

FOLIA

PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA

Vedecký časopis
UNIVERZITY VETERINÁRSKEHO LEKÁRSTVA
A FARMÁCIE V KOŠICIACH

ISSN 2585-9609

ISSN 2729-790X



1
VII • 2025



FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA je vedecký časopis vydávaný Univerzitou veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice, Slovenská republika. Časopis je vydávaný štvrtročne 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:

Jozef Nagy

Výkonná redaktorka/Deputy/Managing Editor:

Jana Koščová

Redakčná rada/Editorial Board:

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 Naggar, 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, 2729-790X

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-vytlacky>.

FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA

VYDÁVA
UNIVERZITA VETERINÁRSKEHO LEKÁRSTVA A FARMÁCIE V KOŠICIACH
SLOVAKIA



FOLIA
PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA
VII., 1, 2025

PUBLISHED BY
THE UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE AND PHARMACY IN KOŠICE
2025

O B S A H

Kolesárová, Mária; Tomková, Denisa; Kolesár, Dalibor:	
ANALÝZA FARMAKOTERAPIE PNEUMÓNÍ V PEDIATRII ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF PNEUMONIA IN PEDIATRICS	5
Takáč, Peter; Vidumská, Marianna:	
TERAPIA STATÍNMI V GERIATRII – RIZIKÁ VERZUS PRÍNOSY STATIN THERAPY IN GERIATRIC – RISKS VERSUS BENEFITS	18
Maženská, Viera; Laca Megyesi, Štefánia; Sukeľ, Ondrej:	
TERAPEUTICKÝ VÝZNAM INDIVIDUÁLNE PRIPRAVOVANÝCH LIEKOV THERAPEUTIC IMPACT OF PHARMACY-COMPOUNDED MEDICINES	34
Čižmáriková, Martina; Franko, Ondrej; Háziková, Viktória; Lešková, Beáta:	
SKRÍNING POTENCIÁLNEHO PROTINÁDOROVÉHO ÚČINKU SYNTETICKÉHO CHALKÓNU NA BUNKÁCH KARCINÓMU PANKREASU SCREENING THE POTENTIAL ANTITUMOR ACTIVITY OF A SYNTHETIC CHALCONE ON PANCREATIC CARCINOMA CELLS	44
Takáč, Peter; Janočko, Jozef; Takáčová, Gabriela:	
ŠPEKTRUM MOLEKÚL VYUŽÍVANÝCH V CIELENEJ LIEČBE PSORIÁZY A SPECTRUM OF MOLECULES USED FOR TARGETED PSORIASIS TREATMENT	52
Šinaj, Ondrej; Dubán, Ladislav:	
NEŽIADUCE ÚČINKY SELEKTÍVNYCH INHIBÍTOROV SPÄTNÉHO VYCHYTÁVANIA SÉROTONÍNU NA METABOLIZMUS ADVERSE EFFECTS OF SELECTIVE SEROTONINE REUPTAKE INHIBITORS ON METABOLISM	62
Rozman Antoliková, Natália; Chrinová, Lívia:	
LIEČBA BOLESTI V SLOVENSKEJ REPUBLIKE A V ZAHRANIČÍ TREATMENT OF PAIN IN THE SLOVAK REPUBLIC AND ABROAD.....	74
Sendrejová, Natália; Kurhajec, Slavomír:	
FAZUEA OBYČAJNÁ (<i>PHASEOLUS VULGARIS L.</i>) AKO RASTLINNÉ ANTIDIABETIKUM A JEJ ANTIOXIDAČNÁ AKTIVITA COMMON BEAN (<i>PHASEOLUS VULGARIS L.</i>) AS A HERBAL ANTIDIABETIC DRUG AND ITS ANTIOXIDANT ACTIVITY	85
Mazanová, Michaela; Piešová, Elena:	
FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA OSTEOPORÓZY PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS	96
Kolesárová, Mária; Želinská, Lucia:	
VPLYV PANDÉMIE COVID-19 NA PRESKRIPCUI ANXIOLYTÍK IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE PRESCRIPTION OF ANXIOLYTICS	111
Pokyny pre autorov	124



ANALÝZA FARMAKOTERAPIE PNEUMÓNII V PEDIATRII

ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF PNEUMONIA IN PEDIATRICS

Kolesárová, Mária¹; Tomková, Denisa¹; Kolesár, Dalibor²

¹Katedra farmakológie a toxikológie

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

²Ústav anatómie, Lekárska fakulta

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

Slovenská republika

maria.kolesarova@uvlf.sk

ABSTRAKT

Pneumónia je zápalový proces v oblasti respiračných bronchiolov, alveolárnych štruktúr a pľúcneho interstícia. Najčastejšou príčinou môže byť infekcia, alebo môže ísť o infekciu nadväzujúcu na aspiráciu cudzorodých látok, inhaláciu plyných látok, alebo o reakciu na radiáciu alebo alergiu. Jej najčastejší výskyt je zaznamenaný u detí a starších ľudí.

Cieľom štúdie bola analýza farmakoterapie u 50 detských pacientov s diagnózou *J18.0 Bronchopneumónia, bližšie neurčená* podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10). Zo súboru 50 detských pacientov bolo 58 % dievčat a 42 % chlapcov. Najčastejší výskyt ochorenia bol zaznamenaný vo vekovej kategórii 3 týždne – 3 mesiace (46 %). Astmou alebo chronickou obštrukčnou bronchopneumóniou trpelo 30 % pacientov. Pacienti boli najčastejšie liečení penicilínmi, hlav-

ne amoxicilínom a makrolidmi, hlavne spiramycínom. Až 84 % pacientov bolo hospitalizovaných aspoň jedenkrát. Vakcináciu proti pneumónii absolvovalo 52 % pacientov. Práve imunizácia vakcínami proti pneumokokom, hemofilom a chrípke predstavuje najlepšiu prevenciu pneumónii. Okrem toho je potrebné v rámci nešpecifickej primárnej prevencie dodržiavať zásady správnej životosprávy a nefajčiť.

Kľúčové slová: antibiotiká; farmakoterapia; pneumónia

ABSTRACT

Pneumonia is an inflammatory process in the respiratory bronchioles, alveolar structures and the pulmonary interstitium. The most common cause may be infection, or it may be an infection following aspiration of foreign substances, inhala-

tion of gaseous substances, or it may be a reaction to radiation or allergy. Its most frequent occurrence is noted in children and the elderly.

The aim of the study was to analyse the pharmacotherapy in 50 pediatric patients with a diagnosis of *J18.0 Bronchopneumonia, unspecified* according to the International Classification of Diseases 10 (ICD-10). Of the cohort of 50 pediatric patients, 58 % were girls and 42 % were boys. The highest prevalence of the disease was observed in the age group 3 weeks – 3 months (46 %). Asthma or chronic obstructive bronchopneumonia was present in 30 % of patients. Patients were most commonly treated with penicillins, mainly amoxicillin, and macrolides, mainly spiramycin. Up to 84 % of patients were hospitalized at least once. Pneumonia vaccination was given to 52 % of patients. It is immunization with pneumococcal, haemophilus and influenza vaccines that best prevents pneumonia. In addition, as part of non-specific primary prevention, good lifestyle and non-smoking should be observed.

Key words: antibiotics; pharmacotherapy; pneumonia

ÚVOD

Pneumónia je zápalový proces v oblasti respiračných bronchiolov, alveolárnych štruktúr a pľúcneho interstícia. Príčinou je najčastejšie infekčný agens, alebo môže ísť o infekciu nadväzujúcu na aspiráciu cudzorodých látok, inhaláciu plyných substancií, reakciu na alergiu, alebo radiáciu (Fischman, 1998). Najčastejšími komplikáciami sú pleuritída, empyém, absces pľúc, gangréna a sepsa. Závažnosť pneumónie a sklon ku komplikáciám sa zvyšuje pri imunodeficiencii, zvyšujúcom sa veku, pri malnutrícii, alkoholizme a fajčení (Krištúfek, 2001). Pneumónia predstavuje 14 % všetkých úmrtí detí mladších ako 5 rokov, pričom v roku 2019 bola príčinou smrti u 740 180 detí. Najčastejší výskyt úmrtí na pneumóniu je zaznamenaný v južnej Ázii a subsaharskej Afrike (WHO,

2022).

Z klinického hľadiska sa pneumónia rozdeľuje na pneumóniu získanú v komunite, ktorú získava osoba v bežných životných podmienkach a na nozokomiálnu pneumóniu získanú v nemocničnom prostredí (Krištúfek, 2001). Pre každý typ pneumónie je charakteristické spektrum prevažujúcich patogénov a tým aj manažment a terapia.

Komunitná pneumónia je bežnou chorobou u detí a jej etiologická a klinická diagnostika je náročná pre lekárov v súkromnej praxi aj v nemocniciach (Meyer Sauter, 2024). Pneumónia získaná v komunite je klinicky definovaná ako nález čerstvého infiltrátu na skiagrame hrudníka spolu s najmenej dvoma príznakmi infekcie dolného respiračného traktu (kašeľ, pleurálna bolesť, dyspnoe, tachypnoe a auskultačný nález) a systémovými príznakmi ako je teplota, triaška, zimnica, bolesti kĺbov, únava, slabosť (Kocan, 2011; Bradley a kol., 2011). Pneumónia je najčastejšia pľúcna infekčná choroba. Medzi najčastejšie agensy podieľajúce sa na vzniku pneumónie patria baktérie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* a *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*. V terapii pneumónie sa podávajú aminopenicilíny, aminopenicilíny s inhibítormi betalaktamáz, makrolidy, cefalosporíny 2. generácie, kotrimoxazol, tetracyklíny (Kajtár, 2015). Avšak kvôli zvyšujúcej sa rezistencii pneumokokov na antibiotiká sa v prevencii využíva aj vakcinácia (Šimeková a Szilágyiová, 2010). V terapii pneumónií, ktoré sú vyvolané intracelulárnymi patogénmi ako *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydophila pneumoniae* sú liekmi 1. voľby novšie makrolidové antibiotiká, ďalej fluorchinolóny (ciprofloxacín, ofloxacín) a tetracyklíny (Jarčuška a kol., 2009). Pneumónie môžu byť vyvolané aj hubami ako *Candida* spp. a *Aspergillus* spp. (Kajtár, 2015). V terapii pneumónií vyvolaných kvasinkami (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*) sa podávajú systémové antimykotiká flucytozín, ketokonazol, mikonazol, flukonazol, itrakonazol. Pri ťažších formách sa môže indikovať amfotericín B alebo vorikonazol.

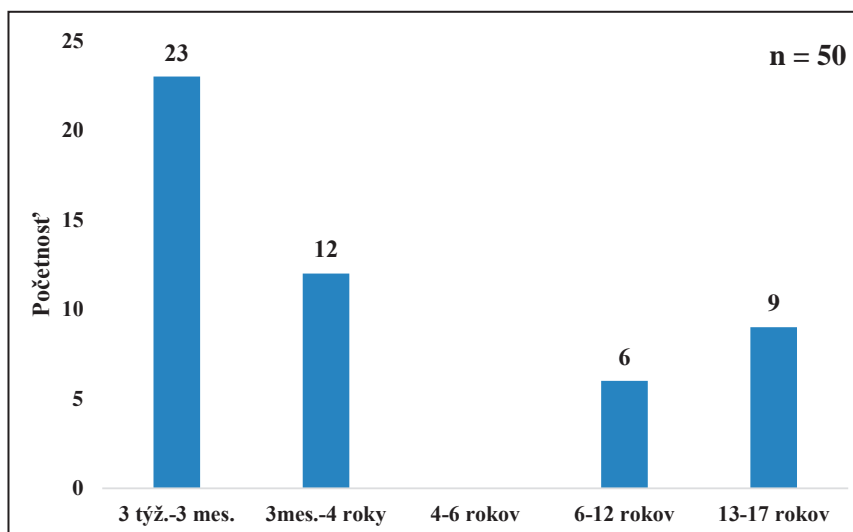
Pneumóniu môže vyvolať aj *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. clavatus*, *A. terreus*), ktorý pomocou aktívnych proliferujúcich hýf môže penetrovať rôznymi tkanivami a bariérami vrátane cievnych stien. Klinicky môžu vyvolať niekoľko typov ochorení, medzi ktoré patrí aspergilomykóza – kolonizácia dutín (aspergilóm), invazívna pľúcna aspergilóza (akútna alebo chronická) a terminálna fungémia s hematogénnou disemináciou. Ďalej môžu vyvolať mykoalergózu (alergické ochorenie) alebo mykotoxikózu (poškodenie toxickými produktami plesní v kontaminovanej potrave) (Kajtár 2015). Aspergilóm je dlhodobo asymptomatický, najčastejším prejavom je hemoptýza (prítomnosť krvi v spúte) (Kajtár, 2015). Aspergilóm sa lieči chirurgickou terapiou, pretože antimykotiká sú minimálne účinné (Kolek a kol., 2014). Pneumónie môže spôsobiť aj vírus chrípky A, B, C, adenovírus, respiračný syncytiálny vírus, rinovírus, cytomegalovírus, vírus *varicella-zoster* (ovčie kiahne), *Morbilli* (osýpky), koronavírus NL63 a HKU1 a iné (Ruuskanen a kol., 2011; Kajtár, 2015). Práve vírusy patria medzi najčastejšie príčiny komunitnej pneumónie (Scota a kol., 2019).

Diagnostika pneumónie spočíva v anamnéze, fyzikálnom vyšetrení, RTG hrudníka. Okrem toho sa vykonávajú laboratórne vyšetrenia, ktoré zahŕňajú krvný obraz a diferenciálny leukogram, mineralogram, pečeňové testy, C-reaktívny peptid (CRP) a ostatné zápalové markery, kreatinín, urea, krvné plyny. Mikrobiologické vyšetrenia pomáhajú rôznymi metódami identifikovať vyvolávateľa a pri kultivácii pomáhajú určiť citlivosť baktérií na antibiotiká (Kajtár, 2015). Po stanovení diagnózy sa uvažuje o ďalšom manažmente pacienta. Rozhoduje sa, či je pre pacienta vhodná ambulantná liečba alebo hospitalizácia. Zvažuje sa rozsah pneumónie podľa RTG, celkový stav ako krvný tlak, pulz, teplota, stav hydratácie, komorbidity, predchádzajúce pľúcne choroby, imunodeficit, sociálny status a. i. (Kajtár, 2015). V rámci rozhodnutia vyšetrojúceho lekára-špecialistu o hospitalizácii pacienta s pneumóniou, vyžadujú hospitalizáciu najmä deti do 3 mesiacov veku pre ich sklon k hypoxémii a riziku. Hospitalizovaní sú

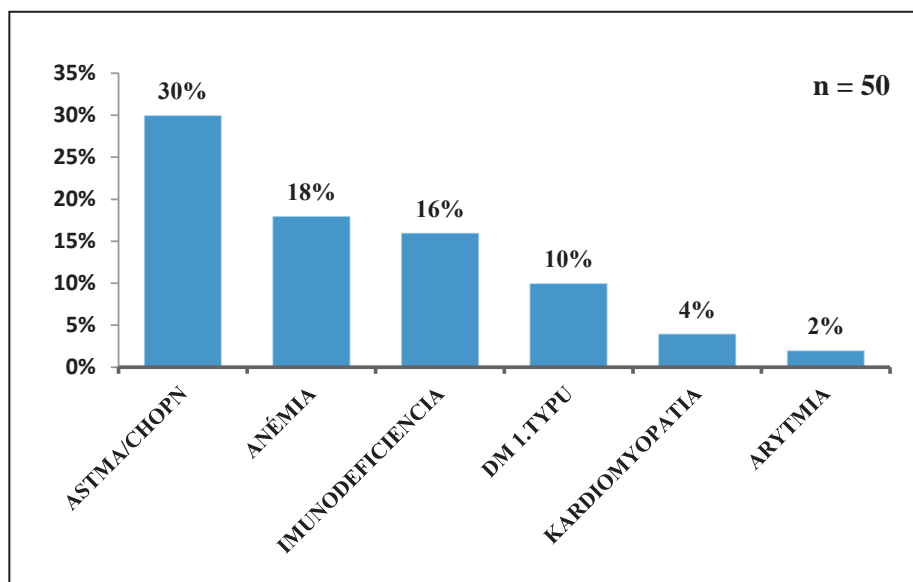
pacienti so známkami hypoxémie, dehydratácie, pri sklone k vracaniu – s potrebou infúznej liečby ako aj pacienti, u ktorých sa pneumónia vyvinula z iného základného ochorenia. Ambulantná liečba je zvolená na základe posúdenia domáceho prostredia a schopnosti rodičov akceptovať a realizovať liečbu doma. Dôležitú úlohu zohráva aj dostupnosť do nemocnice v prípade zhoršenia zdravotného stavu a *compliance* rodiny (Dluholucký, 2009).

Medzi ciele liečby patrí úplné vyliečenie, teda eradikácia patogénu, zabránenie reinfekcii, ústup ťažkostí, regresia rádiologického nálezu, normalizácia zápalových markerov a normalizácia ventilačných parametrov (Kajtár, 2015). V prípade pneumónie spôsobenej vírusom je optimálny terapeutický postup založený na komplexnej podpornej liečbe bez antibiotík. Používanie virostatík, resp. prípravkov proti chrípke, či homeopatiík u detí nepatrí do štandardov liečby (Dluholucký, 2009). Symptomatická farmakoterapia spočíva v tlmení bolesti a horúčky, tlmení dráždivého kašľa a vo vitanoterapii (Kajtár, 2015). Matka musí byť dôsledne oboznámená s princípmi udržiavania optimálnej hydratácie dieťaťa, termickom optime a zvlhčovaní prostredia (Dluhocký 2009). Ak bola u dieťaťa diagnostikovaná bakteriálna pneumónia najčastejšie spôsobená *Streptococcus pneumoniae* (viac ako 50 %), *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, ako liek 1. voľby sa používa amoxicilín v dávkach 80 – 100 mg.kg⁻¹ 2 – 3x denne, resp. cefalosporíny 2. generácie, alebo amoxicilín + klavulanová kyselina; ampilicín + sulbaktám. Účinnosť týchto kombinácií je vyššia ako účinnosť cefalosporínov 2. generácie. V prípade alergie na penicilíny je možné použiť makrolidy. U starších detí sa môžu použiť linkozamíny (klindamycín, linkomycín), resp. doxycyklín nad 12 rokov. Použitie fluorochinolónov je v detskom veku kontroverzné a sú kontraindikované do 18. roku života (Dluholucký, 2009). V poslednej dobe sa výskyt a úmrtnosť pneumónie znížili rozšíreným používaním vakcín proti *Haemophilus influenzae* typu b a *Streptococcus pneumoniae* (Le Roux a Zar, 2017). Okrem toho sa zvýšil počet kmeňov baktérií rezistentných na antibiotiká, ako je

Graf 1: Rozdelenie pacientov podľa veku



Graf 2: Komorbidity pacientov



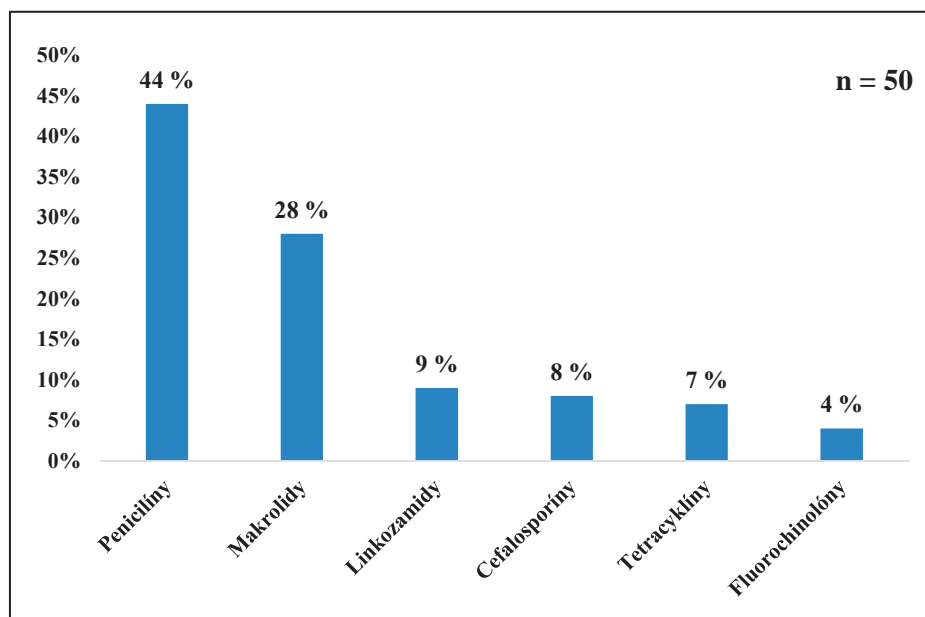
napríklad meticilín-rezistentný *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Mycoplasma pneumoniae* rezistentná na makrolidy, čo predstavuje výzvu pre súčasný manažment (Lee a kol., 2018).

Cieľom štúdie bolo analyzovať antibiotickú terapiu, jej nežiaduce účinky, počet hospitalizácií a vakcináciu proti pneumóniám u pediatrických pacientov.

MATERIÁL A METÓDY

Dáta boli získané z evidovaných zdravotných záznamov z lekárskeho informačného systému Medis, poskytnutého MUDr. Ľubicou Mendelovou v súlade s platnou legislatívou a etickými normami. Tieto dáta boli získané v pediatrickej ambulancii pre deti a dorast v Turčianskych Tepliciach za obdobie 12 rokov od 1. 9. 2010 do 1. 9. 2022 na základe náhodného

Graf 3: Zastúpenie antibiotík v preskripcii



súboru 50 detských pacientov, ktorým bola diagnostikovaná diagnóza *J18.0 Bronchopneumónia, bližšie neurčená* podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10) (MKCH-10; NCZI, 2024). Na základe získaných informácií bolo vyhodnocované pohlavie, vek, komorbidity, indikované antibiotické (ATB) skupiny, nežiaduce účinky ATB terapie, počet hospitalizácií a zaočkovanosť pacientov proti pneumónii. Údaje boli spracované formou tabuliek a grafov prostredníctvom programu Microsoft Excel.

VÝSLEDKY

Charakteristika pacientov

Pohlavie

Z 50 vyselektovaných pediatrických pacientov, ktorí prekonali pneumóniu bolo 58 % (29) dievčat a 42 % (21) chlapcov.

Vek pacientov

Vekové rozpätie pacientov bolo od 3 týždňov do 17 rokov. Najmladší pacient mal 3 týždne a najstarší 17 rokov. Najviac pacientov bolo vo vekovej kategórii 3 týždne – 3 mesiace a to 23 (46 %), vo veku 3 mesiace – 4 roky bolo 12 pacientov (24 %). Vo vekovej

kategórii 6 – 12 rokov malo diagnostikovanú pneumóniu 6 pacientov (12 %) a v najstaršej vekovej kategórii 13 – 17 rokov bolo 9 (18 %) pacientov s prekonanou pneumóniou (viď graf 1).

Typy pneumónie u pacientov

Všetkých 50 sledovaných pacientov malo diagnostikovanú podľa MKCH-10 *J18.0 Bronchopneumóniu, bližšie neurčenú*. Na základe pôvodu infekčného agens boli diagnostikované bakteriálne bronchopneumónie u 74 % (37) pacientov a atypické bronchopneumónie boli diagnostikované u 26 % (13) pacientov.

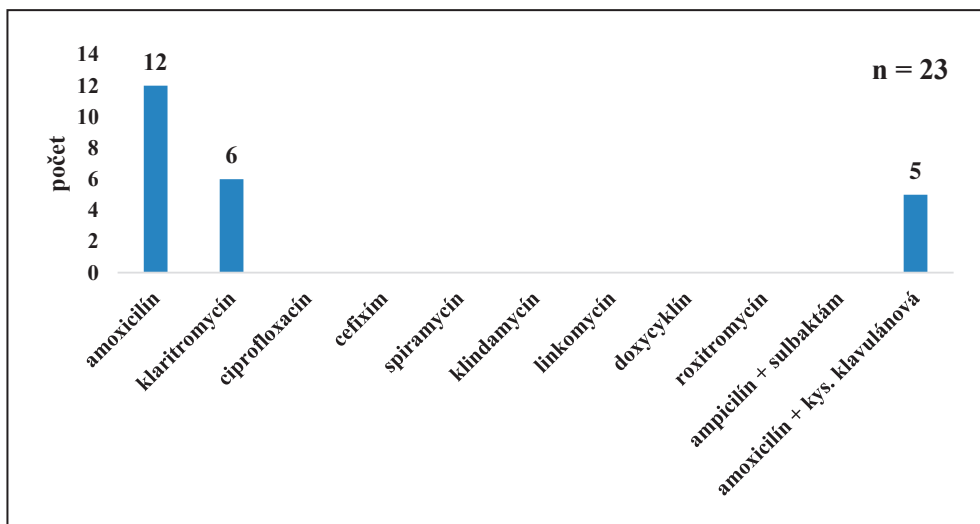
Komorbidity pacientov

Z celkového súboru pacientov, až 62 % (31) pacientov malo popri bronchopneumónii ešte ďalšie pridružené ochorenia. Najčastejšie pacienti trpeli astmou a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (30 %), anémiou (18 %) a imunodeficienciou (16 %) (viď graf 2).

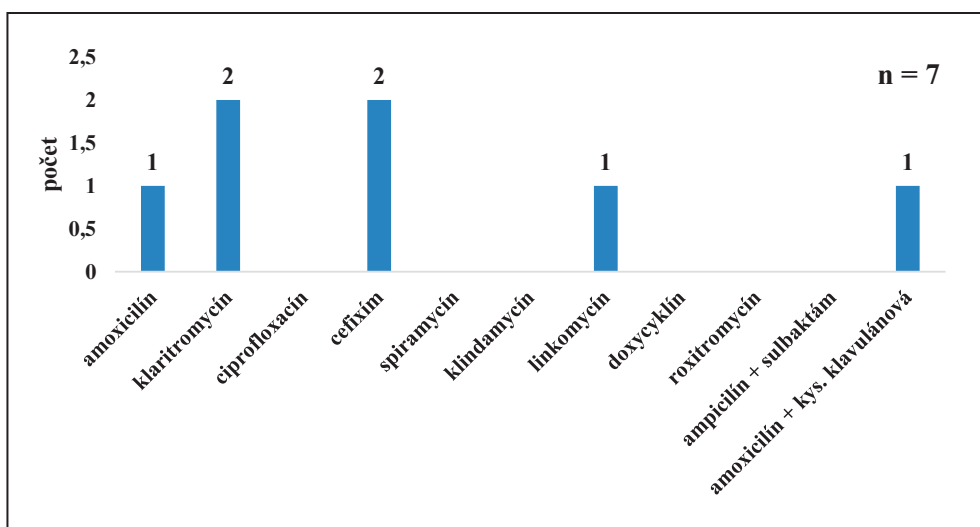
Analýza farmakoterapie pneumónii

Celkovo bolo pre 50 pacientov predpísaných 11 liečiv zo skupiny antibiotík, niektorí pacienti teda užívali kombinácie. Viac ako jedno antibiotikum užíva-

Graf 4: Zastúpenie predpisovaných antibiotických liečiv vo veku 3 týždne – 3 mesiace



Graf 5: Zastúpenie predpisovaných antibiotických liečiv vo veku 3 mesiace – 4 roky



lo 56 % (28) pacientov. Z antibiotík boli najčastejšie u pacientov s pneumóniou predpisované penicilíny (44 %, 22 pacientov) a makrolidy (28 %, 14 pacientov). Ostatné ATB boli predpisované menej ako u 10 % pacientov (viď graf 3).

U 44 % pacientov (22) boli predpisované penicilíny. Z nich bol najčastejšie predpisovaný amoxicilín 22,47 %. Amoxicilín spolu s kyselinou klavulanovou bol predpísaný u 11,24 % pacientov a ampicilín so sulbaktámom u 10,11 % pacientov.

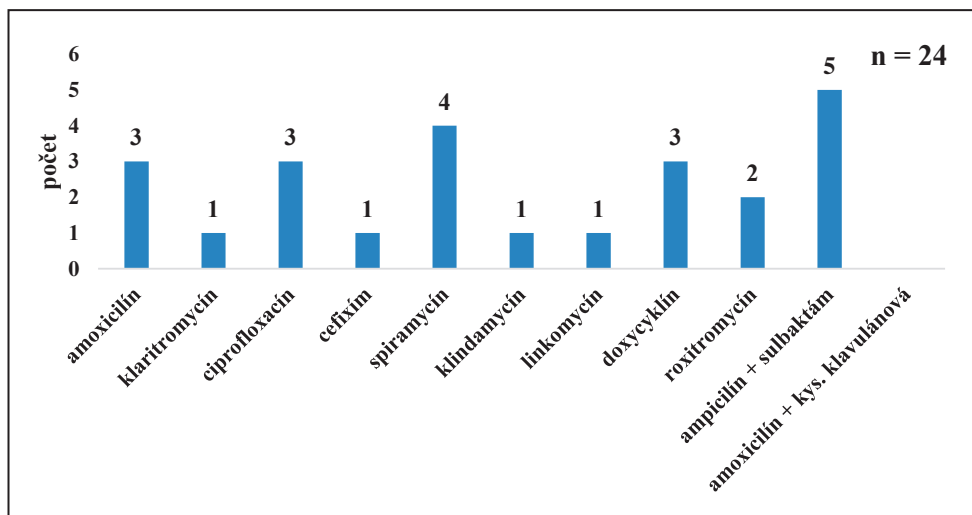
U 28 % (14) pacientov boli indikované makrolidy,

z ktorých bol najčastejšie predpisovaný spiramycín (12,34 %) a klaritromycín (10,10 %). Roxitromycín bol predpísaný u 5,61 % pacientov.

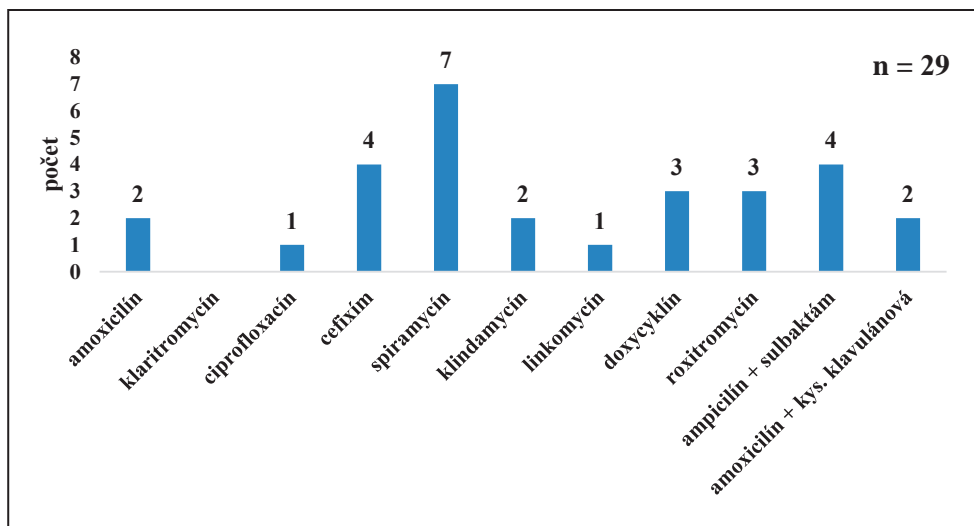
Linkozamidy boli predpísané pre 9 % (5) pacientov, z ktorých sa častejšie predpisoval klindamycín (5,63 %) v porovnaní s linkomycínom (3,37 %).

Zo skupiny cefalosporínov bolo predpísané iba jedno liečivo, a to cefixím (8 %), z tetracyklínov bol predpísaný iba doxycyklin (7 %) a zo skupiny fluorchinolónov bolo predpísané jedno liečivo, ciprofloxacín (4 %).

Graf 6: Zastúpenie predpisovaných antibiotických liečiv vo veku 6 rokov – 12 rokov



Graf 7: Zastúpenie predpisovaných antibiotických liečiv vo veku 13 rokov – 17 rokov



Preskripcia antibiotických liečiv podľa veku

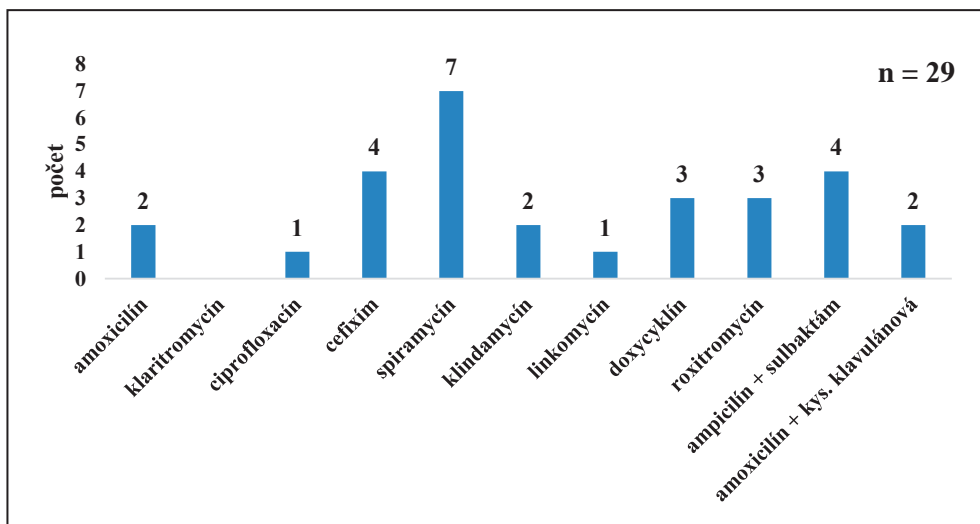
V rôznych vekových kategóriách boli predpisované rôzne antibiotiká. V najnižšej vekovej kategórii boli predpisované u pacientov hlavne makrolidy, a to klaritromycín a penicilíny, hlavne amoxicilín a amoxicilín s kys. klavulanovou, ktoré sa považujú za najbezpečnejšie ATB (viď graf 4). Vo vekovej kategórii pacientov 3 mesiace až 4 roky boli predpisované okrem penicilínov a makrolidov aj cefalosporíny a linkozamidy (viď graf 5). Vo vekovej kategórii 6 až 12 rokov boli predpisované rôzne antibiotiká, najčastejšie bol

predpisovaný ampicilín so sulbaktámom a spiramycín (viď graf 6). Podobne aj v najstaršej vekovej kategórii bolo zastúpenie indikovaných antibiotík v terapii pneumónií rozmanité, najčastejšie bol predpisovaný spiramycín zo skupiny makrolidov (viď graf 7).

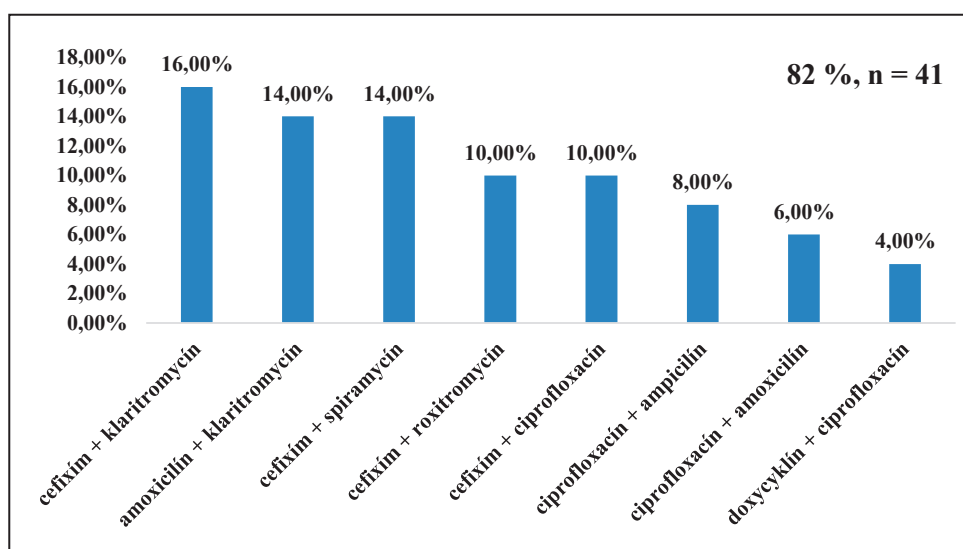
Porovnanie monoterapie a kombinovanej antibiotickej terapie

U 50 pacientov s pneumóniou užívalo jedno antibiotikum 18 % pacientov (9) a 89 % pacientov (41) užívalo dve antibiotiká súčasne.

Graf 7: Zastúpenie predpisovaných antibiotických liečiv vo veku 13 rokov – 17 rokov



Graf 8: Zastúpenie kombinácií antibiotických liečiv pri kombinovanej terapii



Analýza monoterapie antibiotík

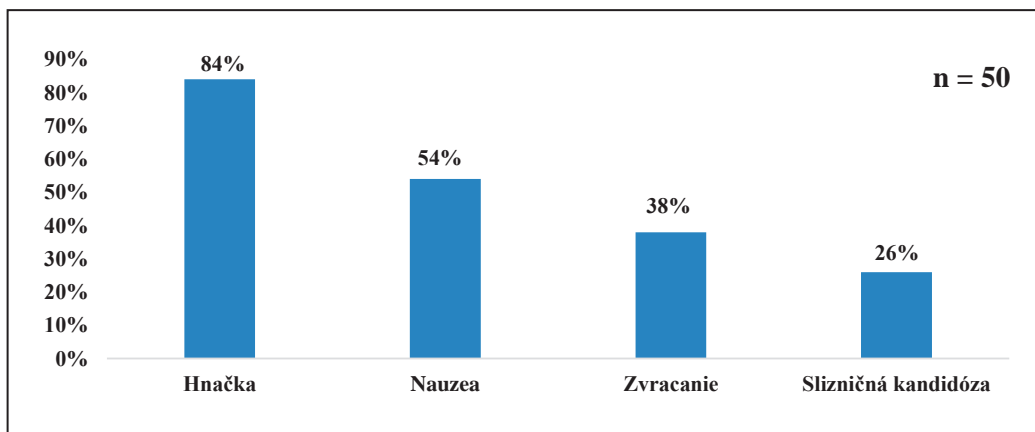
Pri monoterapii bolo najčastejšie predpisované liečivo klindamycín (10 %), ďalej nasledoval linkomycín (6 %) a posledné liečivo amoxicilín + kys. klavulanová (2 %).

Analýza kombinovanej antibiotickej terapie

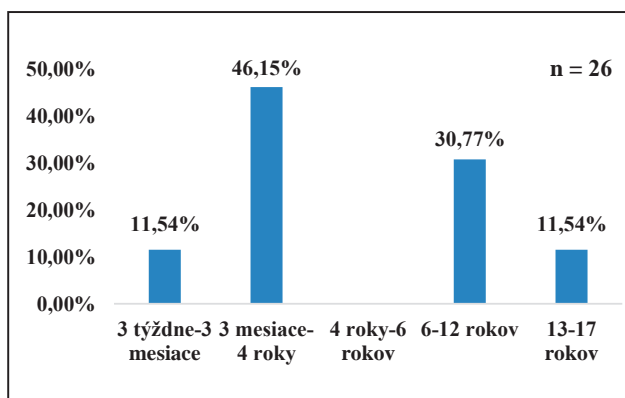
Kombinovaná terapia bola využívaná u 82 % (41) pacientov, čo znamená, že vo väčšine prípadov išlo

o veľmi závažné prípady pneumónie, kedy bola nutná farmakoterapia dvojkombináciou antibiotík. Najčastejšie predpisovanou kombináciou liečiv bol cefixím + klaritromycín (16 %), amoxicilín + klaritromycín a cefixím + spiramycín mali rovnaké zastúpenie (14 %), rovnako aj cefixím + roxitromycín a cefixím + ciprofloxacín (10 %), ciprofloxacín + ampicilín (8 %), ciprofloxacín + amoxicilín (6 %) a doxycyklín + ciprofloxacín (4 %) (viď graf 8).

Graf 9: Výskyt NÚ u pacientov



Graf 10: Vakcinácia pacientov proti pneumónii



Výskyt nežiaducich účinkov antibiotík

Z nežiaducich účinkov (NÚ) boli zaznamenané hnačka, nauzeu, vracanie a slizničná kandidóza, pričom u niektorých pacientov sa objavili všetky NÚ. Z nežiaducich účinkov sa najčastejšie vyskytovali u pacientov hnačky (84 %). Nauzeou trpelo 54 % pacientov. Vracanie sa vyskytlo u 38 % pacientov a slizničná kandidóza u 26 % pacientov (viď graf 9).

Počet hospitalizácií pacientov s pneumóniou

Z 50 pacientov, až 84 % (42) bolo aspoň jedenkrát hospitalizovaných kvôli tomuto závažnému ochoreniu. Dvakrát hospitalizáciu absolvovalo 10 % pacientov (5), 4 % pacientov (2) bolo hospitalizovaných 3-krát a jeden pacient bol hospitalizovaný dokonca štyrikrát.

Vakcinácia pacientov proti pneumónii

Z 50 pacientov bolo zaočkovaných proti pneumónii 52 % (26) pacientov. Z 26 pacientov, najväčší podiel zaočkovanosti mala veková skupina 3 mesiace – 4 roky, ktorá tvorila 46,15 %; potom nasledovala skupina 6 – 12 rokov, kde bol podiel zaočkovanosti 30,77 %; 11,54 % mala skupina detí v rozmedzí 3 týždne – 3 roky a veková skupina 13 – 17 rokov (viď graf 10).

DISKUSIA

Pneumónia u detí predstavuje výzvu v rámci zdravotnej starostlivosti, ktorá sa vyznačuje značnou mierou chorobnosti a úmrtnosti detí na celom svete. Naša štúdia hodnotí údaje získané zo súboru 50 pediatrických pacientov, ktorým bola diagnostikovaná bronchopneumónia.

V súbore 50 detských pacientov bolo 58 % dievčat a 42 % chlapcov. Najpočetnejšie zastúpenie mala najmladšia skupina pacientov (3 týždne – 3 mesiace), ktorá predstavovala 46 %. Tento fakt potvrdzuje aj štúdia, ktorá uvádza, že prevalencia ťažkého priebehu pneumónie je najmä vo veku nižšom ako 5 rokov (Yadav a Awasthi, 2023). Z vyhodnotených výsledkov vyplýva, že 74 % pacientov trpelo na bakteriálnu pneumóniu a 26 % pacientov malo diagnostikovanú atypickú pneumóniu spôsobenú predovšetkým chlamýdiami a mykoplazmami. Pneumónie získané v komunite sú predovšetkým spôsobené baktériami

Streptococcus pneumoniae, *Moraxella catarrhalis*, *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, ktoré môžu postihnúť všetky vekové kategórie detí. Vo vekovej kategórii 3 mesiace až 6 rokov sú predominantné vírusové pneumónie prebiehajúce v epidémiách na jar a jeseň. Typické sú včasné jesenné epidémie v kolektívach detí spôsobené respiračným syncytiálnym vírusom, či vírusom parainfluenzy, striedané epidémiami spôsobené *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae* v približne v trojročných intervaloch. Akonáhle dosiahne dieťa školský vek, dominantnými sa stávajú mykoplazmové a chlamýdiové pneumónie, ktoré vyvolávajú atypické pneumónie (Dluholucký, 2009).

Až 62 % pacientov malo pridružené ochorenia, z ktorých dominovala astma (30 %), anémia (18 %) a imunodeficiencia (16 %). Práve ochorenia ako astma, porucha imunity, vrodené srdcové chyby, pľúcne anomálie, či kosáčikovitá anémia prispievajú k vzniku rekurentnej pneumónie (Owayed a kol., 2000).

Z antibiotickej terapie boli najčastejšie predpisované penicilíny, hlavne amoxicilín. Amoxicilín sa považuje za liek 1. voľby v terapii bakteriálnej pneumónie (Scota a kol., 2019). Najčastejšie bol predpisovaný najmladšej vekovej kategórii detí 3 týždne – 3 mesiace, predovšetkým z dôvodu, že penicilíny patria všeobecne medzi bezpečné liečivá (Švihovec a kol., 2018). Avšak kvôli vysokej rezistencii na betalaktámové antibiotiká je vhodné použiť kombináciu amoxicilínu s inhibítorom betalaktamáz (kyselina klavulánová, sulbaktám) (Dluholucký, 2009). Táto kombinácia bola použitá u 11,24 % pacientov, najčastejšie tiež u pacientov v najmladšej vekovej kategórii. Druhá kombinácia ampicilínu so sulbaktámom v parenterálnej liekovej forme bola najčastejšie podávaná vo vekovej kategórii 6 – 12 rokov. Druhou najčastejšie predpisovanou skupinou boli makrolidy, ktoré sa často používajú ako alternatívna alebo doplnková liečba pneumónie u detí, najmä v prípadoch podozrenia na atypické patogény alebo pri alergii na penicilín. Je potrebné však zohľadniť skutočnosť, že na Slovensku je v niektorých oblastiach rezistencia pneumokoka na makrolidy až 30 – 50 %. Z makrolidov sa

uprednostňujú tie liečivá, ktoré okrem intracelulárnej distribúcie dosahujú aj žiaduce hladiny v krvi a majú krátky biologický polčas znižujúci riziko vzniku rezistencie ako klaritromycín, roxitromycín, spiramycín (Dluholucký, 2009). Tieto makrolidové antibiotiká boli práve najčastejšie predpisované aj u našich pacientov, hlavne u starších detí, vo vekovej kategórii 13 – 17 rokov. Z ďalších antibiotík boli u pacientov predpisované linkozamidové antibiotiká (klindamycín a linkomycín), ktoré sú vhodné u starších detí a tiež sú vhodné na atypické formy pneumónií. Tak tiež bol v 7 % prípadov indikovaný doxycyklín zo skupiny tetracyklínov, ktorý sa môže podávať u detí nad 12 rokov. Jeho indikácia však bola zaznamenaná vo vekovej kategórii detí 6 – 12 rokov a 13 – 17 rokov. V 8 % prípadov bol indikovaný aj cefixím, ktorý patrí do 3. generácie cefalosporínov. Je účinný hlavne proti *Hemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis* [SPC cefimed (cefixím), 2023]. Táto skupina antibiotík sa výhradne používa len ako ambulantné doliečenie detí po prepustení z nemocničnej liečby (Dluholucký, 2009). Vo vekovej kategórii 6 – 12 rokov a 13 – 17 rokov bola zaznamenaná preskripcia ciprofloxacínu zo skupiny fluorochinolónov. Bezpečnosť používania chinolónov u detí a adolescentov v rastovom období nebola dosiaľ dostatočne preukázaná. S ohľadom na animálne experimenty nemôže byť vylúčené nebezpečie poškodenia chrupaviek kĺbov detí a dospievajúcich (Švihovec a kol., 2018).

Z hľadiska porovnania antibiotickej monoterapie a kombinovanej antibiotickej liečby prevažovala kombinovaná antibiotická terapia, ktorá bola zaznamenaná až u 82 % pacientov. U pacientov boli kombinované antibiotiká s rôznym mechanizmom účinku, predovšetkým makrolidy s penicilínmi, resp. s cefalosporínmi. Túto kombináciu potvrdzujú aj iné štúdie, ktoré uvádzajú, že makrolidové antibiotiká je možné výhodne použiť aj pri empirickej liečbe ťažkých pneumónií v kombinácii s chráneným aminopenicilínovým antibiotikom, resp. cefalosporínmi s dobrými výsledkami a bez zvyšovania nežiaducich účinkov (Dluholucký, 2009).

Medzi najviac frekventované NÚ antibiotík u pa-

cientov patrili najmä gastrointestinálne ťažkosti ako hnačka, nauzea, vracanie a slizničná kandidóza. Fyziologický mikrobióm je tvorený predovšetkým anaeróbnymi a fakultatívnymi anaeróbnymi. Práve užívanie antibiotík redukuje fyziologický mikrobióm. Antibiotiká pôsobia všade v mieste svojho prieniku a účinkujú na všetky citlivé mikroorganizmy. Po použití antibiotík však dochádza ku kolonizácii patogénnymi mikroorganizmami, ktoré sú niekedy rezistentné na antibiotiká a následne k vzniku hnačiek (Jarčuška a kol., 2007). Z tohto dôvodu je potrebné nasadiť probiotiká tak, aby medzi užitím antibiotika a probiotika bol zachovaný 2-hodinový odstup (Ondriová a kol., 2019). Použitie probiotík, ktoré obsahujú *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus salivarius* a *Enterococcus faecalis* znižuje výskyt hnačiek počas používania antibiotík o 54 %. Efekt probiotík je výraznejší u detí ako u dospelých (Jarčuška a kol., 2007).

V prípade počtu hospitalizácií bolo až 84 % pacientov hospitalizovaných aspoň jedenkrát. Hospitalizáciu si vyžadujú všetky deti s pneumóniou pod 3 mesiace veku. Hlavným dôvodom ich hospitalizácie je sklon ku hypoxémii, dehydratácii a potrebe infúznej terapie. U starších detí s pneumóniou je rozhodnutie o hospitalizácii na lekárovi, ktorý musí zodpovedne zvážiť možnosti domáceho prostredia a schopnosti rodičov akceptovať a realizovať terapiu pneumónii doma. Dôležitým faktorom je aj vzdialenosť a dostupnosť do nemocnice v prípade zhoršenia zdravotného stavu (Dluholucký, 2009).

Najlepšou prevenciou proti pneumónii u detí je vakcinácia. V rámci súboru našich pacientov bolo zaočkovaných voči pneumónii iba 52 % (26) detských pacientov, najčastejšie vo vekovej skupine 3 mesiace – 4 roky (12). Hlavnými klinickými formami pneumokokových infekcií sú invazívne pneumokokové ochorenia ako pneumónia s bakteriémiou, meningitída a tzv. neinvazívne alebo mukózne pneumokokové ochorenia, kam patrí *otitis media*, sinusitída a pneumónia. Relatívna incidencia invazívnych pneumokokových ochorení sa odhaduje na 100 nebakterié-

mických pneumónií a 1000 prípadov *otitis media* na jedno invazívne pneumokokové ochorenie (Laššan a Laššanová, 2014). Baktéria *Streptococcus pneumoniae*, ktorá vyvoláva pneumónie, obsahuje povrchové polysacharidy, ktoré umožňujú klasifikovať jednotlivé sérotypy, pričom niektoré sérotypy sú spájané s rozvojom práve závažných infekcií (napr. meningitídy) u detí. Sérotyp pneumokoka, ktorý definuje jeho polysacharidová kapsula, je síce faktorom virulencie, ale špecifické protilátky voči jej antigénom majú protektívny charakter (Park a kol., 2007; Nelson a kol., 2007; Hyams a kol., 2010). V priebehu posledných troch desaťročí konjugované vakcíny úspešne znížili záťaž hlavných príčin komunitnej pneumónie spôsobenej *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu b. Z tohto dôvodu patria vírusy medzi najčastejšie detekované patogény u detí s komunitnou pneumóniou (Meyer Sauter, 2024). Na Slovensku je od roku 2009 zavedené povinné očkovanie dojčiat proti invazívnym pneumokokovým ochoreniam. V súčasnosti sa používajú na očkovanie očkovacie látky ako 10-valentná vakcína Synflorix, 13-valentná vakcína Prevenar 13 a od roku 2023 sa používa aj 15-valentná vakcína Vaxneuvance, ktorá je predmetom ďalšieho monitorovania (Kraszkó, 2023). Tieto vakcíny sa môžu podávať už od 6 týždňa života dieťaťa. Pri týchto konjugovaných vakcínach sa naviaže polysacharidový antigén na tzv. nosičový proteín, čím sa zvyšuje imunogenita, indukuje sa imunitná pamäť, čím sa zabezpečí dlhodobá doživotná ochrana očkovaného jedinca (Ada, 2001). Narastajúca lieková rezistencia pneumokokov predstavuje celosvetový problém, preto aktívna imunizácia pacientov zohráva dôležitú úlohu v rámci prevencie tohto závažného ochorenia (Laššan a Laššanová, 2014).

ZÁVER

Výsledky našej štúdie preukázali, že najčastejšie predpisovaným liečivom bol amoxicilín zo skupiny penicilínov, čo potvrdilo aj aktuálne trendy a štúdie zameriavajúce sa na výskum pneumónií v pediatrii. Predpísané liečivá, frekvencia preskripcie a ve-

kové skupiny pacientov boli v súlade s aktuálnymi štúdiami, hoci v niektorých prípadoch bola zvolená neštandardná farmakoterapia, nakoľko použitie tetracyklínov u detí menších ako 6 rokov a rovnako aj fluorochinolónov je kontraindikované. Zvolená farmakoterapia bola zrejme hraničnou voľbou, nakoľko išlo o ťažkú formu pneumónie a predošla terapia nebola účinná. Skutočnosť, že pneumónie predstavujú závažné ochorenie dokazujú hospitalizácie pediatrických pacientov, z ktorých 84 % bolo aspoň jedenkrát hospitalizovaných. Preto v prevencii tohto ochorenia zohráva dôležitú úlohu vakcinácia, ktorá bola aplikovaná u 52 % (26) pacientov, ktorí už prekonali danú pneumóniu. Práve imunizačné stratégie, najmä konjugované vakcíny proti pneumokokom, spôsobili revolúciu v prevencii pneumónie u detí a výrazne znížili výskyt ochorení. Napriek významnému pokroku pretrvávajú problémy vo farmakoterapii pneumónie u detí, od antimikrobiálnej rezistencie až po nežiaduce účinky a dlhodobé následky. Riešenie týchto výziev si vyžaduje neustály výskum, multidisciplinárnu spoluprácu a inovácie v terapeutických prístupoch. Budúce smery, vrátane vývoja nových antimikrobiálnych látok a paradigiem cielenej farmakoterapie ponúkajú sľubné cesty pre pokrok v liečbe pneumónie u detí.

POĎAKOVANIE

Podakovanie patrí MUDr. Lubici Mendelovej za poskytnutie údajov zo zdravotných kariet pacientov v pediatrickej ambulancii v Turčianskych Tepliciach.

ZOZNAM LITERATÚRY

Ada, G.: Advances in immunology: vaccines and vaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1042 – 1053.

Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., Kaplan, S. L., Mace, S. E., McCracken, G. H. Jr., Moore, M. R., St Peter, S. D., Stockwell, J. A., Swanson, J. T.: The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: cli-

nical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, 53 (7), e25 – e76.

Dluholucký, S.: Pneumónia v ambulantnej praxi pediatra [Pneumonia in pediatric outpatient practice]. *Pediatrica pre prax*, 2009, 1, 8 – 13.

Fischman, A. P. (Ed.): *Pulmonary Diseases and Disorders 2*. 3rd Edn. New York: McGraw-Hill, 1998. 2777 p.

<https://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/Medzinarodna-klasifikacia-chorob-MKCH-10.aspx>. [cit. 14-1.-2025].

Hyams, C., Camberlein, E., Cohen, J. M., Bax, K., Brown, J. S.: The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect. Immun.*, 2010, 78, 704 – 715.

Jarčuška, P., Balogová, L., Šuleková, L., Vološinová, D.: Infekcie vyvolané chlamýdiami [Infections caused by chlamydia]. *Via pract.*, 2009, 6 (4), 147 – 152.

Jarčuška, P., Magulová, L., Kristián, P., Novotný, R.: Môžu probiotiká ovplyvniť negatívny účinok antibiotík na fyziologickú mikroflóru? [Can probiotics affect the negative effect of antibiotics on the physiological microflora?] *Via pract.*, 2007, 4 (2), 79 – 83.

Kajtár, P.: Súčasné odporúčania na diagnostiku a liečbu komunitných pneumónií [Current recommendations for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia]. *Via Practica*, 2015, 12 (2), 64 – 70.

Kocan, I.: Niektoré aspekty komunitných pneumónií [Some aspects of community-acquired pneumonias]. In: Orosova, J., Rozborilova, E., Kasan, P., Haruštiak, S.: *Pneumológia, pneumoonkológia a hrudníková chirurgia*. [Pneumology, pneumooncology and thoracic surgery]. Bratislava: INFOMA, 2011. 49 – 52.

Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M.: *Pneumologie* [Pneumology]. 2. rozšírené vydání. Praha: Maxford, 2014. s. 608.

Kraszko, I.: *Hodnotiaca správa – odborné*

stanovisko (na účely kategorizácie liekov) k návrhu číslo ID 27800. *Vaxneuvance* (očkovacia látka), 2023.

Krištúfek, P.: *Metodický list racionálnej farmakoterapie. 20. Farmakoterapia pneumónií, 2001. Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR. Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s. r. o.*

Laššan, Š., Laššanová, M.: Vakcinácia a prevencia pneumokokovej komunitnej pneumónie [Vaccination and prevention of pneumococcal community-acquired pneumonia]. *Klin. Farmakol. Farm.*, 2014, 28 (4), 147 – 151.

Le Roux, D. M., Zar, H. J.: Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease. *Pediatr. Radiol.*, 2017, 47 (11), 1392 – 1398.

Lee, H., Yun, K. W., Lee, H. J., Choi, E. H.: Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2018, 16 (1), 23 – 34.

Meyer Sauter, P. M.: Childhood community-acquired pneumonia. *Eur. J. Pediatr.*, 2024, 183 (3), 1129 – 1136.

Nelson, A. L., Roche, A. M., Gould, J. M., Chim, K., Ratner, A. J., Weiser, J. N.: Capsule enhances pneumococcal colonization by limited mucin-mediated clearance. *Infect. Immun.*, 2007, 75, 83 – 90.

Ondriová, I., Fertal'ová, T., Mrosková, S.: Zásady aplikácie antibiotík u detí z pohľadu rodičov [Principles of application of antibiotics in children from the perspective of parents]. *Pediatr. Praxi*, 2019, 20 (6), 373 – 376.

Owayed, A. F., Campbell, D. M., Wang, E. E. L.: Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2000, 154 (2), 190 – 194.

Park, I. H., Pritchard, D. G., Cartee, R., Brandao, A., Brandileone, M. C., Nahm, M. H.: Discovery of a new capsular serotype (6A) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, 45, 1225 – 1233.

Ruuskanen, O., Lahti, E., Jennings, L. C., Murdoch, D. R.: Viral pneumonia. *Lancet*, 2011, 377 (9773), 1264 – 1275.

Scotta, M. C., Marostica, P. J. C., Stein, R. T.: Chapter 25 – Pneumonia in children. In Wilmott, R. W., Deterding, R., Li, A., Ratjen, F., Sly, P., Zar, H. J., Bush, A. (Eds.). *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 9th Edn. Elsevier, 2019. 427 – 438.

Súhrn charakteristických vlastností lieku Cefimed (cefixim), 2023. https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/cefimed-400-mg-544054.html#kap_5_0. [cit. 13-1-2025].

Šimeková, K., Szilágyiová, M.: *Infektológia pre prax* [Infectiology for Practice]. Bratislava: Vydavateľstvo Herba, 2010, s. 292.

Švihovec a kol.: Farmakologie [Pharmacology]. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s., 2018, s. 1008.

WHO, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. [cit.:27.12.2024]

Yadav, K., Awasthi, S.: Childhood pneumonia: what's unchanged and what's New? *Indian J. Pediatr.*, 2023, 90, 693 – 699.



TERAPIA STATÍNMI V GERIATRII – RIZIKÁ VERZUS PRÍNOSY STATIN THERAPY IN GERIATRIC – RISKS VERSUS BENEFITS

Takáč, Peter¹; Vidumská, Marianna²

¹Katedra farmakológie a toxikológie

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

²Lekáreň Dr. Max, Bardejovská 2880, 080 06 Ľubotice
Slovenská republika

peter.takac@uvlf.sk

ABSTRAKT

Seniori sú najrozšírenejšou populáciou, ktorá trpí kardiovaskulárnymi ochoreniami na podklade aterosklerózy. Ovplyvnenie rizikových faktorov môže zlepšiť kvalitu života seniorov. Znižuje celkovú chorobnosť pacientov, polyfarmakoterapiu, ale aj polymorbiditu seniorov. U mnohých pacientov sú statíny chýbajúcou zložkou terapie, alebo sú nedostatočne dávkované. V primárnej a sekundárnej prevencii zohrávajú dôležitú úlohu. Zavedenie statínov do farmakoterapie sa datuje ako jeden z najzásadnejších krokov k prevencii srdcovo-cievnych ochorení. Geriatrická populácia trpí častejšie chronickými chorobami v porovnaní s mladými pacientmi. V závislosti od veku má podiel chronických ochorení stúpajúcu tendenciu. V skupine ľudí nad 65 rokov sa vyskytujú chronické poruchy až u 80 % jedincov. Najčastejšie ich postí-

hujú muskuloskeletárne ochorenia, hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenie na podklade aterosklerotických zmien a *diabetes mellitus*. Hlavným cieľom liečby týchto pacientov je obnova alebo udržanie funkcií organizmu v čo najvyššej možnej miere. Prioritou je bezpečná a racionálna farmakoterapia s maximálnym obmedzením polypragmázie, podávaním liekov, ktoré preukázateľne znižujú mortalitu, alebo zlepšujú kvalitu života.

Kľúčové slová: adherencia; nežiaduce účinky; seniori; statíny

ABSTRACT

Seniors represent the most widespread population suffering from cardiovascular diseases due to atherosclerosis. Influencing cardiovascular diseases can improve the quality of life for seniors. It re-

duces the overall morbidity of patients, polypharmacy, as well as polymorbidity among seniors. In many patients, statins are the missing component of therapy, or they are underdosed, in both primary and secondary prevention. The introduction of statins into pharmacotherapy is considered one of the most significant steps towards the prevention of cardiovascular diseases. The geriatric population is more frequently affected by diseases than the young, with these diseases often being of a chronic nature. The prevalence of chronic diseases tends to increase with age. In the group of people over 65 years, chronic disorders occur in up to 80 % of individuals. The most common afflictions include musculoskeletal diseases, hypertension, cardiovascular diseases due to atherosclerotic changes, and *diabetes mellitus*. The primary goal of treatment for these patients is to restore or maintain the body's functions at the highest possible level. The priority is safe and rational pharmacotherapy with a maximum limitation of polypharmacy, administering drugs that demonstrably reduce mortality or improve quality of life.

Key words: adherence; adverse effects; seniors; statins

ÚVOD

V dôsledku demografického starnutia populácie sa významnou mierou zvyšuje percentuálne zastúpenie seniorov v populácii. Tento trend sledujeme vo všetkých krajinách na svete. Táto správa nám potvrdzuje úspech modernej medicíny. Predlžujúca dĺžka života obyvateľov má však aj negatívne dopady na starnutie organizmu. S rastúcim zastúpením ľudí nad 65 rokov života sa zvyšuje aj prevalencia polyfarmakoterapie, polymorbidity a stareckej krehkosti v našej populácii. Paralelne s touto situáciou stúpajú náklady na zdravotný systém, ktoré zaťažujú celú spoločnosť. Zdravotná starostlivosť o geriatrických pacientov vyžaduje špecifické postupy. Záujem zdravotníckych pracovníkov o pozície v oblasti geriatrickej a gerontoló-

gie je nízky, čo výrazne sťažuje efektivitu terapie v dlhodobej starostlivosti. S týmto priamo súvisí i nevhodné poskytovanie zdravotnej starostlivosti a iracionalita predpisovania a podávania liekov.

