Bulas, J., Wawruch, M., Gašpar, Ľ.: *Odlišnosti zmien krvného tlaku medzi mužmi a ženami pri dlhodobom sledovaní* [Differences in blood pressure changes between men and women during long-term follow-up]. *Kardiologické revue – Interní medicína*, 2020, 22 (2), 72 – 74.

Roush, G. C., Ernst, M. E., Kostis, J. B., Tandon, S., Sica, D. A.: Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*, 2015, 65 (5), 1041 – 1046.

Ruilope, L. M., Rodríguez-Sánchez, E., Navarro-García, J. A., Segura, J., Ortiz, A., Lucia, A.,

Ruiz-Hurtado, G.: Resistant hypertension: new insights and therapeutic perspectives. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.*, 2020, 6 (3), 188 – 193.

Sninčák, M.: *Artériová hypertenzia – súčasné klinické trendy 2019, 2.časť: < XVII. Sympóziu o artériovej hypertenzii v Prahe (Česká republika)* [Arterial hypertension – current clinical trends 2019, part 2: < XVII. Symposium on arterial hypertension in Prague (Czech Republic)] *Via pract.*, 2020, 17 (1), 37 – 40.

Sninčák, M.: *Artériová hypertenzia: súčasné klinické trendy* [Arterial Hypertension: Current Clinical Trends]. Košice: TypoPress, 2005. 41 s.

Szalay, T., Tulejová, H., Hatala, R., Mužik, R., Halušťoková, K., Urban, L., Bendová, J.: Hodnotenie kvality a efektívnosti farmakoterapie artériovej hypertenzie: Používanie centrálnych antihypertenzív a alfablokátorov v liečbe artériovej hypertenzie vo vzťahu k odporúčaniam ESC/ESH 2018 pre manažment artériovej hypertenzie [Evaluation of the quality and effectiveness of pharmacotherapy of arterial hypertension: Use of central antihypertensive drugs and alpha-blockers in the treatment of arterial hypertension in relation to the ESC/ESH 2018 recommendations for the management of arterial hypertension]. *Via practica*, 2020, 17 (3), 121 – 124.

Táborský M. a kol.: *Kardiologie* [Cardiology]. Praha: TISK CENTRU, 2021, 1391 s.

The EUROpean trial On Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo controlled, multicentrieral (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362, 782 – 788.

Thomopoulos, C., Parati, G., Zanchetti, A.: Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J. Hypertens.*, 2015, 33 (7), 1321 – 1341.

Widimský, J.: *Farmakoterapie hypertenze* [Pharmacotherapy of Hypertension]. Czech Republic: Maxdorf s. r. o., 2016. 11 – 140.

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., McManus, R., Narkiewicz, K., Ruschitzka, F., Schmieder, R. E., Shlyakhto, E., Tsioufis, C., Aboyans, V., Desormais, I., ESC Scientific Document Group, 2018: ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 2018, 39 (33), 3021 – 3104.

Xu, W., Goldberg, S. I., Shubina, M., Turchin, A.: Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*, 2015, 350, h158.



MECHANIZMUS HOJENIA RÁN

MECHANISM OF WOUND HEALING

Sabová, Jana¹; Čoma, Matúš^{1, 2}

¹Ústav farmakológie, Lekárska fakulta

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Trieda SNP 1, 040 11 Košice

²Referát pre biomedicínsky výskum

Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Ondavská 8, 040 11 Košice
Slovenská republika

matus.coma@upjs.sk

ABSTRAKT

Táto práca sa zameriava na zložitý a vysoko koordinovaný proces hojenia rán s dôrazom na jeho štyri hlavné fázy: hemostázu, zápal, proliferáciu a remodeláciu. Každá fáza je dôkladne analyzovaná, aby odhalila základné bunkové, molekulárne a humorálne mechanizmy, ktoré riadia obnovu tkaniva. Dôraz sa kladie na časovú postupnosť a nadväznosť jednotlivých fáz hojenia. Ďalej sa článok zaoberá potenciálnymi faktormi a podmienkami, ktoré môžu narušiť tieto fázy, čo vedie k poruchám hojenia a chronickým ranám. Zameraním sa na základné fázy hojenia rán posilňuje hlbšie pochopenie dynamických procesov a ich možného klinického významu pri optimalizácii riadenia rán a výsledkov pre pacientov.

Kľúčové slová: hemostáza; maturácia; proliferácia; remodelácia; zápal

ABSTRACT

This work focuses on the complex and highly coordinated process of wound healing, emphasizing its four main phases: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. Each phase is thoroughly analyzed to reveal the underlying cellular, molecular and humoral mechanisms that govern tissue regeneration. Emphasis is placed on the temporal sequence and continuity of individual healing phases. Next, the article deals with potential factors and conditions that can disrupt these phases, leading to impaired healing and chronic wounds. By focusing on the fundamental phases of wound healing, it fosters a deeper understanding of the dynamic processes and their potential clinical relevance in optimizing wound management and patient outcomes.

Key words: hemostasis; inflammation; maturation; proliferation; remodeling

ÚVOD

Rana na koži vzniká porušením integrity epidermálnej vrstvy (Zajíček a kol., 2018). Akákoľvek poškodená tkanivová štruktúra so stratou anatomickej celistvosti a funkčným deficitom môže byť opísaná ako rana. Hojenie rán sa týka predovšetkým hojenia kože. Proces hojenia rán začína okamžite po poranení *epidermis* a môže trvať niekoľko rokov. Tento dynamický proces zahŕňa organizované bunkové, humorálne a molekulárne mechanizmy (Reinke a kol., 2012). Hojenie rán má 4 prelínajúce sa fázy, ktorými sú hemostáza, zápal, proliferácia a remodelácia (Broughton a kol., 2006). Akékoľvek narušenie týchto procesov vedie k abnormálnemu hojeniu rán (Cullen a kol., 2002). Hojenie rán sa môže klasifikovať tiež ako primárne alebo sekundárne hojenie. Neproblémové hojenie neinfikovanej, dobre definovanej rany sa označuje ako primárne hojenie. Chirurgické rany sú najlepším príkladom primárneho hojenia. Ak je hojaci proces v tejto rane narušený infekciou, dehiscenciou, hypoxiou alebo poruchou imunitného systému, hojenie klasifikujeme ako sekundárne. Počas sekundárneho hojenia dochádza k tvorbe granuláčného tkaniva a epitelizácii nad týmto novým tkanivom. Tento typ rán je náchylnejší na infekcie a vedie k zhoršeným výsledkom hojenia (Gantwerker a kol., 2011). Znalosti o mechanizme hojenia nám umožňujú aktívne zasahovať do procesov hojenia na rôznych úrovniach a ovplyvňovať ich priebeh s cieľom dosiahnuť najlepšiu možnú kvalitu hojenia v čo najkratšom čase (Rezaie a kol., 2019; Raziyeveva a kol., 2021).

Regenerácia *epidermis*

Regenerácia je proces obnovy *epidermis* a jej funkcií ako hlavnej bariéry medzi vonkajším a vnútorným prostredím tela. Klinicky sa prejavuje pri exkoriáciách, popáleninách I. a IIa. stupňa ako aj ránach po odberoch kožných autotransplantátov v čiastočnej hrúbke kože. Dĺžka a kvalita hojenia je závislá od hĺbky postihnutia. Pri popáleninách I. stupňa alebo pri povrchových ranách, kde je postihnutá len *epidermis*,

je bazálna vrstva *epidermis* zachovaná. Regenerácia sa začína jeden až dva dni od poranenia, pričom dĺžka hojenia závisí od veľkosti rany (Stanton a kol., 2002; Takeo a kol., 2015; Shpichka a kol., 2019). Zdrojom proliferujúcich epidermálnych buniek sú reepitelizačné centrá lokalizované v zachovanej bazálnej membráne a kožných adnexoch (Blanpain a kol., 2006).

Po poranení keratinocyty strácajú kontaktnú inhibíciu a spustí sa tak ich migrácia po bazálnej membráne smerom k protiľahlej strane. Keratinocyty vytvárajú plazmatické výbežky z aktínových vlákien a posúvajú sa smerom do stredu rany. Na vytvorenie priestoru pre reepitelizáciu keratinocyty produkujú aj matricové metaloproteinázy (MMP). Stret buniek z protiľahlých strán zastaví migráciu kontaktnou inhibíciou (Woodley a kol., 2015; Hirata a kol., 2017). Regenerácia *epidermis* je regulovaná mnohými cytokínmi a rastovými faktormi (EGF, FGF, KGF, TGF- β) (Ramirez a kol., 2014). Pri epitelizácii proliferáciou epitelových buniek zo zachovanej bazálnej membrány a kožných adnexov je novovytvorená *dermis* funkčne a kvalitatívne rovnaká ako pôvodná, bez nadbytočnej depozície kolagénu a kontrakcie rany. Podobným procesom ku hojeniu *ad integrum* je aj fetálne bezjazvové hojenie (Yates a kol., 2012; Zajíček a kol., 2018).

Bezjazvové fetálne hojenie

Vývoj fetu *in utero* je charakterizovaný hojením bez vzniku jazvy. Koža plodu sa hojí regeneráciou, no vznik jaziev je pozorovaný v oblasti tráviaceho traktu alebo bránice. Mechanizmus bezjazvového fetálneho hojenia zatiaľ nie je presne známy. Základný rozdiel medzi fetálnym hojením a hojením kože v postnatálnom vývoji je na úrovni imunitného systému, kvantite a kvalite rastových faktorov a stupni diferenciácie fetálnych fibroblastov. Imunitný systém plodu je menej rozvinutý a nie je schopný reagovať na inzult ako u dospelého jedinca. Zastúpenie rastových faktorov je iné, napríklad TGF- β 1 úplne chýba. Fetálne fibrolasty produkujú kolagén s nižšou rigiditou, čo uľahčuje remodeláciu extracelulárnej matrice (ECM), proliferáciu a migráciu buniek (Zajíček a kol., 2018).

Tab. 1: Proces normálneho hojenia rán

Fázy hojenia rany	
Hemostáza	vaskulárna konstriktcia
	agregácia a degranulácia trombocytov
Zápal	infiltrácia neutrofilov
	infiltrácia monocytov/makrofágov
	infiltrácia lymfocytov
Proliferácia	reepitelizácia
	angiogenéza
	syntéza kolagénu
	tvorba ECM
Remodelácia/maturácia	remodelácia kolagénu
	vaskulárna maturácia a regresia

Zdroj: Guo a kol., 2010

Reparácia *dermis*

V prípade poranenia tkaniva s obmedzenou schopnosťou proliferácie buniek nie je možné, aby došlo ku kompletnej regenerácii a vyhojeniu *ad integrum*. Procesy reparácie v hojení rán oproti regenerácii značne prevažujú. Poškodené časti tkaniva sú nahradené granulárnym tkanivom a vzniká jazva (Zajíček a kol., 2018). Takýto typ hojenia pozorujeme pri poškodeníach zasahujúcich do hlbších častí kože. Proces hojenia zahŕňa viacero navzájom sa prekrývajúcich dejov, do ktorých sú zapájané celulárne a humorálne faktory. Jednotlivé procesy hojenia preto nie je možné od seba jednoznačne oddeliť do konkrétnych fáz (viď tab. 1) (Guo a kol., 2010; Bukovčan, 2019).

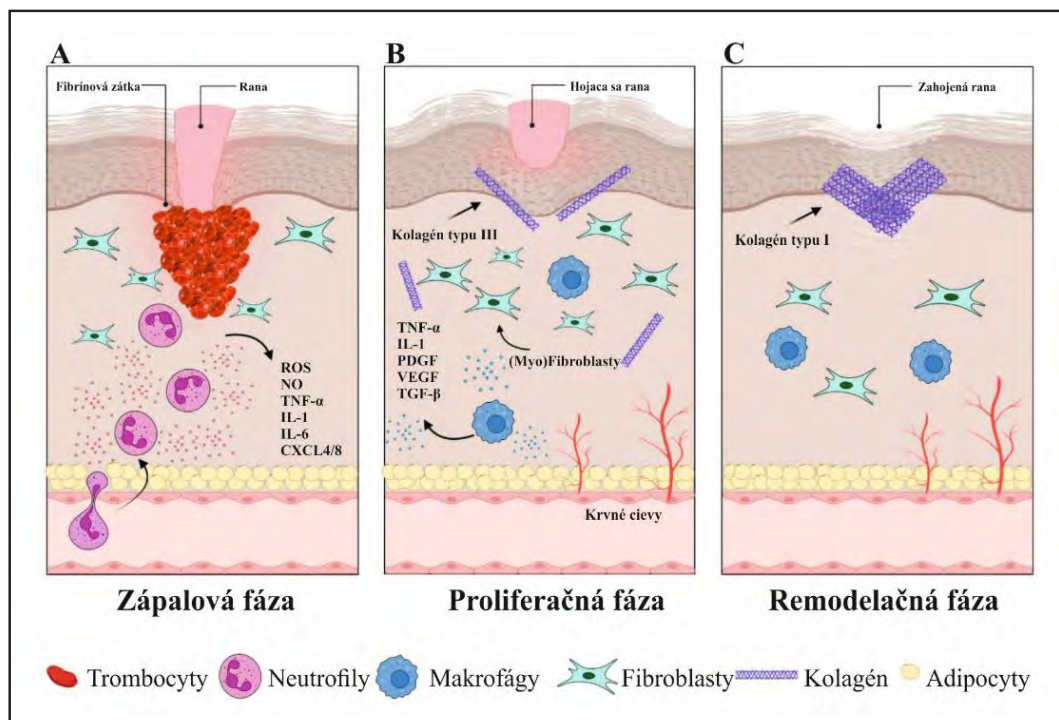
Hemostáza

Narušenie integrity kožného krytu môže poškodiť cievnu sieť lokalizovanú v rozličnej hĺbke. Bezprostredne po poranení nastáva v rane koagulácia a hemostáza (Pool, 1977; Jespersen, 1988; George Broughton a kol., 2006a). Hlavným cieľom týchto mechanizmov je zabrániť nadmernému krvácaniu, chrániť cievny systém a udržiavať ho nepoškodený, aby sa zachovala funkcia životne dôležitých orgánov a poskytnúť matricu pre bunky nevyhnutné pre pro-

cesy hojenia (Pool, 1977; Jespersen, 1988; Lawrence, 1998; Robson a kol., 2001).

Poranenie spôsobuje mikrovaskulárne poškodenie a krvnú extravazáciu do rany (Pool, 1977; George Broughton a kol., 2006a; Strecker-McGraw a kol., 2007). Reflexná vazokonstriktcia hladko svalových buniek cievnej steny dočasne zníži alebo úplne zastaví krvácanie. Tonus hladkého svalstva ciev je však účinný iba niekoľko minút, pretože hypoxia a acidóza v stene rany spôsobia pasívnu relaxáciu svalových buniek a krvácanie sa obnoví. Bez tvorby nerozpustnej fibrínovej zátky by boli samotné hemostatické mechanizmy z dlhodobého hľadiska neúčinné (Robson a kol., 2001; Strecker-McGraw a kol., 2007). Koagulačná kaskáda sa aktivuje prostredníctvom vonkajších a vnútorných dráh, čo vedie k agregácii trombocytov a tvorbe krvnej zrazeniny (Pool, 1977; Jespersen, 1988). Kontakt krvných zložiek a trombocytov s kolagénom a inými extracelulárnymi zložkami spúšťa uvoľňovanie faktorov zrážanlivosti z trombocytov a tvorbu krvnej zrazeniny obsahujúcej fibronektín, fibrín, vitronektín a trombospondín (Pool, 1977; GR, 1991; Lawrence, 1998; Robson a kol., 2001). Krvná zrazenina a zachytené trombocyty v nej tiež poskytujú dočasnú matricu pre zachytáva-

Obr. 1: Schématické zobrazenie vybraných fáz hojenia rán



Zdroj: Jakovija a kol., 2023

nie migrujúcich buniek v nasledujúcich fázach hemostatickej a zápalovej reakcie.

Krvné doštičky obsahujú α -granuly s cytokínmi (CXCL4) a rastovými faktormi, ako je rastový faktor odvodený od krvných doštičiek (PDGF), transformujúci rastový faktor- β (TGF- β), epidermálny rastový factor (EGF) a rastové faktory podobné inzulínu (IGF-1), ktoré stimulujú kaskádu hojenia, aktivujú a priťahujú neutrofile a neskôr aj makrofágy, endotelové bunky a fibroblasty (viď obr. 1) (Lawrence, 1998; George Broughton a kol., 2006a). Rastové faktory stimulujú produkciu zložiek ECM (proteoglykánov a glykozaminoglikánov) fibroblastmi. Krvné doštičky obsahujú aj vazodilátory a zvýšenú vaskulárnu permeabilitu, čo vedie k extravazácii tekutín do tkanív a vzniku edému (Richardson, 2004).

Po poškodení bunkových membrán sa uvoľňujú aj eikosanoidy a ďalšie produkty metabolismu kyseliny arachidónovej, ktoré majú význam pri okamžitej zápalovej reakcii (Toy, 2005; Strecker-McGraw

a kol., 2007). Pre úspešný výsledok hojenia je však rovnako dôležité aj následné odstránenie fibrínovej zátky. Fibrinolytický systém narušá fibrínovú zátku prostredníctvom aktivity plazmínu a určitých druhov matricových metaloproteináz, ktoré štiepia fibrín na rozpustné degradovateľné produkty (Hotary a kol., 2002).

Zápal

Cieľom humorálnej a bunkovej zápalovej fázy je vytvoriť imunitnú bariéru proti mikroorganizmom. Delí sa na dve samostatné fázy – na skorú zápalovú fázu a neskorú zápalovú fázu (Hart, 2002). Po zastavení krvácania koagulačnou kaskádou dochádza k vazodilácii indukovanej histamínom. Vazodilácia umožňuje infiltráciu rany bunkami imunitného systému (neutrofile) a aktiváciou komplementu, čím sa začína zápalový proces (viď obr. 1) (Broughton a kol., 2006).

Neutrofile sú chemotakticky priťahované k miestu poranenia v priebehu 24 – 36 hodín po poranení rôznych

mi chemokínmi (vrátane TGF- β), zložkami komplementu (ako sú napr. C3a a C5a), formylmetionylpeptidmi vyprodukovanými baktériami ako aj produktmi krvných doštičiek (Robson a kol., 2001). V prostredí rany neutrofile fagocytujú baktérie, cudzie častice a poškodené tkanivo, ktoré ničia uvoľňovaním proteolytických enzýmov a voľných kyslíkových radikálov (Skover, 1991; Flanagan, 2000; Richardson, 2004; Broughton a kol., 2006b). Aktivita neutrofilov sa postupne mení v priebehu niekoľkých dní po poranení, keď sú odstránené všetky kontaminujúce baktérie (Skover, 1991; Hart, 2002). Pred postupom do ďalšej fázy hojenia musia neutrofile dokončiť svoju úlohu a byť z rany odstránené. Nadbytočné neutrofile sa likvidujú extrúziou na povrch rany ako odpad alebo eferocytózou makrofágmi, čo umožňuje elimináciu celej populácie neutrofilov bez poškodenia tkaniva alebo zosilnenia zápalovej reakcie (Hunt a kol., 2000; Diegelmann a kol., 2004; Broughton a kol., 2006b). Práve pohlcovanie apoptotizujúcich neutrofilov makrofágmi (eferocytóza) je kľúčovým stimulátorom zmeny fenotypu makrofágov z prozápalového M1 na protizápalový M2, čo vedie k ukončeniu zápalovej fázy (Coma a kol., 2021).

Makrofágy sa v rane objavujú približne 72 hodín po poranení a pokračujú v procese fagocytózy. Rovnako ako neutrofile sú na miesto rany chemotakticky priťahované množstvom chemokínov a biologicky aktívnych faktorov, vrátane faktorov zrážanlivosti, zložiek komplementu, cytokínov (napr. PDGF, TGF- β , leukotriénu B4 a faktora IV krvných doštičiek) a produktov rozkladu elastínu a kolagénu (Sieggreen, 1987; Witte a kol., 1997; Samuels a kol., 1999; Ennis a kol., 2000; Hunt a kol., 2000; Ramasastry, 2005). Makrofágy pôsobia ako kľúčové regulačné bunky a poskytujú bohatý rezervoár tkanivových rastových faktorov, najmä TGF- β , ako aj iných mediátorov (TGF- α , TGF- β , heparín viažuci epidermálny rastový faktor, fibroblastový rastový faktor (FGF), kolagenáza, IGF, TNF- α , IL-1, MIF), aktivujúcich keratinocyty, fibroblasty a endotelové bunky (Witte a kol., 1997; Samuels a kol., 1999; Hunt a kol., 2000; Diegelmann a kol., 2004; Ramasastry, 2005).

Ako posledné sa do rany dostávajú v neskorej zápalovej fáze lymfocyty. Sú priťahované pôsobením interleukínu-1 (IL-1), zložiek komplementu a produktov rozkladu imunoglobulínu G (IgG) (Hunt a kol., 2000; Broughton a kol., 2006). Lymfocyty na základe svojho fenotypu (pomocné, cytotoxické) regulujú imunitnú odpoveď. IL-1 hrá dôležitú úlohu v regulácii aktivity kolagenázy, ktorá je potrebná pre remodeláciu kolagénu a produkciu či degradáciu zložiek extracelulárnej matrice (Sieggreen, 1987; Hunt, 1988).

Nedostatok imunitných buniek a porucha v biologických procesoch zapojených do zápalovej fázy spôsobuje vážne poruchy hojenia v dôsledku zlého debrisu rany, oneskorenej proliferácie a dozrievania fibroblastov, ako aj oneskorenej angiogenézy, čo má za následok neadekvátnu fibrózu a slabšie výsledky hojenia rany (Ennis a kol., 2000).

Proliferácia

Ak sa rana hojí bez infekcie, zápalová fáza prirodzene postupne prechádza do fázy proliferácie. Nástup proliferácie sa pozoruje 4 dni po poranení a trvá približne 21 dní. Dĺžka trvania je však ovplyvnená veľkosťou rany a zdravotným stavom pacienta (Landén a kol., 2016). Proliferačná fáza zahŕňa: (a) fibropláziu, vrátane proliferácie a diferenciácie fibroblastov na myofibroblasty, ukladanie extracelulárnej matrice a kontrakciu buniek, (b) reepitelizáciu a epitelovo-mezenchymálne interakcie medzi keratinocyty a fibroblastmi, (c) angiogenezu a proliferáciu endotelových buniek, (d) reparáciu periférnych nervov (Delavary a kol., 2011; Novak a kol., 2013; Wilkenborg a kol., 2014; Wynn a kol., 2016).

Proces tvorby extracelulárnej matrice začína už pri degranulácii doštičiek, keď PDGF (platelet-derived growth factor) podporuje produkciu proteoglykánov a kolagénu, ako aj transformáciu fibroblastov na myofibroblasty (viď obr. 1), čím sa stimuluje kontrakcia rany (Diegelmann a kol., 2004). Aktivované fibroblasty produkujú keratinocytový rastový faktor (KGF), ktorý podporuje epitelizáciu rany keratinocyty (Grazul-Bilska a kol., 2003). Endotelové bunky zase pro-

dukujú vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) a fibroblastový rastový faktor (FGF), aby podporili tvorbu nových krvných ciev (angiogénzu) (Bao a kol., 2009). Proliferačná fáza môže byť rozdelená na dva procesy – formovanie nového tkaniva (fibroplázia a tvorba ECM) a angiogénzu. Hoci sa tieto procesy prekrývajú, kvalita prechodu do ďalšej fázy ovplyvňuje úspešné zahojenie rany (Young a kol., 2011).

Fibroplázia a produkcia extracelulárnej matrice

Proces fibroplázie začína, keď sa v rane zvyšuje počet makrofágov a fibroblastov, zatiaľ čo počet neutrofilov klesá (Steed, 1997). Po migrácii do provizórnej fibrínovej zátky, regulovanej zápalovými mediátormi (C5a, fibronektín, PDGF, FGF, TGF- β) (Thulabandu a kol., 2018); fibroblasty proliferujú a prispievajú k tvorbe granulačného tkaniva a angiogénze vylučovaním proangiogénnych molekúl, vrátane VEGF, FGF, angiopoetínu 1 (Ang-1) a trombospodínu (TSP) (Tonnesen a kol., 2000; Li a kol., 2003). Fibroblasty produkciou MMP a inhibítorov metaloproteináz (TIMP) (Wynn a kol., 2010) degradujú fibrínovú zátku, čím podporujú migráciu buniek (Mirastschijski a kol., 2010). Produkciou molekúl ECM (vrátane fibronektínu, kyseliny hyaluronovej, proteoglykanov a kolagénu typu III) nahrádzajú fibrínovú zátku novou maticou a tým podporujú migráciu keratinocytov potrebných na reepitelizáciu (Coma a kol., 2021).

Proliferačná fáza môže trvať až 2 alebo 3 týždne. Približne po 4 dňoch po poranení sú fibroblasty prevládajúcou bunkovou populáciou v rane a stimulované TGF- β a CXCL8 diferencujú na myofibroblasty (Desmoulière a kol., 2005); ktoré zvyšujú ukladanie kolagénu a iniciujú kontrakciu rany (Werner a kol., 2003; Hinz, 2016). Akumulácia kolagénu v mieste rany vedie postupne k takmer avaskulárnej a acelulárnej jazve tvorenej z 80 – 90 % pravidelne organizovanými vláknami kolagénu typu I a zvyšnými kolagénovými vláknami typu III (Greaves a kol., 2013; Barker a kol., 2017).

Angiogenéza

Počas proliferácie fázy sú makrofágy s M2 pro-

tizápalovým fenotypom dominantnou bunkovou populáciou, ktorá riadi interakcie s endotelovými bunkami, fibroblastmi, keratinocytmi, extracelulárnou maticou (ECM) a periférnymi nervami (Wynn a kol., 2010; Brancato a kol., 2011; Epelman a kol., 2014; Wynn a kol., 2016). Obmedzené prekrvenie a zrýchlený metabolizmus buniek podieľajúcich sa na oprave poranenia spôsobujú, že prostredie rany sa stáva hypoxickým. Hypoxické podmienky stimulujú syntézu hypoxiou indukovaného faktora-1 (HIF1) v makrofágoch (Murdoch a kol., 2005; Willenborg a kol., 2012); fibroblastoch (Greaves a kol., 2013; Duscher a kol., 2015); endotelových bunkách (Skuli a kol., 2012) a keratinocytoch (Rezvani a kol., 2011).

Uvoľnenie proangiogénnych faktorov, ako VEGF, VEGFA, FGF2, PDGF, TGF- β 1, a metabolické zmeny endotelových buniek iniciujú neovaskularizáciu (Eelen a kol., 2015). Angiogenézy sa zúčastňujú tri typy endotelových buniek: „tip“ bunky so silným migračným potenciálom, ktoré začínajú formovať pseudopodia smerom do rany, ďalej „stalk“ bunky, ktoré ich nasledujú, majú silný proliferatívny potenciál a predlžujú novú cievu, a v neposlednom rade bunky v pokojovom štádiu, ktoré tvoria výstelku krvných ciev (Potente a kol., 2011; Eelen a kol., 2015; Wong a kol., 2017).

Diferenciácia endotelových buniek do každého podtypu je primárne riadená zvýšenou prítomnosťou VEGF a makrofágov. Uvedenému deju napomáha aktivácia plazminogénu na plazmín a miestne uvoľnenie matricových metaloproteináz (MMP), ktoré rozkladajú okolité extracelulárne tkanivo a vytvárajú priestor pre rastúce endotelové bunky (Eelen a kol., 2015). Štruktúry nezrelých endotelových buniek anastomizujú s inými už existujúcimi krvnými cievami (Potente a kol., 2011). Tieto štruktúry majú lumen, novú bazálnu membránu. Endotelové bunky uvoľňujú PDGF, ktorý chemotakticky priťahuje pericyty, ktoré exprimujú receptor β (PDGF-R β) a prekrývajú nové cievy vytvárajúc nové stabilné krvné cievy (Gangel a kol., 2009; Senger a kol., 2011; Neve a kol., 2014; Eelen a kol., 2015). Fibroblasty syntetizujú a ukladajú novú extracelulárnu maticu, ktorá poskytu-

je podporu bunkám a novým krvným cievam (Verrecchia a kol., 2002; Greaves a kol., 2013). Na konci proliferlačnej fázy v rane zaniká hypoxické prostredie a bunky prestávajú produkovať proangiogénne faktory, čo vedie k spomaleniu až zastaveniu procesu angiogenézy.

Remodelácia

Poslednou fázou hojenia rany je tzv. fáza remodelácie. Je charakterizovaná remodeláciou novovytvoreného granulačného tkaniva, kontrakciou rany a regresiou jazvy. V tejto fáze dochádza k syntéze extracelulárnej matrice súčasne s vývojom granulačného tkaniva, ktoré sa už začali počas proliferlačnej fázy.

Maturačná fáza začína približne od 21. dňa po poranení a trvá aj niekoľko rokov (Witte a kol., 1997; Ramasastry, 2005). Remodelácia akútnej rany je kontrolovaná mechanizmami zabezpečujúcimi rovnováhu medzi sekréciou proteáz (MMP, TIMP), ktoré degradujú novovzniknutú maticu, riadia depozíciu kolagénu a tvorbu tkaniva. Je považovaná za jednu z najdôležitejších fáz v spojitosti s funkčným a kozmetickým výsledkom hojenia rany. V priebehu tejto fázy dochádza k zväčšovaniu priemeru kolagénových zväzkov a k rozkladu kyseliny hyalurónovej a fibronektínu. Začína postupne klesať produkcia kolagénu III a narastá produkcia kolagénu I. Pevnosť rany v ťahu sa postupne zvyšuje v závislosti od množstva kolagénu, pričom nové kolagénové vlákna môžu dosiahnuť približne 80 % pôvodnej pevnosti. Pôvodná úplná pevnosť tkaniva sa teda už nikdy neobnoví (Hunt, 1988; Clark, 1993; Baum a kol., 2005).

Aj keď počiatočné ukladanie kolagénu je chaotické, v priebehu času sa nová kolagénová matica stáva lepšie organizovanou a zosieťovanou. Organizácia v záverečných štádiách remodelácie je dosiahnutá čiastočne kontrakciou rany, ktorá sa začala už v predchádzajúcej fáze. Podkladové spojivé tkanivo sa zmenšuje a okraje rany sa približujú k sebe vďaka interakciám medzi fibroblastmi a extracelulárnou maticou. Tento proces je regulovaný rôznymi faktormi, pričom najvýznamnejšie z nich sú PDGF, TGF- β a

FGF (Pierce a kol., 1991; Clark, 1993).

Súbežne v rane počas maturačnej fázy klesá hustota fibroblastov a makrofágov (Ganz, 1993) a zároveň sa znižuje metabolická aktivita. Pôsobením antiangiogénnych mediátorov, ku ktorým patrí napr. trombospondín-1, sa v granulačnom tkanive redukujú angiogénne procesy a počet ciev. Prejavom vyššie uvedeného je postupná zmena farby jazvy z ružovočervenej na bledú v terminálnych štádiách maturácie (Clark, 1993; Falanga, 1998; Baum a kol., 2005). Vyzretá epidermálne jazvy neobsahujú vlasové folikuly a potné žľazy. Konečným výsledkom je úplne vyzretá avaskulárna a acelulárna jazva s vysokou pevnosťou v ťahu, ktorá nahrádza kožu po poškodení vplyvom reparačných procesov (Falanga, 1998; Hart, 2002).

ZÁVER

V tejto práci sa zameriavame na zložitý a vysoko koordinovaný proces hojenia rán s dôrazom na jeho štyri hlavné fázy: hemostázu, zápal, proliferáciu a remodeláciu. Iba pochopením základných bunkových, molekulárnych a humorálnych mechanizmov môžeme dosiahnuť kompletné porozumenie dynamického procesu obnovy tkanív. Výskum v oblasti hojenia rán je neustále napredujúci. Vďaka poznatkom o procesoch hojenia je možné aktívne ovplyvňovať tieto procesy na rôznych úrovniach, čo umožňuje dosiahnuť lepšie výsledky pri hojení rán a vývoji nových moderných postupov v manažmente rán.

ZOZNAM LITERATÚRY

- Bao, P., Kodra, A., Tomic-Canic, M., Golin-ko, M. S., Ehrlich, H. P., Brem, H.: The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*, 2009, 153 (2), 347 – 358.
- Barker, T. H., Engler, A. J.: The provisional matrix: setting the stage for tissue repair outcomes. *Matrix Biology*, 2017, 60, 1 – 4.
- Baum, C. L., Arpey, C. J.: Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg.*, 2005, 31 (6), 674

– 686, discussion 686.

Blanpain, C., Fuchs, E.: Epidermal stem cells of the skin. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2006, 22, 339 – 373.

Brancato, S. K., Albina, J. E.: Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function. *The American journal of pathology*, 2011, 178 (1), 19 – 25.

Broughton, G., Janis, J. E., Attinger, C. E.: The basic science of wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2006, 117 (Suppl. 7), 12S – 34S.

Bukovčan, P.: *Hojenie rán* [Wound Healing]. Bratislava: Univerzita Komenského v Bratislave, 2019. 93 s.

Clark, R. A.: Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *Am. J. Med. Sci.*, 1993, 306 (1), 42 – 48.

Coma, M., Frohlichova, L., Urban, L., Zajicek, R., Urban, T., Szabo, P., Novak, S., Fetissov, V., Dvorankova, B., Smetana, K., Jr., Gal, P.: Molecular changes underlying hypertrophic scarring following burns involve specific deregulations at all wound healing stages (inflammation, proliferation and maturation). *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22 (2).

Cullen, B., Smith, R., McCulloch, E., Silcock, D., Morrison, L.: Mechanism of action of PROMO-GRAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen.*, 2002, 10 (1), 16 – 25.

Delavary, B. M., Van Der Veer, W. M., Van Egmond, M., Niessen, F. B., Beelen, R. H.: Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*, 2011, 216 (7), 753 – 762.

Desmoulière, A., Chaponnier, C., Gabbiani, G.: Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound repair and regeneration*, 2005, 13 (1), 7 – 12.

Diegelmann, R. F., Evans, M. C.: Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front. biosci.*, 2004, 9 (1), 283 – 289.

Duscher, D., Maan, Z. N., Whittam, A. J., Sorkin, M., Hu, M. S., Walmsley, G. G., Baker, H., Fischer, L. H., Januszyk, M., Wong, V. W.: Fibroblast-specific deletion of hypoxia inducible factor-1

critically impairs murine cutaneous neovascularization and wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 2015, 136 (5), 1004.

Eelen, G., De Zeeuw, P., Simons, M., Carmeliet, P.: Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circulation research*, 2015, 116 (7), 1231 – 1244.

Ennis, W., Meneses, P.: Wound healing at the local level: the stunned wound. *Ostomy/Wound Management*, 2000, 46 (Suppl. 1A), 39S – 48S, quiz 49S.

Epelman, S., Lavine, K. J., Randolph, G. J.: Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*, 2014, 41 (1), 21 – 35.

Falanga, V.: Wound healing and chronic wounds. *J. Cutan. Med. Surg.*, 1998, 3 (Suppl. 1), 1S – 5S.

Flanagan, M.: The physiology of wound healing. *Journal of wound care*, 2000, 9 (6), 299 – 300.

Gaengel, K., Genové, G., Armulik, A., Betsholtz, C.: Endothelial-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2009, 29 (5), 630 – 638.

Gantwerker, E. A., Hom, D. B.: Skin: histology and physiology of wound healing. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.*, 2011, 19 (3), 441 – 453.

Ganz, T.: Macrophage function. *New Horiz.*, 1993, 1 (1), 23 – 27.

George Broughton, I., Janis, J. E., Attinger, C. E.: The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 2006a, 117 (Suppl. 7), 12S – 34S.

George Broughton, I., Janis, J. E., Attinger, C. E.: Wound healing: an overview. *Plastic and reconstructive surgery*, 2006b, 117 (Suppl. 7), 1e-S – 32e-S.

Gr, S.: Cellular and biochemical dynamics of wound repair, wound environment in collagen regeneration. *Clin. Podiatr. Med. Surg.*, 1991, 8, 723 – 756.

Grazul-Bilska, A. T., Johnson, M. L., Bilski, J. J., Redmer, D. A., Reynolds, L. P., Abdullah, A., Abdullah, K. M.: Wound healing: the role of growth fac-

tors. *Drugs Today (Barc.)*, 2003, 39 (10), 787 – 800.

Greaves, N. S., Ashcroft, K. J., Baguneid, M., Bayat, A.: Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *Journal of dermatological science*, 2013, 72 (3), 206 – 217.

Guo, S., Dipietro, L. A.: Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.*, 2010, 89 (3), 219 – 229.

Hart, J.: Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. *Journal of wound care*, 2002, 11 (6), 205 – 209.

Hinz, B.: The role of myofibroblasts in wound healing. *Current research in translational medicine*, 2016, 64 (4), 171 – 177.

Hirata, H., Samsonov, M., Sokabe, M.: Actomyosin contractility provokes contact inhibition in E-cadherin-ligated keratinocytes. *Sci. Rep.*, 2017, 7, 46 326.

Hotary, K. B., Yana, I., Sabeh, F., Li, X. Y., Holmbeck, K., Birkedal-Hansen, H., Allen, E. D., Hiraoka, N., Weiss, S. J.: Matrix metalloproteinases (MMPs) regulate fibrin-invasive activity via MT1-MMP-dependent and -independent processes. *J. Exp. Med.*, 2002, 195 (3), 295 – 308.

Hunt, T. K.: The physiology of wound healing. *Annals of Emergency Medicine*, 1988, 17 (12), 1265 – 1273.

Hunt, T. K., Hopf, H., Hussain, Z.: Physiology of wound healing. *Advances in skin & wound care*, 2000, 13, 6.

Jakovija, A., Chtanova, T.: Skin immunity in wound healing and cancer. *Front. Immunol.*, 2023, 14, 1 060 258.

Jespersen, J.: Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Experimental and clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients. *Danish Medical Bulletin*, 1988, 35 (1), 1 – 33.

Landén, N. X., Li, D., Ståhle, M.: Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2016, 73, 3861 – 3885.

Lawrence, W. T.: Physiology of the acute wound. *Clinics in plastic surgery*, 1998, 25 (3), 321 – 340.

Li, J., Zhang, Y. P., Kirsner, R. S.: Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microscopy research and technique*, 2003, 60 (1), 107 – 114.

Mirastschijski, U., Schnabel, R., Claes, J., Schneider, W., Ågren, M. S., Haaksma, C., Tomasek, J. J.: Matrix metalloproteinase inhibition delays wound healing and blocks the latent transforming growth factor- β 1-promoted myofibroblast formation and function. *Wound repair and regeneration*, 2010, 18 (2), 223 – 234.

Murdoch, C., Muthana, M., Lewis, C. E.: Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *The Journal of Immunology*, 2005, 175 (10), 6257 – 6263.

Neve, A., Cantatore, F. P., Maruotti, N., Corrado, A., Ribatti, D.: Extracellular matrix modulates angiogenesis in physiological and pathological conditions. *BioMed. research international*, 2014, 2014. Novak, M. L., Koh, T. J.: Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair. *The American journal of pathology*, 2013, 183 (5), 1352 – 1363.

Pierce, G. F., Vande Berg, J., Rudolph, R., Tarpley, J., Mustoe, T. A.: Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *Am. J. Pathol.*, 1991, 138 (3), 629 – 646.

Pool, J.: Normal hemostatic mechanisms: a review. *The American journal of medical technology*, 1977, 43 (8), 776 – 780.

Potente, M., Gerhardt, H., Carmeliet, P.: Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*, 2011, 146 (6), 873 – 887.

Ramasastri, S. S.: Acute wounds. *Clinics in plastic surgery*, 2005, 32 (2), 195 – 208.

Ramirez, H., Patel, S. B., Pastar, I.: The Role of TGF β Signaling in wound epithelialization. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 2014, 3 (7), 482 – 491.

Razyieva, K., Kim, Y., Zharkinbekov, Z.,

- Kassymbek, K., Jimi, S., Saparov, A.: Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules*, 2021, 11 (5).
- Reinke, J. M., Sorg, H.: Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.*, 2012, 49 (1), 35 – 43.
- Rezaie, F., Momeni-Moghaddam, M., Naderi-Meshkin, H.: Regeneration and repair of skin wounds: various strategies for treatment. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2019, 18 (3), 247 – 261.
- Rezvani, H. R., Ali, N., Serrano-Sanchez, M., Dubus, P., Varon, C., Ged, C., Pain, C., Cario-André, M., Seneschal, J., Taïeb, A.: Loss of epidermal hypoxia-inducible factor-1 α accelerates epidermal aging and affects re-epithelialization in human and mouse. *Journal of cell science*, 2011, 124 (24), 4172 – 4183.
- Richardson, M.: Acute wounds: an overview of the physiological healing process. *Nursing times*, 2004, 100 (4), 50 – 53.
- Robson, M. S., Franz, D.: Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current Problems in Surgery*, 2001, 38 (2).
- Samuels, P., Tan, A. K.: Fetal scarless wound healing. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 1999, 28 (5), 296.
- Senger, D. R., Davis, G. E.: Angiogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2011, 3 (8), a005090.
- Shpichka, A., Butnaru, D., Bezrukov, E. A., Sukhanov, R. B., Atala, A., Burdukovskii, V., Zhang, Y., Timashev, P.: Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res. Ther.*, 2019, 10 (1), 94.
- Sieggreen, M. Y.: Healing of physical wounds. *Nursing Clinics of North America*, 1987, 22 (2), 439 – 447.
- Skover, G. R.: Cellular and biochemical dynamics of wound repair. Wound environment in collagen regeneration. *Clin. Podiatr. Med. Surg.*, 1991, 8 (4), 723 – 756.
- Skuli, N., Majmundar, A. J., Krock, B. L., Mesquita, R. C., Mathew, L. K., Quinn, Z. L., Runge, A., Liu, L., Kim, M. N., Liang, J.: Endothelial HIF-2 α regulates murine pathological angiogenesis and revascularization processes. *The Journal of clinical investigation*, 2012, 122 (4), 1427 – 1443.
- Stanton, R. A., Billmire, D. A.: Skin resurfacing for the burned patient. *Clin. Plast. Surg.*, 2002, 29 (1), 29 – 51.
- Steed, D. L.: The role of growth factors in wound healing. *Surg. Clin. North Am.*, 1997, 77 (3), 575 – 586.
- Strecker-Mcgraw, M. K., Jones, T. R., Baer, D. G.: Soft tissue wounds and principles of healing. *Emergency medicine clinics of North America*, 2007, 25 (1), 1 – 22.
- Takeo, M., Lee, W., Ito, M.: Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2015, 5 (1), a023267.
- Thulabandu, V., Chen, D., Atit, R. P.: Dermal fibroblast in cutaneous development and healing. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 2018, 7 (2), e307.
- Tonnesen, M. G., Feng, X., Clark, R. A. Angiogenesis in wound healing. *Journal of investigative dermatology symposium proceedings*, Elsevier, 2000, 40 – 46.
- Toy, L.: Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *Journal of wound care*, 2005, 14 (1), 20 – 22.
- Verrecchia, F., Mauviel, A.: Transforming growth factor- β signaling through the Smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation. *Journal of investigative dermatology*, 2002, 118 (2), 211 – 215.
- Werner, S., Grose, R.: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*, 2003, 83 (3), 835 – 870.
- Willenborg, S., Eming, S. A.: Macrophages—sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2014, 12 (3), 214 – 221.
- Willenborg, S., Lucas, T., Van Loo, G., Knipper, J. A., Krieg, T., Haase, I., Brachvogel, B., Hammerschmidt, M., Nagy, A., Ferrara, N.: CCR2 recruits an inflammatory macrophage subpopulation critical

for angiogenesis in tissue repair. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2012, 120 (3), 613 – 625.

Witte, M. B., Barbul, A.: General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 1997, 77 (3), 509 – 528.

Wong, B. W., Marsch, E., Treps, L., Baes, M., Carmeliet, P.: Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. *The EMBO journal*, 2017, 36 (15), 2187 – 2203.

Woodley, D. T., Wysong, A., Declerck, B., Chen, M., Li, W.: Keratinocyte migration and a hypothetical new role for extracellular heat shock protein 90 alpha in orchestrating skin wound healing. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 2015, 4 (4), 203 – 212.

Wynn, T. A., Barron, L.: *Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. Seminars in liver disease*. Thieme Medical Publishers, 2010. 245 – 257.

Wynn, T. A., Vannella, K. M.: Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, 2016, 44 (3), 450 – 462.

Yates, C. C., Hebda, P., Wells, A.: Skin wound healing and scarring: fetal wounds and regenerative restitution. *Birth Defects Res. C. Embryo Today*, 2012, 96 (4), 325 – 333.

Young, A., Mcnaught, C.-E.: The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 2011, 29 (10), 475 – 479.

Zajíček, R., Gál, P.: *Jizva nejen v popáleninové medicíně* [Scar not only in Burn Medicine]. Praha: Mladá fronta, 2018. 200 s.



THE USE OF SINGLE-PILL COMBINATION THERAPY IN ARTERIAL HYPERTENSION: CASE STUDIES

Faixová, Zita¹; Bábelová, Barbora³; Faixová, Dominika²; Szabóová Renáta¹

¹Department of Biology and Physiology

University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice, Komenského 73, 041 81 Košice

²Department of Pharmaceutical Technology, Pharmacognosy and Botany

University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice, Komenského 73, 041 81 Košice

³Lekáreň Dr. Max 125, OC Spektrum, P. Hostinského 4869/7, 979 01 Rimavská Sobota

The Slovak Republic

zita.faixova@uvlf.sk

ABSTRACT

The prevalence of arterial hypertension (AH) affecting the adult population in Europe is around 30 to 40 %. The primary goal in the treatment of AH is the permanent reduction of the overall risk of cardiovascular morbidity and mortality. Initial monotherapy is recommended for very-high-risk patients with a high-normal blood pressure, as well as, (for cautionary reasons) for very old and frail patients. It may also be considered in low-risk patients with stage 1 hypertension whose systolic blood pressure (BP) is more modestly elevated. In most patients, treatment should be initiated with a single-pill combination (SPC) of two drugs to improve the speed, efficiency and predictability of BP control. The aim of the study was to evaluate the treatment of AH with fixed combinations of antihypertensive drugs in three patients with as-

sociated comorbidities. The blood pressure target values in these patients were reached only after the use of fixed combinations of antihypertensive drugs in the treatment. The results of the study showed that a combination of two drugs in one pill – an angiotensin II receptor blocker/thiazide diuretic or an angiotensin-converting-enzyme inhibitor/a beta blocker– or three drugs in one pill – an angiotensin-converting enzyme inhibitor/a thiazide-like diuretic/a calcium channel blocker is advantageous and provides effective control of AH. Combined treatment allows the use of lower doses of antihypertensive drugs, improves patient adherence to treatment, and reduces adverse drug effects; as a result blood pressure target values are reached faster.

Key words: arterial hypertension; single-pill combination; therapy

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) is defined as a repeated increase in systolic blood pressure above 140 mmHg and diastolic blood pressure above 90 mmHg measured during at least two separate visits to a doctor.

According to the World Health Organization (WHO), AH is the primary risk factor for the leading cause of mortality worldwide. The prevalence of AH affecting the adult population in Europe is around 30 to 40 %. Men are affected by high blood pressure up to 1.2 times more often than women (Widimský, 2019). The prevalence of AH increases with age. More than 240,000 patients with AH are currently being treated in Slovakia. According to data from the National Centre for Health Information (NCHI), the number of patients with AH in Slovakia shows a significantly increasing trend. This is the most common group of diagnoses monitored in cardiology clinics.

In clinical practice, AH has been classified into four stages according to the severity of the disease and the presence of organ changes. This classification, as well as the presence of other associated diseases and organ changes, is important for choosing a treatment strategy and management (Arshad and Syed, 2023).

Arterial hypertension is a heterogeneous disease with a multifactorial aetiology. Aetiological classification distinguishes primary (essential) hypertension, which accounts for 90 % to 95 % of patients with hypertension. The cause of primary hypertension is a combination of genetic factors, diet, age, and lifestyle. Secondary hypertension can arise from renal, endocrine, and vascular diseases, or drugs, toxins (Winters, 2023).

Recognising the difference between primary and secondary AH is key to identify the appropriate treatment, which can lead to normalisation of blood pressure after removing the causes.

When determining strategies for the treatment of hypertension as well as other preventive measures, whether pharmacological or non-pharmacological, the assessment of total cardiovascular risk (TCVR) is important. The TCVR reflects the probability of de-

veloping cardiovascular disease within a specific time frame. AH is often associated with other cardiovascular risk factors. Cardiovascular risks can be divided into uncontrollable ones, which mainly include age, gender (men > women), family history, and controllable factors, such as smoking, total cholesterol, overweight or obesity, *diabetes mellitus*, and a sedentary lifestyle. Factors that worsen the prognosis of AH are also associated cardiovascular diseases, such as coronary heart disease, atherosclerotic plaques, heart failure or atrial fibrillation (Majerčák and Karachevstev, 2017). Cardiovascular risk has been divided into 4 categories: 1. low, 2. medium, 3. high, and 4. very high. European guidelines use the SCORE system to determine total cardiovascular risk.

The SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) estimates the 10-year cardiovascular disease mortality risk based on gender, smoking, systolic blood pressure, non-HDL cholesterol and age as exposure time to risk (Blahút, 2018; Csenteri et al., 2022).

For the treatment of hypertension, two strategies are important: lifestyle modification and pharmacotherapy.

Lifestyle change includes reduced salt intake in the diet, reduced alcohol intake, increased vegetable and fruit intake, weight reduction, regular physical activity. Some patients prefer to take therapeutics in combination with lifestyle change to improve therapy (Mancia et al., 2013; Piepoli et al., 2016).

For the pharmacotherapy of hypertension, 5 groups of drugs are recommended: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin receptor blockers (ARBs), beta blockers (BBs), calcium channel blockers (CCBs) and diuretics (thiazides/thiazide-like diuretics such as chlorthalidone and indapamide). ESH Guidelines 2023 suggest new drug classes, such as sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2is) and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists (nonsteroidal MRAs), which have become available and exhibit BP-lowering effects. These effects may be less pronounced than those of classical antihypertensive drugs, but there is now strong evi-

dence from randomized controlled trial that they decrease cardiovascular (CV) and kidney events in patients with type 2 diabetes (T2DM) and – in the case of SGLT2i – also in patients without diabetes (Pitt et al., 2021).

ESH Guidelines 2023 stated the following few simple and pragmatic recommendations for the initiation of treatment of hypertension: 1. In most patients, treatment should be initiated with a single-pill combination (SPC) of two drugs to improve the speed, efficiency and predictability of BP control; 2. Although several two-drug combinations can be used, the preferred two-drug combinations should be a renin-angiotensin system (RAS) blocker with a CCB or a thiazide/thiazide-like diuretic; 3. A BB can be used at any step of combination with any drug from the other major drug classes as guideline-directed medical therapy or in several other conditions; 4. Initial monotherapy is recommended for very-high-risk patients with a high-normal BP, as well as (for cautionary reasons) for very old and frail patients. It may also be considered in low-risk patients with stage 1 hypertension whose systolic BP is more modestly elevated (< 150 mmHg); 5. A SPC comprising a RAS blocker CCB thiazide/thiazide-like diuretic, should be used if two-drug combinations do not achieve BP control (at maximum tolerated doses) and a BB is not indicated; 6. Regardless of initial treatment choice, ultimately most patients should be on combination treatment, using SPC whenever possible (Mancia et al., 2023).

The aim of the study was to evaluate the treatment of arterial hypertension with fixed combinations of antihypertensive drugs in three patients with regard to associated comorbidities.

DESCRIPTION OF CASES

We present three case reports that were evaluated according to the medical records of the given patients being treated in the cardiology clinic. These are patients aged 52, 63 and 71, respectively with diagnosed arterial hypertension, who, despite the use of antihy-

pertensive drugs, did not reach the blood pressure targets. On the basis of the provided drug anamnesis with regard to other comorbidities present in the patients, we analysed pharmacological therapy and its changes by introducing fixed combinations of antihypertensive drugs into the treatment.

Case report number 1

Male, age 52 years

Family History: arterial hypertension in the mother

Personal History: appendectomy and polytopic verte-brogenic algic syndrome. The patient's higher blood pressure values were first measured six months ago. Average blood pressure values were 150/100 mmHg. Non-pharmacological therapy: Dietary measures did not lead to normalisation of blood pressure.

Pharmacotherapy: Prescribed amlodipine in a dose of 5 mg daily in the morning (Amlopin S 5 mg).

After three months of treatment, the blood pressure measured in the doctor's office was 145/95 mmHg and the pulse rate 72/min. The doctor increased the dose of amlodipine to 10 mg per day. After increasing the dose of amlodipine, the patient complained of swelling of the lower limbs, so hydrochlorothiazide was added to the treatment at a dose of 12.5 mg in the morning (hydrochlorothiazide 25 mg ½ tablet).

When checking the patient after a month in the cardiology clinic, the blood pressure was measured at 140/90 mmHg on both upper limbs. Swelling of the lower limbs still persists, the patient is slightly short of breath during exertion. A blood sample was taken from the vein for subsequent laboratory examination. The results of the examination of blood parameters are shown in Table 1.

The patient's blood pressure continues to be poorly controlled. After evaluating the overall condition of the patient, there is a change in pharmacotherapy. Due to the higher values of LDL cholesterol and the dyslipidaemia, the patient was prescribed atorvastatin in a dose of 40 mg daily in the evening (Sortis 80 mg ½ tablet). To reduce blood pressure values, the combined preparation Prestance 10 mg/10 mg, one

Tab. 1: Results of laboratory examination of Patient 1

Parameter	Measured value	Optimal range
Total cholesterol (mmol.L ⁻¹)	6.51	3.0 – 5.0
HDL cholesterol (mmol.L ⁻¹)	0.86	1.0 – 2.1
LDL cholesterol (mmol.L ⁻¹)	3.33	1.2 – 3.0
Triacylglycerols (mmol.L ⁻¹)	2.54	0.6 – 1.7

Tab. 2: Results of laboratory examinations of Patient 2

Parameter	Measured value	Optimal range
Total cholesterol (mmol.L ⁻¹)	4.96	3.0 – 5.0
HDL cholesterol (mmol.L ⁻¹)	1.55	1.0 – 2.1
LDL cholesterol (mmol.L ⁻¹)	3.05	1.2 – 3.0
Triacylglycerols (mmol.L ⁻¹)	1.05	0.6 – 1.7

tablet in the morning, was prescribed. The use of hydrochlorothiazide in a dose of 12.5 mg in the morning remains unchanged.

Case report number 2

Woman, 71 years old

Family history: ischaemic heart disease in both mother and father and AH in the father

Personal history: stage 3 arterial hypertension, moderate cardiovascular risk, anaemia, hypercholesterolaemia and hyperuricaemia on diet. The blood pressure measured in the cardiology clinic during a routine check-up was 185/100 mmHg and the pulse rate reached 94/min. The patient complains of high blood pressure values during the day, headaches and dizziness. During the 24-hour blood pressure monitoring, the average value of the measured blood pressure was 160/105 mmHg. Blood pressure values in the day phase reached an average of 180/95 mmHg and in the night phase 145/88 mmHg.

Pharmacotherapy: The patient takes combined preparation Telmark Plus 80/12.5 mg in a dose of one tablet in the morning and the drug Amlopin S 5 mg in a dose of one pill in the morning and one pill in the evening.

As part of the examination, the patient had a blood

sample taken for the laboratory examination of lipids. The results of selected blood parameters are shown in Table 2.

Based on assessment of the patient's condition, the pharmacological treatment has changed. A triple combination of antihypertensives in the drug Triplixam 10/2.5/5 mg 1 tablet in the morning and the drug Concor COR 2.5 mg one x ½ tablet in the morning.

The laboratory results indicated a slightly elevated level of LDL cholesterol. Consequently, the patient was advised to follow a low-cholesterol diet with restricted carbohydrate intake.

At the following-up visit to the cardiology clinic after two months of taking Triplixam, the patient's health had significantly improved. Headaches and dizziness subsided. Blood pressure measured in the clinic was 130/80 mmHg. 24 hours later the average values were 138/87 mmHg. These measurements indicated that the fixed triple combination effectively controlled blood pressure over 24 hours, with excellent tolerance and improved patient compliance.

Case report number 3

Woman, 63 years old

Family History: Both parents had arterial hypertension, and the father had a myocardial infarction.

Tab. 3: Results of laboratory examinations of Patient 3

Parameter	Measured value	Optimal range
Total cholesterol (mmol.L ⁻¹)	5.8	3.0 – 5.0
HDL cholesterol (mmol.L ⁻¹)	1.2	1.0 – 2.1
LDL cholesterol (mmol.L ⁻¹)	3.9	1.2 – 3.0
Triacylglycerols (mmol.L ⁻¹)	2.6	0.6 – 1.7

Personal History: Four years of treatment at a cardiology clinic for stage 2 arterial hypertension with high cardiovascular risk according to the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC), ischaemic heart disease, type II *diabetes mellitus* (T2DM), and combined dyslipidaemia, *obesity exogenes* and the eye change *angiopathia retinae hypertonica* as associated comorbidity of arterial hypertension.

Pharmacotherapy: Antihypertensive therapy with Gopten 2 mg. The patient also takes Siofor 500 mg for the treatment of T2DM.

During the cardiology examination, the patient had elevated blood pressure readings of 160/90 mmHg and a pulse rate of 92/min. The patient reported headaches and sleep disturbances. As part of the examination, blood was taken from a vein for subsequent laboratory examination (see Tab. 3).

Diagnostic conclusion of the examination: poorly controlled AH and increased heart rate. Unstable blood pressure values, headache and sleep disturbance with increased blood pressure at night were the reason for adjusting the patient's pharmacological treatment.

Pharmacotherapy: Indication of combined medication Prestilol 5 mg/5 mg in a dose of ½ tablet in the morning and ½ tablet in the evening. Due to the increased level of total cholesterol and triacylglycerols, atorvastatin in a dose of 10 mg, one tablet after a meal, was added to the patient's treatment.

DISCUSSION

In the first case report of a patient with a short history of AH, the required blood pressure values were not reached during monotherapy with the amlodipine at a dose of 5 mg per day. Amlodipine is a drug from the group of calcium channel blockers – dihydropyridines. The antihypertensive effect of amlodipine is due to peripheral vasodilation and subsequent reduction in systemic vascular resistance. Increasing the dose of amlodipine to 10 mg per day resulted in the manifestation of adverse effects – oedemas, which appear mainly on the lower limbs. From a pathophysiological point of view, the optimal solution for reducing blood pressure values and removing the swelling condition is the addition of an ACE inhibitor, which acts not only as an arteriodilator, but also as a venodilator. This feature is missing from calcium channel blockers, so there is a tendency to swelling of the lower limbs, especially when using higher doses. The patient was prescribed the combination of drugs perindopril/amlodipine, in doses of 10 mg per day in the preparation Prestance 10 mg/10 mg. Perindopril belongs to ACE inhibitors and amlodipine is a calcium channel blocker. Together, they cause the blood vessels to dilate and relax so that blood can flow through them more easily, allowing the heart to maintain good blood flow. This combination of drugs from the drug classes of ACE inhibitors and CCBs is among the most preferred fixed combinations of anti-hypertensive drugs.

After only one month of using Prestance, the patient noticed a significant improvement in his health. The patient's blood pressure during home measurements is in the range of 110 – 125/75 – 80 mmHg. The patient no longer required hydrochlorothiazide; the swelling has disappeared. Hydrochlorothiazide is a thiazide diuretic. Subjective complaints subsided, physical load tolerance improved, blood pressure targets were reached, and no ADEs were noted, on the contrary, swelling was eliminated. It is apparent that the use of a fixed combination of two antihypertensive drugs in one tablet achieved better and adequate blood pressure control.

The advantages of combination treatment include a stronger and faster antihypertensive effect, improved disease prognosis, and better patient adherence to treatment (Widimský, 2019; Simić and Takáč, 2022). Initial monotherapy is recommended for very-high-risk patients with a high-normal BP, as well as (for cautionary reasons) for very old and frail patients. It may also be considered in low-risk patients with stage 1 hypertension whose systolic BP is more modestly elevated (< 150 mmHg) (Mancia et al., 2023). The advantage of starting monotherapy is the simple application of one drug, which makes it possible to unambiguously assign the effectiveness and adverse effects to the given drug. The disadvantage is the fact that with insufficiently effective monotherapy, it may be more difficult to find an alternative monotherapy, and this may reduce adherence to treatment (Vítovec et al., 2020).

Although monotherapy can successfully lower blood pressure in a percentage of hypertensive patients, most hypertensive patients require a combination of at least two drugs to achieve blood pressure control.

The beneficial effect of the combination of the ACE inhibitor perindopril and CCB amlodipine is well established. As demonstrated in the international randomized controlled phase 4 study ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressure Lowering Arm), patients treated with a therapy regimen based on amlodipine and perindopril

achieved better outcomes as compared with a beta blocker/diuretic therapy (Dahlof et al., 2005). More recently, a randomized, controlled phase 2 study showed that the fixed-dose combination of 2.5 mg amlodipine and 3.5 mg perindopril (Viacoram®) was superior to monotherapy with either 5 mg amlodipine or 5 mg perindopril in terms of blood pressure-lowering efficacy and onset (Laurent et al., 2015).

In non-interventional, multicenter study (1814 patients), perindopril/amlodipine (3.5/2.5 or 7.0/5.0 mg) was associated with decreased mean office blood pressure, resulting in a hypertension control rate of 69.1 %. Furthermore, the proportion of patients with severe hypertension European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) grade 2 or 3 decreased from 64.4 to 3.9 %, and patients with pre-existing isolated systolic hypertension (n = 284) converted to normal BP in 67.7 % of cases. Nearly half of the patients (47.2 %) were perfectly adherent during the study. ADEs were documented for 4.9 % of patients, mostly drug ineffectiveness (1.1 %), cough (0.9 %), and dizziness (0.4 %). Outcome of the ADEs was not recovered for 0.2 % patients, and fatal for one event in 1 patient with a hypertensive crisis. Premature termination of treatment with perindopril/amlodipine was documented in 6.6 % of patients. The most common reasons for premature termination were ADEs in 33.3 % of patients with premature termination and lack of compliance in 26.7 % of patients (Fleig et al., 2018).

Meta-analyses of 11 clinical trials (90,208 subjects) have shown that amlodipine as monotherapy was associated with a significant 24 % increase in heart failure, but a significant decrease in mortality, cardiovascular death, stroke, coronary heart disease, and first major cardiovascular adverse event. In five clinical trials (52,565 subjects), perindopril was associated with a significant reduction in all six cardiovascular endpoints. Short-term trials have demonstrated that the combination of perindopril and amlodipine is safe and effective, with statistically greater reduction of blood pressure than either agent alone and a potential synergistic effect on pedal oedema (Elliot,

2015). Recent data suggest that ACE inhibitors are more effective than other renin-angiotensin system blockers for reducing the severity and incidence of amlodipine-associated peripheral oedema.

Shirley and McCormack (2015) reported that perindopril/amlodipine single-pill combination was more effective than individual components (PATH), and perindopril/amlodipine strategy was associated with greater blood pressure reduction than a valsartan/amlodipine strategy in patients with mild to moderate hypertension.

In hypertensive patients with three or more other cardiovascular risk factors, amlodipine $\pm$ perindopril was associated with reduced incidence of major cardiovascular events, all-cause mortality, and new-onset diabetes, compared with atenolol $\pm$ bendroflumethiazide (ASCOT-BPLA) (Dahlof et al., 2005).

The second case report describes pharmacotherapy in a patient diagnosed with grade 3 arterial hypertension and moderate cardiovascular risk. Despite the administered double combination of the drugs telmisartan and hydrochlorothiazide, desirable blood pressure values were not achieved.

Telmark Plus is the single-pill combination of telmisartan/hydrochlorothiazide. Telmisartan, an angiotensin II receptor blocker, provides large blood pressure reductions and also prevents cardiovascular events in patients at high risk. The thiazide diuretic, hydrochlorothiazide, has a complementary mode of action, and combination with telmisartan is an established and rational treatment option for patients uncontrolled on monotherapy (Ruilopec and Schumacher, 2012).

The patient reported high blood pressure values during the day, severe headaches and dizziness. Treatment with the double combination was ineffective, and consequently, the patient was prescribed a fixed triple combination of antihypertensive drugs. Perindopril (an angiotensin-converting enzyme inhibitor), indapamide (a thiazide-like diuretic) and amlodipine (a calcium channel blocker) are well established antihypertensive agents, which have been available for a long time as monotherapies and dual single pill com-

bination and have complementary mechanisms of action.

Approximately one-quarter of patients with hypertension require three antihypertensive agents to achieve BP control.

Numerous studies have demonstrated the effectiveness of this combination in a large population of hypertensive patients at high cardiovascular risk who had not reached blood pressure targets on previous treatment. These studies confirmed the metabolic neutrality of this fixed combination and even the improvement of total cholesterol and LDL cholesterol (Widimský, 2019).

Once-daily perindopril/indapamide/amlodipine provided effective blood pressure control, with good tolerability, in patients with uncontrolled AH in clinical trials and large observational prospective studies. The therapeutic effect of perindopril/indapamide/amlodipine was associated with improved health-related quality of life, and adherence to treatment (Abraham and Dezsí, 2017; Logunova et al., 2021).

The blood pressure-lowering effect of the SPC significantly improved depression, with a slight improvement in anxiety levels, as assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (Larina et al., 2019). In clinical studies, compliance with perindopril/indapamide/amlodipine treatment was high (87 – 98.5 % of patients) and was significantly higher than that seen with the free combination of perindopril, indapamide, and amlodipine (94 % vs 85 %, 87 % vs 61 % (Koval et al., 2019). The use of triple-component SPC was associated with high adherence to treatment in the clinical practice setting (Syed, 2022). Perindopril/indapamide/amlodipine was generally well tolerated in patients with hypertension, with no unexpected safety concerns.

The nature and types of ADEs with the combination were generally similar to those with the individual components. Perindopril/indapamide/amlodipine was associated with low incidences of peripheral oedema and cough (expected with amlodipine and perindopril, respectively) with no evidence of a dose effect for cough.

In PETRA, the largest observational study ($n = 11,209$); the overall incidence of ADEs was approximately 0.5 %. Three of these were serious ADEs, none of which were treatment-related. ADEs presumed to be related to study treatment by treating physicians occurred in 51 patients: the most common of these were leg oedema (0.07 % of patients), unproductive cough (0.04 %), tachycardia (0.03 %), dizziness (0.03 %) and hypotension (0.02 %) (Abraham and Dezsi, 2017).

ADEs leading to discontinuation of perindopril/indapamide/amlodipine included oedema, cough, asthenia, and dizziness, erectile dysfunction, and hypertension. Reduced creatinine clearance and increased serum potassium levels have been reported with perindopril/indapamide/amlodipine (Syed, 2022).

The advantage of starting combined treatment is the increased speed and probability of reaching the set target blood pressure values in patients, which leads to better patient adherence. Indeed, studies have confirmed that there are fewer discontinuations in patients treated with combination therapy compared to those receiving monotherapy only. Another advantage is that there is a physiological and pharmacological synergistic interaction between different groups of drugs, which not only leads to a greater decrease in blood pressure but also reduces the occurrence of adverse effects, providing a greater therapeutic benefit than using a single drug (Van Nguyen, 2019).

Perindopril/indapamide/amlodipine is generally well tolerated in patients with hypertension, with tolerability and safety profiles consistent with those expected from the individual components. Cough, a well-known class effect of ACE inhibitors, is less frequent with perindopril than with other drugs in this class, and it can be mitigated by the addition of a CCB, such as amlodipine. Perindopril reduces amlodipine-induced oedema and it can correct kaliuresis induced by diuretics, such as indapamide. Consistent with these counterbalancing actions, perindopril/indapamide/amlodipine is associated with a low incidence of cough and oedema, and these ADEs are easily manageable (Syed, 2022).

The last, third case report, concerns a patient diagnosed with arterial hypertension 2 stage, ischemic heart disease and T2DM. Due to insufficient control of blood pressure and failure to reach target blood pressure the patient's pharmacological therapy was changed. The ACE inhibitor trandolapril, which has been used for a long time, was replaced by a fixed double combination bisoprolol and perindopril in Prestilol 5 mg/5 mg.

Prestilol is indicated as replacement therapy for the treatment of hypertension and ischemic disease in adult patients. This fixed double combination of an ACE inhibitor and a beta blocker reduces elevated BP and heart rate to target values. This medicine contains two active substances, bisoprolol fumarate and perindopril arginine. Bisoprolol fumarate is a beta blocker that slows the heart rate and makes the heart more efficient at pumping blood throughout the body. Perindopril arginine is an angiotensin converting enzyme inhibitor. It can provide better cardiovascular protection for patients with ischemic heart disease and reduce CV events and mortality by up to 24 %. The fixed combination of bisoprolol and perindopril arginine is on the market in four strengths, of which two are drinkable, providing six different dosing options for the fixed combination (Widimský, 2019).

The observational retrospective analysis compared the drug utilization, hospitalizations and direct healthcare costs related to the use of single-pill combination (SPC) or free-equivalent combination (FEC) of perindopril and bisoprolol in a large Italian population. The proportion of adherent patients was higher for those on SPC (45.5 %) than those on FEC (38.6 %). The perindopril/bisoprolol combination was discontinued by 35.8 % of patients in the SPC cohort and 41.7 % in the FEC cohort. The SPC cohort had fewer cardiovascular (CV) hospitalizations (5.3 %) than the free-combination cohort (7.4 %). Mean annual total healthcare costs were lower in the SPC (1,999 Euros) than in the FEC (2,359 Euros) cohort (Masi et al., 2024).

Meta-analyses of clinical trials suggest that some beta blockers may cause certain undesirable meta-

bolic effects, especially in patients with metabolic syndrome, impaired glucose tolerance and diabetics. For this reason, monotherapy with beta blockers for the treatment of AH in diabetics is usually not recommended. However, the combination of beta blockers with other antihypertensive drugs will often benefit, including diabetics. Denying a diabetic with ischaemic heart disease a beta blocker means doubling his risk of death (Vítovec et al., 2020).

During the next examination of the patient, there was an overall improvement in the condition, the headaches subsided and sleep was improved. The measured blood pressure was 122/84 mmHg and the measured heart rate was 68/min. The patient is cardiopulmonary compensated, she tolerates treatment with a fixed combination well. The overall assessment of the patient's condition allows us to conclude that the fixed combination of bisoprolol and perindopril arginine is a suitable solution for achieving blood pressure target values, heart rate stability and good compliance with pharmacological treatment.

High blood pressure is often a concomitant phenomenon in patients with *diabetes mellitus*, and effective pressure regulation significantly reduces the risk of complications associated with blood vessels. It is important that patients with *diabetes mellitus* achieve blood pressure targets of less than 130/80 mm Hg.

In addition, non-pharmacological measures are also recommended for patients with *diabetes mellitus*, e. g. reduce sodium intake, reduce body weight, increase fruit and vegetable consumption and, according to possibilities and interests, increase physical activity. These non-pharmacological strategies can also positively affect glycemia and lipid levels. Effective regulation of diabetes is equally crucial for the success of antihypertensive therapy (Vítovec et al., 2020).

CONCLUSION

A persistent increase in blood pressure, AH, is a multifactorial condition affecting about a third of the adult population. An initially asymptomatic condition eventually leads to heart disease, sudden strokes or

chronic kidney disease. The sooner this disease is diagnosed and treated appropriately, the sooner complications can be prevented.

Effective pharmacotherapy for AH is one of the priority goals of modern medicine. The goal of treatment is primarily to reduce morbidity and mortality, not just to lower blood pressure. Routine treatment for all patients includes lifestyle modifications. In many cases, lifestyle modifications may be sufficient to delay the need for medical treatment and may also enhance the effectiveness of pharmacological treatment. Five main classes of antihypertensive drugs are recommended for standard treatment. New drug classes have become available and exhibit BP-lowering effects. Combination therapy is increasingly used as part of pharmacological treatment, even from the very beginning of therapy.

In this study, case studies of patients diagnosed with AH and other associated comorbidities were evaluated. The blood pressure target values in these patients were reached only after the use of fixed combinations of antihypertensive drugs in the treatment. A combination of two or three drugs in one pill is advantageous and provides effective control of hypertension. Combined treatment allows the use of lower doses of antihypertensive drugs, improves patient adherence to treatment, and thus helps reach blood pressure target values faster.

Despite the availability of effective treatment, only a small proportion of patients with AH have their blood pressure controlled at target values. From the point of view of pharmacotherapy, treatment failure often occurs due to incorrect selection of drugs, inappropriate combinations, and especially insufficient patient compliance with long-term treatment, as is the case with hypertension.

REFERENCES

Abraham, G., Dezsi, C. A.: The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamine, and amlodipine: the results of the PETRA Study. *Advances in Therapy*, 2017, 34

(7), 1753 – 1763.

Arshad, I. M., Syed, J. F.: Essential hypertension – statpearls – NCBI bookshelf. In National Library of Medicine, 2023. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/>>. Accessed April 10, 2023.

Blahút, P. Obsah – TECHmED [Contents – TECHmED]. *Artériová hypertenzia odprúčania*, 2018. <<https://www.techmed.sk/hypertenzia/download/Hypertenzia-A4.pdf>>. Accessed October 5, 2023.

Csenteri, O., Jancsó, Z., Szöllösi, G. J., Andréka, P., Vajer, P.: Differences of cardiovascular risk assessment in clinical practice using SCORE and SCORE2. *Open Heart*, 2022, 9, e002087. Doi: 10.1136/openheart-2022-002087.

Dahlof, B., Sever, P. S., Poulter, N. R., Wedel, H., Gareth Beevers, D. G., Caulfield, M., Collins, R., Kjeldsen, S. E., Kristinsson, A., McInnes, G. T., Mehlsen, J., Nieminen, M., O'Brien, E., Östergren, J., for the ASCOT investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366 (9489), 895 – 906.

Elliot, W. J.: Rationale for a single-pill combination of perindopril arginine and amlodipine besylate. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2015, 9 (4), 257 – 265.

Fleig, S. V., Weger, B., Haller, H., Limbourg, F. P.: Effectiveness of a fixed-dose, single-pill combination of perindopril and amlodipine in patients with hypertension: a non-interventional study. *Advances in Therapy*, 2018, 35, 353 – 366.

Larina, V., Orlov, D., Litvin, A.: Effectiveness of a fixed combination of three antihypertensive drugs in outpatients with hypertension. *Journal of Hypertension*, 2019, 37 (Suppl. 1), e250.

Laurent, S., Parati, G., Chazava, I., Sirenko, Y., Erglis, A., Laucevicius, A., Farsang, Cs.: Rand-

omized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension. *Journal of Hypertension*, 2015, 33 (3), 653 – 661.

Logunova, N., Khomitskaya, Y., Karpov, Y., Gorbunov, V.: Antihypertensive effectiveness and tolerability of perindopril/indapamide/amlodipine triple single-pill combination in the treatment of patients with arterial hypertension (TRICOLOR). *Journal of Hypertension*, 2021, 39 (Suppl. I), e373.

Majerčák, I., Karachevtsev, A.: Kardiovaskulárne riziko po dovŕšení 40. roku života [Cardiovascular risk after the age of 40]. *In Vitro Kardiológia*, 2017, 3, 146 – 151. <https://www.unilabs.sk/clanky-invitro/kardiovaskularne-riziko-po-dovrseni-40-roku-zivota>. Accessed November 6, 2023.

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M. et al.: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2013, 34, 2159 – 2219.

Mancia, G. et al.: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 2023, 41, 1874-2071.

Masi, S., Kobalava, Z., Veronesi, Ch., Giacomini, E., Degli Esposti, L., Tsioufis, K.: A retrospective observational real-word analysis of the adherence, healthcare resource consumption and costs in patients treated with bisoprolol/perindopril as single-pill or free combination. *Advances in Therapy*, 2024, 41, 182 – 197. Doi: 10.1007/s12325-023-02707-7.

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, Ch., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M.-T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, Ch., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M.-L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., van der Worp, H. B., van Dis, I., Verschuren, W. M. M.,

Binno, S.; ESC Scientific Document Group: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 2016, 37, 2315 – 2381.

Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., Anker, S. D., Bakris, G. L., Rossing, P., et al.: Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385, 2252 – 2263.

Ruilope, L., Schumacher, H.: Telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 25 mg single-pill combination in the treatment of hypertension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2012, 13 (16), 2417 – 2425. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.733698>. Accessed November 7, 2023.

Simić, S., Takáč, P.: Fixné kombinácie liečiv vo farmakoterapii artériovej hypertenzie [Fixed-dose combinations in pharmacotherapy of arterial hypertension]. *Folia Pharmaceutica Cassoviensia*, 2022, 4 (2), 59 – 66.

Shirley, M. McCormack, P. L.: Perindopril/amlopidine (Prestalia®): a review in hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2015, 15 (5), 363 – 370.

Syed, Y. Y.: Perindopril/indapamide/amlopidine in hypertension: a profile of its use. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2022, 22, 219 – 230.

Van Nguyen, N.: Combination therapy at the start of hypertension treatment: pros and cons. *European Society of Cardiology*, 2019 <<https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/combotherapy-at-the-start-of-hypertension-treatment-pros-and-cons>>. Accessed November 8, 2023.

Vítovec, J. et al.: *Léčba kardiovaskulárních onemocnění* [Pharmacotherapy of Hypertension]. 2. aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2020. 256 s.

Widimský, J.: *Hypertenze* [Hypertension]. Praha: Maxdorf, 2019. 16 s.

Winters, W. L.: Hypertension. *Encyclopædia Britannica*, 2023. <<https://www.britannica.com/science/hypertension>>. Accessed October 5, 2023.



ÚČINNOSŤ OBSAHOVÝCH LÁTOK RASTLINNÝCH SILÍC NA FAKTORY VIRULENCIE *CANDIDA ALBICANS*

EFFICACY OF PLANT ESSENTIAL OIL COMPONENTS ON VIRULENCE FACTORS OF *CANDIDA ALBICANS*

Pešeková, Nikoleta; Čonková, Eva

Katedra farmakológie a toxikológie
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73,
041 81 Košice

eva.conkova@uvlf.sk

ABSTRAKT

Narastajúca rezistencia *C. albicans* na antimykotiká, súvisiaca aj s častou tvorbou biofilmu na zdravotníckych pomôckach používaných pri dlhodobej liečbe pacientov v nemocniciach, núti zamýšľať sa nad novými možnosťami terapie. Sľubnou alternatívou pre terapiu mykóz sú prírodné produkty – rastlinné silice a ich obsahové látky s fungistatickými alebo fungicídnymi účinkami už v nízkych koncentráciách. V tejto štúdii sme sa zamerali na porovnanie účinku konvenčných antimykotík a obsahových látok rastlinných silíc na planktonické bunky, tvorbu biofilmu a produkciu extracelulárnej fosfolipázy (EPL) 19 klinickými izolátmi a referenčným kmeňom *Candida albicans* ATTC 10321. Z testovaných antimykotík (fluconazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol) najlepší účinok (100 %) vykazoval itraconazol.

Pri testovaných obsahových látkach rastlinných silíc (cinnamaldehyd, eugenol, geraniol, terpinén-4-ol) bola najvyššia antifungálna aktivita zistená pri cinnamaldehyde (89,5 %) a eugenoľe (78,9 %). Itraconazol však nepôsobil na adherované bunky a zrelý biofilm. Rovnako po expozícii buniek itraconazolu bola zaznamenaná nízka redukcia tvorby extracelulárnej fosfolipázy – EPL (1,22 %). Cinnamaldehyd inhiboval produkciu biofilmu adherovanými bunkami pri 16 kmeňoch (88,9 %) a spôsobil degradáciu zrelého biofilmu pri 18 izolátoch (100 %). Redukcia tvorby EPL po expozícii cinnamaldehydu predstavovala 2,4 %. Antifungálna aktivita eugenolu sa prejavila inhibíciou produkcie biofilmu adherovanými bunkami pri 17 kmeňoch (94,4 %) a 100 % účinkom na zrelý biofilm. Rovnako 100 % efekt bol zistený aj pri inhibícii tvorby EPL po expozícii buniek eugenolu.

Kľúčové slová: *Candida albicans*; faktory virulencie; obsahové látky; silice

ABSTRACT

The increasing resistance of *C. albicans* to antifungal drugs, also related to the frequent formation of biofilm on medical devices used in the long-term treatment of patients in hospitals, forces to think about new alternative methods of therapy. A promising alternative for mycosis therapy are natural products – plant essential oils and their components with fungistatic or fungicidal effects even in low concentrations. In this study, we focused on comparing the effect of conventional antifungals and plant essential oil components on planktonic cells, biofilm formation and extracellular phospholipase (EPL) production by *Candida albicans* strains. Among the tested antifungals (fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), itraconazole showed the best efficacy (100 %). Of the tested plant essential oil components (cinnamaldehyde, eugenol, geraniol, terpinene-4-ol), the highest antifungal activity was found in cinnamaldehyde (89.5 %) and eugenol (78.9 %). However, itraconazole had no effect on adherent cells and mature biofilm. Similarly, there was a low reduction in EPL formation (1.22 %) after exposure of cells to itraconazole. Cinnamaldehyde inhibited biofilm production by adherent cells in 16 strains (88.9 %) and caused degradation of mature biofilm in 18 isolates (100 %). The reduction of EPL formation after exposure to cinnamaldehyde was 2.4 %. The antifungal activity of eugenol was demonstrated by inhibition of biofilm production by adherent cells in 17 strains (94.4 %) and 100 % effect on mature biofilm. Similarly, a 100 % effect was found in the inhibition of EPL formation after exposure of cells to eugenol.

Key words: *Candida albicans*; constituents; essential oils; virulence factors

ÚVOD

Kvasinky patria medzi mikroorganizmy, ktoré sa vyskytujú nielen vo vonkajšom prostredí, ale tvoria súčasť bežnej mikrobioty slizníc človeka. Kolonizujú ústnu dutinu, pažerák, tráviaci trakt, urogenitálny trakt i pokožku. Sú oportúnnym patogénom, teda za istých okolností sú schopné zmeniť sa z bežného komenzála na patogén (Mayer a kol., 2013). Vytvorili si zároveň celý rad schopností, tzv. faktorov virulencie, medzi ktoré patria tvorba biofilmu, produkcia extracelulárnych fosfolipáz, zmena fenotypu a i., ktoré im pomáhajú pri prežití (Gulati a Nobile, 2016). Vďaka nim sú schopné kolonizovať nielen hostiteľské tkanivá, ale aj implantáty, prekonať obranyschopnosť hostiteľa, spôsobovať ochorenie a v konečnom dôsledku odolávať aj farmakoterapii (Chandra a kol., 2001; Jung a kol., 2020). Zároveň, viaceré antimykotiká používané bežne v terapii, vďaka častému užívaniu a predpisovaniu bez testov na citlivosť, sa stali neúčinnými (Bassetti, 2020).

Mykotické ochorenia človeka sú najčastejšie spôsobené rodom *Candida*. Zo všetkých, v súčasnosti známych vyše 200 druhov rodu *Candida* je za 90 % všetkých kandidových infekcií zodpovedných 5 druhov – *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* a *C. krusei*. Najrozšírenejšou kvasinkou spôsobujúcou ochorenia u ľudí je *Candida albicans*, ktorá je zodpovedná za vyše 65 % kandidóz (Guinea a kol., 2014; Turner a Butler, 2014).