V súvislosti s užívaním liekov dochádza u pacientov nad 65 rokov k mnohým problémom, ako napríklad k nevhodnej preskripcii, voľbe rizikových liekových režimov, ktoré sú spojené s významnými klinickými interakciami, alebo neadekvátnemu dávkovaniu. U tejto populácie sa stretávame s tzv. „underprescribing“, teda nedostatočným predpisovaním liekov, kedy preskripcia nie je preukázateľne prínosná, „overprescribing“, teda nadmerné predpisovanie liečiv, a „inappropriate geriatric prescribing“, teda predpisovanie liečiv nevhodných s ohľadom na zmeny sprevádzajúce starnutie (Amber, 2013). Práve u tejto skupiny obyvateľov sa vo významnej miere skloňuje termín polyfarmakoterpia. Polyfarmakoterpia poskytuje väčší priestor pre chyby spojené s nedostatočnou compliance zo strany pacienta. Z pohľadu lekára môžeme hovoriť o nevhodnej preskripcii, indikácii, dávkovaní, nevhodných liekových kombináciách a iných (Brndiar a kol., 2007).

Neoddeliteľnou súčasťou terapie je posúdenie celkového stavu pacienta, a to funkčného aj zdravotného. Posúdenie stavu pacienta uskutočňujeme pomocou komplexného geriatrického hodnotenia, ktoré zahŕňa hodnotenie celkovej zdatnosti, sebestačnosti, hodnotenie geriatrických symptómov a syndrómov. Medzi geriatrické symptómy a syndrómy patrí napríklad porucha mobility, stability, množstvo pádov, malnutícia, inkontinencia, kognitívne afektívne poruchy alebo sensorické poruchy. Na základe hodnotenia sa pacienti rozdelia do troch základných skupín: primerane zdatní, krehkí a pacienti so zdravotným postihnutím. S týmito symptómami môže byť spojená aj zhoršená adherencia pacienta. Medzi faktory znižujúce účinnosť terapie patrí napríklad obmedzená sebestačnosť, poruchy pamäti, zraku alebo zhoršená mobilita (Cifková a kol., 2014).

Neodmysliteľnou súčasťou zdravotnej starostlivosti o pacienta je spolupráca s klinickými farmaceutmi, ktorí sú nápomocní pri terapii u seniorov. Pri nastá-

vení optima farmakoterapie je podstatné zohľadnenie polymorbidity pacienta (Amber, 2013). Seniori majú veľmi často pozmenenú odpoveď organizmu na podávané lieky. Zmenená farmakodynamika a farmakokinetika je veľmi častou príčinou nežiaducich účinkov liekov, ktorých výskyt je dvojnásobne vyšší oproti mladším vekovým kategóriám. S týmito zmenami je spojené aj riziko liekových interakcií. S ohľadom na dané skutočnosti by mala byť terapia u geriatrických pacientov simplexná a účinná, s minimom liečiv a čo najnižšími, ale stále účinnými dávkami, podľa pravidla „start low, go slow“. Toto pravidlo hovorí o iniciačnej dávke v najnižšej možnej koncentrácii, ktorá sa pomaly zvyšuje (Amber, 2013; Brndiar a kol., 2007).

Kardiovaskulárne choroby sa nachádzajú na popredných priečkach rebríčkov morbidity a mortality v starobe. Z racionálneho nastavenia liečby KVS ochorení profituje najviac práve táto skupina ľudí, ale ako už bolo spomínané, práve oni sú najcitlivejší k výskytu NÚ. Liečivá na KVS ochorenia majú z väčšej miery preventívny charakter, ale pred ich indikáciou je nutnosťou zhodnotiť očakávanú dĺžku prežitia, riziká a celkový prínos indikovanej liečby. Pokiaľ pacient trpí závažným stupňom seniorskej krehkosti a distability, je užívanie statínov v primárnej prevencii považované skôr za rizikové (Cifková a kol., 2014).

Liečba statínmi so sebou prináša nespochybniteľný prínos. Jedná sa o lieky s vysokou prioritou u pacientov s očakávaným prežitím viac ako 5 rokov. Ich hlavným cieľom je ovplyvniť prognózu pacienta, zlepšiť kvalitu života a znížiť riziko aterosklerotických cievnych príhod (Fialová a Topinková, 2002; Amber, 2013). Existuje skupina štúdií o tom, že u seniorov užívajúcich statíny má terapia prínos. Čo sa týka dôkazov v oblasti primárnej prevencie, relevantné dáta nie sú k dispozícii. Významné odborné spoločnosti „The American Heart Association/American College of Cardiology“ (AHA/ACC), „National Institute for Health and Clinical Excellence“ (NICE), „Canadian Cardiovascular Society“ (CCS); „European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society“ (ECS/EAS) sa v rámci odporúčenia terapie

statínov v primárnej prevencii líšia. Existujú aj dôkazy, ktoré sa týkajú seniorov, ktorí trpia manifestným KVS ochorením a kde užívanie statínov prinieslo určitý prínos. Vplyv na zdravotný stav má z významnej časti i nevhodná preskripcia. Nežiaduce účinky spôsobené neadekvátnou preskripciou môžu viesť nielen k zhoršeniu zdravotného stavu, ale aj k hospitalizácii pacienta. Na predchádzanie takýmto situáciám vznikli screeningové nástroje STOPP – START (Screening Tool of Older Person's Prescriptions – Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment“, ktoré slúžia k posúdeniu vhodnosti a účelnosti preskripcie v geriatricii. Omnoho menej sa v praxi myslí na preskripčné chyby, kedy sa starším pacientom nepredpisujú liečivá, ktoré by pre nich mali byť potenciálne prospešné (START kritériá).

Posledné desaťročia nastal veľký progres v predpisovaní statínov. Aj napriek tomu je rad pacientov, ktorí nedostávajú optimálnu liečbu a mnoho z nich je liečených nedostatočnou koncentráciou liečiva. Existujú štúdie, ktoré naopak popisujú opačný fenomén, kedy sú pacienti vystavení nadužívaniu liečiv. Americká kardiologická spoločnosť „American College of Cardiology Heart Association“, ktorá prehodnocuje údaje užívania liekov, navrhuje zahájiť liečbu maximálnou dávkou statínov. Atorvastatín odporúčajú podávať v dávke 40 – 80 mg *pro die*, rosuvastatín v dávkach od 20 po 40 mg *pro die*. Samozrejme, takéto vysoké dávky sa odporúčajú len u pacientov, ktorí nie sú kontraindikovaní.

Polyfarmakoterapia znamená užívanie väčšieho počtu liekov a je častá u polymorbídnych pacientov. V súčasnosti je definovaná na 5 a viac liečiv. Jedná sa o hlavný rizikový faktor poliekových komplikácií. Priemerný senior užíva 6 a viac liečiv a u seniorov hospitalizovaných v nemocničných zariadeniach je to viac ako 8. Polyfarmakoterapia – kvalifikovaná na základe počtu liekov bez ohľadu na racionalitu sa často zamieňa s polypragmáciou (Fialová a Onder, 2009).

Polypragmácia znamená, že niektoré z liečiv sú predpisované iracionálne, napr. zbytočne, alebo sa užívajú dlhú dobu, v nadmernej dávke, alebo ich kombinácia s inými súčasne podávanými liekmi je

skôr riziková ako prospešná (Fialová a Onder, 2009).

Adherenciu môžeme rozdeliť na dva typy, a to na farmakologickú a sociálnu. Farmakologická adherencia je závislá na počte užívaných liečiv. S rastúcim počtom podávaných liečiv klesá. Ovplyvnená môže byť aj sebestačnosťou. Osamelosť a nedostatok finančných prostriedkov ovplyvňuje sociálnu adherenciu.

Non-adherenciu, teda nedodržiavanie nastavenej dávkovacej schémy, môže negatívne ovplyvniť terapeutický účinok liečiva. S rastúcim počtom liečiv rastie aj náchylnosť k vynechaniu dávky liečiva, hlavne u liečiv s nepostrehnuteľným účinkom, ako je to napr. u statínov. Častým dôvodom vynechania liečby je aj to, že pacient bezprostredne po liečbe nevidí terapeutický účinok. Aj tento jav vidíme mnohokrát u pacientov užívajúcich statíny (Horodinschi a kol., 2019).

Hlavný mechanizmus účinku (MÚ) pôsobenia všetkých statínov v organizme je inhibícia pečeneového enzýmu 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A reductázy (HMG-CoA reductázy). HMG-CoA reductáza je jeden z dôležitých enzýmov v organizme, ktorý katalyzuje premenu hydroxymetyl glutaryl koenzýmu A na kyselinu mevalónovú. Ide o prvý krok v syntéze cholesterolu. Statíny sú kompetitívne inhibítory tohto enzýmu a výsledkom tejto inhibície je nižšia syntéza cholesterolu v pečeni. Pečeňové bunky po tejto inhibícii vytvárajú viac LDL- receptorov a vychytávajú cholesterol z krvi, aby doplnili tento stavebný prvok pre syntézu potrebných endogénnych látok (žlčových kyselín, kortikosteroidov). Týmto mechanizmom klesá koncentrácia nielen LDL-cholesterolu v krvi (25 – 60 %), ale v menšej miere aj triacylglycerolov (10 – 30 %) a naopak rastie koncentrácia HDL- cholesterolu (5 – 10 %) (Mach a kol., 2019).

Okrem účinku na lipidy majú statíny účinok aj na stimuláciu tvorby NO-syntetázy, ovplyvnenie proliferácie buniek hladkej svaloviny v tepnách a stabilizáciu aterosklerotických plátov. Týmto spôsobom vedú k zníženiu kardiovaskulárneho rizika. K pleiotropným účinkom statínov patrí protizápalový a antiagregačný účinok (Mach a kol., 2019; Mates a kol., 2020).

Protizápalový účinok má výrazné zastúpenie hlavne v autoimunitných ochoreniach s vystupňovanou aktivitou. Medzi tie patrí reumatoidná artritída (RA), systémový *lupus erythematoses*, psoriáza a pod. Tieto ochorenia zvyšujú riziko KVS.

Primárna prevencia zahŕňa hlavne podporu zdravého životného štýlu, elimináciu nepriaznivých vplyvov ako je fajčenie, nedostatočná pohybová aktivita, nevhodná strava, zvýšená konzumácia alkoholu, obezita a iné. Nezanedbateľným rizikovým faktorom je pohlavie a vek. Muži nad 65 rokov majú väčšiu predikciu na ochorenia KVS (Pella kol., 2007).

Sekundárna prevencia sa týka predovšetkým pacientov s manifestovaným klinickým aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením. Snahou je znížiť riziko opakovanej KVS príhody (Piťha a kol., 2018).

Myopatia je charakterizovaná ako nevysvetliteľná slabosť a bolesť svalov sprevádzaná zvýšením kreatínkinázy viac ako desaťnásobok nad povolené hodnoty. Bolesť sa vyskytuje obojstranne a najčastejšie sa jedná o bolesť ramien, bokov, hornej časti hrudníka, alebo dolnej časti chrbta. Myotoxicita môže dospieť až k procesu nekrózy.

Atorvastatín a simvastatín vďaka svojej lipofilnej povahe majú vyššie riziko myopatie ako hydrofilné statíny (rosuvastatín) (Suchý a Hromádka, 2011).

Biotransformácia statínov prebieha dvoma izoformami enzymatického systému CYP450 (CYP3A4 a CYP2C9), pričom prvým z metabolických enzýmov je metabolizované veľké množstvo bežne užívaných liečiv. Pomocou CYP3A4 a P-glykoproteínu sú metabolizované lipofiné statíny (simvastatín, atorvastatín). Hydrofilnejší rosuvastatín je vylučovaný v nezmenenej forme a nepodlieha metabolizmu cez CYP450. Najčastejšie liekové interakcie sú interakcie s markolidovými antibiotikami, imunosupresívami (cyklosporínom), azolovými antimykotikami, fibrátmi, amiodaronom, diltiazemom a verapamilom, omeprazolom, metronidazolom a z potravinových interakcií je to najčastejšie grapefruitová šťava (Topinková a kol., 2008). Verapamil, diltiazem a amiodaron patria medzi stredne silné inhibítory CYP3A4 a P-glykoproteínu, čo môže spôsobiť nárast koncentrácie statínov až

trojnásobne. Makrolidy (klarytromycín, erytromycín) alebo azolové antimykotiká zvyšujú expozíciu statínov viac ako desaťnásobne (Topinková, 2005).

MATERIÁL A METÓDY

V rámci štúdie sme zbierali dáta pre účely spracovania užívania statínov v lekárenskej a ambulantnej starostlivosti. Naším cieľom bolo sledovať problematiku oblasti liekovej preskripcie u pacientov užívajúcich hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA reductázy. Zber dát sa uskutočnil vo verejnej lekární, v blízkosti nemocnice a nákupného centra, od januára do decembra 2023. V ambulantnej starostlivosti zber prebiehal od apríla do júna 2023. Zber dát sme uskutočnili u pacientov vo veku od 40 rokov do 90, ktorí boli zaradení do vekových kategórií. Išlo o pacientov bez ťažkého diagnostikovaného kognitívneho deficitu, bez významných porúch sluchu a rečovej vady, ktoré by mohli ovplyvniť výpovede pacientov. Pacienti boli vyberaní náhodne a všetci, ktorí splnili podmienky štúdie a ktorí s ňou súhlasili, boli do štatistiky zahrnutí.

Pacienti boli informovaní, že budú zaradení do sledovania na účely spracovania tejto práce a podpísali to informovaným súhlasom. Zber dát prebiehal dotazníkovou formou a osobnými rozhovormi s pacientmi, z poznámok sa následne spracovali odpovede. Zber bol prevádzaný v súlade so všetkými pravidlami o ochrane osobných údajov (GDPR). Rozhovory boli zaznamenávané anonymne, len pod poradovým číslom pacienta. Ku komplexnému vyšetreniu pacientov sa používal dotazník obsahujúci niekoľko sekcií, ktoré sa zaoberali sociodemografickými charakteristikami, životným štýlom, popisom zdravotného stavu samotným pacientom. Sociodemografická charakteristika obsahovala identifikačné údaje pacienta ako vek, pohlavie, rodinný stav a vzdelanie. Sekcia životný štýl obsahovala otázky ako či sú pacienti fajčiar, alebo užívajú alkohol. Ďalšia sekcia sa venovala nutričnému stavu a obsahovala údaje o váhe, výške a stravovaní. Zaznamenával sa počet liekov, ktoré pacient užíval a následne sa rozdelili do kategórie podľa

diagnózy. Pýtali sme sa pacientov, či počas užívania pocítili nežiaduce účinky statínov a následný postup pri kladnej odpovedi.

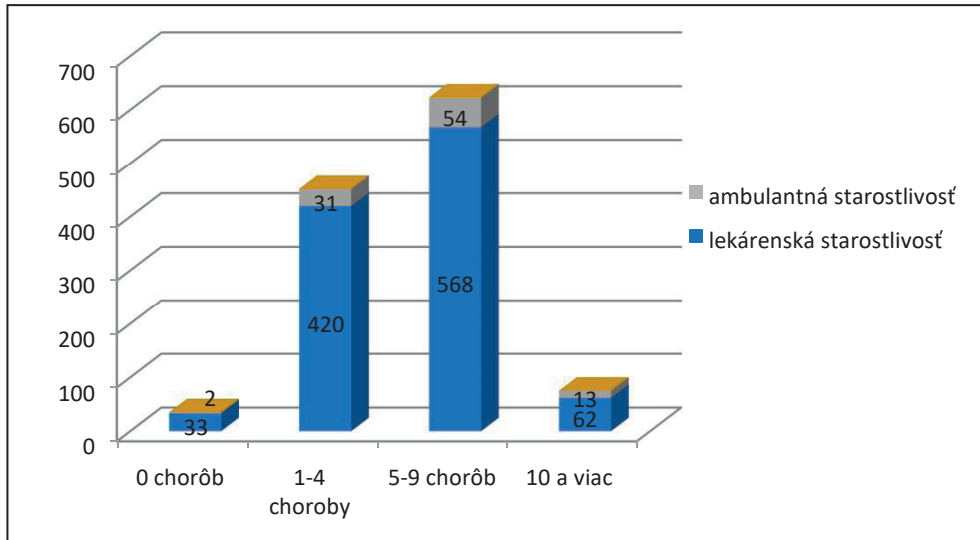
Štúdia bola zameraná na posúdenie racionality preskripcie statínov u pacientov. Deskriptívna analýza dát bola smerovaná na početnosť jednotlivých statínov, ich kombinácie s inými hypolipidemikami a fixné kombinácie statínov s inými liečivami, na užívanú dávku, dĺžku užívania, či sa jednalo o začiatočnú terapiu, kedy pacient užíval lieky maximálne jeden mesiac, tri mesiace alebo dlhodobo.

K limitom tejto štúdie patrí, že väčšina dát bola uskutočnená dotazníkovou metódou, to znamená, že výpovede pacientov pri tejto metodike nemusia byť celkom presné a kompletne. V ambulantnej zdravotnej starostlivosti sa dáta porovnávali so zdravotnou dokumentáciou. Kontrola bola vykonávaná zdravotníckymi pracovníkmi. V lekárenskej starostlivosti boli údaje porovnávané z dát v lekárenskom softwéri, kde je dostupná lieková história pacienta.

V tabuľke 1 sú zhrnuté sociodemografické charakteristiky jednotlivých súborov, v tabuľke 3 je popísaná prevalencia užívania statínov v sledovanom súbore, monokomponentných, v kombináciách s inými hypolipidemikami alebo fixné kombinácie s účinnými látkami z iných skupín liečiv. V tabuľkách 3 a 4 sme hodnotili dĺžku užívania a ich časovanie v priebehu dňa s ohľadom na ich biologický polčas, sledovaná bola aj dávka užívania v priebehu dňa.

Racionálna preskripcia bola zahrnutá v tabuľke 2, kde pacienti boli rozdelení podľa SCORE na pacientov s nízkym KVS rizikom, stredným KVS rizikom, vysokým KVS rizikom a veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení podľa pravidiel ich zaradenia. Ďalšia tabuľka (vid' tab. 6) dokumentuje výsledky analýzy rizikových liekových kombinácií zameraných hlavne na liekové interakcie a nežiaduce účinky. Analýza bola prevádzaná podľa START kritérií a doporučených postupov European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society (ESC/EAC, 2019). Niektoré nežiaduce účinky a rizikové situácie nemohli byť analyzované pre nedostatok dát.

Graf 1: Početnosť ochorení



VÝSLEDKY

Lekársky súbor obsahoval 1083 pacientov z lekárne v meste Prešov. Ambulantná starostlivosť zahŕňala 100 pacientov v Nemocnici v Košiciach. Celkový súbor analyzovaných pacientov bol 1183.

Z tabuľky 1 je zrejmé, že najviac zastúpenou vekovou skupinou v celkovom súbore boli pacienti vo vekovej kategórii 60 – 69 rokov, a to v zastúpení 36,86 %; druhá najčastejšie sa vyskytujúca veková skupina bola vo veku 70 – 95 rokov, a to v zastúpení 35,59 %. Rovnaké vekové zastúpenie sa vyskytovalo aj v lekárenskej starostlivosti. V ambulatnej starostlivosti najpočetnejšia veková kategória bola vo veku 70 – 95 rokov, a to 40 pacientov. Priemerný vek pacientov bol 65 rokov v lekárenskej starostlivosti a 82,5 rokov v ambulatnej starostlivosti. Vyššie percentuálne zastúpenie mali ženy; 60,36 %; z pohľadu rodinného stavu najvyššie zastúpenie mali vydané ženy a ženatí muži. Vyšetrení pacienti mali najčastejšie stredoškolské vzdelanie.

V tabuľke 1 je vidieť, že v sledovanom súbore užívali 5 – 9 liekov v oboch prípadoch najväčšie skupiny pacientov. V celkovom súbore užívalo 5 – 9 liekov až 43 % pacientov. Druhé najväčšie zastúpenie mala skupina užívajúca 1 – 4 lieky, a to 32 %, nasledovala skupina užívajúca 10 a viac liekov, v percentuálnom

zastúpení 22 % a najmenej pacientov bolo takých, ktorí neužívali žiadne lieky, a to 2,45 %.

Čo sa týka počtu ochorení, najčastejší výskyt bol pozorovaný u pacientov s 5 – 9 ochoreniami. V lekárenskej aj v ambulatnej starostlivosti sa pohyboval okolo 53 %. Druhá najzastúpenejšia skupina bola skupina pacientov s 1 – 4 ochoreniami, a to 38 % v celkovom súbore. V lekárenskej starostlivosti bolo percentuálne zastúpenie 38 % a v ambulatnej 31 %. Ďalším v poradí bola skupina pacientov s 10 a viac ochoreniami. V lekárenskej starostlivosti súbor predstavoval 5,72 %; čo zodpovedá 62 pacientom. V ambulatnej starostlivosti toto číslo bolo vyššie (13 %). Najmenej ochorení malo 35 pacientov v celkovom sledovanom súbore, z toho 33 pacientov bolo sledovaných v lekárenskej starostlivosti a 2 v ambulatnej.

Čo sa týka počtu ochorení, najčastejší výskyt bol pozorovaný u 5 – 9 ochorení vo všetkých sledovaných súboroch. V celkovom súbore trpelo týmito ochoreniami 52,58 % vyšetrovanej populácie. V lekárenskej starostlivosti súbor predstavoval 52,5 % a v ambulatnej 54 %. Druhé najväčšie zastúpenie mala skupina pacientov s 1 – 4 chorobami. V lekárenskej starostlivosti sa vyskytovali pacienti v zastúpení 38,8 % a v ambulatnej 31 %. Podrobný rozpis chorobnosti je zaznamenaný v grafe 1.

K najviac zastúpeným kardiovaskulárnym ochore-

Tab. 1: Sociodemografické charakteristiky pacientov

	lekárska starostlivosť		ambulantná starostlivosť		celkový súbor	
	počet pacientov	%	počet pacientov	%	počet pacientov	%
vek	1083		100		1183	
40 – 49	75	7	14	14	89	7,52
50 – 59	222	20	15	15	237	20,03
60 – 69	405	37	31	31	436	36,86
70 – 95	381	35	40	40	421	35,59
pohlavie						
ženy	658	61	56	56	714	60,36
muži	425	39	44	44	469	39,64
rodinný stav						
vydatá/ženatý	628	58	48	48	676	57,14
slobodná/slobodný	105	10	3	3	108	9,13
rozvedená/rozvedený	236	22	7	7	243	20,54
vdovec/vdova	114	11	42	42	156	13,19
vzdelanie						
základné	146	13	5	5	151	12,76
stredoškolské	577	53	70	70	647	54,69
vysokoškolské	360	33	25	25	385	32,54
polyfarmakoterapia						
0 liekov	20	2	9	9	29	2,45
1 – 4 lieky	349	32	33	33	382	32,29
5 – 9 liekov	461	43	50	50	511	43,20
10 a viac liekov	253	23	8	8	261	22,06

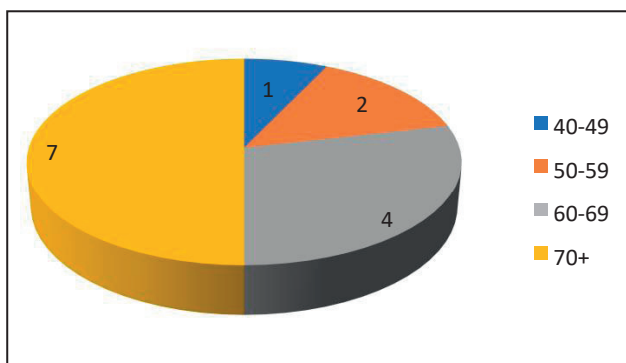
Tab. 2: Klinické charakteristiky seniorov

KVS ochorenia	celkový súbor	lekárska starostlivosť	ambulantná starostlivosť
stredne vysoké riziko			
vek 65+ a min 1RF	90,90 %	75,10 %	99,20 %
vysoké riziko			
DM bez orgánového poškodenia	6,80 %	2,70 %	10,10 %
dyslipidémie	14,50 %	16,70 %	12,10 %
veľmi vysoké riziko			
DM s orgánovým poškodením	9,75 %	3,30 %	7,60 %
ischemická cievna mozgová príhoda	10 %	2 %	10,50 %

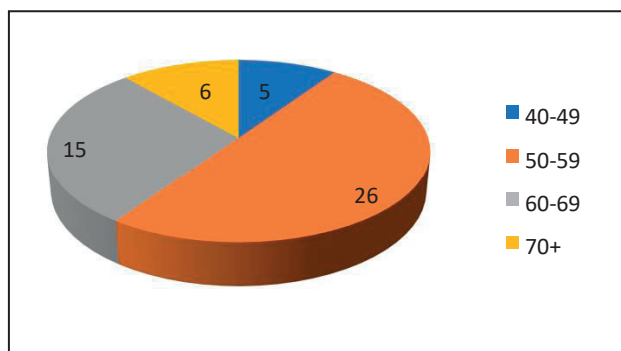
niam patrila ischemická choroba srdca, a to až u 30 % pacientov v celkovom súbore, nasledovali dyslipidémie u 14,5 %. Podľa očakávaní väčšina sledovaných

pacientov spadala do skupiny so stredne vysokým KVS rizikom, a to až 90,9 %. V lekárskej starostlivosti sa najčastejšie vyskytovali dyslipidémie. V am-

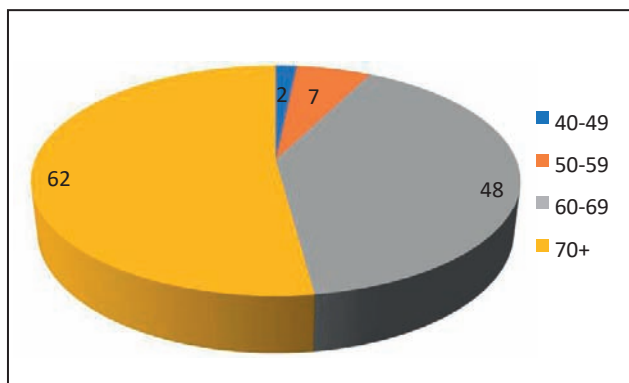
Graf 2: Pacienti užívajúci úvodnú dávku atorvastatínu 10 mg rozdelení do vekových kategórií



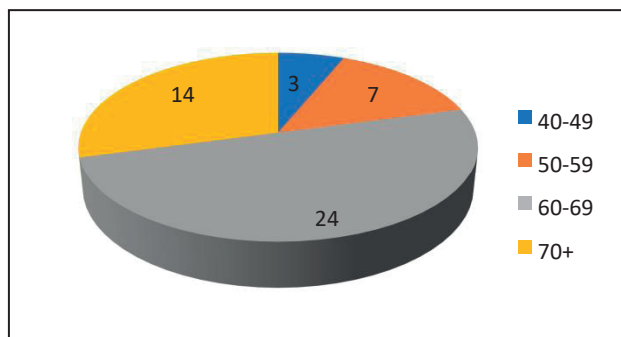
Graf 5: Pacienti užívajúci 30 mg atorvastatín rozdelení podľa vekových kategórií



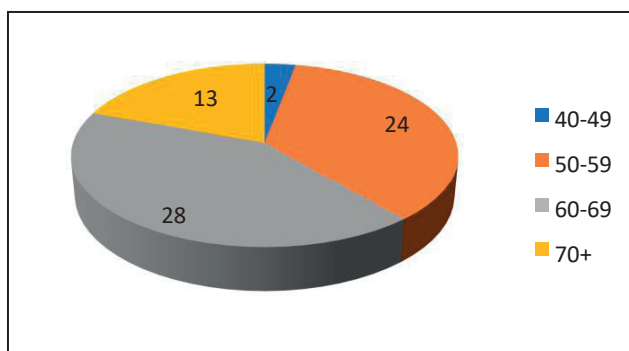
Graf 3: Pacienti užívajúci pokračujúcu dávku atorvastatínu 10 mg rozdelení do vekových kategórií



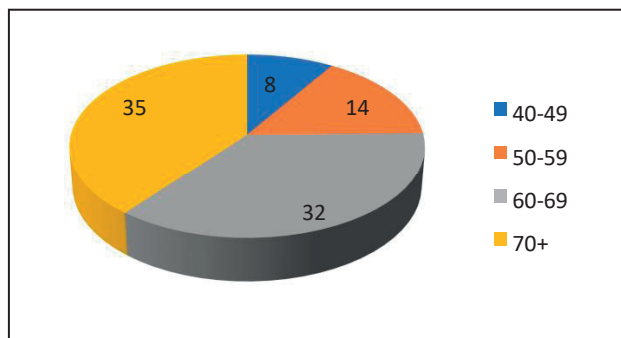
Graf 6: Pacienti užívajúci 60 mg atorvastatín rozdelení podľa vekových kategórií



Graf 4: Pacienti užívajúci úvodnú dávku atorvastatínu 20 mg rozdelení do vekových kategórií



Graf 7: Pacienti užívajúci pokračujúcu dávku atorvastatínu 20 mg rozdelení do vekových kategórií



bulantnej sfére sa to zhodovalo s celkovým súborom a išlo o ischemickú chorobu srdca, a to u 36 % seniorov.

Indikované dávky statínov v lekárenskej starostlivosti

Na obrázku 2 je znázornené rozloženie pacientov

užívajúcich monokomponentný atorvastatín v sile 10 mg na deň. Išlo o pacientov užívajúcich začiatočnú terapeutickú dávku atorvastatínu. Dĺžka užívania nepresiahla 30 kalendárnych dní. Ako môžeme vidieť, najvyššie zastúpenie mali pacienti nad 70 rokov, a to 50 %, druhou najpočetnejšou skupinou boli pacienti vo veku od 60 – 69 rokov (29 %), pacienti vo veku 50 – 59 rokov (14 %) a najnižšie zastúpenie mali od

40 – 49, a to 7 %.

Graf 3 popisuje pacientov užívajúcich dávku 20 mg atorvastatínu na deň v monokomponentnom prípravku. Dĺžka užívania presiahla 90 dní. V tomto prípade hovoríme o chronickým pacientoch. Z celkového počtu 119 pacientov bolo 52 % pacientov nad 70 rokov. Druhá najväčšia skupina pacientov užívajúcich túto dávku bola 40 %. Pacienti vo veku 40 – 59 boli zastúpení len v necelých 8 %.

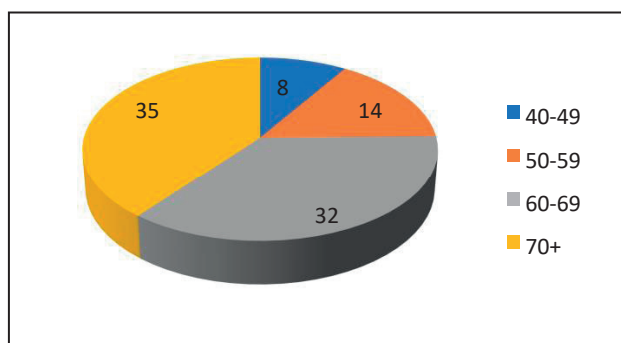
Nasledujúce grafy popisujú jednotlivé zastúpenia pacientov užívajúcich úvodnú dávku atorvastatínu. Najväčšia skupina pacientov bola vo veku 60 – 69 rokov a užívala 20 mg atorvastatínu na deň. Druhou najpočetnejšou skupinou boli pacienti užívajúci 60 mg atorvastatínu na deň (taktiež s najväčším zastúpením pacientov vo veku 60 – 69 rokov). Menej početné zastúpenie mali dávky 30, 40 mg a 80 mg.

Nasledujúce grafy zobrazujú prevalenciu užívania atorvastatínov v jednotlivých dávkach u pacientov užívajúcich statín dlhšie ako 90 dní. Najpočetnejšie zastúpenie mali pacienti užívajúci dávku 20 mg, a to 41 %. Veková skupina pacientov bola vo veku 70 rokov a viac. Druhá skupina pacientov užívajúcich statíny užívalo dávku 40 mg. Pacienti vo veku 70 a viac rokov boli zastúpení v 39 %. Ďalšia skupina bola zastúpená v 36 % pacientov vo veku 60 – 69 rokov. Atorvastatín v dávke 80 mg na deň bol indikovaný pacientom vo veku 60 – 69 rokov v 45,5 %. Druhá najpočetnejšia skupina bola vo vekovom zastúpení 70 a viac rokov, a to 22,7 %.

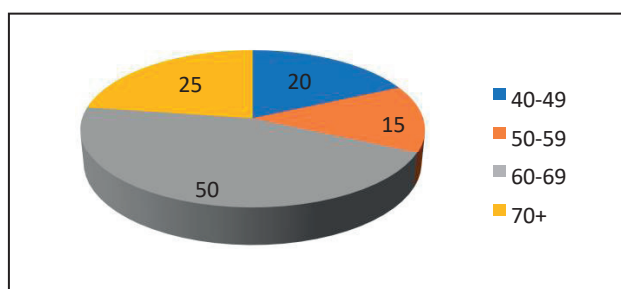
Prevalencia užívania statínov

Z celkového počtu pacientov (1183) monokomponentné prípravky s obsahom statínu užívalo 1052 pacientov. V 80 prípadoch bola terapia nastavená na kombináciu. Až 51 pacientov užívalo kombináciu statínu s inou liekovou skupinou. Najčastejšie užívaný statín bol atorvastatín, a to v 82,6 %. Druhým najčastejšie predpisovaným liečivom bol rosuvastatín v 9 % a najmenej zastúpený bol simvastatín v 8,37 %. V súčasnej dobe sa kladie vyšší dôraz na užívanie fixných kombinácií liečiv, ktoré zaisťujú lepšiu adherenciu pacienta k liečbe a možnosť indikovať nižší

Graf 8: Pacienti užívajúci pokračujúcu dávku atorvastatínu 40 mg rozdelení do vekových kategórií



Graf 9: Pacienti užívajúci pokračujúcu dávku atorvastatínu 80 mg rozdelení do vekových kategórií

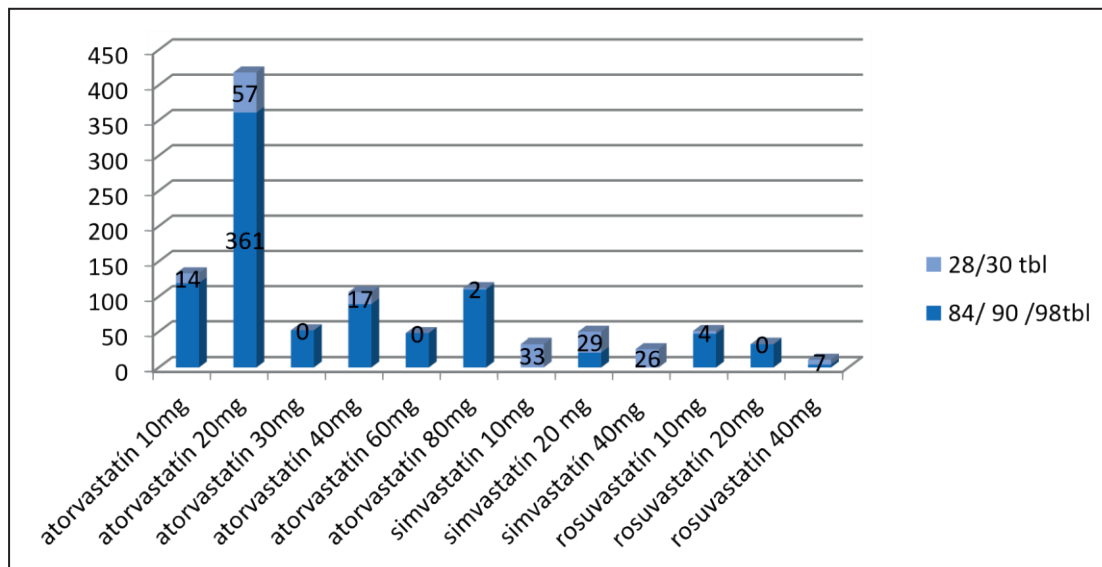


počet tabliet. K najčastejším kombináciám v sledovanom súbore patrila kombinácia atorvastatínu a ezetimibu. Túto kombináciu užívalo len 6,76 % pacientov. Z fixných kombinácií z iných liekových skupín než hypolipidemík bola najčastejšia predpisovaná skupina kombinácie atorvastatínu s amlodipínom u 0,2 % pacientov. Aj keď je liečba fixnými kombináciami modernejším prístupom, u dlhodobo kompenzovaných pacientov sa nedostáva až tak do popredia (viď graf 10).

Indikované dávky statínov v sledovanom súbore

V tabuľke 3 sú zobrazené denné dávky statínov užívaných našimi respondentmi. Dávky jednotlivých statínov sa pohybovali v rozmedzí u simvastatínu 10 – 40 mg/deň, u atorvastatínu 10 – 80 mg/deň a u rosuvastatínu 10 – 40 mg/deň. Nízkodávkové režimy simvastatínu 10 mg na deň boli popísané len u 2,79 % pacientov. Väčšina respondentov bola podrobená stredne intenzívnej liečbe. Pokiaľ to nie je kontraindikované, mali by seniori s ASKVO podľa „guidelino-

Graf 10: Prevalencia užívania inhibitorov HMG-CoA reductázy v monokomponentných prípravkoch



Tab. 3: Denné dávkovacie režimy užívania statínov – racionálne a neracionálne prístupy

liečivo	celkový súbor	ráno	obed	večer
atorvastatín	869	61	0	808
simvastatín	88	3	0	86
rosuvastatín	95	0	0	95

Tab. 4: Početnosť pacientov užívajúcich jednotlivé statíny

liečivo	84/90/98 tbl	28/30 tbl
atorvastatín 10 mg	119	14
atorvastatín 20 mg	361	57
atorvastatín 30 mg	52	0
atorvastatín 40 mg	89	17
atorvastatín 60 mg	48	0
atorvastatín 80 mg	110	2
simvastatín 10 mg	0	33
simvastatín 20 mg	21	29
simvastatín 40 mg	0	26
rosuvastatín 10 mg	47	4
rosuvastatín 20 mg	33	0
rosuvastatín 40 mg	4	7

vých“ doporučení kardiologickej spoločnosti užívať vysoko intenzívnu terapiu, ktorá predstavuje podávanie atorvastatínu 40 – 80 mg/deň alebo rosuvastatínu

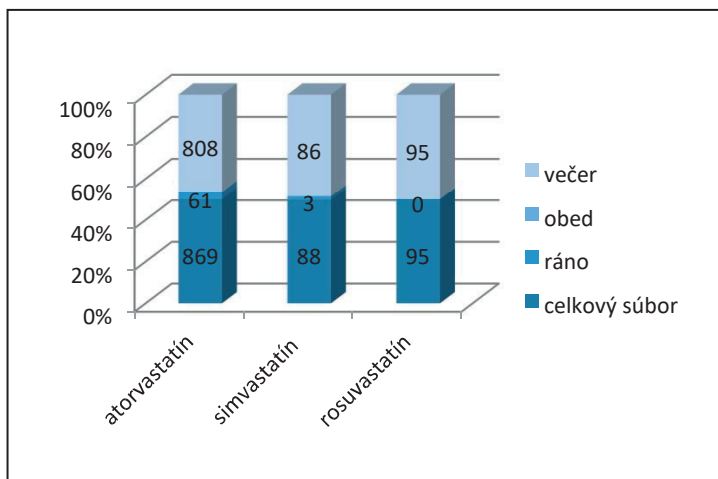
20 – 40 mg/deň. V tabuľke 4 môžeme vidieť, že z celkového súboru najčastejším užívajúcim atorvastatínom bol v sile 20 mg. Druhým najčastejšie indikovaným statínom bol rosuvastatín v dávke 10 mg/deň.

Liečba statínmi bola najčastejšie indikovaná večer. Až 93 % užívalo statíny vo večerných hodinách. Ako druhé najčastejšie užívanie bolo podávanie statínov ráno, a to v 5 % prípadov. Rozborom časovania statínov počas dňa boli odhalené niektoré chyby u krátkodobo pôsobiacich statínov. Tieto statíny musia byť pre dosiahnutie účinnosti podávané večer. U simvastatínu boli zdokumentovaní 3 pacienti, ktorí užívali toto liečivo v ranných hodinách. U jedného pacienta sa objavilo dokonca dávkovanie dvakrát denne 1-0-1, ktoré mohlo výrazne znížiť adhérenciu pacienta. Z tabuľky 3 je zrejmé, že v 3 prípadoch nebola denná doba podávania simvastatínu vhodná. Atorvastatín bol u 808 pacientov podávaný večer v podobe 1 tablety. Vzhľadom k biologickému polčasu na dobe jeho podania až tak nezáleží a iné užívanie ako večer nemá vplyv na jeho účinnosť. U rosuvastatínu bolo užívanie večer zachované (viď graf 11).

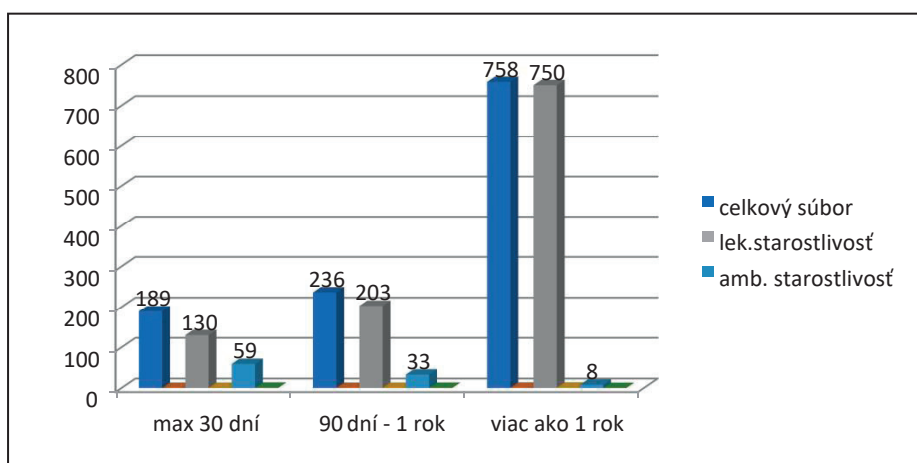
Dĺžka užívania statínov

V celkovom súbore bolo popísaných 16 % respondentov, ktorí užívali statíny maximálne 30 dní. Vyššie percento bolo popísané u pacientov, ktorí užívali

Graf 11: Denné dávkovacie režimy užívania statínov



Graf 12: Dĺžka užívania statínov v sledovanom súbore



statíny dlhšie ako 3 mesiace, ale kratšie ako 1 rok (20 %). Najvyššie zastúpenie mali pacienti užívajúci statíny dlhšie ako jeden rok (64 %). Veľké percento týchto dlhodobých užívateľov bolo v lekárenskej starostlivosti. Výsledky uvádza graf 12.

Indikácie preskripcie statínov

Najčastejšími diagnózami predpisovania statínov sú endokrinné, nutričné a metabolické poruchy, kde spadajú viaceré dyslipidémie. Druhá najpočetnejšia skupina sú choroby obehovej sústavy. V jednotlivých lekárskejších predpisoch sa objavovali diagnózy, ktoré sme popísali pomocou medzinárodnej klasifikácie chorôb (viď tab. 5). Najpočetnejšiu skupinu v pre-

skripcii atorvastatínov v dávke 20 mg na deň tvorili izolovaná hypercholesterolémia (I78.0), ktorá bola zastúpená v 51 % prípadov. V dávke 40 mg na deň dominovala zmiešaná hyperlipidémia (I78.2), v 35 %. Atorvastatín v dávke 80 mg na deň užívali pacienti najčastejšie s diagnózou hyperlipidémie, bližšie neurčenej (E78.5). Percentuálne zastúpenie predstavovalo 43 % z celkových predpísaných atorvastatínov v tejto sile.

Simvastatín v dávke 10 mg/deň užívali pacienti v 48 % na zmiešanú hyperlipidémiu (E78.2). Dávku 20 mg/deň bola až v 62 % prípadov zastúpená s diagnózou hyperlipidémie bližšie neurčenej (E78.5). Simvastatín 40 mg/deň predpísali lekári v 58 % na

Tab. 5: Medzinárodná klasifikácia chorôb

Kód diagnózy	Medzinárodná klasifikácia chorôb
I11.00	hypertenzná choroba srdca s kogestívnym srdcovým zlyhávaním
I25.0	aterosklerotická srdcovocievna choroba
I61.3	vnútromozgové krvácanie do mozgového kmeňa
I63.0	mozgový infarkt zapríčinený trombózou
I63.9	mozgový infarkt
I67.2	mozgová ateroskleróza
I69.4	následky cievnej mozgovej príhody bližšie neurčené
E11.8	DM 2.typu, s bližšie neurčenými komplikáciami, kompenzovaný
E70.2	poruchy metabolizmu tyrozínu
E78.0	izolovaná hypercholesterolémia
E78.2	zmiešaná hyperlipidémia
E78.5	hyperlipidémia, bližšie neurčená
E78.6	nedostatok lipoproteínov
E78.9	porucha metabolizmu lipoproteínov

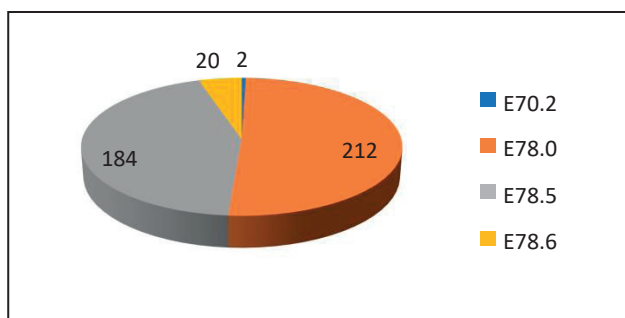
izolovanú hypercholesterolémiu (E78.0).

Rosuvastatín v dávke 10 mg/deň bol v 43 % predpísaný na zmiešanú hyperlipidémiu (E78.2). Rosuvastatín 20 – 40 mg/deň bol vo vyše 56 % indikovaný v

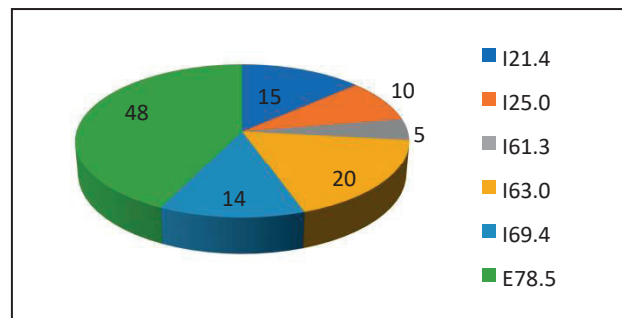
oboch skupinách pacientov na hyperlipidémiu, bližšie neurčenú (E78.5).

Nasledujúce grafy popisujú rozloženie pacientov s jednotlivými diagnózami (vid' graf 13 – 17).

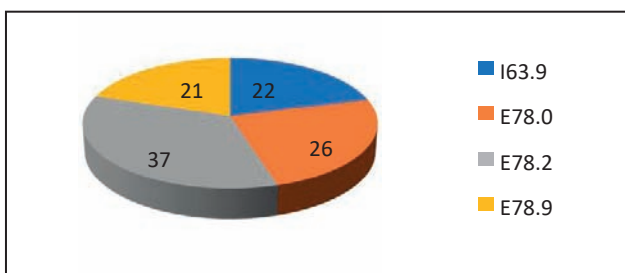
Graf 13: Rozloženie pacientov užívajúcich atorvastatín 20 mg



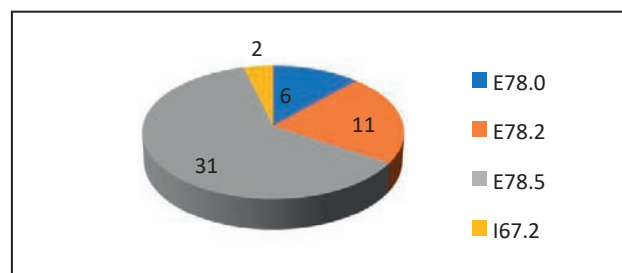
Graf 15: Rozloženie pacientov užívajúcich atorvastatín 80 mg



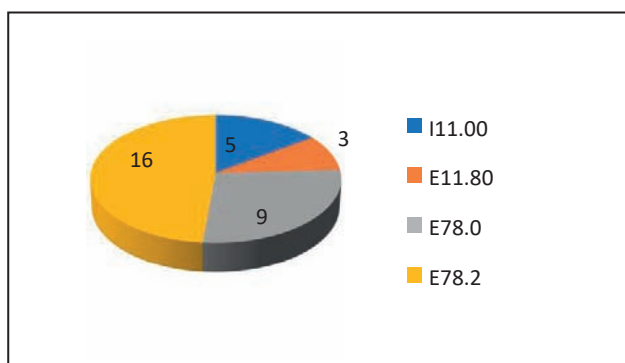
Graf 14: Rozloženie pacientov užívajúcich atorvastatín 40 mg



Graf 16: Rozloženie pacientov užívajúcich simvastatín 20 mg



Graf 17: Rozloženie pacientov užívajúcich simvastatín 10 mg



Tab. 6: Liekové interakcie statínov v sledovanom súbore

liečivo	Počet pacientov v celkovom súbore	%
klaritromycín	14	1,30
flukonazol	0	0
verapamil	1	0,09
amiodaron	26	2,40
warfarín	48	4,50
diltiazem	0	0
cyklosporín	0	0

Užívanie statínov a výskyt v rizikových skupinách

Pri analýzach sme sa venovali aj rizikovým faktorom a ďalším rizikovým podmienkam, ktoré je treba zohľadňovať pri užívaní statínov. Pre chýbajúce údaje, hlavne laboratórne výsledky v lekárenskom súbore nemohli byť tohto hodnotenia zahrnuté laboratórne potvrdené hepatopatie a zvýšené hladiny kreatínkinázy. Poruchy spánku neovplyvnili predpisovanie statínov. Na tieto ťažkosti sa sťažovalo 14 % respondentov, spravidla však boli spojené s inými príčinami než s užívaným statínom. Pri tomto nežiaducom účinku nie je nutné statín vysadiť, ale prečiasovať užívanie na inú dobu ako večer. Vhodné sú dlhodobopôsobiacie statíny.

Čo sa týka liekových interakcií, najčastejšia bola interakcia s warfarínom, ktorý bol preskribovaný u 4,5 % pacientov. Nejedná sa však o klinicky veľmi závažnú liekovú interakciu, ktorá je nutná na ukončenie liečby. Stačí sledovanie INR a hladín kreatínkinázy. Závažnejšie interakcie boli s amiodaronom u 2,4 % užívateľov. Ide o inhibítor CYP3A4 a CYP2C9. Najzávažnejšia je kombinácia so simvastatínom. Maximálna doporučená dávka je 20 mg/deň. Táto interakcia bola pozorovaná u jedného pacienta. Klaritromycín, makrolidové antibiotikum, užívalo 1,3 % osôb s predpísaným statínom. Ide o inhibítor CYP3A4. Jeho interakcia je najzávažnejšia opäť so simvastatínom. Pokiaľ by pacient užíval simvastatín, je možné po dobu užívania klaritromycínu statín vysadiť alebo nahradiť iným, napr. atorvastatínom (do

20 mg/deň) alebo rosuvastatínom. Žiaden z pacientov však klaritromycín a simvastatín neužívali.

Kalciové blokátory verapamil a diltiazem sú inhibítory Cyp3A4 a P-glykoproteínu a môžu zvyšovať hladiny simvastáinu. Pokiaľ sa podávajú súčasne, nemalo by dávkovanie simvastáinu presiahnuť 20 mg/deň pri kombinácii s verapamilom a 40 mg/deň s diltiazemom – jeden z respondentov mal v anamnéze interakciu s verapamilom. Cyklosporín ako inhibítor P-glykoproteínu by sa nemal užívať s rosuvastatínom (max 5 mg/deň) a simvastatín (max. 10 mg/deň) kvôli riziku rhabdomyolýzy. Táto kombinácia sa nevyskytovala u žiadneho pacienta.

DISKUSIA

Predložená štúdia bola venovaná racionálnej preskripcii statínov v populácii pacientov vyšetrených v SR. Cieľom práce bolo popísať ako často, v akých dávkach a v akých hypolipidemických kombináciách sú v súčasnej dobe predpisované statíny. Statíny majú nezvratné evidencie, ktoré potvrdzujú viaceré publikované štúdie o vysokom prínose u seniorov. Ich podávanie predstavuje aj vyššie riziko oproti liečbe pacientov stredného veku (Tůmová a Vrablík, 2017). Cieľom práce bolo popísať, ako často sú statíny predpisované u seniorov podľa miery kardiovaskulárneho rizika, definované podľa tabuľky SCORE, a ako často sú preskripcii statínov vystavované skupiny pacientov s rizikovými faktormi.

Dáta boli analyzované v súbore 1183 pacientov, pričom išlo o pacientov, od ktorých sme informácie získali pomocou dotazníkov, zdravotnej dokumentácie a lekárenskej databázy. Z celkového súboru boli pacienti zaradení do dvoch skupín, a to ambulantnej a lekárenskej sféry. V lekárenskej starostlivosti súbor obsahoval 1083 pacientov. V ambulantnej starostlivosti súbor predstavoval 100 pacientov. Ambulantná starostlivosť bola doplnená zdravotnou dokumentáciou v spolupráci s ošetrojúcimi lekármi. Lekárska sféra bola doplnená o databázu a liekové záznamy z lekárenského programu. Najviac zastúpení respondenti boli vo veku 60 – 69 rokov, a to 36,86 %. Šesťdesiat percent vyšetrených pacientov tvorili ženy. Podobné charakteristiky (vyšší seniorský vek a prevaha žien) boli popísané vo väčšine geriatrických štúdií sledujúcich prevalenciu, racionalitu užívania alebo prínos predpisovania statínov (Vlček a kol., 2014; Tůmová a Vrablík, 2017).

Hodnotenie KVS rizika využíva najčastejšie systém SCORE. Systém SCORE je upravený pre podmienky Slovenskej republiky na základe získaných údajov o mortalite zo Štatistického úradu SR. Slovenská republika sa radí ku krajinám patriacim do vysoko rizikovej skupiny s ohľadom na KVS riziko. KVS ochorenia sú v súčasnej dobe u nás jednou z najčastejších príčin zvýšenej morbidita a mortality. Dôležitú úlohu v KVS ochoreniach zohráva mimo iných aj vysoká hladina LDL-cholesterolu. Práve pilierom liečby znižujúcej LDL-cholesterol sú statíny (Vrablák, 2013).

Najčastejšie užívaný statín bol dlhodobopôsobiaci atorvastatín (73 %), potom rosuvastatín (8 %) a v menšej miere simvastatín (7 %). Rovnako v štúdiu STEP bol najpredpisovanejším liečivom atorvastatín. Najčastejšou užívanou dávkou u respondentov bola dávka 20 mg u atorvastatínu. V štúdiu STEP bola tiež indikovaná rovnaká dávka, a to 20 mg. Prekvapivé je, že najužívanejšou dávkou simvastatínu bola dávka 20 mg.

Hypolipidemická účinnosť rosuvastatínu oproti atorvastatínu a simvastatínu je udávaná v pomere 1 : 2 : 4, t. j. 10 mg rosuvastatínu = 20 mg atorvastatínu = 40 mg simvastatínu (Topinková, 2005). Krátkodobo

pôsobiaci statíny – simvastatín bol u 3 pacientov podávaný nevhodne. Podávaný bol ráno, hoci sa jedná o krátkodobo pôsobiaci statín, ktorý má byť užívaný večer. Väčšina pacientov užívala statíny dlhodobo. Až 64 % respondentov užívalo liečbu dlhšie ako 1 rok. V štúdiu STEP bola liečba prevažne dlhodobá, a to v priemere okolo 3 rokov (Topinková, 2005).

V štúdiu, ktorú uskutočnil Ramos a kol. sa hodnotilo užívanie statínov u seniorov nad 70 rokov v rámci primárnej prevencie na výskyt ASKVO s/bez DM (Vlček a kol., 2014). U osôb s DM 2. typu nedošlo k výraznému zníženiu KVS mortality. Existujú viaceré štúdie hovoriace o prospešnosti statínov v primárnej aj sekundárnej prevencii. S istotou môžeme povedať, že v sekundárnej prevencii sa jedná o prospešnú až nutnú preskripciu (Vlček a kol., 2014).

Medzi najčastejšie indikácie patrila izolovaná hypercholesterolemia (51 %) a ischemická choroba srdca (30 %). Pokiaľ sa pozrieme na rizikové skupiny, tak osoby staršie ako 65 rokov patriace do stredne vysokého KVS rizika trpeli aspoň jedným z rizikových faktorov ako sú obezita, fajčenie, nadmerná konzumácia alkoholu alebo hypertenzia. Táto skupina v primárnej prevencii bola liečená stredne intenzívnou dávkou atorvastatínu 20 mg. Podobne ako táto práca, aj iné štúdie poukázali na užívanie príliš nízkych dávok statínov u seniorov s vysokým a veľmi vysokým KVS rizikom (Widimsky, 2004; Vrablák, 2013). Stredne vysoké SCORE sa potvrdilo u 90,9 %. Na základe veľkých randomizovaných štúdií môžeme s určitosťou tvrdiť, že najväčší zisk z terapie získali pacienti s veľmi vysokým a vysokým KVS rizikom.

Rizikové môžu byť aj liekové interakcie s inhibítormi CYP3A4, ktoré môžu významne zvýšiť hladinu simvastatínu a atorvastatínu. Najčastejšou kombináciou bola kombinácia s warfarínom (4,5 %); s amiodaronom (2,4 %) a klaritromycínom (1,3 %). Pri vhodnom dávkovaní a častejších kontrolách sú tieto kombinácie bezpečné (Zdravé stárnutie, 2007). Patel a kol. v roku 2013 zistili, že pri súčasnom užívaní simvastatínu a klaritromycínu sa riziko rhabdomyolýzy zdvojnásobilo. V tejto práci klaritromycín a simvastatín neboli podávané. Najčastejšie boli používa-

né monokomponentné prípravky a bol predpisovaný atorvastatín (20 mg/deň) a ďalší rosuvastatín (20 mg/deň). Statíny boli indikované viac než rok. Menej časté bolo užívanie fixných kombinácií. Kombináciu atorvastatín a ezetimib užívalo len 6,7 % pacientov.

ZÁVER

Kardiovaskulárne ochorenia sú najčastejšou príčinou predčasného úmrtia a veľmi častou príčinou morbiditu a polymorbiditu v starobe. Je namieste sa významne venovať prevencii práve týchto ochorení, z veľkej miery podmienených aterosklerózou. Zásadné sú zmeny v správaní pacientov, ktoré zahŕňajú ukončenie fajčenia, zmena stravovania ako zníženie príjmu soli, zníženie hmotnosti a konzumácie alkoholu a zvýšenie príjmu vlákniny, ovocia a zeleniny. Skupina štúdií preukázala, že veľmi významný vplyv na zníženie KVS mortality a morbiditu má liečba statínmi aj vo vyššom veku. V sekundárnej prevencii je dôležitá liečba u všetkých chorých, v primárnej hlavne u pacientov s vyšším KVS rizikom. Na indikáciu statínov v starobe stačí vek nad 65 rokov s jedným významným rizikovým faktorom, arteriálnou hypertenziou, obezitou, fajčením, alebo dyslipidémiou.

Praktickí lekári majú často pochybnosti nasadzovať statíny alebo zvyšovať dávky u seniorov, a to z dôvodu obáv z výskytu nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť častejšie v starobe. Publikované štúdie preukázali, že výskyt týchto rizík pri dobre vedenej a monitorovanej liečbe je veľmi nízky aj vo vyššom veku. V tejto práci bolo preukázané, že pacienti v sekundárnej prevencii KVS ochorení sú pravdepodobne liečení nedostatočnými dávkami, alebo nie sú liečení vôbec, prípadne sú liečení nevhodným druhom statínu, alebo nevhodnou dávkovacou schémou. V primárnej prevencii u rizikových seniorov bola zaznamenaná nižšia preskripcia. Z tohto dôvodu je potrebné sledovať racionalitu užívania statínov v rôznych prostrediach u rôznych skupín chorých s rozdielnou mierou KVS rizika.

ZOZNAM LITERATÚRY

Amber, Z.: Statiny a myopatie [Statins and myopathy]. *Neurologie pro praxi*, 2013, 302 – 304. <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2013/06/07.pdf>. [cit. 20-2-2024].

Brndiar, M., Chadimová, L., Jebavý, L., Horáček, J. M., Prixová, M.: Riziko terapie statiny [Risk of the Statin Therapy]. *Vojenské zdravotnícké listy*, 2007, 117 – 122. <https://www.mmsl.cz/pdfs/mms/2007/04/01.pdf>. [cit. 2-4-2024].

Cifková, R., Vavreková, H., Filipovský, J., Aschermann, M.: Summary of the European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*, 2014, e169 – e189. Doi:10.1016/j.crvasa.2014.02.009.

Fialová, D., Topinková, E.: Špecifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohľadu farmakokinetických a farmakodynamických zmien (in Slovak). *Remedia*, 2002, 12, 434 – 440.

Fialová, D., Onder, G.: Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 67 (6), 641 – 645. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2009.03419.x>. Accessed January 2, 2024.

Horodinschi, R.-N., Stenescu, A. M. A., Bratu, O. G., Pantea Stoian, A., Radavoi, D. G., Diaconu, C. C.: Treatment with statins in elderly patients. *Medicina*, 2019, 55 (11), 721. Doi:10.3390/medicina5511072.

Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Wiklund, O.; ESC Scientific Document Group.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, 2020, 111 – 188. Doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

Mates, M., Kala, P., Paleček, T., Sovová, E., Skalická, H.: Doporučené postupy ESC pro diagnózu a léčbu chronických koronárních syndromů, 2019. Souhrn dokumentu vypracovaný českou kardiologickou společností (in Czech). *Cor et Vasa*, 2020, 199 – 233. Doi:10.33678/cor.2020.028.

Pella, D., Vargová, V., Fedačko, J., Raši, R.: Statíny – mají dominantné miesto v kardiovaskulárnej prevencii? Lipidy znižujúce pleiotropné účinky statínov [Statins – do they have dominant position in cardiovascular prevention? Lipid lowering and pleiotropic effects of statins]. *Via practica*, 2007.

Piřha, J., Topinková, E., Bláha, V., Jurášková, B., Bureš, I., Holmerová, I., Vrablík, M.: Léčba statiny u osob vyššího věku [Statin therapy in elderly patients]. *Vnitřní lékařství*, 2018, 64 (11), 1021 – 1027. [cit 4-1.2024].

Suchý, D. a Hromádka, M.: Príspevek k problematice geriatrickej farmakoterapie [Contribution to questions of pharmacological treatment in the elderly]. *Solen*, 2011, 1 (4), 175–178. <https://www.solen.sk/casopisy/prakticke-lekarnictvo/prispevek-k-problematice-geriatrickej-farmakoterapie>. [cit 10.5.2023].