Candida albicans je polymorfná kvasinka, vyskytujúca sa v rôznych formách – ako blastokonídiá (blastospóry), pseudohýfy a hýfy (Veses a Gow, 2009).

Predpokladá sa, že kvasinková (blastospórna) fáza slúži ako hlavný morfortyp zodpovedný za distribúciu a šírenie *C. albicans*. Naproti tomu hyfálna fáza sa považuje za formu invazívnej infekcie, ktorá je schopná aktívne preniknúť do buniek epitelu, aktivovať endocytózu a stabilizovať zrelé biofilmy. Fyziologickými spúšťačmi indukujúcimi prechod *C. albicans* z kvasinkovej formy na hyfálnu je zvýšenie pH, posun teploty nad 37 °C, resp. zmena v dostupnosti

živín. Prechod a súhra medzi kvasinkovou a hyfálnou fázou sú dôležité pre reguláciu a progresiu infekčných procesov (Jung a kol., 2020).

Faktory virulencie *C. albicans* vzbudili záujem výskumníkov natoľko, že podnietili tvorbu nových terapeutických postupov v prevencii kandidóz.

C. albicans tvorí vysoko štruktúrované biofilmy zložené z viacerých typov buniek – okrúhlych pučiacich buniek kvasinkovej formy, oválnych pseudohýf a predĺžených hýfových buniek obalených v extracelulárnej matrici, ktoré sú priľnuté k povrchu hostiteľa, a ktoré takto môžu lepšie odolávať vonkajšiemu vplyvu a vytvárať zdroj pretrvávajúcej infekcie. Biofilm sa stáva takto prirodzene odolným voči imunitnému systému hostiteľa aj antifungálnym látkam (Zarnowski a kol., 2014; Gulati a Nobile, 2016).

Dokázaná bola tiež korelácia medzi produkciou extracelulárnej fosfolipázy, schopnosťou adherencie k epiteliálnym bunkám a patogenitou kvasinky. Izoláty *C. albicans*, ktoré vykazovali silnú produkciu fosfolipázy s miernou patogenitou disponovali aj veľkou mierou adherencie. Tieto pozorovania viedli k záveru, že fosfolipázy zohrávajú dôležitú úlohu v miere patogenity *C. albicans* (Barrett-Bee a kol., 1985).

Vzhľadom na narastajúcu rezistenciu *C. albicans* voči konvenčným antimykotikám, zvyšuje sa záujem o štúdium antifungálneho a antivirulentného účinku rastlinných silíc a ich obsahových látok, ako potenciálneho alternatívneho liečebného postupu.

Táto štúdia je zameraná na porovnanie účinku vybraných antimykotík a obsahových látok rastlinných silíc na planktonické bunky, tvorbu biofilmu a produkciu extracelulárnej fosfolipázy kvasinkou *Candida albicans*.

MATERIÁL A METÓDY

Experimenty boli realizované na 19 klinických izolátoch *C. albicans* získaných v spolupráci s Ústavom lekárskej a klinickej mikrobiológie Univerzity Louisa Pasteura v Košiciach a referenčnom kmeni *C. albicans* ATTC 10321 (Česká zbierka mikroorganizmov, Brno, Česká republika). Klinické izoláty pochádzali

od pacientov trpiacich orálnymi kandidózami a respiračnými ochoreniami.

Kontrola kvality testovania bola overená na referenčnom kmeni *Candida parapsilosis* ATTC 22019 (Česká zbierka mikroorganizmov, Brno, Česká republika) voči itraconazolu.

Prvou úlohou bolo zistiť antifungálnu účinnosť vybraných azolových antimykotík (flukonazol, vorikonazol, posakonazol, itraconazol) a obsahových látok rastlinných silíc – OLRs (geraniol, eugenol, cinnamaldehyd, terpinén-4-ol). Na zistenie citlivosti kmeňov *C. albicans* voči uvedeným látkam bola použitá štandardná mikrodilučná metóda M27-A2 (CLSI, 2002) s menšími modifikáciami, ktoré spočívali v použití Sabouraud tekutého bujónu obohateného o 2 % glukózu (SBG). Testovanie bolo vykonávané v 96-jamkových mikrotitračných platničkách (typ U), v ktorých boli v jamkách 1 – 10, dvojkovým riedením pomocou SBG, pripravené jednotlivé koncentrácie antimykotík ($32 - 0,0625 \mu\text{g.ml}^{-1}$), resp. obsahových látok rastlinných silíc – OLRs ($5 - 0,01 \%$) o objeme 100 μl . Následne bolo k jednotlivým koncentráciám antimykotík, resp. OLRs pridaných 100 μl suspenzie inokula (10^3 CFU.ml^{-1}) testovaných kmeňov kandid. Jamka 11 (negatívna kontrola) obsahovala iba SBG (200 μl) a jamka 12 (pozitívna kontrola) obsahovala SBG (100 μl) a inokulum (100 μl).

Platničky boli inkubované 24 hodín pri 35 °C a potom boli odčítané hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC). Pre lepšiu vizualizáciu výsledkov bol do jamiek v platničke pridaný 0,15 % roztok resazurínu (10 μl), 4 hodiny pred odčítaním hodnôt MIC.

Na základe hodnôt MIC bola citlivosť jednotlivých kmeňov na antimykotiká vyhodnotená podľa interpretačných kritérií uvádzaných v M27-A2 (2002) a M27-S4 (2021) (viď tab. 1). Nakoľko pre posakonazol nie sú v metodike uvedené kritériá, bol hodnotený ako vorikonazol.

Pri hodnotení citlivosti kmeňov na OLRs bola ako interpretačné kritérium použitá hodnota mediánu.

Ďalšou úlohou bolo zistiť, či testované kmene tvoria biofilm a EPL. Pri stanovení intenzity tvorby bio-

Tab. 1: Interpretáčn  krit ri  pre hodnotenie citlivosti *C. albicans* na antimykotiká

Antimykotikum	S	S-DD	R
Flukonazol	≤ 2	4	≥ 8
Itrakonazol	≤ 0.12	0.25 – 0.5	≥ 1
Posakonazol	≤ 0.12	0.25 – 0.5	≥ 1
Vorikonazol	≤ 0.12	0.25 – 0.5	≥ 1

S – citliv , S-DD – citliv  v závislosti od dávky, R – rezistentn 

Tab. 2: Interpret chn  krit ri  pre hodnotenie tvorby biofilmu

Interpreta�n� krit�ri�	Tvorba biofilmu
$OD \leq OD_c$	žiadna (0)
$OD_c < OD \leq 2xOD_c$	Slab� (+)
$2xOD_c < OD \leq 4xOD_c$	Mierna (++)
$4xOD_c < OD$	Intenzivna (+++)

OD – optick  denzita, OD_c – priemern  hodnota optickej denzity + 3xSD negatívnej kontroly

Tab. 3: Intenzita produkcie extracelulárnej fosfolipázy

Hodnota Pz	Tvorba biofilmu
1	žiadna
0,99 – 0,90	Slab�
0,89 – 0,80	Mierna
0,79 – 0,70	Stredn�
< 0,70	Intenzivna

Spracovan  podľa Ellepolu a kol., 2016

filmu bola pou it  metodika popisovan  Jinom a kol. (2003). Intenzita tvorby biofilmu bola vyhodnoten  podľa krit ri  uvádzaných Ruchi a kol. (2015) (viď tab. 2).

Intenzita produkcie extracelulárnej fosfolipázy (EPL) bola zis ovan  EGG Yolk agarovou metódou podľa Ellepolu a kol. (2016). Suspenzia inokula (10^6 CFU.ml⁻¹) v množstve 10 μ l bola aplikovan  duplicitne na povrch  ltkovej agarovej p dy v Petriho miskách, ktor  boli inkubovan  10 dní pri teplote 35 $^{\circ}$ C. Produkcia ELP sa prejavila tvorbou zóny okolo porastenej kolónie. Pre vyhodnotenie intenzity tvorby EPL bol vypo itan  index Pz ako podiel priemeru kolónie a kolónie s vytvorenou zónou. Na základe vypo itan ho indexu bola intenzita produkcie EPL posudzovan  podľa interpretačných krit ri  (viď tab. 3).

Do experimentov, v ktorých bola sledovan  účinnosť antimykotiká a obsahových l t k rastlinných silíc na tvorbu biofilmu adherovanými bunkami (0-h biofilm) a dezintegráciu zrelého biofilmu (48-h biofilm), ako aj na inhibíciu produkcie extracelulárnej fosfoli-

pózy, boli zaraden  iba kmene, ktor  tvorili biofilm, resp. EPL a látky, ktor  vykazovali najv      účinnosť voči planktonick m bunkám testovaných kmeňov *C. albicans* (itrakonazol, cinnamaldehyd a eugenol). Účinnosť itrakonazolu bola zis ovan  v koncentraciách 4 – 0,08 μ l.ml⁻¹ cinnamaldehydu 0,625 – 0,00125 % a eugenolu 1,25 – 0,0025 %.

Pri testovan  účinku antifungálnych l t k na adherované bunky (0-h biofilm) bola do jamiek 1 – 10 a 12 aplikovan  suspenzia inokula (10^7 CFU.ml⁻¹, 100 μ l). Najprv prebiehala fáza adherencie 1,5 hodiny pri 35 $^{\circ}$ C a 80 rpm na orbitálnej trepačke (Biosan, Litva). Potom boli platničky premy te 3-krát 200 μ l fosfátovým pufrom (PBS). Následne bolo do všetkých jamiek aplikovaných po 100 μ l SBG a do jamiek 1 až 10 boli pridan  (100 μ l) jednotlivé koncentracie itrakonazolu, resp. cinnamaldehydu a eugenolu, pripraven  dvojkovým riedením.

Pri testovan  účinku antifungálnych l t k na zre y (48-h) biofilm bolo najprv po fáze adherencie pridaných 200 μ l SBG a platničky boli inkubovan  48 hodín na orbitálnej trepačke pri 35 $^{\circ}$ C. Potom boli plat-

Tab. 4: Vyhodnotenie MIC ($\mu\text{L.ml}^{-1}$) testovaných antimykotík a citlivosti *C. albicans*

Parameter	Posakonazol	Itrakonazol	Flukonazol	Vorikonazol
min. – max.	0,0313 – 4	0,0313	0,0625 – 16	0,0313 – 1
x	0,24	0,0313	1,04	0,08
SD	0,91	0	3,62	0,22
Mo	0,0313	0,0313	0,125	0,0313
Me	0,0313	0,0313	0,125	0,0313
MIC ₅₀	0,0313	0,0313	0,125	0,0313
MIC ₉₀	0,0313	0,0313	0,5	0,0313
S (n/%)	18/94,7	19/100	18/94,7	18/94,7
S-DD (n/%)	0	0	0	0
R (n/%)	1/5,3	0	1/5,3	1/5,3

min. – max. – minimálna a maximálna hodnota MIC, x – priemer, SD – smerodajná odchýlka, Mo – modus, Me – medián, MIC₅₀/MIC₉₀ – minimálna inhibičná koncentrácia inhibujúca 50 %/90 % celkového počtu izolátov, S – citlivý, S-DD – citlivý v závislosti od dávky, R – rezistentný

Tab. 5: Vyhodnotenie MIC (%) testovaných OLRS a citlivosti *Candida albicans*

Parameter	Geraniol	Terpinén-4-ol	Eugenol	Cinnanaldehyd
min. – max.	0,005 – 0,16	0,005 – 0,313	0,02 – 0,08	0,005 – 0,02
x	0,085	0,21	0,05	0,01
SD	0,06	0,16	0,02	0,004
Mo	0,16	0,313	0,04	0,01
Me	0,08	0,16	0,04	0,01
MIC ₅₀	0,08	0,16	0,04	0,01
MIC ₉₀	0,16	0,313	0,08	0,02
S (n/%)	12/63,2	10/52,6	25/78,9	17/89,5
R (n/%)	7/36,8	9/47,4	4/21,1	2/10,5

min. – max. – minimálna a maximálna hodnota MIC, x – priemer, SD – smerodajná odchýlka, Mo – modus, Me – medián, MIC₅₀/MIC₉₀ – minimálna inhibičná koncentrácia inhibujúca 50 %/90 % celkového počtu izolátov, S – citlivý, R – rezistentný

ničky dvakrát premyté 200 μL PBS a následne boli do jednotlivých jamiek pridané jednotlivé koncentrácie testovaných látok, obdobne ako pri testovaní inhibície tvorby biofilmu adherovanými bunkami.

V oboch experimentoch bolo do jamiek 11 (negatívna kontrola) a 12 (pozitívna kontrola) pridaných ešte po 100 μL SBG, aby vo všetkých jamkách bol rovnaký objem, 200 μL . Platničky boli inkubované 24 hodín, pri 35 °C a 80 rpm na orbitálnej trepačke. Štyri hodiny pred odčítaním MIC bol do platničiek aplikovaný

0,15 % roztok resazurínu (10 μL).

Pri zisťovaní redukcie produkcie EPL itrakonazolom, cinnamaldehydom a eugenolom bola z 24-hodinovej kultúry kmeňov *C. albicans*, ktoré v predchádzajúcom experimente produkovali EPL, pripravená pomocou sterilného PBS suspenzia buniek s denzitou McFarland 5,7 (10^8 CFU. mL^{-1}); z ktorej 0,5 ml bolo pridaných k 2 ml roztoku antifungálnych látok s koncentraciami rovnajúcimi sa $2 \times \text{MIC}$. Po 1-hodinovej expozícii pri 35 °C boli bunky premyté dvakrát s 2,5

Tab. 6: Intenzita produkcie biofilmu *C. albicans*

Produkcia biofilmu	n/%
žiadna	1/5,3
slabá	8/42,1
mierna	9/47,3
intenzívna	1/5,3

n – počet izolátov

ml PBS (10 min/3000 otáčok), čím bolo zabezpečené odstránenie rezíduí testovaných antifungálnych látok. Následne bol ku sedimentu buniek pridaný roztok PBS (2,5 ml) a z tejto suspenzie bolo aplikovaných 10 µl na EGG Yolk agarovú pôdu. Intenzita produkcie EPL bola zisťovaná rovnako, ako pri testovaní izolátov neexponovaných testovaným antifungálnym látkam. Na základe indexu Pz bola vypočítaná redukcia tvorby EPL podľa vzorca:

$$\text{redukcia (\%)} = \left(1 - \frac{Pz \text{ vzorka}}{Pz \text{ kontrola}}\right) \times 100$$

VÝSLEDKY

Tabuľka 4 prezentuje štatistické parametre hodnôt MIC (µl.ml⁻¹), ktoré boli zistené pri testovaní citlivosti odobraných klinických izolátov voči antimyko-

tikám. Zároveň vyhodnocuje citlivosť kmeňov voči testovaným antimykotikám.

Najnižšie hodnoty MIC boli zistené pri itraconazole, ktorý inhiboval rast všetkých testovaných izolátov (100 %) pri koncentrácii 0,0313 µl.ml⁻¹. Napriek tomu, že pri ostatných antimykotikách bola zistená rezistencia iba pri jednom kmeni (5,3 %); hodnoty ich MIC boli rôzne a pri posakonazole predstavovali 0,0313 – 4 µl.ml⁻¹, pri flukonazole 0,0625 – 16 µl.ml⁻¹ a pri vorikonazole 0,0313 – 1 µl.ml⁻¹.

Tabuľka 5 uvádza štatistické parametre hodnôt MIC (koncentrácia v %) a citlivosť kmeňov *C. albicans* na OLRs.

Z testovaných OLRs, najnižšiu antifungálnu aktivitu vykazoval terpinén-4-ol s hodnotami MIC v rozmedzí 0,005 – 0,313 %; pričom citlivosť bola zistená pri 10 izolátoch (52,6 %) a rezistencia pri 9 kmeňoch (47,4 %). O niečo nižšie hodnoty MIC boli zaznamenané pri geraniole (0,005 – 0,16 %); na ktorý bolo citlivých 12 izolátov (63,2 %) a rezistentných 7 kmeňov (36,8 %). Hodnoty MIC sa pri eugenole pohybovali od 0,02 % do 0,08 %; 15 kmeňov (78,9 %) bolo citlivých a 4 izoláty (21,1 %) boli rezistentné. Cinnamaldehyd bol účinný v najnižších koncentráciách, 0,005 % – 0,02 %. Až pri 17 izolátoch (89,5 %) bola zistená citlivosť a iba 2 kmene (10,5 %) vykazovali rezistenciu.

Tab. 7: Štatistické parametre MIC itraconazolu (µg.ml⁻¹), cinnamaldehydu a eugenolu (%) pôsobiacich na planktonické bunky (PB), 0-h a 48-h biofilm

Parameter	Itraconazol			Cinnamaldehyd			Eugenol		
	PB	biofilm		PB	biofilm		PB	biofilm	
		0-h	48-h		0-h	48-h		0-h	48-h
min.-max.	0,0313	4	16	0,005-0,02	0,02-0,04	0,04-0,08	0,02-0,08	0,04-0,08	0,08
x	0,0313	4	16	0,01	0,02	0,08	0,05	0,04	0,08
SD	0	0	0	0,004	0,01	0,01	0,02	0,01	0
Mo	0,0313	4	16	0,01	0,02	0,08	0,04	0,04	0,08
Me	0,0313	4	16	0,01	0,02	0,08	0,04	0,04	0,08
S (n/%)	19/100	0	0	17/89,5	16/88,9	18/100	15/78,9	17/94,4	18/100
S-DD (n/%)	0	0	0	–	–	–	–	–	–
R (n/%)	0	18/100	18/100	2/10,5	2/11,1	0	4/21,1	1/5,6	0

min. – max. – minimálna a maximálna hodnota MIC, x – priemer, SD – smerodajná odchýlka, Mo – modus, Me – medián, S – citlivý, S-DD – citlivý v závislosti od dávky, R – rezistentný

Tab. 8: Intenzita tvorby extracelulárnej fosfolipázy kmeňmi *Candida albicans* pred a po hodinovej expozícii itrakonazolu, cinnamaldehydu a eugenolu

Intenzita tvorby EPL	Pred expozíciou	Po 1-h expozícii		
	n/%	Itrakonazol	Cinnanaldehyd	Eugenol
		n/%	n/%	n/%
Žiadna	4/21,1	2/13,3	2/13,3	15/100
Slabá	2/10,5	2/13,3	1/6,7	0/0
Mierna	5/26,3	3/20,0	5/33,3	0/0
Stredná	4/21,1	8/53,4	4/26,7	0/0
Intenzívna	4/21,1	0/0	3/20,00	0/0

n – počet testovaných izolátov

Intenzitu tvorby biofilmu demonštruje tabuľka 6. Z 19 izolátov iba jeden (5,3 %) netvoril biofilm vôbec a 1 izolát (5,3 %) vykazoval intenzívnu tvorbu. Slabú tvorbu biofilmu vykazovalo 8 izolátov (42,1 %) a mierna produkcia biofilmu bola zistená pri 9 izolátoch (47,3 %). Pri referenčnom kmeni *C. albicans* bola zaznamenaná intenzívna produkcia biofilmu.

V tabuľke 7 sú uvedené štatistické parametre hodnôt MIC itrakonazolu, cinnamaldehydu a eugenolu, pôsobiacich na planktonické bunky (PB), adherované bunky (0-h biofilm) a zrelý (48-h) biofilm.

Na základe interpretačných kritérií pre hodnotenie citlivosti *C. albicans* na antimykotiká bola zistená pri planktonických bunkách citlivosť na itrakonazol pri všetkých kmeňoch (100 %). Avšak tvorba biofilmu adherovanými bunkami (0-h biofilm) nebola inhibovaná a všetky kmene vykazovali rezistenciu (100 %). Rovnako nedošlo pôsobením itrakonazolu ku dezintegrácii zrelého (48-h) biofilmu, pri ktorom bola evidovaná tiež 100 % rezistencia.

Kým priemerná hodnota MIC pri cinnamaldehyde, pri planktonických bunkách predstavovala 0,01 %; pri 0-h biofilme dosahovala už 0,2 % a pri zrelom (48-h) biofilme 0,08 %. Podľa nami zvolených interpretačných kritérií bola pri planktonických bunkách zistená citlivosť pri 17 izolátoch (89,5 %) a rezistencia pri 2 kmeňoch (10,5 %). Cinnamaldehyd dokázal inhibovať produkciu biofilmu adherovanými bunkami (0-h biofilm) až pri 16 kmeňoch (88,9 %) a navodil dezintegráciu zrelého (48-h) biofilmu pri všetkých izo-

látoch (100 %).

Pri eugenele, priemerná hodnota MIC pri planktonických bunkách dosahovala 0,05 %; pri 0-h biofilme 0,04 % a pri zrelom biofilme 0,08 %. Zatiaľ čo pri planktonických bunkách bolo citlivých 15 kmeňov (78,9 %) a 4 izoláty (21,1 %) boli rezistentné, pri 0-h bola rezistencia evidovaná iba pri jednom izoláte (5,6 %); avšak pri 48-h biofilme bola zistená citlivosť všetkých testovaných izolátov (100 %).

V tabuľke 8 je uvedené vyhodnotenie intenzity produkcie fosfolipázy izolátmi *C. albicans* pred a po 1-h expozícii itrakonazolu, cinnamaldehydu a eugenolu.

Z 19 klinických izolátov, 4 kmene (21,1 %) netvorili žiadnu EPL, preto neboli zaradené do experimentu, v ktorom bola sledovaná redukcia EPL po exponovaní uvedeným látkam. Pri ostatných 15 kmeňoch bola zistená intenzita produkcie EPL nasledovne: slabá – 2 kmene (10,5 %), mierna – 5 kmeňov (26,3 %); stredná – 4 kmene (24,1 %) a intenzívna – 4 kmene (21,1 %).

Po 1-h expozícii itrakonazolu z 15 izolátov, 2 kmene (13,3 %) netvorili EPL vôbec, 2 izoláty (13,3 %) tvorili EPL slabo, mierna intenzita EPL bola zaznamenaná pri 3 kmeňoch (20 %) a strednú intenzitu tvorby EPL vykazovalo 8 kmeňov (53,4 %).

Po 1-h expozícii cinnamaldehydu 2 izoláty (13,3 %) netvoril EPL vôbec, 1 kmeň (6,7 %) produkoval EPL slabo, 5 izolátov (33,3 %) vykazovalo miernu produkciu EPL, 4 kmene (26,7 %) mali strednú a 3 izoláty (20 %) intenzívnu tvorbu EPL.

Tab. 9: Štatistické vyhodnotenie aktivity tvorby fosfolipázy (Pz) pred a po 1-h expozícii itrakonazolu, cinnamaldehydu a eugenolu a intenzita redukcie (%)

Index Pz	Pred expozíciou	Po 1-h expozícii		
		Itrakonazol	Cinnanaldehyd	Eugenol
min. – max.	0,58 – 1	0,71 – 1	0,65 – 1	–
x	0,82	0,81	0,80	–
SD	0,14	0,09	0,11	–
Mo	1	0,74	0,81	–
Me	0,86	0,79	0,80	–
Redukcia (%)	–	1,2	2,4	100

x – priemer, SD – smerodajná odchýlka, Mo – modus, Me – medián

Po 1-h expozícii eugenolu, na agarovej pôde neporástli žiadne kolónie, došlo ku degradácii inokulovaných buniek. Môžeme konštatovať, že eugenol inhiboval tvorbu EPL pri všetkých kmeňoch *C. albicans* (100 %).

Štatistické parametre vyhodnotenia aktivity produkcie EPL (Pz) pred a po 1-h expozícii testovaným látkam a mieru redukcie tvorby EPL dokumentuje tabuľka 9.

Po 1-h expozícii itrakonazolu bola znížená produkcia EPL iba o 1,2 % a cinnamaldehydu o 2,4 %. V prípade eugenolu predstavovala redukcia EPL 100 %.

DISKUSIA

Mikroskopické huby tvoria asi 7 % zo všetkých eukaryotických organizmov, z ktorých približne 600 druhov je pre človeka patogénnych (Mayer, Wilson a Hube, 2013). Transplantácie, terapia imunosupresívami, dlhodobé používanie implantátov (katétrov), dlhodobé pobyty na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) sú príčinou zvýšenej prevalence mykotických ochorení u ľudí. Najčastejšími pôvodcami mykóz sú kvasinky rodu *Candida*, a to najmä *C. albicans*, ktorá spôsobuje nielen povrchové, ale i systémové ochorenia. Kandidóza je zvyčajne spojená s implantovaním zdravotníckych pomôcok do organizmu, ako sú zubné implantáty, katetre, srdcové chlopne, umelé kĺby a pod. Aj napriek súčasnej antimykotickej liečbe môže dosiahnuť mortalita pacientov s invazívnou kandidózou až 40 % a kandidémia súvisiaca s katétrom až 41 %.

Zvýšená kolonizácia zavedených medicínskych implantátov *C. albicans* si nakoniec, pre vyliečenie, resp. záchranu života pacienta, vyžaduje zmenu antimykotickej terapie (Chandra a kol., 2001).

V ostatnej dobe je zaznamenaný narastajúci rozvoj rezistencie *C. albicans* voči antimykotikám bežne používaným v klinickej praxi, čo potvrdzujú niektorí autori. Mierny nárast rezistencie uvádza vo svojej klinickej štúdii realizovanej v nemocniciach v Bulharsku Hitkova a kol. (2019). Miera rezistencie *C. albicans* voči flukonazolu dosahovala 18 %, s hodnotami MIC v rozpätí 0,002 – 128 $\mu\text{l.ml}^{-1}$, pri posakonazole a vorikonazole 11,47 %; s hodnotami MIC 0,0078 – 8 $\mu\text{l.ml}^{-1}$ a pri itrakonazole 14,75 %; s rozsahom MIC 0,031 – 4 $\mu\text{l.ml}^{-1}$.

Djohan a kol. (2012), ktorí testovali citlivosť kmeňov *C. albicans* na antimykotiká, zaznamenali 86,7 % účinnosť vorikonazolu ($\text{MIC}_{50} = 0,06 \mu\text{l.ml}^{-1}$) a 80 % efekt flukonazolu ($\text{MIC}_{50} = 2 \mu\text{l.ml}^{-1}$ a $\text{MIC}_{90} = 32 \mu\text{l.ml}^{-1}$). Avšak iba 46,7 % kmeňov *C. albicans* bolo citlivých na itrakonazol ($\text{MIC}_{50} = 0,125 \mu\text{l.ml}^{-1}$). Nižšia citlivosť kmeňov *C. albicans* v porovnaní s našimi výsledkami môže byť spôsobená jednak nižším počtom nami testovaných izolátov (v uvedenej štúdii bolo do experimentu zaradených 150 kmeňov), ale tiež rozdielnym pôvodom biologického materiálu, keďže naše vzorky pochádzali od pacientov s orálnymi kandidózami a zo spúta pacientov trpiacich respiračnými ochoreniami, kým uvedení autori testovali

kmene izolované od pacientok trpiacich vaginálnymi kandidózami.

Narastajúci rozvoj rezistencie *C. albicans* na antimykotiká potvrdzujú najmä štúdie, ktoré sa zaoberajú účinkom antimykotík na biofilm. Biofilm sa vyznačuje vysokou odolnosťou voči antimykotikám, ktorá môže byť až 1000-krát väčšia než pri planktonických bunkách (Tobudic a kol., 2012). Tento fakt potvrdzujú aj naše zistenia, keďže pri testovaní itraconazolu, ktorý vykazoval 100 % účinnosť pri planktonických bunkách, sme zaznamenali 100 % rezistenciu na fázu adherencie (0-h biofilm) aj zrelý (48-h) biofilm.

Výskyt a rastúca prevalencia kmeňov, ktoré sú rezistentné na dostupné antimykotiká, si vyžaduje hľadanie nových terapeutických prístupov. Bona a kol. (2016) a Sharifzadeh a Shokri (2016) poukazujú na dobrú antifungálnu účinnosť rastlinných silíc voči *C. albicans*, najmä pri porovnaní s konvenčnými antimykotikami. Hlavným nositeľom účinku v siliciach sú ich obsahové látky, ktoré sa v poslednom období stávajú predmetom výskumu nielen z hľadiska antifungálnej aktivity, ale aj z aspektu ich pôsobenia na faktory virulencie *C. albicans* (Jafri a Ahmad, 2020; Lone a Ahmad, 2020).

V štúdiu He a kol. (2007), v ktorej bol testovaný *in vitro* účinok eugenolu na tvorbu biofilmu *C. albicans*, dosahoval pri zrelom biofilme aktivitu pri MIC₅₀ 500 mg.l⁻¹ (0,05 %); ktorá predstavovala dvojnásobné hodnoty MIC pri planktonických bunkách. Autori zisťovali zároveň aj vplyv na morfogézu biofilmu. Redukcia tvorby biofilmu závisela od koncentrácie, pričom pri koncentrácii 2000 mg.l⁻¹ predstavovala 80 %. Napriek tomu, že sme nesledovali zmenu morfogézy biofilmu, môžeme skonštatovať, že eugenol dokázal zabrániť tvorbe biofilmu adherovanými bunkami, nakoľko iba jeden izolát (5,6 %) bol vyhodnotený ako rezistentný. Okrem toho sme zaznamenali dezintegráciu zrelého (48-h) biofilmu pri všetkých izolátoch (100 %), pričom priemerná hodnota MIC predstavovala 0,08 %.

Pri sledovaní vplyvu cinnamaldehydu, priemerná hodnota MIC pri planktonických bunkách predstavovala 0,01 %; pri 0-h biofilme (adherované bunky)

0,02 % a pri 48-hodinovom (zrelom) biofilme 0,08 %. Obdobne, D'agostino a kol. (2021) testovali analóg cinnamaldehydu (v štúdiu nazvaný „CIN-102“), ktorý vykazoval pozitívne antibiofilmové účinky pri rôznych rezistentných kvasinkách už pri MIC od 62,5 µg.ml⁻¹ do 250 µg.ml⁻¹. Autori uvádzajú, že neindukoval tvorbu rezistencie ani po 30 generáciách pri exponovaní subinhibičným koncentraciám.

Khadke a kol. (2022) porovnávali rôzne analógy cinnamaldehydu (metyl-cinnamaldehyd, chlór-cinnamaldehyd, bróm-cinnamaldehyd atď.) a ich vplyv na tvorbu biofilmu pri *C. albicans*. Tvorba biofilmu bola inhibovaná (s účinnosťou vyššou ako 90 %) pri 50 µg.ml⁻¹ (0,005 %); čo je hodnota podstatne nižšia v porovnaní s našimi koncentraciám. Testované analógy cinnamaldehydu zabránili aj agregácii buniek, prechodu kvasinkovej formy na hyfálnu a rastu hýf, z čoho vyplýva potenciálne využitie cinnamaldehydu v prevencii prevalence a v rozvoji mykotických infekcií.

Antifungálna aktivita terpinén-4-olu sa v našom testovaní prejavila pri MIC 0,005 – 0,313 %. Keďže tieto hodnoty MIC boli v porovnaní s eugenolom a cinnamaldehydom vyššie, nezaradili sme ho do ďalších experimentov. Pri testovaní antifungálnej aktivity na itraconazol- a flukonazol-citlivé a -rezistentné kmene *C. albicans*, Mondelo a kol. (2006) zistili, že hodnoty MIC₉₀ pri terpinén-4-ole dosahovali 0,06 %; bez ohľadu na to, či sa jednalo o kmene rezistentné alebo citlivé.

Do experimentu, v ktorom sme zisťovali antifungálny účinok OLRS, sme zaradili aj geraniol, ktorý bol účinný pri MIC 0,005 – 0,16 %. Geraniol je hlavnou zložkou silice z pelargónie, v ktorej sa nachádza asi v 20 %. Silica má svoje zastúpenie v aromaterapii a tiež sa používa pri vaginálnej kandidóze (Maruyama a kol., 2008). V štúdiu, v ktorej bola sledovaná antifungálna aktivita geraniolu a jeho pravdepodobný mechanizmus účinku, hodnota MIC₉₀ predstavovala 16 µg.ml⁻¹ (0,0016 %); pričom testy ukázali, že geraniol nepôbil na bunkovú stenu, ani sa neviazal na ergosterol, ale inhiboval tvorbu pseudohýf a chlamydokonidií (Leite a kol., 2015).

Patogenita *C. albicans* súvisí aj s produkciou extracelulárnej fosfolipázy. Z 19 izolátov, nami testovaných až 15 kmeňov (78,9 %) produkovalo EPL, čo je porovnateľné s údajmi autorov Fule a kol. (2015), ktorí uvádzajú produkciu pri 85,01 % kmeňoch *C. albicans* izolovaných od žien s diagnostikovanou vulvovaginitídou, kým El-Houssaini a kol. (2019) zistili jej produkciu iba u 42 % kmeňov získaných z vaginálnych odberov.

V experimentoch, ktoré boli zamerané na inhibíciu tvorby EPL, sme zaznamenali slabú redukciu produkcie po 1-h expozícii itraconazolu (1,2 %); ale aj cinnamaldehydu (2,4 %). Naopak, po 1-h expozícii eugenolu došlo pri všetkých testovaných kmeňoch ku degradácii kolónií, takže tvorba EPL nebola pozorovaná. Podobne Ellepola a kol. (2016), ktorí porovnávali produkciu EPL izolátmi *C. albicans*, pochádzajúcich od pacientov s orálnou kandidózou, pred a po 30-minútovej expozícii ketokonazolu a flukonazolu zistili, že flukonazol nenavodil redukciu EPL a pri ketokonazole redukcia produkcie EPL bola iba 6,4 %.

ZÁVER

Na základe nami dosiahnutých výsledkov, ale aj dostupných literárnych zdrojov, môžeme skonštatovať, že štúdium účinku obsahových látok rastlinných silíc má opodstatnenie nielen vzhľadom na narastajúcu antimikrobiálnu rezistenciu, ale aj z hľadiska ovplyvnenia patogenity mikroorganizmov, ako aj kvôli ich ďalším biologickým účinkom.

POĎAKOVANIE

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe Zmluvy č. APVV-15-0377“.

ZOZNAM LITERATÚRY

Bassetti, M., Vena, A., Bouza, E., Peghin, M., Muñoz, P., Righi, E., Pea, F., Lackner, M., Lass-Flörl, C.: Antifungal susceptibility testing in *Candi-*

da, Aspergillus and Cryptococcus infections: are the MICs useful for clinicians? *Clinical Microbiology and Infectology*, 2020, 26 (8), 1024 – 1033.

Bona, E., Cantamessa, S., Pavan, M., Novello, G., Massa, N., Rocchetti, A., Berta, G., Gamalero, E.: Sensitivity of *Candida albicans* to essential oils: are they an alternative to antifungal agents? *Journal of applied microbiology*, 2016, 121 (6), 1530 – 1545.

D'agostino, M., Tesse, N., Lavergne, R. A., Le Pape, P., Fripiat, J. P., Machouart, M., Debourgonne, A.: *In vitro* antifungal effect of a plant-based product, CIN-102, on antifungal resistant filamentous fungi and their biofilms. *Journal of Medical Microbiology*, 2021, 70 (9), 001399. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001399>. Accessed June 18, 2024.

Didehdar, M., Chegini, Z., Shariati, A.: Eugenol: a novel therapeutic agent for the inhibition of *Candida* species infection. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 9 (13), 872 127. <https://doi.org/10.3389/fpharm.2022.872127>. Accessed June 21, 2024.

Djohan, V., Angora, K. E., Vanga-Bosson, A. H., Konaté, A., Kassi, F. K., Yavo, W., Kiki-Barro, P.C., Menan, H., Koné, M.: Sensibilité *in vitro* des souches de *Candida albicans* d'origine vaginale aux antifongiques à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Journal de Mycologie Medicale*, 2012, 22 (2), 129 – 133.

Ellepola, A. N., Samaranayake, L. P., Khan, Z. U.: Extracellular phospholipase production of oral *Candida albicans* isolates from smokers, diabetics, asthmatics, denture wearers and healthy individuals following brief exposure to polyene, echinocandin and azole antimycotics. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2016, 47, 911 – 916.

El-Houssaini, H. H., Elnabawy, O. M., Nasser, H. A., Elkhatab, W. F.: Correlation between antifungal resistance and virulence factors in *Candida albicans* recovered from vaginal specimens. *Microbial pathogenesis*, 2019, 128, 13 – 19.

Fule, S. R., Das, D., Fule, R. P.: Detection of phospholipase activity of *Candida albicans* and non *albicans* isolated from women of reproductive age with vulvovaginal candidiasis in rural area. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2015, 33 (1), 92 –

Guinea, J., Zaragoza, Ó., Escribano, P., Martín-Mazuelos, E., Pemán, J., Sánchez-Reus, F., Cuenca-Estrella, M.: Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014, 58 (3), 1529 – 1537.

Gulaty, M., Nobile, C. J.: *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes and Infection*, 2016, 18 (5), 310 – 321.

He, M., Du, M., Fan, M., Bian, Z.: *In vitro* activity of eugenol against *Candida albicans* biofilms. *Mycopathologia*, 2007, 163 (3), 137 – 143.

Hitkova, H. Y., Georgieva, D. S., Hristova, P. M., Sredkova, M. P.: Antifungal susceptibility of *Candida albicans* isolates at a tertiary care hospital in Bulgaria. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2019, 12 (7). Doi: 10.5812/jjm.92079.

Chandra, J., Kuhn, D. M., Mukherjee, P. K., Hoyer, L. L., McCormick, T., Ghannoum, M. A.: Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *Journal of Bacteriology*, 2001, 183 (18), 5385 – 5394.

Jafri, H., Ahmad, I.: *Thymus vulgaris* essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Journal de mycologie Medicale*, 2020, 30 (1), 100 911. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100911>. Accessed June 25, 2024.

Jin, Y., Yip, H. K., Samaranayake, Y. H., Yau, J. Y., Samaranayake, L. P.: Biofilm-forming ability of *Candida albicans* is unlikely to contribute to high levels of oral yeast carriage in cases of human immunodeficiency virus infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, 41 (7), 2961 – 2967.

Jung, P., Mischo, A. C. E., Gunaratnam, G., Spengler, C., Becker, S. L., Hube, B., Jacobs, K., Bischoff, M.: *Candida albicans* adhesion to central venous catheters: Impact of blood plasma-driven

germ tube formation and pathogen-derived adhesins. *Virulence*, 2020, 11 (1), 1453 – 1465.

Khadke, S. K., Lee, J. H., Kim, Y. G., Raj, V., Lee, J.: Appraisal of cinnamaldehyde analogs as dual-acting antibiofilm and anthelmintic agents. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13, 818 165. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.818165>. Accessed June 18, 2024.

Lone, S. A., Ahmad, A.: Inhibitory effect of novel Eugenol Tosylate Congeners on pathogenicity of *Candida albicans*. *BMC complementary medicine and therapies*, 2020, 20, 1 – 14.

Maruyama, N., Takizawa, T., Ishibashi, H., Hisajima, T., Inouye, S., Yamaguchi, H., Abe, S.: Protective activity of geranium oil and its component, geraniol, in combination with vaginal washing against vaginal candidiasis in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2008, 31 (8), 1501 – 1506.

Mayer, F. L., Wilson, D., Hube, B.: *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 2013, 4 (2), 119 – 128.

Mondello, F., De Bernardis, F., Girolamo, A., Cassone, A., Salvatore, G.: *In vivo* activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infectious Diseases*, 2006, 6, 158. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-158>. Accessed June 21, 2024.

Pfaller, M. A., Diekema, D. J.: Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Critical Reviews in Microbiology*, 2010, 36 (1), 1 – 53.

Ruchi, T., Sujata, B., Anuradha, D.: Comparison of phenotypic methods for the detection of biofilm production in uro-pathogens a tertiary care hospital in India. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.*, 2015, 4, 840 – 849.

Sharifzadeh, A., Shokri, H.: Antifungal activity of essential oils from Iranian plants against fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible *Candida albicans*. *Avicenna journal of phytomedicine*, 2016, 6 (2), 215 – 222.

Tobudic, S., Kratzer, C., Lassnigg, A., Pres-

terl, E. Antifungal susceptibility of *Candida albicans* in biofilms. *Mycoses*, 2012, 55 (3), 199 – 204.

Turner, S. A., Butler, G.: The *Candida* pathogenic species complex. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2014, 4 (9), a019778. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019778>. Accessed June 21, 2024.

Veses, V., Gow, N. A.: Vzorce pučania pseudohyfy *Candida albicans*. Pseudohyphal budding patterns of *Candida albicans*. *Medical Mycology*, 2009, 47 (3), 268 – 275.

Wächtler, B., Citiulo, F., Jablonowski, N., Förster, S., Dalle, F., Schaller, M., Wilson, D, Hube, B.: *Candida albicans* – epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process. *PLoS ONE*, 2012, 7 (5), e36952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036952>. Accessed June 25, 2024.

Yang, W., Yan, L., Wu, C., Zhao, X., Tang, J.: Fungal invasion of epithelial cells. *Microbiological research*, 2014, 169 (11), 803 – 810.

Zarnowski, R., Westler, W. M., Lacmbouh, G. A., Marita, J. M., Bothe, J. R., Bernhardt, J., Andes, D. R.: Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia. *MBio*, 2014, 5 (4), 01333-14. <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/mBio.01333-14>. Accessed June 21, 2024.