Topinková, E., Mádlová, P., Fialová, D., Klán, J.: Nová evidence-based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) [New evidence-based criteria for evaluating the appropriateness of drug regimen in seniors. Criteria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment)]. *Vnitřní lékařství*, 2008, 54, 1161 – 1169.

Topinková, E.: Racionální farmakoterapie ve stáří (in Czech). In Topinková, E.: *Geriatric pro praxi*. Praha: Galén, 2005, 13 – 19.

Tůmová, E., Vrablík, M.: Preskripcie statínů v ordinaci praktického lékaře (in Czech). *Acta medicae*, 2017, 1 – 4. <http://www.actamedicinae.cz/pdf/preskripcie-statinu.pdf>. [cit. 22-2-2024].

Vlček, J., Fialová, D. et al.: *Klinická farmacie* [Clinical Pharmacy]. Praha: Grada, 2014, 368 s. Vrablík, M.: Adherence a možnosti jejího ovlivnění [Adherence and how to influence it]. *Medicina pro praxi*, 2013, 369 – 371. <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/11/03.pdf>. [cit. 27-3-2024].

Widimsky, J.: Statiny v sekundární prevenci ICHS (in Slovak). *Remedia*, 2004, 166 – 167. <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/kardiologie/Statiny-v-sekundarni-prevenci-ICHS/8-18-c7.magarticle.aspx>. [cit. 10.4.2024].

Zdravé stáří: Výzva Evropě, zkrácená verze (in Czech). 1. vyd. Švédský ústav veřejného zdraví, 2007, 34 s.

Patel, A. M., Shariff, S., Bailey, D. G., Jurlink, D. N., Gandhi, S., Mamdani, M., Gomes, T., Fleet, J., Hwang, Y. J., Garg, A. X.: Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 2013, 158, 12, 869 – 876. Doi: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00004.



TERAPEUTICKÝ VÝZNAM INDIVIDUÁLNE PRIPRAVOVANÝCH LIEKOV

THERAPEUTIC IMPACT OF PHARMACY-COMPOUNDED MEDICINES

Maženská, Viera¹; Laca Megyesi, Štefánia²; Sukeľ, Ondrej³

¹Lekárne Valeriana, Tichá 51, 072 04 Trhovište

²Katedra lekárstva a sociálnej farmácie v Košiciach, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice

³Slovenská lekárska komora, Nová Rožňavská 3, 831 04 Bratislava 3
Slovenská republika

viera.fedakova@gmail.com

ABSTRAKT

Štúdiá sa zaoberá problematikou individuálnej prípravy liekov farmaceutom vo verejnej lekárni s ohľadom na rôzne relevantné aspekty jej využitia. Popisuje históriu, zákonné ukotvenie individuálnej prípravy liekov na Slovensku, ale aj v iných krajinách EÚ. Hodnotí cenu práce, t. j. taxu laborum, za prípravu individuálne predpisovaných liekov (IPL) pripravovaných v lekárenských laboratóriách. Zároveň sleduje preskripciu v sledovanej lekárni v určitom časovom období a analyzuje ju na základe rôznych faktorov. Sleduje počet individuálne predpisovaných liekov za určité obdobie, analyzuje cenu takto pripravených IPL, rozdielnosť v odbornosti lekárov, ktorí predpisujú recepty s obsahom IPL, porovnáva podiel účinných a pomocných látok. Pri rozsiahlejšej analýze sme zistili, že najvyužívanejšie

účinné látky za dané obdobie v sledovanej lekárni sú prednizón a metionín. Lieková forma, ktorú najčastejšie realizujú lekáre v Slovenskej republike je príprava práškov v želatínových kapsulách (37,31 %) a čapíkov – ich cena je aj v dôsledku vyššej taxy laborum vyššia, a to sa podpisuje na celkovom výsledku.

Kľúčové slová: individuálne pripravované lieky; farmaceut; laboratórium; lekárne

ABSTRACT

The study addresses the issue of individual drug preparation by pharmacists in public pharmacies, considering various relevant aspects of their use. It describes the history and legal framework of individual drug preparation in Slovakia as well as

other EU countries. The work evaluates the cost of labor, known as the „taxa laborum,“ for the preparation of individually prescribed drugs (IPD) produced in pharmacy laboratories. It also monitors the prescription patterns in a specific pharmacy over a certain period and analyzes them based on various factors. The study examines the number of individually prescribed drugs over a certain period, analyzes the cost of these prepared IPDs, the differences in the expertise of doctors prescribing IPD-containing prescriptions, and compares the proportion of active and excipient substances. Through extensive analysis, it was found that the most commonly used active ingredients during the given period in the observed pharmacy were prednisone and methionine. The most frequently prepared dosage forms by pharmacies in the Slovak Republic are powders in gelatin capsules (37.31 %) and suppositories – their higher cost, partly due to the higher „taxa laborum,“ contributes to the overall outcome.

Key words: individually prepared medications; laboratory; pharmacist; pharmacy

ÚVOD

IPL príprava je dôležitá pre pacientov, ktorí potrebujú lieky, ktoré výrobcovia liekov prestali vyrábať z dôvodu nízkej ziskovosti, tiež pre pacientov, ktorí čelia nedostatku ich bežného lieku a v poslednom rade pre veterinárnu medicínu, pre zmenu dávky alebo prechod na ľahšie podávanú formu, alebo na prídanie chuti, ktorá je pre zvieru príjemnejšia. Individuálna príprava liekov dlhodobo v Slovenskej republike predstavuje nízky podiel na celkovej preskripcii a celkovom výdaji liekov.

V sledovanej lekární sme však identifikovali rastúci trend výdaja IPL, ako aj rastúci podiel IPL na celkovom výdaji. Do hodnotenia sme zaradili všetky dispenzačné záznamy, realizované v sledovanej lekární v období 1. január 2018 – 31. október 2023. Dispenzačný záznam predstavuje v zmysle §2 ods. 43 – 44

zákona č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach osobou oprávnenou vydávať humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny vytvorený elektronický záznam o vydaní humánneho lieku alebo dietetickej potraviny, ktorých výdaj je viazaný na lekárske predpis, alebo o vydaní zdravotníckej pomôcky, ktorej výdaj je viazaný na lekárske poukaz, v elektronickej zdravotnej knižke v rozsahu preskripčného záznamu alebo lekárskeho predpisu, ak ide o výdaj humánneho lieku alebo dietetickej potraviny, alebo v rozsahu lekárskeho poukazu, ak ide o zdravotnícku pomôcku. Dispenzačný záznam obsahuje identifikátor dispenzačného záznamu a identifikátor preskripčného záznamu, ak bol vytvorený preskripčný záznam, čo umožní jednoznačné spojenie dispenzačného záznamu s preskripčným záznamom. Identifikátor dispenzačného záznamu je bezvýznamový alfanumerický reťazec, ktorý jednoznačne identifikuje dispenzačný záznam v elektronickej zdravotnej knižke.

Väčšina poskytovateľov lekárskej starostlivosti realizuje IPL v nízkej hodnote (roztoky, zmesi kvapalín). Na Slovensku je IPL prípravok do 0,33 € najčastejšie vydávanou položkou bez lekárskeho predpisu. Najväčšou skupinou lekárov predpisujúcich IPL sú dermatológovia a pediatri. Aktuálnosť problematiky spočíva v poklese prípravy individuálne pripravovaných liekov v poslednom období a v potrebe jej zachovania kvôli diagnózam, ekonomickým aspektom, vekovým diferenciam, ktoré si vyžadujú osobitú špecifikáciu pripravovaného lieku.

MATERIÁL A METÓDY

Údaje pre vyhodnotenie podľa stanovených cieľov boli získané vo forme anonymizovaných dispenzačných záznamov z verejnej lekárne Don Bosco, Námestie slobody 52 v Humennom. Ide o verejnú lekáreň nachádzajúcu sa v centre mesta s počtom obyvateľov viac než 30-tisíc, bez priamej väzby na konkrétne zariadenia ambulantnej alebo ústavnej zdravotnej starostlivosti. Údaje sme spracovali v aplikácii MS Office 365 Excel a vyhodnocovali ich prostredníctvom

štatistických metód, ktoré zodpovedali druhu a charakteru hodnotených údajov a výskumnému zámeru vyplývajúceho z cieľov štúdie. V štúdiu sú použité metódy deskriptívnej a analytickej štatistiky. Výsledky, ktoré sú aritmetickým priemerom (AP) viacerých hodnôt, udávame s príslušnou štandardnou odchýlkou (SD) v tvare $AP \pm SD$. Počet sledovaných jednotiek (pacientov, liekov a pod.) v hodnotenom súbore alebo v jednotlivých čiastkových skupinách z hodnoteného celku označujeme symbolom n . Výsledky sú v štúdiu uvádzané s príslušným percentuálnym vyjadrením a spracované do formy tabuliek a grafov. Štatistická významnosť bola hodnotená jednostranným Studentovým t -testom. Štatistickú významnosť výsledkov sme posudzovali na hladine významnosti $p < 0,05$; $p < 0,01$ a $p < 0,001$; pričom za štatisticky významný rozdiel sme považovali $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Identifikovali sme variabilitu v priemernom mesačnom počte realizovaných IPL dispenzačných záznamov so stúpajúcim trendom ($R^2 = 0,3502$). Dokladuje to graf 1.

V sledovanej lekárni za obdobie 2018 – 2023 sa podiel IPL na celkovej realizácii pohybuje na úrovni 5 – 10 % podľa grafu 2. Do roku 2020 badať pokles oproti celkovej preskripcii, následne od roku 2020 dochádza k miernemu nárastu.

Najviac využívanými účinnými látkami v sledovanej lekárni za sledované obdobie sú prednizón a metionín v malých odchýlkach za jednotlivé roky. Tento trend pretrval už od roku 2018. Výsledok koreluje aj s výsledkom najviac spotrebovaných pomocných látok či obalov, keďže kakaový olej a želatínová tobolka boli najviac upotrebitelnou pomocou látkou a obalovým materiálom za dané obdobie v sledovanej lekárni.

Počas sledovaného obdobia (2018 – 2023) boli najviac pripravovanými liekovými formami prášky v želatínových tobolkách ($37,31 \pm 2,66$ %) a čapíky ($26,53 \pm 4,10$ %). Treťou najčastejšie pripravovanou liekovou formou boli masti a pasty ($18,59 \pm 3,46$ %).

Ďalšími pripravovanými liekovými formami boli roztoky, zmesi tekutín, emulzie, suspenzie a nedelené prášky. Túto skutočnosť vizualizuje graf 3.

S výnimkou roku 2020 je najpoužívanejším HVL pri príprave IPL injekčný roztok mezokaínu, ktorý sa používa spolu s HVL tabletami doxycyklinu na prípravu suspenzie pri diagnóze K121 – iná forma stomatitídy. Ostatné HVL používané pri príprave IPL sú vo forme krémov, mastí a suspenzií; používajú sa v kombinácii s rôznymi masťovými a krémovými základmi. V roku 2022 pribudol medzi najpoužívanejšie HVL aj tietylperazín vo forme tabliet (Torecan), z dôvodu ukončenia dodávania čapíkov s touto účinnou látkou. Počet predpisov za jednotlivé roky vizualizujú tabuľky 1, 2, 3.

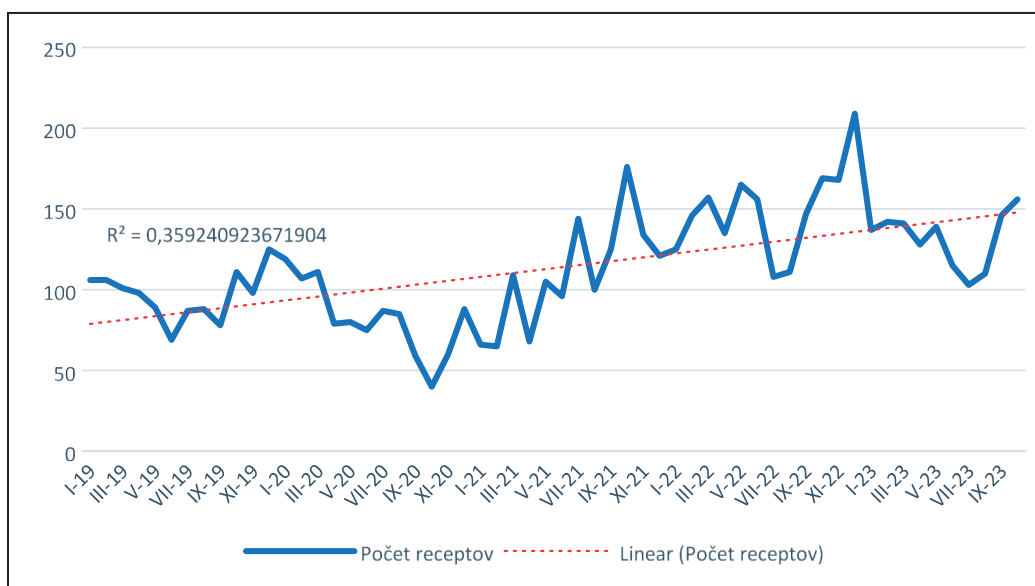
Z dotazníkového prieskumu, ktorý realizovala Slovenská lekárska komora v januári 2024 a ktorého sa zúčastnila reprezentatívna vzorka lekární na Slovensku vyplýva, že pri dočasnej alebo trvalej nedostupnosti hromadne vyrábaného lieku lekáre pripravovali IPL prípravky s rôznym zložením a liekovou formou. Najviac pripravovanými IPL boli tobolky s obsahom propanololu, avšak realizované iba v dvoch lekárňach zo všetkých, ktoré sa zúčastnili prieskumu. Najviac lekární však pripravovalo čapíky s obsahom prednizónu, aj keď v priemere v menšom počte (Sukeľ, 2024).

Ceny IPL dosahujú vo všetkých rokoch vysoký rozptyl. Graf 4 ukazuje početnosť (%) v jednotlivých cenových hladinách. Najvyššie zastúpenie vo všetkých rokoch majú IPL v hodnote 10 – 20 €. Druhá najpočetnejšia je skupina 5 – 10 €, s výnimkou roku 2023, v ktorom bola druhá najpočetnejšia skupina 20 – 50 €.

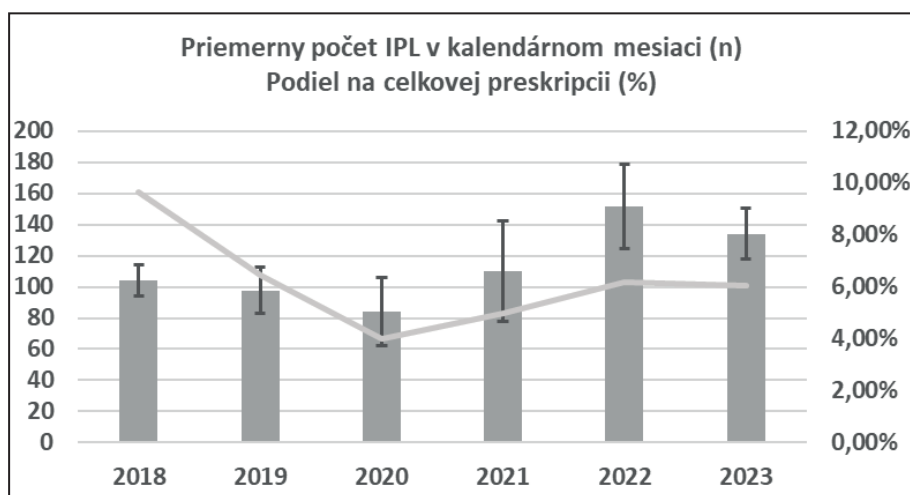
Priemerné hodnoty v rokoch 2019 – 2023 sú v porovnaní s rokom 2018 signifikantne ($p < 0,001$) vyššie. V roku 2023 badať nárast oproti roku 2019 ($p < 0,05$) a 2021 ($p < 0,001$). Pokles evidujeme v roku 2021 oproti roku 2020 ($p < 0,05$).

Priemerná mesačná taxa laborum za obdobie 2018 – 2023 v sledovanej lekárni sa pohybuje v rozmedzí 311 – 561 €. Najnižšia hodnota bola zaznamenaná v roku 2020 a najvyššia v roku 2022.

Graf 1: Počet lekárskeho predpisov s IPL v jednotlivých mesiacoch v období 2019 – 2023 a trend vývoja v sledovanom období



Graf 2: Podiel IPL v celkovej preskripcii za sledované obdobie

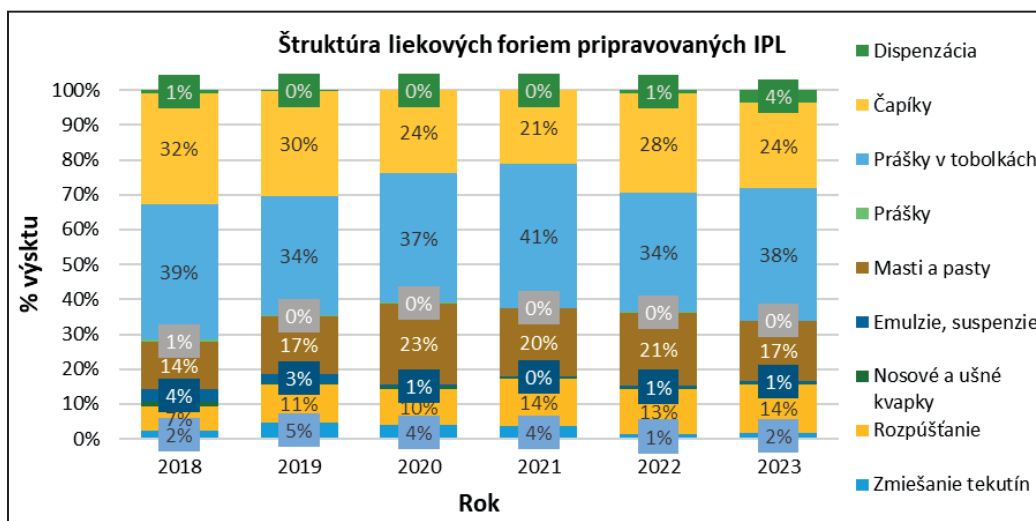


V grafe 5 vidíme percentuálne zastúpenie podľa odbornosti lekárov, ktorí predpisovali IPL v sledovanej lekární za obdobie 2018 – 2023. Je zrejmé, že najvyššie zastúpenie majú dermatológovia, a to až 45 % z predpisovaných IPL za toto obdobie. Druhou najpočetnejšou odbornou skupinou lekárov sú pediatri, a to až v 32 % predpisov zo všetkých predpisov IPL za obdobie 2018 – 2023.

DISKUSIA

Individuálna príprava liekov dlhodobo v Slovenskej republike predstavuje nízky podiel na celkovej preskripcii a celkovom výdaji liekov. V sledovanej lekární v období od 1. januára 2018 do 31. októbra 2023 sme však identifikovali rastúci trend výdaja IPL, ako aj rastúci podiel IPL na celkovom výdaji. Podľa informácií, ktoré sme získali na základe záko-

Graf 3: Štruktúra liekových foriem pripravovaných IPL



na o slobodnom prístupe k informáciám, v Slovenskej republike je približne 25 % verejných lekární, ktoré sa individuálnej príprave liekov nevenujú vôbec a len približne 5 % až 10 % verejných lekární, ktoré sa individuálnej príprave venujú vo vyššom rozsahu – pripravujú viac ako jeden IPL denne. Aj naše údaje potvrdzujú, že lekárne, ktoré sa vo zvýšenej miere zamerajú na individuálnu prípravu sú následne prirodzene vyhľadávané pacientmi s takouto preskripciou. V porovnaní období je vyšší počet takýchto dispenzačných záznamov v zimnom období. Stúpajúcu tendenciu badáme aj v období rozšírenej vírusovej infekcie SARS-CoV-2, kedy výpadky konkrétnych HVL liekov mohli viesť k náhrade prostredníctvom IPL.

Pri rozsiahlejšej analýze sme zistili, že najvyužívanejšie účinné látky za dané obdobie v sledovanej lekární sú prednizón a metionín. Frekvenčná analýza dokladuje tento výsledok. V lekárnach sa pripravujú v menšej miere perorálne formy prednizónu, keďže sú dostupné aj hromadne vyrábané lieky. V Slovenskej republike bol registrovaný liek s obsahom 100 mg vo forme rektálnych čapíkov do roku 2015. Po nedostupnosti tohto lieku na trhu sa zvýšila individuálna príprava liekov práve s touto účinnou látkou. Rektálne podanie lieku umožňuje rýchlejšie pôsobenie v porovnaní s perorálnym podaním, pretože účin-

né látky sa absorbujú priamo do krvného obehu. Pri niektorých ochoreniach môže rektálne podanie prednizónu minimalizovať systémové vedľajšie účinky spojené s perorálnym podaním lieku (Špalek, 2011). V lekárnach sa pripravuje metionín vo forme kapsúl v dávke 500 mg trikrát denne. Za sledované obdobie mohla byť zvýšená individuálna príprava kapsúl s metionínom daná aj skutočnosťou, že počas tohto obdobia došlo pri infekcii SARS-CoV-2 k nežiaducim účinkom ako je nadmerné vypadávanie vlasov či zvýšenie lámavosti vlasov. Telogénny efúvium je typ vypadávania vlasov, ktorý je spôsobený stresom v organizme (Hughes a kol., 2024). V posledných rokoch podľa Nezhad Mohseni a kol. (2022) výrobcovia tvrdých želatínových kapsúl upravili ich zloženie, aby boli odolné voči žalúdočnej kyseline, čím sa eliminuje potreba dodatočného povlaku. Tieto kapsuly sú navrhnuté tak, aby sa nerozpúšťali v kyslom prostredí žalúdka, ale uvoľňovali svoj obsah až v črevách. Pri individuálnej príprave „metionínových práškov“ ako sa v praxi často označujú, nie je potrebné využívať takúto technológiu polymérových želatínových kapsúl. Metionín nie je neúčinný v kyslom prostredí žalúdka a tak sa v našich podmienkach pri príprave využívajú želatínové kapsuly bez špeciálnych polymérov, rozpúšťajúce sa práve v žalúdku.

Tab. 1: Počet predpisov, v ktorých boli použité HVL za obdobie 2018 a 2019

2018	n	2019	n
MESOCAIN inj 10 x 10 ml 1 %	23	MESOCAIN inj 10 x 10 ml 1 %	17
Belogent crm 30 g	11	Advantan crm 15 g	16
LOCOID LIPOCREAM 0,1 % crm 30 g	11	Belogent crm 30 g	16
Beloderm crm 30 g	9	Beloderm crm 30 g	14
Advantan crm 15 g	6	LOCOID LIPOCREAM 0,1 % crm 30 g	12
Belogent ung 30 g	6	Beloderm ung 30 g	8
Tekutý púder VULM 100 g	6	Deoxymykoin 10 x 100 mg	7
ADVANTAN masťný krém 15 g	5	Afloderm crm 20 g	6
Beloderm ung 30 g	5	Doxyhexal 20 x 100 mg	5
FLUCINAR ung 15 g 0,025 %	4	Elocom crm 0,1 % 30 g	5

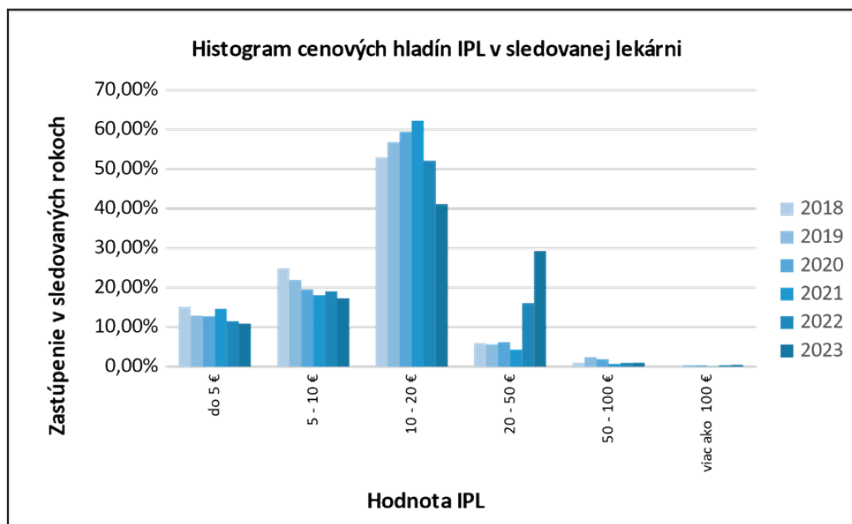
Tab. 2: Počet predpisov, v ktorých boli použité HVL za obdobie 2020 a 2021

2020	n	2021	n
Belogent crm 30 g	29	MESOCAIN inj 10 x 10 ml 1 %	32
Beloderm crm 30 g	20	DOXYHEXAL 200 TABS tbl 20 x 200	28
Afloderm crm 20 g	19	Belogent crm 30 g	18
LOCOID LIPOCREAM 0,1 % crm 30 g	11	Beloderm crm 30 g	17
MESOCAIN inj 10 x10 ml 1 %	11	Belosalic ung 30 g	12
Advantan crm 15 g	10	LOCOID LIPOCREAM 0,1% crm 30 g	12
ELOCOM masť 0,1 % ung 1 x 30 g	8	Afloderm crm 20 g	11
Belogent ung 30 g	7	ELOCOM masť 0,1 % ung 1 x 30 g	7
DOXYHEXAL 200 TABS tbl 20 x 200	7	Tekutý púder VULM 100 g	7
Beloderm ung 30 g	6	Advantan crm 15 g	6

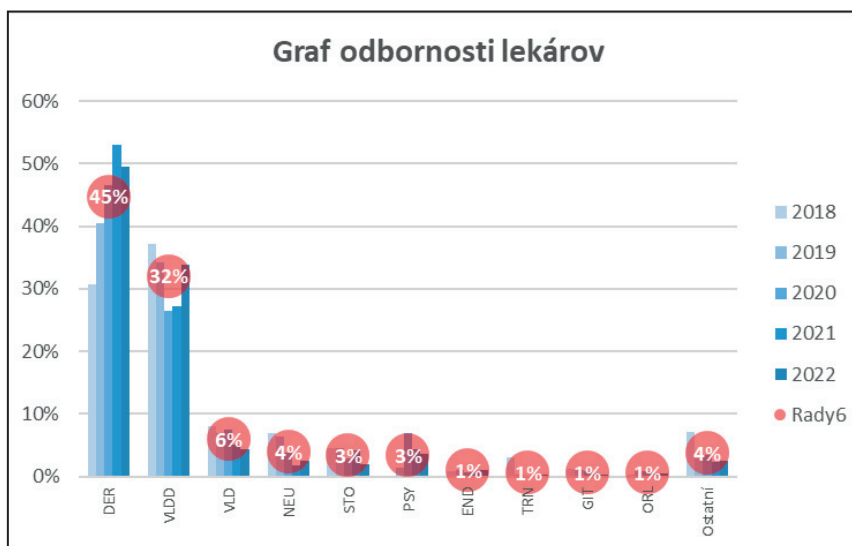
Tab. 3: Počet predpisov, v ktorých boli použité HVL za obdobie 2022 a 2023

2022	n	2023	n
MESOCAIN inj 10 x 10 ml 1 %	47	MESOCAIN inj 10 x 10 ml 1 %	43
Doxyhexal 20 x 100 mg	39	Belogent crm 30 g	29
Belogent crm 30 g	34	TORECAN drg 50 x 6,5 mg	28
Beloderm ung 30 g	22	Afloderm crm 20 g	14
TORECAN drg 50 x 6,5 mg	20	ELOCOM masť 0,1 % ung 1 x 30 g	11
ELOCOM masť 0,1 % ung 1 x 30 g	17	Triamcinolon Léč. ung 10 g 0,1%	11
Afloderm crm 20 g	15	Doxyhexal 20 x 100 mg	9
LOCOID LIPOCREAM 0,1 % crm 30 g	14	Beloderm crm 30 g	8
Advantan crm 15 g	11	Beloderm ung 30 g	6
Beloderm crm 30 g	10	Elocom crm 0,1 % 30 g	6

Graf 4: Histogram cenových hladín IPL v sledovanej lekárni za obdobie 2018 – 2023



Graf 5: Graf odbornosti lekárov predpisujúcich IPL za obdobie 2018 – 2023



Čapíky a vaginálne globuly sa využívali v lekárni pri IPL príprave vo zvýšenej miere – 27 % z celkového počtu všetkých predpisov pripravených vo vybranej lekárni za dané obdobie. Na Slovensku sú technologické inovácie ako 3D tlač v oblasti farmácie zatiaľ menej rozvinuté. Tradičné metódy prípravy IPL sú stále dominantné a implementácia nových technológií postupuje pomalšie v porovnaní s Holandskom. Podľa Beer a kol. (2023) táto technológia umožňuje presné prispôbenie dávkovania a podávania liekov podľa individuálnych potrieb pacienta tým, že vytvá-

ra komplexné systémy uvoľňovania. Tieto systémy zohľadňujú faktory, ako je napríklad rýchlosť metabolizmu lieku u pacienta. Prieskum v sledovanej lekárni za obdobie 2019 – 2023 ukázal, že najčastejšie sa realizovala príprava práškov v želatínových kapsulách a príprava čapíkov. Snaha zjednodušiť postup prípravy v lekárňach formou 3D tlače by znamenala vysoké počiatkové náklady na vývoj a validáciu nových procesov. Bolo by nutné brať do úvahy aj stabilitu niektorých liečiv, ktorá by mohla byť ovplyvnená procesom 3D tlače. V prípade liekových foriem ako

sú masti a pasty sa podľa uvedenej analýzy počíta ako s dôležitou liekovou formou. Podľa Carvalho a kol. (2022) je veľmi dôležitá adhérenca pacienta. Vo výskume na vzorke pacientov s psoriázou (Teixeria a kol., 2021) sa zistilo, že adhérenca bola výrazne vyššia u pacientov, ktorí používali gély a krémy, v porovnaní s tými, ktorí používali masti, najmä keď lézie pokrývali rozsiahle oblasti tela. Tieto výsledky, ktoré sú ovplyvnené typom liekovej formy, zdôrazňujú dôležitosť správneho výberu farmaceutických formulácií na efektívne riešenie problému nedostatočnej adhérence k liečbe. To otvára cestu pre významnejšiu úlohu farmaceutických zmesí pri zlepšovaní dodržiavania liečby. Výber liekovej formy môže závisieť aj od typu ochorenia. Podľa štúdie (Draelos a kol., 2022) pacienti s akné uprednostnili izotretinoinové mlieko pred masťami a pastami, zatiaľ čo pacienti s psoriázou preferovali masti, krémy a peny najmä na pokožku hlavy. Keďže treťou najčastejšie používanou liekovou formou v sledovanej lekární za obdobie 2019 – 2023 boli podľa našej analýzy masti a pasty, v súvislosti s vyššie uvedenými výskumami je zrejmé, že dermatológovia a lekári predpisujúci IPL predpisovali iné liekové formy menej často ako je to v zahraničí.

Podľa dotazníkového prieskumu, ktorý realizovala Slovenská lekárska komora v januári 2024 a ktorého sa zúčastnila reprezentatívna vzorka lekární na Slovensku vyplýva, že pri dočasnej alebo trvalej nedostupnosti hromadne vyrábaného lieku lekáre pripravovali IPL prípravky s rôznym zložením a liekovou formou. Najviac pripravovanými IPL boli tobolky s obsahom propanololu, avšak realizované iba v dvoch lekárnach, zo všetkých, ktoré sa zúčastnili prieskumu. Najviac lekární však pripravovalo čapíky s obsahom prednizónu, aj keď v priemere v menšom počte (Sukeľ, 2024).

V prieskume, ktorý sme realizovali v sledovanej lekární za obdobie 2019 – 2023 bolo najpoužívanejším HVL s obsahom mezokaínu, ktorý sa používa spolu s doxycyklínom na prípravu suspenzie pri formách stomatitídy. Ide o podobnú formuláciu, aká sa používa v USA podľa Younis a kol. (2019), tzv. „magická

ústna voda” – účinná antibiotická látka tetracyklín hydrochlorid v roztoku s dexametazónom alebo difenhydramínom. Iné publikácie uvádzajú v obsahu tejto ústnej vody lidokain (Kirk a kol., 2017). Z uvedeneho vyplýva, že prípravky používané na Slovensku a v USA na rôzne formy stomatitíd vo všeobecnosti obsahujú účinnú antibiotickú látku, ktorá pôsobí bakteriostaticky. Avšak je známe, že doxycyklín vo vyšších dávkach pôsobí baktericídne. Taktiež obsahujú lokálne anestetiká na znecitlivenie bolestivých častí ústnej dutiny. Na Slovensku sa v lekárnach taktiež pripravuje *Tinctura gingivalis*, ktorá sa používa ako adstringens. Obsahuje 3 typy tinktúr, a to *Tinctura myrrhae*, *Tinctura ratanhiaie*, *Tinctura gallarum*, z ktorých vzniká roztok typickej horkastej chuti na vytieranie ďasien.

Výška úhrady za IPL prípravu nedostatočne zohľadňuje náklady spojené s prevádzkou laboratórií a neberie do úvahy infláciu. Bolo by potrebné vytvorenie kategorizácie výkonov farmaceutov podľa zložitosti úloh, aby boli spravodlivo odmenení za ich prácu. Lepšia cenová regulácia by bola motivujúca pre laboratóriá v lekární, čo by mohlo viesť k vyššej kvalite služieb pre pacienta a posilneniu celkového zdravotného systému. Implementácia týchto zmien by vyžadovala spoluprácu rôznych zainteresovaných strán, avšak mohla by priniesť významné výhody pre celkový zdravotný systém a spoločnosť ako celok (Hutková, 2024).

Najväčšou skupinou lekárov predpisujúcich IPL sú dermatológovia a pediatri. Obidve skupiny lekárov majú dôležitú úlohu pri predpise IPL. Analýza vykonaná v lekární v sledovanom období naznačuje časté predpisovanie kortikosteroidov vo forme masti. Ide však o dostupné HVL produkty. Väčšina dermatológov sa opiera o túto skupinu účinných látok, nakoľko napomáhajú rýchlemu zmierneniu akútnych príznakov atopickej dermatitídy, plienkovej dermatitídy a iných kožných ochorení.

ZÁVER

Zistili sme, že rozsah individuálnej prípravy lie-

kov nepredstavuje zásadný podiel na realizovanej preskripcii; v sledovanej lekární bol podiel vyšší ako pri celoslovenských údajoch. Z našich výsledkov je zrejme, že cena vykonanej práce farmaceuta nie je dostatočne zohľadnená vo výslednej cene lieku, napriek tomu sa považuje príprava IPL za dôležitú a neodrádza množstvo lekární od takého výkonu. Podľa výsledkov uvedených v našej štúdií sa lekárne venujú prevažne IPL príprave v najnižších cenových hladinách. Považujeme to za prejav profesijnej zodpovednosti. Jedným z čiastkových cieľov štúdie bolo zhodnotenie ekonomickej profitability IPL – konštatujeme stratovosť tohto druhu činnosti s odporúčaním prehodnotenia regulácie v tejto oblasti. Štruktúra pripravovaných liekov (všetky liekové formy okrem sterilných) a rozsah liečiv (napr. klonazepam, propranolol, prednizón, a i.) svedčí o nespornom klinickom význame tejto činnosti.

ZOZNAM LITERATÚRY

Beer, N., Kaae, S., Genina, N., Sporrang, K. S., Alves, L. T., Hoebert, J., De Bruin, M. N., Hegger, I.: Magistral compounding with 3D printing: a promising way to achieve personalized medicine. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 2023, 57 (1), 26 – 36. <<https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-022-00436-7>>. Accessed July 7, 2024.

Carvalho, M., Almeida, I. F.: The role of pharmaceutical compounding in promoting medication adherence. *Pharmaceuticals*, 2022, 15 (9), p. 1991. <<https://doi.org/10.3390/ph15091091>>. Accessed July 12, 2024.

Draelos, Z., Blair, A., Tanghetti, E.: Vehicle formulation impacts tolerability and patient preference: comparison of tretinoin branded lotion and generic cream. *Skin, the Journal of Cutaneous Medicine*, 2022, 6 (4), 44. <<https://doi.org/10.25251/skin.6.suppl.44>>. Accessed July 15, 2024.

Hutková, B.: Individuálna príprava liekov (In Slovak). *Teória a prax, farmaceutický laborant*, 2024, 13 (2), 4 – 5.

Hughes, E. C., Syed, H. A., Saleh, D.: Tegen effluvium. *StatPearls* 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430848/>. Accessed May 7, 2024.

Kirk, M., Brown, S. D., Yao Luu, B. S., Ogle, A., Huffman J., Lewis, P. O.: Datovanie nad rámec použitia samotného lidokaínu a v dvoch prípravkoch „magickej ústnej vody“. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2017, 74 (9), e202 – e210. <<https://doi.org/10.2146/ajhp160214>>. Accessed July 7, 2024.

Nezhad Mohseni, M., Najafpour Darzi, G., Ramezani, R., Jahani, A.: A developed composite hard-gelatin capsules: delayed release enteric properties. *Heliyon*, 2022, 8 (12), e12265. <<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12265>>. Accessed May 4, 2024.

Sukeľ, O.: Výsledky prieskumu SLeK o možnostiach individuálnej prípravy liekov (in Slovak). *Lekárnické listy*, 2024, 26 (3), 11 – 13.

Špalek, P.: Základné princípy terapie kortikosteroidmi pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach (in Slovak). *Neurologie pro praxi*, 2011, 12 (6), 384 – 388.

Teixeria, A., Teixeria, M., Almeida, V., Gaio, R., Torres, T., Magina, S., Cunha, C., Sousa Lobo, J. M., Almeida, I. F.: Does the vehicle matter? Real-world evidence on adherence to topical treatment in psoriasis. *Pharmaceutics*, 2021, 13, 1539. <[10.3390/pharmaceutics13101539](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101539)>. Accessed May 4, 2024.

Younis, U. S., Fazel, M., Myrdal, P. B.: Characterization of tetracycline hydrochloride compounded in a Miracle Mouthwash formulation. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20, 178.

<<https://doi.org/10.1208/s12249-019-1388-x>>. Accessed May 15, 2024.



SKRÍNING POTENCIÁLNEHO PROTINÁDOROVÉHO ÚČINKU SYNTETICKÉHO CHALKÓNU NA BUNKÁCH KARCINÓMU PANKREASU

SCREENING THE POTENTIAL ANTITUMOR ACTIVITY OF A SYNTHETIC CHALCONE ON PANCREATIC CARCINOMA CELLS

Čižmáriková, Martina; Franko, Ondrej; Háziková, Viktória; Lešková, Beáta

Ústav farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach, Trieda SNP 1, 040 11 Košice
Slovenská republika

martina.cizmarikova@upjs.sk

ABSTRAKT

Napriek významnému pokroku v liečbe mnohých druhov nádorov, stále neexistuje dostatočne účinná farmakoterapia rakoviny pankreasu. Tento vysoko odolný typ nádoru predstavuje obrovskú výzvu, ktorá vedie k intenzívnemu úsiliu odborníkov z rôznych odborov identifikovať nové potenciálne protinádorové látky. V tejto súvislosti si pozornosť získali aj látky prírodného pôvodu a ich deriváty, vrátane chalkónov. Cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť účinky syntetického chalkónu 1C na prežívanie bunkových línií odvodených od karcinómu pankreasu (PANC-1 a PaTu) v podmienkach *in vitro* prostredníctvom testu metabolickkej aktivity (MTT). Naše zistenia odhalili, že tento syntetický chalkón účinne inhibuje bunky oboch pankreatických nádorov s priemernými hodnotami IC_{50} $6,35 \pm 0,81 \mu\text{mol.l}^{-1}$ (PANC-1) a $4,83 \pm 0,97 \mu\text{mol.l}^{-1}$ (PaTu), pričom daná látka ani v jednej testovanej koncentrácii nepreukázala

signifikantný rozdiel v inhibícii bunkového prežívania medzi sledovanými bunkovými líniami. Okrem toho hodnoty IC_{50} pre skúmaný chalkón v pankreatických líniiach boli vo väčšine prípadov porovnateľné s hodnotami IC_{50} získanými v predchádzajúcich experimentoch na bunkových líniiach karcinómov hrubého čreva. Iba pri porovnaní hodnôt IC_{50} z analýz línií PANC-1 a Colo 205 sa pozoroval hranične signifikantný rozdiel ($p = 0,046$). Celkové výsledky naznačujú, že chalkón 1C by mohol byť vhodným kandidátom pre ďalšie vedecké analýzy zamerané na hľadanie nových látok pre liečbu karcinómu pankreasu.

Kľúčové slová: bunkové prežívanie; chalkón; pankreas; rakovina

ABSTRACT

Despite significant advancements in the treatment of various cancers, there remains no suffi-

ciently effective pharmacotherapy for pancreatic carcinoma. This highly resistant tumor type presents a formidable challenge, driving intensive efforts by experts across multiple disciplines to identify new potential antitumor agents. In this context, substances of natural origin and their derivatives, including chalcones, also have garnered attention. The aim of this study was to evaluate the effects of the synthetic chalcone 1C on the survival of pancreatic carcinoma-derived cell lines (PANC-1 a PaTu) *in vitro*, using the MTT metabolic activity assay. Our findings revealed that the synthetic chalcone effectively inhibited pancreatic tumor cells, with average IC_{50} values of $6.35 \pm 0.81 \mu\text{mol.l}^{-1}$ (PANC-1) and $4.83 \pm 0.97 \mu\text{mol.l}^{-1}$ (PaTu). Furthermore, there was no significant difference in cell survival inhibition between the two monitored cell lines at any concentration of the test substance. Next, the IC_{50} values for the investigated chalcone 1C in pancreatic cell lines were generally comparable to those obtained in previous experiments on colon cancer cell lines. However, a borderline significant difference ($p = 0.046$) was observed only when comparing the IC_{50} values from the analyses of the PANC-1 and Colo 205 cell lines. Overall, the results suggest that chalcone 1C holds promise as a potential candidate for further investigation in the search for novel therapeutic agents against pancreatic cancer.

Key words: carcinoma; cell survival; chalcone; pancreatic

ÚVOD

Nádorové choroby postihujú čoraz väčšiu časť svetovej populácie, pričom uvedený stúpajúci trend sa pozoruje aj v prípade rakoviny pankreasu. Celkovo počet pacientov s touto malignitou vzrástol zo 196 000 v roku 1990 na 441 000 v roku 2017 (Kleina a kol., 2021) a v roku 2022 bolo celosvetovo zaznamenaných už 510 566 nových prípadov choroby (Bray a kol., 2024). Alarmujúcim faktom je tiež sku-

točnosť, že napriek významnému pokroku v liečbe mnohých druhov nádorov stále neexistuje dostatočne účinná farmakoterapia rakoviny pankreasu. Navyše až 50 – 55 % pacientov má v čase diagnózy už metastázy bez možnosti chirurgickej liečby s kuratívnym zámerom (Park a kol., 2021). V takýchto prípadoch zostáva hlavnou liečebnou modalitou podávanie protinádorových liečiv. Podľa posledných odhadov 70 – 90 % pacientov nedosiahne objektívnu odpoveď na podávanú paliatívnu chemoterapiu (Espona-Fiedler a kol., 2024). U pacientov s pokročilým karcinómom pankreasu sa 5-ročné prežívanie pohybuje iba okolo 3 % (American Cancer Society, 2024). Tento vysoko odolný typ nádoru preto predstavuje obrovskú výzvu, ktorá vedie k intenzívnemu úsiliu odborníkov z rôznych odborov identifikovať nové potenciálne protinádorové látky.

V súvislosti s hľadaním nových kandidátov pre liečbu gastrointestinálnych nádorov sa pozornosť zameriava aj na látky prírodného pôvodu a ich deriváty, vrátane chalkónov (Baek a kol., 2023; Leite a kol., 2023; Michalková a kol., 2023). Chalkóny (1,3-dia-rylprop-2-én-1-óny) sú organické molekuly patriace do rodiny flavonoidov. Majú otvorený reťazec a pozostávajú z dvoch aromatických kruhov, ktoré sú prepojené trojuhlíkovým α , β -nenasýteným karbonylovým systémom. Sú prítomné v ovocí a zelenine, a sú známe bohatou biologickou aktivitou, vrátane protinádorovej a antioxidantnej (Rudrapal a kol., 2021). V prípade malignít tráviaceho traktu chalkóny preukázali schopnosť inhibovať proliferáciu nádorových buniek, indukovať apoptózu, modulovať viaceré signálne dráhy (napr. Wnt/-katenínovú dráhu, dráhu jadrového faktora kappa B, dráhu MAPK), inhibovať angiogenezu a produkciu reaktívnych zlúčenín kyslíka, ako aj schopnosť pôsobiť protizápalovo (Wang a kol., 2022; Baek a kol., 2023; Michalková a kol., 2023).

Medzi ďalšie všeobecne výhodné vlastnosti chalkónov patrí aj ich schopnosť inhibície efluxných transportérov (Čižmáriková a kol., 2019; Wu a kol., 2020; Palko-Labuz a kol., 2021), ako aj ich selektívne pôsobenie na nádorové bunky (Čižmáriková a kol.,

2019). Benefitom je aj ich pomerne jednoduchá syntéza (Hafidi a kol., 2020).

Cieľom tejto práce bolo uskutočniť základný skrining pôsobenia sľubného syntetického chalkónu 1C syntetizovaného na Univerzite Pavla Jozefa Šafárika (UPJŠ) v Košiciach na prežívanie nádorových buniek pankreasu. Zároveň sa náš záujem sústredil na porovnanie potenciálneho inhibičného vplyvu nami skúmanej látky na bunky rakoviny pankreasu s jej vplyvom na prežívanie iných buniek odvodených od gastrointestinálnych karcinómov.

MATERIÁL A METODIKY

Testovaná látka

V experimentoch bol použitý syntetický akridínový derivát chalkónu – (2*E*)-3-(akridín-9-yl)-1-(2,6-dimetoxyfenyl)prop-2-én-1-ón (1C), ktorý bol testovaný v koncentráciách 50, 25, 10, 5 a 1 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Látka bola syntetizovaná na Prírodovedeckej fakulte UPJŠ v Košiciach (Ústav chemických vied) pod vedením doc. RNDr. Márie Vilkovej, PhD. Študovaná látka bola rozpustená v dimetylsulfoxide (DMSO, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Výsledná koncentrácia DMSO v kultivačnom médiu bola < 0,2 % a nevykazovala žiadnu cytotoxicitu.

Experimenty na bunkových líniiach boli realizované na Ústave farmakológie Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach.

Bunkové línie

Na testovanie derivátu 1C boli použité dve pankreatické nádorové línie: PANC-1 vykazujúca morfológiu epiteloidného karcinómu (ATCC – American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA) a PaTu 8902 morfológicky zodpovedajúca adenokarcinómu (dar Ústavu lekárskej biochémie a laboratórnej diagnostiky, Univerzita Karlova, Praha).

Kultivácia línie PANC-1 a línie PaTu prebiehala v kultivačnom médiu s vysokým obsahom glukózy Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) s pyruvátom sodným (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA). Kultivačné médiá boli zároveň obohatené

10 % fetálnym bovinným sérom, L-glutamínom a prídavkom antibiotík (penicilín, streptomycín) (všetko Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Obe bunkové línie boli kultivované štandardným spôsobom v termostate pri teplote 37 °C v zvlhčenej atmosfére s 5 % obsahom CO₂.

Viabilita buniek overená farbením trypanovou modrou bola v jednotlivých experimentoch vyššia ako 95 %.

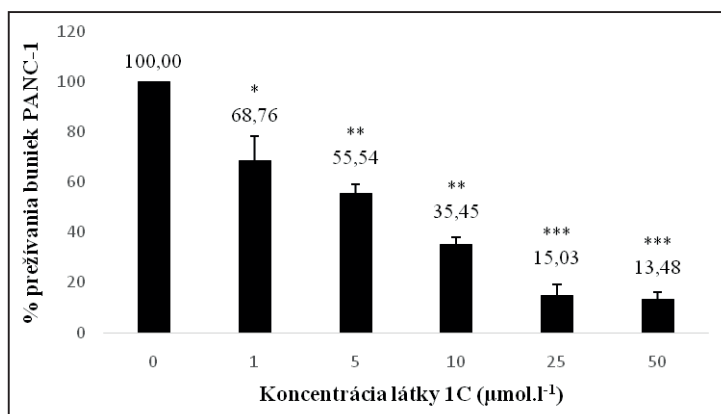
MTT test

Na základný skrining vplyvu testovanej látky na prežívanie buniek bol použitý test MTT, ktorý hodnotí predovšetkým inhibíciu metabolickej aktivity buniek. Bunky boli inkubované v 96-jamkových platniach (Sarstedt, Nümbrecht, Nemecko) v kultivačnom médiu v počte 4 000 buniek na jamku, aby mohli proliferovať v priebehu celého experimentu. Po 24 hodinách bola pridaná testovaná látka v sledovaných koncentráciách. Po 72-hodinovej inkubácii pri 37 °C v atmosfére s 5 % obsahom CO₂ bolo do každej jamky pridaných 10 μl 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl) 2,5-difenyltetrazolium bromidu (MTT, Promega, Madison, WI, USA) v koncentrácii 5 mg.ml^{-1} . Po 4-hodinovej inkubácii pri 37 °C, počas ktorej dochádza k premene žltého rozpustného MTT aktívnymi dehydrogenázami mitochondrií živých buniek na nerozpustný fialový formazán, bola táto reakcia zastavená pridaním 100 μl 10 % sodium dodecyl sulfátu (SDS, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), ktorý zároveň slúžil ako rozpúšťadlo formazánu. Na druhý deň bola absorbanca rozpusteného formazánu meraná spektrofotometricky pri 540 nm prostredníctvom Cytation™ 3 Cell Imaging Multimode Reader (Biotek, Winooski, VT, USA). Namerané hodnoty boli prepočítané na percento prežívajúcich buniek v porovnaní s kontrolou (100 % prežívanie, bunky bez prítomnosti testovanej látky).

Z troch nezávislých experimentov sa určila hodnota strednej inhibičnej koncentrácie (IC₅₀, minimálna inhibičná koncentrácia, pri ktorej pozorujeme 50 % prežívanie buniek) v $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

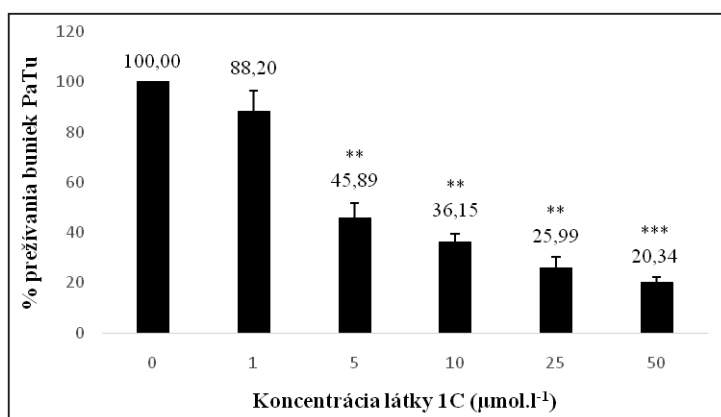
Hodnoty IC₅₀ látky 1C z pôsobenia na iné gastroin-

Graf 1: Prežívanie buniek PANC-1 po 72-h inkubácii s testovanou látkou 1C



Výsledky sú uvedené ako priemerné hodnoty spolu s vyjadrením smerodajných odchýlok získaných z troch nezávislých experimentov, signifikancia * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

Graf 2: Prežívanie buniek PaTu po 72-h inkubácii s testovanou látkou 1C



Výsledky sú uvedené ako priemerné hodnoty spolu s vyjadrením smerodajných odchýlok získaných z troch nezávislých experimentov, signifikancia * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

testinálne nádorové línie boli použité z už skôr publikovaných vedeckých analýz.

Štatistická analýza

Inhibícia bunkového prežívania v grafoch a hodnoty IC_{50} v tabuľkách sú vyjadrené ako priemerné hodnoty spolu so štandardnými odchýlkami. Štatistická signifikancia bola vyhodnotená t-testom, pričom hodnoty $p < 0,05$ sa považovali za štatisticky významné.

VÝSLEDKY

Vplyv syntetického chalkónu 1C bol testovaný v rámci skríningu na oboch sledovaných bunkových

líniách karcinómu pankreasu po 72-hodinovej inkubácii. Skúmaná látka preukázala koncentračne závislý pokles prežívania buniek potvrdený na oboch nádorových líniách (vid' graf 1 a 2), pričom jednotlivé hodnoty bunkového prežívania z opakovaných experimentov sú zaznamenané v tab. 1. V prípade buniek PANC-1 bol signifikantný pokles prežívania buniek pozorovaný už pri pôsobení 1C v koncentrácii $1 \mu\text{mol.l}^{-1}$ (vid' graf 1), pri bunkovej línii PaTu až od koncentrácie $5 \mu\text{mol.l}^{-1}$ (vid' graf 2). Uvedené grafy zobrazujú tiež príslušnú signifikanciu v poklesoch bunkovej proliferácie pri jednotlivých koncentráciách látky. Pri porovnaní jednotlivých hodnôt prežívania buniek oboch testovaných bunkových línií však

Tab. 1: Porovnanie prežívania buniek PANC-1 a PaTu po 72-h inkubácii s testovanou látkou 1C

Koncentrácia 1C ($\mu\text{mol.l}^{-1}$)	Prežívanie buniek PANC-1 (%)	Prežívanie buniek PaTu (%)	p
1	78,44 59,07 68,77	92,27 93,71 78,61	0,127
5	59,12 51,95 55,54	44,85 52,16 40,66	0,190
10	37,84 33,06 35,45	33,85 40,11 34,49	0,851
25	11,54 13,75 19,79	21,48 29,86 26,64	0,056
50	16,01 10,94 13,48	21,13 21,58 18,30	0,068

Tab. 2: Porovnanie hodnôt IC_{50} ($\mu\text{mol.l}^{-1}$) chalkónu 1C po 72-hodinovej inkubácii medzi PANC-1 a inými bunkovými líniami pochádzajúcimi z buniek gastrointestinálnych nádorov

Bunková línia (tkanivo)	IC_{50} ($\mu\text{mol.l}^{-1}$)	Zdroj literatúry	p
PANC-1 (pankreas)	$6,35 \pm 0,81$	–	–
HCT116 (hrubé črevo)	$4,10 \pm 0,35$	Takac a kol., 2018	0,065
LoVoDx (hrubé črevo – rezistencia na doxorubicín)	$4,16 \pm 1,58$	Čižmáriková a kol., 2018	0,217
Colo 205 (hrubé črevo)	$3,84 \pm 0,25$	Čižmáriková a kol., 2019	0,046*
Colo 320 (hrubé črevo – zvýšená expresia P-glykoproteínu)	$4,49 \pm 0,42$	Čižmáriková a kol., 2019	0,099

Tab. 3: Porovnanie hodnôt IC_{50} ($\mu\text{mol.l}^{-1}$) chalkónu 1C po 72-hodinovej inkubácii medzi PaTu a inými bunkovými líniami pochádzajúcimi z buniek gastrointestinálnych nádorov

Bunková línia (tkanivo)	IC_{50} ($\mu\text{mol.l}^{-1}$)	Zdroj literatúry	p
PaTu (pankreas)	$4,83 \pm 0,97$	–	–
HCT116 (hrubé črevo)	$4,10 \pm 0,35$	Takac a kol., 2018	0,416
LoVoDx (hrubé črevo – rezistencia na doxorubicín)	$4,16 \pm 1,58$	Čižmáriková a kol., 2018	0,673
Colo 205 (hrubé črevo)	$3,84 \pm 0,25$	Čižmáriková a kol., 2019	0,280
Colo 320 (hrubé črevo – zvýšená expresia P-glykoproteínu)	$4,49 \pm 0,42$	Čižmáriková a kol., 2019	0,697

signifikancia * = $p < 0,05$

nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel ani pri jednej koncentrácii skúmanej látky (viď tab. 1).

Z troch nezávisle vykonaných experimentov boli

pre 1C určené príslušné hodnoty IC_{50} na PANC-1 (7,14; 5,52 a 6,38) a na PaTu (4,57; 5,90 a 4,02); ako aj ich výsledné priemerné hodnoty so smerodajnou

odchýlkou (viď tab. 2 a 3). Hoci priemerná hodnota IC_{50} pre sledovaný chalkón bola nižšia v prípade pôsobenia na bunkách PaTu, štatistické porovnanie všetkých hodnôt nepreukázalo významný rozdiel medzi obidvoma líniami ($p = 0,203$).

Hodnoty IC_{50} chalkónu 1C po 72-hodinovej inkubácii pankreatických nádorových buniek boli následne štatisticky porovnané s príslušnými hodnotami IC_{50} získanými z predchádzajúcich experimentov s danou látkou na iných gastrointestinálnych nádorových líniah (viď tab. 2 a 3). Vo všetkých prípadoch to boli experimenty skúmajúce pôsobenie 1C na rôznych typoch buniek karcinómu hrubého čreva. Hranične štatisticky významný rozdiel ($p = 0,046$) sme pozorovali iba pri porovnaní IC_{50} látky 1C pre bunkovú líniu PANC-1 a hodnoty IC_{50} pre bunkovú líniu Colo 205.

DISKUSIA

Štúdium protinádorových účinkov prírodných látok a ich derivátov, vrátane chalkónov, je jedným z dlhodobých zameraní Ústavu farmakológie Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach. Takéto žiaduce účinky vybraných chalkónov sa na našom pracovisku potvrdili na viacerých druhoch nádorov. Obzvlášť účinný sa javí nový syntetický akridínový chalkón 1C. Pri skúmaní jeho inhibičného vplyvu na nádorové línie prostredníctvom testu MTT sa zaznamenali nasledujúce hodnoty IC_{50} po 72-hodinovej inkubácii udávané v hodnotách $\mu\text{mol.l}^{-1}$: $16,4 \pm 6,2$ a $10,9 \pm 1,9$ (MCF-7 a MDA – karcinómy prsníka); $8,0 \pm 1,5$ (Jurkat – akútna T-bunková leukémia); $10,7 \pm 4,2$ (A549 – karcinóm pľúc) a $4,1 \pm 0,35$ (HCT116 – karcinóm hrubého čreva) (Takac a kol., 2018); $4,16 \pm 1,58$ (LoVoDx – karcinóm hrubého čreva rezistentný na doxorubicín) (Čižmáriková a kol., 2018); $3,84 \pm 0,25$ a $4,49 \pm 0,42$ (Colo 205 – karcinóm hrubého čreva a odvodená bunková línia Colo 320 so zvýšenou expresiou efluxného transportéra ABCB1) (Čižmáriková a kol., 2019); a $7,96 \pm 0,38$ a $17,93 \pm 0,87$ (A2058 a BLM – malígný melanóm) (Gazdova a kol., 2022). Nedávne experimenty na bunkách ovariálnych karcinómov (A2780 a A2780cis – línia rezistentná na cisplatinu)

stanovili IC_{50} $6,59 \pm 0,57 \mu\text{mol.l}^{-1}$ a $6,98 \pm 1,12 \mu\text{mol.l}^{-1}$ pre chalkón 1C po 48-hodinovej inkubácii (Sallanci a kol., 2024). Z uvedených výsledkov vyplýva, že inhibičné koncentrácie danej látky na bunkách gastrointestinálnych nádorov patria medzi najnižšie. Doposiaľ sa však neskúmal potenciálny inhibičný vplyv tohto chalkónu na karcinóm pankreasu, čo sa stalo predmetom záujmu súčasnej štúdie.

Naše skríningové analýzy pomocou MTT testu potvrdili štatisticky významný a porovnateľný inhibičný vplyv akridínového chalkónu 1C po 72-hodinovej inkubácii aj na prežívanie buniek dvoch rôznych línii ľudského karcinómu pankreasu (PANC-1 a PaTu). Napriek tomu, že karcinóm pankreasu patrí medzi vysoko rezistentné malignity, hodnoty IC_{50} na uvedených líniah boli $6,35 \pm 0,81 \mu\text{mol.l}^{-1}$ (PANC-1) a $4,83 \pm 0,97 \mu\text{mol.l}^{-1}$ (PaTu).

Vplyv na proliferáciu pankreatických nádorových buniek (BxPC-3) sa v minulosti potvrdil v prípade fluórovaného chalkónu (16, $IC_{50} = 18,67 \mu\text{mol.l}^{-1}$) (Padhye a kol., 2010). Aj xantohumul, ktorý je prenylovaným chalkónom a v prírode sa vyskytuje v chmeli, preukázal antiproliferatívne vlastnosti *in vitro* (PANC-1 a BxPC-3) aj *in vivo* (myšací model s xenoštepom PANC-1) (Jiang a kol., 2015). Autormi neboli stanovené presné hodnoty IC_{50} , za optimálne koncentrácie tohto chalkónu boli určené hodnoty od 10 do 50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. V modeli *in vivo* dávka 25 mg/kg/deň signifikantne znižovala hmotnosť a objem nádoru, pričom autori na základe prospievania myši nepredpokladali významnú toxicitu testovanej látky. V štúdiu sa tiež zistilo, že xantohumul inhibuje proliferáciu buniek prostredníctvom zastavenia bunkového cyklu a indukcie apoptózy pri súčasnej inhibícii STAT3 signálnej dráhy. V inej štúdiu xantohumul inhiboval proliferáciu troch pankreatických nádorových línii (BxPC-3, AsPC-1 and MIA PaCa-2 cells), ako aj angiogézu (BxPC-3) prostredníctvom potlačania nukleárneho faktora kappa B (Saito a kol., 2018). Skúmali sa aj antiproliferatívne vlastnosti niekoľkých monomérov a dimérov artemisinínu na báze chalkónu na bunkovej línii Mia PaCa-2 s výslednými hodnotami IC_{50} medzi 22 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ a vyššími ako

50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ (Gaur a kol., 2016). Vzhľadom na nižšiu rozpustnosť viacerých chalkónov a ich nízku biologickú dostupnosť (Rudrapal a kol., 2021) sa neskôr iní vedci pokúsili pripraviť a otestovať na pankreatických nádorových bunkách (BxPC-3) nový syntetický chalkón so zavedenou alkylhydroxylovou skupinou ((E)-1-(2-(2,3-dihydroxypropoxy)-5-metoxifenyl)-3-(2,3-dimetoxyfenyl)prop-2-én-1-ón) (Baek a kol., 2023). Hodnota IC_{50} určená z experimentov po 72-hodinovej inkubácii s látkou bola 7,9 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Aj v tejto štúdii chalkón indukoval apoptózu. Antiproliferatívne vlastnosti na bunkách karcinómu pankreasu (PaCa-2) preukázali aj deriváty pyrazolu obsahujúce chalkón (4, 5 a 7) s hodnotami IC_{50} 13,0; 31,5 a 24,9 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. U týchto látok bolo zaznamenaná tiež nižšia inhibícia proliferácie na zdravej bunkovej línii (BJ1) (Kamel a kol., 2024).