POSTAVENIE AGONISTOV GLP-1 RECEPTORA V LIEČBE *DIABETES MELLITUS* 2. TYPU

THE ROLE OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN THE TREATMENT OF TYPE 2 *DIABETES MELLITUS*

Wolaschka, Tomáš¹; Kovalčíková, Karin¹; Rohaľová, Simona¹; Vojtková, Daniela²

¹Katedra farmaceutickej technológie, farmakognózie a botaniky

Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice

²Ambulancia diabetológie a porúch látkovej premeny a výživy, Letná 45, 040 01 Košice
Slovenská republika

tomas.wolaschka@uvlf.sk

ABSTRAKT

Agonisty GLP-1 receptora majú v terapii *diabetes mellitus* významné postavenie. Vďaka svojim účinkom zvyšujú funkciu β -buniek, účinne regulujú glukózu (GLU), navodzujú pocit sýtosti, inhibujú sekréciu glukagónu atď. Cieľom štúdie bolo zhodnotenie pozitívnych či negatívnych účinkov dulaglutidu v porovnaní so sitagliptínom. Vyhodnocovali sme ich na vzorke 30 pacientov počas prvého roku terapie. Pri dulaglutide malo nežiaduce účinky takmer 50 % pacientov, pri sitagliptíne len necelých 7 %. Väčšinou išlo o dyspeptické ťažkosti. Ďalej sme vyhodnocovali glykovaný hemoglobín (HbA1c), glukózu v sére nalačno, hmotnosť, index telesnej hmotnosti (BMI), krvný tlak, cholesterol: celkový, v lipoproteínoch s vysokou hustotou (HDL), v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL) a triacylglyceroly (TAG), pečenevé

enzýmy: alanínaminotransferázu (ALT), asparátaminotransferázu (AST), alkalickú fosfatázu (ALP) a gamaglutamyltransferázu (GGT) a enzým amylázu (AMS). Pri dulaglutide sa štatisticky významne znížil glykovaný hemoglobín ($-1,32 \pm 0,5 \%$; $p < 0,01$); GLU v sére ($-2,28 \pm 1,26 \text{ mmol.l}^{-1}$; $p < 0,01$); BMI ($-1,8 \pm 0,06$; $p < 0,01$); systolický krvný tlak ($-3,3 \pm 2,7 \text{ mmHg}$; $p < 0,01$) a GGT ($-0,12 \pm 0,13 \text{ } \mu\text{kat.l}^{-1}$; $p < 0,01$). K výraznejšiemu zníženiu došlo aj pri hmotnosti ($-5,4 \pm 1,13 \text{ kg}$), hoci sa to neukázalo ako štatisticky významné. K nepatrnému zníženiu došlo aj pri celkovom cholesterole, AST a ALT. Naopak, k zvýšeniu došlo pri triacylglycerole, HDL a LDL cholesterole, ALP a AMS. Pri sitagliptíne došlo k signifikantnému zníženiu celkového cholesterolu ($-0,32 \pm 0,17 \text{ mmol.l}^{-1}$; $p < 0,01$). Hoci nedošlo k signifikantnému zníženiu ostatných premenných, mierne sa znížil HbA1c ($-0,7 \pm 0,22 \%$); GLU v

sére ($0,99 \pm 0,64 \text{ mmol.l}^{-1}$), tlak krvi (TK), TAG a LDL cholesterol. BMI a pečénové enzýmy sa po roku zmenili len nepatrne, prípadne vôbec. Pri amyláze došlo k zvýšeniu aktivity enzýmu.

Kľúčové slová: agonisty GLP-1 receptora; *diabetes mellitus*; dulaglutid; sitagliptín

ABSTRACT

GLP-1 receptor agonists have an important position in the therapy of *diabetes mellitus*. Thanks to their effects, they increase the function of β -cells, effectively regulate glucose (GLU), induce a feeling of satiety, inhibit glucagon secretion, etc. The aim of the study was to evaluate the positive or negative effects of dulaglutide compared to sitagliptin. We evaluated them on a sample of 30 patients during the first year of therapy. With dulaglutide, almost 50 % of patients had adverse effects, with sitagliptin, only less than 7 %. Most of them were dyspeptic disorders. Furthermore, we evaluated glycated haemoglobin (HbA1c), fasting serum glucose, weight, body mass index (BMI), blood pressure, cholesterol: total, in high density lipoproteins (HDL), in low density lipoproteins (LDL) and triacylglycerols (TAG), liver enzymes: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transferase (GGT) and the enzyme amylase (AMS). With dulaglutide, the following parameters decreased statistically significantly: glycated haemoglobin ($-1.32 \pm 0,5 \%$; $p < 0.01$), serum GLU ($-2.28 \pm 1.26 \text{ mmol.l}^{-1}$; $p < 0.01$), BMI (-1.8 ± 0.06 ; $p < 0.01$), systolic blood pressure ($-3.3 \pm 2.7 \text{ mmHg}$; $p < 0.01$) and GGT ($-0.12 \pm 0.13 \text{ } \mu\text{kat.l}^{-1}$; $p < 0.01$). There was also a marked reduction in weight ($-5.4 \pm 1.13 \text{ kg}$), although this did not prove to be statistically significant. A slight reduction in total cholesterol, AST and ALT was observed as well. On the contrary, there was an increase in triacylglycerols, HDL and LDL cholesterol, ALP and AMS. With sitagliptin,

there was a significant reduction in total cholesterol ($-0.32 \pm 0.17 \text{ mmol.l}^{-1}$; $p < 0.01$). Although there was no significant reduction in other variables, HbA1c ($-0.7 \pm 0.22 \%$), serum GLU ($0.99 \pm 0.64 \text{ mmol.l}^{-1}$), blood pressure (TK), TAG and LDL cholesterol were slightly reduced. BMI and liver enzymes changed only slightly or not at all after a year. In the case of amylase, there was an increase in enzyme activity.

Key words: *diabetes mellitus*; dulaglutid; GLP-1 receptor agonist; sitagliptin

ÚVOD

Diabetes mellitus je jedným z najrozšírenejších a najrýchlejšie rastúcich ochorení na svete. V súčasnosti trpí na toto ochorenie približne 1 z 10 ľudí. Celosvetovo sa na diabetes lieči približne 537 miliónov ľudí a predpokladá sa, že do roku 2045 to bude 783 miliónov ľudí (Diabetes atlas, 2021). Na Slovensku sa na cukrovku lieči cca 352 tisíc ľudí, pričom viac ako 90 % má diagnostikovaný *diabetes mellitus* 2. typu (Národné centrum zdravotníckych informácií, 2021). Ide o chronické metabolické ochorenie, ktoré sa vyznačuje chronicky zvýšenou hyperglykémiou. Často je spojené s rôznymi kardiovaskulárnymi ochoreniami, hypertenziou, obezitou či dyslipidémiou. Okrem akútnych komplikácií, akými je napr. hypoglykémia, laktátová acidóza, ketoacidóza sa spája aj s rôznymi chronickými mikrovaskulárnymi a makrovaskulárnymi komplikáciami. Najznámejšími sú nefropatia, neuropatia, retinopatia či vyššie spomínané kardiovaskulárne ochorenia atď.

Glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1) bol prvýkrát identifikovaný pred viac ako 30 rokmi. Vďaka svojim účinkom sa stal hneď sľubnou zlúčeninou pre vývoj nových liečiv, avšak problémom bol jeho rýchly rozklad dipeptidylpeptidázou-4 (DPP4) a krátky eliminačný polčas. Prvým dlhodobo pôsobiacim agonistom GLP-1 receptora bol exenidín-4, ktorý bol objavený v jede *Heloderma suspectum*. Následne vznikli analógy GLP-1, ktoré majú vyššiu odolnosť

voči dipeptidylpeptidáze-4, dlhší eliminačný polčas, majú predĺžené účinky a sú efektívnejšie. Agonisty GLP-1 receptora sú významné v regulácii glukózy, navodzujú pocit sýtosti, spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, čím znižujú chuť do jedla a jeho príjem. Okrem toho stimulujú proliferáciu β -buniek, inhibujú sekréciu glukagónu, majú kardiovaskulárne účinky, vplývajú na hmotnosť, obezitu, cholesterol atď. Agonisty GLP-1 receptora sú podávané len subkutánne, čo môže byť pre mnohých pacientov komplikáciou. Okrem toho sa vyznačujú vyššou mierou dyspeptických ťažkostí.

Inhibítory dipeptidylpeptidázy-4 boli uvedené na trh pred približne pätnástimi rokmi. Pre ich nízky výskyt nežiaducich účinkov a vysoký bezpečnostný profil sú často využívanými perorálnymi antidiabetikami. Ich klinicky najvýznamnejším účinkom je endogénne zvýšenie hormónu GLP-1. Spolu s agonistami GLP-1 receptora sa využívajú na terapiu *diabetes mellitus* 2. typu.

MATERIÁL A METÓDY

Táto štúdia analyzuje žiaduce a nežiaduce účinky agonistu GLP-1 receptora (dulaglutid) v porovnaní s inhibítorom DPP4 (sitagliptín) počas 1. roku liečby. Analyzovaný bol priebeh liečby u 30 pacientov s diagnostikovaným *diabetes mellitus* 2. typu. 15 pacientov užívalo agonistu GLP-1 receptora a 15 pacientov inhibítor DPP4. Vekové rozmedzie bolo 48 – 74 rokov u pacientov liečených dulaglutidom a 38 – 87 rokov u pacientov liečených sitagliptínom. Analyzovali sme krvné parametre (HbA1c, glukózu v sére nalačno, celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL cholesterol a HDL cholesterol, aspartátaminotransferázu, alanínaminotransferázu, gamaglutamyltransferázu, alkalickú fosfatázu a amylázu), nežiaduce účinky (NÚ), hmotnosť, BMI a TK. HbA1c, GLU, TK, BMI a hmotnosť sme vyhodnotili každé 3 mesiace, ostatné parametre sme porovnávali na začiatku terapie, po polroku liečby a po roku liečby, pretože dané parametre neboli častejšie zahrnuté vo výsledkoch z krvi.

Vstupnými kritériami bola diagnóza *diabetes mellitus* 2. typu (E11.60), farmakoterapia dulaglutidom či sitagliptínom trvajúca minimálne 1 rok a sledované parametre zaznamenané v potrebných časových obdobiach. Snahou bolo vybrať pacientov s podobnými komorbiditami s približne rovnakým vekom, avšak to nebolo úplne možné pre nedostatočný počet vhodných pacientov a preto boli pacienti vybratí do štúdie náhodne. Údaje sme vyhodnocovali retrospektívne.

Vyraďovacím kritériom boli pacienti s DM 1. typu a pacienti, ktorí začali užívať dané liečivo, ale nedodržovali pokyny ohľadom správneho užívania, prípadne mali NÚ, pre ktoré nemohli pokračovať v liečbe.

Pacientom užívajúcim dulaglutid bola predpísaná dávka 1,5 mg dulaglutidu raz týždenne subkutánne, vo forme injekčného roztoku v pere. Sitagliptín bol užívaný vo forme tabliet v dávke 100 mg raz denne. Okrem toho boli pacienti opakovane poučení o diétnom režime, avšak mnohí ho podľa zdravotných záznamov nedodržovali.

Údaje o pacientoch sme získali z lekárskeho záznamu z ambulancie MUDr. Vojtkovej Daniely v Košiciach. Všetky údaje boli spracované anonymizované, v súlade so zákonom 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov.

Výsledky sme spracovali vo forme grafov a tabuliek pomocou programu Microsoft Excel, kde sme ich aj štatisticky vyhodnotili. Výsledky sú vyjadrené priemernými hodnotami a smerodajnou odchýlkou s významnosťou $p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$ a $p \leq 0,1$.

Najprv sme otestovali normálne rozloženie (Shapiro-Wilkov test ak $n < 50$, Kolmogorov-Smirnovov ak $n \geq 50$) a na základe jeho výsledku sme ďalej vyberali parametrické testy pri normálnom rozložení, resp. neparametrické testy tam, kde nebola splnená podmienka normálneho rozloženia (viď tab. 1).

Následne sme uskutočnili porovnávanie v rámci jednotlivých liečiv (jednofaktorová ANOVA s opakovaním/Friedmanov test). Použili sme testy vhodné pre viac ako 2 skupiny, keďže sme do porovnávania zahrnuli jednotlivé merania na začiatku liečby, po 3, 6, 9 a 12 mesiacoch. Ak výsledkom bol štatisticky vý-

Tab. 1: Použité štatistické metódy

Parametrické testy:	Neparametrická alternatíva:
ANOVA (jednofaktorová, s opakovaním)	Friedman test
ANOVA (dvojfaktorová, s opakovaním)	Scheirer-Ray-Hare Test
Párový T-test	Wilcoxon signed-rank test
T-test s rovnosťou/nerovnosťou rozptylov	Mann-Whitney U-test

Tab. 2: Nežiaduce účinky a ich výskyt

Nežiaduce účinky	Dulaglutid (n = 15)	Sitagliptín (n = 15)
znížená chuť do jedla, n (%)	5 (33,3)	0 (0)
nauzea, n (%)	1 (6,7)	1 (6,7)
bolesť brucha, n (%)	1 (6,7)	1 (6,7)
pocit sýtosti, n (%)	1 (6,7)	1 (6,7)
žiadne, n (%)	8 (53,3)	14 (93,3)

znamný rozdiel, zistovali sme, pri ktorej z nasledujúcich dvojíc sa rozdiel objavil (Párový T-test/Wilcoxon signed-rank test):

- dulaglutid na začiatku vs. dulaglutid po 3 mesiacoch liečby
- dulaglutid na začiatku vs. dulaglutid po 6 mesiacoch liečby
- dulaglutid na začiatku vs. dulaglutid po 9 mesiacoch liečby
- dulaglutid na začiatku vs. dulaglutid po 12 mesiacoch liečby
- to isté aj pre sitagliptín

Nakoniec sme uskutočnili porovnanie medzi jednotlivými liečivami (dvojfaktorová ANOVA s opakovaním/Scheirer-Ray-Hare test). Použili sme dvojfaktorové testy, lebo do porovnávania boli zahrnuté všetky merania pri všetkých dĺžkach liečby a pri oboch liečivách. Znova sme pokračovali hľadáním dvojíc s významným rozdielom, podľa toho, či test ukázal štatistickú významnosť pri niektorom z faktorov. V prípade, že na začiatku liečby nebol štatisticky významný rozdiel (tzn. vychádzali sme z približne rovnakých hodnôt na začiatku liečby), po-

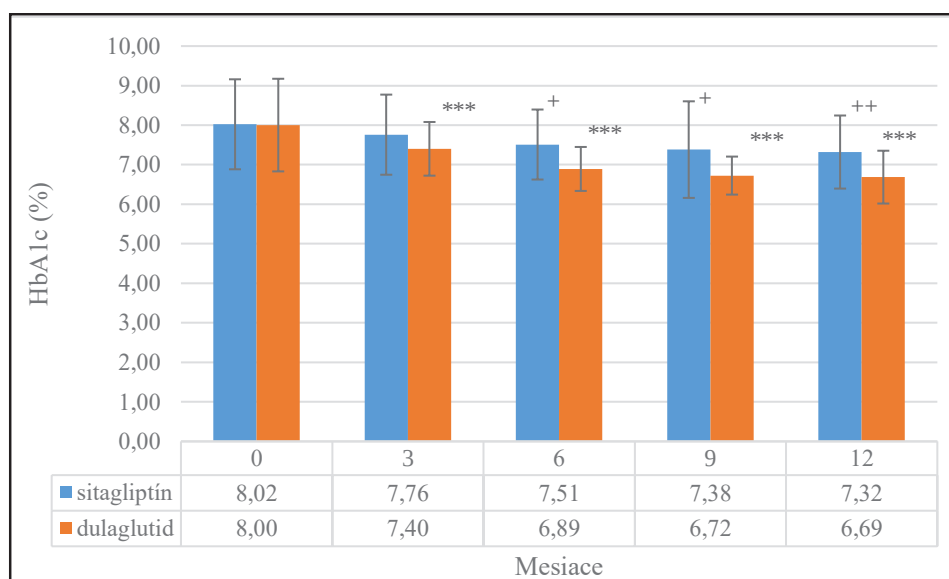
kračovali sme zisťovaním, či v priebehu liečby došlo k významnému rozdielu v pôsobení liečiv (T-test s rovnosťou/nerovnosťou rozptylov/Mann-Whitney U test). Porovnávali sme nasledujúce dvojice: sitagliptín po 0, 3, 6, 9, 12 vs. dulaglutid po 0, 3, 6, 9, 12 mesiacoch liečby

- sitagliptín vs. dulaglutid – na začiatku liečby
- sitagliptín vs. dulaglutid – po 3 mesiacoch liečby
- sitagliptín vs. dulaglutid – po 6 mesiacoch liečby
- sitagliptín vs. dulaglutid – po 9 mesiacoch liečby
- sitagliptín vs. dulaglutid – po 12 mesiacoch liečby.

Pre každú sledovanú premennú sme určili nasledovné hypotézy:

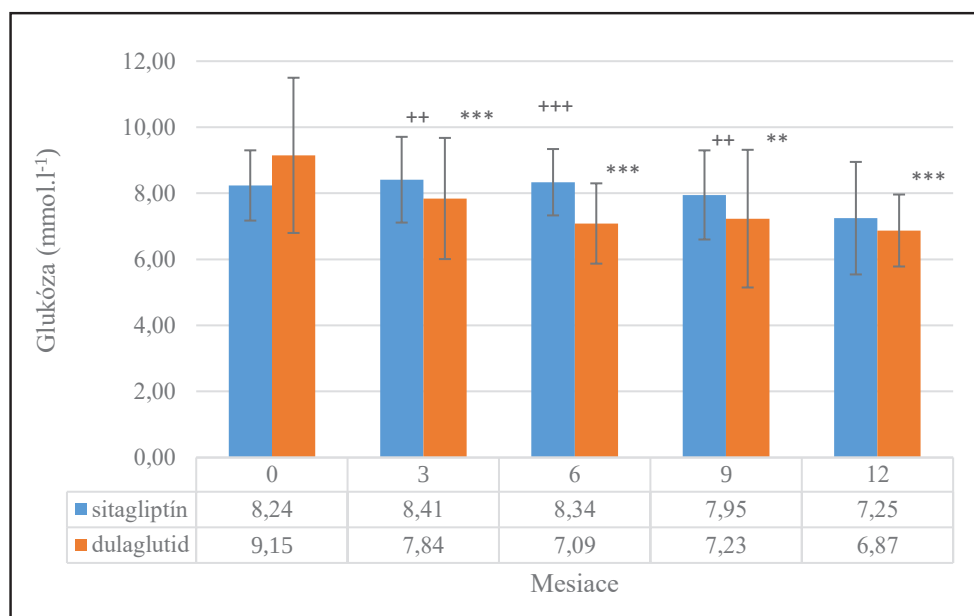
- **H0:** Terapia liečivom dulaglutid, resp. sitagliptín nemá v čase štatisticky významný vplyv na zmenu hodnoty danej premennej.
- **H1:** Terapia liečivom dulaglutid, resp. sitagliptín má v čase štatisticky významný vplyv na zmenu hodnoty danej premennej.

Graf 1: Percento glykovaného hemoglobínu v skupine liečenej dulaglutidom a sitagliptínom na začiatku liečby (0. mesiac) a v priebehu jednotlivých mesiacov (3., 6., 9. a 12. mesiac)



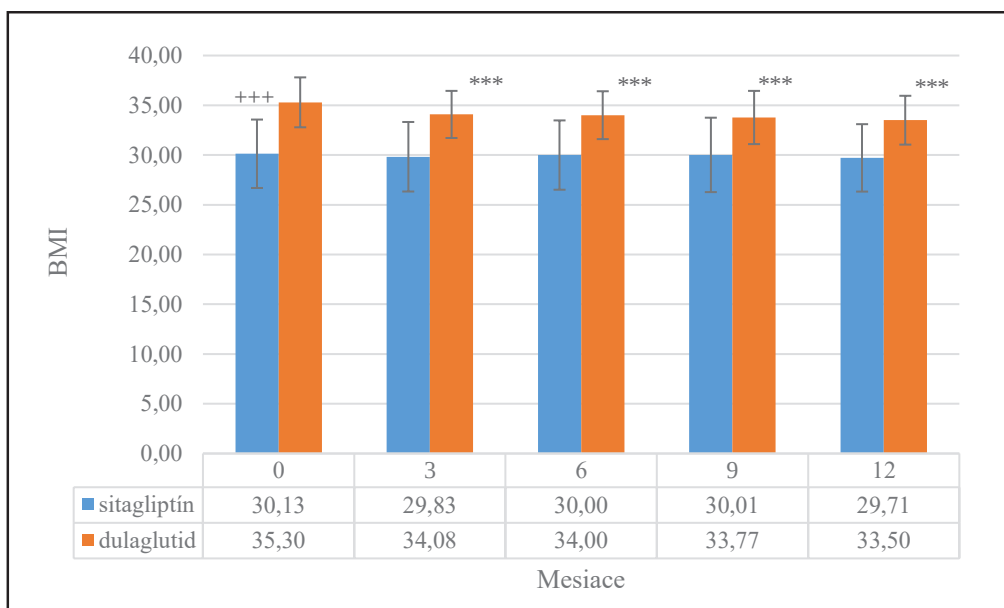
Chybové úsečky sú vyjadrené ako štandardná odchýlka. Signifikantné zníženie pri užívaní jednotlivého liečiva je označené v jednotlivých mesiacoch *** ($p < 0,01$). Signifikantný rozdiel medzi pacientami užívajúcimi sitagliptín a dulaglutid je vyjadrený ako + ($p < 0,1$); ++ ($p < 0,05$).

Graf 2: Množstvo glukózy v sére nalačno v skupine liečenej dulaglutidom a sitagliptínom na začiatku liečby (0. mesiac) a v priebehu jednotlivých mesiacov (3., 6., 9. a 12. mesiac)



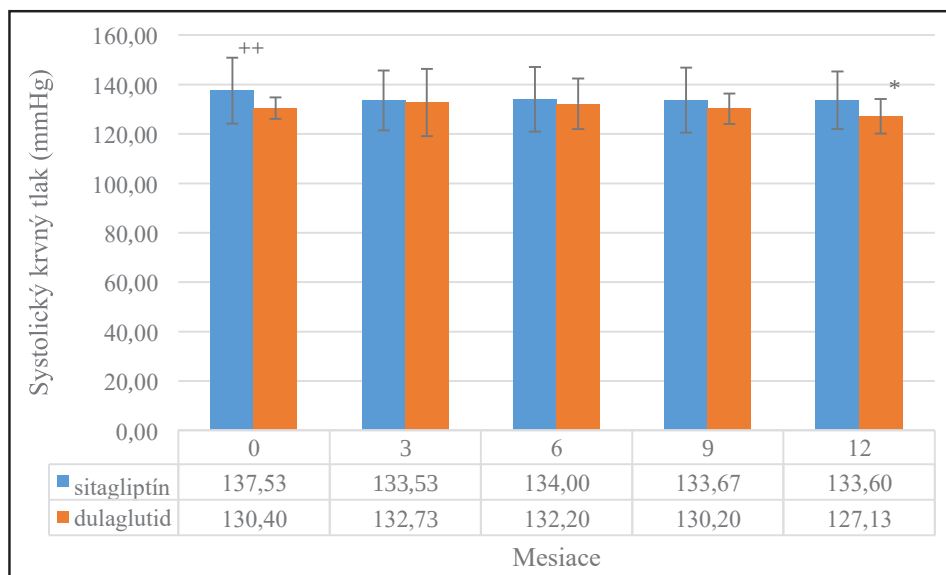
Chybové úsečky sú vyjadrené ako štandardná odchýlka. Signifikantné zníženie pri užívaní jednotlivého liečiva je označené v jednotlivých mesiacoch ** ($p < 0,05$); *** ($p < 0,01$). Signifikantný rozdiel medzi pacientami užívajúcimi sitagliptín a dulaglutid je vyjadrený ako ++ ($p < 0,05$); +++ ($p < 0,01$).

Graf 3: BMI pacientov v skupine liečenej dulaglutidom a sitagliptínom na začiatku liečby (0. mesiac) a v priebehu jednotlivých mesiacov (3., 6., 9. a 12. mesiac)



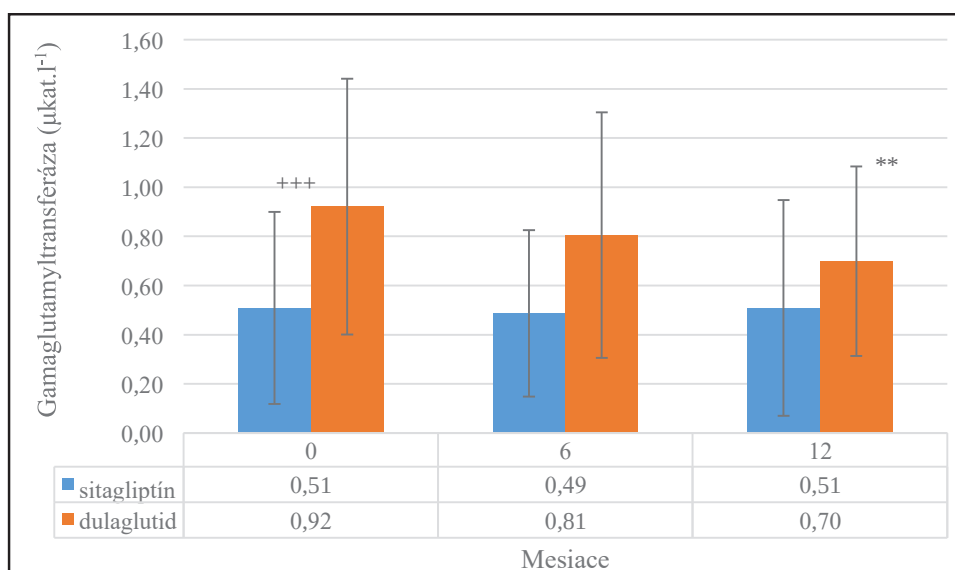
Chybové úsečky sú vyjadrené ako štandardná odchýlka. Signifikantné zníženie pri užívaní jednotlivého liečiva je označené v jednotlivých mesiacoch *** ($p < 0,01$). Signifikantný rozdiel medzi pacientami užívajúcimi sitagliptín a dulaglutid je vyjadrený ako +++ ($p < 0,01$).

Graf 4: Systolický krvný tlak pacientov v skupine liečenej dulaglutidom a sitagliptínom na začiatku liečby (0. mesiac) a v priebehu jednotlivých mesiacov (3., 6., 9. a 12. mesiac)



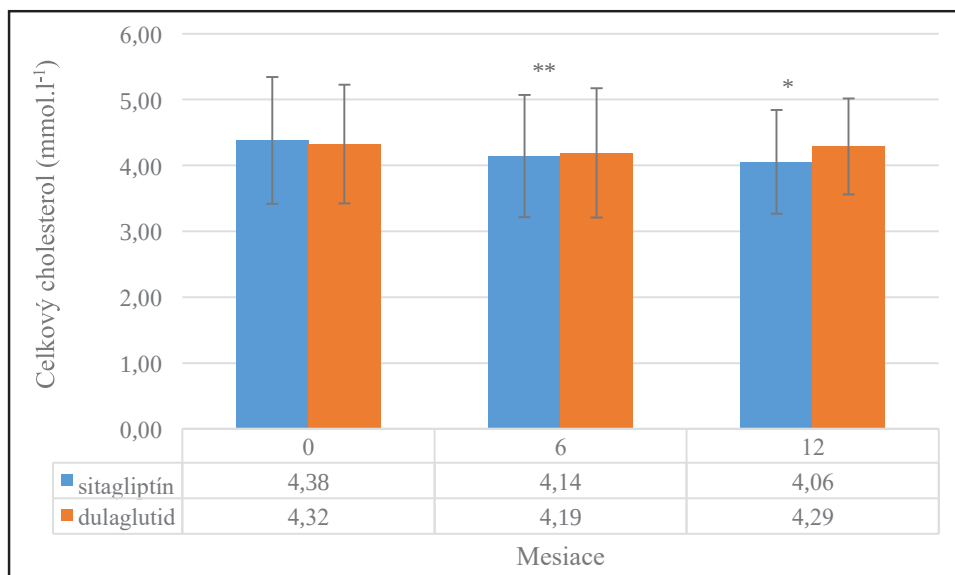
Chybové úsečky sú vyjadrené ako štandardná odchýlka. Signifikantné zníženie pri užívaní jednotlivého liečiva je označené v jednotlivých mesiacoch * ($p < 0,01$). Signifikantný rozdiel medzi pacientami užívajúcimi sitagliptín a dulaglutid je vyjadrený ako ++ ($p < 0,05$).

Graf 5: Gamaglutamyltransferáza u pacientov v skupine liečenej dulaglutidom a sitagliptínom na začiatku liečby (0. mesiac) a v priebehu jednotlivých mesiacov (6. a 12. mesiac)



Chybové úsečky sú vyjadrené ako štandardná odchýlka. Signifikantné zníženie pri užívaní jednotlivého liečiva je označené v jednotlivých mesiacoch ** ($p < 0,05$). Signifikantný rozdiel medzi pacientami užívajúcimi sitagliptín a dulaglutid je vyjadrený ako +++ ($p < 0,01$).

Graf 6: Celkový cholesterol u pacientov v skupine liečenej dulaglutidom a sitagliptínom na začiatku liečby (0. mesiac) a v priebehu jednotlivých mesiacov (6. a 12. mesiac)



Chybové úsečky sú vyjadrené ako štandardná odchýlka. Signifikantné zníženie pri užívaní jednotlivého liečiva je označené v jednotlivých mesiacoch * ($p < 0,01$); ** ($p < 0,05$).

VÝSLEDKY

Z nežiaducich účinkov (viď tab. 2) sa v skupine liečenej dulaglutidom vyskytovala najmä znížená chuť do jedla, ktorú udávalo 33,3 % pacientov. Okrem toho sa vyskytovala nauzea (6,7 %); bolesť brucha (6,7 %) a pocit sýtosti (6,7 %). Žiadne NÚ udávalo 53,3 %.

V skupine liečenej sitagliptínom sa vyskytovalo podstatne menej NÚ ako v prvej skupine. Žiadne NÚ udávalo 93,3 % pacientov; 6,7 % pacientov pociťovalo nauzeu, bolesť brucha a pocit sýtosti. Všetky nežiaduce účinky boli v oboch skupinách zaznamenané po 3 mesiacoch liečby, následne už pacienti neudávali žiadne NÚ.

Pri liečbe dulaglutidom sa štatisticky významne znížil glykovaný hemoglobín ($p < 0,01$) (viď graf 1), GLU v sére ($p < 0,01$) (viď graf 2), BMI ($p < 0,01$) (viď graf 3), systolický krvný tlak ($p < 0,01$) (viď graf 4) a gamaglutamyltransferáza ($p < 0,01$) (viď graf 5). Jednotlivé výsledky sú znázornené v grafoch ako priemery zistených hodnôt.

Pri sitagliptíne došlo k signifikantnému zníženiu len pri celkovom cholesterole ($p < 0,01$) (viď graf 6).

DISKUSIA

Agonisty GLP-1 receptora sa odporúčajú ako preferovaná prvá injekčná terapia *diabetes mellitus* 2. typu vzhľadom na svoju účinnosť pri znižovaní HbA_{1c} a nízke riziko hypoglykemických príhod (Nauck a kol., 2021). Inhibitory DPP4 nemajú žiadny účinok, ktorý by priamo znižoval koncentráciu glukózy, takže ich antidiabetická účinnosť priamo súvisí s ich schopnosťou inhibovať aktivitu DPP4 a je sprostredkovaná prostredníctvom účinkov substrátov, ktoré tým chránia (Deacon 2020).

Z hľadiska nežiaducich účinkov mal dulaglutid výraznú prevahu. Až 46,7 % pacientov malo nežiaduce účinky, ktoré však do 1 – 2 mesiacov odzneli. Išlo prevažne o dyspeptické ťažkosti. Zníženú chuť do jedla udávalo 33,3 % pacientov, nauzeu, bolesť brucha a pocit sýtosti udávalo 6,7 % pacientov. Pri sitagliptíne sa vyskytla len u jedného pacienta (6,7 %)

nauzea, bolesť brucha a pocit sýtosti. Keďže sme do štúdie vybrali len pacientov, ktorí užívali dulaglutid a sitagliptín minimálne jeden rok, tak nevieme posúdiť, koľko pacientov ukončí liečbu kvôli NÚ, avšak približne 10 – 15 % pacientov v ambulancii MUDr. Vojtkovej ukončí liečbu dulaglutidom pre NÚ. Sitagliptín je všeobecne dobre tolerovaný a max. 1 – 2 % pacientov má výrazné NÚ. V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii sa počas 52 týždňov porovnávala účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu a dulaglutidu u 1091 pacientov s DM 2. typu. Výskyt gastrointestinálnych NÚ bol u pacientov s dulaglutidom signifikantne vyšší než u pacientov liečených sitagliptínom. Výskyt nauzey, hnačky a vracania pri liečbe dulaglutidom vrcholil počas prvých 2 týždňov liečby a postupne klesal na stabilné hladiny (1 – 6 % výskyt) medzi 8. a 52. týždňom liečby. Výskyt prerušenia štúdie z dôvodu nežiaducich účinkov po 52. týždni bol podobný vo všetkých skupinách: dulaglutid 1,5 mg – 10,9 %; dulaglutid 0,75 mg – 7,6 %; sitagliptín – 9,5 %. Najčastejšie NÚ, ktoré spôsobili prerušenie štúdie boli hyperglykémia a nauzea. Okrem spomínaných gastrointestinálnych ťažkostí sa vyskytla nasofaryngitída (8 % pri oboch liečivách), infekcia horných dýchacích ciest (4 % pri dulaglutide, 1 % pri sitagliptíne), infekcia močového traktu (4 % pri oboch liečivách), ale aj napr. bolesť chrbta (4 %, 3 %); bolesť hlavy (7 %, 6 %) a bolesť kĺbov (2 %, 1 %) (Nauck a kol., 2014). V našej štúdii sme vedeli posúdiť NÚ len na základe zdravotných záznamov. Pacienti mohli niektoré NÚ zabudnúť spomenúť, prípadne si mohli niektoré NÚ spojiť s niečím iným. Taktiež sme nesledovali veľkú skupinu pacientov a preto sa niektoré NÚ nemuseli prejaviť.

V skupine liečenej dulaglutidom bol na začiatku terapie priemerný glykovaný hemoglobín 8,0 %. V priebehu jedného roka došlo k štatisticky významnému poklesu HbA_{1c} o – 1,31 %; pričom najväčší pokles sme zaznamenali v priebehu prvého polroka o – 1,11 % ($p < 0,01$). Pri pacientoch liečených sitagliptínom nedošlo k štatisticky významnému zníženiu HbA_{1c}, hoci naša štúdia ukázala, že sa pacientom znížil glykovaný hemoglobín o 0,7 %. Výsledky iných štúdií

sú podobné tým našim, avšak v ostatných štúdiách vyšli ako signifikantné. Môže to byť spôsobené malým počtom pacientov. Vzájomné porovnanie dulaglutidu a sitagliptínu bolo štatisticky významné v 6. mesiaci, v 9. mesiaci a po roku terapie. Štúdia autorov Nauck a kol. (2014) sledovala hladiny HbA1c. Po 52 týždňoch terapie došlo k zníženiu HbA1c o $-1,1 \pm 0,06 \%$ (dulaglutid 1,5 mg); $-0,87 \pm 0,06 \%$ (dulaglutid 0,75 mg) a o $-0,39 \pm 0,06 \%$ (sitagliptín). Výsledkom tejto štúdie je, že pacienti liečení dulaglutidom dosiahli významnejšie zníženie HbA1c a hmotnosti v porovnaní so sitagliptínom. Možným vysvetlením tohto rozdielu v účinkoch môže byť to, že agonisty GLP-1 receptora vykazujú vyšší stupeň stimulácie GLP-1 receptora než inhibítory DPP4. Tak tiež sa predpokladá, že dlhodobo pôsobiace agonisty GLP-1 receptora trvalo zvyšujú koncentráciu GLP-1 a inhibítory DPP4 ju zvyšujú najmä po jedle. Nízky počet hypoglykémii je spojený so zvýšením sekrécie inzulínu spôsobom závislým od GLU bez nadmernej stimulácie beta buniek a hyperinzulinémie.

Pri sérovej koncentrácii glukózy nalačno došlo pri dulaglutide k signifikantnému zníženiu GLU o $-2,28 \text{ mmol.l}^{-1}$. Najvýraznejší pokles sme zaznamenali už po prvých 3 mesiacoch terapie. Pri sitagliptíne nedošlo k signifikantnému zníženiu GLU, hoci sa po roku terapie znížila o $-0,99 \text{ mmol.l}^{-1}$. Môže to byť spôsobené čiastočne aj tým, že sa priemerná hladina GLU po 3. a 6. mesiaci zvýšila a až následne došlo k poklesu. Okrem toho to môže byť spôsobené aj nedodržaním diéty. V rámci porovnania oboch liečiv sme zistili štatisticky významný rozdiel v 3., 6. a 9. mesiaci. V retrospektívnej štúdii Berra a kol. (2020) sa počas 12 mesiacov na 782 pacientoch skúmal účinok dulaglutidu v dávke 1,5 mg. Počas tohto obdobia došlo k signifikantnému zníženiu GLU v sére nalačno; z $9,07 \text{ mmol.l}^{-1}$ na $7,66 \text{ mmol.l}^{-1}$ po 6 mesiacoch a na $7,48 \text{ mmol.l}^{-1}$ po 12 mesiacoch. V 54-týždňovej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa sledovala účinnosť sitagliptínu 100 mg. Po 54 týždňoch došlo k zníženiu GLU nalačno o $-1,0 \text{ mmol.l}^{-1}$ (Chan a kol. 2008).

V skupine liečenej dulaglutidom sa po roku terapie

znížila priemerná hmotnosť o $-5,4 \text{ kg}$. Najväčší pokles hmotnosti ($-4,23 \text{ kg}$) pozorujeme už po 3 mesiacoch terapie. V skupine liečenej sitagliptínom poklesla hmotnosť po roku terapie len o $-1,13 \text{ kg}$, pričom hmotnosť klesala postupne. Pri dulaglutide došlo k signifikantnému poklesu BMI priemerne o $-1,8$. V skupine liečenej sitagliptínom bol pokles BMI len minimálny, a to $-0,42$. Medzi skupinami oboch liečiv sme dosiahli signifikantný výsledok pri hmotnosti aj BMI, avšak signifikantný rozdiel bol aj na začiatku terapie, preto sme nerobili analýzu vzájomného porovnania vplyvu liečiv na daný parameter. V štúdii, ktorá sa vykonala v 196 zdravotníckych zariadeniach v 16 krajinách sa skúmalo 1201 pacientov po 40 týždňoch. Pacienti boli rozdelení do štyroch skupín, podľa toho, či užívali dulaglutid v dávke 0,75 alebo 1,5 mg, príp. semaglutid v dávke 0,5 alebo 1 mg. V priemere sa telesná hmotnosť znížila pri dulaglutide 0,75 mg o $-2,3 \text{ kg}$ a pri dávke 1,5 mg o $-3,0 \text{ kg}$. Semaglutid pri telesnej hmotnosti dosiahol lepšie výsledky. BMI sa pri dulaglutide znížilo o $-0,8$ (0,75 mg) a o $-1,1$ (1,5 mg) (Pratley a kol., 2018). V ďalšej štúdii bolo 665 pacientov randomizovane rozdelených do troch skupín. Jedna skupina užívala sitagliptín 100 mg a ďalšie dve liraglutid 1,2 mg alebo 1,8 mg. Zníženie hmotnosti bolo podstatne výraznejšie pri liraglutide: $-2,78 \text{ kg}$ (1,2 mg) alebo $-3,68 \text{ kg}$ (1,8 mg) než pri sitagliptíne, kde došlo z redukcií hmotnosti o $-1,16 \text{ kg}$ po 52 týždňoch (Pratley a kol., 2011). Rozdiel v znížení hmotnosti pri dulaglutide môže byť spôsobený nižším počtom pacientov v našej štúdii. Okrem toho, k zníženiu hmotnosti môžu prispievať aj nežiaduce účinky dulaglutidu.

Priemerný systolický krvný tlak pacientov liečených dulaglutidom po roku terapie signifikantne klesol o $-3,3 \text{ mmHg}$. Diastolický TK klesol priemerne o $-4,7 \text{ mmHg}$. Pri sitagliptíne došlo k priemernému poklesu systolického TK o $-3,9 \text{ mmHg}$ a diastolického TK o $-0,9 \text{ mmHg}$. Pri systolickom TK sme zaznamenali štatisticky významný rozdiel medzi liečivami, avšak významný rozdiel bol aj na začiatku terapie, a preto nebolo možné vzájomne porovnať vplyv liečiv. Pri diastolickom tlaku sme nezaznamenali signi-

fikantný rozdiel medzi liečivami. V štúdií s počtom pacientov 1842 sa počas 52 týždňov podával dulaglutid v dávke 1,5 mg; 3,0 mg a 4,5 mg. Počas tohto obdobia došlo k zníženiu priemerného systolického tlaku o – 3,2 mmHg; – 3,6 mmHg a – 4,1 mmHg. Pri diastolickom tlaku došlo k zníženiu o – 1,1 mmHg; – 1,0 mmHg a – 1,0 mmHg. Výraznejšie zlepšenie TK v iných štúdiách mohlo byť spôsobené prevažne znížením počtu účastníkov so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení (Cox a kol., 2022). V retrospektívnej štúdií autorov Chan a kol. (2008) sa počas 54 týždňov u 454 pacientov s DM 2. typu pozoroval pokles systolického a diastolického tlaku približne o – 2 mmHg u pacientov liečených sitagliptínom. Systolický TK sa v ordinácii signifikantne znížil po 6. a 12. mesiaci a diastolický TK sa významne znížil počas všetkých časových intervalov (3., 6., 9. a 12. mesiac).

Pri celkovom cholesterole pozorujeme signifikantné zníženie pri sitagliptíne, hoci sa znížil len o – 0,32 mmol.l⁻¹. Dulaglutid znížil celkový cholesterol len minimálne (– 0,03 mmol.l⁻¹). Pri dulaglutide došlo k zvýšeniu triacylglycerolov (+ 0,04 mmol.l⁻¹) a pri sitagliptíne k zníženiu o – 0,17 mmol.l⁻¹. Pri LDL cholesterole sa pri oboch liečivách zmenila priemerná hodnota o 0,09 mmol.l⁻¹, avšak pri dulaglutide to bolo zvýšenie a pri sitagliptíne zníženie LDL cholesterolu.

HDL cholesterol sa pri sitagliptíne nezmenil a pri dulaglutide sa zvýšil o 0,1 mmol.l⁻¹. V rámci porovnania liečiv sme medzi skupinami liečiv zaznamenali štatisticky významný rozdiel len pri TAG, rozdiel však bol signifikantný aj na začiatku terapie, a preto nebolo možné urobiť analýzu vzájomného porovnania vplyvu liečiv na daný parameter. V štúdií AWARD-5 sa v 52. týždni pri dulaglutide pozoroval signifikantný pokles LDL cholesterolu, pri sitagliptíne to bolo naopak zvýšenie LDL cholesterolu. V 26. týždni pri dulaglutide bolo pozorované signifikantné zníženie celkového a LDL cholesterolu (Nauck a kol., 2014).

Z výsledkov našej štúdie sme zistili, že sitagliptín takmer vôbec neovplyvňoval pečeňové enzýmy. Pri ALT a GGT nedošlo po roku liečby k žiadnej zmene priemerných hodnôt. AST sa zvýšila len minimálne o

0,01 μ kat.l⁻¹ a ALP sa znížila o rovnakú hodnotu. Naopak, dulaglutid ovplyvnil všetky spomenuté enzýmy. Pri ALT, GGT a AST sme zaznamenali zníženie o – 0,11 μ kat.l⁻¹, – 0,12 μ kat.l⁻¹ a – 0,9 μ kat.l⁻¹. ALP sa zvýšila o 0,11 μ kat.l⁻¹. Celkovo mali však pacienti liečení sitagliptínom oveľa nižšie hodnoty enzýmov počas celej doby liečby. Pri porovnaní oboch liečiv bol pri ALP nesignifikantný rozdiel. Pri ostatných enzýmoch bol rozdiel významný aj na začiatku liečby, a preto nebolo možné vzájomne porovnať vplyv liečiv. V štúdií Kuchay a kol. (2020) sa skúmal efekt dulaglutidu na pečeň. Do štúdie bolo zaradených 52 pacientov. Po 24 týždňoch došlo u pacientov liečených dulaglutidom k významnému zníženiu GGT (– 0,218 μ kat.l⁻¹) a k nevýznamnému zníženiu AST (– 0,155 μ kat.l⁻¹) a ALT (– 0,218 μ kat.l⁻¹). Autori taktiež spomínajú program AWARD, kde bolo zaradených 1499 pacientov a dulaglutid významne znížil AST, ALT a GGT. V štúdií trvajúcej priemerne 13,7 mesiaca sa podával sitagliptín pacientom s DM s komplikovaným chronickým poškodením pečene. Počas liečby sa pacientom signifikantne zlepšili hodnoty ALT a GGT (Asakawa a kol., 2015).

V prípade amylázy došlo k zvýšeniu priemerných hodnôt pri oboch liečivách. Dulaglutid zvýšil hodnoty AMS po roku liečby o 0,14 μ kat.l⁻¹ a sitagliptín o 0,12 μ kat.l⁻¹. V rámci porovnania medzi liečivami sme dosiahli nesignifikantný rozdiel hodnôt. Štúdia Wang a kol. (2019) po 52 týždňoch nezistila žiadne štatisticky významné zmeny amylázy, avšak v skupine s dulaglutidom vzrástla koncentrácia AMS o 0,18 μ kat.l⁻¹. V štúdií AWARD-5 boli pozorované zvýšenia mediánu hodnôt pankreatických enzýmov v rámci normálneho rozmedzia pri dulaglutide aj sitagliptíne. V skupine liečenej sitagliptínom sa vyskytla v dvoch prípadoch akútna pankreatitída. Avšak výraznejšie zvýšenie pankreatických enzýmov bolo zaznamenané v skupine s dulaglutidom (Nauck a kol., 2014).

ZÁVER

Glukagónu podobný peptid-1 patrí medzi inkretíny, ktoré majú okrem zvyšovania sekrécie inzulínu

aj mnohé ďalšie účinky, akými sú napr. spomalenie vyprázdňovania žalúdka, navodenie pocitu sýtosti, inhibovanie uvoľňovania glukagónu, ovplyvňovanie hmotnosti atď. Vplyv na tento hormón majú agonisty GLP-1 receptora, nazývané aj inkretínové mimetiká a inhibítory DPP4, ktorá zodpovedá za ich rýchly rozklad. V našej štúdii sme porovnávali účinky dulaglutidu a sitagliptínu v reálnej praxi po prvom roku liečby. V skupine s dulaglutidom sme došli k viacerým signifikantným výsledkom ako v skupine so sitagliptínom. Avšak sitagliptín sa vyznačuje dobrou toleranciou a malým množstvom NÚ. Pri sitagliptíne malo len 6,7 % pacientov NÚ, zatiaľ čo pri dulaglutide to bolo 46,7 %. Všetky nežiaduce účinky sa prejavili vo forme gastrointestinálnych ťažkostí. Pri krvných parametroch dulaglutid signifikantne znížil glykovaný hemoglobín, glukózu v sére, BMI, systolický tlak a gamaglutamyltransferázu. K výraznému zníženiu došlo aj pri hmotnosti, hoci sa to neukázalo ako štatisticky významné. Pri sitagliptíne sa signifikantne znížil len cholesterol, hoci sme pozorovali aj zníženie HbA1c, glukózy v sére, krvného tlaku, LDL cholesterolu a triacylglyceridov. Okrem toho sme zistili, že sitagliptín takmer vôbec neovplyvňoval pečeňové enzýmy. V rámci porovnávania medzi liečivami bolo možné zhodnotiť pôsobenie len pri HbA1c a GLU v sére, pretože pri ostatných parametroch bol rozdiel zistených hodnôt pri liečbe s porovnávanými liečivami nesignifikantný alebo porovnanie vychádzalo z rôznych hodnôt na začiatku liečby. V prípade týchto dvoch porovnávaných parametrov sme došli k záveru, že je významný rozdiel v pôsobení daných liečiv po 6, 9 a 12 mesiacoch pri glykovanom hemoglobíne a pri glukóze v sére po 3, 6 a 9 mesiacoch. Hoci väčšina našich výsledkov mala približne podobné výsledky ako iné väčšie štúdie, bolo by vhodnejšie vykonať štúdiu s väčším počtom pacientov a porovnať výsledky aj medzi viacerými ambulanciami, prípadne inými zdravotnými zariadeniami. Okrem toho, mnohí pacienti nedodržovali diétu počas liečby a museli byť opakovane poučení, preto by mohol pomôcť projekt zameraný na diabetikov, kde by boli podrobnejšie edukovaní o ochorení a diéte, vedeli sa navzájom

podporiť a spoločne zvládnuť manažment diabetu, nakoľko v ambulanciách na to často krát nie je dostatočný priestor z dôvodu veľkého množstva pacientov na jedného lekára.

POĎAKOVANIE

Tento článok vyšiel aj vďaka podpore projektu KEGA 002UVLF-4/2024, 3D tlač – inovatívna práca lekárov.

ZOZNAM LITERATÚRY

Asakawa, M., Mitsui, H., Akihisa, M., Sekine, T., Niitsu, Y., Kobayashi, A., Miyake, A., Hashimoto, N., Kawamura, M., Ogawa, Y.: Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of *diabetes mellitus* complicated by chronic liver injury. *Springer-Plus*, 2015, 4, 1 – 7.

Berra, C. C., Resi, V., Mirani, M., Folini, L., Rossi, A., Solerte, S. B., Fiorina, P.: Clinical efficacy and predictors of response to dulaglutide in type 2 diabetes. *Pharmacological Research*, 2020, 159, 104 996.

Chan, J. C. N., Scott, R., Arjona Ferreira, J. C., Sheng, D., Gonzalez, E., Davies, M. J., Stein, P. P., Kaufman, K. D., Amatruda, J. M., Williams-Herman, D.: Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, 10 (7), 545 – 555.

Cox, D. A., Wang, H., Nicolay, C., Bethel, M. A.: Effect of expanded dulaglutide weekly doses (3.0 mg and 4.5 mg) on cardiovascular disease risk factors in participants with type 2 diabetes at increased cardiovascular disease risk: a post hoc analysis of the AWARD-11 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2022, 24 (9), 1770 – 1778.

Diabetes atlas. IDF Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>. Accessed October 30, 2021.

Deacon, C. F.: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 *diabetes mellitus*.

Nature Reviews Endocrinology, 2020, 16 (11), 642 – 653.

Kuchay, M. S., Krishan, S., Mishra, S. K., Choudhary, N. S., Singh, M. K., Wasir, J. S., Kaur, P., Gill, H. K., Bano, T., Farooqui, K. J., Mithal, A.: Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia*, 2020, 63 (11), 2434 – 2445.

Národné centrum zdravotníckych informácií. Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2020 [Activity of diabetes clinics in the Slovak Republic 2020]. Bratislava, 2021. 6 s. https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Diabetologia/Cinnost_diabetologickych_ambulanci_i_v_SR_2020_sprava_k_publikovany_vystupom.pdf. [cit. 2021-10-30].

Nauck, M., Weinstock, R. S., Umpierrez, G. E., Guerci, B., Skrivanek, Z., Milicevic, Z.: Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*, 2014, 37 (8), 2149 – 2158.

Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., Meier, J. J.: GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state of-the-art. *Molecular Metabolism*, 2021, 46, 101–102.

Pratley, R., Nauck, M., Bailey, T., Montanya, E., Cuddihy, R., Filetti, S., Garber, A., Thomsen, A. B., Hartvig, H., Davies, M., for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group.: One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *International Journal of Clinical Practice*, 2011, 65 (4), 397 – 407.

Pratley, R. E., Aroda, V. R., Lingvay, I., Lüdemann, J., Andreassen, C., Navarria, A., Viljoen, A.: Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2018, 6 (4), 275 – 286.

Wang, J., Li, H. Q., Xu, X. H., Kong, X. C., Sun, R., Jing, T., Ye, L., Su, X. F., Ma, J. H.: The effects of once-weekly dulaglutide and insulin glargine on glucose fluctuation in poorly oral-antidiabetic controlled patients with type 2 diabetes mellitus. *BioMed Research International*, 2019, 2682657, 1 – 8.



MOŽNOSTI OVPLYVNENIA VÝBERU VENOFARMAKA ZO STRANY LEKÁRNIKA

POSSIBILITIES OF INFLUENCING THE CHOICE OF INTRAVENOUS DRUG BY THE PHARMACIST

Miko, Peter¹; Horvát, Peter²; Galajda, Richard¹

¹Katedra biológie a fyziológie

Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie, Komenského 73, 041 81 Košice

²Ambulancia vnútorného lekárstva a angiológie,

Železničné zdravotníctvo Košice, spol. s r. o., Masarykova 9, 040 01 Košice
Slovenská republika

richard.galajda@uvlf.sk

ABSTRAKT

Venofarmaká sú látky s pozitívnym účinkom na cievnu stenu, používané v terapii chorôb žilového systému, ktoré významne znižujú kvalitu života postihnutých pacientov. Štúdia vychádza z popisu chronického venózneho ochorenia (CVO) z hľadiska patofyziológie, rizikových faktorov, komplikácií, súčasnej farmakoterapie a lekárenskej starostlivosti. Hlavným cieľom bolo spracovať možnosti lekárnika pri ovplyvnení výberu venofarmaka a analyzovať jeho súčasný vplyv na kvalitu života pacientov. Predmetom skúmania sa stali výsledky observačnej štúdie uskutočnenej formou dotazníkov poskytnutých pacientom pri návšteve angiologickej ambulancie a lekárni. Otázky pre respondentov boli zamerané na užívané veno-

farmaká, demografickú charakteristiku, prejavy CVO a hľadanie súvislosti medzi faktorom, ktorý odporučil dané venofarmakum, a kvalitou života. V druhej časti sme sa zamerali na analýzu preskripčných a spotrebiteľských návykov venofarmák na Slovensku a v Česku v období 2020 – 2023. Uviedli sme štyri najviac expedované venofarmaká v rámci týchto krajín za dané obdobie a následne tieto údaje, získané z datasetov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) a Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), porovnali s údajmi z danej lekárne. Vyhodnotením výsledkov sme preukázali vplyv lekárnika na výber venofarmaka s pozitívnym ovplyvnením kvality života najmä u mladších pacientov a narastajúcu spotrebu venofarmák odporúčaných Európskou spoločnosťou vaskulárnej medicíny (ESVM). Prá-

ca poukazuje na význam lekárnik v starostlivosti o pacientov s CVO, ktorá vedie k včasnej liečbe so zachovaním kvality života a zníženiu prechodu ochorenia do chronicity. Jej prínosom je aj zhodnotenie terapeutických možností v prospech venofarmák odporúčaných ESVM.

Kľúčové slová: kvalita života pacientov s CVO; lekárenská starostlivosť; venofarmaká

ABSTRACT

Venopharmaceuticals are substances with a positive effect on the vascular wall, which are used in the therapy of diseases of the venous system, which significantly reduce the quality of life of affected patients. The study is based on the description of chronic venous disease (CVO) in terms of pathophysiology, risk factors, complications, current pharmacotherapy and pharmaceutical care. The main goal was to process the possibilities of the pharmacist in influencing the choice of intravenous drug and to analyze its current impact on the quality of life of patients. The subject of investigation were the results of an observational study conducted in the form of questionnaires provided to patients when visiting angiological clinics and pharmacies. The questions for the respondents were focused on the intravenous drugs used, demographic characteristics, manifestations of CVO and the search for a connection between the factor that recommended the given intravenous drug and the quality of life. In the second part, we focused on the analysis of the prescription and consumption habits of intravenous drugs in Slovakia and the Czech Republic in the period of 2020 – 2023. We listed the four most shipped intravenous drugs in these countries for the given period and then the following data, obtained from the datasets of the National Center for Health Information (NCZI) and the State Institute for Drug Control (SÚKL), compared with data from the given pharmacy. By evaluating the results, we demonstrated

the pharmacist's influence on the choice of intravenous drug with a positive influence on the quality of life, especially in younger patients, and the increasing consumption of intravenous drugs recommended by the European Society of Vascular Medicine (ESVM). The work points to the importance of the pharmacist in the care of patients with CVO, which leads to early treatment while preserving the quality of life and reducing the transition of the disease to chronicity. Its contribution is also the evaluation of therapeutic options in favor of venopharmacs recommended by ESVM.

Key words: chronic venous disease; pharmaceutical care; venopharmaceuticals

ÚVOD

Žilové ochorenia v súčasnosti zastávajú v rámci prevalencie popredné miesta medzi kardiovaskulárnymi chorobami, s ktorými sa stretne človek v priebehu života minimálne raz. Najčastejšou príčinou býva zápal, ktorý postihuje žily dolných končatín v prípade chronického venózneho ochorenia (CVO) alebo žily v oblasti konečníka u hemoroidov. Vzájomná súvislosť medzi nimi vychádza zo spoločných rizikových faktorov. Pri podcenení príznakov a nedostatočnom liečení často prechádzajú z akútnej do chronickej fázy, ktorá môže zapríčiniť až invaliditu s výrazne zníženou kvalitou života. Jedným zo základných pilierov liečby na zlepšenie symptómov sú okrem režimových opatrení venofarmaká, s protizápalovými vlastnosťami a priaznivými účinkami na mikrocirkuláciu aj makrocirkuláciu (Fabiánová, 2023). Podľa doktorky Zimolovej (2019) by sa voľba venofarmaka mala riadiť nielen znalosťami o účinnosti a bezpečnosti pre daného pacienta, ale aj aktuálnymi vedeckými poznatkami a odporúčaniami. Hoci diagnostika a terapia CVO patria do rúk lekára, úloha lekárnik spočíva vo včasnom odhalení príznakov a doporučení lekárskeho vyšetrenia až po lekárenskú starostlivosť v rámci farmakoterapie, režimových opatrení a výberu vhodnej kompresívnej pomôcky (Šimandl, 2023).

Cieľom štúdie bolo preskúmať možnosti, akými môže lekárnik ovplyvniť výber venofarmaka a analyzovať jeho súčasný vplyv na kvalitu života pacientov s CVO.

MATERIÁL A METÓDY

Pri spracúvaní výsledkov sme vychádzali z dát získaných od respondentov v dotazníkovom prieskume a zo štatistického súboru zdravotníckych databáz Slovenskej a Českej republiky. Dotazníky boli určené pre pacientov starších ako 18 rokov s príznakmi CVO. Odpovede sme získavali od pacientov po ich dobrovoľnom súhlase pri návšteve angiologickej ambulancie MUDr. Petra Horváta, zo Železničnej nemocnice v Košiciach, a verejných lekární v rámci Slovenska a Česka. Z dôvodu pokrytia jednotlivých ročných období bol zber odpovedí realizovaný v troch intervaloch: 15.03 – 30.04. 2023 zimné obdobie, 01.05. – 15.06. 2023 prechodné obdobie a 16.06. – 31.07.2023 letné obdobie. Dotazník pozostával z otázok s výberom jednej možnej odpovede alebo s výberom viacerých odpovedí súčasne. Otázka zameraná na kvalitu života respondentov pozostávala zo skrátenej verzie medzinárodného psychometrického validovaného dotazníka, Chronic Venous Disease Quality of Life (CIVIQ-20) so zreteľom na zachovanie dimenzií bolesti, fyzickej, psychologickéj a sociálnej. Prostredníctvom Likertovej škály sme skúmali, do akej miery pacienti pociťovali zlepšenie zdravotného stavu po užití daného venofarmaka. Odpoveď 1 znamenala úplné zlepšenie a odpoveď 5 úplné zhoršenie. Získané údaje z dotazníkov sme následne spracovali v programe MS Excel a vytvorili výstupy v podobe tabuliek a grafov. Výsledky získané z dotazníkového prieskumu sme porovnávali s ostatnými štúdiami a publikáciami zaoberajúcimi sa danou problematikou, na základe čoho sme vyjadrili konečné závery a výstupy. Štatistická analýza v druhej časti zachytáva spotrebu liekov, zo skupiny vazoprotektív, podskupiny antivarikózných látok a liečiv stabilizujúcich kapiláry, v intervale rokov od 2020 do 2023. Údaje zo spotreby venofarmák vydaných na základe elektronického receptu sme

získali prostredníctvom datasetov zverejnených Národným centrom zdravotníckych informácií (NCZI) v rámci Slovenska a Státním ústavom pro kontrolu léčiv (SÚKL) v rámci Česka. V danej lekární sme prostredníctvom lekárenského systému MEDIOX 3000 nahliadli do databázy vydaných venofarmák na základe elektronického receptu. Pri spracovaní analýz sme vybrali štyri najčastejšie vydávané molekuly, ktoré sme následne spracovali graficky v programe MS Excel. Výsledky získané z analýz sme následne porovnali medzi sebou a na základe vyplývajúcich zistení vyjadrili záverečné hodnotenia.

VÝSLEDKY

Analýza dotazníkového prieskumu

Otázky prieskumu vyplnilo celkom 311 respondentov, z toho 118 predstavovalo pacientov z angiologickej ambulancie a 193 pacientov z verejných lekární Česka a Slovenska.

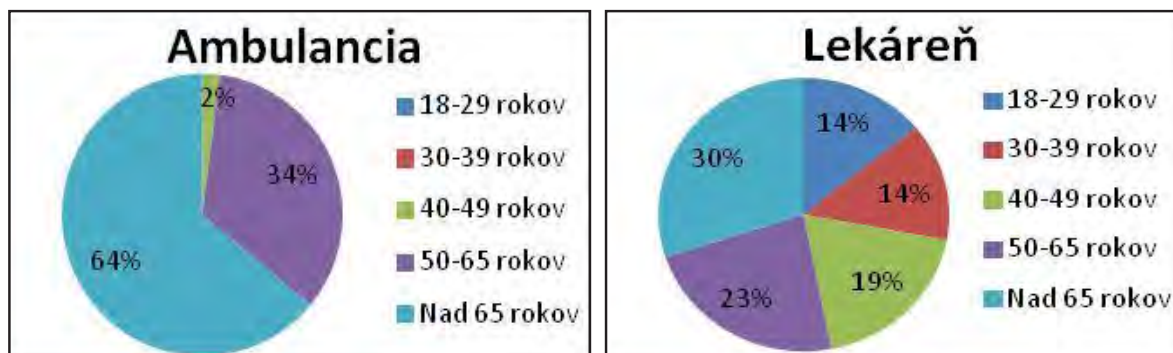
Zastúpenie respondentov podľa pohlavia – pacientov v ambulancii tvorilo 66 % žien a 34 % mužov. Prieskumu v lekární sa zúčastnilo 24 % mužov a 76 % žien.

Zastúpenie respondentov podľa veku – 64 % pacientov z ambulancie patrilo do vekovej kategórie nad 65 rokov, 34 % bolo vo veku 50 – 65 rokov a 2 % vo veku 40 – 49 rokov. Pacientov s CVO mladších ako 40 rokov sme v ambulancii nezaznamenali. Z prieskumu v lekárnach bolo 30 % respondentov vo veku nad 65 rokov, 23 % vo veku 50 – 65 rokov, 19 % vo veku 40 – 49 rokov, 14 % vo veku 30 – 39 rokov a 18 – 29 rokov (viď graf 1).

Štruktúra užívania venofarmák viazaných na lekárske predpis – najviac užívanými boli lieky s účinnou látkou MPFF (mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia), ktorú označilo 71 % pacientov v ambulancii a 79 % respondentov v lekární (viď tab. 1).

Zhodnotenie doplatkov za venofarmaká viazané na lekárske predpis – v ambulantnom prieskume za vydané lieky 29 % respondentov uviedlo, že doplácalo veľmi veľa, 42 % veľa, 21 % primerane, 5 % málo

Graf 1: Porovnanie vekovej štruktúry respondentov

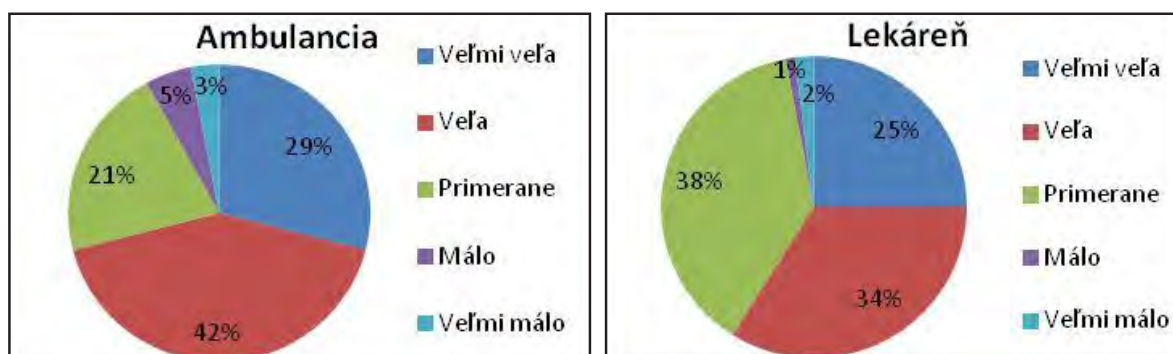


Tab. 1: Porovnanie štruktúry užívania molekúl venofarmák viazaných na lekársky predpis

Molekula viazaná na lekársky predpis	Ambulancia		Lekáreň	
	Počet respondentov užívajúcich danú molekulu	Podiel respondentov užívajúcich danú molekulu z celkového počtu respondentov v %	Počet respondentov užívajúcich danú molekulu	Podiel respondentov užívajúcich danú molekulu z celkového počtu respondentov v %
MPFF	84	71,1	152	78,7
Diosmín	12	10,1	6	3,1
RHmC	4	3,4	22	11,4
Sulodexid	23	19,5	13	6,7
Žiadne z uvedených	13	11,0	14	7,3

MPFF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia
RHmC – kombinácia ruskogenínu, hesperidínu a vitamínu C

Graf 2: Porovnanie hodnotenia doplatkov za venofarmák viazané na lekársky predpis



Tab. 2: Porovnanie štruktúry užívania molekúl voľnopredajných venofarmák

Molekula viazaná na lekársky predpis	Ambulancia		Lekáreň	
	Počet respondentov užívajúcich danú molekulu	Podiel respondentov užívajúcich danú molekulu z celkového počtu respondentov v %	Počet respondentov užívajúcich danú molekulu	Podiel respondentov užívajúcich danú molekulu z celkového počtu respondentov v %
MPFF	34	28,8	27	14,0
Diosmín	11	9,3	19	9,8
Troxeutín	2	1,7	21	10,36
Escín	9	7,6	32	16,6
Heparinoid	13	11,0	23	11,9
Heparín	18	15,3	50	25,9
Žiadne z uvedených	48	40,7	87	44,6
MPFF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia				

Tab. 3: Prehľad najčastejších prejavov CVO

Prejavy CVO	Ambulancia		Lekáreň	
	Počet respondentov s daným prejavom	Podiel respondentov z celkového počtu respondentov v %	Počet respondentov s daným prejavom	Podiel respondentov z celkového počtu respondentov v %.
Opuch	48	41	97	50
Pocit ťažkých nôh	62	53	115	60
Bolesti a kŕče	49	42	81	42
Varixy/teleangiektázie	57	48	89	46
Vred predkolenia	3	3	8	4

a 3 % veľmi málo. V lekárenskom prieskume 38 % uviedlo, že za vydané lieky doplácalo primerane, 34 % veľa, 25 % veľmi veľa, 2 % veľmi málo a 1 % málo (viď graf 2).

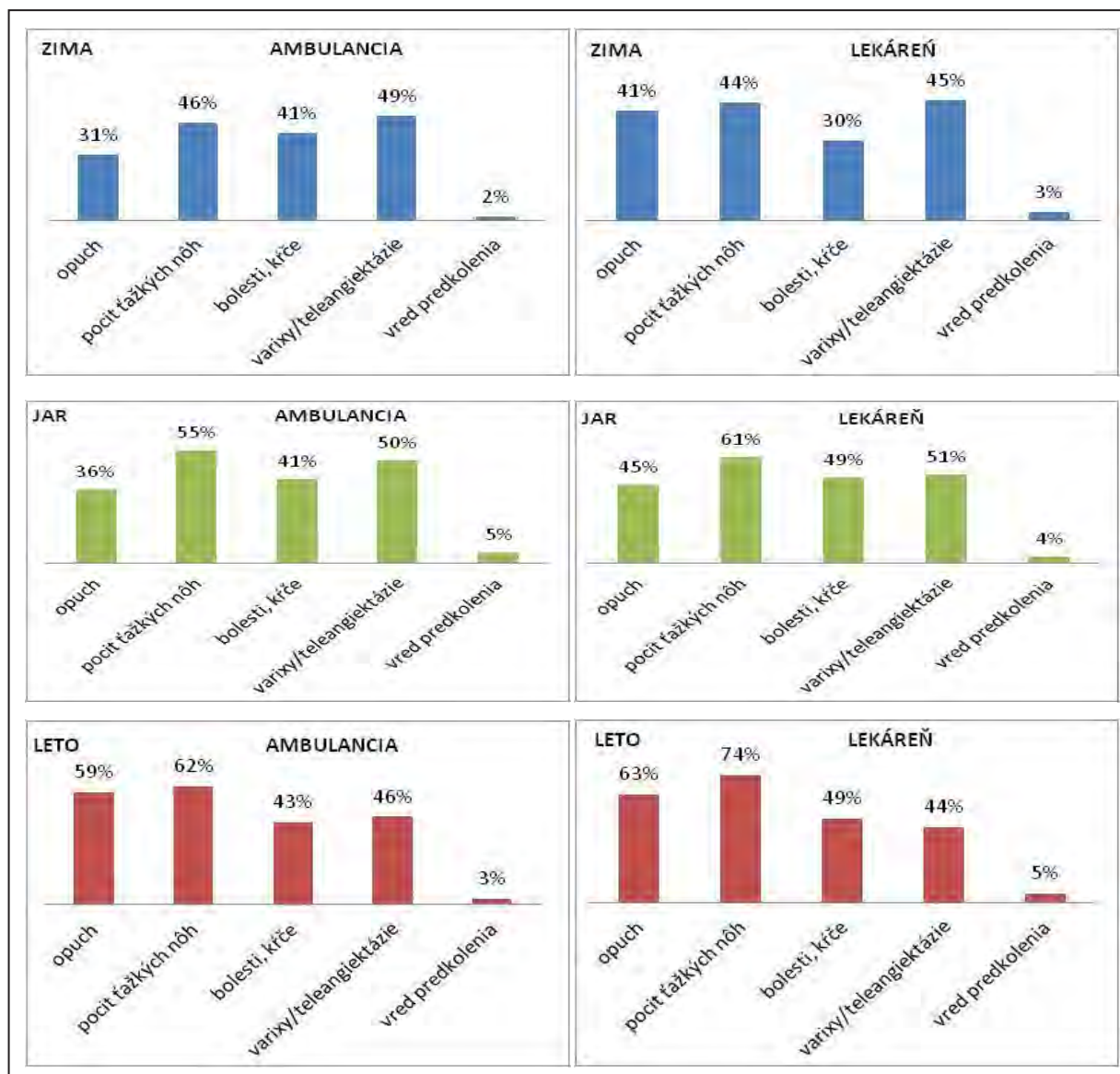
Štruktúra užívania voľnopredajných venofarmák – najviac užívané lieky boli s účinnými látkami MPFF (užívalo ju 29 % respondentov z ambulancie) a heparín (užívalo ju 26 % respondentov) (viď tab. 2).

Štruktúra najčastejších symptómov CVO, pre ktoré boli užívané venofarmák – Až 53 % pacientov z am-

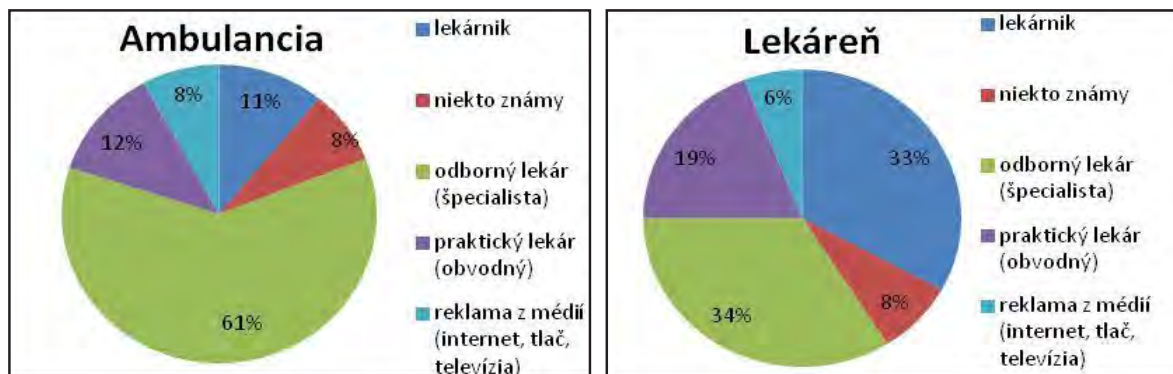
bulancie a 60 % respondentov z lekárne užívalo dané venofarmák pri pocite ťažkých nôh (viď tab. 3).

V súvislosti s touto otázkou sme sledovali v rámci prieskumu aj vplyv ročného obdobia na symptómy CVO (viď graf 3). V ambulancii malo v zimnom/jarnom/letnom období „opuch“ 31/36/59; „pocit ťažkých nôh“ 46/55/62; „bolesti a kŕče“ 41/41/43; „varixy/teleangiektázie“ 49/50/46 a „vred predkolenia“ 2/5/3 % pacientov. V lekárni malo v zimnom/jarnom/letnom období „opuch“ 41/45/63; „pocit ťažkých

Graf 3: Porovnanie vplyvu ročného obdobia na symptómy chronického venózneho ochorenia



Graf 4: Porovnanie respondentov z hľadiska faktoru ovplyvňujúceho výber venofarmaka



Tab. 4: Prehľad dimenzie bolesti u respondentov v rámci prieskumu

Ovplyvňujúce činitele	Ambulancia						Lekáreň					
	Odpovede respondentov v %						Odpovede respondentov v %					
	1	2	3	4	5	Súčet	1	2	3	4	5	Súčet
Lekárnik	2,5	3,4	5,1	0,0	0,0	11,0	15,5	13	3,6	1	0,0	33,2
Niektu známy	0,8	0,8	4,2	1,7	0,8	8,5	3,6	4,7	0,0	0,0	0,0	8,3
Špecialista	13,6	27,1	18,6	1,7	0,0	61	8,3	17,1	7,8	0,5	0,5	34,2
Obvodný lekár	1,7	5,9	3,4	0,8	0,0	11,9	5,2	8,3	4,1	0,5	0,5	18,7
Médiá	0,8	2,5	3,4	0,0	0,8	7,6	1,0	3,1	1,6	0,0	0,0	5,7
Súčet v %	19,5	39,8	34,7	4,2	1,7	100,0	33,7	46,1	17,1	2,1	1,0	100
1 úplne súhlasím; 2 skôr súhlasím; 3 neviem; 4 skôr nesúhlasím; 5 vôbec nesúhlasím												

Tab. 5: Porovnanie fyzickej dimenzie u respondentov v rámci prieskumu

Ovplyvňujúce činitele	Ambulancia						Lekáreň					
	Odpovede respondentov v %						Odpovede respondentov v %					
	1	2	3	4	5	Súčet	1	2	3	4	5	Súčet
Lekárnik	1,7	5,1	3,4	0,8	0,0	11,0	13,5	12,4	5,2	2,1	0,0	33,2
Niektu známy	0,8	0,8	5,9	0,8	0,0	8,5	2,1	3,1	3,1	0,0	0,0	8,3
Špecialista	11,0	25,4	19,5	3,4	1,7	61,0	8,3	12,4	11,4	1,0	1,0	34,2
Obvodný lekár	2,5	1,7	7,6	0,0	0,0	11,9	5,7	6,2	4,7	2,1	0,0	18,7
Médiá	0,8	2,5	2,5	0,8	0,8	7,6	1,6	1,6	2,6	0,0	0,0	5,7
Súčet v %	16,9	35,6	39,0	5,9	2,5	100,0	31,1	35,8	26,9	5,2	1,0	100
1 úplne súhlasím; 2 skôr súhlasím; 3 neviem; 4 skôr nesúhlasím; 5 vôbec nesúhlasím												

nôh“ 44/61/74; „bolesti a kŕče“ 30/49/49; „varixy/te-
leangiektázie“ 45/51/44 a „vred predkolenia“ 3/4/5 %
respondentov.

Štruktúra respondentov podľa faktoru ovplyvňujúceho výber venofarmaka – odborný lekár odporučil dané venofarmaká u 61 % pacientov v ambulancii a 34 % respondentov v lekárni v porovnaní s lekárnikom, ktorý odporučil dané lieky u 11 % pacientov v ambulancii a 33 % respondentov v lekárni (viď graf 4).

Vplyv venofarmák na kvalitu života respondentov – v rámci tejto otázky sme skúmali ako ovplyvňovali dané venofarmaká v závislosti od faktoru, ktorý ich odporučil, zdravotný stav respondentov v štyroch dimenziách. Na otázku: „Myslíte si, že od kedy ste začali užívať tieto lieky, pociťujete zmiernenie bolesti

a iných príznakov?“ Odpovedalo „skôr súhlasím“ 27 % pacientov v ambulancii, ovplyvnených odborným lekárom a 17 % respondentov v lekárni, ovplyvnených odborným lekárom (viď tab. 4).

Na otázku: „Myslíte si, že odkedy ste začali užívať tieto lieky, máte menšie ťažkosti pri pohybe a cestovaní?“, odpovedalo „skôr súhlasím“ 25 % pacientov v ambulancii ovplyvnených špecialistom a „úplne súhlasím“ 14 % respondentov v lekárni ovplyvnených lekárnikom (viď tab. 5).

Na otázku: „Myslíte si, že odkedy ste začali užívať tieto lieky, ste menej nervózný/a a napätý/á?“, odpovedalo „neviem“ 34 % pacientov ovplyvnených špecialistom v ambulancii a 17 % respondentov ovplyvnených špecialistom v lekárni (viď tab. 6).

Na otázku: „Myslíte si, že odkedy ste začali užívať

Tab. 6: Porovnanie psychologickej dimenzie u respondentov v rámci prieskumu

Ovplyvňujúce činitele	Ambulancia						Lekáreň					
	Odpovede respondentov v %						Odpovede respondentov v %					
	1	2	3	4	5	Súčet	1	2	3	4	5	Súčet
Lekárnik	1,7	3,4	4,2	0,8	0,8	11,0	5,2	9,8	9,3	5,2	3,6	33,2
Nieko známy	0,8	0,8	5,9	0,8	0,0	8,5	0,5	2,6	4,1	0,5	0,5	8,3
Špecialista	9,3	12,7	33,9	1,7	3,4	61,0	3,6	9,3	17,1	2,1	2,1	34,2
Obvodný lekár	1,7	4,2	5,1	0,8	0,0	11,9	3,1	3,6	9,3	1,0	1,6	18,7
Médiá	0,8	1,7	3,4	0,0	1,7	7,6	0,0	3,1	2,1	0,5	0,0	5,7
Súčet v %	14,4	22,9	52,5	4,2	5,9	100,0	12,4	28,5	42,0	9,3	7,8	100
1 úplne súhlasím; 2 skôr súhlasím; 3 neviem; 4 skôr nesúhlasím; 5 vôbec nesúhlasím												

Tabuľka 7: Porovnanie sociálnej dimenzie u respondentov v rámci prieskumu

Ovplyvňujúce činitele	Ambulancia						Lekáreň					
	Odpovede respondentov v %						Odpovede respondentov v %					
	1	2	3	4	5	Súčet	1	2	3	4	5	Súčet
Lekárnik	0,8	2,5	7,6	0,0	0,0	11,0	7,3	10,9	10,9	2,6	1,6	33,2
Nieko známy	0,8	1,7	4,2	1,7	0,0	8,5	2,1	3,1	3,1	0,0	0,0	8,3
Špecialista	7,6	16,9	28,8	3,4	4,2	61,0	5,2	11,9	14,0	1,6	1,6	34,2
Obvodný lekár	1,7	1,7	8,5	0,0	0,0	11,9	3,6	5,7	7,3	1,0	1,0	18,7
Médiá	0,8	2,5	2,5	0,0	1,7	7,6	1,6	2,1	1,6	0,5	0,0	5,7
Súčet v %	11,9	25,4	51,7	5,1	5,9	100,0	19,7	33,7	36,8	5,7	4,1	100
1 úplne súhlasím; 2 skôr súhlasím; 3 neviem; 4 skôr nesúhlasím; 5 vôbec nesúhlasím												

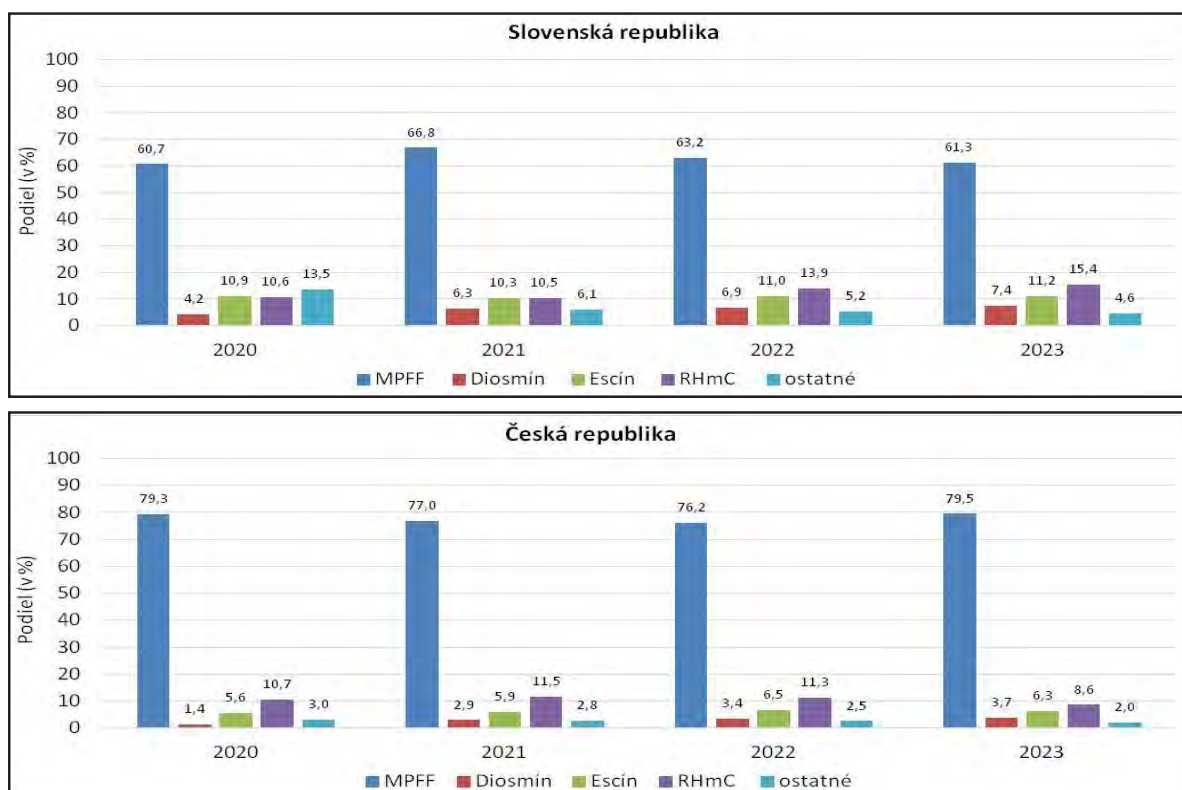
tieto lieky, cítite sa menej obmedzovaný/á?“, odpovedalo „neviem“ 29 % pacientov ovplyvnených špecialistom v ambulancii a 14 % respondentov ovplyvnených špecialistom v lekárni (viď tab. 7).