Jedným z dôvodov nízkej biologickej dostupnosti chalkónov je aj fakt, že chalkóny môžu byť substrátmi ABC transportérov (Zhao a kol., 2020). V našich predošlých experimentoch sme dokázali, že chalkón 1C dokáže inhibovať eflux rodamínu v bunkách nadmerne exprimujúcich transportér ABCB1 (P-glykoproteín) (Čižmáriková a kol., 2019). Táto vlastnosť chalkónu by mohla byť výhodná aj v kombináčnej liečbe s inými protinádorovými liečivami, keďže zvýšená expresia efluxných púmp je jedným z mechanizmov rezistencie karcinómu pankreasu na niektoré súčasne podávané liečivá (Hadj Bachir a kol., 2022).

U chalkónu 1C sme v minulosti potvrdili tiež selektívne pôsobenie na nádorové bunky v porovnaní s vplyvom na nenádorové línie (Takac a kol., 2018; Čižmáriková a kol., 2019).

Na základe porovnateľných hodnôt IC_{50} látky 1C na pankreatických nádorových bunkách s hodnotami IC_{50} na bunkách karcinómu hrubého čreva (okrem porovnania línií PANC-1 a Colo 205) predpokladáme, že by skúmaná látka mohla mať podobné mechanizmy účinku, aké boli zaznamenané na nádorových línii karcinómu hrubého čreva (Takac a kol., 2018; Takac a kol., 2020). Táto hypotéza však vyžaduje vedecké potvrdenie.

ZÁVER

Vzhľadom na vyššie uvádzané skutočnosti usudzujeme, že rôzne typy prírodných i syntetických chalkónov, vrátane nami testovaného akridínového chalkónu 1C, by mohli byť účinnými a zároveň bezpečnými kandidátmi pre potenciálnu alternatívnu liečbu karcinómu pankreasu. Tieto hypotézy však budú vyžadovať ďalšie *in vitro* a *in vivo* vedecké analýzy, ktoré by presnejšie a podrobnejšie potvrdili protinádorové účinky (vrátane ich mechanizmov) akridínových a iných chalkónov na karcinómy pankreasu. Rovnako dôležitá bude príprava čo najvhodnejších farmaceutických foriem týchto látok s dobrou biologickou dostupnosťou.

POĎAKOVANIE

Výskum bol podporený projektom VEGA 1/0446/22 a Medicínskym univerzitným vedeckým parkom v Košiciach (MediPark, Košice – Fáza II.), kód ITMS2014 + 313011D103. Autori ďakujú pani doc. RNDr. Márii Vilkovej, PhD. z Ústavu chemických vied Prírodovedeckej fakulty UPJŠ v Košiciach za poskytnutie testovanej látky.

ZOZNAM LITERATÚRY

American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta: American Cancer Society, 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Updated February 5, 2024. Accessed January 4, 2025.

Baek, S., Nah, S., Park, J. Y., Lee, S. J., Kang, Y. G., Kwon, S. H., Oh, S. J., Lee, K. P., Moon, B. S.: A novel chalcone derivative exerts anticancer effects by promoting apoptotic cell death of human pancreatic cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2023, 93, 117 458. Doi: 10.1016/j.bmc.2023.117458.

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., Jemal, A.: Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of

incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2024, 74 (3), 229 – 263. Doi: 10.3322/caac.21834.

Čižmáriková, M., Takáč, P., Spengler, G., Kincses, A., Nové, M., Vilková, M., Mojžiš, J.: New chalcone derivative inhibits ABCB1 in multidrug resistant T-cell lymphoma and colon adenocarcinoma cells. *Anticancer Research*, 2019, 39 (12), 6499 – 6505. Doi: 10.21873/anticancer.13864.

Čižmáriková, M., Takáč, P., Vilková, M., Krawczenko, A., Bielawska-Pohl, A., Klimczak, A.: Nový syntetický chalkón potláča proliferáciu rezistentných buniek karcinómu hrubého čreva. *Acta chemotherapeutica: časopis Slovenskej chemoterapeutickej spoločnosti SLS*, 2018, 1 – 2 (2018), 19 – 25.

Espona-Fiedler, M., Patthey, C., Lindblad, S., Sarró, I., Öhlund, D.: Overcoming therapy resistance in pancreatic cancer: New insights and future directions. *Biochemical Pharmacology*, 2024, 229, 116 492. Doi: 10.1016/j.bcp.2024.116492.

Gaur, R., Pathania, A. S., Malik, F. A., Bhakuni, R. S., Verma, R. K.: Synthesis of a series of novel dihydroartemisinin monomers and dimers containing chalcone as a linker and their anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 122, 232 – 246. Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.06.035.

Gazdova, M., Michalkova, R., Kello, M., Vilkova, M., Kudlickova, Z., Baloghova, J., Mirossay, L., Mojzis, J.: Chalcone-acridine hybrid suppresses melanoma cell progression via G2/M cell cycle arrest, DNA damage, apoptosis, and modulation of MAP kinases activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23 (20), 12 266. Doi: 10.3390/ijms232012266.

Hadj Bachir, E., Poiraud, C., Paget, S., Stoup, N., El Moghrabi, S., Duchêne, B., Jouy, N., Bongiovanni, A., Tardivel, M., Weiswald, L. B., Vandeputte, M., Beugniez, C., Escande, F., Leteurtre, E., OrgaRES consortium, Poulain, L., Lagadec, C., Pigny, P., Jonckheere, N., Renaud, F., Truant, S., Van Seuning, I., Vincent, A.: A new pancreatic adenocarcinoma-derived organoid model of acquired chemoresistance to FOLFIRINOX: first insight of the

underlying mechanisms. *Biology of the Cell*, 2022, 114 (1), 32 – 55. Doi: 10.1111/boc.202100003.

Hafidi, Z., Taleb, M. A., Amedlous, A., El Achouri, M.: Micellar catalysis strategy of cross-condensation reaction: the effect of polar heads on the catalytic properties of aminoalcohol-based surfactants. *Catalysis Letters*, 2020, 150 (5), 1309 – 1324. Doi: 10.1007/s10562-019-03045-6.

Jiang, W., Zhao, S., Xu, L., Lu, Y., Lu, Z., Chen, C., Ni, J., Wan, R., Yang, L.: The inhibitory effects of xanthohumol, a prenylated chalcone derived from hops, on cell growth and tumorigenesis in human pancreatic cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2015, 73, 40 – 7. Doi: 10.1016/j.biopha.2015.05.020.

Kamel, M. G., Sroor, F. M., Hanafy, M. K. H., Mahrousd, K. F., Hassaneen, H. M.: Design, synthesis and potent anti-pancreatic cancer activity of new pyrazole derivatives bearing chalcone, thiazole and thiadiazole moieties: gene expression, DNA fragmentation, cell cycle arrest and SAR. *RSC Advances*, 2024, 14, 26 954 – 26 970. Doi: 10.1039/D4RA03005B.

Klein, A. P.: Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18 (7), 493 – 502. Doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.

Leite, F. F., de Sousa, N. F., de Oliveira, B. H. M., Duarte, G. D., Ferreira, M. D. L., Scotti M. T., Filho, J. M. B., Rodrigues, L. C., de Moura, R. O., Mendonça-Junior, F. J. B., Scotti, L.: Anticancer activity of chalcones and its derivatives: review and in silico studies. *Molecules*, 2023, 28 (10), 4009. Doi: 10.3390/molecules28104009.

Michalkova, R., Kello, M., Cizmarikova, M., Bardelcikova, A., Mirossay, L., Mojzis, J.: Chalcones and gastrointestinal cancers: experimental evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24 (6), 5964. Doi: 10.3390/ijms24065964.

Padhye, S., Ahmad, A., Oswal, N., Dandawate, P., Rub, R. A., Deshpande, J., Swamy, K. V., Sarkar, F. H.: Fluorinated 2'-hydroxychalcones as garcinol analogs with enhanced antioxidant and anti-

cancer activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20 (19), 5818 – 5821. Doi: 10.1016/j.bmcl.2010.07.128.

Palko-Łabuz, A., Błaszczuk, M., Środa-Pomianek, K., Wesołowska, O.: Isobavachalcone as an active membrane perturbing agent and inhibitor of ABCB1 multidrug transporter. *Molecules*, 2021, 26 (15), 4637. Doi: 10.3390/molecules26154637.

Park, W., Chawla, A., O'Reilly, E. M.: Pancreatic cancer: a review. *JAMA*, 2021, 326 (9), 851 – 862. Doi: 10.1001/jama.2021.13027.

Rudrapal, M., Khan, J., Dukhyil, A. A. B., Alarousy, R. M. I. I., Attah, E. I., Sharma, T., Khairnar, S. J., Bendale, A. R.: Chalcone scaffolds, bio-precursors of flavonoids: chemistry, bioactivities, and pharmacokinetics. *Molecules*, 2021, 26 (23), 7177. Doi: 10.3390/molecules26237177.

Saito, K., Matsuo, Y., Imafuji, H., Okubo, T., Maeda, Y., Sato, T., Shamoto, T., Tsuboi, K., Morimoto, M., Takahashi, H., Ishiguro, H., Takiguchi, S.: Xanthohumol inhibits angiogenesis by suppressing nuclear factor- κ B activation in pancreatic cancer. *Cancer Science*, 2018, 109 (1), 132 – 140. Doi: 10.1111/cas.13441.

Salanci, Š., Vilková, M., Martinez, L., Mirrossay, L., Michalková, R., Mojžiš, J.: The induction of G2/M phase cell cycle arrest and apoptosis by the chalcone derivative 1C in sensitive and resistant ovarian cancer cells is associated with ROS generation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25 (14), 7541. Doi: 10.3390/ijms25147541.

Takac, P., Kello, M., Pilatova, M. B., Kudlickova, Z., Vilkova, M., Slepčikova, P., Petik, P., Mojzis, J.: New chalcone derivative exhibits antiproliferative potential by inducing G2/M cell cycle arrest, mitochondrial-mediated apoptosis and modulation of MAPK signalling pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 2018, 292, 37 – 49. Doi: 10.1016/j.cbi.2018.07.005.

Takac, P., Kello, M., Vilkova, M., Vaskova, J., Michalkova, R., Mojzisova, G., Mojzis, J.: Antiproliferative effect of acridine chalcone is mediated by induction of oxidative Stress. *Biomolecules*, 2020, 10 (2), 345. Doi: 10.3390/biom10020345.

Wang, Y., Li, L., Ma, T., Cheng, X., Liu, D.: Design, synthesis, and apoptosis-promoting effect evaluation of chalcone derivatives containing aminoguanidine units. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2022, 22 (11), 2116 – 2124. Doi: 10.2174/1871520621666211026091226.

Wu, C. P., Lusvarghi, S., Hsiao, S. H., Liu, T. C., Li, Y. Q., Huang, Y. H., Hung, T. H., Ambudkar, S. V.: Licochalcone a selectively resensitizes ABCG2-overexpressing multidrug-resistant cancer cells to chemotherapeutic drugs. *Journal of Natural Products*, 2020, 83 (5), 1461 – 1472. Doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01022.

Zhao, Y. Y., Fan, Y., Wang, M., Wang, J., Cheng, J. X., Zou, J. B., Zhang, X. F., Shi, Y. J., Guo, D. Y.: Studies on pharmacokinetic properties and absorption mechanism of phloretin: *in vivo* and *in vitro*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 132, 110 809. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.110809.



SPEKTRUM MOLEKÚL VYUŽÍVANÝCH V CIELENEJ LIEČBE PSORIÁZY

A SPECTRUM OF MOLECULES USED FOR TARGETED PSORIASIS TREATMENT

Takáč, Peter¹; Janočko, Jozef²; Takáčová, Gabriela³

¹Katedra farmakológie a toxikológie

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

²Medisell, s. r. o. Garbiarska 905, 031 01, Liptovský Mikuláš

³Klinika dermatovenerológie UPJŠ LF a UNLP, Trieda SNP 1, 040 01 Košice
Slovenská republika

peter.takac@uvlf.sk

ABSTRAKT

Cieľom nášho výskumu bolo sledovať účinnosť cielenej biologickej liečby používanej v liečbe psoriázy v skupine 50 pacientov. Hodnotili sme krátkodobú účinnosť (12 týždňov) jednotlivých liečiv. Pozorovali sme liečivá z troch skupín: inhibítory IL-17, inhibítory IL-12/23 a inhibítory TNF- α (tumor-necrosis factor-alfa). Najvyššiu účinnosť v našej štúdii preukázali inhibítory TNF- α , konkrétne adalimumab a etanercept. Po nich nasledoval ustekinumab ako inhibítor IL-12/23. Najslabší účinok vykazovalo liečivo secukinumab ako inhibítor IL-17A. Účinnosť sme hodnotili aj z dlhodobého hľadiska v rozmedzí 3 – 6 rokov na základe sledovania parametra nutnosti prechodu na inú biologickú liečbu z dôvodu straty účinku predchádzajúceho lieku. V tomto pozorovaní najlepšie obstálo liečivo guselkumab ako inhibítor IL-23. Pri krátkodobom sledovaní účinnosti lieč-

by (12 týždňov) sme pozorovali aj zmenu pomerov krviniek a hodnôt CRP (C-reaktívny proteín). Preukázali sme pozitívnu koreláciu medzi týmito parametrami, ktorých zmena slúži ako marker výraznej zápalovej aktivity ochorenia.

Bezpečnosť terapie sme hodnotili podľa výskytu NÚ (nežiaducich účinkov). Etanercept bol v tomto prípade liekom s najlepším bezpečnostným profilom. Najviac NÚ sa objavilo vo forme infekcií a karcinómov. Neviedli však k prerušeniu terapie.

Kľúčové slová: biologická liečba; cieleňá liečba; inhibítory interleukínu; inhibítory TNF- α ; psoriáza

ABSTRACT

The aim of our research was to monitor the effectiveness of targeted biological therapy used in the treatment of psoriasis in a group of 50 patients.

We assessed the short-term effectiveness (12 weeks) of individual medications. We observed drugs from three groups: IL-17 inhibitors, IL-12/23 inhibitors, and TNF- α inhibitors (tumor necrosis factor-alpha). The highest efficacy in our study was demonstrated by TNF- α inhibitors, specifically adalimumab and etanercept. These were followed by ustekinumab as an IL-12/23 inhibitor. The least effective drug was secukinumab as an IL-17A inhibitor. We also evaluated the efficacy from a long-term perspective, over a period of 3 – 6 years, based on the parameter of the need to switch to another biological therapy due to the loss of efficacy of the previous drug. In this observation, guselkumab, as an IL-23 inhibitor, performed the best. In the short-term follow-up of treatment efficacy (12 weeks), we also observed changes in the ratios of blood cells and CRP (C-reactive protein) values. We demonstrated a positive correlation between these parameters, whose changes serve as markers of significant inflammatory activity of the disease.

The safety of the therapy was assessed based on the occurrence of adverse events (AEs). Etanercept was the drug with the best safety profile in this regard. The most common AEs were infections and carcinomas. However, these did not lead to therapy discontinuation.

Key words: biological therapy; interleukin inhibitors; psoriasis, targeted therapy, TNF- α inhibitors

ÚVOD

Psoriáza je autoimunitné kožné zápalové ochorenie postihujúce kožu a kĺby. Hlavnými patologickými prejavmi sú vaskulárne zmeny, svrbenie a hyperkeratóza. Významne vplýva na kvalitu života pacientov a často spôsobuje psychické poruchy (Kampe a kol., 2022). Najčastejšími spúšťačmi sú prekonanie vírusového ochorenia alebo traumy (Liu a kol., 2022).

Medzi najvýznamnejšie komorbidity psoriázy patrí psoriatická artritída (PsA), ktorá sa vyvinie približne

u tretiny pacientov. Často sa prejavuje ireverzibilnými zmenami kĺbov, bolesťami, opuchom. Progreduje až do trvalej invalidity pacientov. Má omnoho väčšiu mortalitu v porovnaní s inými ochoreniami (Gottlieb a Merola, 2021). Medzi najtypickejšie prejavy psoriázy na mikroskopickej úrovni patrí nekontrolovaná proliferácia keratinocytov v dôsledku ich zrýchlenej diferenciácie. Psoriatické plaky sú charakterizované zápalovým infiltrátom dendritických buniek, makrofágov, T-buniek a neutrofilov (Rendon a Schäkel, 2019).

Medzi mechanizmy vzniku psoriázy radíme interakcie medzi antimikrobiálnymi peptidmi v reakcii na poškodenie keratinocytov. Úlohu tu zohrávajú dendritické bunky produkujúce interferóny (Marrakchi a Puig, 2022). Následnou aktiváciou pomocných Th1 a Th17 buniek sa spúšťa produkcia prozápalových cytokínov, ktoré udržiavajú takzvanú zápalovú slučku mechanizmu psoriázy. Najzastúpenejšími cytokínmi sú IL-17, IL-23 a TNF- α . Medzi ďalšie cytokíny zohrávajúce rolu v tomto procese patria IL-22, IL-12, IL-6, IFN (interferón)- μ . Ďalšími bunkami podieľajúcimi sa na patogenéze psoriázy sú neutrofilý, makrofágy, NK (natural killers = prirodzené zabijáče), T-lymfocyty (Wroński a Wójcik, 2022).

Významnú úlohu v posledných rokoch zohráva dráha Janus kináz, ktorých zacielenie špecifickými inhibítormi dokázalo v klinických štúdiách zlepšiť príznaky psoriázy ako aj PASI (psoriasis area severity index) skóre porovnateľne s biologickou liečbou. Ich veľkou výhodou je perorálna aplikácia, no stále sú vo fáze skúšania (Singh a kol., 2021).

Psoriáza so sebou prináša aj sériu metabolických porúch v podobe diabetu, hypertenzie, dyslipidémie a hepatopatie (Kanda, 2021). Okrem poškodenia kože psoriáza vyvoláva aj systémový zápal, ktorý sa prejavuje inzulínovou rezistenciou, poškodením cievneho endotelu, aterosklerózou či infarktom (Yamazaki, 2021). Na diagnostiku psoriázy bolo vyvinutých viacero postupov. Najfrekvencovanejším je stanovenie skóre PASI. Okrem neho existuje aj skóre NAPSÍ (pre nechtovú psoriázu), DLQI skóre zhodnocujúce kvalitu života daného pacienta a skóre BMI (body

mass index) (National Psoriasis Foundation, 2019).

Terapia psoriázy si vyžaduje individuálny prístup. Liekmi prvej voľby sú lokálne kortikosteroidy, topicke medikamenty, analógy vitamínu D či retinoidy. Ich funkcia je predovšetkým protizápalová. Pôsobia inhibíciou proliferácie keratinocytov a/alebo indukujú natívnu proliferáciu, obnovujú kožnú bariéru a zmiernujú svrbenie (Tsai a kol., 2021).

Na ťažko zvládnuteľné a rezistentné formy psoriázy sa využíva systémová liečba, na ktorej indikáciu musia pacienti spĺňať isté normy. Je vymedzená pre stredne ťažký až ťažký priebeh psoriázy (Balak a kol., 2020).

Po tom, ako pacient podstúpi systémovú liečbu, ktorej účinnosť alebo bezpečnosť mu znemožní pokračovanie v takejto liečbe, je indikovaná biologická terapia. Podmienkou iniciácie tejto terapie je séria vyšetrení, ktoré musí pacient absolvovať, aby sa vylúčilo akékoľvek ohrozenie života pacienta v spojitosti s touto liečbou a zároveň stanovila prognóza účinku biologickej liečby (Sticherling a kol., 2020). Biologické liečivá sa zameriavajú na cytokínovú dráhu IL-17/23/TNF- α . Klinické štúdie potvrdili ich účinok v liečbe psoriázy a stanovili ich ako vysoko efektívne molekuly využívané v terapii ťažkých foriem psoriázy. Nesú však so sebou riziká, predovšetkým svojim imunosupresívnym účinkom (Šimaljaková, 2018).

Hlavným cieľom nášho výskumu bolo pozorovanie účinku takýchto liečiv na súbore 50 pacientov trpiacich ťažkou formou plakovej psoriázy a zhodnotenie ich efektivity a bezpečnosti. Porovnávali sme ich na základe stanovovania viacerých parametrov. Vykonali sme laboratórne krvné testy a stanovili hodnoty CRP. Tieto parametre sme pozorovali v krátkodobom horizonte (12 týždňov) aj v dlhodobom horizonte (3 – 6 rokov).

MATERIÁL A METÓDY

V prvom kroku nášho výskumu sme sa zamerali na základnú (baseline) charakteristiku pacientov. Tu sme pozorovali vek pacientov, BMI, dĺžku trvania ochorenia a PASI skóre na začiatku stanovenia biologickej

liečby. V krátkodobom horizonte sledovania (12 týždňov) sme porovnávali 4 liečivá (adalimumab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab) a v dlhodobom horizonte (3 – 6 rokov) dodatočne 6 liečiv (okrem už uvedených sa jednalo o liečivá guselkumab a ixekizumab). Liekové formy a cesty podania pre jednotlivé liečivá sú nasledovné: adalimumab (injekčný roztok v naplnenom pere, subkutánna), etanercept (injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, subkutánna), sekukinumab (injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, subkutánna), ustekinumab (injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere, subkutánna), guselkumab (injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, subkutánna) a ixekizumab (injekčný roztok naplnený v pere, subkutánna).

Po primeranom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie si sám pacient alebo opatrovateľ môže podávať liek, ak lekár rozhodne, že je to vhodné.

Nakoľko všetci pacienti museli splniť podmienky pridelenia biologickej terapie, zhodnocovali sme ich predchádzajúcu skúsenosť s iným typom liečby, kde sme mohli pozorovať rôzne zastúpenie systémovej liečby ako aj fototerapie. Stanovili sme priemerný vek pacientov, hodnotu BMI, priemernú absolútnu hodnotu PASI skóre na začiatku liečby. Takisto sme zapísali laboratórne krvné testy, z ktorých sme vypočítali pomery jednotlivých krvných buniek a stanovili sme hodnotu CRP.

Pozorovali sme takisto pridružené komorbidity v podobe arteriálnej hypertenzie, hepatopatie, *DM* (*diabetes mellitus*), dyslipidémie, no objavila sa aj hyperurikémia. Najzávažnejšou komorbiditou psoriázy je práve PsA, ktorá bola takisto sledovaná u väčšiny pacientov. Viaceré štúdie potvrdzujú, že táto komorbidita sa spája so zvýšenou rezistenciou na liečbu a ťažším priebehom ochorenia.

Pre potreby štatistického spracovania našich údajov sme využili software SPSS 26.0, v ktorom sme overili normalitu rozloženia dát pomocou testu Skewness. V dôsledku nie normálneho rozloženia a veľkosti zámerného výberu sme použili neparametrické štatistické postupy.

Biologická liečba bola pri väčšine pacientov aplikovaná v rokoch 2017/2018, odkiaľ sme čerpali hodnoty pre základné parametre. Liečba bola aplikovaná v Dermatovenerologickej ambulancii prof. MUDr. Jagienky Jautovej, PhD., MBA (Pedi-Derma, s. r. o.) v Košiciach. Údaje o pacientoch sme získali na základe poskytnutia so súhlasom pani prof. MUDr. Jagienky Jautovej, PhD., MBA. Všetky údaje boli spracované anonymizovane, v súlade so zákonom 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Pacienti poskytli informovaný súhlas so spracovaním osobných údajov.

VÝSLEDKY

Základná (baseline) charakteristika pacientov

V našej štúdií sme mohli pozorovať súbor 50 pacientov. Mužov bolo 34 (68 %) a žien 16 (32 %). Zosumarizovali sme základné údaje pacientov. Ich vek sa pohyboval od 27 do 80 rokov. Priemerný vek mal hodnotu $56,5 \pm 12,9197$ rokov. Ďalším údajom bolo BMI, kde sme pozorovali aj výskyt pacientov s obezitou ako komorbiditou psoriázy. Priemerná hodnota tohto parametra bola $26,840 \pm 4,8409$ kg/m². Trvanie ochorenia sa takisto pohybovalo v rôznych hodnotách, pričom priemerná dĺžka trvania ochorenia predstavovala hodnotu $23,6 \pm 12,6885$ rokov (viď tab. 1).

Všetci pacienti, ktorým bola indikovaná biologická liečba museli mať skúsenosť s predchádzajúcou terapiou. Pacienti najčastejšie užívali metotrexát, za ním nasledoval cyklosporín, acitretín a v poslednom rade fototerapia. Pacienti v našej štúdií boli liečení v prvej fáze skúmania TNF- α inhibítormi a IL-inhibítormi. Tá posudzovala krátkodobú účinnosť liečby a porovnávala účinnosť medzi jednotlivými liečivami/skupinami liečiv. Tu sa pozorovali 4 liečivá: sekukinumab, adalimumab, etanercept a ustekinumab (s najväčším zastúpením pacientov pre sekukinumab a najmenším pre ustekinumab v uvedenom poradí). V ďalšej fáze štúdie sme pozorovali celkovo 6 biologických liečiv, kde okrem už spomínaných štyroch nám ešte pribudla aj skupina inhibítorov IL-23 v podobe liečiva guselkumab a liečivo ixekizumab.

Výskyt psoriatických lézií bol rozdelený na oblasti kapilícia (40 % pacientov), následne oblasť nechtov (8 % pacientov) a u jedného pacienta sme pozorovali výskyt v oblasti genitálií. Medzi najčastejšie komorbidity sme radili vznik PsA, ktorá bola pozorovaná u 12 (24 %) pacientov, následne za ňou bolo pozorované kardiovaskulárne postihnutie u 9 (18 %) pacientov, nasledovala dyslipidémia pri 8 (16 %) pacientoch, hepatopatia pri 7 (14 %) pacientoch. U jedného pacienta sa vyskytla aj depresia.

Parametrom pozorovania boli aj výsledky hematologického a biochemického vyšetrenia. Tu sme stanovovali pomer jednotlivých krvných buniek a hodnotu CRP, medzi ktorými sme videli pozitívnu koreláciu. Tieto hodnoty sa posudzovali na začiatku a v 12. týždni liečby. Predpokladala sa znížená intenzita zápalu pri zlepšovaní psoriatických symptómov.

Najčastejšie NÚ v našej štúdií sa objavovali vo forme infekcií. Tie sa objavili u 5 (10 %) pacientov. Najväčšie zastúpenie mali kvasinkové infekcie, no objavila sa aj borelióza, či reaktivácia tuberkulózy. Mohli sme pozorovať aj infekciu baktériou *Staphylococcus aureus*.

Efektívnosť liečby

Efektívnosť liečby sme určovali na základe stanovenia viacerých parametrov. Posudzovali sme krátkodobé (12 týždňov) aj dlhodobé (3 – 6 rokov) hľadiská účinnosti daných liečiv. Priemerná absolútna hodnota PASI skóre na začiatku liečby predstavovala hodnotu $18,09 \pm 4,6381$.

Výrazný účinok liečby sa preukázal poklesom tejto hodnoty v 12. týždni liečby na hodnotu $1,51 \pm 1,8112$. Prvým parametrom v stanovovaní efektivity liečby bolo dosiahnutie PASI 75 (to znamená, že pacient dosiahol zlepšenie o 75 % v porovnaní so svojím počiatočným skóre PASI). Druhým parametrom bolo dosiahnutie PASI 90 (to znamená, že pacient dosiahol zlepšenie o 90 % v porovnaní so svojím počiatočným skóre PASI) a tretím parametrom bolo dosiahnutie absolútnej hodnoty PASI ≤ 2 . Takisto sme pozorovali parameter PASI 100, ktorý naznačoval tvrdenia následne uvedené v diskusii.

Tab. 1: Baseline charakteristika pacientov

Údaje	Celkovo v štúdiu	TNF-alfa inhibítory	IL inhibítory
Pacienti; n (%)	50 (100 %)	21 (42 %)	29 (58 %)
Muži; n (%)	34 (68 %)	15 (71,43 %)	19 (65,52 %)
Ženy; n (%)	16 (32 %)	6 (28,57 %)	10 (34,48 %)
Vek (roky); priemer (smerodajná odchýlka)	56,5 ± 12,9197	55,7619 ± 13,0725	57,0345 ± 12,7908
BMI; priemer (smerodajná odchýlka)	26,840 ± 4,8409	26,596 ± 2,836	27,0176 ± 3,063
Trvanie ochorenia (roky); priemer (smerodajná odchýlka)	23,6 ± 12,6885	23,551 ± 12,8129	23,138 ± 9,2
Výskyt na nechtoch; n (%)	4 (8 %)	2 (9,52 %)	2 (6,9 %)
Psoriatická artritída; n (%)	12 (24 %)	7 (33,33 %)	5 (17,24 %)
PASI skóre, 0. mesiac; priemer (smerodajná odchýlka)	18,0938 ± 4,6381	16,16 ± 2,5905	19,681 ± 5,426

Tab. 2: Efektivita biologickej terapie

Porovnanie dosiahnutia PASI 75, 90 a PASI ≤ 2			
Hodnoty	PASI 75	PASI 90	absolútne PASI ≤ 2
etanercept	100 %	70 %	70 %
adalimumab	100 %	70 %	70 %
ustekinumab	100 %	67 %	67 %
sekukinumab	100 %	56,5 %	56,5 %

Terapiu účinnou látkou etanercept podstúpilo 10 (20 %) pacientov. Na začiatku terapie predstavovala priemerné skóre PASI týchto pacientov hodnotu $15,73 \pm 1,5762$. Priemerná hodnota tohto skóre v 12. týždni liečby bola $1,11 \pm 1,591$. PASI 75 v tomto prípade dosiahlo 100 % pacientov. PASI 90 dosiahlo 7 (70 %) pacientov a PASI ≤ 2 dosiahli takisto 7 (70 %) pacientov. Terapiu liečivom adalimumab podstúpilo 10 (20 %) pacientov. Priemerné hodnoty PASI na začiatku terapie a v 12. týždni boli $16,59 \pm 3,357$ a $1,28 \pm 1,414$ v uvedenom poradí. PASI 75 dosiahlo takisto 100 % pacientov. PASI 90 dosiahlo 7 (70 %) pacientov a PASI ≤ 2 dosiahli takisto 7 (70 %) pacientov.

Tretím pozorovaným liečivom bol sekukinumab. Liečbu podstúpilo 23 (46 %) pacientov. Hodnoty PASI na začiatku a v 12. týždni liečby boli $20,00 \pm 5,66$ a $1,88 \pm 2,097$ v uvedenom poradí. PASI 75 dosiahlo 100 % pacientov, PASI 90 dosiahlo 13 (56,5

%) pacientov a rovnaký počet dosiahol aj PASI ≤ 2. V krátkodobom horizonte sledovania efektivity bolo posledným liečivom ustekinumab, ktorým boli liečení 3 (6 %) pacienti. Priemerné hodnoty PASI na začiatku a v 12. týždni liečby boli $17,2 \pm 2,271$ a $0,933 \pm 1,616$. PASI 75 dosiahlo 100 % pacientov, PASI 90 dosiahli 2 (67 %) pacientov a rovnako tak PASI ≤ 2.

Na základe výsledkov sme hodnotili terapiu TNF-α inhibítormi ako efektívnejšiu oproti terapii IL-inhibítormi. Poradie efektivity nasledovalo zostupne pre adalimumab, etanercept, ustekinumab a sekukinumab (viď tab. 2).

Mimo spomínané parametre sme ešte sledovali efektivitu v už spomínanom dlhodobom horizonte liečby, kde sa na základe tzv. bio-switchu najúčinnším javilo liečivo guselkumab, za ním nasledoval ixekizumab a ustekinumab, následne adalimumab a najhoršie obstáli etanercept a sekukinumab.

Bezpečnosť terapie

Bezpečnosť sme stanovovali na základe výskytu NÚ počas terapie biologickými liečivami. Pozorovali sme výskyt NÚ u 11 pacientov. Najfrekvencovanejšími boli práve infekcie. Najčastejšie boli pozorované NÚ pri sekukinumabe v počte 6 (26 % z celkového počtu 23 pacientov liečených týmto liečivom. Za ním nasledoval adalimumab a následne ustekinumab. Pri liečive etanercept sme nepozorovali žiadne NÚ.

Korelácie medzi vybranými parametrami

V ďalšej časti sme v celom súbore pacientov analyzovali korelácie medzi vybranými premennými, pred nasadením biologika a tiež o 3 mesiace neskôr. Pozorovali sme štatisticky významné pozitívne korelácie medzi:

- trvaním ochorenia a hodnotou PASI skóre pred liečbou
- CRP pred liečbou a pomerom neutrofilov/lymfocytov pred liečbou
- CRP pred liečbou a pomerom trombocytov/lymfocytov pred liečbou.

DISKUSIA

Biologická liečba sa v posledných rokoch javí ako sľubný prístup v terapii psoriázy. Tieto liečivá sa zameriavajú na cieľové molekuly patogénnej dráhy tohto ochorenia a prinášajú tak sľubné výsledky. Biologická liečba nielen pomáha zlepšovať kvalitu života pacientov, ale znižuje aj závažnosť komorbidít a nimi spôsobovaných komplikácií. Nevýhodou je však zvýšené riziko vzniku infekcií, alergických reakcií či výskyt malignít (Sticherling a kol., 2020).

Výsledky našej štúdie sme porovnávali s metaanalýzami. Metaanalýza Bai a kol. (2019) zahŕňala 6801 publikácií s viacerými vedeckými článkami, ale aj randomizovanými, dvojito zaslepenými a placebo kontrolovanými klinickými štúdiami. V nej sa stanovovala krátkodobá (12 – 16 týždňov) efektívnosť a bezpečnosť inhibítorov interleukínov. Táto štúdia preukázala pozorovateľne lepšie výsledky pri liečbe v rámci skupiny IL-17 inhibítorov oproti inhibítorom

IL-23 a inhibítorom IL-12/23. Parametrom účinnosti liečby bolo práve dosahovanie PASI 75 a PASI 90.

Na základe týchto dvoch parametrov bola skúmaná účinnosť biologických liečiv aj v metaanalýze Armstrong a kol. (2018), ktorá zahŕňala 160 klinických štúdií. V krátkodobom rozsahu sledovania efektivity liečby hodnotili IL-inhibítory ako účinnejšie oproti inhibítorom TNF- α . Avšak táto štúdia nepozorovala významný rozdiel medzi IL-17 a IL-23 inhibítormi. Potvrdila však vyššiu účinnosť týchto skupín aj oproti inhibítorom IL-12/23. Zaujímavým faktom je, že naše pozorovania sú v rozpore s týmito tvrdeniami. Tieto odchýlky mohli nastať z dôvodov menšieho počtu pacientov, ako aj nerovnomerným rozložením pacientov do jednotlivých terapií podľa liečiv.

V rámci skúmania parametra dosahovania PASI 90 v 12. týždni liečby, splnilo túto podmienku 29 (58 %) pacientov. V poradí dosahovania tejto hodnoty najlepšie obstáli znova TNF- α inhibítory. Za nimi nasledoval IL-12/23 inhibítor ustekinumab a najmenej účinným sa javil sekukinumab. Metaanalýza Armstrong a kol. (2018) zhodnotila účinnosť dosahovania tohto parametra v krátkodobom horizonte nasledovne. Najvyšší účinok dosahovalo liečivo risankizumab. Medzi liečivá, ktoré boli totožné s našim pozorovaním potom patrilo liečivo sekukinumab, ustekinumab a následne TNF- α inhibítory s účinnosťou zostupne v tomto poradí. V štúdiu Bai a kol. (2019) sa javil sekukinumab takisto účinnejším oproti ustekinumabu. V daných štúdiách bolo aj striktné dané dávkovanie daných biologických liečiv oproti nášmu výskumu, ktorý týmto údajom nedisponoval. To mohlo byť jednou zo základných príčin, prečo sú naše výsledky v rozpore s danými metaanalýzami.

Vykonal sme dodatočné pozorovanie v podobe potreby prechodu na inú biologickú terapiu z dôvodu straty účinku prvého biologického liečiva, ako marker efektivity liečby. Toto rozmedzie zahŕňalo obdobie do 3 rokov od začatia liečby. Prekvapivo v tomto ohľade najlepšie obstálo práve liečivo sekukinumab, pri ktorom sme stratu účinnosti zaznamenali len u 35 % pacientov. Zatiaľ čo adalimumab (40 %) a etanercept (50 %) pôsobili v tomto ohľade menej stabilne,

najhoršie dopadlo liečivo ustekinumab, pri ktorom potrebu prechodu na inú biologickú liečbu mali všetci 3 (100 %) pacientov. Toto pozorovanie bolo takisto v značnej miere ovplyvnené nerovnomerným zastúpením pacientov v jednotlivých typoch liečby.

Sledovanie parametra v podobe zmeny v hodnotách pomerov zastúpenia jednotlivých krvných buniek a hodnoty CRP sme vykonali na začiatku biologickej liečby a v 12. týždni liečby. Pozitívna korelácia medzi hodnotami pomeru krvných buniek a CRP v smere klesajúcej hodnoty slúži ako marker výraznej zápalovej aktivity ochorenia. Podľa štúdie Hagino a kol. (2023) dokáže pokles tejto hodnoty rovnako tak ako aj pokles hodnôt pomeru jednotlivých krvných buniek slúžiť ako biomarker sledovania účinnosti liečby inhibítormi TNF- α . TNF- α totiž zvyšuje sekreciu IL-6, ktorý následne zvyšuje produkciu CRP v hepatocytoch. Naše výsledky však nepreukázali výraznú zmenu v tomto parametri, nakoľko boli použité štandardné metódy stanovenia týchto hodnôt oproti vysokoúčinným skriningovým metódam s citlivosťou 0,02mg/dL použitých v spomínanej štúdii.

Ďalšou časťou výskumu bolo sledovanie efektivity v dlhodobom horizonte (3 – 6 rokov). Tú sme však mohli sledovať len na základe zhodnotenia jedného parametra, a to potreby prechodu na inú biologickú liečbu z dôvodu straty účinnosti daného liečiva. Najlepšie v tomto ohľade obstáli IL-23 v podobe liečiva guselkumab, u ktorého nedošlo k prerušeniu terapie, za ním nasledoval ixekizumab selektívny IL-17A inhibítor. Následne to boli ustekinumab, adalimumab, etanercept, a najhoršie obstál sekukinumab. Metaanalýza Armstrong a kol. (2018) potvrdzuje poradie efektivity v dlhodobom horizonte pri týchto liečivách takisto. Tu však bola účinnosť meraná formou odpovede PASI 100. Výnimkou bolo liečivo sekukinumab, ale ako bolo spomenuté v predošlej časti, treba zohľadniť najväčšie zastúpenie pacientov v liečbe týmto liečivom v našej štúdii. Ďalšou porovnávajúcou metaanalýzou v tomto ohľade bola štúdia Armstrong a kol. (2022), ktorá zahŕňala 14 klinických štúdií. Tu sa takisto výsledky javili podobné s našimi, avšak znova sa liečivo sekukinumab dostáva pred te-

rapiu TNF- α inhibítormi aj liečivom ustekinumab.

V našej štúdii sme okrem efektivity pozorovali aj pôsobenie biologických liečiv na pacientov trpiacich psoriatickou artritídou alebo nechťovou psoriázou. Nechťové postihnutie býva aj markerom postihnutia kĺbov. Štúdia Conrad a kol. (2022), ktorá skúmala nechťové postihnutia psoriatických pacientov, zaraďovala liečivo sekukinumab medzi prvú líniu liečby, za ním nasledovalo liečivo ustekinumab. Vyvodila záver, že zlepšenie nechťových príznakov môže pôsobiť ako prekursor účinnosti biologickej liečby. V našej štúdii sme mohli pozorovať pacientov s nechťovým postihnutím. Ani jeden nedosiahol PASI 100, avšak všetci mali vysokú mieru baseline skóre PASI. Nesplnili ani parameter PASI ≤ 2 . Toto postihnutie môžeme preto zhodnotiť ako komplikujúci a ťažko ovplyvniateľný faktor pri liečbe psoriázy.

V ďalšom bode sme sa zamerali na liečbu psoriatickej artritídy. Toto ochorenie sa vyvinie približne u tretiny pacientov trpiacich psoriázou s rýchlou progresiou ochorenia, približne do 10 rokov od počiatočného stanovenia psoriázy (Kamata a kol., 2020). V našej štúdii sa nachádzalo 12 pacientov s týmto postihnutím. Najväčšiu efektívitu v tomto ohľade malo liečivo etanercept, pri ktorom všetkých 12 (100 %) pacientov dosiahlo PASI 100 v 12. týždni liečby. Za ním nasledoval adalimumab a následne sekukinumab.

Podľa štúdie Thatiparthi a kol. (2021) sú TNF- α inhibítory liečivami prvej línie v liečbe PsA spolu s IL17 inhibítormi. Metaanalýza nezistila podstatné rozdiely v efektívite týchto dvoch skupín v oblasti liečby PsA. Na druhej strane štúdia Haderler a kol. (2021) poukazuje v tomto ohľade na vyššiu efektívitu IL-17 oproti TNF- α inhibítorm z krátkodobého hľadiska. V dlhšom horizonte pozorovania bola efektívnosť hodnotená ako porovnateľná.

V štúdii Hagino a kol. (2023) bol pozorovaný fenomén dosahovania parametrov PASI 75 a PASI 90 u pacientov s počiatočnou absolútnou hodnotou PASI ≤ 30 . Táto štúdia dospela k záveru, že pacienti, ktorých baseline hodnota PASI bola vyššia, dosahovali ľahšie PASI 75 aj PASI 90. Na druhej strane takíto pacienti

nedosahovali také zníženie hodnôt PASI ako pacienti s nižším počiatocným baseline PASI skóre. To znamená, že daní pacienti nie len nedosiahli PASI 100, ale ani zníženie absolútnej hodnoty PASI ≤ 2 . Na základe výsledkov v našej štúdii môžeme toto pozorovanie potvrdiť. Pacienti medzi baseline hodnotami PASI v rozpätí 20 – 30 dosiahli PASI 75 aj 90, avšak len 54 % dosiahlo parameter PASI ≤ 2 .

V neposlednom rade sme hodnotili bezpečnosť biologickej liečby. Tá bola zhodnocovaná na princípe sledovania výskytu NÚ pri jednotlivých liečivách v prvých 12 týždňoch liečby. Najčastejším typom boli prevažne infekcie, nasledovali nádory, no časté boli aj alergické reakcie v mieste vpichu. Najbezpečnejším liečivom sa javil etanercept, u ktorého neboli pozorované žiadne NÚ. Nasledoval sekukinumab, adalimumab, nakoniec ustekinumab. Metaanalýza Armstrong a kol. (2022) skúmajúca bezpečnosť daných liečiv zhodnotila IL-17 inhibítory v tomto ohľade ako najmenej bezpečné. Poradie bolo nasledovné: risankizumab, guselkumab, adalimumab, sekukinumab, ustekinumab a najhoršie dopadli liečivá ixekizumab a bimekizumab. Štúdia Palakornkitti a kol. (2021) zhodnotila takisto inhibítory IL-17 za najmenej bezpečné a najlepšie obstáli podobne ako v našej štúdii inhibítory TNF- α . Avšak značnou mierou bezpečnosti sa v našej štúdii vyznačovalo práve liečivo sekukinumab, čo je v rozpore s tvrdeniami z vybraných štúdií. Dôvodom mohol byť malý súbor pacientov ako aj nedostatočné údaje z pravidelného monitorovania pacientov v dlhšom časovom období.

V priebehu našej štúdie sme narazili na viacero limitujúcich faktorov, ktoré mohli spôsobiť odchýlky v daných pozorovaniach. Niektoré tvrdenia metaanalýz naša štúdia potvrdzuje, ako napríklad dlhodobú bezpečnosť jednotlivých liečiv, iné boli v rozpore s našimi pozorovaniami. Nezrovnalosti mohli nastať aj z dôvodu nerovnomerného rozloženia súboru pacientov medzi jednotlivé liečiva, ako napríklad sekukinumab (23 pacientov) a ustekinumab (3 pacienti) v krátkodobom horizonte sledovania efektivity biologickej liečby.

Takisto jedným z najviac limitujúcich faktorov bol

fakt, že nám neboli známe presné dávkovacie schémy jednotlivých biologických liečiv. Pre ďalšiu analýzu by bol potrebný širší súbor pacientov s presnou dávkovacou schémou.

ZÁVER

Cieľom našej práce bolo zhodnotiť a porovnať efektivitu a bezpečnosť jednotlivých typov cielenej biologickej liečby pacientov s ťažkou formou plakovej psoriázy. Tvrdenia boli následne porovnané s metaanalýzami skúmajúcimi efektivitu a bezpečnosť biologických liečiv v krátkodobom aj dlhodobom horizonte pozorovania. Dospeli sme k nasledovným záverom:

- Na základe zmeny absolútnych hodnôt PASI skóre môžeme potvrdiť biologickú terapiu sa vysokoúčinnú, pomáhajúcu nielen zmierňovať príznaky ochorenia, zlepšovať kvalitu života pacientov s týmto ochorením, ale aj pomáhajúcu kontrolovať komorbidity spojené s týmto ochorením.
- Skúmaním efektivity sme potvrdili vyššiu účinnosť TNF- α inhibítorov v porovnaní s inými druhmi biologickej liečby v krátkodobom (12 týždňov) horizonte sledovania, avšak je potrebný ďalší výskum, nakoľko tieto hodnoty boli v rozpore s tvrdeniami z metaanalýz.
- Dlhodobú účinnosť liečiv sme mali porovnateľnú s metaanalýzami rozoberajúcimi tento údaj, aj napriek tomu, že sme využili na toto hodnotenie iné parametre. Výnimkou sa javilo liečivo sekukinumab, ktoré v našej štúdii preukazovalo relatívne nízku mieru vzniku NÚ, avšak aj nízku efektivitu.
- Bol potvrdený fenomén pozorovaný v štúdii Hagino a kol. (2023), ktorý tvrdil, že čím vyššia hodnota baseline PASI skóre je u pacienta, tým ľahšie dosiahne hodnoty PASI 75 a PASI 90, ale o to ťažšie dosahuje PASI 100 (úplnú remisiu).
- Z hľadiska pozorovania ovplyvnenia príznakov PsA biologickou liečbou sme pozorovali za najefektívnejšie TNF- α inhibítory ako aj IL-17 inhi-

bítory. Tieto výsledky korešpondujú s metaanalýzou skúmajúcou ovplyvňovanie PsA biologickými liečivami.

- Bezpečnosť bola zhodnotená podobne, s odchýlkou liečiva secukinumab. To sa javilo v našej štúdii ako relatívne bezpečná terapia v porovnaní s inými liečivami. Tieto tvrdenia sú v rozpore s metaanalýzami, ktoré považujú liečbu IL-17 inhibítormi za najmenej bezpečnú.

ZOZNAM LITERATÚRY

Armstrong, A. W., Read, C., Pathy, A. L., Kimball, A. B.: A systematic review of the cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit of dermatologic interventions. *JID*, 2018, 138, 290 – 297.

Armstrong, A. W., Puig, L., Joshi, A., Skup, M., Williams, D., Li, J., Betts, K. A., Augustin, M.: Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis. *JAMA Dermatology*, 2020, 156 (3), 258 – 269.

Bai, F., Li, G., Liu, Q., Niu, X., Li, R., Ma, H.: Short-term efficacy and safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 inhibitors brodalumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Immunol. Res.*, 2019, 2019, 2546161.

Balak, D. M. W., Gerdes, S., Parodi, A., Salgado-Boquete, L.: Long-term safety of oral systemic therapies for psoriasis: a comprehensive review of the literature. *Dermatol. Ther.*, 2020, 10 (4), 589 – 613.

Conrad, C., Ortmann, C.-E., Vandemeulebroecke, M., Kasperek, T., Reich, K.: Nail involvement as a predictor of differential treatment effects of secukinumab versus ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis. *Dermatol. Ther.*, 2022, 12 (1), 233 – 241.

Gottlieb, A. B., Merola, J. F.: Axial psoriatic arthritis: an update for dermatologists. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2021, 84 (1), 92 – 101.

Hadeler, E., Mosca, M., Hong, J., Brownsto-

ne, N., Bhutani, T., Liao, W.: Nail psoriasis: a review of effective therapies and recommendations for management. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*, 2021, 11 (3), 799 – 831.

Hagino, T., Saeki, H., Kanda, N.: Biomarkers and predictive factors for treatment response to tumor necrosis factor- α inhibitors in patients with psoriasis. *J. Clin. Med.*, 2023, 12 (3), 974.

Kamata, M., Tada, Y.: Efficacy and safety of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis and their impact on comorbidities: a literature review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21 (5), 1690.

Kampe, T., Dorko, E., Rimárová, K., Ho-uzvičková, A., Baloghová, J., Baranová, Z., Madleňák, M., Rohoň, I.: Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Cent. Eur. J. Public Health*, 2022, 30 (Suppl.), S05 – S10.

Kanda, N.: Psoriasis: pathogenesis, comorbidities, and therapy updated. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22 (6), 2979.

Liu, J., Ali, K., Lou, H., Wang, L., Wu, L.: First-trimester impetigo herpeticiformis leads to stillbirth: a case report. *Dermatol. Ther.*, 2022, 12 (5), 1271 – 1279.

Marrakchi, S., Puig, L.: Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2022, 23 (Suppl. 1), 13 – 19.

National Psoriasis Foundation: About psoriasis, 2018. <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis>. Accessed April 6, 2023.

Palakornkitti, P., Nimmannitya, K., Rattanakaemakorn, P.: Biological therapy in psoriasis: an emphasis on its dermatologic adverse events. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2021, 39 (4), 215 – 230.

Rendon, A., Schäkel, K.: Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20 (6), 1475.

Singh, R., Koppu, S., Perche, P. O., Feldman, S. R.: The cytokine mediated molecular pathophysiology of psoriasis and its clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22 (23), 12 793.

Sticherling, M., Augustin, M., Boehncke, W.-H., Christophers, E., Färber, L., Ghoreschi, K.,

Reich, K.: Evidence-based indications for the use of biologics in moderate-to-severe psoriasis: recommendations from the German Psoriasis Guidelines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2020, 34, 114 – 137.

Šimaljaková, M.: Progresia v biologickej liečbe psoriázy (in Slovak). *Dermatol. Prax.*, 2018, 12 (1), 31 – 34.

Thatiparthi, A., Martin, A., Liu, J., Egeberg, A., Wu, J. J.: Biologic treatment algorithms for moderate-to-severe psoriasis with comorbid conditions and special populations: a review. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2021, 22 (4), 425 – 442.

Tsai, T. F., Huang, Y. H.: Clinical efficacy and safety of topical treatments for psoriasis in Taiwan: a systematic review and meta-analysis. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2021, 120, 1284 – 1294.

Yamazaki, F.: Psoriasis: comorbidities. *J. Dermatol.*, 2021, 48 (6), 732 – 740.

Wroński, A., Wójcik, P.: Impact of ROS-Dependent lipid metabolism on psoriasis pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23 (20), 12 137.



NEŽIADUCE ÚČINKY SELEKTÍVNYCH INHIBÍTOROV SPÄTNÉHO VYCHYTÁVANIA SÉROTONÍNU NA METABOLIZMUS

ADVERSE EFFECTS OF SELECTIVE SEROTONINE REUPTAKE INHIBITORS ON METABOLISM

Šinaj, Ondrej; Dubán, Ladislav

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

ladislav.duban@uvlf.sk

ABSTRAKT

Táto práca sa zaoberá metabolickými nežiaducimi účinkami selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu, konkrétne ich vplyvu na telesnú hmotnosť. Pôsobenie SSRI na telesnú hmotnosť sa považovalo za neutrálne, dokonca u niektorých liečiv dochádzalo k zníženiu hmotnosti. Na základe viacerých štúdií sa ale ukázalo, že dlhodobé užívanie týchto liečiv môže viesť k zvyšovaniu telesnej hmotnosti. V teoretickej časti sa rozpracovali mechanizmy, ktoré vysvetľujú možnú príčinu nárastu telesnej hmotnosti jednak v rámci SSRI všeobecne, ale taktiež sme spomenuli konkrétne špecifiká u jednotlivých liečiv. V rámci praktickej časti sme disponovali súborom pacientov v počte 101 na SSRI liečbe, u ktorých sme prostredníctvom výpočtu BMI sledovali vývoj hodnoty ich BMI po každom meraní hmotnosti. V rámci 6-mesačného obdobia došlo iba k jednému

klinicky relevantnému zvýšeniu BMI. V 60 % prípadov dochádzalo k miernemu zvyšovaniu BMI, ale objavila sa aj stagnácia, a to v 6 % prípadov, a taktiež aj pokles BMI hodnôt (34 %). Často sa objavoval trend prvotného poklesu BMI, ktorý bol ale nasledovaný nárastom. Z možných faktorov ovplyvňujúcich vývoj BMI sa okrem užívaného liečiva najvýraznejšie prejavila hodnota BMI na začiatku terapie, ale vplyv mali aj vek, konzumácia alkoholu a diagnóza.

Kľúčové slová: kompliance; metabolický účinok; nežiaduce účinky; selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu

ABSTRACT

This study focuses on the metabolic side effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), specifically their impact on body weight. The effect

of SSRIs on body weight was considered neutral; some medications even led to weight loss. However, several studies have shown that long-term use of these medications may lead to weight gain. The theoretical part elaborates on the mechanisms that explain the possible cause of weight gain, both within SSRIs in general and by highlighting specific characteristics of individual medications. In the practical part, we had a cohort of 101 patients on SSRI treatment, and through BMI calculations, we monitored the development of their BMI after each weight measurement. Over a 6-month period, only one clinically relevant increase in BMI was observed. In 60 % of cases, there was a slight increase in BMI, but stagnation was also observed in 6 % of cases, as well as a decrease in BMI values (34 %). A common trend was an initial decrease in BMI, which was followed by an increase. Among the factors influencing the development of BMI, besides the medication used, the initial BMI value at the start of therapy, as well as age, alcohol consumption, and diagnosis, were the most significant.

Key words: adverse effects; compliance; metabolic effect; selective serotonin reuptake inhibitors

ÚVOD

Antidepresíva (AD) sú početnou a rôznorodou skupinou liečiv, ktoré sa používajú pri terapii depresie, čo je závažné psychické ochorenie, ktoré sa zaraďuje medzi afektívne poruchy, čiže také, kde je v popredí klinického obrazu porucha nálady (Králová, Kubašová, Vavrušová, 2019).

Najrozšírenejšiu a najvyužívanejšiu skupinu antidepresív tvoria selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI). Poskytujú dobrý antidepresívny účinok a zároveň je pre túto skupinu liečiv charakteristický priaznivý bezpečnostný profil a dobrá tolerancia (Švihovec a kol., 2018). Aj napriek tomuto faktu sa v tejto skupine vyskytujú nežiaduce účinky (NÚ). Metabolické NÚ ako zvýšenie, resp.

zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie alebo zníženie glykémie a vplyv na apetít sú známe najmä z krátkodobého časového hľadiska (6 až 8 týždňov) (Ferguson, 2001).

Nárast hmotnosti pri krátkodobom užívaní SSRI (≤ 12 týždňov) je nepravdepodobný. Vo viacerých štúdiách je pôsobenie SSRI na hmotnosť neutrálne, alebo dochádza k zníženiu hmotnosti (Fava, 2000). Avšak informácie ohľadom ich pôsobenia na hmotnosť z dlhodobého hľadiska sú nekonzistentné a nie úplne jasné (Desmukh a Franco, 2003; Shi a kol., 2017; Tašková a kol., 2021).

MATERIÁL A METÓDY

K dispozícii sme mali na začiatku meraní 350 pacientov liečených liečivami zo skupiny SSRI. Všetci pacienti navštevovali tú istú psychiatrickú ambulanciu. Meranie hmotností prebiehalo na psychiatrickej ambulancii, pričom sa merala hmotnosť na začiatku liečby (m 1), po troch mesiacoch liečby (m 2) a po šiestich mesiacoch (m 3). Namerané hmotnosti sa použili pri výpočte indexu telesnej hmoty (BMI), konkrétne (BMI 1, BMI 2, BMI 3).

Medzi ďalšie získavané údaje o pacientoch patrili vek, pohlavie, konzumácia alkoholu a fajčenie. Prítomné boli informácie o počte alkoholických nápojov za týždeň a počte cigariet za 1 deň. Podstatnou informáciou boli rôzne diétne režimy, pričom sme sa držali jednotného diétného systému.

Veľmi podstatnou informáciou je aj prítomná konkomitantná liečba v tomto súbore respondentov. Pri konkomitantnej liečbe sme zohľadnili liečivá, pri ktorých je preukázané, že môžu ovplyvňovať telesnú hmotnosť, a to napr. antidiabetiká, deriváty sulfonylmočoviny, alebo tiazolidindióny (pioglitazón), lítium, atypické antipsychotiká, najmä klozapín, olanzapín, risperidón, antiepileptiká ako kyselina valproová, gabapentín, pregabalín, staršie antihistaminiká ako cyp-roheptadín a difenhydramín a taktiež aj systémovo podávané glukokortikoidy (prednizón) (Leslie, Hankey, 2007; Wharton a kol., 2018). Najväčšie zastúpenie v našom súbore mali antipsychotiká a antikonvulzíva.

Informácie ohľadom dávkovania a konkomitantnej liečby boli poskytnuté z psychiatrickej ambulancie.

V rámci jedného liečiva užívali všetci pacienti rovnakú dávku. Konkrétne citalopram 20 mg denne, escitalopram 10 mg denne, paroxetín 20 mg denne, sertralín 50 mg denne, fluoxetín 20 mg denne a fluvoxamín 100 mg denne. Na začiatku liečby dochádzalo k postupnej titrácii dávky, čo ale trvalo iba 10, maximálne 14 dní.

Inklúzne a exklúzne kritériá

Pôvodný súbor respondentov v úvode meraní bol 350. Počas doby získavania informácií dochádzalo k rôznym zmenám, kvôli ktorým museli byť viacerí respondenti vyškrtnutí zo zoznamu. Zároveň respondenti zahrnutí v súbore museli spĺňať isté podmienky. Výsledný súbor tvorilo 101 respondentov.

Inklúzne kritériá:

1. Minimálne 3 merania hmotnosti – v rámci súboru sa vyskytovali respondenti s vyšším počtom meraní ako 3, ale taktiež aj s jedným, prípadne len dvoma meraniami. Nakoľko sme chceli zachytiť komplexne vývoj BMI po dobu šiestich mesiacov, bolo nevyhnutné disponovať aspoň tromi meraniami.
2. Rovnaké dávkovanie – je podstatné, aby sa užívané SSRI liečivo užívalo po celú dobu v rovnakej dávke. To isté platí aj pre prítomnú konkomitantnú liečbu.
3. Rovnaké SSRI liečivo – najčastejšie dochádzalo k zmene SSRI na SNRI, prípadne iné antidepresívum.
4. Žiadne výrazné zmeny v rámci životosprávy – zmena v rámci fyzickej aktivity (v tomto súbore nebola zaznamenaná špecifická fyzická aktivita, a to ani počas liečby), diétny režim, dramatická zmena v rámci konzumácie alkoholu alebo fajčenia.

Exklúzne kritériá:

1. Menší počet meraní ako 3.
2. Zmena v dávkovaní SSRI liečiva.

3. Zmena v rámci SSRI liečiva.

4. Výrazná zmena v životospráve.

5. Pridanie iného AD, alebo výrazné zmeny v konkomitantnej liečbe.

Všetky tieto informácie boli poskytnuté psychiatrickou ambulanciou.

Spracovanie údajov

Z údajov výšky a nameraných hmotností na začiatku liečby (m 1), po troch mesiacoch liečby (m 2) a po šiestich mesiacoch liečby (m 3) sme vypočítali BMI 1, BMI 2, BMI 3 všetkých respondentov v súbore ($n = 101$). Následne sme na základe sledovaných faktorov ako vek, pohlavie, diagnóza, BMI kategória, konkomitantná liečba, diétny režim, životospráva a samotné SSRI liečivo odfiltrovali respondentov. V rámci každej odfiltrovanej skupiny sme vypočítali priemerné BMI 1, BMI 2 a BMI 3 ako aritmetický priemer všetkých hodnôt BMI v danej skupine, a následne sme ich vývoj porovnávali. Okrem výpočtu priemerov BMI sme všade vypočítali smerodajné odchýlky a p hodnotu. Výsledky výpočtov BMI sme uvádzali ako aritmetický priemer s príslušnou smerodajnou odchýlkou. Štatistickú významnosť rozdielov sme hodnotili Studentovým párovým t-testom, pričom za signifikantné sme považovali rozdiely pri $p < 0,05$. Na všetky tieto výpočty sme použili MS Excel. V rámci jednotlivých SSRI liečiv sme pre lepšiu prezentáciu výsledku použili rozdiel priemeru jednotlivých hmotností v kg. Výsledné p hodnoty sme uvádzali len v prípade, ak došlo ku štatistickej významnosti ($p < 0,05$).

VÝSLEDKY

Pri základnom rozdelení celého súboru respondentov vidíme, že nedochádza k žiadnej klinicky ani štatisticky významnej zmene v rámci vývoja BMI (viď tab. 1).

Rozdelenie podľa veku

Pri zohľadnení veku nedošlo k žiadnej štatisticky alebo klinicky signifikantnej zmene v rámci vývoja

Tab. 1: Vývoj BMI v rámci celého súboru respondentov

n	BMI 1 ($\mu + s$)	BMI 2 ($\mu + s$)	BMI 3 ($\mu + s$)
101	29,1 \pm 4,9	29,2 \pm 4,8	29,2 \pm 4,8

n – počet respondentov, μ – priemer, s – smerodajná odchýlka, BMI 1 – hodnota BMI na začiatku liečby, BMI 2 – hodnota BMI po 3 mesiacoch liečby, BMI 3 – hodnota BMI po 6 mesiacoch liečby

Tab. 2: Vplyv alkoholu na vývoj BMI

Počet nápojov za týždeň	n	BMI 1 ($\mu + s$)	BMI 2 ($\mu + s$)	BMI 3 ($\mu + s$)
0 – 1	15	31,6 \pm 4,1	31,8 \pm 4,0	32,0 \pm 4,0
2 – 5	70	28,6 \pm 4,3	28,5 \pm 4,1	28,3 \pm 4,1
> 5	16	29,2 \pm 4,9	29,6 \pm 4,8	30,7 \pm 4,8

n – počet respondentov, μ – priemer, s – smerodajná odchýlka, BMI 1 – hodnota BMI na začiatku liečby, BMI 2 – hodnota BMI po 3 mesiacoch liečby, BMI 3 – hodnota BMI po 6 mesiacoch liečby

BMI. V prípade respondentov vo veku pod 45 rokov došlo po šiestich mesiacoch liečby k miernemu zníženiu BMI.

Rozdelenie podľa pohlavia

V tomto súbore majú muži početne menšie zastúpenie oproti ženám. U mužov (n = 12) došlo k miernemu zvýšeniu BMI po šiestich mesiacoch. Jedná sa ale o klinicky nerelevantnú zmenu. V početne väčšom súbore žien nedošlo k žiadnej zmene v BMI.