Analýza spotreby a preskripcie venofarmák v období 2020 – 2023

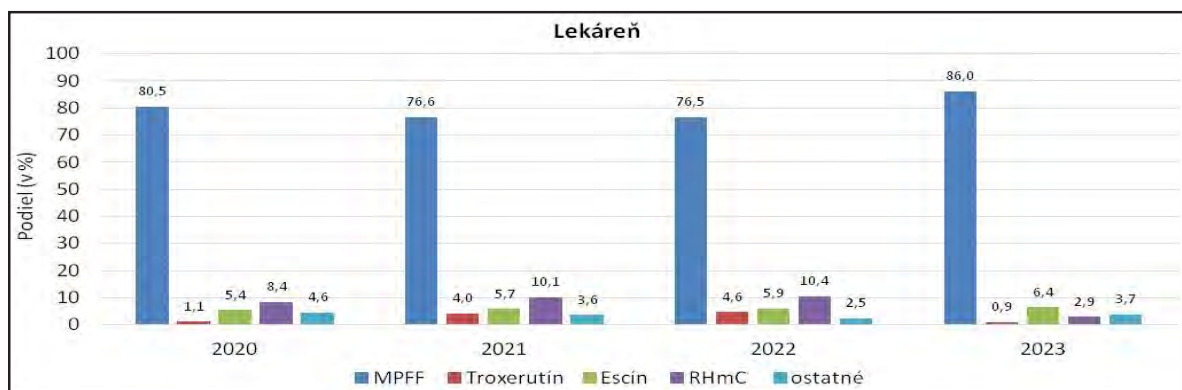
Z dostupných údajov sme zistili, že v stanovenom období sa na základe elektronického receptu vydalo na Slovensku 1 977 685, v Česku 7 658 176 a danej lekárni 2 658 balení venofarmák. Pri porovnaní štyroch najčastejšie vydávaných molekúl venofarmák v rámci danej lekáre, Slovenska a Česka sme pozorovali len minimálne rozdiely. Najviac vydávanou molekulou bola MPFF, ktorá predstavovala na Slo-

vensku 63 %, v Česku 78 % a v danej lekárni 80 % podiel z vydaných venofarmák. Na druhom mieste sa umiestnila RHmC, ktorá tvorila v rámci Slovenska 13 %, v Česku 11 % a danej lekárni 8 % časť z vydaných venofarmák. V sledovanej lekárni (6 %) rovnako ako na Slovensku (11 %) a v Česku (6 %) sa na treťom mieste umiestnil escín. Troxerutín bol v sledovanej lekárni štvrtým najčastejšie vydávaným liečivom (3 %), avšak v rámci Slovenska sa umiestnil na piatom mieste (5 %) a Česka na šiestom mieste (1 %). Na Slovensku (6 %) a Česku (3 %) sa na štvrtom mieste umiestnil diosmín, ktorý v sledovanej lekárni (2 %) obsadil piate miesto. Pri najčastejších molekulách sme sledovali ako sa vyvíjal ich podiel z expedovaných venofarmák v jednotlivých rokoch (viď grafy

Graf 5: Percentuálny podiel najčastejších molekúl z celkového počtu expedovaných venofarmák na Slovensku a v Česku



Graf 6: Percentuálny podiel najčastejších molekúl z celkového počtu expedovaných venofarmák v danej lekárni



5 a 6). MPFF dosiahla na Slovensku najvyšší podiel v roku 2021 (67 %), v Česku (80 %) a danej lekárni (86 %) v roku 2023. Príčinou tohto nárastu bol pravdepodobne príchod nových liekov na trh z rovnakej ATC skupiny. Venofarmaká s účinnou látkou RHmC dosiahli svoje podielové maximá na Sloven-

sku v roku 2023 (15 %), v Česku v roku 2021 (12 %) a v sledovanej lekárni v roku 2022 (10 %). U liekov obsahujúcich escín sme zaznamenali v priebehu jednotlivých rokov na Slovensku, Česku a danej lekárni mierny nárast spotreby.

DISKUSIA

CVO je najbežnejším cievnyim ochorením s negatívnym dopadom na kvalitu života pacientov (Karetová a kol., 2021). Pri podcenení jeho liečby nastáva prehĺbenie žilovej hypertenzie a postupný prechod klinickej manifestácie do vyšších štádií ochorenia vedúcich k trofickým kožným zmenám až predkoleným vredom (Tuhá, 2015). Podľa posledných odhadov sa vred predkolenia vyskytuje u 0,3 – 1 % populácie staršej ako 65 rokov a je spojený s výrazným znížením kvality života pacientov a ekonomickou záťažou (Černohorská, 2021). Patologický proces CVO nie je možné kompletne odstrániť ani po intervenčnom výkone (Hnátek, 2015). Dôležitý význam má edukácia pacienta o možných dôsledkoch v prípade zanedbania terapie a prevencia u pacientov s prítomným rizikovým faktorom, k čomu môže prispieť aj lekárnik. Liečba je celoživotná, zložená z farmakoterapie, režimových opatrení a kompresívnej terapie (Zimolová, 2019). Prevalencia CVO je dva až trikrát vyššia u žien v porovnaní s mužmi (Karetová a kol., 2021). Z výsledkov našej observačnej štúdie vyplýva, že zastúpenie mužov a žien v našom prieskume bolo v pomere 1 : 2 až 1 : 3, čo korešponduje s literárnymi údajmi o vyššej prevalencii CVO u žien. Väčšina ľudí odďaľuje začatie liečby do vyššieho veku a štádií ochorenia. Podľa Černohorskej (2020) liečba CVO v priemere začína vo veku 48 rokov. To mohlo byť aj príčinou, prečo práve v prieskume v ambulancii nám absentovali pacienti mladší ako 40 rokov a prevládali pacienti nad 65 rokov (64 %) v ambulancii a (30 %) lekárni. Tieto výsledky zodpovedajú tvrdeniu lekárov Attarana a Carryho (2023), podľa ktorých sa prevalencia CVO zvyšuje s vekom, keďže so stúpajúcim vekom v priamej úmERE narastal počet pacientov. Na prevalenciu CVO v produktívnom veku poukazujú výsledky z lekárenského prieskumu, keďže až 15 % respondentov bolo vo vekovej skupine 18 až 29 rokov a 14 % respondentov bolo vo veku 30 až 39 rokov, čo je v súlade s výsledkami podobnej štúdie, kde sa prvé príznaky CVO objavili vo veku 21 až 30 rokov (Černohorská, 2020). Jedným z riziko-

vých faktorov je práca vykonávaná v dlhodobom státi (Hnátek, 2015). Existuje skupina rizikových povolání spojených s vyššou prevalenciou CVO. Výsledky nášho prieskumu, v ktorom 56 % pacientov v ambulancii a 61 % respondentov v lekárni označilo, že pri výkone svojho povolania pracuje/pracovalo prevažne v stoji, potvrdzujú súvislosť dlhodobého státia s prevalenciou CVO. Zo subjektívnych symptómov CVO prevláda bolesť a pocit ťažkých nôh, zhoršujúci sa najmä v priebehu dňa. Z objektívnych znakov sú to varixy, edém a kožné zmeny (Karetová a kol., 2021). Pacienti trpia súčasne dvoma až štyrmi symptómami, ktoré nemusia zodpovedať závažnosti ochorenia. V praxi to znamená, že aj teleangiektázie môžu vyvolať príznaky podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri vyšších štádiách CVO ako sú napríklad varixy. Z toho dôvodu sa môžeme stretnúť s pacientmi, ktorým rozsiahle varixy nespôsobujú žiadne ťažkosti a naopak, malé teleangiektázie spôsobujú výraznú bolesť. Tento paradox môže byť spôsobený zvýšeným prahom bolesti v dôsledku neuropatie (Černohorská, 2020). Podľa Rabeho a kol. (2020) medzi najčastejšie príznaky CVO patria pocit ťažkých nôh, bolesti a kŕče, opuch. V rámci prieskumu uskutočnenom v angiologickej ambulancii boli pacientmi najviac označovanými symptómami pocit ťažkých nôh (53 %), varixy/teleangiektázie (48 %) a bolesti, kŕče (42 %). Pre porovnanie týchto výsledkov v lekárenskom prieskume respondenti najviac označovali symptómy ako pocit ťažkých nôh (60 %), opuch (50 %) a varixy/teleangiektázie (46 %). Na základe odpovedí vidíme, že vnímanie bolesti bolo v prieskumoch odlišné. Pravdepodobne to bolo spôsobené tým, že u starších pacientov v ambulancii mohla bolesť súvisieť aj s etiológiou iných patologických procesov, a tak išlo o vzťah medzi príznakmi CVO a iných ochorení súčasne (Černohorská, 2020). Z dostupných odborných publikácií vieme, že symptómy sú počas teplejších období výraznejšie, a preto sme sledovali symptomatológiu pacientov v zimnom : jarnom : letnom období.

V našom prieskume prejavy opuch v ambulancii/lekárni označilo 31/41 : 36/45 : 59/63; pocit ťažkých

nôh 46/44 : 55/61 : 62/74; bolesti a kŕče 41/30 : 41/49 : 43/49 % pacientov. Na základe týchto výsledkov sme zistili kontinuálny nárast prejavov, čím sme potvrdili, že symptómy bývajú výraznejšie v letných mesiacoch (Zimolová, 2019). Varixy/teleangiektázie predstavujú v letnom období pre niektorých pacientov estetický problém, a práve vtedy sa naskytuje moment, kedy lekárnik môže ovplyvniť výber lieku a liekovej formy u relatívne mladších žien. V dôsledku opálenia pokožky v letnom období a podávania venofarmaka sa teleangiektázie môžu stať menej viditeľnými. To mohlo byť príčinou toho, že varixy/teleangiektázie označilo v ambulancii/lekárni 50/51 % respondentov v jarnom a 46/44 % respondentov v letnom období. Cieľom nášho dotazníkového prieskumu bolo zistiť, aké sú najčastejšie venofarmaká užívané respondentmi a do akej miery ich výber koreluje s medicínskymi dôkazmi. V minulosti sa výskum venofarmák viac sústredil na ich pôsobenie v rámci žilového tonusu, avšak v súčasnosti sú v klinických štúdiách skúmané z hľadiska pôsobenia na zápalové procesy prebiehajúce v žilových chlopniach (Nicolaidis a kol., 2018). Podľa Tanera a Güvena (2023) je dôležité vedieť, že VADs (veno-active drugs) nevylicia CVO, ale zmiernia jeho symptómy. Možno ich podávať vo všetkých štádiách žilových ochorení v rámci prvej línie liečby. Pri pravidelnom užívaní sa dosiahne zníženie zápalu, ale steny a chlopne patologicky zmenených žíl sa už neobnovia do pôvodného stavu (Yun, 2022). Venofarmaká sú spolu s režimovými opatreniami a kompresívnou terapiou súčasťou komplexnej terapie CVO (vo všetkých štádiách), ktorá znižuje progresiu ochorenia a prechod do chronicity. Pre zabezpečenie farmakologického účinku VADs je nevyhnutné ich kontinuálne podávanie a dodržanie odporúčaného dávkovacieho režimu (Šimandl, 2023). V našom prieskume 89 % respondentov v ambulancii a 93 % v lekárni užívalo niektoré z venofarmák. Tento výsledok korešpondoval s podobným prieskumom, v ktorom venofarmaká užívalo 85 % pacientov (Černohorská, 2020). Najviac užívanými boli lieky s obsahom MPFF v prípade 71 % pacientov z ambulancie a 79 % respondentov z le-

kárne. Podľa Fabiánovej (2023) je MPFF významným venofarmakom, ktoré vykazuje protizápalové pôsobenie znížením aktivácie endotelu a adhézie leukocytov. Druhým najčastejšie užívaným liečivom bol u pacientov v ambulancii sulodexid (19 % prípadov) a u respondentov v lekárni RHmC (11 % prípadov). Sulodexid sa používa v angiológii pre svoje antikoagulačné účinky u pacientov s posttrombotickým syndrómom na profylaxiu žilovej trombózy (Karetová a kol., 2021). U sulodexidu boli preukázané protektívne účinky na endotel ciev, avšak jeho samostatné podávanie u pacientov so symptómami CVO v nižších štádiách má len nízku úroveň dôkazov kvôli absencii randomizovaných, dvojito zaslepených a placebom kontrolovaných štúdií (Nicolaidis a kol., 2018). Doplatky za venofarmaká viazané na lekárske predpis boli pre 71 % pacientov z ambulancie a 59 % respondentov z lekárne vysoké. Podľa 21 % pacientov z ambulancie a 38 % respondentov z lekárne boli však doplatky za vydané venofarmaká primerané. Tento rozdiel mohol súvisieť s čiastočnou úhradou zdravotných poisťovní za venofarmaká v Česku na rozdiel od Slovenska. V prípadoch, kde je to možné, je ponuka lieku z rovnakej ATC skupiny s nižším doplatkom príkladom, kedy lekárnik aktívne ovplyvňuje výber venofarmaka. Z voľnopredajných liekov boli v ambulancii najčastejšie užívané prípravky s obsahom MPFF. Tento výsledok svedčí o mimoriadnej obľube lieku, ktorý má navyše uplatnenie v proktológii pri liečbe hemoroidálneho ochorenia s rovnakou účinnosťou na zápal a silou dôkazov (Hnátek, 2015). Hoci MPFF je mimoriadne účinným venofarmakom v lekárni, dosiahol v rámci užívania až tretie miesto po heparíne a escíne. Tento rozdiel mohol súvisieť s vplyvom reklamy a zaradením originálneho lieku s obsahom MPFF medzi OTC prípravky na Slovensku v porovnaní s Českom. Dostupnosť lieku s MPFF na voľný predaj tak umožňuje lekárnikovi ponúknuť pacientovi liek v súlade s najnovšími vedeckými poznatkami s dôrazom na jeho komplexnú starostlivosť podľa zásad bezpečnej a racionálnej farmakoterapie (Snopková a kol., 2017). Pacient s počiatočnými príznakmi žilového ochorenia, ktorý ešte nebol vyšetrený

ný a hľadá pomoc na vyriešenie svojich akútnych ťažkostí, predstavuje príležitosť pre lekárnikovú intervenciu skôr ako ho odošle na vyšetrenie. Už spoza tary lekárnik edukuje pacienta o nutnosti vyšetrenia malých teleangiektázií a nevyhnutnosti systémovej kontinuálnej liečby, aby nedochádzalo k progresii ochorenia. S tým úzko súvisí dodržiavanie režimových opatrení a kompresívnej liečby, pri ktorých si lekárnik otázkami môže overiť, či im pacient dostatočne rozumie. Na Slovensku v porovnaní s Českom je navyše na trhu aj liek s obsahom MPFF v 1000 mg suspenznej forme, ktorý rovnako patrí medzi OTC prípravky. V štúdií Carpentiera a kol. (2017) sa preukázala u suspenznej formy v porovnaní s tabletovou podobná bezpečnosť a účinnosť na zníženie diskomfortu, bolesti a zlepšenie kvality života. Výhoda suspenznej formy spočíva v aplikácii dennej dávky v jednom vrecku na rozdiel od tabletovej, kde na dosiahnutie dennej dávky je potrebné užitie dvoch tabliet súčasne, u akútneho hemoroidálneho ataku až šiestich tabliet, čo znižuje compliance pacienta. Nevýhodou je však vyššia cena prípravku. Ponúknutie MPFF v suspenznej forme dáva lekárnikovi možnosť podieľať sa na terapii polymedikovaných a mladších pacientov. Podľa Karetovej a kol. (2023) sú nežiaduce účinky venofarmák zriedkavé a málo závažné, najčastejšie sa vyskytujú bolesti hlavy a menšie dyspeptické ťažkosti. Naše výsledky významne korešpondujú s týmto tvrdením, pretože len 5 % pacientov z ambulancie a lekárne uvádzalo po užití daného venofarmaka dyspeptické ťažkosti. 61 % pacientov, ktorí vyplnili dotazník v ambulancii a 34 % respondentov oslovených v lekárni uviedlo, že dané venofarmakum im odporučil odborný lekár. Lekárnik odporučil dané venofarmakum u 11 % pacientov v ambulancii a 33 % respondentov v lekárni, čo korešponduje s výsledkom z podobného prieskumu, v ktorom 26 % respondentov uviedlo, že v súvislosti s CVO prvé rady prijímalo od lekárnika (Dimakakos a kol., 2013). Na základe týchto výsledkov môžeme uvažovať o možnej spolupráci lekára a lekárnika, ktorý sa podieľa na maximalizácii účinkov liečby smerujúcich k dosiahnutiu terapeutických cieľov stanovených lekárom a

minimalizácii rizík spojených s podávanou terapiou (Tesař a kol., 2021). Podľa Branisteany a kol. (2018) bol zaznamenaný výrazne negatívny vplyv CVO na všetky dimenzie kvality života s pozitívnou koreláciou na klinickú závažnosť ochorenia. V rámci prieskumu v ambulancii došlo u pacientov ovplyvnených odborným lekárom k zníženiu bolesti u 41 % pacientov a zlepšeniu ťažkostí pri pohybe a cestovaní u 36 % pacientov. V rámci prieskumu v lekárni z hľadiska stupňa bolestivosti došlo pri užívaní odporúčaných venofarmák k zníženiu intenzity bolesti u 29 % respondentov ovplyvnených lekárnikom a 25 % pacientov ovplyvnených odborným lekárom. K zlepšeniu ťažkostí spojených s pohybom a cestovaním došlo u 26 % respondentov ovplyvnených lekárnikom a 21 % respondentov ovplyvnených špecialistom. Rozdiely mohli súvisieť s tým, že za špecialistom prichádzajú starší pacienti už s rozvinutými príznakmi chronickej žilovej insuficiencie, ktoré častejšie vyžadujú intervenciu (Černohorská, 2020). K ovplyvneniu pocitov nervozity a napätia spojenými s CVO užívaním venofarmák nedošlo u 36 % pacientov v ambulancii ovplyvnených špecialistom. Na druhej strane v lekárenskom prieskume pri užívaní venofarmák došlo k zlepšeniu pocitov nervozity a napätia u 17 % respondentov ovplyvnených lekárnikom. Z výsledkov prieskumu v ambulancii, v rámci sociálnej dimenzie, sme zistili, že väčšina pacientov (56 %) sa užívaním vybraného venofarmaka necíti ani viac ani menej obmedzovaná. Pre porovnanie týchto výsledkov až 18 % respondentov ovplyvnených lekárnikom v rámci lekárenského prieskumu uviedlo, že pri užívaní vybraných venofarmák sa cítia menej obmedzovaní. Vzniknuté rozdiely mohli súvisieť okrem veku pacientov aj výskytom závažnejších štádií CVO, ktoré korelujú s príznakmi depresie, zníženou vitalitou, sociálnymi a emocionálnymi obmedzeniami (Herber a kol., 2007).

Analýzou spotreby venofarmák na základe lekárskeho predpisu v období 2020 – 2024 sme zistili, že najviac vydávané venofarmaká v sledovanej lekárni v značnej miere korešpondujú so spotrebou venofarmák v rámci Slovenska a Česka. Zo štvorice naj-

častejších venofarmák boli v sledovanej lekárni štyri a v rámci Slovenska a Česka tri súčasťou miestnych a európskych odporúčaných postupov na liečbu CVO (De Maeseneer a kol., 2022; Karetová a kol., 2021). Tento rozdiel mohol súvisieť s početne menšou vzorkou pacientov a odlišnými preskripčnými návykmi lekárov zohľadňujúcimi cenu lieku, stupeň závažnosti ochorenia a špecifické požiadavky pacienta. Poradie troch najčastejších molekúl (MPFF, RHmC a escínu) v danej lekárni korešpondovalo s poradím najčastejších venofarmák v rámci Slovenska a Čiech. Ich spotreba v priebehu rokov striedavo stúpala a klesala, kým spotreba ostatných venofarmák kontinuálne klesala, čo poukazuje na rastúcu preskripciu venofarmák odporúčaných medicínou dôkazov.

Lekárnik okrem priamych možností ovplyvnenia výberu venofarmaka sa môže aj nepriamo podieľať na výbere optimálneho lieku. Prvým spôsobom je komunikácia lekárnik a lekára s cieľom navrhnúť najlepší liek podľa zdravotného stavu a farmakoterapie pacienta. Lekárnik by mal upozorniť na možné interakcie venofarmák s niektorými liekmi a ich riziko pri dlhodobom užívaní, čo platí predovšetkým u escínu. Upozornil by na rozdiely v kvalitatívnom a kvantitatívnom zložení liekov z rovnakej ATC skupiny, a navrhol by vhodnejší liek v súlade s medicínou dôkazov. Druhým spôsobom by bola komunikácia so zástupcami farmaceutických firiem s cieľom šírenia osvetu o CVO. Lekárnik by sa podieľal na návrhu zrozumiteľnej príručky o CVO, s dôsledkami neliečenia a významom konzervatívnej terapie, ktorá by neliečených pacientov viedla k lekárskemu vyšetreniu a u liečených podporila adhérenciu.

ZÁVER

Venofarmaká sú často používané liečivá pri CVO nielen pre svoju bezpečnosť, účinnosť, ale aj dostupnosť. Tá vytvára možnosti ovplyvnenia ich výberu okrem lekárov aj lekárnikom, na čo poukazuje názov štúdie a iným faktorom, ktoré môžu v závislosti od konkrétneho prípravku významne ovplyvniť kvalitu života pacientov. Pre spracovanie a hľadanie údajov

o pacientoch s CVO, venofarmakách a faktoru, ktorý im ich odporučil, sme realizovali observačnú štúdiu formou dotazníkového prieskumu. Na základe získaných výsledkov sme potvrdili vyššiu prevalenciu CVO u žien ako u mužov v pomere 2 : 1 až 3 : 1. Z rozboru vekovej štruktúry sme preukázali s vekom stúpajúcu prevalenciu CVO, ale aj presúvanie liečby do vyššieho veku, keďže 64 % respondentov z angiológického prieskumu boli osoby nad 65 rokov. Dôležitým poznatkom zisteným z prieskumov bola prevalencia CVO v mladšom veku, keďže 15 % respondentov z lekárenského prieskumu boli osoby vo veku 18 až 29 rokov. Analýzou prieskumov sme potvrdili stúpajúcu intenzitu prejavov ochorenia v teplejších mesiacoch, na čo poukazovala aj zvýšená expedícia venofarmák v tomto období. Najviac užívaným liekom na základe lekárskeho predpisu bola MPFF, ktorú užívalo 71 % respondentov z ambulancie a 76 % respondentov z lekárne, čo značne korešpondovalo s medicínskymi dôkazmi. Zhodnotením spotreby expedovaných venofarmák na základe lekárskeho predpisu v rámci Slovenska, Česka a danej lekárne v období 2020 až 2023 sme potvrdili výsledky z dotazníkových prieskumov, keďže najviac užívaným liečivom bol MPFF. Analýzou najviac vydávaných molekúl, s preukázateľnou účinnosťou v klinických štúdiách, v priebehu jednotlivých rokov sme navyše preukázali rastúci trend užívania venofarmák odporúčaných ESVM v porovnaní s ostatnými venofarmakami. Dôležitým poznatkom z prieskumov bol významný vplyv lekárnik, hneď po špecialistovi (u 33 % respondentov z lekárenského prieskumu) a všeobecnom lekárovi (u 11 % respondentov v rámci ambulantného prieskumu), na pacientov pri výbere venofarmaka. V súvislosti s hlavným cieľom sme preukázali, že lekárnik svojou intervenciou pri poskytovaní lekárenskej starostlivosti o pacientov s CVO pozitívne ovplyvnil ich kvalitu života vo všetkých dimenziách. Ak je to možné, lekárnik by mal vystupovať ako partner lekára a zohrať tak dôležitú úlohu v prevencii progresie ochorenia do závažnejších štádií, so zachovaním kvality života pacientov a znížením nákladov na budúcu zdravotnú starostlivosť.

ZOZNAM LITERATÚRY

- Attaran, R., Carr, J.: Chronic venous disease of the lower extremities: a state-of-the art review. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, 2023, (2), 1 – 13. <https://www.science-direct.com/science/article/pii/S2772930322005543>. Accessed February 19, 2023.
- Branisteanu, D., Feodor T., Baila S., Vittos O., Mitea I.: Impact of chronic venous disease on quality of life: results vein alarm study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 17, 1091 – 1096. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.7054>. Accessed December 20, 2023.
- Carpentier, P., van Bellen B., Karetova D., Hanafiah H., Enriquez-Vega E., Kirienko A., Dzupina A., Sabovic M.: Clinical efficacy and safety of a new 1000 mg suspension versus twice daily 500 mg tablets of MPFF in patients with symptomatic CVD. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 2017, 36, 402 – 409. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28206732/>. Accessed January 15, 2024.
- Černohorská, J.: Chronické žilní onemocnění je podceňované pacienti i lékaři – překvapivé výsledky českého průzkumu [Chronic venous disease underestimated by both patients and physicians: surprising results of a Czech survey]. *Medicína pro praxi*, 2020, 17, 25 – 30. https://www.solen.cz/incpdfs/inf-990000-8900_10_072.pdf. [cit. 2023-03-29].
- Černohorská, J.: Oddalování chirurgického zákroku u pacientu s žilním bérčovým vředem vede k prodlužování léčby [Delaying surgical procedure in patients with venous leg ulcer leads to treatment prolongation]. *Dermatologie pro praxi*, 2021, 15, 67 – 73. <https://www.solen.cz/pdfs/der/2021/02/02.pdf>. [cit. 2023-06-15].
- De Maeseneer, M., Kakkos, S., Aherne, T., Baekgaard, N., Black, S., Blomgren, L., Giannoukas, A.: Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022. Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *European Journal of Vascular et Endovascular Surgery*, 2022, 63, 184 – 267. [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(21\)00979-5/fulltext](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(21)00979-5/fulltext). Accessed January 10, 2023.
- Dimakakos, E., Syrigos, K., Scliros, E., Karaitianos, I.: Prevalence, risk and aggravating factors of chronic venous disease: an epidemiological survey of the general population of Greece. *Phlebology*, 2013, 28, 184 – 190. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1258/phleb.2011.011143>. Accessed March 11, 2024.
- Fabiánová, J.: Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce v terapii kožních projevů chronického žilního onemocnění – studie VAP-PRO-C4 [Micronized purified flavonoid fraction in the therapy of skin manifestations of chronic venous disease – study VAP-PRO-C4]. *Dermatologie*, 2023, 19, 425-612. [cit. 2024-02-20].
- Herber, O., Schnepf, W., Rieger, M.: A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health Qual Life Outcomes*, 2017, 15 (44), 44. <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-5-44#citeas>. Accessed February 9, 2024.
- Hnátek, L.: Terapeutický potenciál mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF) diosminu a hesperidinu v rámci léčby chronického žilního onemocnění [Therapeutic potential of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) of diosmin and hesperidin in treatment chronic venous disorder]. *Vnitřní lékařství*, 2015, 61, 807 – 814. <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2015/09/12.pdf>. [cit. 2024-01-31].
- Karetová, D., Vlachovský, R., Roztočil, K., Roček, M., Šlais, M., Černohorská, J.: Léčba chronických žilových chorob – Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP [Treatment of chronic venous disease 2023: Guidelines of the Czech Angiology Society 2023 ČLS JEP], 31. https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/odborn%C3%A9%20info/CAS_CVD_Guidelines_2023.pdf. [cit. 2023-07-25].
- Karetová, D., Vojtíšková, J., Seifert, B., Černohorská, J.: Doporučené diagnostické a terapeutické

postupy pro všeobecné praktické lékaře [Recommended diagnostic and therapeutic procedures for general practitioners]. *Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP*, 2021, 13. <https://svl.cz/svl-docs/doporucene-postupy/37/chronicka-zilni-onemocneni-2021.pdf>. [cit. 2023-07-15].

Malý, J., Šolínová, J., Tesař, O.: Možnosti farmaceutické péče v proktologii [Possibilities of pharmaceutical care in proctology]. *Praktické lékařství*, 2021, 17, 231 – 238. <https://farmaciepropraxi.cz/pdfs/lek/2021/04/06.pdf>. [cit. 2023-08-30].

Nicolaides, A., Allegra, C., Bergan, J., Bradbury, A., Cairols, M., Carpentier, P., Comerota, A., Delis, C., Eklof, C., Fassiadis, N., Georgiou, N., Geroulakos, G., Hoffmann, U., Jantet, G., Jawien, A., Kakkos, S., Kalodiki, S., Labropoulos, N., Neglen, P., Pappas, H., Partsch, P., Perrin, M., Rabe, E., Ramelet, A. A., Vayssaira, M., Ioannidou, E., Taft, A.: Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. *International Angiology*, 2018, 37, 232 – 254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871479/>. Accessed August 15, 2023.

Rabe, E., Breu, F. X., Flessenkämper, I., Gerlach, H., Guggenbichler, S., Kahle, B., Murena, R., Reich-Schupke, S., Schwarz, T., Stücker, M., Valesky, E., Werth, S., Pannier, P.: Sclerotherapy in the treatment of varicose veins. *Die Dermatologie*, 2021, 72, 23 – 36. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00105-020-04705-0>. Accessed July 4, 2023.

Snopková, M., Masaryková, L., Capandová, P., Sukeľ, O., Lehocká, E.: *Lekárska prax* [Pharmacy Practice]. Bratislava: Univerzita Komenského, Farmaceutická fakulta, 2017, 10 – 53. https://www.fpharm.uniba.sk/fileadmin/faf/Pracoviska-subory/KORF/Texty/Prax/Lekarska_prax_-_skripta_-_update.pdf. [cit. 2023-09-14].

Šimandl, O.: Pacient s chronickým žilním onemocněním v lékárně – tři pilíře konzervativní terapie [A patient with chronic venous disease in a pharmacy – three pillars of conservative therapy]. *Svět farmacie*, 2023, 6, 23 – 28.

Taner, T., Güven, H.: Can plethysmography have a greater place in the diagnosis, treatment, and follow-up of chronic venous insufficiency? *The European Research Journal*, 2024, (10), 204 – 209. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/3133081>. Accessed January 9, 2024.

Tuhá, K.: Možnosti farmakoterapie hemoroidálního onemocnění [Possibilities of pharmacotherapy of hemorrhoidal disease]. *Medicina pro praxi*, 2014, (10), 102 – 104. <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2014/03/05.pdf>. [cit. 2023-01-9].

Yun, S.: Practical use of venoactive drugs for chronic venous disease in Korea. *Annals of phlebology*, 2022, 20 (1). <https://www.annphlebology.org/journal/view.html?uid=113&vmd=Full&>. Accessed September 30, 2023.

Zimolová, P.: Žilní zánět a hypertenze v klinickém projevu [Venous inflammation and hypertension in clinical manifestations]. *Kazuistiky v angilogii*, 2019, 6, 17 – 20. <https://www.geum.org/files/shop-archiv-casopisu/pdf/297.pdf#page=13>. [cit. 2022-11-12].



VÝŽIVOVÉ DOPLNKY S OBSAHOM RASTLINNÝCH EXTRAKTOV A ICH ANTIMIKROBIÁLNE ÚČINKY

NUTRITIONAL SUPPLEMENTS CONTAINING PLANT EXTRACTS AND THEIR ANTIMICROBIAL EFFECTS

Kubalová, Petra; Koščová, Jana

Katedra mikrobiológie a imunológie
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach
Komenského 73, 041 81 Košice
Slovenská republika

jana.koscova@uvlf.sk

ABSTRAKT

Rozvoj rezistencie na rôzne antimikrobiálne látky syntetického pôvodu je v súčasnosti pri liečbe infekcií vyvolaných rôznymi mikroorganizmami veľkou výzvou. Vďaka tomu sa naskytuje príležitosť ďalšieho skúmania a objavovania nových potenciálnych antimikrobiálnych látok, najmä rastlinného pôvodu, ktoré by mohli nájsť uplatnenie v medicínskom odbore pri prevencii, resp. liečbe týchto ochorení. Medzi takéto rastlinné výťažky patria aj silice (éterické oleje). Cieľom štúdie bolo poskytnúť súčasné poznatky o jednotlivých zložkách silíc, ich antimikrobiálnych vlastnostiach, mechanizmoch účinku, spôsoboch extrakcie týchto zložiek a charakteristike vybraných výživových doplnkov s obsahom rastlinných extraktov s antimikrobiálnym účinkom. V štúdiu boli zároveň prostredníctvom dotazníka analyzované vedomosti z danej oblasti u vybraných

respondentov, farmaceutických pracovníkov, študentov medicínskych odborov a lekárov.

Kľúčové slová: analýza; dispenzácia; rastlinné extrakty; výživové doplnky

ABSTRACT

The development of resistance to various synthetic antimicrobial compounds is currently a major challenge in the treatment of infections caused by various microorganisms. According to this, there is an opportunity for further investigation and discovery of new potential antimicrobials, especially of plant origin, which could find application in the medical field for prevention or treatment of these diseases. Such plant extracts also include essential oils. The aim of this study was to provide current knowledge about the individual components of essential oils, their antimicrobial properties, me-

chanisms of action, methods of extraction of the components and characteristics of selected nutritional supplements containing plant extracts with antimicrobial effect. This study also analyzed the knowledge of pharmaceutical workers, medical students and doctors about the issue by means of a questionnaire.

Key words: analysis; dispensation; nutritional supplements; plant extracts

ÚVOD

Liečivé a aromatické rastliny (LAR) tvoria veľkú časť prirodzenej mikrobioty a sú považované za dôležitý zdroj v rôznych oblastiach, ako je farmaceutický, parfumerský alebo kozmetický priemysel (Swamy a Sinniah, 2015). V súčasnosti viac ako 80 % svetovej populácie závisí od tradičných rastlinných prípravkov využívaných pri liečbe rôznych ochorení. Éterické oleje, nazývané tiež esenciálne oleje alebo silice, sú prírodné prchavé zlúčeniny, ktoré sa získavajú z rastlinných surovín alebo rastlinných orgánov (kvet, semeno, púčik, list, plod, drevo, koreň). Silice z LAR majú aromatickú povahu vďaka zmesi rozmanitých chemických látok, ktoré patria do rôznych chemických skupín, vrátane terpénov, aldehydov, alkoholov, esterov, fenolov, éterov a ketónov (Akhtar a kol., 2014). Niektoré zo syntetických liekov využívaných v medicíne nevykazujú dostatočnú inhibičnú aktivitu voči mnohým patogénnym mikroorganizmom. Okrem toho použitie takýchto syntetických chemikálií je obmedzené pre ich možné karcinogénne účinky, akútnu toxicitu a potenciálne nebezpečenstvo pre životné prostredie. Z tohto hľadiska využívanie rastlinných silíc na kontrolu šírenia multirezistentných patogénnych mikroorganizmov môže byť užitočné v boji s viacerými infekčnými ochoreniami (Mulayningsih a kol., 2010).

Antimikrobiálna aktivita rastlinných silíc

K faktorom určujúcim antimikrobiálnu aktivitu silíc patria zloženie, funkčné skupiny prítomné v ak-

tívnych zložkách a ich synergické interakcie (Dorman a Deans, 2000). Antimikrobiálny mechanizmus účinku závisí od typu silice alebo použitého kmeňa. Silice vykazujú antimikrobiálne účinky najmä voči baktériám, ale aj voči vírusom či plesniam. Gram-pozitívne baktérie sú v porovnaní s Gram-negatívnymi baktériami na účinky éterických olejov citlivejšie (Azhdarzadeh a Hojjati, 2016). Hlavné zložky rastlinných silíc môžu predstavovať až 85 %, zatiaľ čo ostatné zložky sú prítomné v stopových množstvách. Všeobecne sú biologické vlastnosti silíc určené ich hlavnými zložkami, vrátane dvoch skupín s odlišným biosyntetickým pôvodom. Terpény a terpenoidy tvoria hlavné skupiny, zatiaľ čo aromatické a alifatické zložky tvoria druhú skupinu, vyznačujúcu sa nízkou molekulovou hmotnosťou (Pichersky a kol., 2006).

Chemické zložky rastlinných éterických olejov sa medzi jednotlivými druhmi líšia (viď tab. 1). Niektoré faktory, ktoré môžu mať vplyv na tieto zložky zahŕňajú geografickú polohu, prostredie a štádium zrelosti rastliny (Swamy a kol., 2015). Tieto chemické odlišnosti priamo súvisia s rozdielnymi antimikrobiálnymi účinkami voči rôznym patogénom (Pichersky a kol., 2006). Stereochemické vlastnosti silíc sa môžu taktiež líšiť, závisia predovšetkým od spôsobu extrakcie. Aj samotné extrakčné produkty sa môžu líšiť ich kvantitatívnym a kvalitatívnym zložením (Angioni a kol., 2006). Rastlinné silice je možné získať fermentáciou či extrakciou, avšak komerčná výroba uprednostňuje destiláciu vodnou parou (Burt, 2004).

Antimikrobiálna účinnosť silíc závisí aj od druhu mikroorganizmu, ktorý má byť inhibovaný, ako aj od vyhodnocovacích metód, zahŕňajúc bioautografiu, difúziu a riediacu metódu (Calvo a kol., 2012). Napríklad, silice zo škorice, tymiánu a rozmarínu vykazujú silnú antibakteriálnu aktivitu voči baktériám *Salmonella* Typhi, *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*. Rastlinné silice zo santalového dreva a vetiverový olej preukázali vyššiu inhibičnú aktivitu voči Gram-pozitívnym baktériám, ale vôbec nepôsobia inhibične na Gram-negatívne baktérie (Raut a Karuppavil, 2014).

Rastlinné silice a ich zložky sa používajú aj pro-

Tab. 1: Chemické zloženie rôznych silíc a ich inhibičná aktivita voči patogénom

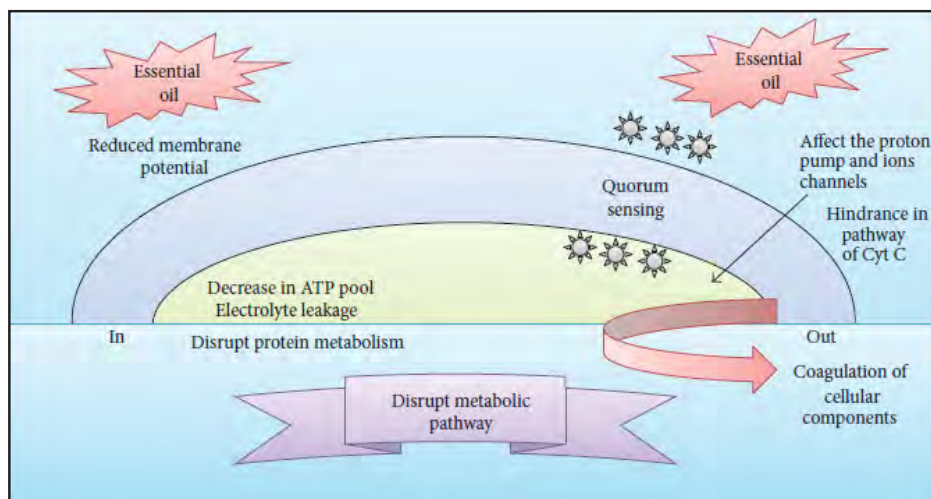
LAR	Použitá časť	Hlavné chemické zložky silíc	Inhibované mikroorganizmy
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	kôra, list	Cinnamaldehyd	<i>S. aureus</i> , <i>Str. pneumoniae</i> , <i>B. cereus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. perfringens</i>
<i>Coriandrum sativum</i>	list	2E-decenal, dekanal, n-dekanol	<i>S. aureus</i> , <i>Bacillus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i>
<i>Euphrasia rostkoviana</i>	list, kvet	tymol, kyselina myristová, linalool	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>
<i>Foeniculum vulgare</i>	list	trans-anetol, limonén, metylchavikol	<i>S. Typhimurium</i> , <i>E. coli</i>
<i>Mentha piperita</i>	nadzemná časť	mentol, mentón	<i>S. Typhimurium</i> , <i>S. aureus</i>
<i>Melaleuca alternifolia</i>	list, stonka	terpinén-4-ol, eukalyptol, α -terpinen	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Str. pneumoniae</i>
<i>Origanum vulgare</i>	list, nadzemná časť	karvakrol, tymol, borneol, linalool, terpinén-4-ol	<i>C. botulinum</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i>
<i>Ocimum basilicum</i>	list, stonka	γ -terpinén, metylchavikol	<i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>M. flavus</i> , <i>P. putida</i>
<i>Piper nigrum</i>	plody	limonén, α -pinén, β -karyofylén, linalool, eugenol	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>
<i>Pimpinella anisum</i>	semeno	trans-anetol	<i>S. Typhimurium</i> , <i>E. coli</i>
<i>Rosmarinus officinalis</i>	list, kvet	gáfor, geraniol, linalool, α -pinén, borneol	<i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i>
<i>Salvia officinalis</i>	nadzemná časť	α -tujón, gáfor, α -pinén	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. flavus</i> , <i>L. monocytogenes</i>
<i>Syzygium aromaticum</i>	list, kvetný púčik	eugenol, eugenylacetát	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i>
<i>Thymus vulgaris</i>	nadzemná časť	tymol, linalool, karvakrol, gáfor, eugenol, α -pinén	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>S. lutea</i> , <i>M. flavus</i>

ti širokému spektru plesňových patogénov. Tabuľka 2 zobrazuje príklady silíc, ich chemické zloženie a antimykotickú aktivitu proti ľudským patogénom. Arora a Kaur (1999) pozorovali antifungálny účinok silíc extrahovaných z korenia. Zistili, že výťažky z cesnaku a klinčeka inhibujú rast *Candida acutus*, *C. albicans*, *C. apicola*, *C. catenulata*, *C. conspicua*, *C. tropicalis*, *Rhodotorula rubra*, *Saccharomyces cerevisiae* a *Trigonopsis variabilis*. Taktiež bola vykonaná štúdia zameraná na antifungálnu aktivitu silíc a ich derivátov na životaschopnosť buniek, rast mycélia a schopnosť plesní produkovať mykotoxíny. Preuká-

zalo sa, že silice z klinčeka, škoricie a oregana boli účinné proti *Aspergillus parasiticus* a *Fusarium moniliforme* (Juglal a kol., 2002).