Diétny režim

Rozdiely v rámci diétnych režimov nepreukázali žiaden špecifický vplyv na vývoj BMI počas jednotlivých meraní. Len u respondentov bez diétného režimu vidíme nesignifikantný nárast BMI po oboch meraniach, kým respondenti s diétnym režimom si udržujú po šiestich mesiacoch rovnaké BMI.

Fajčenie

Počet fajčiarov v súbore je podstatne nižší ako nefajčiarov. Sú tu ale viditeľné isté rozdiely. Napríklad BMI na začiatku je v priemere nižšie u fajčiarov ako nefajčiarov. Pri porovnaní BMI 1 a BMI 3 vidíme u fajčiarov nevýrazný pokles BMI, kým u nefajčiarov menší nárast BMI.

Konzumácia alkoholu

V tomto súbore (viď tab. 2) je vidieť vcelku zaujímavý trend pôsobenia alkoholu na BMI. V rámci abstinentov a respondentov, ktorí užívajú maximálne 1 alkoholický nápoj týždenne vidíme postupný mierny nárast BMI, a to po oboch meraniach. U respondentov s vyšším príjmom alkoholu (viac ako 5 nápojov týždenne) vidíme ešte výraznejší nárast BMI, a to hlavne po šiestich mesiacoch. Tento nárast má aj klinický význam, nakoľko sa títo respondenti dostali z nadváhy do obezity 1. stupňa. Na druhej strane u respondentov, ktorí užívajú alkoholické nápoje v rámci rozmedzia 2 až 5 za týždeň, došlo k miernemu poklesu BMI. Štatistická významnosť sa neprejavila.

Konkomitantná liečba

Pri porovnaní respondentov užívajúcich výlučne SSRI a respondentov s prítomnou konkomitantnou liečbou nedošlo k žiadnemu rozdielu. Klinicky ani štatisticky nedošlo k signifikantnej zmene vo vývoji BMI. Pri užšej selekcii vývoja BMI v rámci respondentov s konkomitantnou liečbou ale vidíme, že najvýraznejší nárast BMI bol u respondentov užívajúcich okrem SSRI aj klozapín, gabapentín, kvetiapín, olanzapín, risperidón a pregabalín.

Tab. 3: Vývoj BMI u respondentov na základe BMI klasifikácie

BMI kategória	n	BMI 1 ($\mu + s$)	BMI 2 ($\mu + s$)	BMI 3 ($\mu + s$)
Podváha a normálna váha (BMI < 25)	19	22,2 ± 1,9	22,5 ± 1,9**	23,3 ± 2,8* #
Nadváha (BMI 25 – 29,9)	41	27,7 ± 1,6	27,7 ± 1,7*	27,7 ± 1,8*
Obezita 1. stupňa (BMI 30 – 34,9)	28	32,3 ± 1,5	32,1 ± 1,6	32,3 ± 1,8*
Obezita 2. a 3. stupňa	13	37,2 ± 2,2	37,1 ± 2,5	36,3 ± 4,4

n – počet respondentov, μ – priemer, s – smerodajná odchýlka, BMI 1 – hodnota BMI na začiatku liečby, BMI 2 – hodnota BMI po 3 mesiacoch liečby, BMI 3 – hodnota BMI po 6 mesiacoch liečby, * – $p < 0,05$ – štatisticky význam oproti BMI1 je preukazný, ** – $p < 0,01$ – štatistický význam oproti BMI1 je vysoko preukazný, # – $p < 0,05$ – štatistický význam oproti BMI2 je preukazný

Tab. 4: Vývoj BMI u respondentov na základe SSRI liečiva

Liečivo	n	BMI 1 ($\mu + s$)	BMI 2 ($\mu + s$)	BMI 3 ($\mu + s$)
Escitalopram	50	29,4 ± 4,9	29,4 ± 4,8	29,5 ± 4,8
Citalopram	23	29,8 ± 3,9	29,8 ± 3,8	29,7 ± 3,9
Sertralín	14	27,3 ± 3,3	27,3 ± 3,2	27,4 ± 3,2*
Paroxetín	7	27,2 ± 3,9	27,3 ± 3,8	27,2 ± 3,8
Fluvoxamín	4	32,6 ± 1,5	32,6 ± 1,6	32,9 ± 1,8*
Fluoxetín	3	29,5 ± 2,8	29,4 ± 2,9	29,7 ± 3,0*

n – počet respondentov, μ – priemer, s – smerodajná odchýlka, BMI 1 – hodnota BMI na začiatku liečby, BMI 2 – hodnota BMI po 3 mesiacoch liečby, BMI 3 – hodnota BMI po 6 mesiacoch liečby, * – $p < 0,05$ štatistický význam oproti BMI1 je preukazný

Rozdelenie respondentov na základe BMI klasifikácie

Nakoľko sme mali iba jedného pacienta s podváhou a iba jedného pacienta s obezitou 3. stupňa, zadelili sme ich do najbližšej BMI kategórie.

Pri zohľadnení zaradenia respondentov na základe BMI klasifikácie sa preukázali zaujímavé trendy. U respondentov s podváhou a normálnou váhou došlo k trendu nárastu BMI, pričom tento trend sa prejavil aj štatisticky, a to po oboch meraniach.

U respondentov v BMI kategórii nadváha nedošlo v priemere hodnôt k žiadnej zmene. Pri bližšom pohľade na jednotlivé hodnoty BMI ale vidíme veľmi nepatrný nárast BMI. Opäť sa prejavil štatistický význam pri porovnaní BMI 1 s BMI 2 a BMI 3.

V prípade obezity 1. stupňa je vidieť pokles BMI po troch mesiacoch a následný nárast po šiestich mesiacoch. K výraznej zmene BMI v rámci šiestich mesiacov ale nedošlo, nakoľko v priemere je hodnota

BMI 1 totožná s BMI 3, aj keď sa tu prejavil pokles a následne nárast BMI. Zároveň sa prejavila štatistická významnosť BMI 1 oproti BMI 3.

Iný trend sa prejavil u pacientov s obezitou 2. a 3. stupňa. V tejto skupine respondentov nastal pokles BMI, a to po oboch meraniach, pričom výraznejší pokles sa prejavil až po šiestich mesiacoch liečby. Treba avšak podotknúť, že v žiadnej skupine respondentov nedošlo ku klinicky významnej zmene BMI, resp. nenastal posun do vyššej alebo nižšej BMI kategórie (viď tab. 3).

Rozdelenie pacientov na základe užívaného liečiva

Escitalopram

V rámci escitalopramu sme mali najpočetnejší súbor respondentov. Pri základnom rozdelení celého súboru nedochádzalo k žiadnej zmene v BMI, a to po oboch meraniach. U respondentov s konkomitant-

nou liečbou sa objavuje menší pokles po troch mesiacoch. Avšak iný trend sa objavil u pacientov užívajúcich výlučne escitalopram. Vidíme tu nárast BMI po oboch meraniach.

Citalopram

Citalopram tvoril druhý najväčší súbor respondentov. Vidíme tu obdobný priebeh vývoja BMI ako v prípade escitalopramu. V tomto prípade sú rozdiely takmer zanedbateľné.

Sertralín

V rámci súboru respondentov užívajúcich sertralín došlo k miernemu zvýšeniu BMI po šiestich mesiacoch SSRI terapie. Tento nárast bol štatisticky preukazný. V priemere nastal nárast hmotnosti po šiestich mesiacoch o 0,30 kg; čo aj zodpovedá takmer zanedbateľnej zmene v BMI 3 oproti BMI 1.

Paroxetín

Výsledky v tomto súbore boli značne ovplyvnené nízkym zastúpením respondentov v súbore. V rámci nášho súboru došlo po troch mesiacoch k nárastu o 0,22 kg a následne o ďalšie tri mesiace k poklesu o 0,38 kg. Za celé obdobie šiestich mesiacov došlo k poklesu o 0,17 kg. Všetky tieto zmeny sú ale pomerne nízke.

Fluvoxamín

V rámci fluvoxamínu sme disponovali iba 4 respondentmi, čo značne obmedzuje výpovednú hodnotu. Napriek tomu sa objavil rastúci trend, a to po oboch meraniach. Nárast BMI 3 oproti BMI 1 sa prejavil aj p hodnotou, čo má však obmedzený význam, nakoľko disponujeme iba 4 respondentami.

Fluoxetín

Pri tomto liečive sme disponovali najmenším počtom respondentov. V období prvých troch mesiacov došlo k poklesu BMI aj hmotnosti o 0,37 kg. Následne v období od troch do šiestich mesiacoch došlo k zvýšeniu o 0,87 kg. Sumárne od prvého merania po posledné došlo k nárastu hmotnosti o 0,5 kg. Pri po-

rovnání BMI 1 a BMI 3 došlo aj k štatistickej významnosti, ale nakoľko sme disponovali iba tromi respondentmi, táto významnosť nemusí byť plne relevantná (viď tab. 4).

DISKUSIA

Ak by sme zoradili liečivá podľa nárastu hmotnosti, na prvom mieste, teda najväčší nárast hmotnosti sme zaznamenali pri fluvoxamíne (0,67 kg); nasledoval escitalopram (0,58 kg); fluoxetín (0,5 kg); citalopram (0,4 kg); sertralín (0,3 kg) a paroxetín ako jediný zaznamenal pokles hmotnosti po šiestich mesiacoch o 0,17 kg. Tieto výsledky nie sú zhodné s výsledkami v rámci dostupnej literatúry. Pre porovnanie, najväčší nárast hmotnosti sa zaznamenal u liečiva paroxetín, nasledovali citalopram, escitalopram, sertralín, fluvoxamín a fluoxetín (Serretti, 2010). Hlavným dôvodom pre vznik týchto rozdielov by mohlo byť nízke a nerovnomerné zastúpenie jednotlivých liečiv v rámci súboru.

V našom súbore mal najväčšie zastúpenie escitalopram a za ním citalopram. Escitalopram je S-enantiomér citalopramu. Escitalopram je najselektívnejší inhibítor v rámci SSRI, má rýchlejší nástup účinku než citalopram a zároveň je tu podobný profil NÚ ako v prípade citalopramu (Bouček, 2003). V každej štúdií sa ale líši ich pôsobenie na nárast hmotnosti.

Citalopramu sa pripisuje väčší nárast hmotnosti než escitalopramu, čo môže byť spôsobené aj faktom, že citalopram má spomedzi SSRI najvyššiu afinitu voči H_1 receptorom, čo môže mať z dlhodobého pôsobenia klinický význam (Schatzberg, Nemeroff, 2017). V prípade citalopramu aj escitalopramu sa prejavil nárast hmotnosti po oboch meraniach, kým v odbornej literatúre sa prejavuje mierny pokles hmotnosti po 12 týždňoch a až následne nárast hmotnosti (Fava, 2000; Serretti, 2010). Výsledné rozdiely v rámci hmotnosti po období dlhšom ako 4 mesiace sú ale totožné s našimi. Častým dôvodom takéhoto priberania je remisia ochorenia, spojená s návratom apetítu a zlepšením celkového stavu pacienta. Nakoľko má escitalopram rýchlejší nástup účinku, aj nárast hmotnosti po troch

mesiacoch (0,43 kg) mal výraznejší než citalopram (0,14 kg). Až po ďalších troch mesiacoch sa prejavil mierne intenzívnejší nárast v rámci citalopramu, kým u respondentov s escitalopramom došlo k minimálnemu nárastu. Vo výsledku po šiestich mesiacoch sa v rámci citalopramu a escitalopramu prejavil nárast hmotnosti podobný s odbornou literatúrou (citalopram 1,69 kg; escitalopram 0,65 kg) s tým rozdielom, že escitalopram v našom súbore vyvolal vyšší nárast hmotnosti než citalopram, pričom sa vyšší nárast pripisuje práve citalopramu (Fava, 2000; Serretti 2010; Ranjbar, 2013). To môže byť spôsobené nerovnomerným zastúpením respondentov.

Z časového hľadiska je najdlhšie dostupné meranie po dvoch rokoch užívania citalopramu, kde bol zaznamenaný nárast o 2,6 kg (Arterburn, 2016).

Tretí najväčší súbor tvoril sertralín. Zdá sa, že pri krátkodobom užívaní pôsobí mierne anorekticky. Dokonca aj v období dlhšom ako 4 mesiace sa preukázal istý pokles hmotnosti (Serretti, 2010). Existujú aj štúdie, ktoré pri dlhodobom užívaní sertralínu popísali nárast hmotnosti, ale nesignifikantný (Fava, 2000; Ranjbar, 2013). V našom prípade dochádzalo k podobnému trendu, a to najprv k poklesu po troch mesiacoch a potom po šiestich mesiacoch k nesignifikantnému nárastu. Naše výsledky sú podobné údajom v štúdiách. V rámci SSRI sertralín blokuje spätné vychytávanie dopamínu vo väčšej miere než zvyšné SSRI, čo môže vysvetľovať jeho mierne anorektické pôsobenie (Harvey, Bouwer, 2000). Každopádne, štúdia zameraná na dlhodobý vývoj hmotnosti preukázala po 2 rokoch pri sertralíne nárast o 4,7 kg; čo predstavovalo zmenu v BMI o 1,7 (Arterburn, 2016).

V rámci SSRI sa na základe informácií z odbornej literatúry predpokladá najvyšší nárast hmotnosti v prípade paroxetínu (2,73 kg) (Fava, 2000; Serretti 2010). Pripisuje sa to jeho nízkej afinite voči muskarínovým receptorom. U našich respondentov po dobu 12 týždňov dochádzalo najprv k poklesu hmotnosti, a až následne k výraznejšiemu nárastu. V našom prípade nastal presne opačný prípad. Najprv mierny nárast a neskôr pokles hmotnosti. Po šiestich mesiacoch došlo k nesignifikantnému poklesu hmotnosti. Môže to

byť zapríčinené nízkym zastúpením respondentov ($n = 7$). Avšak v prípade paroxetínu sa našli štúdie, kde u depresívnych pacientov nárast hmotnosti nevyvolal (Ranjbar, 2013; Hinze-Selch, 2000). Väčšina štúdií ale uvádza paroxetín ako liečivo spájané s nárastom hmotnosti (Fava, 2000; Serretti, 2010; Gafoor, 2018).

Fluvoxamín predstavoval druhý najmenší súbor tvorený iba 4 respondentmi. Opäť sa zopakoval trend poklesu počas akútnej fázy, a síce len o 0,12 kg; a následne nárast hmotnosti po šiestich mesiacoch o 0,55 kg. Celkový nárast predstavoval 0,67 kg; čo je najviac v rámci všetkých liečiv v sledovanom súbore. Fluvoxamín podľa vykonaných štúdií pôsobí celkovo na hmotnosť neutrálne. Výsledky iných štúdií preukázali pokles, a síce len o 0,02 kg po dvanástich týždňoch (Serretti, 2010). Trend poklesu po troch mesiacoch, resp. dvanástich týždňoch, sa preukázal aj v našom súbore respondentov. Následný nárast hmotnosti zaznamenaný v našej skupine mohol byť zapríčinený nízkym zastúpením respondentov, a teda daný výsledok nemusí byť úplne objektívny. Nárast hmotnosti pri dlhodobom užívaní fluvoxamínu sa inou štúdiou nepreukázal. Zaujímavosťou v rámci fluvoxamínu bolo zistenie nárastu aktivity bazálneho metabolizmu v rozmedzí 24 – 40 %, čo môže mať výrazný vplyv na vývoj hmotnosti (Vakrusheva, 2010).

Najmenší súbor pacientov predstavoval fluoxetín. Pri tomto liečive sa najčastejšie spomína anorektické pôsobenie, ktoré je spájané najmä s jeho signifikantnou afinitou voči 5HT_{2C} receptorom. Na jednej strane existuje rozsiahla metaanalýza, kde dochádza po dvanástich týždňoch ku najväčšiemu poklesu spomedzi všetkých SSRI (0,94 kg); ktorý je nasledovaný ďalším poklesom o 0,31 kg (Serretti, 2010). Zníženie hmotnosti sa potvrdilo aj v ďalších štúdiách (Fava, 2000; Afkhami-Ardekani, 2005). Existuje aj štúdia preukazujúca neutrálne pôsobenie na hmotnosť (Mastronardi, 2011). Na druhú stranu sa vykonala štúdia, ktorá sledovala vývoj hmotnosti po dobu 1 roka, kde prvotný pokles vystriedal nárast hmotnosti (Michelson, 1999). Po 2 rokoch užívania sa zase prejavil nárast o 2,1 kg (Arterburn, 2016). Ďalší pohľad priniesla štúdia, kde k strate hmotnosti došlo len u

depresívnych a obéznych pacientov, kým u pacientov s normálnou hmotnosťou došlo k nárastu hmotnosti (Ranjbar, 2013). Všetky vyššie uvedené štúdie, ktoré preukázali anorektické pôsobenie mali spoločné trvanie do cca šesť mesiacov. Existuje predpoklad, že pri dlhodobom užívaní nastáva istý nárast hmotnosti, ako preukázal Michelson (1999). V tomto prípade bol tento nárast na úrovni placebo. V nami sledovanom súbore došlo po troch mesiacoch k poklesu o 0,37 kg a následne nárastu o 0,87 kg. Sumárne narástla hmotnosť o 0,5 kg. Tento trend je podobný vyššie uvedeným štúdiám. Najväčší limit predstavovalo nízke zastúpenie respondentov v tomto súbore.

Ak by sme zovšeobecniili údaje z dostupných štúdií rámci všetkých SSRI liečiv, ukazuje sa prvotný pokles hmotnosti v období do 12 týždňov, teda v období akútnej fázy, ktorý je neskôr vystriedaný nárastom hmotnosti. S výnimkou sertralínu a čiastočne aj fluoxetínu, kde sa aj po 4 mesiacoch môže udržať pokles hmotnosti. V nami sledovanom súbore pacientov sa až na citalopram, escitalopram a paroxetín preukázal rovnaký trend poklesu hmotnosti v úvode liečby. Po šiestich mesiacoch sa paradoxne až na paroxetín preukázal nárast hmotnosti u všetkých liečiv. Výsledné nárasty hmotnosti boli podobné údajom dostupným v literatúre.

SSRI zvyšujú dostupnosť sérotonínu, pričom zvýšené množstvo sérotonínu môže potlačiť príjem uhlíhydrátov, čo môže vysvetliť redukciiu hmotnosti v úvode liečby. Následný nárast hmotnosti môže byť spojený s celkovým zlepšením vegetatívnych funkcií spojených s depresiou a taktiež môže dôjsť k zmene senzitivity 5-HT receptorov (Michelson, 2000; Serretti, 2010).

Jedným z možných faktorov vplyvujúcich na vývoj hmotnosti a teda aj BMI je pohlavie.

Nárast hmotnosti pri užívaní AD sa pravdepodobne častejšie vyskytuje u žien než mužov (Girz a kol., 2013). Na druhej strane, rozsiahla štúdia s počtom respondentov 314 440 nepreukázala signifikantný rozdiel v rámci zmeny BMI medzi pohlaviami (Gafoor, 2018). V nami sledovanom súbore respondentov taktiež nedošlo k výraznému rozdielu v rámci vývoja

BMI medzi mužmi a ženami. Treba ale podotknúť, že zastúpenie mužov oproti ženám v tomto súbore bolo podstatne nižšie.

Vekom dochádza, či už stratou svalovej hmoty alebo zníženou tvorbou niektorých hormónov ako testosterón a estrogén, k spomaleniu metabolickej aktivity a zároveň k zvýšeniu obsahu tuku v tele (Ponti a kol., 2020). Aj preto sa vek zohľadňuje ako možný faktor vplyvajúci na vývoj BMI. V našom súbore došlo k najvyššiemu nárastu BMI u respondentov v strednom veku (46 – 60 rokov), kým u najstarších respondentov (staroba, > 60 rokov) bol nárast veľmi mierny. V najmladšej vekovej skupine (≤ 45 rokov) ako v jedinej došlo k poklesu BMI. Avšak v dostupných štúdiách vidíme trend, kedy sú najviac náchylné na nárast hmotnosti osoby vo veku 20 – 40 rokov, kým u starších osôb vo veku 60 – 70 rokov sú nárasty hmotnosti menej výrazné (Gafoor, 2018). Rozdiely vo výsledkoch môžu byť zdôvodnené nerovnomerným vekovým zastúpením v nami sledovanom súbore, celkovým vyšším priemerným vekom v tomto súbore (56 rokov). V rámci veku sa vyfiltrovala skupina žien v menopauzálnom veku, kedy je možné očakávať nárast hmotnosti (Fenton, 2021). K signifikantnej zmene ale nedošlo.

Diétny režim sa v zásade ako možný faktor neprejavil. Respondentom s normálnou stravou rástlo BMI veľmi mierne po oboch meraniach. Respondentom s diétnym režimom sa hodnota BMI držala v pôvodnej hodnote, čo vlastne môže byť dôsledok samotného diétného režimu. Tieto rozdiely ale v zásade neboli výrazné.

Vplyv alkoholu na telesnú hmotnosť je veľmi obširná téma sama o sebe a svojim rozsahom a obsahom aj mimo náplne tejto témy. V krátkosti sa dá povedať, že je potvrdená pozitívna asociácia medzi zvýšenou konzumáciou alkoholu a nárastom hmotnosti (Sayon a Orea, 2011). Existujú rozdiely v rámci druhu konzumovaného nápoja (destilát, víno), pohlavia, množstva skonzumovaného alkoholu (binge drinking), BMI pacientov a veku. Alkohol je kaloricky bohatý, aj keď nutrične chudobný (1g = 7,1 kcal); jeho oxidácia má prednosť pred oxidáciou cukrov a tukov, nakoľko sa

jedná o cudzorodú látku a v tele sa neuskladňuje, čo umocňuje ukladanie cukrov a tukov (Sayon a Orea, 2011). V rámci nášho súboru sa jednoznačne najvyšší nárast BMI prejavil u pacientov s najvyšším príjmom alkoholu (> 5 nápojov týždenne).

Dokonca došlo k posunu z nadváhy do obezity 1. stupňa. Klinicky menej výrazný nárast sa objavil u respondentov, ktorí skonzumujú maximálne 1 nápoj týždenne. Čo je ale veľmi zaujímavé, respondenti, ktorí vypijú 2 až 5 nápojov týždenne, chudli. Hodnota BMI klesla po oboch meraniach. Informácie o tom, aké nápoje konzumovali, či sa jednalo o jednorazovú konzumáciu alebo boli nápoje rozložené rovnomerne počas týždňa, nemáme. Každopádne, obdobný výsledok sa objavil aj v iných štúdiách (Sayon a Orea, 2011).

Na rozdiel od alkoholu, fajčenie má tendenciu viesť skôr k zníženiu hmotnosti. Mechanizmus tohoto pôsobenia je komplexný a nie úplne jasný (Audrain a McGovern, 2011). V rámci nášho súboru respondentov došlo u fajčiarov k miernemu poklesu BMI, kým u nefajčiarov zase k miernemu nárastu BMI.

Nejednalo sa ale o žiadne významné zmeny. Pre zaujímavosť sme vyfiltrovali respondentov nefajčiarov s najvyššou konzumáciou alkoholických nápojov. V tomto súbore došlo k najvýraznejšiemu nárastu BMI, aj keď ich zastúpenie nebolo vysoké a nedošlo k štatistickej významnosti.

Depresia je spájaná so zvýšením, ale aj znížením hmotnosti. Samotné zníženie hmotnosti môže byť spôsobené stratou apetítu, záujmu o jedlo, alebo strachom z priberania. Tieto symptómy sú pri depresii časté. Na druhej strane, zvýšenie hmotnosti môže byť vyvolané znížením fyzickej a metabolickej aktivity a prejedaním sa (Fava, 2000). Prejedanie sa je častý symptóm atypickej depresie a taktiež aj sezónnej afektívnej poruchy. Preto pri liečbe AD môže nastať jednak nárast hmotnosti ako výsledok remisie ochorenia a návratu apetítu (v tomto smere sa nárast hmotnosti často pripisuje remisii ochorenia, nie AD), alebo v prípade prejedania sa pokles hmotnosti. V odbornej literatúre sa udáva nárast hmotnosti do priamej súvislosti so závažnosťou symptómov depresie (de Wit,

2015). V našom súbore pacientov sa pri zohľadnení diagnózy takmer identicky prejavil nárast BMI u respondentov s úzkostnou poruchou, zmiešanou úzkostnou a depresívnou poruchou a stredne ťažkou depresiou. Po troch mesiacoch došlo k nárastu BMI, ktorý by sa mohol pripísať remisii ochorenia. Avšak nasledujúci nárast po ďalších troch mesiacoch sa už pripisuje AD liečbe, nakoľko k remisii ochorenia už došlo. V rámci ťažkej depresie sme mali aj respondentov s recidivujúcou formou depresie. V tomto súbore došlo naopak k poklesu BMI po oboch meraniach. Vysvetlenie by mohlo spočívať práve v sezónnosti ochorenia, aj keď na druhú stranu sa práve pri ťažkej depresii predpokladal najvyšší nárast hmotnosti. Pre lepšie objasnenie je vhodné disponovať vývojom hmotnosti v premorbídnom čase, ktorým sme ale nedisponovali. Každopádne sa vo všeobecnosti udáva nárast hmotnosti zhruba v 60 % prípadov depresie (de Wit, 2015).

V rámci konkomitantnej liečby sa najčastejšie objavovali antipsychotiká a antikonvulzíva. V rámci týchto skupín to boli liečivá, kde je možný nárast hmotnosti preukázaný. Pri porovnaní skupín respondentov, ktorí užívali len SSRI a skupiny užívajúcej aj konkomitantnú liečbu nedošlo prakticky k žiadnemu rozdielu v rámci vývoja BMI. Podobný výsledok sa objavil aj v iných štúdiách, kde podobne ako v našom súbore tvorili konkomitantnú liečbu hlavne antipsychotiká a antikonvulzíva (Gafoor, 2018).

Rozdelenie respondentov v súbore na základe BMI klasifikácie je súčasťou takmer každej štúdie zaoberajúcej sa vplyvom AD na hmotnosť. Umožňuje lepší prehľad vývoja BMI, a teda aj skutočný klinický dopad týchto zmien hmotnosti. V rámci normálnej váhy došlo k nárastu BMI po oboch meraniach, ktoré mali aj štatistickú významnosť. Aj keď nedošlo až k presunu do nadváhy, jednalo sa o klinicky výraznejší nárast BMI. V rámci nadváhy, ale aj obezity 1. stupňa nedošlo k žiadnej zmene v BMI. Zase pri obezite 2. stupňa a 3. stupňa vidíme opačný trend, a teda postupný pokles BMI. V rámci iných štúdií sa stretávame s podobným trendom, kedy respondentom s nízkym BMI na začiatku liečby (podváha, normálna váha) zvykne počas liečby BMI narastať, kým u pacientov s nad-

váhou a obezitou 1. stupňa buď BMI stagnuje, alebo sa prejaví mierny nárast. U pacientov s obezitou 2. a 3. stupňa sa vyskytuje stagnácia BMI, alebo môže mierne klesať počas liečby (Gafoor, 2018). Nízka hodnota BMI na začiatku liečby sa môže považovať za možný rizikový faktor k nárastu hmotnosti. Opäť to má súvis s prejavmi ochorenia ako nechutenstvo, alebo opačne prejedaním sa. Remisiou ochorenia dochádza buď k návratu apetítu, alebo k optimalizácii príjmu potravy u pacientov, ktorí sa prejedali. Práve BMI na začiatku liečby môže signalizovať prítomné symptómy ochorenia a predpovedať ďalší možný vývoj BMI (Gafoor, 2018).

ZÁVER

Prvotné štúdie ohľadom pôsobenia SSRI na hmotnosť poukazovali na ich vo všeobecnosti neutrálny vplyv na hmotnosť. Dokonca v niektorých prípadoch dochádzalo k zníženiu hmotnosti. Tieto štúdie mali spoločné to, že ich dĺžka trvala zhruba 12 týždňov. Až neskôr v súvislosti s ich dlhodobým užívaním v praxi sa prejavili otázky v ich pôsobení na hmotnosť (Fava, 2000). Výsledky novších a podstatne rozsiahlejších štúdií poukazujú skutočne na pokles hmotnosti v prvých troch mesiacoch, a to v rámci všetkých SSRI liečiv. Až zhruba po 4 mesiacoch nastáva zmena a začína sa objavovať postupný nárast hmotnosti (Serretti, 2010).

U niektorých liečiv ako fluoxetín sa nárast hmotnosti prejavil až po viac ako 6 mesiacoch (Michelson, 1999). V tomto súbore respondentov nedošlo po troch mesiacoch k poklesu len v prípade citalopramu, escitalopramu a paroxetínu. Po 6 mesiacoch sa prejavil nárast u všetkých liečiv s výnimkou paroxetínu, kde sa paradoxne očakáva najvyšší nárast hmotnosti spomedzi SSRI (Fava, 2000; Serretti 2010; Ranjbar, 2013). U liečiv ako fluoxetín a sertralín, kde sú zaznamenané poklesy hmotnosti aj po šiestich mesiacoch, sa po viac ako roku užívania taktiež objavuje nárast hmotnosti. Prvotný pokles hmotnosti sa pripisuje serotenergému pôsobeniu SSRI. Nasledovný nárast hmotnosti je zase spojovaný so zmenou v senzitivite

5-HT receptorov a taktiež s remisiou ochorenia (Michelson, 2000; Serretti 2010). Taktiež sú tu prítomné špecifiká jednotlivých liečiv, ako v prípade paroxetínu jeho afinita voči muskarínovým receptorom, alebo afinita citalopramu voči H₁ receptoru. Aj keď sa jedná v oboch prípadoch o skutočné slabé pôsobenie, z dlhodobého hľadiska môže mať klinický význam.

Samotná závažnosť a druh ochorenia a s ním prítomné symptómy na začiatku liečby výrazne ovplyvňujú vývoj hmotnosti pacienta. Ak pacient trpel nechutenstvom a stratou apetítu, po zlepšení stavu dochádzalo k nárastu hmotnosti ako prejav zlepšenia celkového stavu pacienta. Naopak, ak dochádzalo k prejedaniu sa, tak pri remisii ochorenia sa tento symptóm vytráca a dochádza buď k zníženiu hmotnosti, alebo minimálne ku stagnácii. To môže vysvetliť zmeny hmotnosti v prvých troch mesiacoch, kedy sa už prejavuje naplno účinok liečiva. Avšak zmeny vyskytujúce sa v období nasledujúcich troch mesiacoch sa už môžu pripísať pôsobeniu konkrétneho liečiva. Pre zorientovanie v tejto problematike je nápomocné sledovanie vývoja premorbídnej hmotnosti (Fava, 2000).

V súvislosti s premorbídnou hmotnosťou je významný faktor hodnota BMI na začiatku liečby. Čím je nižšia hodnota BMI na začiatku liečby, tým je vyšší nárast BMI. Najviac rástlo BMI respondentom v podváhe a normálnej hmotnosti. V skupine nadváha nedochádzalo k výraznejšej zmene, kým u respondentov s obezitou 2. a 3. stupňa sa začala prejavovať stagnácia, až mierny pokles BMI. Možné vysvetlenie spočíva taktiež v súvislosti s nechutenstvom a zníženým záujmom o potravu, čo sa prejavilo na začiatku liečby nižšou hodnotou BMI, alebo opačne prejedaním sa pred začiatkom liečby, alebo zvýšeným príjmom potravy, čo sa taktiež odzrkadlilo na vyššej hodnote BMI v úvode liečby. Nasledný vývoj BMI sa dáva do súvislosti s celkovým zlepšením zdravotného stavu pacienta a odznením týchto symptómov (Gafoor, 2018).

V rámci konzumácie alkoholu sa prejavil intenzívnejší nárast pri vyššej konzumácii alkoholu, čo je vcelku očakávané. Zaujímavé bolo, že pri mierne nižšej konzumácii alkoholických nápojov (2 – 5 za

týždeň) sa prejavil pokles BMI. Nedisponujeme informáciami, o aký druh alkoholického nápoja sa jednalo, avšak konzumácia červeného vína býva spojená s miernym poklesom hmotnosti. Spomína sa pôsobenie resveratrolu a ďalších flavonoidov (Sayon a Orea, 2011). O fajčení je známe, že dokáže redukovať telesnú hmotnosť, čo sa prejavilo aj v tomto súbore pacientov (Audrain a McGovern, 2011).

Diétny režim, pohlavie, vek a konkomitantná liečba zložená hlavne z antipsychotík a antikonvulzív sa nepreukázali ako faktory, ktoré by výraznejšie ovplyvňovali vývoj BMI.

Na základe týchto zistení je možné predpokladať, že SSRI patria medzi AD s minimálnym, aj keď nie úplne zanedbateľným vplyvom na nárast hmotnosti, nakoľko vo viacerých prípadoch dochádzalo ku klinicky významným zmenám v BMI. Vyslovene anorektické pôsobenie sa nepotvrdilo pri žiadnom liečive zo skupiny SSRI. Početnejšie a rovnomernejšie zastúpenie respondentov v sledovanom súbore a taktiež ďalšie merania hmotnosti by mohli priniesť bližšie a špecifickejšie informácie.

ZOZNAM LITERATÚRY

Afkhami-Ardekani, M., Sedghi, H.: Effect of fluoxetine on weight reduction in obese patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2005, 20, 135 – 138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454175/pdf/12291_2008_Article_BF02893059.pdf>.

Arterburn, D., Sofer, T. Boedrau, M.: Long-term weight change after initiating second-generation antidepressants. *Journal of Clinical Medicine*, 2016, 5 (4). <<https://www.mdpi.com/2077-0383/5/4/48>>.

Audrain-McGovern, J. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2011, 90, 164 – 168. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195407/>>.

Bouček, J.: Escitalopram – S-enantiomer citalopramu (in Czech). *Psychofarmakologie*, 2003, 5. <<https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2003/05/11.pdf>>.

Desmukh, R., Franco, K.: Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleveland clinic journal of medicine*, 2003, 70 (7). <<https://www.ccm.org/content/ccjom/70/7/314.full.pdf>>. PMID 12882383.

Fava, M.: Weight gain and antidepressants. *J. Clin. Psychiatry.*, 2000, 61, 37 – 41. <https://www.psychiatrist.com/wpcontent/uploads/2021/02/18681_weight-gain_antidepressants.pdf>.

Fenton, A.: Weight, shape, and body composition changes at menopause. *Journal of Mid-life Health*, 2021, 12, 187 – 192. <https://journals.lww.com/jomh/fulltext/2021/12030/weight_shape_and_body_composition_changes_at.2.aspx>.

Ferguson, J.: SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 2001, 3, 22 – 27. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC181155/pdf/i1523-5998-003-010022.pdf>>.

Gafoor, R., Both, H., Gulliford, M.: Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *British medical association*, 2018, 361. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964332/>>.

Girz, L., Polivy, J.: The four undergraduate years. Changes in weight, eating attitudes, and depression. *Appetite*, 2013, 69, 145 – 150. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195666313002134>>.

Harvey, B. H., Bouwer, C. D.: Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Neuropharmacology*, 2000, 23. <https://www.researchgate.net/publication/12513609_Neuropharmacology_of_Paradoxical_Weight_Gain_with_Selective_Serotonin_Reuptake_Inhibitors>.

Hinze-Selch, D.: Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF- α and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 13 – 19. <<https://www.nature.com/articles/1395497>>.

Králová, M., Kubašovská, K., Vavrušová, L. Depresívna epizóda – diagnosticko- liečebný štandard: štandardný postup (in Slovak). Bratislava: MZ SR , 2019, 26 s. <https://www.mzsr.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/1-52020/Psychiatria-Depresivna_epizoda.pdf>. [cit. 2024-01-13].

Leslie, W. S., Hankey, C. R.: Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. In *An international Journal of Medicine*, 2007, 100. <<https://academic.oup.com/qjmed/article/100/7/395/2948323?login=false>>.

M. de Witt, L.: Depressive and anxiety disorders: associated with losing or gaining weight over 2 years. *Psychiatry research*, 2015, 227, 230 – 237. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895491/>>.

Mastronardi, C.: Long-term body weight outcomes of antidepressant–environment interactions. *Molecular psychiatry*, 2011, 2011, 265 – 272. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3042256/pdf/mp2010122a.pdf>>.

Michelson, D., Amsterdam, J. D., Quitkin, F. M., Reimherr, F. W., Rosenbaum, J. F., Zajecka, J., Sundell, K. L., Kim, Y., Beasley, C. M. Jr.: Changes in weight during 1-year trial of fluoxetine. *The American Journal of Psychiatry*, 1999, 156 (8), 1170 – 1176. <<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.156.8.1170>>.

Orzack, M. H.: Weight changes on fluoxetine as a function of baseline weight in depressed outpatients. *Psychopharmacology bulletin*, 1990, 26, 327 – 330. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2274632/>>.

Ponti, F., Santoro, A., Mercatelli, D., Gasperini, C.: Aging and imaging assessment of body composition: from fat to facts. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 10 861. <<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00861/full>>.

Ranjbar, S., Pai, N. B.: The association of antidepressant medication and body weight gain. *Journal of Health and Allied Sciences*, 2013, 12, 1 – 9. <https://www.researchgate.net/publication/255790596_The_Association_of_Antidepressant_Medication_and_Body_Weight_Gain>.

Sayon-Orea, C., Martinez-Gonzalez, M.: Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 2011, 69, 419 – 431. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21790610/>>.

Schatzberg, A. F., Nemeroff, CH. B.: *Textbook of Psychopharmacology*. 5th edn. Arlington: The American Psychiatric Association Publishing, 2017. 1663 p.

Serretti, A., Mandelli, L.: Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 2010, 71, 1259 – 1272. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21062615/>>.

Shi, Z., Atlantis, E., Taylor, A. W., Gill, T., Price, K.: SSRI antidepressant use potentiates weight gain in the context of unhealthy lifestyles. *BMJ Open*, 2017, 7. [cit. 2024 – 1 - 11]. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629701/>>. [cit. 2024-1-11].

Švihovec, J. a kol.: *Farmakologie* (in Czech). 1. vyd. Praha: Grada, 2018. 1008 s.

Tašková, I. a kol.: *Metabolické nežádoucí účinky psychofarmak a racionalizace medikace* (in Slovak). *Psychofarmaká v kazuistikách*. Praha: Vyd. Maxdorf, 2021. 47 – 65.

Wharton, S., Raiber, L., Serodio, K., Lee, J., Christensen, R. A.: Medications that cause weight gain and alternatives in Canada. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2018, 11, 427 – 438. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109660/pdf/dms0-11-427.pdf>>.



LIEČBA BOLESTI V SLOVENSKEJ REPUBLIKE A V ZAHRANIČÍ TREATMENT OF PAIN IN THE SLOVAK REPUBLIC AND ABROAD

Rozman Antoliková, Natália; Chrinová, Lívia

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

natalia.antolikova@uvlf.sk

ABSTRAKT

Bezprostredne po chirurgickom zákroku sa u každého pacienta vyskytuje pooperačná bolesť, čo so sebou prináša nutnosť adekvátne ju riadiť pre potreby zlepšenia rekonvalescencie, spokojnosti pacienta a redukcie nákladov na zdravotnú starostlivosť. V posledných rokoch zaznamenávame pozitívny vývoj v oblasti pooperačnej liečby bolesti, avšak naďalej sa používajú nevhodné formy liečby, uplatňujú sa stereotypy, viazne komunikácia s pacientami, nevedie sa dokumentácia alebo sa neberie dostatočne vážne problém akútnej bolesti. V mnohých zdravotníckych zariadeniach chýbajú koncepty terapie bolesti, nie je určená zodpovednosť za liečbu a chýba kompetencia. Z uvedeného dôvodu si riadne zvládnutie pooperačnej bolesti vyžaduje včasnú diagnostiku a racionálnu voľbu terapeutických postupov.

V predkladanej štúdií sme porovnávali terapiu pooperačnej bolesti na Slovensku so švajčiarský-

mi postupmi na základe kazuistík. Hypoteticky predpokladáme, že prístupy k liečbe pooperačnej bolesti sú v oboch krajinách podobné, s preferenciou multimodálnej terapie a menšou prioritizáciou opioidov. Avšak, analýza výsledkov naznačila, že vo Švajčiarsku sa častejšie uplatňuje opioidná analgetická liečba (napr. morfín a fentanyl v PCA systéme – patient-controlled analgesia), zatiaľ čo na Slovensku sa kladie dôraz na neopiooidné analgetiká (napr. metamizol a indometacín). Tieto zistenia poukazujú na rozdielne terapeutické trendy a potenciálne riziká vzostupu opioidnej krízy v niektorých krajinách. Multimodálna terapia sa ukázala ako efektívna v oboch sledovaných krajinách. Na definitívne potvrdenie týchto zistení je potrebné rozsiahlejšie štúdium.

Kľúčové slová: inovatívna terapia liečby bolesti; liečebný prístup v terapii pooperačnej bolesti; multimodálny princíp; neopiooidné analgetiká; opioidy

ABSTRACT

Immediately after surgery, every patient experiences postoperative pain, which necessitates adequate management to improve recovery, patient satisfaction and reduce healthcare costs. In recent years, there have been positive developments in post-operative pain management, but inappropriate forms of treatment continue to be used, stereotypes are applied, communication with patients is impeded, documentation is not kept or the problem of acute pain is not taken seriously enough. In many healthcare institutions, pain management concepts are lacking, responsibility for treatment is not defined and there is a lack of defined competence. Therefore, proper management of postoperative pain requires early diagnosis and rational choice of therapeutic approaches.

In our work, we compared postoperative pain therapy in Slovakia with Swiss practices on the basis of case reports. We hypothesize that the approaches to postoperative pain management are similar in both countries, with a preference for multimodal therapy and a lesser preference for opioids. However, analysis of the results suggested that opioid analgesic therapy (e. g. morphine and fentanyl in the PCA system – patient-controlled analgesia) is more commonly used in Switzerland, whereas in Slovakia the emphasis is on non-opioid analgesics (e. g. metamizole and indomethacin). These findings highlight the different therapeutic trends and potential risks of an upsurge in the opioid crisis in some countries. Multimodal therapy was found to be effective in both countries studied. A larger study is needed to definitively confirm these findings.

Key words: innovative pain therapy; multimodal principle; non-opioid analgesics; pain; opioids; therapeutic approach in postoperative pain therapy

ÚVOD

Podľa Európskej charty práv pacientov má každý jednotlivec právo predchádzať zbytočnému utrpeniu a bolesti vo všetkých etapách choroby. Vychádzajúc z konvenčnej definície bolesti ako nepríjemného senzorického a afektívneho zážitku, spojeného s aktuálnym alebo potenciálnym poškodením tkaniva je diskusia o význame a dôsledkoch bolesti naďalej veľmi dôležitá. Strach z pooperačnej bolesti patrí oprávnené medzi najvýznamnejšie obavy pacientov chystajúcich sa na operáciu (Ševčík a kol., 2008; Onderčanin a kol., 2012).

Vznik bolesti signalizuje narušenie integrity organizmu s aktiváciou všeobecných stresových mechanizmov i organizmu ako celku. Obvykle je sprevádzaná silnými negatívnymi afektami, ktoré majú obranný význam a sú dôležité pre vnímanie akútnej bolesti (Onderčanin a kol., 2012). Na druhej strane, neadekvátna kontrola bolesti je skôr pravidlom ako výnimkou. Spája sa s dyskomfortom, resp. nespokojnosťou pacientov. Nesprávne liečená akútna bolesť má škodlivé účinky aj na liečbu vyvolávajúcej ochorenia, rovnako predstavuje riziko pre pacienta a zvyšuje náklady na zdravotnú starostlivosť. Aj akútna pooperačná bolesť často prechádza do bolesti chronickej (Kulichová a kol., 2011). Pridružené ochorenia ako obezita alebo zápal môžu skomplikovať celkovú rekonvalescenciu po operácii a indukovať prechod do chronickej bolesti (Rosenberger a Pogatzki-Zahn, 2022).

Pri voľbe pooperačných metód a postupov tlmenia bolesti je možné použiť niekoľko rozdielnych metód. Všeobecne používame systémové (formy enterálne a parenterálne) a regionálne metódy liečby bolesti (nemajú takmer žiadne systémové vedľajšie účinky, pôsobia zväčša len v príslušnej časti tela, umožňujú skorú pasívnu i aktívnu bezbolestnú mobilizáciu a neovplyvňujú dýchanie). Okrem toho rozlišujeme analgéziu, ktorá je kontrolovaná pacientami (PCA, patient-controlled analgesia) a analgéziu kontrolovanú zdravotnými sestrami. V pooperačnom období po určitých operačných výkonoch prichádza do úvahy

aj intraartikulárna terapia bolesti, kde sa používajú lokálne anestetiká s alebo bez opioidov. Za nevhodné sú považované TTS (transdermálne terapeutické systémy) s fentanylom a buprenorfinom, pretože sa nedajú dobre cielene ovládať. Plný analgetický účinok dosahujú až po niekoľkých dňoch a existuje tu značné riziko predávkovania (Onderčanin a kol., 2012). Jeden z konceptov v terapii pooperačnej bolesti je založený aj na multimodálnej analgézi, ktorá kombinuje rôzne liečebné metódy a liečivá s cieľom dosiahnuť optimálnu úľavu od bolesti pri minimalizácii vedľajších účinkov. Tento prístup zahŕňa kombináciu farmakologických a nefarmakologických metód, pričom vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu medzi chirurgmi, anesteziológmi, algeziológmi, fyzioterapeutmi a psychológmi. Umožňuje individualizovať liečbu podľa potrieb každého pacienta, čo vedie k lepším klinickým výsledkom a zvýšenej spokojnosti pacientov. Výskumy ukazujú, že multimodálna analgézia môže znížiť spotrebu opioidov, skrátiť dobu hospitalizácie a zlepšiť funkčné zotavenie po operácii (Nemčíková, 2004; Rosenberger a Pogatzki-Zahn, 2022).

Medzi krajinami sa však ukazujú rozdiely v riadení pooperačnej bolesti, na čo poukazuje aj predkladaná práca. Na Slovensku sa uprednostňujú neopioidné analgetiká, pričom vo Švajčiarsku je trendom podávať opioidy, kde si dávku pacient reguluje sám podľa potreby. Práve nesteroidné antiflogistiká patria k najčastejšie používaným analgetikám so širokým spektrom indikácií. Využívajú sa aj na potlačenie a skrátenie trvania pooperačnej bolesti pred – (preemptívna analgéza) alebo pooperačne. Okrem analgetického účinku disponujú aj antiflogistickým, antipyretickým a niektoré aj spazmolytickým účinkom. Sú vhodné na liečbu miernej alebo stredne silnej chronickej bolesti rôznej etiológie. Ich použitie pri silnej bolesti je limitované stropovým efektom, možno ich však kombinovať s opioidnými analgetikami, a to najmä pri ošálnej a zápalovej bolesti ako aj bolesti zapríčinenej traumatickým poškodením tkaniva – operácie, úrazy.

Analgetický účinok opioidov spočíva v ovplyvňovaní afektívnej a emočnej zložky bolesti. Zvýšením prahu vnímania menia odpoveď na nocicepciu a zvyšujú toleranciu na bolesť. Za analgézu sú zodpovedné μ , κ a δ receptory, pričom sa jednotlivé opioidy líšia svojou vnútornou aktivitou a afinitou k opioidným receptorom, čo sa prejavuje rozdielnym analgetickým účinkom, typom a intenzitou nežiaducich účinkov (Nemčíková, 2004; Rosenberger a Pogatzki-Zahn, 2022).

Okrem lekárskeho tímu zohráva rovnako dôležitú úlohu v rámci zvládania bolesti aj farmaceut v zmysle orientácie na bezpečnosť, účinnosť terapie a minimalizácie/eliminácie rizík spojených s užívaním, resp. podávaním liečiv pacientovi (Maříková a kol., 2021). Farmaceutická starostlivosť zahŕňa preto tri hlavné funkcie, a to identifikáciu potenciálnych a akútnych liekom vyvolaných problémov, riešenie akútnych liekom vyvolaných problémov a prevenciu liekom vyvolaných problémov. Okrem iného zdôrazňuje aj význam otvorenej komunikácie farmaceutov s lekármi pre úspešné dosahovanie požadovaných terapeutických cieľov (Magulová a Foltánová, 2008).

METODIKA A METÓDY

Na vypracovanie uvedenej štúdie boli použité relevantné vedecké databázy (PubMed, ScienceDirect), ako aj retrospektívna analýza kazuistík pacientov zo slovenských a švajčiarskych nemocníc. Zaznamenávali sa výsledky terapií, použité analgetiká a ich vplyv na rekonvalescenciu pacientov. Spolupracovali sme s klinikou A. Leňa na Slovensku a Obach klinikou vo Švajčiarsku. Mali sme prístup k piatim liekovým kartám na Slovensku. Išlo o pacientov po operácii bedrového a kolenného kĺbu. Rovnako sme disponovali dokumentáciou o štyroch pacientov vo Švajčiarsku po operácii kolenného a bedrového kĺbu a jedného pacienta po operácii žľníka (vid' tab. 1). Spolu sme podrobne analyzovali 10 pacientov.

Tab. 1: Dokumentácia pacientov zo Slovenska a Švajčiarska

Slovensko Diagnóza		Švajčiarsko Diagnóza	
Pacient 1	Artróza kolenného kĺbu	Pacient 6	Artróza bedrového kĺbu
Pacient 2	Artróza bedrového kĺbu	Pacient 7	Rozsiahla artróza kolenného kĺbu
Pacient 3	Artróza bedrového kĺbu	Pacient 8	Femoroacetabulárny náraz
Pacient 4	Artróza bedrového kĺbu	Pacient 9	Natrhnutie meniskusu a dislokácia kolenného kĺbu
Pacient 5	Artróza kolenného kĺbu	Pacient 10	Cholecystektómia

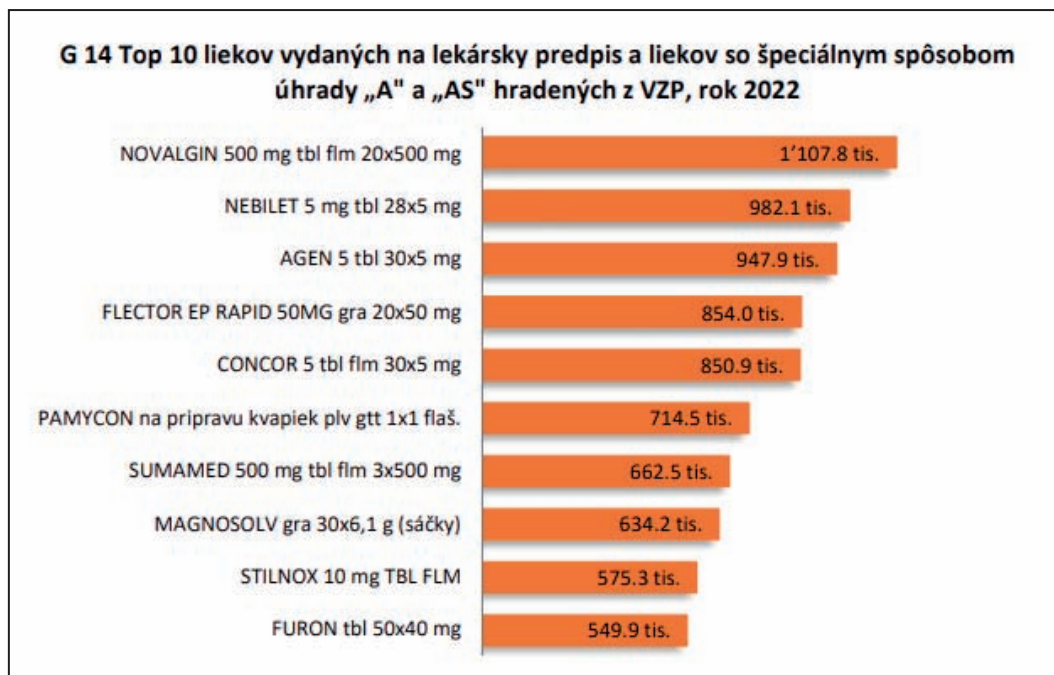
Tab. 2: Manažment bolesti na Slovensku

Analgetický manažment pacientov na Slovensku		
Pacient	Látka s obsahom opioidnej úč. látky	Látka s obsahom nesteroidného antiflogistika/ iné analgetika
Pacient 1	Petidín 1 ml (50 mg petidínu)	Metamizol 500 mg/ml sol inj Metamizol 500 mg tbl flm Indometacín 100 mg sup Paracetamol 10 mg/ml sol inf
		Ostatné liečebné postupy pred operáciou
		Diazepam 10 mg tbl Trimekaín 10 mg/1 ml sol inj Midazolam 5 mg/ml sol inj Nadroparín 3 800 IU/0,4 ml sol inj Nadroparín 5 700 IU/0,6 ml sol inj Cefazolín 1g plv ino Klindamycín 150 mg/ml sol ifc Síran železnatý a kyselina askorbová 100 mg/60 mg tbl
		Ostatné liečebné postupy po operácii
Pacient 2	Petidín 1 ml (50 mg petidínu)	Metamizol 500 mg/ml sol inj Metamizol 500 mg tbl flm Indometacín 100 mg sup Paracetamol 10 mg/ml sol inf
		Ostatné liečebné postupy pred operáciou
		Nadroparín 2 850 IU/0,3 ml sol inj Nadroparín 3 800 IU/0,4 ml sol inj Nadroparín 7 600 IU/0,8 ml sol inj Cefazolín 1g plv ino Diazepam 10 mg tbl
		Ostatné liečebné postupy po operácii
		Nadroparín 5 700 IU/ 0,6 ml sol inj Tramadol 50 mg cps dur Indometacín 100 mg sup Metamizol 500 mg tbl flm

Pacient 3	Petidín 1 ml (50 mg petidínu)	Metamizol 500 mg/ml sol inj Metamizol 500 mg tbl flm Indometacín 100 mg sup Paracetamol 10 mg/ml sol inf
		Ostatné liečebné postupy pred operáciou
		Nadroparín 7 600 IU/0,8 ml sol inj Nadroparín 3 800 IU/0,4 ml sol inj Trimekaín 10 mg/1 ml sol inj Midazolam 5 mg/ml sol ijf Síran železnatý a kyselina askorbová 100 mg/60 mg tbl Cefazolín 1g plv ino
		Ostatné liečebné postupy po operácii
Pacient 4	Petidín 1 ml (50 mg petidínu)	Metamizol 500 mg tbl flm Nadroparín 7 600 IU/0,8 ml sol inj Síran železnatý a kyselina askorbová 100 mg/60 mg tbl
		Ostatné liečebné postupy pred operáciou
		Ketoprofén 100 mg/2 ml sol inj Metamizol 500 mg/ml sol inj Metamizol 500 mg tbl flm Paracetamol 10 mg/ml sol inf
		Ostatné liečebné postupy po operácii
Pacient 5	Petidín 1 ml (50 mg petidínu)	Metamizol 500 mg/ml sol inj Metamizol 500 mg tbl flm Paracetamol 10 mg/ml sol inf
		Ostatné liečebné postupy pred operáciou
		Nadroparín 5 700 IU/0,6 ml sol inj Nadroparín 3 800 IU/0,4 ml sol inj Nadroparín 7 600 IU/0,8 ml sol inj Diazepam 10 mg tbl Trimekaín 10 mg/1 ml sol inj Midazolam 5 mg/ml sol ijf Cefazolín 1g plv ino Transfúzia krvi Pyridoxín 20 mg tbl
		Ostatné liečebné postupy po operácii
Pacient 5	Petidín 1 ml (50 mg petidínu)	Metamizol 500 mg/ml sol inj Metamizol 500 mg tbl flm Paracetamol 10 mg/ml sol inf
		Ostatné liečebné postupy pred operáciou
		Cefazolín 1g plv ino Diazepam 10 mg tbl Midazolam 5 mg/ml sol ijf Nadroparín 2 850 IU/0,3 ml sol inj Nadroparín 3 800 IU/0,4 ml sol inj Nadroparín 5 700 IU/0,6 ml sol inj
		Ostatné liečebné postupy po operácii
Pacient 5	Petidín 1 ml (50 mg petidínu)	Nadroparín 5 700 IU/0,6 ml sol inj Metamizol 500 mg tbl flm
		Ostatné liečebné postupy po operácii

sol inj – injekčný roztok; tbl flm – filmom obalené tablety; sup – čapíky; sol inf – infúzny roztok; sol ijf – injekčný a infúzny roztok; plv ino – prášok na injekčný roztok; sol ifc – injekčný roztok/infúzny koncentrát; cps dur – tvrdá kapsula

Graf 1: Top 10 liekov vydaných na lekársky predpis za rok 2022



Zdroj: NCZI, 2022

VÝSLEDKY

Terapia súvisiaca s operáciou u pozorovaných pacientov

Tabuľka 2 popisuje analgetické, ale aj iné zvolené pred a pooperačné postupy u pacientov na Slovensku. Jednotlivé liečivá súvisiace s operačným procesom boli indikované v dávkovacích schémach a intervaloch podľa odporúčania lekárov. U všetkých piatich slovenských pacientov sa na celkové zníženie bolesti pri chirurgickom zákroku ako aj v rámci premedikácie pred celkovou anestéziou použil petidín. Na druhej strane, v pooperačnom období dominovali filmom obalené tablety s obsahom 500 mg metamizolu. Uvedenú skutočnosť potvrdzujú údaje NCZI [Národné centrum zdravotníckych informácií, kde za rok 2022 jasne dominoval práve metamizol z top 10 liekov vydaných na lekársky predpis (viď graf 1)].

Pacient 1 má v liekovej anamnéze vzhľadom na diagnózu hypertenzia, *diabetes mellitus* II. typu, hyperurikémia, obezita, chronická bolesť v krížovej oblasti vedený betaxolol, fixnú kombináciu perindoprilu

a amlodipínu, samotný amlodipín, alopurinol, metformín, gliklazid a semaglutid. Prítomnosť antibiotika deklaruje rozvinutá zápalová reakcia s hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) 248,99 mg.l⁻¹. Z laboratórnych vyšetrení sa potvrdila aj anémia, preto sa aj v pooperačnom postupe vyskytol síran železnatý vo fixnej kombinácii s kyselinou askorbovou. Z analgetík sa u pacienta v pooperačnom období preferoval indometacín a metamizol (viď tab. 2).

Pacient 2 trpel rovnako hypertenziou, obezitou, ale aj ischemickou chorobou srdca, preto užíval fixnú kombináciu telmisartanu a amlodipínu, rilmenidín, vápnik, vitamín D3 a atorvastatín. Pre intenzívne bolesti a neschopnosť vykonávať bežné úkony užíval aj vyššie dávky ibuprofenu, než sa odporúča. Prítomnosť antibiotika opäť deklaruje rozvinutá zápalová reakcia. V rámci pooperačnej starostlivosti sa indikoval tramadol, indometacín a metamizol (viď tab. 2).

Pacienta 3 môžeme vnímať ako rizikového z dôvodu implantácie bypassu a podstúpenia transplantácie obličiek. Okrem uvedeného trpel hypertenziou, arytmiou a obezitou. Užíval rilmenidín, klopidogrel, felo-

dipín, ramipril, takrolimus, kyselinu mykofenolovú, prednizón, parikalcitol, alopurinol, fixnú kombináciu atrovastatínu a ezetimibu a nakoniec omeprazol. Posledných 6 mesiacov sa uňho bolesti zintenzívnili, popisuje až 8. stupeň intenzity bolesti. Obezita prvého stupňa môže spôsobovať komplikácie pri rehabilitácii a celkovom zvládaní bolesti po operácii. Rovnako užíval antibiotiká, síran železnatý vo fixnej kombinácii s kyselinou askorbovou. Ako analgetikum po operácii užíval metamizol podľa inštrukcie lekárov (vid' tab. 2).

Pacient 4 prekonal cievnu mozgovú príhodu, uvádza sa percepcná porucha sluchu, hypertenzia, ischemická choroba srdca, *diabetes mellitus* II. typu, hyperlipidémia, chronická bolesť. V liekovej anamnéze sa vyskytuje pentoxifylín, amlodipín, bisoprolol, atrovastatín, metformín a gliklazid. Počas chirurgického zákroku musel podstúpiť transfúziu krvi. V anal-

getickej pooperačnej liečbe dominoval metamizol a paracetamol (vid' tab. 2).

Pacient 5 prekonal flebotrombózu dolnej končatiny. Zároveň sa liečil na hypertenziu, ischemickú chorobu srdca, *diabetes mellitus* II. typu a obezitu. Užíval fixnú kombináciu chinaprilu a hydrochlorotiazidu, atrovastatín, gliklazid a norfloxacin pre zvýšené zápalové hladiny. Z biochemických parametrov sa zistila ľahká hypokalémia $3,4 \text{ mol.l}^{-1}$ a vysoké hodnoty CRP $164,32 \text{ mol.l}^{-1}$. Na zvládanie pooperačnej bolesti bol opäť indikovaný metamizol (vid' tab. 2).

Tabuľka č. 3 popisuje analgetické, ale aj iné zvolené pred a pooperačné postupy u pacientov vo Švajčiarsku. Jednotlivé liečivá súvisiace s operačným procesom boli tiež indikované v dávkovacích schémach a intervaloch podľa odporúčania lekárov. Počas chirurgického zákroku dominoval z opioidov fentanyl, ale aj metamizol a paracetamol v dávke 1000

Tab. 3: Manažment bolesti vo Švajčiarsku

Analgetický manažment pacientov vo Švajčiarsku		
Pacient	Látka s obsahom opioidnej úč. látky	Látka s obsahom nesteroidného antiflogistika/ iného analgetika
Pacient 6	Fentanyl 0,05 mg/ml sol inj	Paracetamol 10 mg/ml sol inf Metamizol 500 mg/ml sol inj
	Morfín 5 mg sc	Ostatné liečebné postupy pred operáciou
		Cefuroxim 1500 mg plv ino Lorazepam 2,5 mg tbl
		Ostatné liečebné postupy po operácii
		Fentanyl PCA 0,05 mg/ml Metamizol 500 mg tbl flm Paracetamol 500 mg tbl Ibuprofén 600 mg tbl <i>Arnica montana</i> Pantoprazol 40 mg tbl ent
Pacient 7	Fentanyl 0,05 mg/ml sol inj	Metamizol 500 mg/ml sol inj Paracetamol 10 mg/ml sol inf
	Morfín 5 mg sc	Ostatné liečebné postupy po operácii
		Fentanyl PCA 0,05 mg/ml Tramadol 50 mg tbl Laxatíva Oxykodón/Naloxón 10 mg/5 mg tbl Metamizol 500 mg sol inj Ibuprofén 600 mg tbl ent Paracetamol 500 mg tbl

		<i>Arnica montana</i> Pantoprazol 40 mg tbl ent Lokálny liek na báze heparínu
Pacient 8	Fentanyl 0,05 mg/ml sol inj	Metamizol 500 mg/ml sol inj Paracetamol 10 mg/ml sol inf
		Ostatné liečebné postupy po operácii
		Fentanyl PCA 0,05 mg/ml Enoxaparín 4000 IU/0,4 ml sol inj Ibuprofén 400 mg tbl flm Ezomeprazol 40 mg tbl Paracetamol 500 mg tbl
Pacient 9	Fentanyl 0,05 mg/ml sol inj Morfín 5 mg sc	Paracetamol 10 mg/ml sol inf Metamizol 500 mg/ml sol inj
		Ostatné liečebné postupy po operácii
		Fentanyl PCA 0,05 mg/ml Petidín 7,5 mg v noci Oxykodón 5 mg cps dur Ibuprofén 400 mg tbl flm Paracetamol 500 mg tbl Metamizol 500 mg tbl flm <i>Arnica montana</i>
Pacient 10	Fentanyl 0,05 mg/ml sol inj	Paracetamol 10 mg/ml sol inf Metamizol 500 mg/ml sol inj
		Ostatné liečebné postupy po operácii
		Fentanyl PCA 0,05 mg/ml Ibuprofén 400 mg tbl flm Paracetamol 500 mg tbl Oxykodón 5 mg cps dur
		Zmena liečby pre pooperačné komplikácie
		Ondansetrón 4 mg sol inj Dimenhydrinát 62 mg sol inj Metamizol sol inj Oxykodón 10,5 mg cps dur Morfín 5 sol inj sa nahradil petidínom

plv ino – prášok na injekčný roztok; sol inf – infúzny roztok; tbl – tableta; sc – subkutánne; tbl ent – gastrorezistentné tablety; tbl flm – filmom obalené tablety; cps dur – tvrdá kapsula

mg injekčne. Pooperačná liečba zahŕňala fentanyl vo forme PCA pumpy, morfín, tramadol, oxykodón, rovnako aj metamizol (napr. 1000 mg 2x denne), paracetamol (napr. dávkovanie v rozsahu 500 – 1000 mg 4x denne) ibuprofén a *Arnica Montanu* (viď tab. 3).