V súčasnosti sú rôzne éterické oleje sľubnou alternatívou aj pri liečbe vírusových infekcií (Böhme a kol., 2014). Avšak podrobné pochopenie antivírusového účinku silíc si ešte stále vyžaduje ďalší výskum. Mohli by napríklad interferovať s viriónovým obalom určeným pre vstup do hostiteľskej bunky. Napríklad, seskviterpén triptofordín C-2 potláča syntézu vírusových proteínov a inhibuje génovú expresiu HSV-1 vírusu. Eugenol priamo inaktivuje rast herpesvírusu,

Obr. 1: Mechanizmy antimikrobiálneho účinku silíc



Zdroj: https://www.researchgate.net/publication/310597798_Antimicrobial_Properties_of_Plant_Essential_Oils_against_Human_Pathogens_and_Their_Mode_of_Action_An_Updated_Review

Tab. 2: Mechanizmus účinku rastlinných silíc proti rôznym mikroorganizmom

LAR	Cieľový mikroorganizmus	Mechanizmus účinku
<i>Allium sativum</i>	<i>Escherichia coli</i>	indukovaný únik
<i>Foeniculum vulgare</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>	strata integrity membrány
<i>Piper nigrum</i>	<i>Escherichia coli</i>	scvrknutie bunky a únik intracelulárneho materiálu
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	narušenie bunkovej membrány
<i>Curcuma longa</i>	<i>Aspergillus flavus</i> <i>Escherichia coli</i>	inhibícia biosyntézy ergosterolu
<i>Origanum vulgare</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i>	permeabilizácia membrány

Zdroj: upravené podľa Chouhan a kol., 2017

zatiaľ čo izoborneol (monoterpén) ovplyvňuje proces glykozylácie vírusových proteínov, inhibujúcich rast HSV-1 (Benencia a Courrges, 2000).

Mechanizmus účinku antimikrobiálnej aktivity silíc

Mechanizmus účinku antimikrobiálnej aktivity éterických olejov možno vysvetliť primárnou destabilizáciou bunkovej architektúry, čo vedie k narušeniu integrity membrány a zvýšeniu priepustnosti, ktorá

naruša mnoho bunkových aktivít, vrátane výroby energie, membránového transportu a ďalších metabolických regulačných funkcií (viď obr. 1). Porušenie bunkovej membrány silíc môže pomáhať pri rôznych životne dôležitých procesoch ako sú napríklad procesy premeny energie, spracovanie živín, syntéza štruktúrnych makromolekúl a sekrécia rastových regulačných faktorov (Oussalah a kol., 2006). Silice môžu pôsobiť na vonkajší obal bunky a cytoplazmy (Nazzaro a kol., 2013). Vďaka ich lipofilnej povahe sú schopné ľahko

Tab. 3: ADC klasifikácia vybraných výživových doplnkov

VDC04	Živé kultúry a mikroorganizmy
VDC09	Prípravky obsahujúce najmä rastlinné oleje
VDC17	Prípravky obsahujúce najmä včelie produkty
VDC25	Prípravky obsahujúce najmä enzýmy
VDC33	Prípravky obsahujúce najmä aktívne uhlie
VDC57	Zmesné prípravky prispievajúce k udržaniu správnej funkcie močových ciest
VDC63	Zmesné prípravky prispievajúce k zníženiu tvorby plynov v GIT
VDC70	Zmesné prípravky prispievajúce k udržaniu imunity
VDC71	Zmesné prípravky prispievajúce k udržaniu funkcie dýchacieho systému
VDC90	Ostatné prípravky s látkami získanými z rastlín nezatriedené inde
VDC99	Prípravky obsahujúce látky, zmesi látok a výťažky nezatriedené inde

peniknúť do bunkových membrán. Taktiež spôsobujú zvýšenie priepustnosti bakteriálnej bunkovej membrány, čo vedie k úniku bunkových zložiek a strate iónov (Raut a Karuppavil, 2014).

Antibakteriálny účinok éterických olejov súvisí aj so znížením membránového potenciálu, narušením protónových čerpadel a vyčerpaním ATP. Takáto zmena môže spôsobiť kaskádový efekt, ktorý vedie k ovplyvneniu ďalších bunkových organel (Carson a kol., 2002). Cox a kol. (2000) preukázali, že čajovníkový olej inhibuje rast *S. aureus* a *E. coli* zmenou bunkovej permeability, zvýšením úniku intracelulárnych iónov K^+ a narušením bunkového dýchania. Silice vykazujú antibakteriálne účinky voči mnohým baktériám (viď tab. 2). Sú schopné prechádzať cez bunkovú stenu a cytoplazmatickú membránu, čo môže narušiť usporiadanie odlišných mastných kyselín, fosfolipidových dvojvrstiev a molekúl polysacharidov (Raut a Karuppavil, 2014). Tieto procesy môžu byť zodpovedné za zrazenie vnútrobunkových zložiek v cytoplazme a rozrušenie väzieb medzi lipidovými a proteínovými vrstvami (Burt, 2004).

Výživové doplnky

Pojem výživový doplnok je definovaný vo Výnose Ministerstva pôdohospodárstva SR a ministerstva zdravotníctva SR z 25.07.2007 č. 16826/2007-OL, ktorým sa vydáva hlava Potravinového kódexu SR

upravujúca požiadavky na potraviny na osobitné výživové účely a na výživové doplnky, a to v § 16 ods. 1 nasledovne:

„Výživové doplnky sú potraviny na doplnenie prirodzenej stravy, ktoré sú koncentrovanými zdrojmi živín, ako sú vitamíny a minerálne látky alebo iných látok s výživovým alebo fyziologickým účinkom, jednotlivo alebo v kombinácii. Výživové doplnky sú dodávané na trh v dávkovanej forme, ako sú kapsuly, pastilky, tablety, tabletky, piluly a ostatné podobné formy, vrecúška s práškom, ampulky s tekutinami, fľašky s dávkovačom kvapiek a ostatné podobné formy tekutín a práškov navrhnuté tak, aby ich bolo možné brať v odmeraných malých jednotkových množstvách.“

Podľa zákona je výživovým doplnkom zakázané prisudzovať schopnosť liečby alebo prevencie ochorenia. Tieto produkty musia byť zo zdravotného hľadiska neškodné, avšak ich účinnosť, bezpečnosť a kvalita nemusia byť overované, keďže Úrad verejného zdravotníctva pri vydávaní povolenia na uvedenie výživových doplnkov na trh posudzuje len zdravotnú vhodnosť produktu a priamo nekontroluje jeho kvantitatívne ani kvalitatívne vlastnosti ako je to pri liekoch. Priemerné hodnoty živín a látok s výživovým účinkom deklaruje len výrobca a úrady, ktoré dozerajú na bezpečnosť potravín (<http://biocare.sk/images/Pravna-uprava-vyzivovych-doplňkov.pdf>).

Hlavným cieľom práce bolo zosumarizovanie informácií uvedených na obaloch výživových doplnkov s obsahom rastlinných extraktov s antimikrobiálnym účinkom a zhodnotenie vedomostí a poznatkov medicínskych pracovníkov v danej oblasti.

MATERIÁL A METÓDY

Liečivé a aromatické rastliny s potenciálnym antimikrobiálnym účinkom boli vybrané na základe prehľadu o rastlinných éterických olejoch účinných proti ľudským patogénom (Swamy a kol., 2016), v ktorom bolo uvedených 73 liečivých rastlín, ich hlavné chemické zložky a druh inhibovaných mikroorganizmov. Konkrétne výživové doplnky s obsahom rastlinných extraktov boli vyselektované pomocou ADC číselníka. Kritériom vyhľadávania boli jednotlivé liečivé rastliny, prítomné v produkte ako aktívne látky. Zo všetkých výživových doplnkov dostupných na slovenskom trhu boli následne hodnotené produkty zatriedené podľa ADC klasifikácie do kategórií zobrazených v tabuľke 3. Celkový počet výživových doplnkov, spĺňajúcich dané kritériá, bol 129. Na základe dostupnosti jednotlivých produktov a informácií potrebných pre ďalšie spracovanie bolo do ďalšieho hodnotenia vybraných 33 produktov. V štúdiu boli hodnotené výživové doplnky (VD) s obsahom *Allium sativum* (9 VD), *Cinnamomum zeylanicum* (4 VD),

Curcuma longa (5 VD), *Foeniculum vulgare* (6 VD), *Salvia officinalis* (4 VD) a *Thymus vulgaris* (7 VD). Informácie o jednotlivých výživových doplnkoch boli čerpané z ADC číselníka, obalového materiálu produktov alebo priamo od výrobcu.

Súčasťou štúdie bol aj dotazník, vypracovaný s cieľom zistiť informovanosť farmaceutov, farmaceutických laborantov, lekárov a študentov medicínskych odborov o VD s obsahom rastlinných extraktov a ich antimikrobiálnej aktivity. Dotazník obsahoval 10 otázok a bol zverejnený v elektronickej podobe na internete v skupinách, ktorých členmi sú práve farmaceutickí pracovníci, lekári a študenti farmácie.

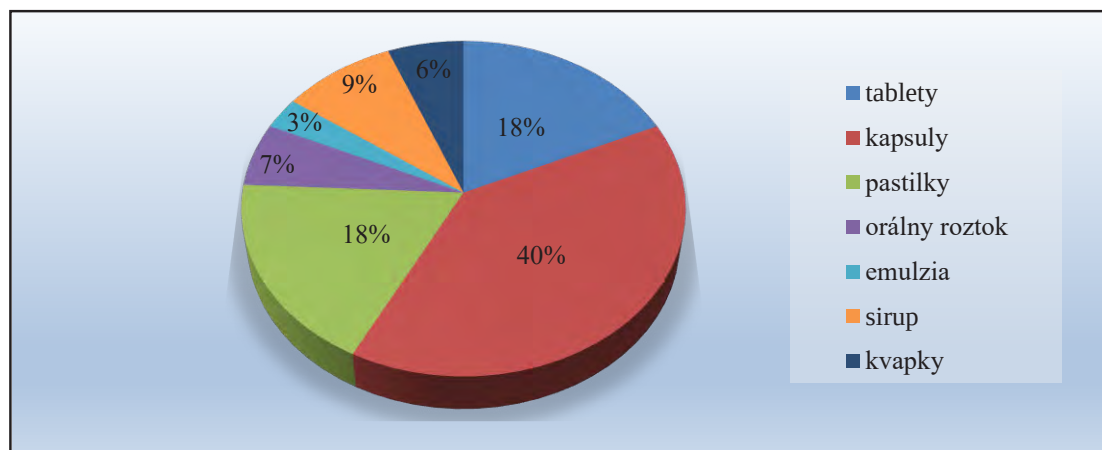
VÝSLEDKY

Hodnotenie vybraných výživových doplnkov s obsahom rastlinných extraktov

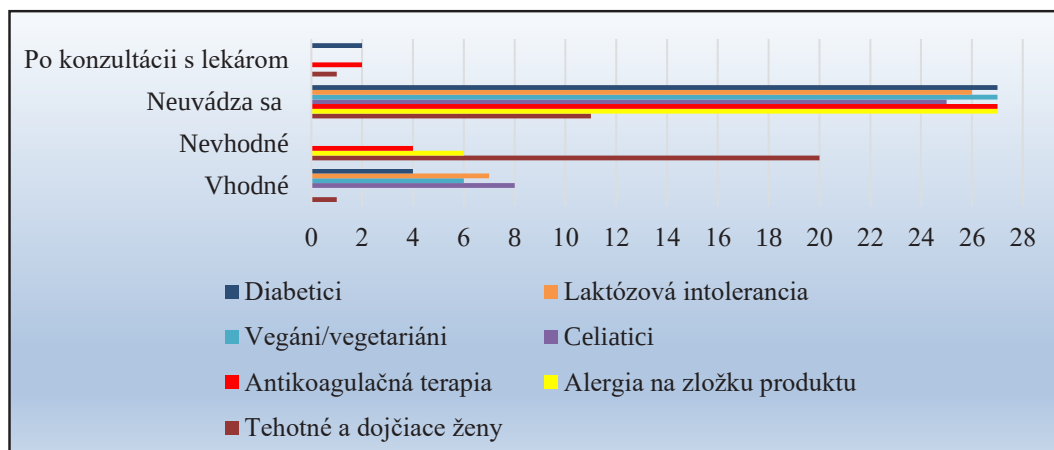
Celkový počet výživových doplnkov obsahujúcich rastlinné extrakty a spĺňajúcich vybrané kritériá bol podľa ADC klasifikácie 129. Na ďalšie hodnotenie bolo vybraných 33 produktov (viď tab. 4), pričom dôležitým kritériom bola najmä dostupnosť informácií, potrebných pre ďalšie štúdium.

Hodnotené výživové doplnky boli vyrábané v 7 liekových formách. Najviac dominovali kapsuly (40 %), následne tablety a pastilky (18 %), čo je uvedené v grafe 1.

Graf 1: Liekové formy vybraných produktov



Graf 2: Použitie výživových doplnkov



Na základe informácií dostupných v ADC číselníku a z vonkajších obalov produktov bol pre tehotné a dojčiace ženy vhodný len 1 produkt (Mucoplant Skorocelový sirup Na dobrú noc) a ďalších 20 produktov bolo nevhodných. Užívanie 1 produktu (Himalaya Koflet-H pas ora) bolo počas tehotenstva a dojčenia odporúčané konzultovať s lekárom a pri 11 produktoch sa vhodnosť užívania v tomto období neuvádzala. Pre celiatikov bolo vhodných 8 produktov, zatiaľ čo zvyšných 25 produktov neobsahovalo údaje o vhodnosti použitia pri tejto indikácii. Počet produktov vhodných pri laktózovej intolerancii bol 7, u zvyšných 26 produktov potrebné informácie na obale chýbali. Až 4 výživové doplnky boli kontraindikované pri antikoagulačnej terapii a užívanie ďalších dvoch produktov si vyžadovalo konzultáciu s lekárom. Všetky získané údaje sú znázornené v grafe 2.

Zverejnený dotazník vyplnilo 125 respondentov (91 farmaceutov, 6 farmaceutických laborantov, 3 lekári a 25 študentov). Vedomosti ohľadom mechanizmu účinku éterických olejov boli úplné len u 10 farmaceutov a 3 študentov. Pri otázke, od čoho závisí mechanizmus antimikrobiálneho účinku éterických olejov, správnu odpoveď (zvýšenie priepustnosti bunkovej membrány baktérií, narušenie produkcie ATP a inhibíciu replikácie vírusu) uviedlo 32 opýtaných, čo predstavuje menej ako tretinu respondentov. Až 15 respondentov pri otázke zameranej na vzájom-

né interakcie medzi antimikrobiálnymi látkami (synergické účinky, aditívne pôsobenie a antagonistické účinky) označilo všetky 4 možnosti, napriek tomu, že práve možnosť d) „všetky možnosti sú správne“ zahŕňala predchádzajúce 3 možnosti, a tým sa znížila percentuálna úspešnosť daných otázok. Rovnaký problém sa opakoval aj v ďalších dvoch otázkach. Pri otázke o rastlinách s antimikrobiálnou aktivitou až 23 respondentov označilo všetkých 5 možností, pričom bolo potrebné označiť len možnosť e) „všetky možnosti sú správne“, keďže práve táto odpoveď zahŕňala aj zvyšné možnosti. Viac ako polovica opýtaných mala poznanie o nevhodnosti užívania *Foeniculum vulgare* počas tehotenstva pre jeho estrogénne účinky, čo bola jediná správna odpoveď. Ostatné možnosti k danej otázke zahŕňali odpovede ako androgénne, tyrostatické a noradrenergické účinky, ktoré boli nesprávne.

DISKUSIA

Štúdia bola zameraná na získanie prehľadu o výživových doplnkoch obsahujúcich rastlinné extrakty s antimikrobiálnym účinkom a ich využití v praxi. To, že rastlinné extrakty sa vyznačujú rôznymi prospešnými účinkami, je dlhodobo známe. Swamy a kol. (2016) vo svojej štúdii potvrdili potenciálny antimikrobiálny účinok až u 73 vybraných liečivých

Tab. 4: Hodnotené výživové doplnky s obsahom rastlinných extraktov

Aktívna látka	Výživový doplnok
<i>Allium sativum</i>	Bio-CESNAK Dr. Max CESNAK ULTRA JAMIESON CESNAK BEZ ZÁPACHU JAMIESON SUPER CESNAKOVÝ OLEJ JutaVit Cesnak MedPharma CESNAK NATURVITA ALLICOR FORTE NUTRICIUS Cesnak extra STRONG Topnatur CANDISTOP
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	DEMICOS Himalaya Koflet-H Orange/Ginger/Lemon Influel fľaštičky 5 ml NEW NORDIC dida
<i>Curcuma longa</i>	ADELLE DAVIS Lipozomálny KURKUMÍN EDENPharma KURKUMA extrakt plus JAMIESON KURKUMÍN URORIL VIRDE KURKUMIN 3-KOMPLEX
<i>Foeniculum vulgare</i>	BabyCalm CARBOFIT Plus Kompava FYTO Enzyme COMPLEX NEW NORDIC dida Phyteneo Spasmophyt SWISS Imunit LAKTOBACILY JUNIOR
<i>Salvia officinalis</i>	Cemio Alpské pastilky ŠALVIA A VITAMÍN C Dr. Max Šalvia Bez cukru bylinné pastilky s vitamínom C HERBALMED PASTILKY BEZ CUKRU – Dr. Weiss pri prechladnutí (šalvia, ženšen, extrakt 20 bylín a vit. C) MÜLLEROVE PASTILKY ŠALVIA A VITAMÍN C
<i>Thymus vulgaris</i>	Apicold thyme sirup Dr. Max Sinutin GENERICA Hedera bylinný perorálny roztok HERBALMED PASTILKY pre odkašliavanie – Dr. Weiss (isl. lišajník, tymián, 20 bylín, vit. C) Influel fľaštičky 5 ml Mucoplant Skorocelový sirup Na dobrú noc NEW NORDIC dida

rastlín, pričom sa v práci zaoberali silicami účinnými proti ľudským patogénom, ich hlavnými chemickými zložkami a mechanizmom účinku. V našej práci bolo na základe stanovených kritérií a za pomoci ADC číselníka, vyselektovaných 6 liečivých rastlín (*Allium sativum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Curcuma longa*, *Foeniculum vulgare*, *Salvia officinalis* a *Thymus vulgaris*), ktoré boli podrobnejšie študované. Z portfólia

129 dostupných produktov bolo do ďalšieho hodnotenia vybraných 33 z nich.

Keďže podľa zákona č. 152/1995 Z. z. o potravinách v znení neskorších predpisov sa výživovým doplnkom zakazuje prisudzovať schopnosť liečby a prevencie ochorení, výrobcovia na obaloch týchto produktov neuádzajú konkrétne indikácie. Taktiež na základe legislatívnych predpisov tieto produk-

ty nemusí obsahovať ani písomnú informáciu pre používateľa, čo môže v konečnom dôsledku viesť k nedostatočnej informovanosti pacientov. Preto by výrobcovia mali dbať na to, aby údaje uvedené na obale boli korektné a čo najpodrobnejšie, keďže pacienti sa najčastejšie spoliehajú práve na informácie uvedené na obaloch. Pri dispensácii výživových doplnkov je úlohou farmaceutických pracovníkov informovať pacienta, že výživové doplnky slúžia na ochranu a podporu zdravia a sú vhodné len ako doplnok stravy. A na základe nadobudnutých vedomostí či zručností im poradiť a odporučiť vhodný produkt.

Jedným z dôležitých údajov uvedených na obale je vhodnosť použitia počas obdobia tehotenstva a laktácie, pričom už z praxe vieme, že tento údaj na výrobkoch často chýba. Celkovo bolo počas tohto obdobia vhodné užívať len 1 produkt (Mucoplant Skorocelový sirup Na dobrú noc), zvyšné produkty boli buď nevhodné alebo touto informáciou nedisponovali.

Výživové doplnky patria medzi voľnopredajný sortiment a farmaceutický pracovník nemusí byť oboznámený s kompletnou farmakoterapiou pacienta, preto považujeme za dôležité uvádzať na obale možné interakcie s inými liečivami, príp. kontraindikácie. Ako príklad možno uviesť prácu od Borrelli a kol. (2007), ktorí uviedli, že *Allium sativum* má komplexné kardiovaskulárne účinky. Klinické štúdie potvrdili významné zníženie agregácie krvných doštičiek a zmiešané účinky na fibrinolytickú aktivitu. Taktiež existuje dôkaz, že niektoré antikoagulačné účinky môžu byť nevratné, a preto sa odporúča, aby pacient prerušil užívanie výživových doplnkov s obsahom cesnaku najmenej 7 dní pred plánovanou operáciou. Z 9 hodnotených produktov, len 4 (Jamieson Cesnak bez zápachu 500 mg cps, Jamieson Super cesnakový olej 1500 mg cps, JutaVit Cesnak cps, MedPharma Cesnak 1500 mg cps) obsahovali upozornenie o nevhodnosti užívania pri antikoagulačnej terapii a pred operáciou, prípadne upozorňovali pacienta, aby sa pred užívaním produktu poradil s lekárom. Pre komplexnú informovanosť pacienta by bolo vhodné na obale produktov uvádzať aj vhodnosť používania pri celiakii, cukrovke, laktóze či histamínovej intolerance.

rancii.

Na zhodnotenie poznatkov a vedomostí medicínskych pracovníkov v oblasti výživových doplnkov s obsahom rastlinných extraktov a ich novej antimikrobiálnej aktivity bola využitá dotazníková forma. Až 73 % z opýtaných respondentov patrilo medzi farmaceutov a 5 % tvorili farmaceutickí laboranti, ktorí sa pri výkone povolania najčastejšie stretávajú s danou problematikou. O možných mechanizmoch antimikrobiálneho účinku malo prehľad 10,4 % opýtaných. Významnú úlohu v distribúcii liečiv zohrávajú nosiče liečiv, nanočastice. Nano-inkapsulácia zlepšuje fyzikálnu stabilitu liečiv, znižuje ich toxicitu a prchavosť. Kombinácia liečiv s nanočasticami vedie k zvýšeniu ich antimikrobiálnej aktivity, čím sa naskytá možnosť ich využitia pri liečbe ochorení vyvolaných multirezistentnými kmeňmi (Chouhan a kol., 2017). Správnu kombináciu výhod nano-inkapsulácie éterických olejov uviedlo len 23,2 % opýtaných.

Pri vyhodnocovaní dotazníka sa až v troch otázkach vyskytlo, že správnou odpoveďou bola posledná možnosť („všetky možnosti sú správne“). Táto odpoveď zahŕňala všetky predchádzajúce možnosti a napriek tomu sa stalo, že respondenti označili jednotlivé odpovede zvlášť, a tým sa znížila percentuálna úspešnosť daných otázok. Výživové doplnky sú vyrábané v rôznych liekových formách (kapsuly, pastilky, tablety, ampulky, fľašky...). Na základe uvedených odpovedí sa respondenti stretávajú s rôznymi liekovými formami. V našom prípade až 40 % výživových doplnkov sa vyrábalo vo forme kapsúl, za nimi nasledovali pastilky a tablety.

ZÁVER

Éterické oleje extrahované z liečivých a aromatických rastlín vykazujú silnú antimikrobiálnu aktivitu proti rôznym druhom baktérií, húb a vírusov. Antimikrobiálny účinok závisí od mechanizmu účinku použitého éterického oleja, ako aj citlivosti cieľových mikroorganizmov. Vďaka výraznej antimikrobiálnej aktivite sa vedci začali zaoberať éterickými olejmi a ich používaním v kombinácii s nanomateriálmi, inými

mi éterickými olejmi či liečivami. Na základe doteraz získaných informácií môžeme skonštatovať, že éterické oleje môžu v budúcnosti zohrávať dôležitú úlohu pri liečbe ochorení vyvolaných rôznymi patogénmi. Avšak mnoho doteraz vykonaných štúdií neposkytlo jednoznačné informácie o chemickej povahe éterických olejov a mechanizmoch účinku ich jednotlivých zložiek. Preto by sa ďalší výskum mal zamerať na podrobnejšie skúmanie možných mechanizmov účinku, ako aj synergického/antagonistického pôsobenia ich jednotlivých zložiek.

Z výsledkov prieskumu vyplýva potreba zvýšiť povedomie medicínskych pracovníkov o liečivých rastlinách a ich použití vo výživových doplnkoch, nakoľko mnoho výživových doplnkov na svojom obale nemá uvedené všetky základné informácie o danom produkte. Z praxe vieme, že pri dispenzácií si pacient zapamätá len časť z poskytnutých informácií a často sa spolieha len na údaje uvedené na obale výživového doplnku. Preto považujeme za dôležité, aby samotný výrobca uvádzal na obale všetky potrebné informácie, čím sa zabezpečí dostatočná informovanosť pacienta a znížia sa možné riziká pri nesprávnom užívaní produktu.

Na záver je dôležité pripomenúť, že výživové doplnky slúžia len ako doplnok stravy, na ochranu a podporu zdravia, a nepripisuje sa im schopnosť liečby ochorenia.

POĎAKOVANIE

Práca vznikla s podporou Vedeckej grantovej agentúry MŠVVaŠ SR a SAV, projektu VEGA č. 1/0731/21.

ZOZNAM LITERATÚRY

Akhtar, M. S., Degaga, B., Azam, T.: Antimicrobial activity of essential oils extracted from medicinal plants against the pathogenic microorganisms: a review. *Biological Sciences and Pharmaceutical Research*, 2014, 2 (1), 1 – 7.

Angioni, A., Barra, A., Coroneo, V., Dessi, S., Cabras, P.: Chemical composition, seasonal varia-

bility, and antifungal activity of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas* essential oils from stem/leaves and flowers. In *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006, 54 (12), 4364 – 4370.

Arora, D. S., Kaur, J.: Antimicrobial activity of spices. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1999, 12 (3), 257 – 262.

Azhdarzadeh, F., Hojjati, M.: Chemical composition and antimicrobial activity of leaf, ripe and unripe peel of bitter orange (*Citrus aurantium*) essential oils. *Nutrition and Food Sciences Research*, 2016, 3, 43 – 50.

Benencia, F., Courrges, M. C.: *In vitro* and *in vivo* activity of eugenol on human herpesvirus. *Phytotherapy Research*, 2000, 14 (7), 495 – 500.

<http://biocare.sk/images/Pravna-uprava-vy-zivovych-dopl-nkov.pdf>. [cit. 2022-9-16].

Borrelli, F., Moloudizargari, M., Aghajanshakeri, S.: Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2007, 51, 1386 – 1397.

Böhme, K. et al.: *Antimicrobial Compounds*. Berlin: Springer, 2014, 51 – 81.

Burt, S.: Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods: a review. *International Journal of Food Microbiology*, 2004, 94 (3), 223 – 253.

Calvo, M. A. et al.: *Science Against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*. Spain: Formatex Research Center, 2012, 1179 – 1185.

Carson, C. F., Mee, B. J., Riley, T. V.: Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46 (6), 1914 – 1920.

Cox, S. D., Mann, C. M., Markham, J. L., Bell, H. C., Gustafson, J. E., Warmington, J. R., Wylie, S. G.: The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (Tea tree oil). *Journal of Applied Microbiology*, 2000, 88 (1), 170 – 175.

Dorman, H. J. D., Deans, S. G.: Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology*, 2000, 88, 308 – 316.

Chouhan, S., Sharma, K., Guleria, S.: Antimicrobial activity of some essential oils – present status and future perspectives. *Medicines*, 2017, 4 (3), 58.

Juglal, S., Govinden, R., Odhay, B.: Spice oils for the control of co-occurring mycotoxin-producing fungi. *Journal of Food Protection*, 2002, 65 (4), 683 – 687.

Mulyaningsih, S., Sporer, F., Zimmermann, S., Reichling, J., Wink, M.: Synergistic properties of the terpenoids aromadendrene and 1,8-cineole from the essential oil of *Eucalyptus globulus* against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens. *Phytomedicine*, 2010, 17 (13), 1061 – 1066.

Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., Coppola, R., De Feo, V.: Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals*, 2013, 6 (12), 1451 – 1474.

Oussalah, M., Caillet, S., Lacroix, M.: Mechanism of action of Spanish oregano, Chinese cinnamon, and savory essential oils against cell membranes and walls of *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes*. *Journal of Food Protection*, 2006, 69 (5), 1046 – 1055.

Pichersky, E., Noel, J. P., Dudareva, N.: Biosynthesis of plant volatiles: nature's diversity and ingenuity. *Science*, 2006, 311, 808 – 811.

Raut, J. S., Karuppavil, S. M.: A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial Crops and Products*, 2014, 62, 250 – 264.

Swamy, M. K., Akhtar, M. S., Sinniah, U. R.: Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: an update review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016, 21 pp.

Swamy, M. K., Sinniah, U. R.: A comprehensive review on the phytochemical constituents and pharmacological activities of *Pogostemon cablin* Benth.: an aromatic medicinal plant of industrial importance; *Molecules*. 2015, 20 (5), 8521 – 8547.



INTERVENCIA FARMACEUTA V STAROSTLIVOSTI O ZDRAVIE ÚSTNEJ DUTINY. MANAŽMENT PACIENTA S PARODONTITÍDOU

PHARMACIST INTERVENTION IN ORAL HEALTH CARE. MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH PERIODONTITIS

Rozman Antoliková, Natália; Kováčová, Dominika

Katedra farmakológie a toxikológie
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice
Slovenská republika

natalia.antolikova@uvlf.sk

ABSTRAKT

Ochorenie parodontu má prevažne chronický zápalový charakter s vysokou prevalenciou. Zápalové procesy infekčného pôvodu postihujú tkanivá podporujúce zuby, pričom najčastejšie sa stretávajú s pojmami ako gingivitída alebo parodontitída. Je potrebné si uvedomiť, že asi polovica gingivitíd sa postupne premení na parodontitídu. Uvedené problémy sú síce spočiatku spôsobené mikrobiálnym biofilmom, avšak k ich vzniku prispievajú aj environmentálne, či genetické faktory. Kým gingivitídu prezentuje zápal d'asien spôsobený biofilmom baktérií tvoriaci sa na povrchu zubov, parodontitída je ochorenie, pri ktorom je zápalom zubného tkaniva zničená alveolárna kosť podopierajúca d'asná a zuby (celosvetová prevalencia 20 – 50 %).

Liečba parodontitídy je pomerne jednoduchá a nákladovo efektívna, ak je diagnostikovaná v po-

čiatocných štádiách. Pomerne náročná paradentóza je zvyčajne asymptomatická vyžadujúca si zásah odborných lekárov s potrebným vybavením. Do komplexného manažmentu terapie pacienta s ochorením parodontu patrí aj ústna hygiena. V mnohých prípadoch pacienti prichádzajú do lekárne v snahe nájsť vhodný prípravok alebo radu v starostlivosti o ústnu dutinu. Farmaceuti majú možnosť pacientom poradiť a predchádzať tak rizikovým faktorom pre ochorenia ústnej dutiny s možným systémovým prejavom, a tým chrániť celkové zdravie pacientov.

Počas jedného roka sme spolupracovali so stomatologickou ambulanciou v Rimavskej Sobote, kde pod lekárskej dohľadom prebiehala priama konzultácia s pacientami o dôležitosti ústnej hygieny a možnosti prevencie parodontitídy. Priamou intervenciou trvajúcou jeden rok (rok 2022) sme zasahovali rôznou formou edukácie do manažmentu liečby parodontitídy.

Výsledkom prezentovaných dát bolo zistenie nedostatočnej informovanosti a nevhodných praktík pacientov pri eliminácii problémov ústnej dutiny. Konzultácia s lekárnikom dosahovala pozitívne ohlasy so žiaducou možnosťou ďalšej intervencie alebo návštevy.

Kľúčové slová: edukácia; intervencia farmaceuta; ochorenie parodontu; parodontitída; ústna hygiena

ABSTRACT

Periodontal disease is predominantly chronic inflammatory with a high prevalence. Inflammatory processes of infectious origin affect the tissues supporting the teeth, with the most common gingivitis, or periodontitis itself. It should be remembered that about half of gingivitis gradually turns into periodontitis. Although these problems are initially caused by microbial biofilms, environmental or genetic factors also contribute to their development. While gingivitis is an inflammation of the gums caused by a biofilm of bacteria that forms on the surface of the teeth, periodontitis is a disease in which the alveolar bone supporting the gums and teeth is destroyed by inflammation of the dental tissue (worldwide prevalence of 20 – 50 %).

Treatment of periodontitis is relatively simple and cost-effective if diagnosed in the early stages. The relatively challenging periodontitis is usually asymptomatic, which already requires specialist practitioners and equipment. The comprehensive management of a patient with periodontal disease includes oral hygiene. In many cases, patients come to the pharmacy in search of a suitable product or advice in oral care. Pharmacists have the opportunity to advise patients and thus prevent risk factors for oral diseases with possible systemic manifestations, thereby protecting the overall health of patients.

During one year we cooperated with a dental clinic in Rimavská Sobota, where we directly

consulted with patients under medical supervision about the importance of oral hygiene and the possibility of preventing periodontitis. Through a direct intervention lasting one year (2022), we intervened, in the form of education, in the management of periodontitis treatment.

As a result of the data presented, we found that there was a lack of awareness and inappropriate practices of patients in eliminating oral health problems. Consultation with the pharmacist achieved positive responses with the desirability of further intervention or visit.

Key words: education; oral hygiene; periodontal disease; periodontitis; pharmacist intervention

ÚVOD

Podľa odborníkov je stav ústneho zdravia na Slovensku alarmujúci a celkovo nepriaznivý. Najrozšírenejším ochorením je zubný kaz, nasleduje gingivitída až parodontitída, či ochorenia slizníc ústnej dutiny. Výsledky nie jednej štúdie v posledných rokoch poukazujú na priame súvislosti vplyvu dentálnych ochorení (zubný kaz/parodontitída) na celkové zdravie človeka. Žuvacie ťažkosti vyplývajúce z periodontálneho ochorenia môžu interferovať s príjmom potravy, a tým negatívne ovplyvňovať výživu a celkový zdravotný stav pacientov, či zhoršovať už diagnostikované ochorenie (Andraščíková, 2019; Nazir, 2020). Význam zdravia a hygieny ústnej dutiny sa často prehliada, kým sa neobjavia problémy (Terrie, 2022). V odborných publikáciách sa najčastejšie spomína súvislosť medzi parodontitídou a systémovými ochoreniami – kardiovaskulárne ťažkosti, diabetes, predčasný pôrod, nízka pôrodná hmotnosť, chronické ochorenie pľúc, chronické zápalové ochorenie čriev, kolorektálny karcinóm a Alzheimerova choroba (Fischer a kol., 2021).

Prevalencia ochorenia parodontu sa na celom svete pohybuje od 20 % do 50 % s očakávaným nárastom medzi rôznymi vekovými skupinami. Závažnosť sa však zvyšuje s postupujúcim vekom (Nazir, 2020).

Obr. 1: Chronická parodontitída u 55-ročnej ženy (Highfield, 2009)



Medzi ďalšie rizikové faktory patrí genetika, oslabenie imunitného systému, užívanie tabakových výrobkov, hormonálne zmeny, napr. počas tehotenstva, metabolické ochorenia a užívanie niektorých skupín liečiv – antidepresíva, antihistaminiká (xerostómia – suchosť v ústach), blokátory kalciových kanálov (zväčšenie ďasien), antikoncepcia (Gengelová a kol., 2014; Virdee a Amin, 2020; Terrie, 2022).

Ochorenia parodontu sú pomerne bežné, no do značnej miery sa im dá predchádzať. Podstatná je skorá diagnostika v počiatočných štádiách rozbiehajúcej sa infekcie (Luchian a kol., 2022; Lee a kol. 2024). Závažnou príčinou sú gramnegatívne baktérie kolonizujúce ústnu dutinu. Známe sú *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* a *Porphyromonas gingivalis*. Spomedzi nich je posledný menovaný považovaný za najčastejší dôvod parodontitídy. Okrem samotného zápalu (stimulácia prozápalových cytokínov TNF- α , IL-1 β a IL-6) sa v patológii ochorenia uplatňuje aj oxidačný stres, expresia alkalické fosfatázy a osteokalcínu, čo urýchľuje celý negatívny vplyv na alveolárnu kosť (viď obr. 1) (Lee a kol., 2024).

Plán prevencie a liečby pozostáva z prípravnej fázy (vyšetrenie, diagnóza, predbežná prognóza), z hygienickej fázy (motivácia, inštrukcia, samotné vyšetrenie, prehodnocovanie liečby a hodnotenie rizikových faktorov, ošetrovanie zubným lekárom) a udržiavacej fázy (kontrola stavu hygieny, zubov a parodontu,

kontrola rizikových faktorov a plánovanie ďalšieho ošetrovania) (Andraščíková, 2019). V súčasnosti sú na liečbu ochorenia parodontu, resp. spomalenie progresie parodontitídy používané amoxicilín, penicilín, tetracyklín, metronidazol, klindamycín a nesteroidné protizápalové liečivá (Lee a kol., 2024).

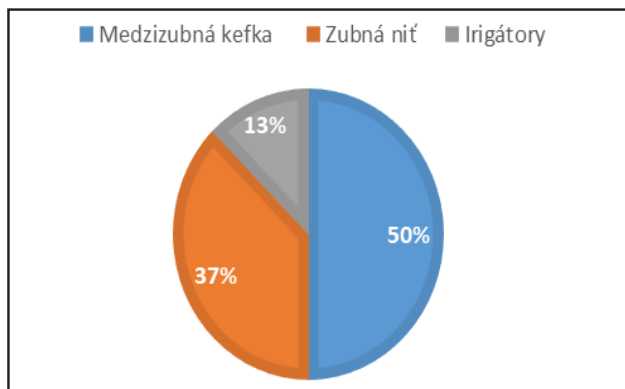
Koncept predpokladá aj adekvátnu multidisciplinárnu spoluprácu s ďalšími odborníkmi zapojenými do liečby, kde sa otvára priestor aj pre lekárnikov (Andraščíková, 2019). V poslednej dobe sa o farmaceutoch uvažuje ako o aktívnej a integrovanej zložke v preventívnych službách v starostlivosti o pacienta (Mann a kol., 2015). Lekári môžu byť nápomocní pri identifikovaní zdravotných problémov, rizikových faktorov a liekovej anamnézy zhoršujúcej priebeh ochorenia parodontu. Následne môžu vyjadriť odporúčania na základe individuálnych potrieb pacienta formou ich vzdelávania o rôznych výrobkoch a postupoch pre účinnú dentálnu hygienu, rozširovať povedomie o dôležitosti zdravia ústnej dutiny a jeho vplyve na celkové zdravie. Vo všeobecnosti je cieľom ústnej hygieny znížiť výskyt zápachu z úst a xerostómie, eliminovať tvorbu, resp. hromadenie plaku a zubného kameňa, predchádzať zubnému kazu, parodontitíde, strate zubov a znížiť tak precitlivosť dentínu (Terrie, 2022).

K dispozícii sú však obmedzené údaje, ktoré podporujú úlohu farmaceuta pri podpore a prevencii zdravia ústnej dutiny, preto sme sa uvedenej problematike venovali v rámci zvýšenia kvalifikácie a odbornej úrovne absolventa farmaceutického štúdia.

METODIKA PRÁCE A METÓDY SKÚMANIA

Intervencia farmaceuta s pacientom prebiehala aktívne počas ambulantnej návštevy stomatologickej ambulancie v Rimavskej Sobote pod lekárskeym vedením počas jedného roku, 2022. Pacientov selektívne vyberala lekárka, s celkovým počtom šesťnásť ($n = 16$) vo veku 25 – 40 rokov primárne v rámci povinných preventívnych prehliadok. Dôvodom menšieho počtu účastníkov boli časovo náročné konzultácie v trvaní 60 min (20 minút o samotnej problematike,

Graf 1: Medzizubné pomôcky u našich pacientov



20 minút o správnej ústnej hygiene a prevencii, 20 minút o individuálnej problematike).

VÝSLEDKY

Z celkového počtu sledovaných pacientov ($n = 16$) bolo 8 žien a 8 mužov vo veku od 25 do 40 rokov, z toho dvanásť boli fajčiari. Pacienti trpeli aj sekundárnymi ochoreniami ako vysoký krvný tlak, zvýšený cholesterol alebo prekonaná hlboká žilová trombóza.

Používanie medzizubných pomôcok pri liečbe a prevencii parodontitídy

Ako prvú intervenciu s pacientom sme realizovali konzultáciu v rámci pravidiel dennej ústnej hygieny. Našou úlohou bolo zistiť, ktorá medzizubná pomôcka sa u našich pacientov najčastejšie využíva, následne sme s nimi konzultovali jej správne používanie (viď graf 1). Na základe odpovedí sme ďalej zisťovali akú hrúbku a typ medzizubných kefiiek používajú a následne sme predviedli správne použitie a výber veľkosti, ktoré však boli u jednotlivých pacientov individuálne.

Pravidlá dodržiavania ústnej hygieny

Neoddeliteľnou súčasťou prevencie a liečby ochorenia je dodržanie ústnej hygieny a zabránenie prenoženi baktérií. Čistenie zubov aspoň dvakrát denne by malo byť samozrejmosťou u pacientov trpiacich parodontitídou, čo u sledovanej vzorky pacientov ne-

Tab. 1: Frekvencia denného čistenia zubov u pacientov

Čas	Počet pacientov
len ráno	4 z 16
ráno a večer	7 z 16
viackrát denne	5 z 16

bolo pravidlom (viď tab.1). S pacientami sme prebrali správne čistenie zubov, poukázali sme na široký výber pomôcok ako aj zubných pást. Uprednostnili sme používanie manuálnych zubných kefiiek pre zabránenie zbytočného podráždenia ďasien elektronickými zubnými kefkami.