Sledovaní pacienti trpeli okrem chronickej bolesti prevažne hypertenziou a obezitou. Pacient 6 patril k svedkom Jehovovým, preto odmietol potrebnú transfúziu. Pacient 9 vykazoval pooperačnú zmätenosť. Po 2 dňoch od operácie spozoroval, že nemá citlivosť v prstoch a päte. Toto je jeden z častých nežiaducich

účinkov pri terapii fentanylom. Citlivosť do prstov sa po 8 dňoch od operácie znovu vrátila. U posledného pacienta sa zistila život ohrozujúca situácia, pričom došlo k ruptúre steny čreva kvôli sonde pri operácii a následnému vyliatiu krvi do brušnej dutiny, čo bolo dôvodom zmeny pôvodnej pooperačnej liečby. Po chirurgickom zákroku a nasadenej analgetickej, antiflogistickej a antibiotickej terapii sa stav postupne stabilizoval, avšak nevoľnosť a bolesti trvali ešte po dobu 14 dní od prepustenia z kliniky.

DISKUSIA

Analýza získaných údajov poukázala na výrazné rozdiely v manažmente pooperačnej bolesti medzi Slovenskom a Švajčiarskom. Zatiaľ čo na Slovensku sa v liečbe pooperačnej bolesti kladie dôraz na neopioidné analgetiká, najmä nesteroidné antiflogistiká a metamizol, vo Švajčiarsku je dominantným trendom kombinovaná terapia zahŕňajúca opioidy, nesteroidné antiflogistiká a adjuvantné analgetiká. Tento rozdiel v terapeutických stratégiách reflektuje rozdielne prístupy k manažmentu bolesti a zároveň poukazuje na potenciálne benefity, ako aj riziká spojené s jednotlivými režimami.

Štatistické údaje a kazuistiky prezentované v predkladanej štúdii naznačujú, že pacienti vo Švajčiarsku častejšie využívajú fentanyl v PCA systéme, ktorý umožňuje presné titrovanie dávok opioidov podľa individuálnej potreby pacienta (Gaertner a kol., 2020). Tento systém poskytuje pacientovi lepšiu kontrolu nad bolesťou a zároveň umožňuje redukovať celkovú spotrebu opioidov (Pastino a Lakra, 2023). V slovenskom prostredí sa opioidy používajú prevažne pred operáciou, pričom v pooperačnom období dominuje podávanie nesteroidných antiflogistiká ako je indometacín a metamizol, čím sa znižuje riziko závislosti a opioidných vedľajších účinkov. Práve závislosť a návyk predstavujú vážne riziká, ktoré sa spájajú s užívaním fentanylu, čo bolo potvrdené v aktualizovanej správe PRAC (2024). Miera hlásení v EÚ/EHP zostáva stabilná, čo naznačuje pretrvávajúce obavy z návyku na tento opioid. Okrem toho literatúra uvádza rastúcu mieru chronického užívania vysokých dávok opioidov, vrátane fentanylu, v niektorých členských štátoch EÚ. Veľmi znepokojujúce sú aj narastajúce obavy spojené s rozvojom opioidov v Európe. Mnohé syntetické opioidy sú veľmi účinné a predstavujú riziko otravy a smrti. Na európskom drogovom trhu sa naďalej objavujú nové nekontrolované syntetické opioidy, pričom od roku 2009 bolo identifikovaných celkovo 74 opioidov. V porovnaní so Severnou Amerikou zohrávajú nové syntetické opiáty (napr. deriváty fentanylu a nitazény) v súčasnosti relatívne

malú úlohu na celkovom európskom trhu s drogami, avšak v niektorých krajinách predstavujú významný problém. Ide hlavne o pobaltské krajiny (health.gov; PRAC, 2024). Z uvedeného dôvodu sa vyžaduje dôslednejší monitoring, ako aj postupné titrovanie dávky pri ukončovaní opioidnej terapie a využitie multimodálnej analgézie na minimalizáciu nepriaznivých symptómov (Bhatia a Buvanendran, 2019).

Vo Švajčiarsku sa preferuje kombinácia opioidov s nesteroidnými antiflogistikami, paracetamolom a fyzioterapeutickými intervenciami, čo vedie k efektívnejšej kontrole bolesti a lepšej pooperačnej rekonvalescencii (Rojals a kol., 2022). Slovenský model sa však vyznačuje striktnou preferenciou neopioidných analgetík, čo môže viesť k suboptimálnej kontrole bolesti u pacientov so silnejšou pooperačnou bolesťou. Táto skutočnosť môže predlžovať dobu hospitalizácie a spomaľovať rehabilitáciu, čo bolo potvrdené aj v retrospektívnej analýze našich pacientov.

Podobne je potrebné venovať pozornosť účinkom metamizolu, ktorý je bežne používaný na Slovensku. Agranulocytóza, známy zriedkavý, no závažný nežiaduci účinok metamizolu, môže viesť k závažným až smrteľným infekciám (ŠUKL, 2024). Tento stav, charakterizovaný prudkým poklesom granulocytov sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, ale aj v krátkom čase po jej ukončení, a to aj u ľudí, ktorí v minulosti používali metamizol bez problémov, nezávisí od veľkosti dávky. Preto sa odporúča obozretnosť a nutnosť informovať pacientov aj zdravotníckych pracovníkov na možnosť uvedenej komplikácie a uľahčiť tak skoré rozpoznanie a diagnostiku. Ak sa u pacientov objavia príznaky ako horúčka, triaška, bolesť hrdla, bolestivé vyrážky na slizniciach, najmä v ústach, nose, hrdle alebo v oblasti genitálií a konečníka, je potrebné okamžite ukončiť liečbu a vykonať krvný obraz. Ak sa metamizol používa na zníženie horúčky, niektoré skoré príznaky môžu ostať nepovšimnuté. Podobne ak sa metamizol používa súčasne s antibiotikami, môžu byť tieto príznaky maskované. Rutinné monitorovanie krvného obrazu sa však neodporúča (ŠUKL, 2024).

Zaujímavým aspektom švajčiarskej praxe je využí-

vane rastlinných prípravkov, konkrétne *Arnica montana*, ktorá sa ukázala ako efektívna v redukcii zápalu a urýchlení hojenia rán (Gaertner a kol., 2021). Tento prvok nebol v slovenskej praxi zaznamenaný, avšak jeho potenciál by mohol byť predmetom ďalšieho výskumu a klinického hodnotenia. Integrácia *Arnica montana* do liečebných protokolov by mohla umožniť redukcii dávok konvenčných analgetík a zníženie výskytu ich vedľajších účinkov.

Na základe analýzy terapeutických stratégií je zrejmé, že oba modely majú svoje výhody a nevýhody. Kým švajčiarsky prístup sa vyznačuje vyššou účinnosťou v manažmente bolesti, spája sa aj s vyšším rizikom opioidných vedľajších účinkov. Slovenský model je bezpečnejší z hľadiska rizika závislosti, avšak môže byť menej účinný pri zvládaní silnej bolesti. Vhodným riešením by mohla byť optimalizácia multimodálnej terapie na Slovensku, kde by sa vo vybraných prípadoch zväžilo obmedzené a kontrolované použitie opioidov, čím by sa dosiahla lepšia rovnováha medzi účinnosťou a bezpečnosťou liečby.

Tieto zistenia podporujú potrebu ďalšieho výskumu zameraného na optimalizáciu liečby pooperačnej bolesti, pričom je nevyhnutné sledovať nielen analgetickú účinnosť, ale aj dlhodobé dopady na kvalitu života pacientov.

ZÁVER

Multimodálny prístup k terapii pooperačnej bolesti je kľúčový pre optimalizáciu pooperačnej starostlivosti. Regionálne rozdiely v manažmente bolesti medzi Slovenskom a Švajčiarskom odrážajú rozdielne liečebné paradigmy, no ich kombinácia môže viesť k zlepšeniu starostlivosti o pacientov v oboch krajinách.

ZOZNAM LITERATÚRY

EMA. [\[-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001370_sk.pdf-0\]\(#\). Accessed February 10, 2025.](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/psusa/fentanyl-transdermal-patches-solution-injection-nationally-authorized-product-only-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-</p></div><div data-bbox=)

EMCDDA. *European Drug Report 2023*. <https://www.emcdda.europa.eu>. Accessed February 11, 2025.

European Commission, 2018. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180219139834/anx_139834_sk.pdf. Accessed February 11, 2025.

Bhatia, A., Buvanendran, A.: Anesthesia and postoperative pain control – multimodal anesthesia protocol. *Journal of Spine Surgery (Ambulatory Spine Surgery)*, 2019, 5 (2).

Gaertner, K., Wildbolz, S., Speidel, V., Exadaktylos, A. K., Hautz, W. E., Müller, M.: Prevalence and practice of opioid prescription at a Swiss emergency department: 2013 – 2017. *Swiss Medical Weekly*, 2020, 150, w20202.

Gaertner, K., Baumgartner, S., Walach, H.: Is homeopathic arnica effective for postoperative recovery? A meta-analysis of placebo-controlled and active comparator trials. *Front Surg.*, 2021.

Health (n. d.). *Európska správa o drogách (in Slovak)*. <https://www.health.gov.sk/Clanok?europska-sprava-drogy>. Accessed February 10, 2025.

Kulichová, M., Galová, M., Čiljaková, Z., Cígerová, D., Machlicová, V., Bakošová, E.: Servis akútnej bolesti: pooperačná bolesť, potreba a možnosti liečby, organizácia (in Slovak). *Paliat. Med. Liec. Bolesti*, 2011, 4 (2), 61 – 63.

Magulová, L., Foltánová, T.: Farmaceutická starostlivosť a jej aplikácia v klinickej praxi (in Slovak). *Klin. Farmakol. Farm.*, 2008, 22 (4), 161 – 164.

Maříková, M., Josková, V., Halvová, P., Rozsivalová, P., Kapla, J.: Poskytování klinickofarmaceutické péče na Klinice infekčních nemocí během první vlny pandemie COVID-19 – zkušenost jednoho pracoviště (in Czech). *Klin. Farmakol. Farm.*, 2021, 35 (1), 6 – 11.

Nemčíková, E.: *Farmakoterapia bolesti (in Slovak)*. *Via Practica*, 2004.

Ondrečanin, M., Mezey, M., Gálusová, A.:

Pooperačná bolesť – pohľad na súčasný stav liečby v SR (in Slovak). *Anestéziol. Intenzívna Med.*, 2012, 1 (1), 9 – 16.

Pastino, A., Lakra, A.: Patient-controlled analgesia. *StatPearls*, 2023.

PRAC. *Assessment report on modified-release paracetamol*. European Medicines Agency, 2017. <https://www.ema.europa.eu>. Accessed February 10, 2025.

Rojals, V. M., Charaja, M., De Leon Casasola, O., Montero, A., Tamayo, M. A. N., Varrassi, G.: New insights into the pharmacological management of postoperative pain: a narrative review. *Cureus*, 2022, 14 (3).

Rosenberger, D. C., Pogatzki-Zahn, E.: Chronic post-surgical pain – update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *Bjaeducation*, 2022, 22 (5).

ŠÚKL (n. d.). *Opatrenia na minimalizáciu závažných dôsledkov známeho nežiaduceho účinku liekov na liečbu bolesti s obsahom metamizolu (in Slovak)*. https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/bezpecnostne-upozornenia/opatrenia-na-minimalizaciu-zavaznych-dsledkov-znameho-neziaduceho-ucinku-liekov-na-liecbu-bolesti-s-obsahom-metamizolu?page_id=6395. Accessed February 11, 2025.

Ševčík, P., Málek, J., Bejšovec, D., Gabrhelík, T., Kříkava, I., Lejčko, J., Mach, D., Mixa, V., Vojtíšková, M., Fricová, J.: *Léčba akutní pooperační bolesti (in Czech)*. ČSARIM, 2008.



FAZULA OBYČAJNÁ (*PHASEOLUS VULGARIS* L.) AKO RASTLINNÉ ANTIDIABETIKUM A JEJ ANTIOXIDAČNÁ AKTIVITA

COMMON BEAN (*PHASEOLUS VULGARIS* L.) AS A HERBAL ANTIDIABETIC DRUG AND ITS ANTIOXIDANT ACTIVITY

Sendrejová, Natália; Kurhajec, Slavomír

Katedra farmaceutickej technológie, farmakognózie a botaniky
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice
Slovenská republika

slavomir.kurhajec@uvlf.sk

ABSTRAKT

Phaseolus vulgaris L. (fazuľa obyčajná) z čeľade *Fabaceae* disponuje antioxidantnými vlastnosťami, za ktoré je pravdepodobne zodpovedný vysoký obsah polyfenolov, obzvlášť tých zo skupiny flavonoidov. Schopnosť antioxidantov vychytávať voľné radikály môže prispievať k eliminácii oxidatívneho poškodenia β -buniek Langerhansových ostrovcov pankreasu a pôsobiť profylakticky voči samotnému *diabetes mellitus*, ale aj rozvoju s ním spojených komplikácií. Na základe vykonaných analýz rôznych anatomických častí, rôznych odrôd fazule obyčajnej, mali práve vňate najvyšší obsah polyfenolov (od $0,526 \pm 0,022$ % pre odrodu „Leonarda“, až po $1,247 \pm 0,020$ % pre odrodu „Strakatá“), a flavonoidov (od $0,228 \pm 0,002$ % pre odrodu „Tímea“, až po $0,375 \pm 0,001$ % pre odrodu „Strakatá“). Stanovené množstvo celkových

polyfenolov a flavonoidov v semenách tyčových odrôd prevyšoval hodnoty namerané v prípade kríčkových odrôd. Antioxidačná aktivita vyjadrená ako schopnosť redukovať Fe^{3+} ióny bola najvyššie zaznamenaná vo vňati odrody „Strakatá“ ($6,430 \pm 0,345$ FRAP jednotiek). Rovnaká vzorka dokázala najefektívnejšie „vychytávať“ radikál 2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl ($1,752 \pm 0,154$ mmol ekv. Trolox[®], resp. $27,875 \pm 2,435$ % inhibícia 2,2-difenyl-1-pikrylhydrazylového radikálu).

Kľúčové slová: antioxidačná aktivita; *diabetes mellitus*; DPPH; flavonoidy; FRAP; *Phaseolus vulgaris* L.; polyfenoly

ABSTRACT

Phaseolus vulgaris L. (Common bean) from the *Fabaceae* family possesses antioxidant proper-

ties, which are probably due to the high content of polyphenols, especially those from the flavonoid group. The ability of antioxidants to scavenge free radicals may contribute to the elimination of oxidative damage to β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas and act prophylactically against *diabetes mellitus* itself, but also the development of complications associated with it. Based on the analyses of various anatomical parts, different varieties of Common bean, it was the tops that had the highest content of polyphenols (from 0.526 ± 0.022 % for the variety “Leonarda“, up to 1.247 ± 0.020 % for the variety “Strakatá“), and flavonoids (from 0.228 ± 0.002 % for the variety “Tímea“, up to 0.375 ± 0.001 % for the variety “Strakatá“). The determined amount of total polyphenols and flavonoids in the seeds of the stick varieties exceeded the values measured in the case of the bush varieties. The antioxidant activity expressed as the ability to reduce Fe^{3+} ions was highest recorded in the tops of the variety “Strakatá“ (6.430 ± 0.345 FRAP units). The same sample was able to “capture“ the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical most effectively (1.752 ± 0.154 mmol eq. Trolox[®] or 27.875 ± 2.435 % inhibition of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical).

Key words: antioxidant activity; *diabetes mellitus*; DPPH; flavonoids; FRAP; *Phaseolus vulgaris* L.; polyphenols

ÚVOD

Fazuľa obyčajná (*Phaseolus vulgaris* L.) z čeľade *Fabaceae* patrí medzi najdôležitejšie a najcennejšie strukoviny sveta. Poznáme tyčové a kríčkové odrody, ktorých semená, resp. celé plody, sa po tepelnej úprave bežne konzumujú, napr. vo forme polievok, omáčok, príloh a pod. Odrody fazule obyčajnej z hľadiska pestovania a využitia plodov môžeme kategorizovať na strukovinové (zberajú sa vysušené semená zo strukov), napr. *Phaseolus vulgaris* L. *subsp. vulgaris* var. *vulgaris* „Borlotto“ a „Strakatá“ a zelenino-

vé (zberajú sa zelené alebo žlté struky s nedozretými semenami), napr. *Phaseolus vulgaris* L. *subsp. vulgaris* var. *nanus* „Tímea“ a „Leonarda“. Podľa vzrastu byle sa obe tieto odrody delia na kríčkové (*Phaseolus vulgaris* L. *subsp. vulgaris* var. *nanus*), majú nízku, vztyčenú a rozrastenú stonku a tyčové, resp. popínavé (*Phaseolus vulgaris* L. *subsp. vulgaris* var. *vulgaris*), majú vysokú, ovíjavú a nerozvetvenú stonku (Ganesan, Xu, 2017; Hordofa a kol., 2018; Zetochová, 2022).

Farmaceutický význam nadobúda práve droga *Phaseoli fructus sine semine*, ktorá sa uplatňuje predovšetkým ako súčasť bylenných zmesí používaných pri podpornej liečbe *diabetes mellitus* (DM). Okrem toho nachádza tiež využitie pri liečbe rôznych ochorení, ako napr. dna, infekcie močových ciest a obličiek, reumatoidná artritída, arteriálna hypertenzia a pre obsah hojivo pôsobiaceho alantóinu má uplatnenie aj v úlohe dermatika. Z obsahových látok v nej môžeme pozorovať deriváty guanidínu, kyselinu indololctovú, triterpény, organické kyseliny, aminokyseliny (vrátane významného množstva arginínu), fenolové kyseliny, flavonoidy, kyselinu fosforečnú a kremičitú, β - a γ -sitosterol, soli chrómu, tiež rozpustný oxid kremičitý a vitamíny (C a E) (Labuda a kol., 2017).

K majoritným obsahovým látkam semien patrí polysacharid – škrob, oligosacharidy – rafinóza, stachyóza, verbaskóza, ktorým sa pripisuje prebiotická funkcia a sú spájané s flatulenciou objavujúcou sa pri konzumácii strukovín. Semená obsahujú proteínové inhibítory α -amylázy, ktoré inhibujú enzymatické štiepenie škrobu, čím redukujú absorpciu glukózy z gastrointestinálneho traktu. Fytohemaglutinín znižuje chuť do jedla moduláciou produkcie anorexigénnych neuropeptidov, akými sú cholecystokinín, peptid tyrozín-tyrozín a GLP-1 (glukagónu podobný peptid-1). Z polyfenolov sú prítomné fenolové kyseliny, flavonoidy, izoflavonoidy a taníny. Antokyány sú dominantnejšie zastúpené vo farebných semenách, na koľko zodpovedajú za ich pigmentáciu. Z fytosterolov je najviac obsiahnutý β -sitosterol a stigmasterol. Kľúčne listy a semenné obaly vynikajú obsahom saponínov, ako sójasaponín A, sójasaponín B a fázosid

I (Ramírez-Jiménez a kol., 2015; Bento a kol., 2021).

Byľ a korene fazule obyčajnej sa bežne nepoužívajú na konzumáciu a ide skôr o odpadový materiál. Paradoxne tieto časti rastliny disponujú chemickým zložením (polyfenoly – flavonoidy, izoflavonoidy a fenolové kyseliny) s potenciálnou biologickou aktivitou (Šibul a kol., 2016). Viaceré klinické štúdie poukázali na antidiabetický účinok fazule obyčajnej. Zistilo sa, že konzumácia 3 a viacerých porcií fazule týždenne znižuje riziko *DM* takmer o 35 % v porovnaní s nižšou alebo žiadnou konzumáciou (Campos-Vega a kol., 2010). Štúdie *in vivo* naznačujú, že fenolové zlúčeniny obsiahnuté vo fazuli znižujú hodnoty glukózy v krvi a tiež glykovaného hemoglobínu u zvierat (Thompson, Winham, Hutchins, 2012). *In vitro* štúdie demonštrovali, že antidiabetický účinok, v dôsledku inhibície α -amylázy, α -glukozidázy a DPP-4 (dipeptidyl peptidáza-4), je takisto spojený s prítomnosťou fenolových zlúčenín (Oseguera-Toledo a kol., 2015).

Cieľom predloženej štúdie bolo preto stanovenie obsahových látok (polyfenolov, flavonoidov) a antioxidačnej aktivity vo viacerých odrodách empiricky používaného rastlinného antidiabetika – fazuli obyčajnej (*Phaseolus vulgaris* L.). Výber konkrétnych analyzovaných odrôd odzrkadľuje bežne dostupné a bežne konzumované odrody na Slovensku. Bola pri tom zvolená metóda Ferric Reducing Antioxidant Potential (FRAP) a metóda „vychytávania“ 2,2-difenyľ-1-pikrylhydrazylvého radikálu (DPPH).

MATERIÁL A METÓDY

Rastlinný materiál

Rastlinným materiálom boli rôzne odrody fazule obyčajnej ako *Phaseolus vulgaris* L. *subsp. vulgaris* var. *vulgaris* „Borlotto“ (Semo®, Česká republika), *Phaseolus vulgaris* L. *subsp. vulgaris* var. *vulgaris* „Strakatá“ (Zelseed®, Slovensko), ide o tyčové odrody a *Phaseolus vulgaris* L. *subsp. vulgaris* var. *nanus* „Tímea“ (Zelseed®, Slovensko), *Phaseolus vulgaris* L. *subsp. vulgaris* var. *nanus* „Leonarda“ (Zelseed®, Slovensko), ktoré predstavujú kríčkové odrody. Boli

dopestované svojpomocne zo semien zakúpených v obchodnom reťazci. Semená sa sadili na prelome mája a júna v roku 2021 a zber jednotlivých častí rastliny sa vykonával v septembri v roku 2021. Boli dopestované na Slovensku, v lokalite Chrašť nad Hornádom, okres Spišská Nová Ves. Každá odroda mala svoj vlastný vymedzený priestor na rast, v ktorom nedochádzalo do kontaktu s inými odrodami, aby sa zamedzilo ich kríženiu. Neboli hnojené ani inak chemicky ošetrované a realizovala sa len mechanická ochrana proti škodcom. Po vypestovaní sa jednotlivé časti (struk bez semien, struk so semenami, samotné semená, vňať, koreň) osobitne narezali a sušili na papieri, v miestnosti pri teplote nepresahujúcej 35 °C. Neskôr, po vysušení, sa uskladnili na tmavom, suchom mieste až do vykonania potrebných analýz.

Použité chemikálie

Acetón (Slavus, s. r. o., Slovensko), DPPH (Alfa Aesar, Nemecko), etylacetát (Slavus, s. r. o., Slovensko), chlorid hlinitý bezvodý (Lach-Ner, s. r. o., Česká republika), kyselina fosfowolfrámová (Acros Organics, Belgicko), kyselina chlorovodíková 35 % (Mikrochem s. r. o., Slovensko), kyselina octová (Centralchem, s. r. o., Slovensko), metanol (Mikrochem, s. r. o., Slovensko), 2,4,6-tris-(2-pyridyl-1,3,5-triazín) resp. TPTZ (Fluka, USA), síran železnatý heptahydrát (Centralchem, s. r. o., Slovensko), Trolox® (Acros Organics, Belgicko), uhličitan sodný bezvodý (Centralchem, s. r. o., Slovensko).

Prístrojové vybavenie

Analytické váhy 60/220.R2 (Radwag AS, Poľsko), spektrofotometer DU 530 UV – VIS (Beckman, USA).

Kvantitatívne stanovenie celkového množstva polyfenolov

Pomletá droga (0,5 g) sa v kadičke zmiešala so 150 ml destilovanej vody a nechala povariť 30 minút. Po ochladení sa zmes kvantitatívne previedla do 250 ml odmernej banky a destilovanou vodou sa doplnila po rysku. Odvar sa zdekantoval a následne prefiltraval

cez filtračný papier. Z filtrátu sa odobral 1 ml, ku ktorému sa pridala kyselina fosfowolfrámová (0,5 ml) a 8,5 ml vodného roztoku uhličitanu sodného (20 %). Po 2 minútach inkubácie pri laboratórnej teplote sa u tejto zmesi zmerala absorbancia pri vlnovej dĺžke 750 nm, kde v úlohe kontrolnej tekutiny vystupovala voda. Obsah celkových polyfenolov bol odčítaný z kalibračného grafu, ktorý bol zhotovený z hodnôt absorbancií zmesi pozostávajúcej z 1 ml štandardizovaného roztoku pyrogalolu (0,5; 5,0; 10,0; 20,0; 25,0; 35,0 mg.ml⁻¹), kyseliny fosfowolfrámovej (0,5 ml) a 20 % roztoku uhličitanu sodného (8,5 ml) (Suchý a kol., 2013).

Kvantitatívne stanovenie celkového množstva flavonoidov

Prášková droga (1,0 g) sa spolu s 20 ml acetónu a 1 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej zahrievala v banke pod spätným chladičom na vodnom kúpeli po dobu 30 minút. Následne sa výluh prefiltraval cez chumáč vaty do 100 ml odmernej banky a droga zachytená na filtri sa opakovane (celkovo trikrát) podrobila extrakcii vyššie uvedeným spôsobom s cieľom kvantitatívnej extrakcie analyzovaných flavonoidov do roztoku. Spojené acetónové výluhy sa v odmernej banke (100 ml) doplnili acetónom po rýsku a dôkladne premiešali. Z tohto roztoku sa odobralo 20 ml, zriedilo s vodou (20 ml) a vytrepávalo najskôr s 15 ml a ďalej trikrát s 10 ml etylacetátu. Spojené etylacetátové výtrepky sa dvakrát pretrepali s 50 ml destilovanej vody a následne previedli do 50 ml odmernej banky, ktorá sa doplnila etylacetátom po rýsku. Z takto pripraveného roztoku sa odobralo 10 ml a zmiešalo sa s 1 ml roztoku chloridu hlinitého (2 %) v zmesi koncentrovanej kyseliny octovej a metanolu (1 : 19) a v odmernej banke (25 ml) sa doplnilo zmesou koncentrovanej kyseliny octovej a metanolu (1 : 19) po rýsku. Po 30 minútach sa tejto zmesi zmerala absorbancia pri vlnovej dĺžke 425 nm, pričom ako kontrolná tekutina sa použil roztok pozostávajúci z etylacetátového výtrepku drogy (10 ml) a 15 ml zmesi koncentrovanej kyseliny octovej a metanolu (1 : 19). Obsah flavonoidov sa odčítal z kalibračného

grafu, zhotoveného z hodnôt absorbancií získaných vyššie uvedeným spôsobom, pričom namiesto etylacetátového výtrepku drogy sa použil štandardizovaný etylacetátový roztok hyperozidu (0,025; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,75 mg.ml⁻¹) (Suchý a kol., 2013).

Hodnotenie antioxidačnej aktivity metódou FRAP

Pomletá droga (0,5 g) sa v kadičke zmiešala so 150 ml destilovanej vody a nechala povariť 30 minút. Po ochladení sa zmes kvantitatívne previedla do 250 ml odmernej banky a destilovanou vodou sa doplnila po rýsku. Odvar sa zdekantoval a následne prefiltraval cez filtračný papier. Z filtrátu sa odobralo 50 µl a zmiešalo sa s 1 ml pracovného roztoku TPTZ, ktorý predstavuje zmes 0,01 mol.l⁻¹ TPTZ v 0,04 mol.l⁻¹ HCl, 0,02 mol.l⁻¹ roztoku chloridu železitého a vody v pomere 1 : 1 : 10. Po 4 minútach inkubácie pri laboratórnej teplote bola zmeraná absorbancia pri vlnovej dĺžke 593 nm ($A_{4min.}$). Taktiež sa stanovila absorbancia zmesi (A_0) pozostávajúca z 50 µl filtrátu a 1 ml destilovanej vody. Hodnoty absorbancií (A_0 a $A_{4min.}$) pre štandard, t. j. pre roztok FeSO₄ (100 µmol.l⁻¹), sa stanovili rovnako ako pri vzorkách. Antioxidačná aktivita v jednotkách FRAP sa vypočítala podľa vzorca:

$$FRAP = \frac{A_{vzorka}(A_0 - A_{4min.})}{A_{štandard}(A_0 - A_{4min.})}$$

1 FRAP jednotka udáva schopnosť vzorky vyredukovať Fe²⁺ ióny, ktoré v roztoku nadobúdajú koncentráciu 100 µmol.l⁻¹.

Hodnotenie antioxidačnej aktivity metódou DPPH

Pomletá droga (0,5 g) sa v kadičke zmiešala so 150 ml destilovanej vody a nechala povariť 30 minút. Po ochladení sa zmes kvantitatívne previedla do 250 ml odmernej banky a destilovanou vodou sa doplnila po rýsku. Odvar sa zdekantoval a následne prefiltraval cez filtračný papier. Z filtrátu sa odobralo 10 µl, ktoré sa zmiešali s 1 ml pracovného roztoku DPPH (zmes 0,06 mmol.l⁻¹ metanolového roztoku DPPH s vodou v pomere 1 : 2) a pri laboratórnej teplote sa nechalo inkubovať 30 minút. Následne sa zmerala absorbancia

vzorky ($A_{vz.}$), pri vlnovej dĺžke 515 nm, kde v úlohe porovnávacieho roztoku figurovala voda. Rovnakým spôsobom bola meraná absorbanca tzv. slepého pokusu ($A_{slep.}$), kde v reakčnom roztoku namiesto 10 μ l filtrátu vystupovala destilovaná voda (10 μ l). Antioxidačná aktivita bola vyjadrená percentuálnou „inhibíciou“ radikálu DPPH (t. j. percentuálnym poklesom absorbancie roztoku DPPH po pridaní vzorky), podľa vzorca:

$$\% \text{ inhibície DPPH} = \frac{A_{slep.} - A_{vz.}}{A_{slep.}} \times 100$$

Antioxidačná aktivita vzoriek bola vyjadrená aj ako TEAC (Trolox® Equivalent Antioxidant Capacity), čo je látkové množstvo Trolox® (mol), ktoré má rovnakú antioxidačnú aktivitu ako skúšaná vzorka. Nameraná absorbanca vzoriek ($A_{vz.}$) tak bola odčítaná z kalibračného grafu vyjadrujúceho závislosť absorbancie od koncentrácie Trolox®. Kalibračný graf bol vytvorený z hodnôt absorbancií nameraných vyššie uvedeným spôsobom s tým rozdielom, že namiesto 10 μ l vzorky sa použilo 10 μ l štandardného roztoku Trolox® s rôznymi koncentraciami (0,0005 mol.l⁻¹; 0,0004 mol.l⁻¹; 0,0003 mol.l⁻¹; 0,0002 mol.l⁻¹ alebo 0,0001 mol.l⁻¹).

Všetky namerané výsledky boli štatisticky vyhodnotené pomocou Microsoft Excel s využitím nástroja korelácie a regresnej analýzy.

VÝSLEDKY

Obsah celkových polyfenolov bol vypočítaný na základe rovnice získanej z kalibračného grafu ($y = 0,0188x + 0,081$; $R^2 = 0,989$), ktorý vyjadroval lineárnu závislosť absorbancie od koncentrácie pyrogalolu (mg.ml⁻¹). Na základe meraní je možné konštatovať, že zo všetkých analyzovaných anatomických častí mali práve vňate najvyššie percentuálne zastúpenie (vyjadrené z hmotnosti suchej drogy) celkových polyfenolov (od $0,526 \pm 0,022$ % pre odrodu „Leonarda“ až po $1,247 \pm 0,020$ % pre odrodu „Strakatá“), a to bez ohľadu na odrodu fazule. Celkové polyfenoly boli dominantne obsiahnuté práve v odrode „Straka-

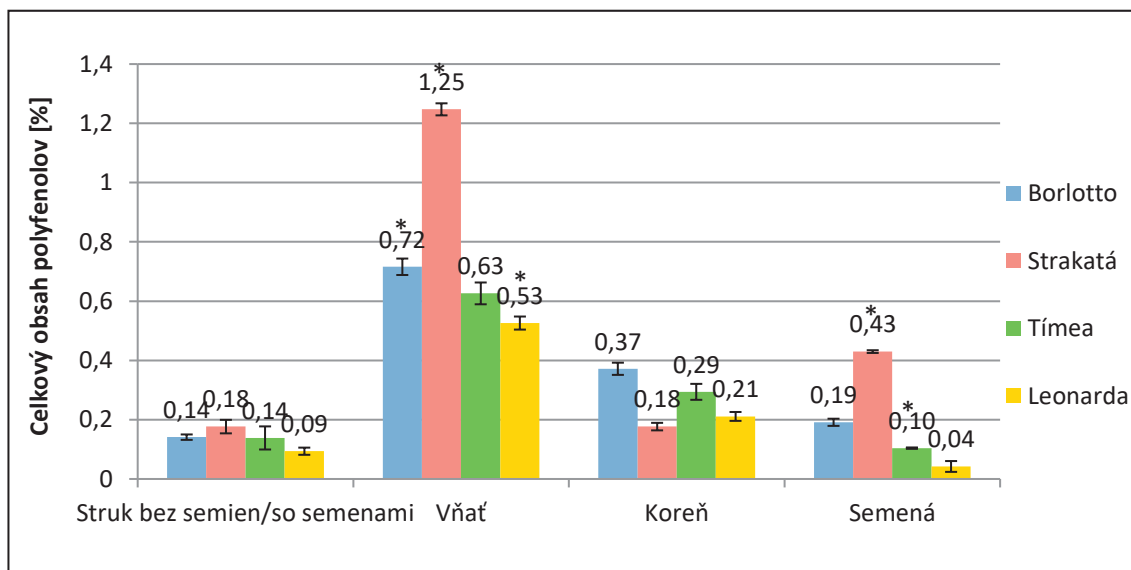
tá“, a to v jej všetkých anatomických častiach (s výnimkou koreňa: $0,177 \pm 0,013$ %). Na druhej strane najnižší obsah celkových polyfenolov bol nameraný v semenách odrody „Leonarda“ ($0,042 \pm 0,018$ %). Pri porovnávaní obsahu celkových polyfenolov v semenách sme tiež usúdili, že tyčové odrody ($0,191 \pm 0,012$ % pre odrodu „Borlotto“ a $0,430 \pm 0,005$ % pre odrodu „Strakatá“) mali väčšie množstvo týchto obsahových látok v porovnaní s kríčkovými odrodami ($0,104 \pm 0,002$ % pre odrodu „Timea“ a $0,042 \pm 0,018$ % pre odrodu „Leonarda“) (viď graf 1).

Flavonoidy patria do skupiny polyfenolov a výsledky celkového kvantitatívneho stanovenia týchto metabolitov v analyzovaných vzorkách navzájom korelujú. Samotný obsah celkových flavonoidov bol vyjadrený na základe rovnice získanej z kalibračného grafu ($y = 0,0849x + 0,0018$; $R^2 = 0,9618$), ktorý vyjadroval lineárnu závislosť absorbancie od koncentrácie hyperozidu (mg.ml⁻¹). Celkové množstvo flavonoidov, vyjadrené v percentuálnom zastúpení z hmotnosti suchej drogy, tak dominuje vo vňatiach (od $0,228 \pm 0,002$ % pre odrodu „Timea“ až po $0,375 \pm 0,001$ % pre odrodu „Strakatá“), a to obzvlášť v odrode „Strakatá“. Najnižšie percentuálne hodnoty obsahu flavonoidov boli pozorované v semenách s minimom u odrody „Leonarda“ ($0,001 \pm 0,000$ %). Pri porovnávaní obsahu celkových flavonoidov v semenách je možné pozorovať, že tyčové odrody ($0,010 \pm 0,001$ % pre odrodu „Borlotto“ a $0,006 \pm 0,001$ % pre odrodu „Strakatá“) mali väčšie množstvo týchto obsahových látok v porovnaní s kríčkovými odrodami ($0,002 \pm 0,001$ % pre odrodu „Timea“ a $0,001 \pm 0,000$ % pre odrodu „Leonarda“) (viď graf 2).

Pri hodnotení antioxidačnej aktivity metódou vychádzajúcou z merania redukčnej schopnosti iónov Fe³⁺ (FRAP), je zrejmé, že najvyššiu aktivitu vo všetkých odrodách zaznamenali vňate a najnižšiu vykazovali semená. Obzvlášť vysoké hodnoty boli spozorované vo vňati odrody „Strakatá“ ($6,430 \pm 0,345$ FRAP jednotiek). Naopak, úplne najnižšie hodnoty boli namerané v semenách odrody „Leonarda“ ($0,798 \pm 0,100$ FRAP jednotiek) (viď graf 3).

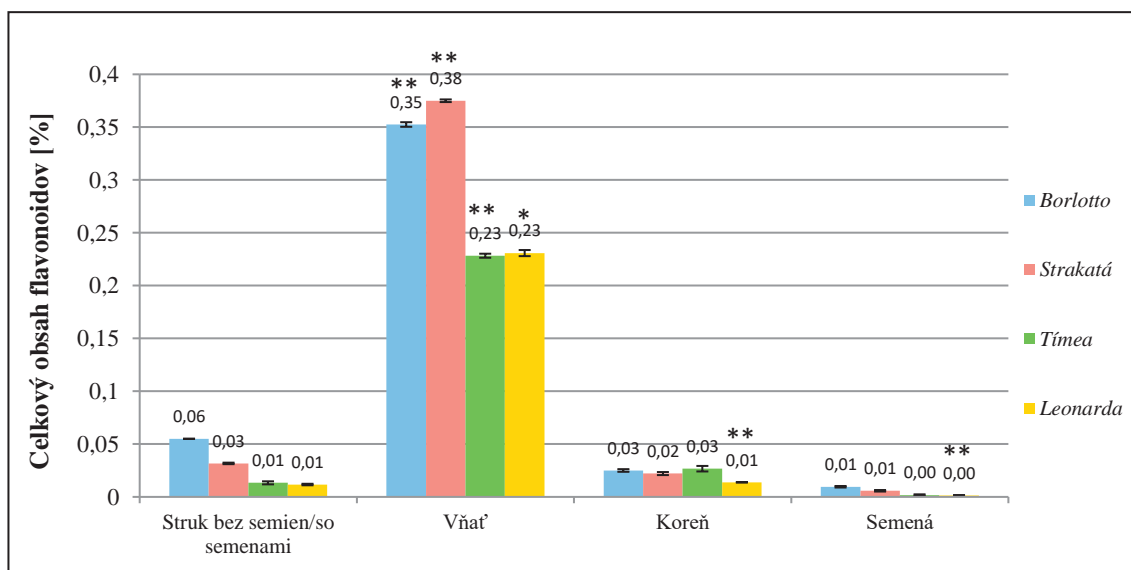
Antioxidačná aktivita stanovená metódou DPPH je

Graf 1: Obsah celkových polyfenolov (v ekvivalentoch pyrogalolu) v odrodách *Phaseolus vulgaris* L.



Celkové polyfenoly sú vyjadrené v ekvivalentoch pyrogalolu. Graf je zhotovený z priemerných hodnôt, pričom chybové úsečky vyjadrujú smerodajnú odchýlku. V grafe je znázornené signifikantné zastúpenie polyfenolov oproti negatívnej kontrole *($p < 0,05$).

Graf 2: Obsah celkových flavonoidov (v ekvivalentoch hyperozidu) v odrodách *Phaseolus vulgaris* L.

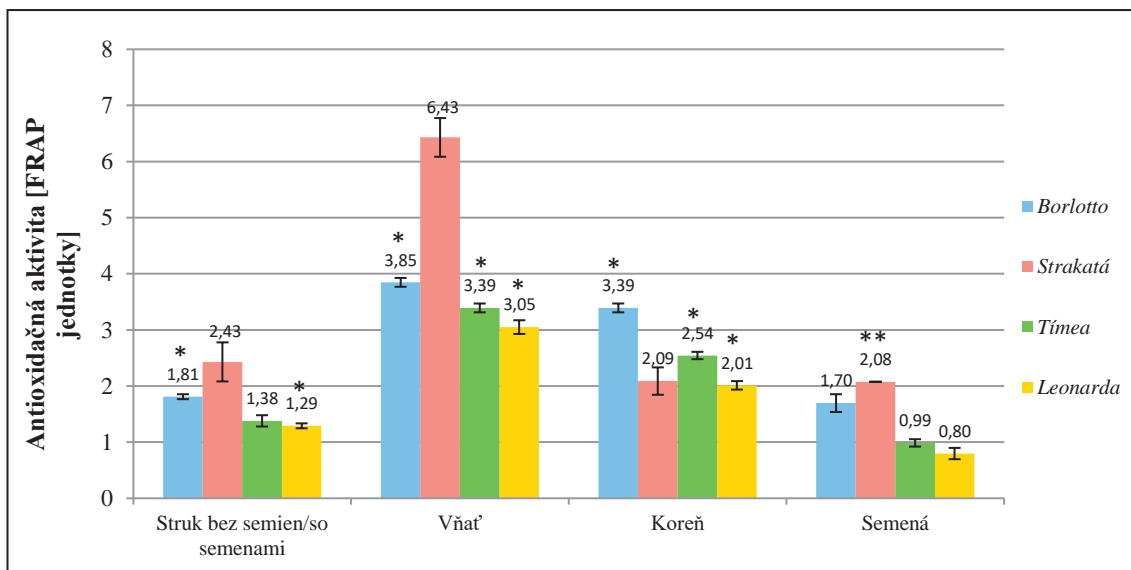


Celkové flavonoidy sú vyjadrené v ekvivalentoch hyperozidu. Graf je zhotovený z priemerných hodnôt, pričom chybové úsečky vyjadrujú smerodajnú odchýlku. V grafe je znázornené signifikantné zastúpenie flavonoidov oproti negatívnej kontrole **($p < 0,01$), *($p < 0,05$).

vyjadrená percentuálnou „inhibíciou“ radikálu DPPH, ale aj v prepočte na TEAC. Antioxidačnú aktivitu ako TEAC sme vyjadrili na základe rovnice $y = -13,92x + 0,086$; $R^2 = 0,98$; ktorú sme získali z kalibračného grafu vyjadrujúceho lineárnu závislosť absorbancie

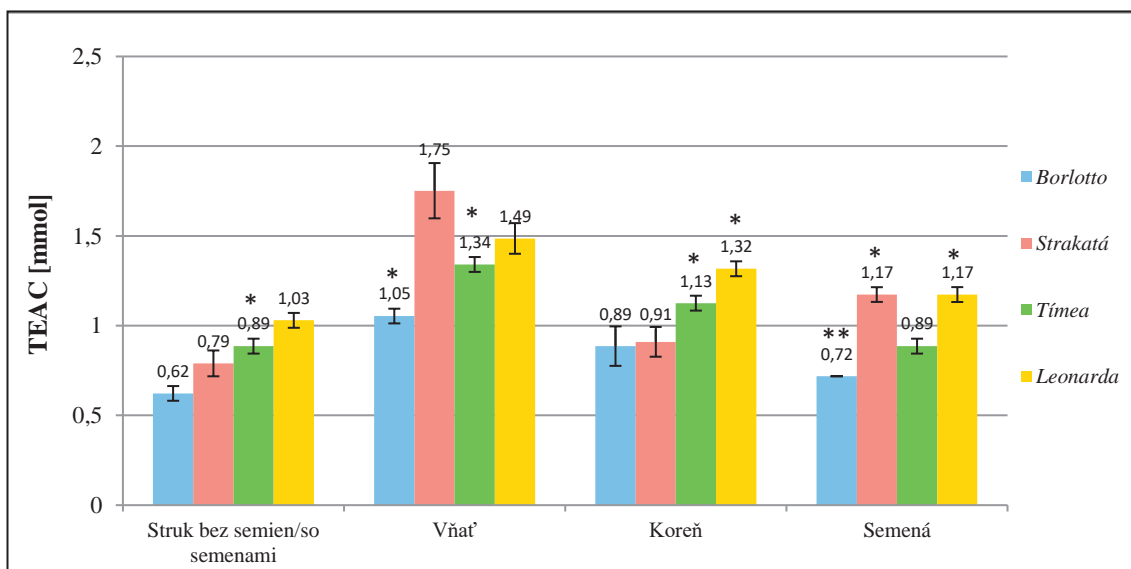
od koncentrácie štandardizovaného roztoku Trolox® (mol.l^{-1}). Je možné konštatovať, že najväčšiu antioxidačnú aktivitu vo všetkých odrodách zaznamenali vňať (od TEAC: $1,054 \pm 0,041$ mmol, resp. $16,569 \pm 0,675$ % „inhibícia“ DPPH pre odrodu „Borlotto“, až

Graf 3: Antioxidačná aktivita stanovená metódou FRAP



Graf je zhotovený z priemerných hodnôt, pričom chybové úsečky vyjadrujú smerodajnú odchýlku. V grafe je znázornená signifikantná antioxidačná aktivita vzorky oproti negatívnej kontrole (**($p < 0,01$), *($p < 0,05$)).

Graf 4: Antioxidačná aktivita stanovená metódou DPPH (vyjadrené ako TEAC)

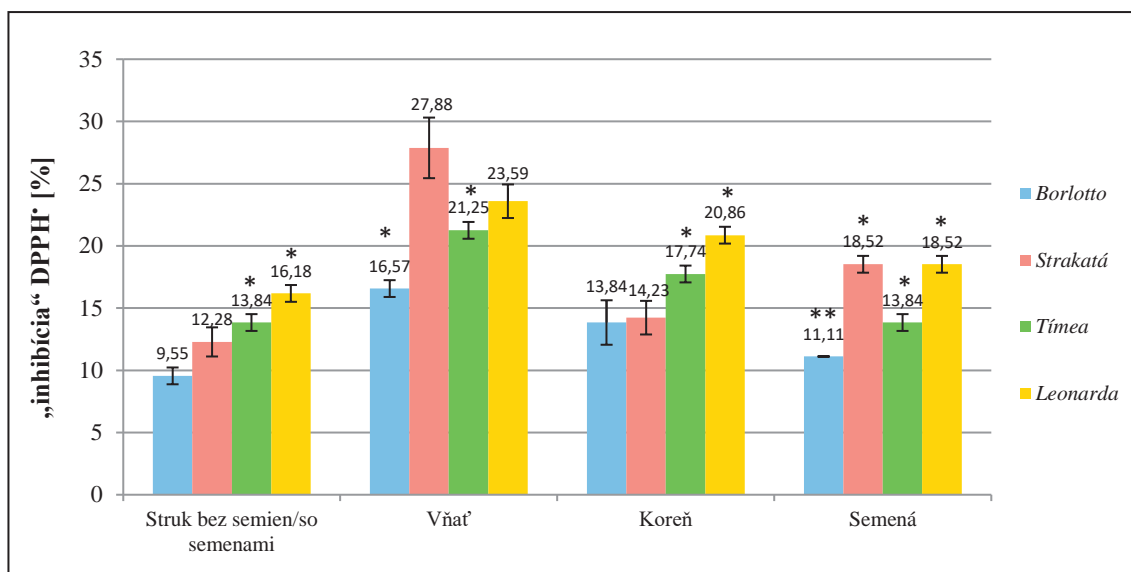


Graf je zhotovený z priemerných hodnôt, pričom chybové úsečky vyjadrujú smerodajnú odchýlku. V grafe je znázornená signifikantná antioxidačná aktivita vzorky oproti negatívnej kontrole (**($p < 0,01$), *($p < 0,05$)).

po TEAC: $1,752 \pm 0,154$ mmol, resp. $27,875 \pm 2,435$ % „inhibícia“ DPPH' pre odrodu „Strakatá“) s dominanciou pri vňati odrody „Strakatá“ (TEAC: $1,752 \pm 0,154$ mmol, resp. $27,875 \pm 2,435$ % „inhibícia“ DPPH'). Jej najnižšiu hodnotu zaznamenal struk bez semien v odrode „Borlotto“ (TEAC: $0,623 \pm 0,041$

mmol, resp. $9,552 \pm 0,675$ % „inhibícia“ DPPH') (viď graf 4 a 5). Antioxidačná aktivita stanovená metódou FRAP aj metódou DPPH pozitívne koreluje s celkovým množstvom polyfenolov ($p < 0,01$) a flavonoidov ($p < 0,01$).

Graf 5: Antioxidačná aktivita stanovená metódou DPPH („inhibícia“ DPPH•)



Graf je zhotovený z priemerných hodnôt, pričom chybové úsečky vyjadrujú smerodajnú odchýlku. V grafe je znázornená signifikantná antioxidačná aktivita vzorky oproti negatívnej kontrole (**($p < 0,01$), *($p < 0,05$)).

DISKUSIA

DM je progresívne ochorenie charakterizované vysokou hladinou glukózy v krvi, s čím súvisia zvýšené nároky na metabolizmus mitochondrií, čo vyúsťuje v nadprodukcii reaktívnych foriem kyslíka, resp. voľných radikálov. β -bunky pankreasu v porovnaní s inými typmi buniek vykazujú nízku expresiu antioxidačných enzýmov, a preto sú náchylnejšie na oxidačné poškodenie. Zároveň prooxidačné účinky voľných radikálov a zápal sú spojované s diabetickými komplikáciami, napr. nefropatia, retinopatia, angiopatia a i. Antioxidanty majú pozitívny vplyv na ľudský organizmus tým, že „neutralizujú“ a zachytávajú voľné radikály, potláčajú peroxidáciu lipidov, prispievajú k eliminácii oxidačného poškodenia β -buniek pankreasu, a tým redukujú incidenciu DM a pridružených komplikácií. Antioxidanty znižujú účinok oxidačného stresu, ktorý je zodpovedný aj za vznik iných ochorení, napr. rakoviny, metabolického syndrómu a i. (Hernández-Saavedra a kol., 2013).

Za terapeutický význam fazule obyčajnej (*Phaseolus vulgaris* L.) z hľadiska antioxidačnej aktivity majú najväčší význam sekundárne metabolity

na báze polyfenolových zlúčenín, a to najmä fenolové kyseliny, flavonoidy a proantokyanidíny (Yang a kol., 2020). Viaceré klinické štúdie poukázali na to, že fenolové zlúčeniny obsiahnuté vo fazuli majú aj antidiabetické, antiobézne, antimikrobiálne, kardioprotektívne, nefroprotektívne, hepatoprotektívne, neuroprotektívne a osteoprotektívne vlastnosti (Ganesan, Xu, 2017). Fenolové zlúčeniny sú sekundárne metabolity a pre rastliny nadobúdajú fyziologický a reprodukčný význam (Yang a kol., 2020). Známa je taktiež ich ochranná funkcia voči infekciám, chladu, škodcom alebo mechanickému poškodeniu. Flavonoidy zohrávajú dôležitú úlohu vo fotosyntéze, pri lákaní opel'ovačov, regulácii rastu, ochrane pred vplyvom UV žiarenia a infekcií a zároveň prispievajú k celkovému sfarbeniu rastlín (Ghasemzadeh, Jaafar, Rahmat, 2010; Labuda a kol., 2017).

Bento a kol. (2021) sa zhodujú na tom, že zloženie a obsah polyfenolových zlúčenín sa medzi jednotlivými odrodami značne líši a závisí od rôznych faktorov, ako sú genotyp, environmentálne podmienky, skladovanie a metódy spracovania. V štúdiu fenolového profilu, ktorú vykonal Madrera a kol. (2020), sa skúmal obsah hydroxyškoricových zlúčenín, anto-

kyánov a flavonolov v semenách odrôd bielej, čiernej a červenej fazule. Zistilo sa, že hydroxyškoricové deriváty boli obsiahnuté vo všetkých odrodách, zatiaľ čo jej najvyššie hladiny boli pozorované v semenách bielej odrody. Antokyány sa nachádzali vo vysokom množstve len v semenách čiernej odrody, nasledované červenou odrodou. Semená červenej odrody vykazovali najvyššie hladiny flavonolov. Podobne aj vo výsledkoch tejto práce boli zaznamenané vyššie hladiny obsahu celkových polyfenolov a flavonoidov vo farebných semenách odrody „*Borlotto*“ a „*Strakatá*“ v porovnaní s bielymi semenami odrody „*Timea*“ a „*Leonarda*“. Rovnako aj štúdia vykonaná podľa Boateng a kol. (2008) uvádza, že tmavo sfarbené obaly semien vykazujú relatívne vyšší obsah celkových polyfenolov v porovnaní so svetlejšími obalmi semien.

Podľa štúdie (Šibul a kol., 2016), ktorá pozorovala hladinu a zloženie fenolových zlúčenín v extraktoch z koreňov a vňatí rôznych strukovín z čelade *Fabaceae*, sa zistilo, že z fenolových zlúčenín, ktoré sú obsiahnuté v koreňoch fazule obyčajnej bola najviac zastúpená kyselina chinová a izoflavóny – genisteín a daidzeín, pričom ostatné zlúčeniny sa nachádzali len v stopových množstvách. V oveľa väčšom množstve však boli zastúpené fenolové zlúčeniny v extraktoch z vňatí fazule obyčajnej, a to s dominanciou flavonolov, sprevádzané fenolovými kyselinami. Podobne aj v experimentoch tejto štúdie bolo väčšie zastúpenie fenolových zlúčenín a flavonoidov v extraktoch z vňatí než v extraktoch z koreňa, a to pri všetkých testovaných vzorkách.

Podľa štúdie (Labuda a kol., 2017), v ktorej sa zisťoval obsah celkových polyfenolov v struku bez semien v rôznych odrodách fazule obyčajnej sa zistilo, že obsah sa pohybuje približne od $0,110 \pm 0,080$ % až po $0,180 \pm 0,020$ % suchej hmotnosti. Tieto výsledky korelujú so zisteniami týchto experimentov, v ktorých obsah sa pohyboval od $0,094 \pm 0,012$ % až po $0,177 \pm 0,023$ % suchej hmotnosti. Čo sa týka stanovenia obsahu flavonoidov, ich odrody vykazovali celkový obsah od $0,081 \pm 0,017$ % až po $0,132 \pm 0,027$ % suchej hmotnosti, pričom v zisteniach tejto

práce je to od $0,012 \pm 0,001$ % až po $0,055 \pm 0,000$ % suchej hmotnosti. V rovnakej štúdii (Labuda a kol., 2017) sa tiež zistilo, že vyšší obsah polyfenolových zlúčenín bol zistený za menej priaznivých podmienok počas obdobia dozrievania strukov, ako aj v prípade výskytu infekcií rastlín.

FRAP metóda pri stanovení antioxidačnej aktivity vychádza zo schopnosti antioxidantu redukovať ióny Fe^{3+} (žlté). Redukciou vznikajú ióny Fe^{2+} , ktoré vzápní reagujú s TPTZ za vzniku modrého komplexu. Nakoľko táto metóda odráža len redukčnú schopnosť látok, nemusí vždy pozitívne korelovať so schopnosťou látok „vychytávať“ voľné radikály. Ďalšia použitá metóda DPPH už skutočne poukazuje na schopnosť vzorky „vychytávať“ voľné fialovo zafarbené radikály DPPH a reagovať s nimi za vzniku svetlo žltého produktu (difenylpikrylhydrazín) (Paulová, Bochořáková, Táborská, 2004). Vo všetkých odrodách bolo zrejmé, že najnižšou antioxidačnou aktivitou disponujú semená, a naopak, najvyššou vňate, čo koreluje ($p < 0,01$) so stanoveným množstvom celkových polyfenolov a flavonoidov. Rovnako aj Ganesan, Xu (2017) vo svojej štúdii skonštatovali, že za antioxidačnú aktivitu fazule obyčajnej sú zodpovedné fenolové zlúčeniny, ako napr. fenolové kyseliny, flavonoidy, stilbény a taníny.

V štúdii vykonanej podľa Paula a kol. (2022) sa zistilo, že percento „inhibície“ DPPH v semenách fazule sa pohybovalo od 13,5 – 18,7 %, čo sa približuje výsledkom v tejto práci („inhibícia“ DPPH v semenách od $11,111 \pm 0,000$ % do $18,519 \pm 0,675$ %). Štúdia vykonaná podľa Pitura-Arntfielda (2019) uvádza vo svojich zisteniach, že semená čiernej a červenej fazule vykazujú vyššiu antioxidačnú aktivitu. Vo výsledkoch tejto práce bola zaznamenaná vyššia antioxidačná aktivita meraná metódou FRAP vo farebných semenách odrody „*Borlotto*“ a „*Strakatá*“ než v bielych semenách odrody „*Timea*“ a „*Leonarda*“. Pri antioxidačnej aktivite, ktorá bola stanovená metódou DPPH, zaznamenali semená odrody „*Leonarda*“ a „*Strakatá*“ vyššie hodnoty antioxidačnej aktivity než odrody „*Borlotto*“ a „*Timea*“. Rovnako podľa štúdie vykonanej Šibulom a kol. (2016), kde

sa porovnávala antioxidačná aktivita metanolových extraktov vňatí a koreňov rôznych strukovín (čel'ad' *Fabaceae*) metódou DPPH, sa zistilo, že extrakty vňatí fazule obyčajnej vykazovali potenciálnu antioxidačnú aktivitu práve kvôli prítomnosti polyfenolov a flavonoidov. Podobne v tejto štúdií (Šibul a kol., 2016) zistili, že v porovnaní s koreňovými extraktmi, mali extrakty z vňatí omnoho vyššiu redukčnú schopnosť vyjadrenú v ekvivalentoch kyseliny askorbovej. Aj zo zistení tejto práce je zrejmé, že najvyššiu antioxidačnú aktivitu stanovenú metódou FRAP aj DPPH vykazovali vňate, obzvlášť vňať odrody „*Strakatá*“.

Pri stanovení antioxidačnej aktivity fazuľového struku bez semien metódou DPPH sa v štúdií podľa Labudu a kol. (2017) zistilo, že antioxidačná aktivita sa jednoznačne líši v závislosti od odrody, pričom hodnoty antioxidačnej aktivity použitých odrôd sa pohybovali v rozmedzí od $9,440 \pm 0,090$ % po $12,780 \pm 0,120$ % „inhibície“ DPPH. Podobné výsledky boli dosiahnuté v experimentoch tohto článku (od $9,552 \pm 0,675$ % až po $16,179 \pm 0,675$ % „inhibície“ DPPH).

ZÁVER

Cieľom práce bolo kvantitatívne stanovenie vybraných sekundárnych metabolitov a antioxidačnej aktivity viacerých drog, resp. anatomických častí fazule obyčajnej (*Phaseolus vulgaris* L.), s cieľom poukázať na možné benefity (profylaxia, terapia komplikácií) pri DM. Fazuľa obyčajná z čel'ade *Fabaceae* a jej jednotlivé anatomické časti sú skutočne zdrojom antioxidantov, ale aj iných zdraviu prospešných látok. Výsledky experimentov tiež poukazujú na pozitívny lineárny vzťah medzi celkovým obsahom polyfenolov a antioxidačnou aktivitou. Skúmaný rastlinný materiál tak predstavuje potenciálny zdroj na izoláciu prírodných antioxidantov s možným využitím, napr. vo výživových doplnkoch alebo v čajových zmesiach. Zistenia tiež potvrdzujú vysoké množstvá celkových polyfenolov, celkových flavonoidov a analogicky aj hodnoty antioxidačnej aktivity pri vňaťových drogách. Tie síce predstavujú odpadový materiál, avšak na základe dosiahnutých výsledkov je možné kon-

štatovať ich potenciálny význam pre izoláciu bioaktívnych molekúl. V závere je tak možné zhrnúť fakt, že fazuľa obyčajná je strukovina disponujúca, o. i. aj antioxidačnou aktivitou a významom v profylaxii a podpornej liečbe DM.

ZOZNAM LITERATÚRY

Bento, J. A. C., Ribeiro, P. R. V., Silva, L. M. A., Filho, E. G. A., Bassinello, P. Z., De Brito, E. S., Caliari, M., Júnior, M. S. S.: Chemical profile of colorful bean (*Phaseolus vulgaris* L.) flours: Changes influenced by the cooking method. *Food Chemistry*, 2021, 356.

Boateng, J., Verghese, M., Walker, L. T., Ogutu, S.: Effect of processing on antioxidant contents in selected dry beans (*Phaseolus* spp. L.). *LWT – Food Science and Technology*, 2008, 41, 1541 – 1547.

Campos-Vega, R., Loarca-Piña, G., Oomah, B. D.: Minor components of pulses and their potential impact on human health. *Food Research International*, 2010, 43 (2), 461 – 482.

Ganesan, K., Xu, B.: Polyphenol-rich dry common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and their health benefits. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18.

Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. E., Rahmat, A.: Synthesis of phenolics and flavonoids in ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and their effects on photosynthesis rate. *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11, 4539 – 4555.

Hernández-Saavedra, D., Mendoza-Sánchez, M., Hernández-Montiel, H. L., Guzmán-Maldonado, H. S., Loarca-Piña, G. F., Salgado, L. M., Reynoso-Camacho, R.: Cooked common beans (*Phaseolus vulgaris*) protect against β -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 2013, 68, 207 – 212.

Hordofa, G. D., Etisa, D.: Effect of lime and compost application on the growth and yield of common bean (*Phaseolus Vulgaris* L.): a review. *International Journal of Nutritional Science and Food*

Technology, 2018, 4, 54 – 62.

Labuda, H., Buczkowska, H., Paplinski, R., Najda, A.: Secondary metabolites of *Phaseoli pericarpium*. *Acta Sci. Pol. Hortorum Cultus*, 2017, 16 (6), 187 – 200.

Madrera, R. R., Negrillo, A. C., Valles, B. S., Fernández, J. J. F.: Characterization of extractable phenolic profile of common bean seeds (*Phaseolus vulgaris* L.) in a Spanish diversity panel. *Food Research International*, 2020, 138.