Znalosť sledovaných pacientov v problematike parodontitídy

Počas konzultácie sme pracovali s informáciami priamo od ošetrojúcej lekárky. Pacientom sme položili nasledovné otázky a zisťovali sme mieru ich povedomia (viď tab. 2).

Najčastejšie obsahové látky v prípravkoch určených na ústnu hygienu u sledovaných pacientov s parodontitídou

Počas konzultácie sme zisťovali, aký typ ústnych vôd naši pacienti najčastejšie používajú. Všetky informácie a skúsenosti sme zaznamenali s následným poučením o vhodnom type ústnej vody podľa individuálnych potrieb pacienta (viď tab. 3).

Počas konzultácií sme zistili, že pacienti okrem konvenčných prípravkov na dentálnu hygienu a starostlivosť o ústnu dutinu používali ústnu vodu s obsahom alkoholu dlhšiu dobu ako je odporúčané. Po konzultácii s ošetrojúcou lekárkou sme pacientom interpretovali informáciu, že pre ochranu zdravej mikrofóry by sa ústne vody s obsahom alkoholu nemali používať dlhšie ako jeden týždeň.

Farmakologická kontrola bakteriálneho plaku pomocou chlórhexidínu je praktická a medzi zdravotníkmi aj široko akceptovaná (Pinto a kol., 2021). Ide o kationové antiseptikum zo skupiny biguanidov s baktericídnymi a bakteriostatickými účinkami na

Tab. 2: Znalosť pacientov vo vybraných tvrdeniach

Jednotlivé tvrdenia	Počet pacientov s pozitívnym vedomím o danej problematike
Európska federácia parodontológie z roku 2015 uvádza, že čistenie medzizubnými kefkami je najúčinnnejšou metódou na odstraňovanie interproximálneho plaku v porovnaní so zubnou niťou alebo drevkami (Chapple a kol., 2015).	16/16
Len málo jedincov používa zubnú niť správne. Pre pacientov je manipulácia s nimi ťažká, najmä v oblastiach s tesnými kontaktnými bodmi. V dôsledku toho sa zistilo, že používanie zubných nití bez poučenia nevedie k podstatnému zníženiu zápalu ďasien (Kotsakis a kol., 2018).	12/16
Zistenia od Jordana a kol. (2014) ukázali, že rovné medzizubné kefký boli štatisticky lepšie pri odstraňovaní plaku ako šikmé kefký. Rovnako sa zistilo, že sú výrazne účinnejšie pre zadné zuby (Jordan a kol., 2014).	6/16
Orálna irigácia nemá priaznivý účinok na redukciu viditeľného plaku, hoci existuje trend uprednostňujúci zlepšenie zdravia ďasien v porovnaní so samotným čistením zubov (Greenstein, 2005).	5/16

Tab. 3: Najvyužívanejšie látky v prípravkoch u sledovaných pacientov

Ústna voda s alkoholom	Ústna voda z radu kozmetických výrobkov bez alkoholu	Ústna voda s chlórhexidínom
4	5	7
25 %	31 %	43 %

vonkajšie použitie. Pôsobí proti širokej škále závažných patogénov vyskytujúcich sa v ústnej dutine, vrátane zubných ochorení. Pôsobí proti širokej škále gramnegatívnych a grampozitívnych baktérií. Inhibuje rast mykobaktérií, aj niektorých vírusov a plesní. V prípade bolesti, opuchu alebo podráždenia v ústnej dutine je potrebné liečivo prestať používať. Na začiatku terapie sa môžu vyskytnúť prechodné poruchy vnímania chuti a necitlivosť, mravčenie alebo pocit pálenia jazyka. V priebehu používania tieto príznaky zvyčajne vymiznú. Rovnako môže dôjsť k zmene farby zubov a jazyka, bez trvalých následkov. Z veľkej miery vieme uvedenému fenoménu predísť obmedzenou konzumáciou potravín obsahujúcich látky produkujúce pigmenty (čaj, káva alebo červené víno). V prípade zubných protéz vieme predísť ich zafarbeniu čistením bežnými prípravkami na to určenými, avšak v niektorých prípadoch môže byť na úplné odstránenie

zafarbenia potrebné profesionálne ošetrenie. Zo známych liekových interakcií je chlórhexidín inkompatibilný s látkami aniónovej povahy, ktoré tvoria zložku bežných zubných pást, preto je potrebné používať zubnú pastu a prípravok s obsahom chlórhexidínu s patričným časovým odstupom (minimálne 30 minút po vyčistení zubov pastou) (ADC, chlórhexidín).

Priama intervencia farmaceuta pri liečbe parodontitídy, vhodný výber dentálnej pomôcky

Gingivitída, resp. parodontitída môžu byť jedným z prvých prejavov závažného systémového ochorenia organizmu alebo môžu základné ochorenie výrazným spôsobom ovplyvňovať (Gengelová a kol., 2014). V počiatočných štádiách je parodontitída bezbolestná. Na začiatku sa môžu objaviť tieto príznaky: napuchnuté a začervenané ďasná, krvácajúce ďasná (najmä

Tab. 4: Konkrétna intervencia farmaceuta s pacientom v rámci preventívnych opatrení o zdravie ústnej dutiny

Použitá pomôcka	Nevýhody pomôcky	Výhody pomôcky
<u>medzizubné kefky</u>	náročnosť určenia vhodnej veľkosti potreba viacerých veľkostí u jedného pacienta	najvyššie odstránenie zubného plaku zlepšenie klinických parametrov zníženie krvácania znížená hĺbka sondovania jednoduché používanie široký výber veľkosti farebné označenie jednotlivých veľkostí
<u>zubná niť</u>	náročná technika používania minimálny úbytok zubného plaku	zníženie zápalu ďasien držiačky nití pre pohodlné a jednoduchšie použitie
<u>orálne irigátory</u>	minimálne zmeny hladiny plaku vysoká cena	jednoduché používanie uplatnenie pri čistení zubných implantátov znižuje zápal ďasien
<u>manuálna zubná kefka</u>	nižšie odstránenie plaku ako pri elektrických verziách	nízka cena jednoduché používanie uprednostňovaná pri parodontitíde
<u>elektrické zubné kefky</u>	vysoká cena zbytočne dlhé čistenie zubov nevhodné pri parodontitíde	efektívnejšie čistenie zdravých zubov ako pri manuálnych verziách

pri čistení zubov), citlivé zubné krčky, ustupujúce ďasná (viditeľne obnažené zubné krčky), zápach z úst, kývanie (vypadávanie) zubov (Balážová, 2021). Súhrn intervencií farmaceuta pri správnej starostlivosti o ústnu dutinu a predchádzanie komplikácii z pohľadu prevencie a liečby parodontitídy zahŕňa tab. 4.

DISKUSIA

Po zubnom kaze je druhou najčastejšou príčinou straty zubov práve parodontitída. Slovenská republika sa vzhľadom na prevalenciu pohybuje podľa

Svetovej zdravotníckej organizácie zhruba v strede rebríčka krajín. Parodont predstavuje závesný systém zuba a tkanivo, ktoré ho obklopuje je gingíva, ďasná. Tá pevne obopína zub a pomocou úponového epitelu vytvára tesný gingivodentálny uzáver. Vlastné periodontálne ligamenty sú jedným koncom spojené s cementom, ktorý je jedným z tkanív zuba, druhým sú pevne prichytené o kompaktný zubný lôžko, os *alveolare*. Z uvedeného dôvodu považujeme periodontálne ochorenia za širokú nozologickú jednotku, ktorej súčasťou sú ochorenia mäkkých tkanív, rovnako ako postihnutia tkanív kosti a cementu (Statelová a kol., 2007).

Parodontitídu definujeme ako zápalové ochorenie, pri ktorom dochádza nielen k strate zubov, ale aj k deštrukcii alveolárnej kosti. Patrí do skupiny ochorení parodontu klasifikovaná ako chronická, agresívna, manifestná, systémové ochorenie, či ako nekrotizujúce ochorenia parodontu, parodontálne abscesy, parodontitída asociovaná s endodontickými léziami, vývinové alebo získané deformity (Gengelová, 2014).

V patológii sa často vyskytuje *Porphyromonas gingivalis*, preto základné liečebné možnosti zahŕňajú antibakteriálne, antioxidačné, protizápalové a antisepticky pôsobiace látky (Lee a kol., 2024). Primárnou stratégiou je však prevencia formou správnej dentálnej hygieny, kde okrem odborníkov v ambulancii môže významne pomôcť aj edukácia cestou lekárnika (Dahlén a kol., 1992). Zo štúdie Blebil a kol. (2020) vyplývajú zistenia, podľa ktorých až 70 % farmaceutov poskytlo každý týždeň až päť konzultácií o zdraví ústnej dutiny a odporúčania vzťahujúce sa na voľnopredajné produkty zdravia ústnej dutiny. Uvedené intervencie sú nadmieru žiaduce, nakoľko starostlivo vykonaná ústna hygiena mení množstvo a zloženie supragingiválnej aj subgingiválnej mikroflóry, ako dokazujú mnohé publikované štúdie (Dahlén a kol., 1992). Systematické prehľady uvádzajú, že častejšie čistenie zubov (dvakrát denne) výrazne zlepšuje zdravie ďasien a odstraňuje až 60 % celkového plaku pri každom čistení (Slot a kol., 2008, 2009). Dôležitý je však výber vhodnej pomôcky (dentálne nite, medzizubné kefky, drevené medzizubné pomôcky, ústne irigátory, klasické manuálne kefky, elektrické zubné kefky), pričom Berchier a kol. (2008) uvádzajú, že u dospelých s gingivitídou nebolo odstraňovanie plaku manuálnou zubnou kefkou dostatočné. Všeobecne panuje názor, že elektrické zubné kefky účinnejšie odstraňujú zubný povlak ako tie manuálne, avšak pri parodontitíde by sme mali siahnuť po tých manuálnych, nakoľko sú šetrnejšie a ľahšie sa nimi kontroluje celý proces čistenia zubov (Wang a kol., 2020).

Rutinné používanie dentálnej nite je nízke, do 30 % (Asadoorian a kol., 2006), a to z dôvodu technicky náročnejšieho procesu čistenia. Štúdie ukázali, že len málo pacientov používa zubnú niť správne, najmä ak

ide o oblasti s tesnými kontaktnými bodmi, čo bez správnej edukácie v konečnom dôsledku nevedie k podstatnému zníženiu zápalu ďasien (Kotsakis a kol., 2018). Výsledky Cochrane prehľadu naznačujú, že používanie zubnej nite ako doplnku k čisteniu zubov môže byť spojené s malým znížením plaku, hoci znamenali významný prínos zníženia zápalu ďasien (Sambunjak a kol., 2011). Samotné používanie zubnej nite nie je škodlivé, a okrem občasného krátkodobého poranenia mäkkých tkanív neprináša žiadne väčšie zdravotné riziká. U menej zručných pacientov predstavujú držiaky nití potenciálnu alternatívu (Sälzer a kol., 2015).

Staršie aj novšie údaje naznačujú, že práve medzizubné kefky (skúmané už v roku 1976) predstavujú najúčinnnejšiu metódou na odstraňovanie interproximálneho plaku (až 2 – 2,5 mm pod okraj ďasna) (Waerhaug, 1976; Chapple a kol., 2015). Dôležitým faktorom je ale výber vhodnej medzizubnej kefkы. Zohľadňuje sa veľkosť pre proximálne miesta, ako aj fakt, že priame medzizubné kefky môžu byť pri odstraňovaní zubného povlaku účinnejšie ako šikmé s dlhou rukoväťou (Imai a kol., 2011; Jordan a kol., 2014).

Orálne irigátory sú sľubným nástrojom na zníženie zápalu ďasien, a to aj napriek minimálnym zmenám na úrovni plaku. Na čistenie okolia zubných implantátov sa uprednostňujú ústne irigátory a medzizubné kefky pred zubnou niťou. Mechanický spôsob účinku ústnych irigátorov je kombináciou pulzácie a tlaku, čím sa dosahuje fáza kompresie a dekompresie gingiválneho tkaniva, odstránenie supragingiválneho plaku a vyplavenie subgingiválnych baktérií a iných nečistôt (Ciancio a kol., 2009).

Liekmi vyvolané zväčšenie gingívy je pomerne známy nežiaduci účinok vybranej skupiny liečiv. Ide o antiepileptiká (fenytoín a valproát sodný), imunosupresíva (cyklosporín A) a blokátory vápnikových kanálov, kde sa predpokladá inhibícia expresie proteínov Bax a cytochrómu c a zníženie aktivity kaspázy 3 a 9 v gingiválnych fibroblastoch. Začiatku liečby napr. blokátormi kalciových kanálov by malo predchádzať zubné vyšetrenie so zvážením rizika vzniku

uvedenej komplikácie, pretože následné nastavovanie terapie pacienta je pomerne zložité a vyžaduje čas (Gengelová, 2014).

Okrem výberu vhodnej dentálnej pomôcky zohráva farmaceut významnú úlohu v poradenstve, pri minimalizovaní rizikových faktorov periodontálnych ochorení a odporúčaných nutričných postupov. Fajčenie je zjavným rizikovým činiteľom ochorenia parodontu, kde intervencia z rúk lekárnik v rámci odvykania prezentuje podstatné miesto (Newton, Asimakopoulou, 2015). Pacienta by sme mali upozorniť aj na krvácanie ďasien, ktoré môže byť zjavné pri čistení, pri jedle, niekedy spontánne počas noci spojené aj so zmenou jeho farby, a to z ružovej na červenú. Ďasno väčšinou nebolí, býva citlivejšie, ale vždy by malo vzbudiť pozornosť, nakoľko tento stav nie je normálny a býva spätý s nesprávne prevedenou dentálnou hygienou. Z uvedeného je teda zjavné, že aj pacient zohráva aktívnu úlohu v riešení problému parodontitídy, keď sám upozorní na vzniknutý problém (Dřížhal a kol., 2012). Nezabúdajme aj na fakt, že periodontálne ochorenia sú sprevádzané mnohými celkovými ochoreniami, a preto je nevyhnutná spolupráca stomatológa, ktorý problém diagnostikuje a lieči, s praktickým lekárom ako aj lekárnikom.

ZÁVER

Pri manažmente ochorení parodontu je z hľadiska zdravia a kvality života pacientov dôležitá prevencia v podobe ústnej hygieny, pravidelných stomatologických prehliadok a boj proti fajčeniu. Najčastejšími a zásadnými chybami, ktorých sa pacienti pri prevencii a liečbe dopúšťajú, je aj nesprávny výber pomôcok a prípravkov na hygienu ako aj nedostatočná informovanosť o možnostiach liečby, či liekmi indukovaných dentálnych problémov.

POĎAKOVANIE

Ďakujem MUDr. Denise Jurkemikovej, MPH, MBA. za sprístupnenie údajov o pacientoch.

ZOZNAM LITERATÚRY

ADC, chlórhexidín [ADC, chlorhexidine]. <https://www.adc.sk/databazy/humane-lieky/ucinna-latka/chlorhexidin-5374.html>. [cit. 19.9.2024].

Andraščíková, L.: Dentálna hygiena – základ zdravého úsmevu [Dental hygiene – the basis for a healthy smile]. *Lekárnik*, 2019, 24 (11), 28.

Asadoorian, J., Locker, D.: The impact of quality assurance programming. A comparison of two Canadian dental hygienist programs. *Journal of Dental Education*, 2006, 70, 965 – 971.

Balážová, L.: Čo je paradentóza a ako jej predchádzať [What is periodontitis and how to prevent it]. [cit. 2024-9-19].

Berchier, C. E., Slot, D. E., Haps, S., Van der Weijden, G. A.: The efficacy of dental floss in addition to a toothbrush on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *International Journal of Dental Hygiene*, 2008, 6 (4), 265 – 279.

Blebil, A., Dujaili, J., Elkalmi, R., Kelly Tan, H. L., Tai, M. S., Khan, T. M.: Community pharmacist's role in providing oral health-care services: findings from Malaysia. *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, 2020, 12 (1), 64 – 71.

Ciancio, S. G.: The dental water jet: a product ahead of its time. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 2009, 30, 7 – 13.

da Silva Pinto, A. C., da Silva, B. M, Santiago-Junior, J. F., de Carvalho Sales-Peres, S. H.: Efficiency of different protocols for oral hygiene combined with the use of chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *J. Bras. Pneumol.*, 2021, 47 (1), e20190286.

Dřížhal, I., Prouzová, K., Úlehlová, J.: Parodontitida – jak ji poznat a léčit [Periodontitis – how to recognize and treat]. *Prakt. lékáren.*, 2012, 8,4, 164–166.

Dahlén, G., Lindhe, J., Sato, K., Hanamura, H., Okamoto, H.: The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*

gy, 1992, 19 (10), 802 – 809.

Fischer, R. G., Gomes Filho, I. S., Cruz, S. S., Oliveira, V. B., Lira-Junior, R., Scannapieco, F. A., Rego, R. O.: What is the future of Periodontal Medicine? *Critical Review, Periodontology*, 2021, 35, 2.

Gengelová, P., Statelová, D., Štilla, J., Jurkemík, J., Rožič, Ľ.: Ochorenie parodontu ako prejav systémových ochorení organizmu [Periodontal disease as symptom of systemic disorders]. *Via pract.*, 2014, 11 (3 – 4), 122 – 126.

Highfield, J.: Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 2009, 54 (1), 11 – 26.

Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., Shapira, L., Yoshie, H.: Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and PeriImplant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology*, 2018, 45, 68 – 77.

Chapple, I. L. C., Van der Weijden, F., Dörfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., Madianos, P., Louropoulou, A., Machtei, E., Donos, N., Greenwell, H., Van Winkelhoff, A. J., Eren Kuru, B., Arweiler, N., Teughels, W., Aimetti, M., Molina, A., Montero, E., Graziani, F.: Primárna prevencia parodontitídy: zvládnutie zápalu ďasien [Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis]. *J. Clin. Periodontol.*, 2015, 42 (16), 71 – 76.

Imai, P. H., Hatzimanolakis, P. C.: Interdental brush in Type I embrasures: examiner blinded randomized clinical trial of bleeding and plaque efficacy. *Canadian Journal of Dental Hygiene*, 2011, 45, 1.

Jordan, R. A., Hong, H. M., Lucaciu, A., Zimmer, S.: Efficacy of straight versus angled interdental brushes on interproximal tooth cleaning: a randomized controlled trial. *Int. J. Dent. Hygiene*,

2014, 12, 152 – 157.

Jordan, R. A., Hong, H. M., Lucaciu, A., Zimmer, S.: Efficacy of straight versus angled interdental brushes on interproximal tooth cleaning: a randomized controlled trial. *Int. J. Dent. Hygiene*, 2014, 12, 152 – 157.

Kotsakis, G. A., Lian, Q., Ioannou, A. L., Michalowicz, B. S., John, M., Chu, H.: A network meta-analysis of interproximal oral hygiene methods in the reduction of clinical indices of inflammation. *J. Periodontol.*, 2018, 89, 558 – 570.

Lee, W. J., Eun-Nam Kim, E. N., Trang, N. M., Lee J. H., Cho, S. H., Choi, H. J., Song, G. Y., Jeong, G. S.: Ameliorative effect of Ginsenoside Rg6 in periodontal tissue inflammation and recovering damaged alveolar bone. *Molecules*, 2024, 29 (1), 46.

Luchian, I., Goriuc, A., Sandu, D., Covasa, M.: The role of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and peri-implant pathological processes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23 (3), 1806.

Mann, R. S., Marcenes, W., Gillam, D. G.: Is there a role for community pharmacists in promoting oral health? *British Dental Journal*, 2015, 218, E10. <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2015.172>. [cit. 2024-9-19].

Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., Almas, K.: Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *The Scientific World Journal*, 2020, 2 146 160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397998/>. [cit. 2024-9-19].

Newton, T. J., Asimakopoulou, K.: Managing oral hygiene as a risk factor for periodontal disease: a systematic review of psychological approaches to behaviour change for improved plaque control in periodontal management. *J. Clin. Periodontol.*, 2015, 42 (16), 36 – 46.

<https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/improving-oral-health-preventative-care-messages-in-community-pharmacy>. [cit. 2024-9-19].

<https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/managing-dental-emergencies-in-community>

-pharmacy-soft-tissue-conditions. [cit. 2024-9-19].

<https://www.pharmacytimes.com/view/prevent-identify-periodontal-disease-for-overall-patient-health>. [cit. 2024-9-19].

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joor.13657>. [cit. 2024-9-19].

Sambunjak, D., Nickerson, J. W., Poklepovic, T., Johnson, T. M., Imai, P., Tugwell, P., Worthington, H. V.: Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, 12, CD008829.

Sälzer, S., Slot, D. E., Van der Weijden, F. A., Dörfer, C. E.: Efficacy of inter-dental mechanical plaque control in managing gingivitis – a meta-review. *J. Clin. Periodontol.*, 2015, 42, 16, 92 – 105.

Slot, D. E., Dörfer, C. E., Van der Weijden, G. A.: The efficacy of interdental brushes on plaque and parameters of periodontal inflammation: a systematic review. *Int. J. Dent. Hyg.*, 2008, 6 (4), 253 – 264.

Slot, D. E., Wiggelinkhuizen, L., Rosema, N. A., Van der Weijden, G. A.: The efficacy of manual toothbrushes following a brushing exercise: a systematic review. *International journal of dental hygiene*, 2009, 10 (3), 187 – 197.

Statelová, D., Štilla, J., Janíčková, M., Sitár, J., Malachovský, I.: Periodontálne ochorenie [Periodontal diseases]. *Via pract.*, 2007, 4 (6), 295 – 299.

Terrie, Y.: Prevent, identify periodontal disease for overall patient health. *Pharmacy Times*, 2022, 88, 10.

Wærhaug, J.: The interdental brush and its place in operative and crown and bridge dentistry. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1976, 3, 107 – 113.

Wang, P., Xu, Y., Zhang, J., Chen, X., Liang, W., Liu, X., Xian, J., Xie, H.: Comparison of the effectiveness between power toothbrushes and manual toothbrushes for oral health: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol. Scand.*, 2020, 78 (4), 265 – 274.

POKYNY PRE AUTOROV

ZAMERANIE ČASOPISU

Folia Pharmaceutica Cassoviensia je vedecký časopis založený v roku 2019 a vydávaný Univerzitou veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, SR. Časopis je vydávaný štvrťročne a uverejňuje pôvodné štúdie prinášajúce najnovšie poznatky z farmaceutickej a biomedicínskej oblasti, prehľadové články a kazuistiky z lekárenskej a z klinickej praxe. Okrem toho sa v časopise publikujú aj krátke oznámenia zamerané na rýchle uverejnenie poznatkov o aktuálnych vedeckých problémoch a objavoch vo farmácii a medicíne. Časopis neuverejňuje správy o vedeckých podujatiach a redakciou nevyžiadané recenzie.

Autori sú zodpovední za originalitu zaslaných príspevkov, správnosť ich obsahu a za to, že predkladaná práca alebo jej časti neboli publikované alebo zaslané na publikovanie inde.

Autori zasielajú príspevky elektronicky vo formáte textového procesora MS Word alebo vo formáte RTF. O zaradení príspevkov do časopisu rozhoduje redakčná rada na základe posudkov aspoň dvoch anonymných recenzentov. Príspevky schválené na publikovanie sa zasielajú autorovi spolu s recenznými posudkami na prípadné doplnenie alebo prepracovanie. Autor vráti redakcii upravený rukopis a pripojí písomné stanovisko k návrhom a pripomienkam recenzentov. Rozhodnutie redakčnej rady o prijatí alebo zamietnutí príspevku je konečné.

Za uverejnenie článku v časopise sa nevyžadujú žiadne poplatky.

VŠEOBECNÉ ZÁSADY

Príspevky sa uverejňujú v slovenskom, českom alebo anglickom jazyku. Ak je príspevok písaný v inom ako anglickom jazyku, vyžaduje sa názov práce, abstrakt a kľúčové slová v angličtine.

Kompletný text rukopisu vrátane fotografií, obrázkov, tabuliek a grafov sa zasiela v elektronickej forme na nasledovnú adresu: **folia.pharma@uvlf.sk** alebo **zuzana.holeckova@uvlf.sk**. Ak rukopis nesplňa pokyny pre autorov, redakčná rada si vyhradzuje právo vrátiť rukopis autorom pred jeho posúdením recenzentmi.

Pri písaní príspevku (včítane grafov, tabuliek a pod.) je potrebné zachovávať jednotný štýl a formát práce (**Times New Roman**, veľkosť písma 12 bodov, riadkovanie 1,5, okraje 2,5 cm, zarovnanie podľa okrajov).

Pri zasielaní rukopisu autori pripájajú prehľadanie, že ich článok je pôvodný, nebol publikovaný ani zaslaný na publikáciu inde.

Ak štúdia hodnotí farmaceutický produkt, lekárske alebo vedecké zariadenie/pomôcku, alebo iný komerčný výrobok, autori informujú vydavateľa dôverným listom o akomkoľvek finančnom zainteresovaní, ktoré existuje v rámci spoločnosti, ktorá takýto produkt vyrába, alebo prípadnej konkurenčnej spoločnosti.

Používanie jednotiek. V texte sa zásadne používa medzinárodný systém jednotiek (SI). Iné jednotky je nevyhnutné vysvetliť a definovať.

Skratky a symboly. Pri voľbe fyzikálnych alebo fyzikálno-chemických symbolov je záväzný IUPAC Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units (Pergamon Press, Oxford, 1993). Používajú sa len štandardné skratky. Odporúča sa vyhýbať sa skratkám v názve a v abstrakte. Skratky by sa mali používať len pri ich častom opakovaní. Pri prvom použití skratky v texte sa pripojí jej vysvetlenie v zátvorke, pokiaľ sa nejedná o štandardnú jednotku merania.

Názvoslovie a terminológia. V texte je potrebné používať štandardné slovenské názvoslovie v zmysle platných odporúčaní IUPAC. Detailné inštrukcie pre

anglicky písaný text sa nachádzajú v publikáciách *IUPAC Brief Guide to the Nomenclature of Inorganic Chemistry IUPAC 2015, Pure App. Chem. 87, 1039-1049*, © IUPAC & De Gruyter 2015 and *Nomenclature of Organic Chemistry, IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013*, Royal Society of Chemistry, Cambridge 2014. Je vhodné vyhnúť sa novým triviálnym názvom. Nové zlúčeniny musia byť pomenované systémovým názvoslovím podľa IUPAC.

Pri uvádzaní látok izolovaných z prírodných zdrojov sa latinsky uvedie názov zdroja (napr. rodový a druhový názov rastliny) a príslušná čeľaď. Liečivá sa uvádzajú INN názvom v slovenskej, českej, resp. v anglickej mutácii a to podľa jazyka, v ktorom je rukopis napísaný. Ak je známy liekopisný názov, tak sa uprednostní, resp. prípustné sú obidva.

Príklady: paracetamol (nie acetaminofén), bisfosfonát (nie bifosfonát), adrenalin/liekopis (nie epinefrín/INN), hydroxykarbamin (nie hydroxyurea), kromoglykán (nie chromoglykán), cholestyramín (nie colestyramín, kolestyramín), lítium (lithium), manitol (nie mannitol).

Latinské termíny sa píše kurzívou.

V texte treba rozlišovať pojmy „liečivo“ a „účinná látka“. „Účinná látka“ je látka alebo zmes použitá ako vstupná surovina pri výrobe lieku, ktorá sa po skončení výrobného procesu lieku stane liečivom. „Liečivo“ je chemicky jednotná alebo nejednotná látka ľudského, rastlinného, živočíšneho alebo chemického pôvodu, ktorá je nositeľom biologického účinku využiteľného na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

Pre lieky sa uvádza firemný názov a držiteľ registrácie, resp. výrobca a krajina (pri ich prvom použití), *Príklad:* Panadol Junior (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o., Česká republika), IMMODIN (IMUNA PHARM, a.s., Slovensko), Azibiot (KRKA, d.d., Novo mesto, Slovinsko).

Fotografie, obrázky, grafy. Aby sa vyhlo

prípadným nepresnostiam či chybám, odporúčame zaslať fotografie, obrázky a grafy zvlášť v osobitnej prílohe (aj v prípade, že ich už autori majú v texte) a uviesť zdrojový program, v ktorom boli vypracované (napr. tabuľka – MS Word, graf – MS Excel). V texte sa uvádza odkaz na príslušnú fotografiu, obrázok a graf, napr. (viď obr. 1). Odkaz sa uvedie aj vtedy, keď autor zašle fotografie, obrázky a grafy iba v prílohe, aby bolo jasne označené miesto, kde sa má príslušná fotografia, obrázok alebo graf v texte nachádzať. Fotografie majú mať minimálne rozlíšenie na úrovni 300 dpi a musia byť jasné a ostré. Vzhľadom na technické komplikácie, ku ktorým môže dôjsť pri konvertovaní farebných obrázkov pre potreby čierno-bielej tlače sa odporúča zaslať obrázky a ilustrácie vo verzii vhodnej pre takúto tlač. V časopise môžu mať obrázky a ilustrácie šírku len 8,5 cm a nachádzať sa na strane širokej 17,5 cm, preto by veľkosť písmen v legende mala zodpovedať týmto rozmerom (Times New Roman 10). Obrázky, fotografie a grafy majú byť orámované, priebežne očíslované a má k nim byť pripojený príslušný text týkajúci sa obsahu a prípadne aj zdroja. Číslo a text nemá byť súčasťou fotografie/obrázku/grafu. Číslo a názov obrázku, fotografie a grafu sa má umiestniť nad a príslušný text týkajúci sa obsahu a prípadne aj zdroja (legenda) sa má umiestniť pod nimi. Pri mikrofotografiách text obsahuje aj údaje o mierke a technike farbenia. Hlavné objekty, zmeny a zistenia sa v mikrofotografiách označujú šípku alebo iným symbolom, ktorý je vysvetlený v legende.

Ak sa nejedná o vlastný obrázok/fotografiu, pre každý obrázok/fotografiu sa v legende uvádza zdroj.

Tabuľky je kvôli prípadným technickým komplikáciám potrebné vyhotoviť v programe MS Word (nesmú byť do textu vložené ako obrázky).

Etické aspekty. Pri popise experimentov vykonávaných na zvieratách sa uvádza, či boli schválené etickou komisiou a či boli dodržané príslušné aktuálne legislatívne opatrenia, ktoré sa vzťahujú na túto oblasť ako aj číslo povolenia Štátnej veterinárnej a potravinovej správy SR. Pri klinických štúdiách sa uvádza, či boli schválené príslušnou etickou komisiou.

Štatistika. Pri opise použitých štatistických metód sa uvádzajú informácie potrebné na to, aby si informovaný čitateľ mohol na základe pôvodných výsledkov overiť ich správnosť.

ŠTRUKTÚRA PRÍSPEVKOV

Každý príspevok má byť tematicky kompletný. Odporúčaný rozsah pre odborný článok (pôvodnú štúdiu) je 12 strán, pre prehľadový článok 15 strán a pre kazuistiku 7 strán.

Hlavný text príspevku sa začína názvom príspevku v slovenskom alebo v českom jazyku a následne sa uvedie názov v jazyku anglickom, ktorý má byť stručný a výstižný (veľké tučné písmená, veľkosť písma 14, zarovnanie na stred). Pod názvom sa uvádzajú celé mená autorov (priezvisko, krstné meno/mená), pod nimi pracovné zaradenie autorov (inštitúcia) a štát a nakoniec e-mailová adresa prvého/korešpondujúceho autora (všetko zarovnané na stred). Pri empiricky orientovaných štúdiách je potrebné dodržať usporiadanie rukopisu do nasledovných častí: **ABSTRAKT, ÚVOD, MATERIÁL A METÓDY, VÝSLEDKY, DISKUSIA, ZÁVERY, (POĎAKOVANIE), ZOZNAM LITERATÚRY.**

Každý nadpis sa uvádza na osobitnom riadku (veľké tučné písmo, veľkosť 12). Nad ním a pod ním sa vynechá voľný riadok. Každý odsek začína zarážkou

ABSTRAKT

Vyžaduje sa abstrakt v angličtine (tučné písmo, veľkosť 12). Jeho dĺžka by nemala presiahnuť 250 slov. Abstrakt stručne prezentuje cieľ a relevantnosť štúdie, základné postupy, hlavné zistenia a vyvedené závery. Zdôrazňuje nové a dôležité aspekty štúdie a pozorovaní.

Key words: Kľúčové slová (3–10) sa uvádzajú v slovenskom resp. českom a v anglickom jazyku v abecednom poradí pod abstraktom, od ktorého sú oddelené jedným voľným riadkom. Oddelujú sa bodkočiarkou.

ÚVOD

Uvádza sa stručný prehľad problematiky. Namiesto podrobného literárneho prehľadu je vhodnejšie sústrediť sa na striktné relevantné zdroje bez zahrnutia podrobných údajov a záverov prezentovaných v týchto zdrojoch. Úvod sa má končiť cieľom, ktorý si autori vytýčili.

MATERIÁL A METÓDY

Prezentuje sa podrobný popis a charakteristika objektov pozorovania/experimentov, vrátane kontrol. Identifikujú sa použité metódy, prístroje (meno a adresa výrobcu v zátvorke) a postupy s dostatočnými podrobnosťami na to, aby ich bolo možné reprodukovat'. Citujú sa zavedené metódy a ich zdroje a stručne sa opisujú metódy, ktoré boli publikované, ale nie sú veľmi známe. Poskytuje sa kompletný opis nových alebo podstatne modifikovaných metód, dôvody ich použitia a ich prípadné obmedzenia. Presne sa identifikujú všetky použité liečivá a chemikálie vrátane ich generického názvu, dávky a spôsobu podávania.

Poskytujú sa kompletné informácie o štatistických metódach a opatreniach použitých vo výskume.

VÝSLEDKY

Pri uvádzaní výsledkov sa používa medzinárodný systém jednotiek (SI).

Prezentácia výsledkov má byť výstižná, s logickou nadväznosťou a využívaním tabuliek a názorných grafov. V tabuľkách a grafoch je potrebné vyhnúť sa duplicite prezentovaných výsledkov. V texte sa zdôrazňujú a sumarizujú len dôležité pozorovania. Tam, kde je to vhodné/potrebné, tabuľky majú obsahovať výsledky štatistickej analýzy (hladiny významnosti

DISKUSIA

Zdôrazňujú sa nové a dôležité aspekty štúdie, ktoré vedú ku konečným záverom. Je potrebné sa vyhnúť podrobnému opakovaniu údajov už spomenutých v častiach Úvod a Výsledky. Diskusia má obsahovať zhrnutie prezentovaných zistení,

relevantné obmedzenia a význam týchto zistení pre ďalší výskum. Výsledky štúdie sú porovnávané s publikovanými výsledkami iných autorov.

ZÁVERY

Dávajú sa do súvislosti závery s cieľom štúdie. Je potrebné sa vyhnúť nekvalifikovaným vyhláseniam a záverom, ktoré nie sú plne podporované získanými údajmi. Tam, kde je to vhodné, môžu sa uvádzať odporúčania.

POĎAKOVANIE

(Kurzívou) Ak je to potrebné, uvádza sa poďakovanie (grant, špeciálne analýzy, technická podpora...).

ZOZNAM LITERATÚRY

Všetky zdroje uvedené v zozname musia byť citované v texte.

Používané zdroje sa v zozname uvádzajú v abecednom poradí (podľa priezviska prvého autora), a každý z nich sa začína písať na nový riadok s odsadením. Zdroje musia obsahovať priezviská a iniciály všetkých autorov. Neodporúča sa použiť nadmerný počet citácií na podporu jedného vyhlásenia.

Od autorov sa vyžaduje použitie iba overiteľných a recenzovaných zdrojov z celosvetovo akceptovaných vedeckých databáz.

V texte sa cituje/ú autor/i priezviskom a rok publikovania. V slovenskom a českom jazyku sa používajú spojky „a“ a „a kol.“, ak je rukopis v anglickom jazyku spojky „and“ a „et al.“. Viacnásobné citácie sa uvádzajú v chronologickom poradí (od najstaršej po najnovšiu).

Pri písaní zdrojov štýl a interpunkcia má zodpovedať príkladom uvedeným nižšie:

Časopis (vedecký/odborný): Priezvisko/á a iniciála/y autora /ov. Celý názov článku, názov časopisu (kurzívou), rok publikácie, ročník a príslušné strany. Číslo časopisu sa uvedie (v zátvorke) len vtedy, keď sa v časopise neuvádza ročník. Možno uviesť skrátený názov časopisu, ak sa takýto nachádza

v štandardnom ISO zozname skrátených názvov časopisov. ISSN číslo sa nevyžaduje:

Bagirova, V. L., Miťkina, L. I.: Determination of Tartrazine in drugs. *Pharm. Chem. J.* 2003, 37, 558 – 559.

Vetulani, J.: Drug addiction, part II. Neurobiology of addiction. *Pol. J. Pharmacol.*, 2001, 53 (4), 303 – 317.

Pri zdrojoch v slovenskom alebo českom jazyku je potrebné do hranatej zátvorky uviesť názov článku/knihy a i.

Zummerová, A., Kolesárová, M.: Adherencia pacientov k liečbe reumatoidnej artritídy [Adherence of patients to the therapy of rheumatoid arthritis]. *Folia Pharmaceutica Cassoviensia*, 2020, 2 (3), 69 – 78.

Kniha (editovaná, needitovaná):

Mená a iniciály autorov citovanej časti knihy, autori/editori knihy, názov knihy (kurzívou), miesto vydania, vydavateľ, rok vydania, celkový počet strán alebo citované strany (ISBN sa nevyžaduje):

Choi, C. K., Dong, M. W.: Chapter 5 – Sample preparation for HPLC analysis of drug products. In Ahuja, S., Dong, M. W. (Eds.). *Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC*. United Kingdom: Elsevier, 2005. 123–144.

Podczeczek, F., Jones, B. E.: Pharmaceutical Capsules, 2nd edn., *Pharmaceutical Press*, 2004. 66–67.

Zborník z konferencie: Mená a iniciály autorov. Celý názov článku. Názov zborníka/konferencie, miesto a dátum konania, rok publikácie, celkový počet strán alebo citované strany:

Canganella, F., Balsamo, R.: Isolation and selection of probiotic microorganisms with antagonistic activity against *Paenicibacillus larvae* and *Paenicibacillus alvei*. In *Proceedings of the International Probiotic Conference: Probiotics for the 3rd Millenium*, High Tatras, Slovakia, June 4 – 7, 2008, 28 – 29.

Online časopis:

Simon, J. A., Hudes, E. S.: Relationship of

ascorbic acid to blood lead levels. *JAMA* 1999, 281, 2289 – 2293. <http://url>. Accessed July 11, 2009.

Pri zdroji v slovenskom/českom jazyku sa uvádza [cit. 2021-01-30].

Online website:

King, M. W.: *The Medical Biochemistry Page*. <http://themedicalbiochemistrypage.org>. Updated July 14, 2009. Accessed July 14, 2009.

PREHLADOVÉ ČLÁNKY

Publikujú sa aj články, ktoré prezentujú súhrnné informácie o významných aspektoch vo farmácii a medicíne s relevantnou historickou perspektívou. Odporúčaná štruktúra prehľadových článkov je nasledovná:

NÁZOV/AUTORI – názov (aj v angličtine) má byť stručný a informatívny.

ABSTRAKT (v angličtine) – uvádza ciele a výsledky prehľadu s kľúčovými slovami (3-10).

ÚVOD – poskytuje informácie o kontexte, indikuje motiváciu autora/autorov prehľadu, definuje príslušné zameranie a otázky pre výskum a vysvetľuje štruktúru textu.

MATERIÁL A METÓDY – opisuje/sumarizuje metódy použité pre lokalizáciu, získavanie, selekciu a syntetizovanie údajov.

Hlavná časť prehľadového článku – pre prehľadnosť sa používajú relevantné podnadpisy.

ZÁVER – Zodpovedanie otázok pre výskum, položených v úvode.

ZOZNAM LITERATÚRY – Potvrďuje práce iných vedcov – zabraňuje obvineniam z plagiátorstva. Neodporúča sa použiť viac ako 100 literárnych zdrojov.

KAZUISTIKY

Publikujú sa aj články, ktoré prezentujú správy o výnimočnom prípade určitého liečiva, resp. substancie či zmesi a jej neobvyklého účinku alebo opis zaujímavého klinického prípadu, choroby a pod.

Odporúčaná štruktúra kazuistik je nasledovná:

NÁZOV/AUTORI – názov (aj v angličtine) má byť stručný a informatívny.

ABSTRAKT (v angličtine) – skrátená verzia celého textu s kľúčovými slovami (3-10)

ÚVOD – vysvetľuje dôvody, pre ktoré bol daný prípad opísaný

OPIS PRÍPADU/PRÍPADOV – hlavná časť kazuistiky - uvádza sa priebeh, liečba, prognóza a ukončenie prípadu

DISKUSIA – zdôrazňujú sa zaujímavé aspekty prípadu

ZÁVER – opisujú sa súvislosti medzi hlavnými zisteniami/pozorovaniami a cieľom práce

ZOZNAM LITERATÚRY

RECENZIA

Publikujú sa aj kritické rozboru odborného diela (napr. knihy, článku), ktoré obsahujú odôvodnené hodnotenie. Odporúčaná štruktúra recenzie je nasledovná:

ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE – uvádza sa názov knihy (článku, časopisu), mená autorov (priezvisko, iniciály), miesto vydania a názov vydavateľstva, rok vydania, počet strán, odporúčaná cena, ISBN

OBSAH KNIHY (ČLÁNKU, ČASOPISU) – opisujú sa dôležité informácie, napr. čím kniha (článok, časopis) recenzenta zaujala/sklamala.

VÝZNAM KNIHY (ČLÁNKU, ČASOPISU) – uvádza sa jej využitie pre odbornú verejnosť.

Redakčná rada