Oseguera-Toledo, M. E., Gonzales de Mejia, E., Amaya-Llano, S. L.: Hard-to-cook bean (*Phaseolus vulgaris* L.) proteins hydrolyzed by alcalase and bromelain produced bioactive peptide fractions that inhibit targets of type-2 diabetes and oxidative stress. *Food Research International*, 2015, 76, 839 – 851.

Paula, L. C., Lemes, A. C., Valencia-Mejía, E., Moreira, B. R., Oliveira, T. S., Campos, I., Neri, H., Brondani, C., Ghedini, P. C., Batista, K. A., Fernandes, K. F.: Effect of extrusion and autoclaving on the biological potential of proteins and naturally-occurring peptides from common beans: antioxidant and vasorelaxant properties. *Food Chemistry: X*, 2022, 13.

Paulová, H., Bochořáková, H., Táborská, E.: Metody stanovení antioxidační aktivity přírodních látek *in vitro* (in Czech). *Chemické listy*, 2004, 98, 174 – 179.

Pitura, K., Arntfield, S. D. Characteristics of flavonol glycosides in bean (*Phaseolus vulgaris* L.) seed coats. *Food Chemistry*, 2019, 272, 26 – 32.

Ramírez-Jiménez, A. K., Reynoso-Camacho, R., Tejero, M. E., León-Galván, F., Loarca-Piña, G. F.: Potential role of bioactive compounds of *Phaseolus vulgaris* L. on lipids-lowering mechanisms. *Food Research International*, 2015, 76, 92 – 104.

Suchý, V., Daňková, I., Dvorská, M., Hrazdilová, E., Kubínová, R., Šmejkal, K., Špačková, V., Žemlička, M.: *Praktická cvičení z farmakognozie* (in Czech). Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2013. 98 – 174.

Šibul, F., Orčić, D., Vasic, M., Anačkov, G., Nadpal, J., Savic, A., Mimica-Dukic, N.: Phenolic profile, antioxidant and anti-inflammatory potential of herb and root extracts of seven selected legumes. *Industrial Crops and Products*, 2016, 83, 641 – 653.

Thompson, S. V., Winham, D. M., Hutchins, A. M.: Bean and rice meals reduce postprandial glycemic response in adults with type 2 diabetes: a cross-over study. *Nutrition Journal*, 2012, 11 (1).

Yang, Q., Farha, A. K., Cheng, L., Kim, G., Zhang, T., Corke, H.: Phenolic content and *in vitro* antioxidant activity in common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) are not directly related to anti-proliferative activity. *Food Bioscience*, 2020, 36.

Zetochová, E.: *Výskumný ústav rastlinnej výroby Piešťany* (in Slovak). <http://www.agroporadenstvo.sk/rastlinna-vyroba-strukoviny?article=2392>. [cit. 2022-22-9].



FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA OSTEOPORÓZY

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Mazanová, Michaela; Piešová, Elena

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

michaela.zenunovicova@gmail.com

ABSTRAKT

Osteoporóza je ochorenie kostí, ktoré sa prejavuje zhoršenou kvalitou a hustotou kostného tkaniva, čím sa následne zvyšuje riziko zlomenín. Toto ochorenie postihuje najčastejšie starších ľudí a ženy po menopauze. Príčinou osteoporózy môžu byť genetické faktory, nedostatok vitamínu D a vápnika, málo pohybovej aktivity a užívanie niektorých liekov. Diagnostika osteoporózy sa zvyčajne potvrdzuje pomocou denzitometrie a laboratórnych testov. Liečba osteoporózy sa zameriava na zlepšenie kvality kostného tkaniva a prevenciu zlomenín, pričom zahŕňa účinnú farmakoterapiu, zmeny životného štýlu a pravidelnú dispenzarizáciu. Práca sa zaoberá najmä farmakologickou terapiou osteoporózy. Teoretická časť poskytuje podrobný prehľad o charakteristike a subtypoch osteoporózy, epidemiologickej situácii na Slovensku a vo svete, o rizikových faktoroch, ktoré môžu byť ovplyvniteľné a neovplyvniteľné,

o diagnostike a liečbe osteoporózy. Praktická časť obsahuje analýzu lekárskeho predpisov s diagnózou osteoporóza a spracovanie kazuistik z reumatologickej ambulancie. V analýze lekárskeho predpisov sme vyhodnotili spotrebu liekov predpisovaných na liečbu osteoporózy vo vzťahu k pohlaviu a veku pacientov. Najčastejšie bola predpisovaná kombinácia vápnika a vitamínu D3, tvorila 34,2 % z celkového počtu predpisovaných liečiv, čo naznačuje ich dôležitosť pri udržaní zdravia kostí a liečbe osteoporózy. Z celkového počtu predpisovaných bisfosfonátov bola najčastejšie predpisovaná kyselina ibandronová v počte 12,63 %. Pri analýze kazuistik sme sa venovali pacientom, ktorí sú dlhodobo liečení na osteoporózu, pričom sme sledovali patogenézu ochorenia, indikovanú terapiu a zmeny v sledovaných laboratórnych výsledkoch v priebehu liečby. Cieľom práce je poskytnúť ucelený pohľad na farmakologickú liečbu osteoporózy a jej aplikáciu v klinickej praxi.

Kľúčové slová: anabolická liečba; biologická liečba; bisfosfonáty; farmakoterapia; osteoporóza; vápnik; vitamín D3

ABSTRACT

Osteoporosis is a bone disease characterized by reduced bone quality and density, leading to an increased risk of fractures. This condition most commonly affects older individuals and postmenopausal women. Causes of osteoporosis may include genetic factors, vitamin D and calcium deficiency, lack of physical activity, and certain medication use. Diagnosis is typically confirmed through densitometry and laboratory tests. The treatment of osteoporosis focuses on improving bone quality and preventing fractures, involving effective pharmacotherapy, lifestyle changes, and regular follow-up. The study mainly addresses pharmacological therapy for osteoporosis. The theoretical part provides a detailed overview of the characteristics and subtypes of osteoporosis, the epidemiological situation in Slovakia and worldwide, the modifiable and non-modifiable risk factors, as well as the diagnosis and treatment of osteoporosis. The practical part includes an analysis of medical prescriptions with a diagnosis of osteoporosis and case studies from the rheumatology outpatient clinic. In the analysis of medical prescriptions, we evaluated the consumption of drugs prescribed for osteoporosis treatment in relation to patients' gender and age. The most commonly prescribed medication was a combination of calcium and vitamin D3, accounting for 34.20 % of the total prescribed medications, indicating their importance in maintaining bone health and treating osteoporosis. From the total number of prescribed bisphosphonates, the most frequently prescribed one was ibandronic acid, accounting for 12.63 %. In the case study analysis, we focused on patients undergoing long-term treatment for osteoporosis, observing the pathogenesis of the disease, indicated therapies, and changes in monitored laborato-

ry results during the course of treatment. The aim of this work is to provide a comprehensive view of pharmacological treatment for osteoporosis and its application in clinical practice.

Key words: anabolic treatment; biological treatment; bisphosphonates; calcium; osteoporosis; pharmacotherapy; vitamin D3

ÚVOD

Osteoporóza je systémové ochorenie charakterizované úbytkom kostnej hmoty a zhoršenou kvalitou kostného tkaniva, čo vedie k zvýšenému riziku vzniku zlomenín.

Osteoporóza sa už v minulosti objavovala, ale nebola vždy správne diagnostikovaná a liečená. Liečba osteoporózy bola obmedzená a zahŕňala často len zvýšený príjem vápnika a vitamínu D a odpočinok na lôžku v prípade zlomenín. Avšak v súčasnosti je k dispozícii široká škála liekov, ktoré môžu zvýšiť kostnú hmotu a znížiť riziko zlomenín (LeBoff a kol., 2022).

Výskyt osteoporózy sa zvyšuje s vekom a najčastejšie postihuje ženy po menopauze. Podľa štúdie z roku 2017 sa v Európe odhaduje výskyt osteoporózy u 22 miliónov žien a 5,5 milióna mužov vo veku nad 50 rokov. Riziko osteoporózy je tiež ovplyvnené genetickými faktormi, nedostatkom vitamínu D a vápnika v strave, nízkou fyzickou aktivitou, nadmernou konzumáciou alkoholu a fajčením (Sunyecz, 2008).

Prevalencia osteoporózy na Slovensku je odhadovaná približne na 6 %. Medzi najčastejšie osteoporotické zlomeniny patria zlomeniny distálneho predlaktia, stavcov a proximálneho femuru. Riziko osteoporotickej fraktúry v týchto miestach u žien po menopauze predstavuje okolo 40 % až 50 % a u starších mužov sa pohybuje v rozmedzí od 13 % do 25 %. Výskyt osteoporotických zlomenín sa zvyšuje s predĺžením dĺžky života. Jedná sa o fraktúry, ktoré vznikajú na podklade neadekvátne nízkej hladiny energie alebo vznikajú bez evidentnej traumy. Úmrtosť u pacientov, ktorí utrpeli fraktúry stavcov a pro-

ximálneho femuru je približne 6- až 8-krát vyššia ako u zdravých jedincov a až 20 % pacientov následkom zlomeniny v oblasti proximálneho femuru zomiera do jedného roka po zlomenine a ďalších 30 % zostáva trvalo imobilných. Zlomeniny, ktoré vznikli následkom osteoporózy veľmi výrazne ovplyvňujú morbiditu, mortalitu a kvalitu života jedincov (Payer a kol., 2022).

Osteoporóza môže byť generalizovaná alebo lokalizovaná. Pri generalizovanej forme je postihnutý celý skelet, ale postihnutie jednotlivých oblastí je nerovnomerné. Generalizovaná forma sa ďalej delí na primárnu a sekundárnu osteoporózu. Primárna osteoporóza zahŕňa **juvenilnú idiopatickú osteoporózu, postmenopauzálnu osteoporózu a senilnú osteoporózu**. Sekundárna osteoporóza môže byť spôsobená rôznymi chorobami. Medzi príčiny sekundárnej osteoporózy patria napríklad endokrinné poruchy, malabsorpcia a účinky niektorých liekov (Broulík, 2009).

Lokalizovaná forma sa tiež delí na primárnu a sekundárnu formu, pričom primárna lokalizovaná forma nie je úplne potvrdená. Sekundárna lokalizovaná forma zahŕňa rôzne ochorenia a syndrómy, ako napr. Sudeckov syndróm alebo zápalové reumatické ochorenia (Vyskočil, 2009).

Osteoporóza sa diagnostikuje pomocou **anamnézy, klinického vyšetrenia, zobrazovacích a laboratórnych testov**. Rodinná anamnéza, gynekologická anamnéza, nutričná anamnéza, sociálna a pracovná anamnéza a osobná anamnéza sú dôležité pre diagnostiku. Nutričná anamnéza zahŕňa zhodnotenie potravínových alergií, intolerancií, trávenia, hmotnosti a pohybovej aktivity (Nutí a kol., 2019).

Klinické vyšetrenie sa zameriava na vznik hrudnej kyfózy a zmenu výšky pacienta (Rosa a kol., 2018). Zobrazovacie metódy rozlišujeme rádiografické a osteodenzitometrické.

Osteodenzitometrické vyšetrenie sa používa na stanovenie diagnózy osteoporózy, rizika zlomenín a liečby (Kasalický, 2014). Jedná sa o rýchle, bezbolestné a nezaťažujúce vyšetrenie, ktoré je nevyhnutné pre hodnotenie riziká zlomenín (Liga proti osteoporóze, 2011).

Existujú tri typy osteodenzitometrických vyšetrení:

Kvantitatívna počítačová tomografia (QCT) – umožňuje meranie objemu kostnej hmoty a hodnotí sa v oblasti bedrovej chrbtice alebo hlavice stehennej kosti. Avšak toto vyšetrenie prináša vyššiu radiačnú záťaž pre pacienta (Vyskočil, 2009) a dnes sa používa iba v rámci klinických výskumov a nie na diagnostiku osteoporózy (Kasalický, 2014).

Kvantitatívna magnetická rezonancia (QMR) – umožňuje zobrazenie iba trámčitej kosti a je vhodná na vyšetrenie kosti päty, kosti holennej alebo distálneho predlaktia (Vyskočil, 2009).

Ultrasonodenzitometria (QUS) je vyšetrenie založené na meraní ultrazvukových vln a nevystavuje pacienta radiačnej záťaži. Výhodou QUS je nízka cena a absencia radiačnej záťaže. Avšak samo o sebe nie je dostatočujúce na diagnostiku osteoporózy ani na sledovanie účinnosti liečby, preto sa vždy posudzuje v kombinácii s röntgenovou denzitometriou (Kasalický, 2014).

DEXA – Dual Energy Xray Absorptiometry je zobrazovacia metóda, ktorá sa používa na vyšetrenie a sledovanie osteoporózy. Táto metóda používa veľmi slabé röntgenové žiarenie o dvoch energiách na presné odlišenie kosti od okolitého mäkkého tkaniva (Medical news today, 2019).

DEXA je štandardom pre diagnostiku osteoporózy a kontroluje sa opakovane každé dva roky (Kučerová, 2010). Táto metóda má nízku radiačnú záťaž a je rýchla (Štěpán, 2018).

Výsledky vyšetrenia sú vyjadrené pomocou T-skóre a Z-skóre, ktoré porovnávajú hustotu kostí s tabuľkovými hodnotami kostnej minerálnej denzity mladých zdravých jedincov rovnakého pohlavia a veku (Štěpán, 2018).

Hodnoty T-skóre vyššie ako -1 sa považujú za normálne, hodnoty medzi -1 a $-2,5$ sú označované ako osteopénia a hodnoty nižšie ako $-2,5$ zodpovedajú osteoporóze (Michalská, 2016).

Indikácia denzitometrie závisí vždy od ošetrojúceho lekára a môže byť vykonaná u osôb s rizikovými faktormi pre osteoporózu, pri zachytení stavu po zlomenine alebo pri liečbe kortikoidmi alebo inými

liekmi, ktoré znižujú množstvo kostnej hmoty.

Laboratórne vyšetrenie je súčasťou diagnostiky osteoporózy. Vykonáva sa na pacientoch s osteoporotickými zlomeninami alebo podozrením na poruchu kalciofosfátového metabolizmu. Vyšetrenie zahŕňa bežne dostupné krvné testy (krvný obraz, CRP, pečeňové testy, sérový vápnik a fosfor), testy na renálne funkcie a markery celiakie. Zisťuje sa aj hladina hormónov a markerov kostnej remodelácie. Z hľadiska kalciofosfátového metabolizmu sa zisťuje koncentrácia vápnika, magnézia a fosforu v sére a odpad v moči (Pikner, 2018).

Markery kostnej novotvorby sú osteokalcín, kostný izoenzým alkalickéj fosfatázy (bone ALP) a N-terminálny prokolagén typu I (PINP) (Pikner, 2018).

Markerom kostnej osteoresorpcie je C-terminálny telopeptid kolagénu I (sCTX) (Kučerová, 2014).

Liečba osteoporózy má za cieľ obnovu kostného tkaniva a prevenciu zlomenín. Zvýšenie kostnej denzity je ukazovateľom úspešnosti liečby, ale môže sa zmerať až po roku. Skoršie ukazovatele sú zmeny v markeroch kostného obratu, ktoré sa dajú zmerať už po niekoľkých mesiacoch liečby. Pre prevenciu a liečbu osteoporózy sú dôležité nefarmakologické opatrenia, ako napríklad primeraný príjem vápnika a vitamínu D v strave, udržiavanie telesnej hmotnosti, fyzická aktivita, prevencia pádov, a obmedzenie fajčenia, alkoholu a kofeínu (Ružičková, 2017).

Suplementácia **vápnika a vitamínu D** môže znížiť úbytok kostnej hmoty a počet zlomenín u starších žien. Odporúčaná denná dávka vápnika je 500 – 1000 mg a vitamínu D 800 IU. Rozdelenie dávky na menšie časti zlepšuje využitie a znášateľnosť vápnika. Denná dávka až 2 g sa považuje za bezpečnú, ale môže spôsobiť vedľajšie účinky. Kontrola vylúčovania vápnika močom je potrebná u pacientov s obličkovými kameňmi a kontraindikáciou je hyperkalcémia nekorigovateľná tiazidmi (Dawson-Hughes a kol., 1997; Ružičková, 2017). **Vitamín D** je dôležitý pre udržanie kostnej hmoty, resorpciu kalcia a fosfátov z potravy v čreve a obnovu kostnej hmoty. Získava sa zo slnečného žiarenia a potravy. Existujú dve formy – vitamín D2 a D3. D3 sa tvorí v koži zo 7-dehydrocho-

lesterolu pod vplyvom slnečného žiarenia. Odporúča sa 5 – 15 minút slnenia denne, aby sa získal dostatok vitamínu D získaného zo slnečného žiarenia. Ak nie je dostatok slnečného žiarenia, môžeme získať vitamín D z potravy, ako sú ryby, vaječné žĺtky a olej z treščekej pečene. Vitamín D sa metabolizuje v pečeni a obličkách, kde sa mení na kalcidiol a kalcitriol, ktoré majú receptory v mnohých tkanivách (Holick, 2004).

Kalcitriol zvyšuje vstrebávanie vápnika a fosforu v tenkom čreve a má priame účinky na kosť. Spolupracuje s parathormónom a inhibuje jeho tvorbu. Kalcitriol má pozitívny účinok na svaly, imunitu, nádorový rast, inzulínovú rezistenciu a kognitívne funkcie (Broulík, 2016). Biologický polčas eliminácie kalcidiolu je 15 dní, a preto je dôležité myslieť na jeho suplementáciu počas zimných mesiacov. Na posúdenie deficitu alebo predávkovania vitamínu D sa používa laboratórne stanovenie 25-hydroxycholecalciferolu (Heaney, 2012).

Vigantol je prípravok obsahujúci vitamín D3, ktorý sa podáva raz denne alebo týždenne. Vyšší príjem vitamínu D je považovaný za nezávadný, ak je koncentrácia kalcidiolu vyššia ako 75 nmol.l⁻¹ (Broulík, 2016).

Hormonálna substitučná liečba (HRT) je liečebný postup, ktorý sa v posledných dvoch dekádach veľmi zmenil. Pôvodné štúdie ukazujúce zníženie kardiovaskulárnych príhod boli spochybnené výsledkami randomizovaných štúdií, ktoré preukázali zvýšenú mortalitu žien na kardiovaskulárne ochorenie. Dlhodobé podávanie estrogénov vedie k nižšej incidencii osteoporotických fraktúr stavcov, predlaktia a proximálneho femuru, ale po 5 rokoch liečby došlo k nárastu rizika invazívneho karcinómu prsníka. Hormonálna substitučná liečba osteoporózy je indikovaná u žien s dokumentovanou osteoporózou po menopauze a u žien s hypogonadizmom. U žien so zachovanou maternicou musí byť podávanie estrogénov sprevádzané podávaním gestagénov. Liečbu začína, zaisťuje a monitoruje gynekológ, ak sú splnené kritériá bezpečnosti liečby (Ružičková, 2017).

Selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM) sú látky, ktoré pôsobia na kosti a kar-

diovaskulárny systém podobne ako estrogén, ale na prsnú žľazu a sliznicu maternice pôsobia ako antiestrogény. **Raloxifén** je vhodným liekom na liečbu osteoporózy u postmenopauzálnych žien bez prevalentnej fraktúry. Liek je dobre znášaný a používa sa jednoducho (jedna tableta denne, nezávisle od jedla). Medzi nežiaduce účinky patria návaly, kŕče v nohách a vyššie riziko tromboembolickej choroby. V súčasnosti nie je na našom trhu dostupný žiadny SERM (Štepán, 2005; Ružičková, 2017).

Kalcitonín je hormón produkovaný C-bunkami štítnej žľazy, ktorý utlmuje funkciu osteoklastov. Randomizované štúdie preukázali terapeutický efekt kalcitonínu v liečbe osteoporózy a mal aj analgetický účinok. V minulosti sa používala forma nazálneho spreja s dennou dávkou 200 IU, ktorá bola najúčinnjšia podľa štúdie PROOF, ale bola úplne stiahnutá z trhu kvôli nárastu nežiaducich účinkov. V súčasnosti sa nepoužíva (Broulík, 2019).

Bisfosfonáty sú antiresorpčné lieky, ktoré bránia poklesu kostnej hmoty, chránia mikroarchitektúru kostí a znižujú riziko zlomenín. Pri bisfosfonátovej liečbe dochádza k útlmu osteoresorpcie a následnému útlmu novotvorby kosti (Vyskočil, 2004).

Alendronát je najviac rozšíreným liekom z tejto skupiny a je indikovaný na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy (Ružičková, 2017). Znižuje riziko vertebrálnych aj nonvertebrálnych zlomenín o 40 – 50 % (Greenspan a kol., 2002). Alendronát môže dráždiť sliznicu žalúdka alebo pažeráka, a preto je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s anamnézou vredovej choroby žalúdka a pažeráka u pacientov, ktorí užívajú nesteroidné protizápalové lieky alebo kortikosteroidy (Bojvin a kol., 2000).

Risedronát je bisfosfonát indikovaný na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy. Zvyšuje densitu kostného minerálu a znižuje riziko vertebrálnych i nonvertebrálnych fraktúr. Spôsob podania je 1 tableta 1x týždenne, 30 minút pred raňajkami, s pohárom čistej vody, po užití si pacient nemá ľahnúť 30 min. Kontraindikáciou sú neznášanlivosť a hypokalcémia (Ringe a kol., 2006).

Ibandronát je ďalší bisfosfonát indikovaný na

liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy na prevenciu vertebrálnych zlomenín. Podávanie je perorálne v dávke 150 mg mesačne alebo intravenózne 3 mg za tri mesiace v prípade kontraindikácie alebo intolerancie perorálnej liečby (Chesnut a kol., 2004).

Zoledronát je najnovší bisfosfonát používaný na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy. Jeho intravenózna aplikácia vedie k silnému inhibovaniu kostnej resorpcie a zvýšenej apoptóze osteoklastov. Liek sa podáva raz ročne v dávke 5 mg a vedie k významnému zníženiu rizika stavcových a bedrových zlomenín (Lindsay a kol., 2006). Pred aplikáciou je nutná kontrola kalcémiu a klírens kreatinínu a suplementácia kalciom a vitamínom D (Saag a kol., 2006). Nežiaduce účinky zahŕňajú poruchy obličkových funkcií a akútne reakcie podobné chrípke (Reid a kol., 2002).

Existuje dôkaz o prospešnosti liečby osteoporózy po dobu 3 až 5 rokov, ale nedávne obavy z vedľajších účinkov viedli k prehodnoteniu optimálnej dĺžky liečby. **Osteonekróza čeluste (ONJ)** je nehojaca sa rana v ústnej sliznici s odhalenou kosťou, ktorá trvá viac ako 8 týždňov a môže byť spojená s invazívnymi stomatologickými zákrokmi. American Dental Association neodporúča prestať užívať bisfosfonáty pri stomatologických zákrokoch, ale ak je plánovaná alebo prebiehajúca extrakcia zuba alebo implantát, začatie silnej antiresorpčnej terapie sa môže odložiť, kým sa oblasť nezahojí (Hellstein a kol., 2011). Americká asociácia orálnych a maxilofaciálnych chirurgov odporúča 2-mesačnú drogovú dovolenku pre tých, ktorí užívali bisfosfonáty viac ako 4 roky, a je dôležité udržiavať rutinnú stomatologickú starostlivosť pre prevenciu ONJ u pacientov liečených silnou antiresorpčnou liečbou (Dimopoulos a kol., 2009).

Atypické zlomeniny stehennej kosti (AFF) sú zlomeniny z nedostatočnej záťaže diafýzy stehennej kosti, ktoré môžu byť spojené s užívaním bisfosfonátov. Pacienti často pociťujú bolesť v stehne alebo slabínach pri alebo po činnostiach nesúcich záťaž. Patogenéza týchto zlomenín nie je objasnená, hoci existuje niekoľko hypotéz (Black a kol., 2019).

Stroncium ranelát v dávke 2 g/deň preukázalo v štúdiách zníženie rizika vertebrálnych i nonvertebrál-

ných zlomenín a zvýšenie BMD u žien s postmenopauzálnou osteoporózou po 3 rokoch podávania (Reginster a kol., 2012). V roku 2012 bolo schválené aj pre mužskú osteoporózu, avšak výrobca v roku 2012 ukončil jeho výrobu (Kaufman, 2013).

Denosumab je biologický liek, ktorý inhibuje resorpciu kosti a zvyšuje BMD. Je vhodný na liečbu osteoporózy u postmenopauzálnych žien a mužov s rizikom zlomenín a na liečbu úbytku kostnej hmoty u mužov s rakovinou prostaty. Podáva sa subkutánne 2x ročne alebo v intervale 6 mesiacov. V klinických štúdiách bol účinný pri znížení rizika zlomenín stavcov, bedrových aj neobratlových zlomenín u postmenopauzálnych žien s osteoporózou (Ružičková, 2017).

Anabolická liečba pomocou derivátov parathormónu, ako je **teriparatid**, zvyšuje kostnú hmotu, zlepšuje mikroarchitektúru kosti a znižuje riziko zlomenín. Teriparatid pôsobí stimuláciou aktívnych osteoblastov, diferenciáciou osteoblastových prekursorov a redukciou apoptózy osteoblastov (Neer a kol., 2001). Liečba teriparatidom sa aplikuje podkožne pomocou pera (Orwoll a kol., 2003) a je dobre tolerovaná s nízkym výskytom vedľajších účinkov, ako sú hyperkalcémia, nauzea a bolesť hlavy (Ružičková, 2017). Kontraindikácie zahŕňajú hyperkalcémiu, hyperkalcériu a urolitiázu (Orwoll a kol., 2003). Teriparatid je registrovaný na liečbu ťažkej postmenopauzálny osteoporózy, osteoporózy u mužov s vysokým rizikom fraktúr a glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy (Neer a kol., 2001).

Romosozumab je nový osteoanabolický liek, ktorý zvyšuje kostnú hmotu a znižuje riziko zlomenín tým, že zabraňuje inhibícii signálnej dráhy Wnt (Miller, Onge, Whalen, 2021).

Abaloparatid je ďalší nový liek, ktorý zvyšuje kostnú hmotu a znižuje riziko zlomenín. Používa sa na aktiváciu rovnakého PTH-1 receptora ako teriparatid, ale s väčšou afinitou ku konfigurácii RG receptora. Abaloparatid nie je momentálne dostupný v Európe (Liu a kol., 2019).

MATERIÁL A METÓDY

V našej práci sme sa zameriavali na dva ciele. Prvým krokom bolo analyzovať lekárske predpisy s diagnózou osteoporózy, aby sme zistili informácie o liekoch používaných pri terapii tohto ochorenia. Druhým krokom bolo spracovanie 10 prípadov pacientov s osteoporózou, kde sme zaznamenali ich zdravotný stav, priebeh ochorenia a liečby. Cieľom bolo zhodnotiť používané lieky a ich účinnosť.

Analyzovali sme 2936 lekárske predpisy získaných z lekárne SyndiPharma v Košiciach na liečbu osteoporózy, v ktorých sme vyhodnotili údaje o výskyte ochorenia vo vzťahu k veku a pohlaviu pacientov a o používaných liekoch. V druhej časti práce sme spracovali 10 kazuistík pacientov s osteoporózou získaných zo zdravotnej dokumentácie reumatologickej ambulancie, zahrňujúcich anamnézu, priebeh ochorenia, laboratorné výsledky a liečbu. Pri získavaní údajov sme dodržiavali zásady ochrany osobných údajov.

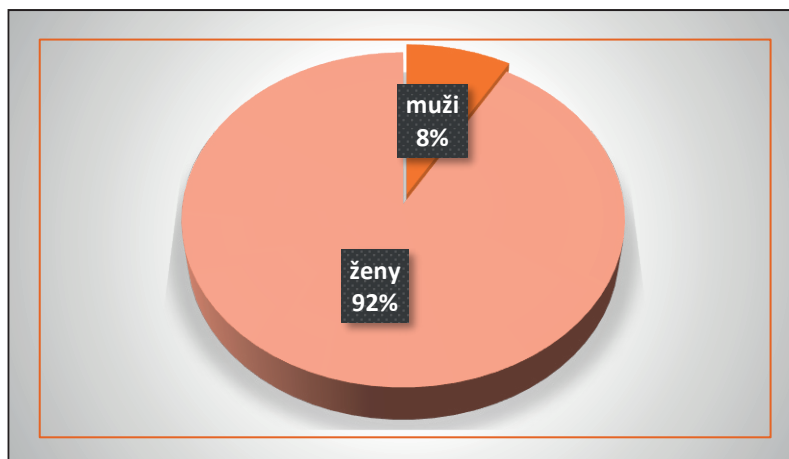
VÝSLEDKY

Z celkového počtu 2936 preskripčných záznamov bolo 2688 žien a 248 mužov. Priemerný vek pacientov, ktorí užívali lieky na liečbu osteoporózy, bol u žien 68,8 a u mužov 67,5 roka. Potvrdilo sa nám, že osteoporóza sa vyskytuje častejšie u žien (viď graf 1) ako u mužov. Spôsobujú to hlavne hormonálne zmeny, kedy dochádza k poklesu hladín estrogénu a tak rýchlejšej strate kostnej hmoty. U mužov sa s pribúdajúcim vekom znižuje hladina testosterónu, čo tiež prispieva k riziku vzniku osteoporózy, no na nižšej úrovni ako u žien.

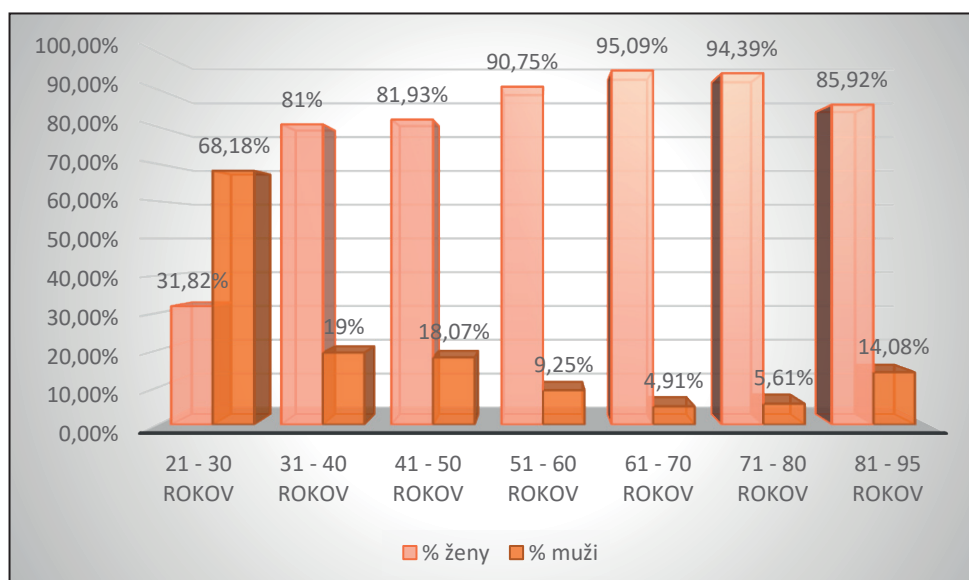
V analyzovanom súbore sme pacientov rozdelili do jednotlivých vekových kategórií.

Najviac pacientov bolo vo veku 61 – 70 rokov, celkom 937, žien bolo 891 a mužov 46. Druhá najviac zastúpená kategória pacientov bola vo veku 71 – 80 rokov, v počte 855, žien bolo 807 a mužov 48. Vo veku 51 – 60 rokov bolo dokopy 530 pacientov, 480 žien a 50 mužov a vo veku 81 – 95 rokov 478 pacien-

Graf 1: Charakteristika pacientov vo vzťahu k pohlaviu



Graf 2: Charakteristika pacientov vo vzťahu k vekovým kategóriám – pohlavie

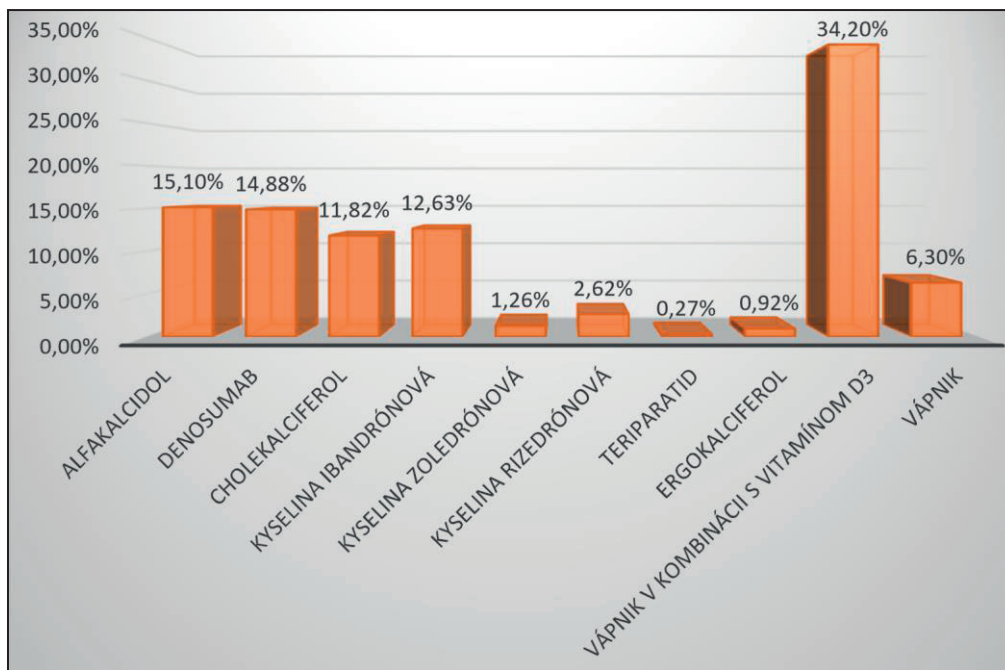


to, z toho 411 žien a 67 mužov. Najmenej pacientov bolo vo veku 21 – 30 rokov, 7 žien a 15 mužov. Ako môžeme vidieť v grafe 2, potvrdilo sa nám, že najväčšie vekové zastúpenie ľudí liečených na osteoporózu sa často nachádza vo vekovom rozmedzí medzi 50 až 80 rokov. V tomto období dochádza k značnej strate kostnej hmoty a zhoršenej kvalite kostného tkaniva, čo zvyšuje riziko zlomenín a iných komplikácií spojených s osteoporózou.

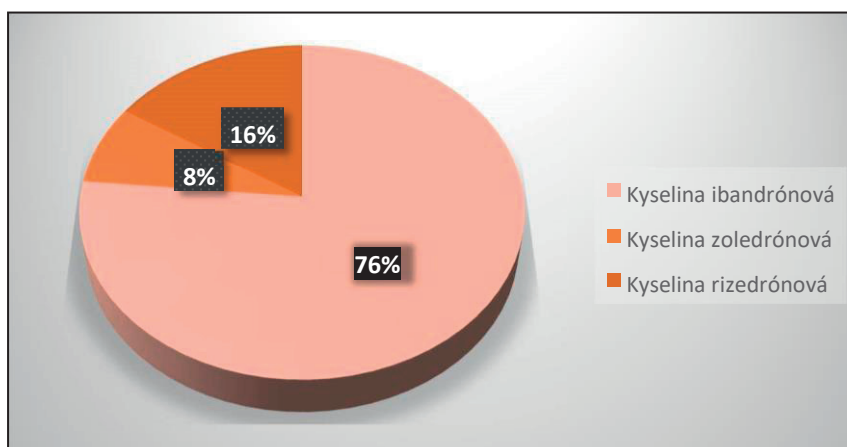
Z grafu 3 je zrejmé, že najčastejšie predpisovaným liečivom na liečbu osteoporózy bola kombinácia vápnika a vitamínu D3. Vápnik je dôležitý pre zdravie

kostí, pretože je kľúčovým prvkom pri tvorbe kostného tkaniva. Vitamín D3 je nevyhnutný pre správne vstrebávanie vápnika z tráviaceho traktu do krvi a pre jeho transport do kostí. Nedostatok vitamínu D môže viesť k nedostatku vápnika v organizme a k oslabeniu kostí. To poukazuje na dôležitosť vápnika a vitamínu D3 pre zdravie kostí a na ich účinnosť pri liečbe ochorení kostí. Druhým najčastejšie predpisovaným liečivom bol alfakalcidol, ktorý sa v tele premieňa na aktívnu formu vitamínu D, ktorá pomáha regulovať hladinu vápnika v krvi a zvyšuje jeho vstrebávanie v kostiach. V preskripcii sa často objavoval aj denosu-

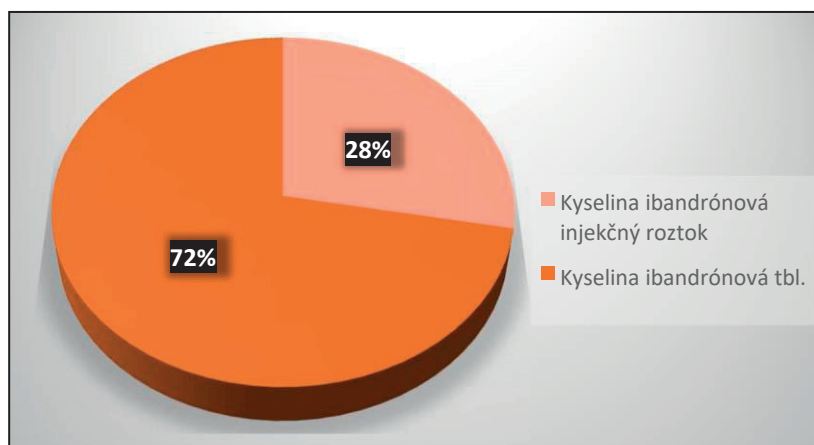
Graf 3: Charakteristika pacientov vo vzťahu k predpisovaným liečivám



Graf 4: Charakteristika pacientov vo vzťahu k predpisovaným bisfosfonátom



Graf 5: Charakteristika pacientov vo vzťahu k liekovej forme predpísaného ibandronátu



mab, monoklonálna protilátka, ktorá sa aplikuje raz za pol roka subkutánne. Z bisfosfonátov bola najčastejšie predpisovaná kyselina ibandronová.

Z celkového počtu predpisovaných bisfosfonátov bola najčastejšie predpisovaná kyselina ibandronová, druhým najčastejšie predpisovaným ibandronátom bola kyselina risedronová a ďalším v poradí bola kyselina zoledronová (viď graf 4).

Častejšie sa kyselina ibandronová užíva vo forme tabliet, čo sa potvrdilo aj v našom prípade (viď graf 5). Užíva sa 1x mesačne vždy ráno nalačno aspoň hodinu pred jedlom, ideálne v stoji a hodinu od užitia si pacient nemôže ľahnúť. Injekčný roztok kyseliny ibandronovej sa podáva vo forme intravenózneho inžekcie každé 3 mesiace, vtedy keď je potrebné rýchlejšie dosiahnuť terapeutické účinky, alebo ak pacienti majú ťažkosti s užívaním perorálnych tabliet.

DISKUSIA

Osteoporóza je celosvetovo veľmi rozšírené ochorenie kostí, ktoré postihuje hlavne starších ľudí a najčastejšie postihuje ženy po menopauze. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) má osteoporóza vysokú prevalenciu až u 33 % žien a 20 % mužov vo veku nad 50 rokov. Odhaduje sa, že na svete trpí osteoporózou viac ako 200 miliónov ľudí (Kanis, 2021).

Výskumy ukazujú, že výskyt osteoporózy závisí nielen od veku, ale aj od životného štýlu, stravy, genetických faktorov a užívania niektorých liekov, ako sú kortikosteroidy. Osteoporóza sa dá preventívne ovplyvniť pravidelným cvičením, stravou bohatou na kalcium a vitamín D, zdravým životným štýlom a primeranou liečbou (Zaheer a LeBoff, 2022).

Z analýzy preskripčných záznamov vyplýva, že v skúmanom súbore 2 688 (92 %) pacientov s osteoporózou tvorili ženy a 248 (8 %) muži. Osteoporóza je častejšia u starších žien, s priemerným vekom pacientov 68,8 pre ženy a 67,53 pre mužov. Väčšina predpísaných liekov obsahuje kombináciu vápnika a vitamínu D3. Najviac pacientov bolo vo veku 61 – 70 rokov, s percentuálnym zastúpením žien 95,09 %

a mužov 4,91 %. Osteoporóza u mužov sa častejšie prejavuje vo veku 71 – 80 rokov. Kyselina ibandronová bola najčastejšie predpisovaným bisfosfonátom.

Kazuistiky v práci sme rozdelili do troch kategórií podľa liečebnej metódy. Prvá kategória (kazuistiky 1, 2, 3) zahŕňala pacientov, ktorí boli liečení risedronátom. Druhá kategória (kazuistiky 4, 5, 6, 7) predstavovala pacientov, ktorí boli liečení teriparatidom. Tretia kategória (kazuistiky 8, 9, 10) bola zameraná na liečbu denosumabom.

V **kazuistike 1** pacientka trpí osteoporózou a užíva liek Risendros bez vedľajších účinkov. Laboratórne vyšetrenia ukazujú normálne hladiny kalcia, fosforu a kreatinínu, avšak nízke hladiny vitamínu D. Odporúča sa prevencia pádov, pravidelné cvičenie, užívanie doplnkov vápnika a vitamínu D a užívanie Risendrosu 1x týždenne. Kontrola o 6 mesiacov sa odporúča na sledovanie účinnosti liečby.

Kazuistika 2: u 62-ročnej ženy bola diagnostikovaná postmenopauzálna osteoporóza, bolo tiež zaznamenané zhoršenie kostnej denzity, s T-skóre chrbtice $-2,8$ % a bedrového kĺbu $1,7$ %. Pacientka má diagnostikovanú aj hyperkalcémiu a možnú chronickú hepatopatiu. Odporúča sa zvýšiť príjem vápnika a vitamínu D, prevenciu pádov a pravidelné cvičenie. Odporúčaná liečba zahŕňa risedronát, biomin H, vitamín D3 a K2. Vápnik by mal byť získaný len zo stravy. DEXA kontrola by sa mala opakovať o dva roky.

Kazuistika 3: pacientka má postmenopauzálnu osteoporózu s patologickou fraktúrou a užíva liek Risendros 35 mg 1x týždenne, ale DXA denzitometria ukázala osteoporózu na chrbtici a bedrovom kĺbe, s T-skóre v rozsahu $-1,2$ až $-1,5$. Laboratórne vyšetrenia ukázali hypovitaminózu D. Je potrebné zvážiť suplementáciu vitamínu D. Vzhľadom na anamnézu IM, arteriálnej hypertenzie a vredovej choroby žalúdka je potrebná opatrnosť pri predpisovaní liekov na osteoporózu.

Kazuistika 4: pacientka trpí osteoporózou s patologickými zlomeninami a je liečená liekom Terrosa, ktorý zvyšuje osteoformáciu a kostnú hustotu. Odporúčané je aj zvýšenie prísunu vitamínu D3 a vápnika

pre lepšiu absorpciu Terrosy a prevenciu ďalších zlomenín. Pacientka má aj séronegatívnu reumatoidnú artritídu a Crohnovu chorobu, ktoré súvisia s rizikom osteoporózy. Fajčenie môže zhoršiť stav a zvýšiť riziko osteoporózy a zlomenín. Kontrola bola odporúčaná o 6 mesiacov.

V roku 1997 bola publikovaná metaanalýza 29 publikovaných prierezočných a kohortových štúdií, ktoré sa zaoberali vplyvom fajčenia na hustotu kostí a riziko zlomenín bedrového kĺbu. Výsledky ukázali, že u premenopauzálnych žien nebol medzi fajčiarkami a nefajčiarkami veľký rozdiel v hustote kostí. Avšak po menopauze, u súčasných fajčiarok sa pozorovala väčšia strata kostnej hmoty ako u nefajčiarok. Každý 10-ročný nárast veku u súčasných fajčiarok spôsobil pokles hustoty kostí o ďalšie približne 2 %. Okrem toho, štúdia ukázala, že riziko zlomeniny bedra u fajčiarov bolo vyššie v porovnaní s nefajčiarmi. Toto riziko sa zvýšilo s vekom, v 60 rokoch o 17 %, v 70 rokoch o 41 %, v 80 rokoch o 71 % a v 90 rokoch o 108 %. Tieto výsledky poukazujú na to, že fajčenie môže mať negatívny vplyv na zdravie kostí a zvyšovať riziko zlomenín bedrového kĺbu, najmä u starších fajčiarok (Law a Hackshaw, 1997).

Kazuistika 5: pacientka trpí postmenopauzálnou osteoporózou a mala fraktúry zápästia a stavcov. Jej denzitometria ukázala veľmi nízke T-skóre. Liečba zahŕňa Caltrate na zvýšenie príjmu vápnika a vitamínu D a Movymiu v rámci ostenabolickej liečby. Kontrola je odporúčaná o 6 mesiacov.

Kazuistika 6: pacient má osteoporózu spôsobenú užívaním glukokortikoidov a trpel viacerými zdravotnými problémami vrátane fraktúr a ochorením srdca a pľúc. Bola mu diagnostikovaná GIOP a je liečený teriparatidom, čím sa zvýšili hladiny kostných markerov. Kontrola ukázala pokles hladiny vitamínu D, preto mu bola odporúčaná vyššia dávka vitamínu D3. Pacienti s GIOP sa pravidelne monitorujú denzitometriou a laboratórnymi testami.

Kazuistika 7: 51-ročný muž s bolesťami kĺbov rúk, bedrového kĺbu a chrbtice, má anamnézu pneumónie spojenej s COVID-19 a užíval prednizón na liečbu astmy. DXA denzitometria ukázala osteoporózu s

fraktúrami chrbtice a nízke hodnoty T-skóre. Liečba zahŕňa teriparatid, vitamín D, vápnik a analgetiká. Kortikosteroidy, ako prednizón, ktoré pacient užíval v minulosti, môžu zhoršiť osteoporózu.

Kazuistika 8: pacientka trpí postmenopauzálnou osteoporózou s patologickou fraktúrou a má mnoho iných ochorení, ako chronický dyspeptický syndróm, arteriálnu hypertenziu a chronický VAS. Od roku 1998 bola liečená rôznymi liekmi na osteoporózu, vrátane Fosamaxu, raloxifénu, rizedrónovej a ibandronovej kyseliny. Momentálne užíva lieky Prolia a Caltrate a bola jej odporúčaná prevencia pádov a dostatočný prísun vitamínu D3 a kalcia stravou. Je kľúčové, aby pacientka dodržiavala odporúčania lekára a pokračovala v liečbe.

Kazuistika 9: pacientka má postmenopauzálnu osteoporózu s patologickou fraktúrou, hepatopatiu, ulceróznou kolitídu a karcinóm prsníka. Momentálny stav vyžaduje liečbu chondroprotektívami, prevenciu pádov a kontrolu každých 6 mesiacov. Kostný obrat je v norme a liečba hyperkalcémie bola úspešná.

Kazuistika 10: pacientka má postmenopauzálnu osteoporózu na viacerých miestach a ďalšie zdravotné problémy, vrátane chronického vertebrogénneho algického syndrómu, ICHS, hypertenzie a prekonalných karcinómov prsníka a žalúdka s následnou rádioterapiou a chemoterapiou. Na liečbu osteoporózy užíva liek Prolia každých 6 mesiacov a je odporúčaná prevencia pádov, pravidelné cvičenie a doplnenie kalcia a vitamínu D3.

Denosumab je liek používaný na liečbu osteoporózy u žien po menopauze a u mužov. Je to monoklonálna protilátka, ktorá blokuje aktivitu osteoklastov a znižuje kostný obrat. Liek sa podáva podkožne raz za 6 mesiacov. Okrem toho sa odporúča aj dostatočný prísun kalcia a vitamínu D. Liečba denosumabom môže mať vedľajšie účinky, vrátane infekcií močových ciest, kožných reakcií a osteonekrózy čeľuste. Je dôležité dodržiavať odporúčania lekára a pravidelne absolvovať kontroly (Cummings a kol, 2009).

Štúdia z roku 2008 sledovala účinky denosumabu na hustotu kostí a markerov kostného obratu u postmenopauzálnych žien s nízkou hustotou kostí. Zis-

tilo sa, že liečba denosumabom viedla k zvýšeniu denzity kostí a zníženiu markerov kostného obratu, ale po vysadení sa denzita kostí mohla znížiť (Miller a kol., 2008).

V roku 2009 bola publikovaná štúdia FREEDOM, ktorá merala účinnosť denosumabu v porovnaní s placebom pri znižovaní rizika vertebrálnych, nevertebrálnych a bedrových zlomenín u žien po menopauze s osteoporózou. Výsledky ukázali, že denosumab výrazne znižuje riziko vertebrálnych, bedrových a nevertebrálnych zlomenín v porovnaní s placebom. FDA schválila denosumab na liečbu žien po menopauze s osteoporózou s vysokým rizikom zlomeniny (Cummings a kol., 2009).

ZÁVER

Liečba osteoporózy zahŕňa kombináciu farmakoterapie, zmenu životného štýlu a výživy. Aby sme dosiahli primeranú spoluprácu pacienta a dodržiavanie liečby, je nevyhnutné zabezpečiť dodržiavanie týchto odporúčaní:

1. Vhodný výber lieku: lekár by mal zohľadniť individuálne faktory pacienta a predpísať najvhodnejší liek na základe jeho klinického stavu, tolerancie, preferencií a vzhľadom na komorbidity.
2. Zvýšený príjem vápnika a vitamínu D: farmakoterapia by sa mala dopĺňať s dostatočným príjmom vápnika a vitamínu D, či už formou stravy alebo doplnkov výživy.
3. Pravidelné cvičenie: pacient by mal pravidelne cvičiť, najmä cviky, ktoré posilňujú kosti a zlepšujú ich funkciu.
4. Zmena životného štýlu: súčasne by sa mali odstraňovať faktory, ktoré negatívne ovplyvňujú kostné tkanivo, ako sú fajčenie, nadmerný príjem alkoholu a nedostatok fyzickej aktivity.
5. Monitorovanie vedľajších účinkov: pacient by mal byť informovaný farmaceutom o možných vedľajších účinkoch liekov. Tiež by mali byť uvedené vhodné opatrenia na minimalizáciu vedľajších účinkov, ako sú žalúdočné podráždenie pri užívaní perorálnych liekov alebo alergické reakcie.

6. Správne dávkovanie a dodržiavanie liečby: je dôležité poskytnúť pacientovi presné pokyny o správnom užívaní lieku a dodržiavaní predpísanej dávky. Farmaceut by mal pacienta informovať o dôležitosti pravidelného užívania lieku a o tom, že prípadné prerušenie liečby môže znížiť jeho účinnosť. Je veľmi dôležité informovať pacienta o správnom užívaní bisfosfonátov. Tabletu je potrebné užívať ráno nalačno a zapíť ju plným pohárom čistej vody. Po užití tablety musí pacient zostať 60 minút vo vzpriamenej polohe, aby sa zabránilo spätnému toku lieku do pažeráka, čo by spôsobilo jeho podráždenie. Pri užívaní vápnika je dôležité dodržiavať určité odstupky od iných liekov a potravín. Napríklad, tetracyklíny spomaľujú jeho vstrebávanie, takže by sa mali užívať s aspoň 3-hodinovým odstupom od vápnika. Okrem toho, lieky obsahujúce kyselinu šťaveľovú, kyselinu listovú a soli draslíka a sodíka, rovnako ako potraviny bohaté na vlákninu a cereálne potraviny, môžu znížiť vstrebávanie vápnika v tele.

V práci sme sa venovali štúdiu farmakoterapie osteoporózy a jej dôležitosti v prevencii a liečbe tejto choroby.

V prvom kroku praktickej časti práce sme analyzovali preskripčné záznamy pacientov liečených na osteoporózu. Zistili sme, že väčšina pacientov bola ženského pohlavia a najviac pacientov bolo vo veku 61 – 70 rokov. Najčastejšie predpisovanými liečivami boli vápnik v kombinácii s vitamínom D3, alfaalkalci-dol a bisfosfonáty.

V druhom kroku praktickej časti práce sme analyzovali kazuistiky pacientov. Každá kazuistika obsahovala anamnézu pacienta, výsledky laboratórnych a diagnostických testov, zdravotné problémy, ktorými pacient trpel a liečbu, ktorú dostal.

Analýza lekárskeho predpisov a kazuistík nám poskytla dôležité poznatky o liečbe osteoporózy a pomohla nám lepšie pochopiť, ako lekári pristupujú k tejto diagnóze.

Farmakoterapia osteoporózy je dôležitým nástrojom v prevencii a liečbe osteoporózy a zlomenín.

Správny výber lieku a pravidelné sledovanie pacientov môžu zlepšiť ich kvalitu života a znížiť riziko komplikácií spojených s osteoporózou.

POĎAKOVANIE

Za poskytnutie kazuistik patrí poďakovanie MUDr. Zuzane Lörinczovej z Nemocnice Agel Košice-Šaca.

ZOZNAM LITERATÚRY

Black, D. M., Abrahamsen B., Bouxsein M. L., Einhorn T, Napoli N.: Atypical femur fractures – review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention and clinical management. *Endocr Rev.*, 2019, 40 (2), 333 – 368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169557/>. Accessed November 22, 2022.

Boivin, G. Y., Chavassieux, P. M., Santora, A. C., Yates, J., Meunier, P. J.: Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*, 2000, 27, 687 – 694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11062357/>. Accessed February 3, 2023.

Broulík, P.: *Osteoporóza a její léčba: průvodce ošetřujícího lékaře* (in Czech). 2. rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 2009. 159 s.

Broulík P.: Význam suplementace kalcia a vitamínu D v léčbě osteoporózy (in Czech). *Remedia*, 2016, 27. <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/vyznamsuplementace-kalcia-a-vitamínu-d-v-lecbe-osteoporózy-7726/>. [cit. 2022-04-28].

Broulík, P.: Kalcitonin: hormon v zapomněni (in Czech). *Clinical Osteology*, 2019, 24 (2), 53 – 56. <https://www.prolekare.cz/en/journals/clinical-osteology/2019-2-25/kalcitonin-hormon-vzapomněni-114393>. [cit. 2022-07-20].

Cummings, S. R., San Martin, J., McClung, M. R., Siris, E. S., Eastell, R., Reid, J. R., Delmas, P., Zoog, H. B., Austin, M., Wang, A., Kutilek, S., Adami, S., Zanchetta, J., Libanati, C., Siddhanti, S., Christiansen, C.: Denosumab for prevention of fractu-

res in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 2009 (361), 756 – 765. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0809493>. Accessed December 09, 2022.

Dawson-Hughes, B., Harris, S. S., Krall, E. A., Dallal, G. E.: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *A. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 670 – 676. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9278463/>. Accessed April 20, 2022

Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Bamia, C., Melakopoulos, I., Gika, D., Roussou, M., Migkou, M., Eleftherakis-Papaiakovou, E., Christoulas, D., Terpos, E., Bamias, A.: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.*, 2009, 20 (1), 117 – 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689864/>. Accessed November 18, 2022.

Greenspan, S., Field-Munves, E., Tonino, R., Smith, M., Petruschke, R., Wang, L., Yates, J., de Papp, A. E., Palmisano, J.: Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Mayo Clin Proc.*, 2002, 77, 1044 – 1052. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374248/>. Accessed June 13, 2022.

Hellstein, J. W., Adler, R. A, Edwards, B., Jacobsen, P. L., Kalmar, J. R., Koka, S., Migliorati, C. A., Ristic, H.: American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J. Am. Dent. Assoc.*, 2011, 142 (11), 1243 – 1251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22041409/>. Accessed November 11, 2022.

Holick, M. F.: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80 (Suppl. 6), 1678S – 1688S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585788/>. Accessed Sep-

tember 3, 2022.

Horvát, J. a kol.: *Anatómia a biológia človeka* (in Slovak). 1. vyd. Bratislava: Obzor, 1999. 425 s.

Chesnut, C. H. 3rd., Skag, A., Christiansen, C., Recker, R., Stakkestad, J. A., Hoiseth, A., Felsenberg, D., Huss, H., Gilbride, J., Schimmer, R. C., Delmas, P. D.: The effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. res.*, 2004, 19 (8), 1241 – 1249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231010/>. Accessed June 15, 2022.

Kanis, J. A., Norton, N., Harvey, N. C., Jacobson, T., Johansson, H., Lorentzon, M., McCloskey, E. V., Willers, C., Borgström, F.: SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch. Osteoporos.*, 2012, 16 (1), 82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34080059/>. Accessed September 12, 2022.

Kasalický, P.: Kostní denzitometrie v praxi urologa (in Czech). *Urologie pro praxi*, 2014, 15 (1), 22 – 25. [cit. 2022-08-06].

Kaufman, J. M., Audran, M., Bianchi, G., Braga, V., Diaz-Curiel, M., Francis, R. M., Goemaere, S., Josse, R., Palacios, S., Ringe, J. D., Felsenberg, D., Boonen, S.: Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98, 592 – 601. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341486/>. Accessed July 20, 2022.

Kučerová, I.: Výživa v prevenci a léčbě osteoporózy (in Czech). *Interní medicína pro praxi*, 2010, 12 (9), 450 – 453. <https://www.internimedici-na.cz/pdfs/int/2010/09/15.pdf>. [cit. 2022-06-20].

Kučerová, I.: Diagnostika a léčba osteoporózy (in Czech). *Kardiologická revue*, 2014 16 (5), 402 – 409 s. https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologickarevue/2014_5/diagnostikaa-lecbaosteoporozy50151/download?hl=cs. [cit. 2022-10-31].

Law, M. R., Hackshaw, A. K.: A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*, 1997, 315 (7112), 841 – 846. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9353503/>. Accessed April 5, 2023.

LeBoff, M. S., Greenspan, S. L., Insogna, K. L., Lewiecki, E. M., Saag, K. G., Singer, A. J., Siris, E. S.: The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2022, 42 (6), 1547 – 1578. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35478046/>. Accessed March 25, 2023.

Liga proti osteoporóze. Jak se diagnostikuje (in Czech). *Osteoliga.cz.*, 2011. <https://www.osteoliga.cz/index.php/osteoporozajaksediagnostikuje>. [cit. 2023-02-02].

Liu, J., Curtis, E. M., Cooper, C., Harvey, N. C.: State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J. Endocrinol. Invest.*, 2019, 42, 1149 – 1164. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-019-01041-6#citeas>. Accessed November 5, 2022.

Medical news today. What to know about DEXA scans. *Medical news today*, 2019. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/324553>. Accessed April 3, 2023.

Michalská, D.: Dieta při osteoporóze (in Czech). In: Zlatohlávek, I.: *Klinická dietologie a výživa*. Praha: Current Media, s. r. o., 2016, s. 231 238.

Miller, S. A., St. Onge, E. L., Whalen, K. L.: Romosozumab: A novel agent in the treatment for postmenopausal osteoporosis. *Journal of Pharmacy Technology*, 2021, 37 (1), 45 – 52. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/8755122520967632>. Accessed July 30, 2022.

Miller, P. D., Bolognese, M. A., Lewiecki, E. M., McClung, M. R., Ding, B., Austin, M., Liu, Y., San Martin, J.: Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*, 2008, 43 (2), 222 – 229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539106/>. Accessed April 6, 2023.

Neer, R. M., Arnaud, C. D., Zanchetta, J. R., Prince, R., Gaich, G. A., Reginster, J. Y., Hodsman, A. B., Eriksen, E. F., Ish-Shalom, S., Genant, H. K., Wang, O., Mitlak, B. H.: Effect of parathyroid hormone (1 – 34) on fractures and bone mineral density in

postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 3644, 1434 – 1441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11346808/>. Accessed January 24, 2023.

Nuti, R., Brandi, M. L., Checchia, G., Di Munno, O., Dominguez, L., Falaschi, P., Fiore, C. E., Iolascon, G., Maggi, S., Michieli, R., Migliaccio, S., Minisola, S., Rossini, M., Sessa, G., Tarantino, U., Toselli, A., Isaia, G. C.: Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern. Emerg. Med.*, 2019, 14, 85 – 102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329834/>. Accessed February 27, 2023.

Orwoll, E. S., Scheele, W. H., Paul, S., Adami, S., Syversen, U., Diez-Perez, A., Kaufman, J. M., Clancy, A. D., Gaich, G. A.: The effect of teriparatide [Human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 2003, 18 (1), 9 – 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12510800/>. Accessed January 25, 2023.

Payer, J., Kilinger, Z., Jackuliak, P., Kužma, M., Dubecká, S.: Osteoporóza – štandardný diagnostický a terapeutický postup MZ SR z 1. júla 2022 (in Slovak). [file:///C:/Users/42190/Downloads/Endokriologia-Osteoporozaz%20\(5\).pdf](file:///C:/Users/42190/Downloads/Endokriologia-Osteoporozaz%20(5).pdf). [cit. 2023-09-23].

Pikner, R.: Laboratorní vyšetření v klinické osteologii. In Džupa, V., Jenšovský, J.: *Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu*. Praha: Karolinum, 2018. s. 4862.

Reid, I. R., Brown, J. P., Burckhardt, P., Horowitz, Z., Richardson, P., Trechsel, U., Widmer, A., Devogelaer, J. P., Kaufman, J. M., Jaeger, P., Body, J. J., Brandi, M. L., Broell, J., Di Micco, R., Genazzani, A. R., Felsenberg, D., Happ, J., Hooper, M. J., Ittner, J., Leb, G., Mallmin, H., Murray, T., Ortolani, S., Rubinacci, A., Saaf, M., Samsioe, G., Verbruggen, L., Meunier P. J.: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *NEJM*, 2002, 346, 653 – 661. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870242/>. Accessed February 2, 2023.

Reginster, J. Y., Kaufman, J. M., Goemaere, S., Devogelaer, J. P., Benhamou, C. L., Felsenberg, D., Diaz-Curiel, M., Brandi, M. L., Badurski,

J., Wark, J., Balogh, A., Bruyère, O., Roux, C.: Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2012, 23, 1115 – 1122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22124575/>. Accessed June 20, 2022.

Ringe, J. D., Faber, H., Farahmand, P., Dorst, A.: Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: result of a 1-year study. *Rheumatol. Int.*, 2006, 26, 427 – 431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001181/>. Accessed June 16, 2022.

Rosa, J., Palička, V., Býma S.: *Osteoporóza. Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro všeobecné praktické lékaře* (in Czech). 1. Vydání. Praha: Společnost všeobecného lékařství, 2018. <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.svl.cz/svl-docs/doporucene-postupy/45/osteoporozaz-2018.pdf>. [cit. 2022-07-05].

Ružičková, O.: Možnosti léčby osteoporózy. *Interní Medicína*, 2017, 19 (5), 237 – 245. <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2017/05/03.pdf>. [cit. 2022-04-15].

Saag, K., Lindsay, R., Kriegman, A., Beramer, E., Zhou, W.: A zoledronic acid 5 mg produces more rapid reduction in bone resorption markers compared to weekly 70 mg oral alendronate in postmenopausal women with osteoporosis/osteopenia. *Osteoporosis Int.*, 2006, 17 (Suppl. 1), S44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17347063/>. Accessed January 29, 2023.

Sunycz, J. A.: The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2008, 4 (4), 827 – 836. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2621390/#b31-tcrn-4-827>. Accessed September 7, 2022.

Štěpán, J.: Osteoporóza a kvalita kostní hmoty (in Czech). *Vnitř Lek.*, 2018, 64 (2), 197 – 208. https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/artkey/vnl-201802-0014_osteoporosis-and-quality-ofbone.php/. [cit. 2022-07-07].

Štěpán, J.: Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy (in Czech). *Farmakoterapie*, 2005, 1 (5),

485 – 494. <https://www.farmakoterapie.cz/c1068/algoritmus-diagnostiky-a-lecbyosteoporozy>. [cit. 2022-07-07].

Vyskočil, V.: *Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeltu* (in Czech). Praha: Galén, 2009. 507 s.

Vyskočil, V.: Bisfosfonáty v léčbě metabolických onemocnění skeletu dospělých (in Czech).

Osteologický bulletin, 2004, 9 (1), 6 – 10. https://smos.cz/wpcontent/uploads/2019/11/osteologicky_bulletin_2004_01.pdf. [cit. 2022-05-10].

Zaheer, S. Leboff, M. S.: *Osteoporosis: prevention and treatment*, 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279073>. Accessed September 12, 2022.



VPLYV PANDÉMIE COVID-19 NA PRESKRIPCIU ANXIOLYTÍK IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE PRESCRIPTION OF ANXIOLYTICS

Kolesárová, Mária; Želinská, Lucia

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

maria.kolesarova@uvlf.sk

ABSTRAKT

Pandémia COVID-19 vyvolala globálnu krízu, a to nielen z hľadiska fyzického zdravia, ale aj duševnej pohody. Cieľom štúdie bola analýza a vývoj spotreby anxiolytík od roku 2019 do roku 2022. Preskripčné záznamy (PZ) boli vyselektované na základe diagnóz úzkostných porúch v rozpätí F40.0 – F42.9 podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH 10). Za sledované obdobie 2019 – 2022 bolo vyhodnotených 225 016 PZ z celej siete lekární Dr. Max, čo predstavovalo okolo 300 verejných lekární. Výsledky poukazujú na stúpajúci trend preskripcie anxiolytík. V rámci sledovaného súboru PZ došlo v roku 2022 k 5,21 % nárastu preskripcie anxiolytík oproti roku 2019, teda obdobiu pred pandémiou COVID-19. Z výsledkov vyplýva, že za sledované obdobie (2019 – 2022) boli anxiolytiká predpísané častejšie u žien než u mužov, predovšetkým vo vekovej skupine 60 – 69 rokov. Najčastejšie sa vyskytujúcou úzkostnou poruchou

počas sledovaných 4 rokov bola diagnóza F41.2 Zmiešaná úzkostná a depresívna porucha (cca 30 %). Pacienti s úzkostnými poruchami najčastejšie trpeli aj pridruženými ochoreniami obehovej sústavy. Anxiolytiká boli najčastejšie predpisované psychiatrami (54,29 %). V rámci farmakoterapie boli na úzkostné poruchy najčastejšie predpisované benzodiazepíny (37,34 %) a inhibítory spätého vychytávania serotonínu (SSRI) (28,46 %). Z benzodiazepínov bol najčastejšie predpisovaný alprazolam (30,55 %) a z SSRI bol najčastejšie predpisovaný sertralín (7,04 %).

Kľúčové slová: anxiolytiká; COVID-19; farmakoterapia; preskripcia; úzkostné poruchy

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has triggered a global crisis, not only in terms of physical health but also mental well-being. The aim of the study was to

analyze and trend the consumption of anxiolytic drugs from 2019 to 2022. Prescription records (PRs) were selected based on anxiety disorder diagnoses ranging from F40.0 – F42.9 according to the International Classification of Diseases 10 (ICD 10). For the 2019 – 2022 reporting period, 225,016 PZs from the entire Dr. Max pharmacy network were evaluated, representing around 300 public pharmacies. The results show an upward trend in the prescription of anxiolytics. Within the PZ dataset, there is a 5.21% increase in anxiolytic prescribing in 2022 compared to 2019, the period before the COVID-19 pandemic. The results showed that over the study period (2019 – 2022), anxiolytics were prescribed more frequently for women than for men, especially in the 60 – 69 age group. The most frequently occurring anxiety disorder during the 4 years of follow-up was the diagnosis F41.2 Mixed anxiety and depressive disorder (approximately 30 %). Patients with anxiety disorders most often also suffered from associated circulatory system diseases. Anxiolytics were most commonly prescribed by psychiatrists (54.29 %). Within pharmacotherapy, benzodiazepines (37.34 %) and serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (28.46 %) were most commonly prescribed for anxiety disorders. Of the benzodiazepines, alprazolam was the most commonly prescribed (30.55 %) and of the SSRIs, sertraline was the most commonly prescribed (7.04 %).

Key words: anxiety disorders; anxiolytics; COVID-19; pharmacotherapy; prescription

ÚVOD

Úzkostné poruchy patria medzi najfrekvencovanejšie psychické ochorenia. Z epidemiologických štúdií vyplýva, že priemerne 1 zo 4 jedincov v USA za svoj život prežije úzkostnú poruchu (Kosová a kol., 2005). Dominujúcim príznakom je úzkosť so psychickými a somatickými prejavmi. Až 15 % populácie ochorí na niektorý typ úzkostnej poruchy (Tašková, 2021).

Úzkosť ako taká je prirodzenou emocionálnou a somatickou reakciou, s ktorou sa stretol už aspoň raz za život každý. Úzkosť sa stáva patologickou vtedy, ak trvá príliš dlho, vyskytuje sa často alebo jej výskyt alebo intenzita nie je primeraná situácii, ktorá ju vyvolala (Tašková, 2021). Priebeh úzkostných porúch je vo väčšine prípadov chronický. V niektorých prípadoch môže ísť o fluktuujúci priebeh, ktorý sa strieda s obdobiami čiastočného zlepšenia alebo úplného zmiznutia úzkosti s relapsmi úzkostných stavov. Z toho vyplýva, že ide o ochorenie s vysokým rizikom dlhodobého priebehu s chronickou tendenciou, čo má významný dopad na bežné fungovanie pacienta. Úzkostné stavy môžu viesť k stigmatizácii a pracovnej neschopnosti pacienta s následnými ekonomickými dopadmi, môžu ovplyvniť interpersonálne vzťahy jedinca, znížiť kvalitu života a v niektorých prípadoch môžu viesť až k invalidizácii pacienta (Racková a Janů, 2006).

Medzi najčastejšie typy úzkostných porúch patrí sociálna fóbia, panická porucha, generalizovaná úzkostná porucha, zmiešaná úzkostná depresívna porucha, agorafóbia, špecifické fóbie a postraumatická stresová porucha (Praško, 2004; Tašková, 2021). Medzi typické symptómy úzkostných stavov patrí búšenie srdca, potenie, nevoľnosť, zvieranie na hrudi, mravenčenie končatín (Prašková a Praško, 2005; Vobořilová a Červený, 2018). Na psychickom zdraví populácie sa podpísala aj pandémia COVID-19. Pandémia vyvolala strach, ktorý z dlhodobého hľadiska viedol k úzkostným a depresívnym stavom. Prevalencia symptómov depresie v USA bola viac ako 3-krát vyššia počas COVID-19 v porovnaní s obdobím pred pandemiou COVID-19 (Ettman a kol., 2020). Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) sa v prvom roku pandémie zvýšil výskyt úzkosti a depresie v celosvetovom meradle o 25 % (<https://www.consilium.europa.eu/sk/policies/mental-health/>). Príčiny týchto stavov boli najmä sociálna izolácia, pocit samoty, nedostupnosť zdravotníckej starostlivosti, strata rutiny, nezamestnanosť, finančné problémy či obavy zo zajtrajška. Ďalším dôležitým aspektom je individuálna variabilita v reakciách na stres a úzkosť

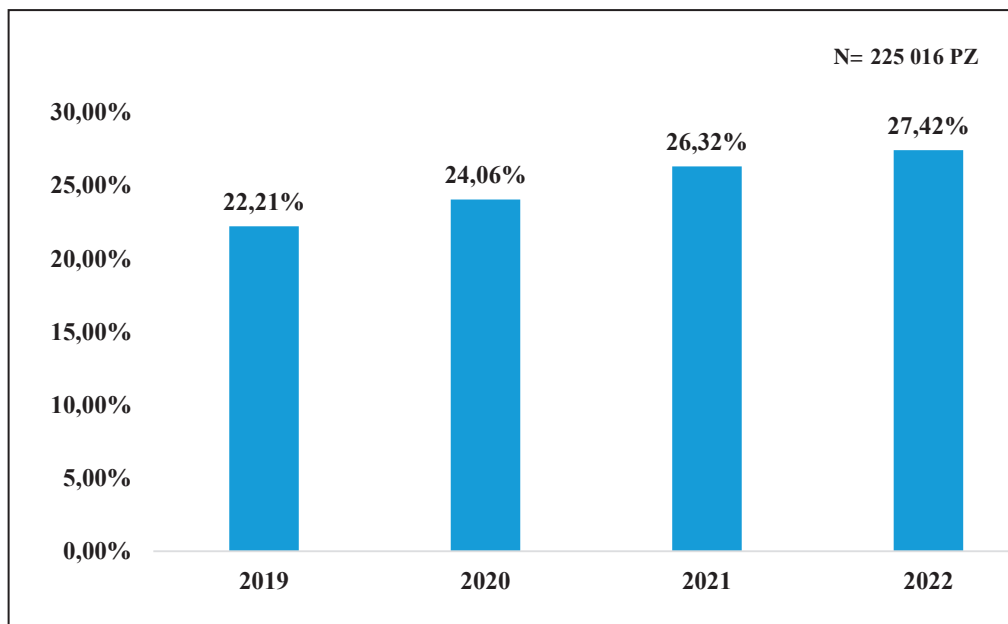
(Tiger a kol., 2024). Tieto faktory mohli mať na svedomí aj rastúcu mieru samovrážd. Okrem utrpenia týchto osôb a tiež osôb v ich okolí sa zlé duševné zdravie spoločnosti podieľa aj na hospodárskych následkoch jednotlivých krajín. Podľa OECD sa v 27 krajinách EÚ a Spojenom kráľovstve vynakladá na duševné zdravie ročne najmenej 600 miliárd EUR (<https://www.consilium.europa.eu/sk/policies/mental-health/>). Už pred pandémiou COVID-19 boli v Európskej únii najčastejšími duševnými problémami úzkosť a depresia. V roku 2016 mal s duševným zdravotným problémom 1 človek zo 6, čo predstavuje najmenej 84 miliónov ľudí. V období pandémie sa tento pomer výrazne zvýšil. Výskum z júna 2023 uvádza, že už 1 človek z 2 pociťoval za posledných 12 mesiacov príznaky depresie a úzkosti (<https://www.consilium.europa.eu/sk/policies/mental-health/>).

Terapia úzkostných porúch by mala byť komplexná. Využíva sa psychoterapia a farmakoterapia (Nawka a Fiala, 2020). Pri ľahších formách úzkostných porúch sa uprednostňuje skôr psychoterapia (individuálna, skupinová, kognitívne behaviorálna terapia), pokiaľ je dostupná. Optimálna je kombinácia oboch metód. Indikované psychofarmaká pôsobia skôr, kým psychoterapia je náročnejšia, ale jej výsledok je trvalejší (Vobořilová, 2021). Pri výbere terapie a použitého farmaka zohráva úlohu viacero faktorov. V prvom rade musí byť úzkostná porucha správne diagnostikovaná. Dôležitú úlohu zohráva aj somatické vyšetrenie k vylúčeniu organickej príčiny symptómov. Medzi ďalšie faktory patrí zohľadnenie prítomnosti somatických ochorení, závislostí, súčasne užívané lieky, farmakologická anamnéza užívaných liekov vrátane ich efektu a znášanlivosti. V neposlednom rade je potrebné myslieť na možnosti pacienta (dostupnosť starostlivosti, finančná situácia) a pranie pacienta akú formu terapie preferuje (Racková a Janů, 2006). Na začiatku terapie je potrebné vytvoriť dohodu o liečbe, cieľoch liečby a liečebnom pláne. Cieľom liečby nie je úplné odstránenie príznakov, ale kvalitné fungovanie v živote. V počiatočnej fáze je najdôležitejšou úlohou kontrolovať príznaky, čo môže byť dosiahnuté za 2 – 6 mesiacov. Je potreb-

né pacienta povzbudiť k trpezlivosti a vysvetliť mu, že príznaky budú odznievať pozvoľne a je potrebné, aby zvyšoval nároky na seba (Vobořilová, 2021).

Z farmakoterapie úzkostných porúch sa v praxi indikujú lieky, ktoré sa nazývajú anxiolytiká. Anxiolytiká predstavujú rôznorodú skupinu liečiv s rôznou účinnosťou. Liekom 1. voľby sú antidepresíva zo skupiny inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI), ktoré je potrebné titrovať pomaly podľa tolerancie pacienta. Ich anxiolytický, podobne ako aj antidepresívny účinok sa prejaví do 4 týždňov, preto počas akútnej fázy ochorenia (dni – týždne) je nutné k liekom 1. voľby pridať benzodiazepíny (max. na 8 týždňov). Benzodiazepíny majú rýchly účinok, avšak nie sú vhodné pre ich návykový potenciál, preto je potrebné ich z terapie postupne do 8 týždňov vysadiť. V rámci udržiavacej fázy (týždne – mesiace) je snaha zabrániť relapsu ochorenia. Preto okrem antidepresív zo skupiny SSRI sa môžu využiť aj antidepresíva z iných farmakoterapeutických skupín, ktoré majú anxiolytický účinok. V klinickej praxi sa môže použiť aj venlafaxín zo skupiny inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a norarenalínu (SNRI), alebo tricyklické antidepresíva (TCA) (amitriptylín, imipramín, klomipramín). V prípade, že terapia liekmi 1. voľby nebola účinná alebo ju pacient netoleruje, je potrebné zvážiť pridanie ďalších antidepresív (bupropión, mirtazapín, trazodón, agomelatín) do kombinácie. V terapii hlavne generalizovanej úzkostnej poruchy sa môže indikovať aj nebenzodiazepínové anxiolytikum buspirón, ktorého anxiolytický účinok je dosiahnutý prostredníctvom parciálneho agonizmu na 5-HT_{1A} receptore. Okrem týchto liečiv sa v terapii úzkostných porúch môžu využiť sedatívne antihistaminiká (hydroxyzín), antipsychotiká (napr. kvetiapín), anti-epileptiká (pregabalín, gabapentín) a betablokátory (Tašková, 2021). Hlavným cieľom štúdie bolo zistiť, aký vplyv mala pandémia ochorenia COVID-19 na preskripciu anxiolytík a ktoré liečivá z tejto skupiny boli najčastejšie predpisované.

Graf 1: Preskripcia anxiolytík za obdobie 2019 – 2022



MATERIÁL A METÓDY

Údaje boli získané z celej siete lekární Dr. Max na Slovensku, na základe kódu diagnóz úzkostných porúch F 40.0 – F42.9 podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH 10). S pomocou IT oddelenia siete lekární Dr. Max sme za sledované obdobie 2019 – 2022 získali 225 016 PZ s diagnózou úzkostné poruchy, čo predstavuje v danom čase (11/2022) okolo 300 lekární, ktoré tvorili približne 20 % celkového trhu. Z PZ bolo vyhodnotené pohlavie a vek pacientov, typy úzkostných porúch, farmakoterapeutické skupiny a jednotlivé liečivá indikované v terapii úzkostných ochorení, ako aj špecializácia predpisujúcich lekárov. Vyhodnotenie komorbidít pacientov s úzkostnými ochoreniami bolo uskutočnené v iba v 1 vybranej lekární zo siete Dr. Max so sídlom v Banskej Bystrici, kde sa sledovalo 395 pacientov za obdobie jedného roka (2022). Táto analýza bola vykonaná pomocou systému NRSYS, kde sme mali prístup k rodným číslam a podarilo sa nám spárovať viaceré recepty daného pacienta. Pri spracovaní údajov bol dodržaný zákon o ochrane osobných údajov. Všetky údaje boli spracované formou tabuliek a grafov prostredníctvom programu Microsoft Excel.

VÝSLEDKY

Vývoj preskripcie anxiolytík za roky 2019 – 2022

Za sledované obdobie štyroch rokov (2019 – 2022) bolo v lekárnach Dr. Max prijatých 225 016 PZ, na ktorých boli predpisované anxiolytiká na úzkostné poruchy. Graf 1 znázorňuje rastúcu tendenciu preskripcie anxiolytík za sledované obdobie. Z 225 016 PZ, tvorili PZ s anxiolytikami v roku 2019 22,21 %; kým v roku 2022 ich počet stúpol na 27,42 %. Z toho vyplýva, že pandémia COVID-19 mohla ovplyvniť spotrebu anxiolytík.

Charakteristika pacientov

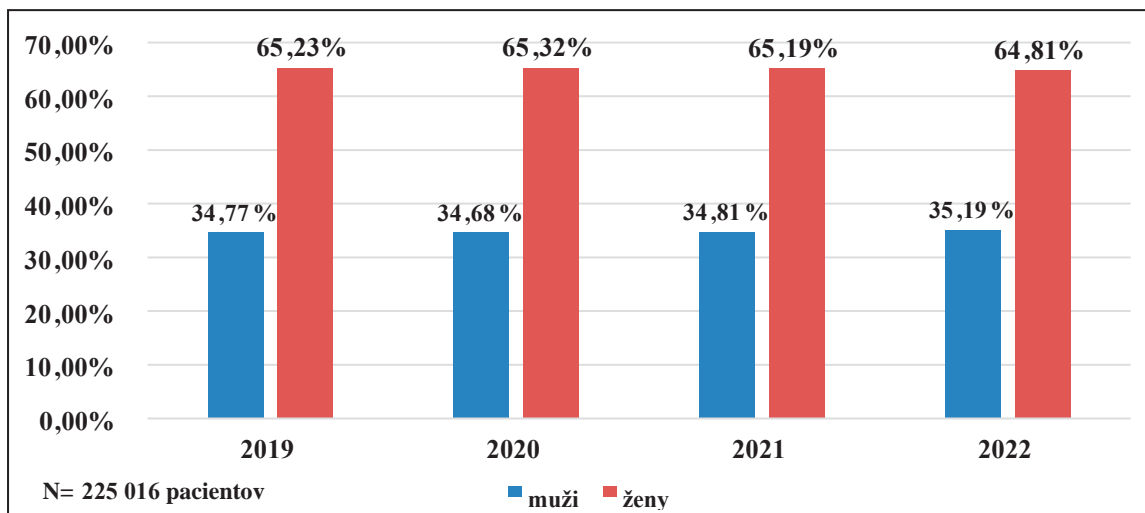
Pohlavie pacientov

V prípade porovnania preskripcie anxiolytík na základe pohlavia výsledky ukazujú na nepomer v preskripcii u žien a mužov. Za celkové obdobie štyroch rokov (2019 – 2022) bolo u žien predpísaných 146 546 PZ a u mužov 78 470 PZ. Percentuálne vyjadrenie pomeru muži vs. ženy poukazuje na to, že anxiolytiká boli predpisované priemerne na úrovni 65 % u žien a 35 % u mužov počas každého sledovaného roka (viď tab. 1; graf 2).

Tab. 1: Počet PZ v pomere mužov a žien za roky 2019 – 2022

	2019	2020	2021	2022
Muži	17 376	18 770	20 614	21 710
Ženy	32 601	35 361	38 600	39 984
Celkový počet	49 977	54 131	59 214	61 694

Graf 2: Percentuálny počet PZ v pomere mužov a žien za roky 2019 – 2022



Vek pacientov

Z analýzy PZ jednoznačne vyplýva, že anxiolytiká boli najčastejšie predpisované aj pacientom vo vekovej skupine 60 – 69 rokov počas jednotlivých rokov (2019, 2020, 2021, 2022). Druhou najpočetnejšou skupinou boli pacienti vo veku 50 – 59 rokov. Treťou najčastejšou vekovou skupinou pacientov, ktorým boli predpisované anxiolytiká boli pacienti v produktívnom veku 40 – 49 rokov, následne pacienti vo veku 70 – 79 rokov. O niečo menej PZ bolo vystavených pre vekovú skupinu 30 – 39 rokov. Tieto výsledky sa zhodujú vo všetkých štyroch rokoch. Avšak, pri vekovej skupine 20 – 29 rokov môžeme sledovať stúpajúci trend preskripcie, z pôvodných 4,63 % (9 863 PZ) za rok 2019 na 7,02 % (21 778 PZ) za rok 2022.

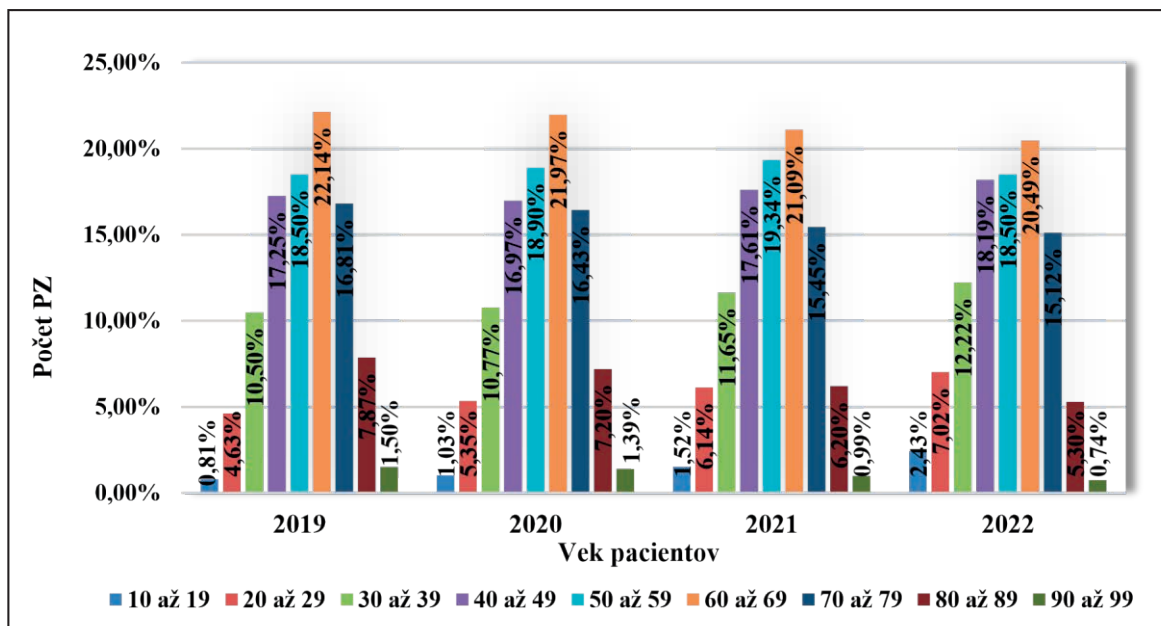
Naopak, klesajúci trend bol zaznamenaný vo vekovej skupine 80 – 89 rokov, kde z 7,87 % (16 759 PZ) za rok 2019 klesol počet PZ s anxiolytikami na 5,30 % (16 434 PZ) za rok 2022 a v skupine 90 – 99 rokov; z 1,50 % PZ v roku 2019 na 0,74 % PZ v roku 2022. Tieto čísla majú pravdepodobne súvis s vyššou úmrtnosťou

pacientov vo vyššom veku na COVID-19. Naopak, stúplo % PZ u veľmi mladých pacientov vo veku 10 – 19 rokov, z 0,81 % za rok 2019 na 2,43 % za rok 2022, čo by mohlo mať tiež súvis s pandemiou COVID – 19 (viď graf 3).

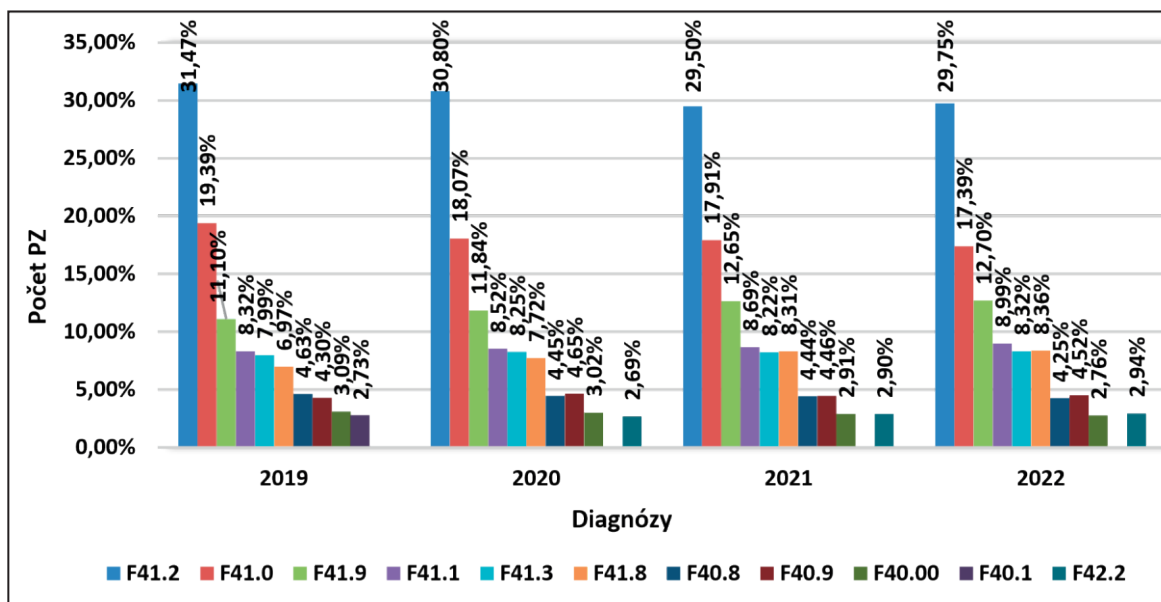
Typy diagnóz u pacientov s úzkostnými poruchami

Pri analýze zozbieraných dát bolo vyhodnotených 10 najčastejšie sa vyskytujúcich diagnóz úzkostných porúch, ktoré tvorili približne 166-tisíc PZ. Sledované boli diagnózy F40.0 – F42.9. Z výsledkov vyplýva, že najviac zastúpenou diagnózou bola F41.2 Zmiešaná úzkostná a depresívna porucha, ktorá tvorila každý rok približne 30 % všetkých PZ. Druhou najčastejšou diagnózou bola F41.0 Panická porucha (epizodická záchvatová úzkosť), každoročne okolo 18 %, následne F41.9 Nešpecifikovaná úzkostná porucha (približne 12 %) a F41.1 Generalizovaná úzkostná porucha (okolo 8,5 %). Ostatné, menej zastúpené diagnózy sa vyskytovali medzi 3 – 8 %. Najmenej sa vysky-

Graf 3: Percentuálny počet PZ podľa veku pacientov za roky 2019 – 2022



Graf 4: Najčastejšie sa vyskytujúce typy úzkostných porúch v rokoch 2019 – 2022



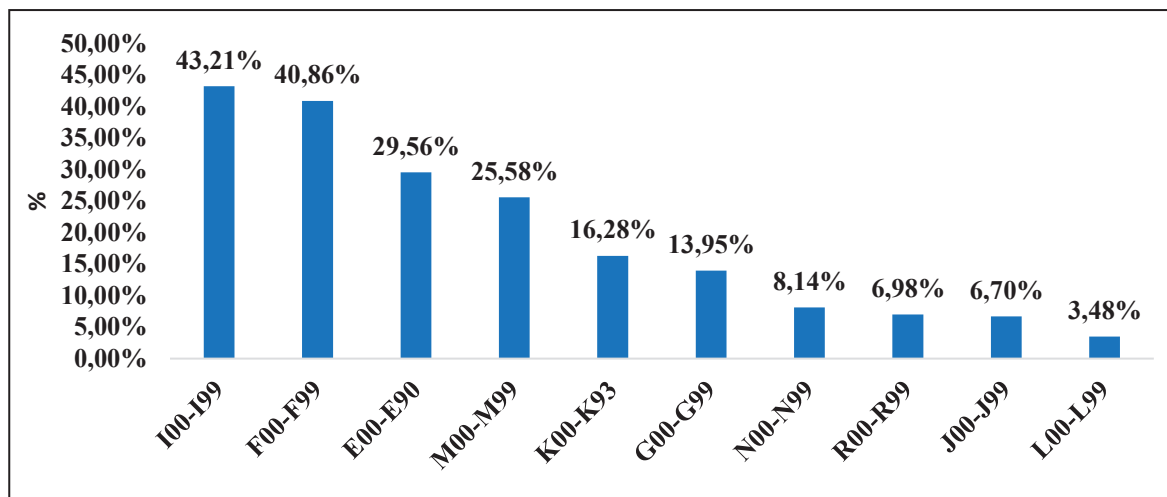
F41.2 – Zmiešaná úzkostná a depresívna porucha; F41.0 – Panická porucha (epizodická záchvatová úzkosť); F41.9 – Nešpecifikovaná úzkostná porucha; F41.1 – Generalizovaná úzkostná porucha; F41.3 – Iná zmiešaná úzkostná porucha; F41.8 – Iná úzkostná porucha; F40.8 – Iná fóbická úzkostná porucha; F40.9 – Fóbická úzkostná porucha; F40.00 – Agorafóbia bez panickej poruchy; F40 – Sociálna fóbia; F42.2 – Zmiešané obsesívne myšlienky a konanie

tujúcou diagnózou bola v roku 2019 F40.1 Sociálna fóbia, ktorá bola v nasledujúcich rokoch nahradená diagnózou F42.2 Zmiešané obsesívne myšlienky a konanie (viď graf 4).

Komorbidity pacientov s úzkostnými poruchami

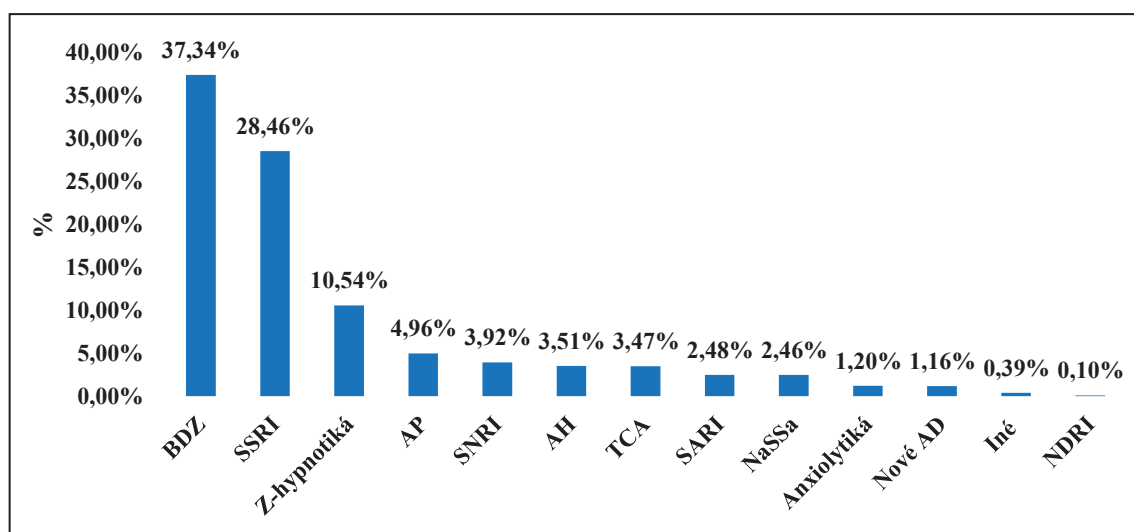
Pri analýze komorbidít bolo sledovaných 395 pacientov za obdobie jedného roka (2022), v lekárni Dr. Max v Banskej Bystrici. Boli vyselektovaní takí pa-

Graf 5: Komorbidity pacientov s úzkostnými poruchami



I00 – I99 Choroby obehovej sústavy; F00 – F99 Duševné poruchy a poruchy správania; E00 – E90 Endokrinné, nutričné a metabolické choroby; M00 – M99 Choroby svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva; K00 – K93 Choroby tráviacej sústavy; G00 – G99 Choroby nervovej sústavy; N00 – N99 Choroby močovo-pohlavnej sústavy; R00 – R99 Subjektívne a objektívne príznaky, abnormálne klinické a laboratórne nálezy, nezatriedené inde; J00 – J99 Choroby dýchacej sústavy; L00 – L99 Choroby kože a podkožného tkaniva

Graf 6: Percentuálne zastúpenie farmakoterapeutických skupín anxiolytík

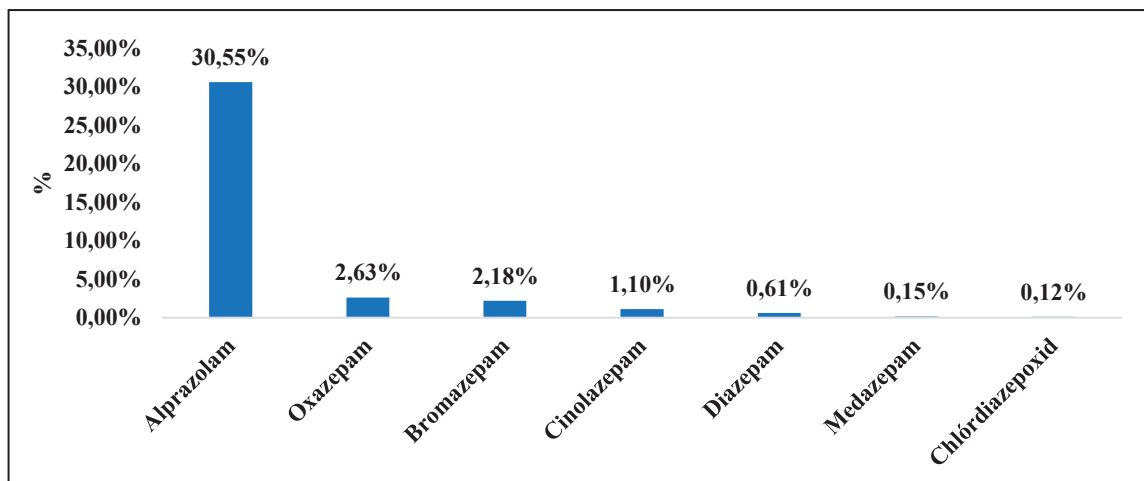


BDZ – benzodiazepíny; SSRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu; SNRI – inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu; TCA – tricyklické antidepresíva; SARI – serotonínoví antagonisti a inhibítory spätného vychytávania serotonínu; NaSSa – noradrenergé a špecificky sérotonergné antidepresíva; Nové AD – nové antidepresíva (agomelatín, vortioxetín); iné – valproát, karbamazepín, biperidén; NDRI – špecifické inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu

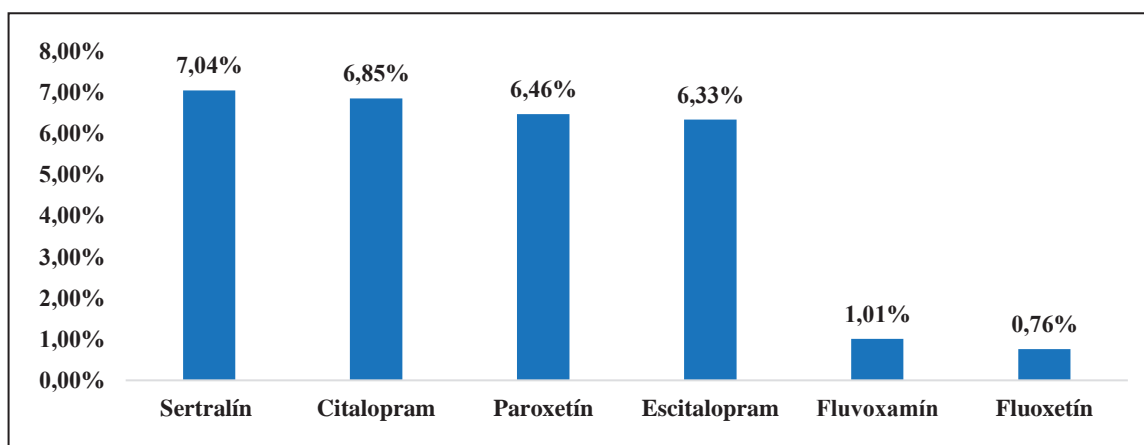
cienti, ktorí okrem úzkostných porúch trpeli aj inými chronickými ochoreniami. Medzi komorbidity neboli zaradené ochorenia sezónneho charakteru. Jednalo sa najmä o starších polymorbídnych pacientov. Vybraných bolo 10 najčastejšie sa vyskytujúcich diagnóz

podľa MKCH 10. Prvenstvo mali choroby obehovej sústavy, ktoré tvorili až 43,21 % z celkového počtu. Vo vysokej miere sa vyskytovali aj duševné poruchy, iné, ako F40.0 – F42.9, tie tvorili až 40,86 %. O niečo menej často sa objavovali endokrinné, nutričné a

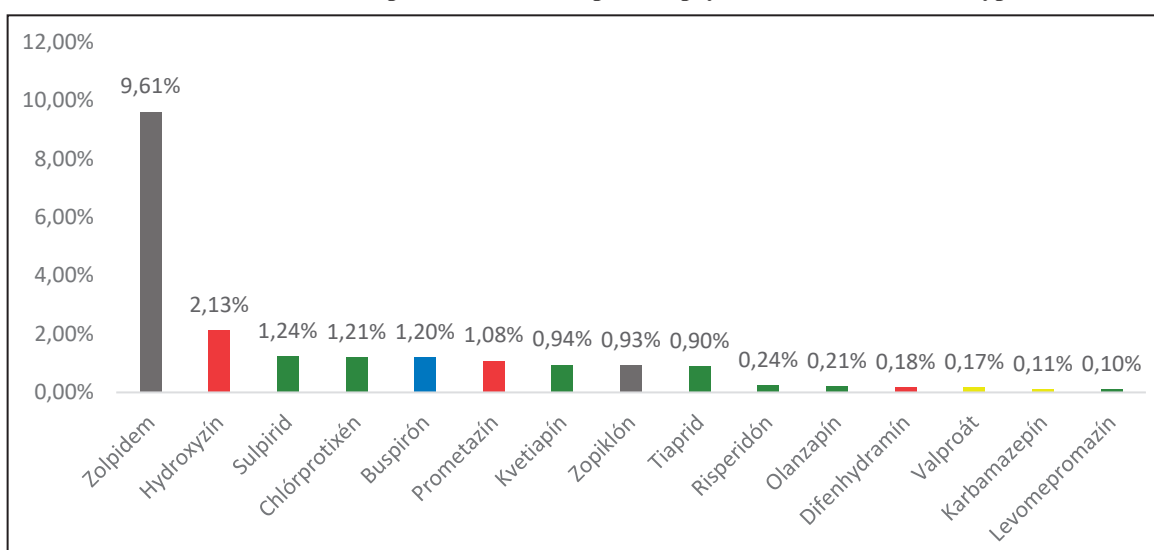
Graf 7: Percentuálne zastúpenie benzodiazepínov



Graf 8: Percentuálne zastúpenie SSRI

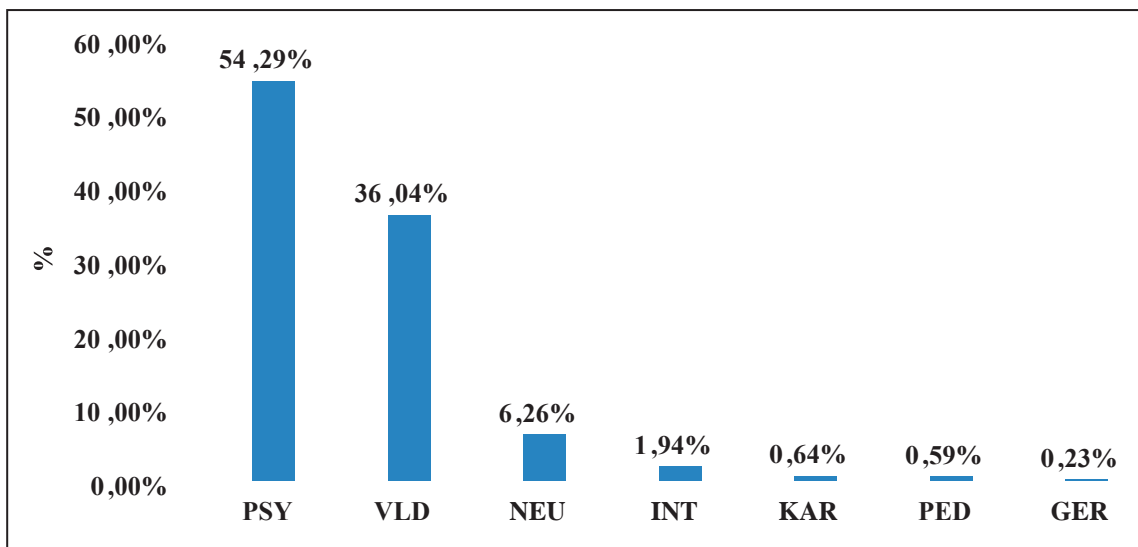


Graf 9: Percentuálne zastúpenie liečiv zo skupín antipsychotík, anhistaminík, hypnotík



sivá farba – hypnotiká; červená farba – antihistaminiká; zelená farba – antipsychotiká; žltá farba – antiepileptiká; modrá farba – anxiolytiká

Graf 10: Odbornosť predpisujúcich lekárov



PSY – psychiater; VLD – všeobecný lekár; NEU – neurológ; INT – internista; KAR – kardiológ; PED – pediater; GER – geriatier

metabolické choroby, konkrétne v 29,56 %. Následne choroby svalovej a kostrovej sústavy (25,58 %) a choroby tráviacej sústavy (16,28 %). Väčšina pacientov mala viacero ochorení súčasne (viď graf 5).

Analýza farmakoterapie úzkostných porúch

Vyhodnotenie farmakoterapeutických skupín anxiolytík

Najčastejšie predpisovanou farmakoterapeutickou skupinou liečiv indikovaných na úzkostné poruchy boli benzodiazepíny, tie tvorili až 37,34 % z celkovej preskripcie. Druhou najčastejšie predpisovanou skupinou boli antidepresíva, z nich konkrétne SSRI (28,46 %). V zastúpení 10,54 % boli predpisované Z-hypnotiká. Následne, s nižším percentuálnym počtom boli zaznamenané ďalšie skupiny antidepresív, antipsychotiká, antihistaminiká, anxiolytiká, či anti-epileptiká (viď graf 6).

Najčastejšie predpisovanými psychofarmakami na liečbu úzkostných porúch boli benzodiazepíny, z ktorých bol najčastejšie predpisovaný alprazolam (30,55 %). Ostatné benzodiazepínové liečivá ako oxazepam, bromazepam, cinolazepam diazepam, medazepam, chlórdiazepoxid boli predpisované v nízkom počte

(do 3 %) (viď graf 7). Druhou najčastejšie predpisovanou skupinou liečiv boli antidepresíva zo skupiny SSRI (28,46 %). Z nich bol najčastejšie predpisovaný sertralín, citalopram, paroxetín a escitalopram (viď graf 8). Zo skupiny SNRI bol najčastejšie predpisovaný venlafaxín (3,07 %) a duloxetín (0,84 %). Zo skupiny TCA bol predpisovaný tianepín (1,32 %) a dosulepín (1,29 %). Trazodón zo skupiny SARI (serotonínoví antagonisti a inhibítory spätného vychytávania serotonínu) bol predpisovaný v 2,48 % a mirtazapín zo skupiny NaSSa (noradrenergén a špecificky sérotonergné antidepresíva) bol predpisovaný v 2,46 %. Nové antidepresíva (vortioxetín, agomelatín) boli predpisované v nízkom počte (viď graf 6). Pomerne často boli u pacientov predpisované aj Z-hypnotiká, predovšetkým zolpidem (9,61 %) (viď graf 9). Ostatné liečivá zo skupiny antihistaminík, antipsychotík, anti-epileptík, či samotný buspirón boli predpisované v nepatrnom množstve (viď graf 9).

Odbornosť predpisujúcich lekárov

Na základe analýzy vyselektovaných PZ bola vyhodnotená aj odbornosť lekárov, ktorí predpisovali anxiolytiká najčastejšie. Vyše polovica PZ s anxiolytikami bola predpisovaná práve psychiatrami (54,29

%). Až 36,04 % PZ bolo predpísaných všeobecným lekárom. Neurológ predpísal anxiolytiká na úrovni 6,26 % PZ (viď graf 10).

DISKUSIA

Duševné zdravie je celosvetovým problémom verejného zdravia (Patel a kol., 2018). Nástup pandémie COVID-19 v marci 2020 a implementácia vládnych opatrení na obmedzenie šírenia choroby viedla k veľkým zmenám v každodennom živote (Nicola a kol., 2020). Údaje z predchádzajúcich epidémií ukázali, že izolačné opatrenia v súvislosti prepuknutím choroby boli zdrojom vážnych duševných problémov a psychického utrpenia (Brooks a kol., 2020; Cénat a kol., 2020). Pandémia COVID-19 nie je výnimkou, podobne tiež spôsobila nárast symptómov depresie, úzkosti a porúch spánku (Li a kol., 2020; Kokou-Kpolou a kol., 2020). Naša štúdia bola zameraná na vyhodnotenie a porovnanie spotreby anxiolytík počas roka 2019 a počas obdobia pandémie COVID-19 (2020 – 2022). Výsledky z vyhodnotených 225 016 PZ poukázali na zvýšenú preskripciu anxiolytík za sledované obdobie. V rámci sledovaného súboru PZ došlo v roku 2022 k 5,21 % nárastu preskripcie anxiolytík oproti roku 2019, teda obdobiu pred pandemiou COVID-19. Podobný nárast psychofarmák (antidepresíva, anxiolytiká, hypnotiká a antipsychotiká) zaznamenala aj štúdia z Francúzska, ktorá sledovala spotrebu psychofarmák francúzskou populáciou od roku 2015 až 2021. Táto štúdia potvrdila, že pandémia COVID-19 viedla k zvýšeniu spotreby psychofarmák, čo poukazuje na významný vplyv pandémie na duševné zdravie bežnej populácie (Benistand a kol., 2022). Tieto štatistiky naznačujú výraznú potrebu podpory v oblasti duševného zdravia a zvládania úzkosti počas pandémie, a sú výzvou pre zdravotníckych pracovníkov a pre systémy na poskytovanie adekvátnej starostlivosti o pacientov v náročných obdobiach.

V súbore pacientov, ktorým boli predpísované anxiolytiká za celkové obdobie štyroch rokov (2019 – 2022), bolo predpísaných 146 546 PZ ženám a

78 470 PZ mužov. Percentuálne vyjadrenie pomeru muži vs. ženy poukazuje na to, že v anxiolytiká boli predpisované priemerne na úrovni 65 % u žien a 35 % u mužov počas každého sledovaného roka. Tento fakt je potvrdený aj inými štúdiami, ktoré uvádzajú, že úzkostnými poruchami trpia viac ženy ako muži (Praško a kol., 2009; DeGeorge a kol., 2022).

Najpočetnejšou vekovou skupinou, v ktorej bol zaznamenaný najväčší počet PZ bol vek 60 – 69 rokov. Podobne aj iné štúdie zaznamenali zvýšený výskyt užívania anxiolytík a iných psychofarmák v staršej populácii vo veku ≥ 60 rokov, čo zodpovedá viac ako 50 % z celkového počtu (Estrella a kol., 2020).

Z typov úzkostných porúch, najvyššie percento predstavovala F41.2 Zmiešaná úzkostná a depresívna porucha, ktorá bola uvedená na približne 30 % všetkých vyselektovaných PZ. Pre túto úzkostnú poruchu je typická trvalá alebo vracajúca sa dysforická nálada, zhoršená koncentrácia alebo pocit tzv. „prázdna v hlave.“ Taktiež pacienti s touto úzkostnou poruchou majú problém so zaspávaním alebo udržaním spánku, nepokojný spánok, pocit únavy, nedostatok energie, tendencie k plačlivosti pri nepatrných podnetoch, pesimistické naladenie, nízke sebavedomie a pocity menejcennosti. Častokrát je toto ochorenie podceňované a nedostatočne liečené (Vobořilová, 2021). Druhou najčastejšou diagnózou bola F41.0 Panická porucha, ktorá každoročne tvorila približne 18 %. Panická porucha spolu s generalizovanou úzkostnou poruchou patria medzi najčastejšie úzkostné ochorenia (DeGeorge a kol., 2022). Pri panickej poruche dochádza k opakovaným záchvatom masívnej až nezvládnuteľnej úzkosti (tzv. panické ataky), ktoré sa objavujú nečakane bez väzby na konkrétnu udalosť a trvajú približne niekoľko minút. Panický atak je sprevádzaný symptómami ako búšenie srdca, dychová nedostatnosť, potenie, tras, nevoľnosť, čo môže viesť k rozvoju anticipačnej úzkosti z ďalšieho panického záchvatu (Tašková, 2021).

Úzkostné poruchy sú veľmi často spojené s výskytom i ďalších psychických porúch, tzv. komorbidných porúch, ktoré sa môžu prejavovať u viac než polovice prípadov. Komorbidné poruchy zhoršujú priebeh

primárnej úzkostnej poruchy, ovplyvňujú diagnostiku a terapiu pacienta (Racková a Janů, 2006). Medzi najčastejšie komorbidity úzkostných ochorení patria ostatné úzkostne poruchy a sekundárne depresívne poruchy, ktorých prítomnosť je spojená s pomalším nástupom účinku farmakoterapie, horšou prognózou a až 4 x vyšším rizikom suicídia (Weissman a kol., 1989). Ďalšou významnou komorbiditou je závislosť na psychoaktívnych látkach (alkohol, benzodiazepíny) a poruchy osobnosti (Racková a Janů, 2006). Aj v našej štúdií 40,86 % pacientov s úzkostnými poruchami trpelo ďalšími Duševnými poruchami a poruchami správania (F00 – F99). Úzkostné poruchy sa objavujú častejšie u pacientov s chronickým somatickým ochorením (napr. hypertenzia, chronická pľúcna obštrukcia, syndróm dráždivého čreva, *diabetes mellitus*). Prítomnosť úzkostnej poruchy môže predlžovať a komplikovať liečbu somatického ochorenia a tiež sa podieľa na vyššej mortalite (Kosová, 2005). Z našich výsledkov tiež vyplýva, že 43,21 % pacientov trpí ochoreniami obehovej sústavy, či endokrinnými, nutričnými a metabolickými chorobami (29,56 %).

Keďže úzkostné poruchy majú chronický priebeh, prvou voľbou sú antidepresíva zo skupiny SSRI. Ide o skupinu liečiv, ktoré okrem vysokej účinnosti majú minimum vedľajších účinkov, nie sú kardiotoxické a sú relatívne bezpečné, nespôsobujú závislosť a môžu sa podávať v jednej dávke denne. Avšak vzhľadom k tomu, že SSRI majú oneskorený účinok (do 4 týždňov) a ich iniciálna aktivácia 5HT₂ receptorov môže paradoxne viesť k dočasnému zhoršeniu anxiózy, je potrebné u pacienta s akútnymi príznakmi úzkosti začať terapiu kombináciou benzodiazepínov s SSRI (Vobořilová, 2021). Aj naša štúdia preukázala, že najčastejšie boli u pacientov predpisované benzodiazepíny (37,34 %) a SSRI antidepresíva (28,46 %). Benzodiazepíny patria medzi najčastejšie predpisované anxiolytiká, a to najmä kvôli ich účinnosti pri rýchlej úľave od symptómov úzkosti. Zo skupiny benzodiazepínov bol najčastejšie predpisovaný alprazolam. Pravdepodobne jeho vysoká účinnosť pri liečbe úzkostných porúch a relatívne rýchly

nástup účinku ho robí populárnou voľbou u lekárov (Edinoff a kol., 2021). Avšak benzodiazepíny je potrebné kvôli závislosti vysadiť do 8 – 16 týždňov. Ich vysadzovanie by malo byť pomalé, o 1/8 dávky za týždeň (Vobořilová, 2021). Zo skupiny SSRI sú najvhodnejšie liečivá ako paroxetín, citalopram, escitalopram, sertralín, fluoxetín, fluvoxamín. Majú sa podávať dostatočne dlhú dobu 12 – 18 mesiacov v rámci udržiavacej liečby (Vobořilová, 2021). Práve paroxetín, citalopram, escitalopram, sertralín boli najčastejšie predpisované aj našej štúdií.

Z iných skupín liečiv bolo s vysokou frekvenciou predpisované hypnotikum zolpidem, ktoré sa používa na krátkodobú liečbu nespavosti (SPC zolpidem, 2023). Aj keď zolpidem nie je primárne indikovaný na liečbu úzkostných porúch, môže byť niekedy predpísaný pacientom so zlou kvalitou spánku, ktorá je spôsobená úzkosťou alebo stresom. Táto preskripcia zolpidemu môže korelovať aj s častým výskytom diagnózy F41.2 Zmiešaná úzkostná a depresívna porucha, ktorá je spojená s poruchou spánku (Vobořilová, 2021). V nízkom počte bola zaznamenaná aj preskripcia antidepresív z iných farmakoterapeutických skupín. Predovšetkým venlafaxín zo SNRI, ktorý inhibuje spätné vychytávanie serotonínu a noradrenalínu, jeho účinok nastupuje tiež oneskorene a väčšinou je dobre tolerovaný (Tašková, 2021). U pacientov boli v menšom počte predpisované aj TCA, ktoré však majú vyššie riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov. Sú oveľa viac rizikovejšie pri predávkovaní, nie sú vhodné u starších pacientov (Tašková, 2021). V terapii boli indikované v malom počte aj iné antidepresíva ako trazodón, mirtazapín, agomelatín. Tieto antidepresíva sa predpisujú, keď antidepresíva prvej voľby nie sú účinné alebo ich pacient netoleruje. Pridávajú sa väčšinou do kombinovanej terapie. Ich anxiolytický účinok je síce nižší, ale môže sa uplatniť hypnotický účinok trazodónu a mirtazapínu pri nespavosti pacientov s úzkostnými poruchami. V terapii úzkostných porúch sa u niektorých pacientov predpisoval aj buspirón, čo je nenávykové anxiolytikum s pomalým nástupom účinku a bezpečnosťou pri predávkovaní, podáva sa viackrát denne (Tašková,

2021). V terapii úzkostných porúch boli u niektorých pacientov indikované aj sedatívne antihistaminiká (hydroxyzín, prometazín). Ich účinok nastupuje rýchlo, nespôsobujú závislosť a môžu sa použiť ako úľavová medikácia (Tašková, 2021). U malého počtu pacientov boli indikované aj antipsychotiká, zvlášť kvetiapín sa predpisuje v monoterapii pri generalizovanej úzkostnej poruche. Ostatné antipsychotiká sa môžu použiť pri augmentácii u farmakorezistentných pacientov s parciálnou odpoveďou na antidepresíva (Prašková a Praško, 2005; Mohr a kol., 2017). Sporadicky boli v terapii indikované aj antiepileptiká (valproát a karbamazepín). Anxiolytiká boli vo väčšine predpisované psychiatrami (54,29 %) a všeobecnými lekármi (36,04 %). V prípade všeobecných lekárov a pre primárnu starostlivosť je typické, že väčšina úzkostných pacientov neprichádza kvôli úzkosti samotnej, ale pre somatické príznaky, ktoré sprevádzajú úzkostnú poruchu. Práve všeobecný lekár by mal na úzkostné poruchy myslieť a vyhodnotiť, akú úlohu môže zohrávať úzkosť pri vzniku somatických príznakov a pri vylúčení somatických príčin by mal indikovať adekvátnu terapiu, prípadne odporučiť pacienta k špecialistovi (Vobořilová, 2021).

ZÁVER

Výskyt úzkostných porúch v populácii je vysoký. V priebehu života ochorenie úzkostnou poruchou každý tretí človek. Naše výsledky poukázali na to, že psychické zdravie obyvateľstva ovplyvnila aj pandémia COVID-19, čo potvrdila aj zvýšená preskripcia anxiolytík v období pandémie v porovnaní s rokom 2019. Preskripcia anxiolytík mala počas rokov 2020 – 2022 stúpajúci trend. Výsledky preukázali a potvrdili zvýšený výskyt anxiety u žien s najčastejším výskytom vo vekovej kategórii 60 až 69 rokov. Najčastejšie sa vyskytovali úzkostné stavy v kombinácii s depresívnymi poruchami, pričom táto komorbidita zvyšuje riziko chronického priebehu. Najčastejšie sa u pacientov s úzkostnými poruchami vyskytovali ochorenia obehovej sústavy. Keďže úzkostné poruchy majú sklon k recidíve, chronicite a bývajú často príčinou

pracovnej neschopnosti, invalidizácie a prípadne aj suicidality, zohráva včasná farmakologická intervencia dôležitú úlohu. Liekom voľby sú SSRI, ktoré boli v prípade našej štúdie predpisované v 28,46 %. Najčastejšie boli u pacientov predpisované benzodiazepíny, ktoré sú vhodné v akútnych prípadoch na krátkodobé užívanie, maximálne do 8 – 12 týždňov, kvôli vzniku závislosti. Na preskripcii úzkostných porúch sa podieľal hlavne psychiater a všeobecný lekár.

ZOZNAM LITERATÚRY

Benistand, P., Vorillon, P., Laporte, C., Bo-uillon-Minois, J.-B., Brousse, G., Bagheri, R., Ugbo-lue, U. C., Baker, J. S., Flaudias, V., Mulliez, A., Dutheil, F.: Effect of the COVID-19 pandemic on the psychotropic drug consumption. *Front. Psychiatry*, 2022, 13, 1 020 023.

Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., Rubin, G. J.: The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, 2020, 395, 912 – 920.

Cénat, J. M., Felix, N., Blais-Rochette, C., Rousseau, C., Bukaka, J., Derivois, D., Noorishad, P. G., Birangui, J. P.: Prevalence of mental health problems in populations affected by the ebola virus disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.*, 2020, 289, 113 033.

DeGeorge, K. C., Grover, M., Streeter, G. S.: Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *American Academy of Family Physicians*, 2022, 106 (2), 157 – 164.

Edinoff, A. N., Nix, C. A., Hollier, J., Sagera, C. E., Delacroix, B. M., Abubakar, T., Cornett, E. M., Kaye, A. M., Kaye, A. D.: Benzodiazepines: uses, dangers, and clinical considerations. *Neurol. Int.*, 2021, 13 (4), 594 – 607.

Estrela, M., Herdeiro, M.T., Ferreira, P. L., Roque, F.: The use of antidepressants, anxiolytics, sedatives and hypnotics in Europe: focusing on mental health care in Portugal and prescribing in older patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, 17,

8612.

Ettman, C. K., Abdalla, S. M., Cohen, G. H., Sampson, L., Vivier, P. M., Galea, S.: Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (9), e2019686.

<https://www.consilium.europa.eu/sk/policies/mental-health/>. Accessed February 27, 2025.

Kokou-Kpolou, C. K., Megalakaki, O., Laimou, D., Kousouri, M.: Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: prevalence, severity, and associated risk factors in french population. *Psychiatry Res.*, 2020, 290, 113–128.

Kosová, J.: Farmakoterapie a psychoterapie úzkostných porúch [Pharmacotherapy and psychotherapy of anxiety disorders]. *Psychiatrie pro praxi*, 2005, 6, 285–288.

Li, S., Wang, Y., Xue, J., Zhao, N., Zhu, T.: The impact of COVID-19 epidemic declaration on psychological consequences: a study on active weibo users. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, 17, 2032.

Mohr, P., Kopeček, M., Brunovský, M., Páleníček, T.: *Klinická psychofarmakologie* [Clinical psychopharmacology]. Praha: Maxdorf, 2017.

Nawka, A., Fiala, O.: Úzkostné poruchy [Anxiety disorders] In: Uhrová T., Roth J. a kol.: *Neuropsychiatrie*. Praha: Maxdorf Jessenius, 2020, 419–429.

Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M., Agha, R.: The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): a review. *Int. J. Surg.*, 2020, 78, 185–93.

Patel, V., Saxena, S., Lund, C., Thornicroft, G., Baingana, F., Bolton, P., Chisholm, D., Collins, P. Y., Cooper, J. L., Eaton, J., Herrman, H., Herzallah, M. M., Huang, Y., Jordans, M. J. D., Kleinman, A., Medina-Mora, M. E., Morgan, E., Niaz, U., Omigbodun, O., Prince, M., Rahman, A., Saraceno, B., Sarkar, B. K., De Silva, M., Singh, I., Stein, D. J., Sunkel, C., Unützer, J.: The lancet commission on global mental health and sustainable development. *Lancet*,

2018, 392, 1553–98.

Praško, J.: Úzkostné poruchy [Anxiety disorders]. *Interní medicína pro praxi*, 2004, 10, 500–503.

Praško, J., Grambal, A., Buliková, B.: Farmakoterapie a psychoterapie generalizované úzkostné poruchy [Pharmacotherapy and psychotherapy of generalized anxiety disorder]. *Remedia*, 2009, 9, 346–354.

Prašková, H., Praško, J.: Farmakoterapie úzkostných porúch [Pharmacotherapy of anxiety disorders]. *Remedia*, 2005, 15 (6), 495–508.

Racková, S., Janů, L.: Farmakoterapie úzkostných porúch [Pharmacotherapy of anxiety disorders]. *Psychiatrie pro praxi*, 2006, 3, 112–116.

Súhrn charakteristických vlastností lieku Zolpidem FMK 10 mg, 2023, registračné číslo 57/0063/16-S (in Slovak).

Tašková, I.: Úzkostné poruchy a jejich léčba [Anxiety disorders and their treatment]. *Prakt. lékař. ren.*, 2021, 14 (4), 207–212.

Tiger, M., Castelpietra, G., Wesselhoeft, R., Lundberg, J., Reutfors, J.: Utilization of antidepressants, anxiolytics, and hypnotics during the COVID-19 pandemic. *Transl. Psychiatry*, 2024, 14, 175.

Vobořilová, V., Červený, R.: *Úzkostné poruchy. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018* [Anxiety disorders. Recommended diagnostic and therapeutic procedures for general practitioners], 2018. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře.

Vobořilová, V.: Diagnostika a léčba úzkostných stavů-možnosti praktického lékaře. [Diagnosis and treatment of anxiety states - possibilities of a general practitioner]. *Medicína pro praxi*, 2021, 18 (3), 190–196.

Weissman, M. M., Klerman, G. L., Markowitz, J. S.: Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 1209–1214.

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 neuvverejňuje 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 píšú 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 šípkou 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 obrázok).

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. Oddeľujú 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 reprodukovať. 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 duplicitu 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.

Použité 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., Miřkina, 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 kazuistík je nasledovná:

NÁZOV/AUTORI – názov (aj v angličtine) má byť stručný a informatívny.

ABSTRAKT (v angličtine) – skrátaná 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 rozborov 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