

FOLIA

PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA

Vedecký časopis
UNIVERZITY VETERINÁRSKEHO LEKÁRSTVA
A FARMÁCIE V KOŠICIACH

ISSN 2585-9609

ISSN 2729-790X



4
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 štvrťročne s príspevkami v slovenskom, českom alebo anglickom jazyku s abstraktom v angličtine.

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

Šéfredaktorka/Editor-in-Chief:

Výkonná redaktorka/Deputy/Managing Editor:

Redakčná rada/Editorial Board:

Jozef Nagy

Jana Koščová

Abu-Darwish, M. S. (Shoubak, Jordan), Boknik, P. (Münster, Germany), Castejon, A. M. (Fort Lauderdale, Florida, USA), Csöllei, J. (Brno, Czech Republic), Deelman, L. E. (Groningen, Netherlands), Devinyak, O. (Uzhhorod, Ukraine, El Naggat, El M. B. A. (Damanshour, 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), Šekeroğlu, 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:

Malcovská, J., tel.: +421 915 991 461, e-mail: jana.malcovska@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/univerzitie-casopisy/folia-pharmaceutica-cassoviensia-vytlacky>.

FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA

VYDÁVA
UNIVERZITA VETERINÁRSKEHO LEKÁRSTVA A FARMÁCIE V KOŠICIACH
SLOVAKIA



FOLIA
PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA
VII., 4, 2025

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

FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA, VII., 4, 2025

O B S A H

Vahovičová, Veronika; Faixová, Dominika; Faixová Zita: TRIESLOVINY V REPÍKOVOM ČAJI TANNINS IN AGRIMONY TEA	5
Váczi, Peter, Kovalová, Michaela: ANALÝZA PRESKRIPCIE HYPOLIPIDEMÍK V KLINICKEJ PRAXI PRESCRIPTION OF CHOLESTEROL LOWERING AGENTS IN CLINICAL PRACTICE	13
Király, Ján; Dančová, Nikola; Hajdučková, Vanda; Gregová, Gabriela; Hudecová, Patrícia; Nagyová, Mária; Fedáková, Zuzana; Pilipčinec, Emil: IZOLÁTY <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> Z KOŽNÝCH LÉZIÍ: PREVALENCIA, TVORBA BIOFILMU, ANTIMIKROBIÁLNA REZISTENCIA <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> ISOLATES FROM SKIN LESIONS: PREVALENCE, BIOFILM FORMATION, ANTIMICROBIAL RESISTANCE	26
Balaščáková, Michaela; Beňová, Katarína: POVEDOMIE PACIENTOV O MOŽNÝCH RIZIKÁCH NADMERNÉHO UŽÍVANIA VITAMÍNOV A MINERÁLOV AWARENESS OF PATIENTS ABOUT THE POSSIBLE RISKS OF EXCESSIVE USE OF VITAMINS AND MINERALS	38
Tkáč, Tomáš; Marcinčáková, Dana: PREVENCIA A MANAŽMENT OBEZITY A SÚVISIACICH KOMORBIDÍT V LEKÁRENSKEJ PRAXI PREVENTION AND MANAGEMENT OF OBESITY AND RELATED COMORBIDITIES IN PHARMACY PRACTICE	46
Rojková, Miriama; Kolesárová, Mária: ANALÝZA PRESKRIPCIE LIEČIV V TERAPII INSOMNIE ANALYSIS OF DRUG PRESCRIPTION IN INSOMNIA THERAPY	56
Hoptová Michaela, Hudáková Nikola, Mačeková Zuzana: FARMAKOTERAPIA OCHORENIA COVID-19 U PACIENTOV S CHRONICKÝMI OCHORENAMI PHARMACOTHERAPY OF COVID-19 DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC CONDITIONS	68
Vairamuthu, Sivabalan; Lukáš, Žid; Mangesh, Bhide: ANTIMICROBIAL PEPTIDE BIOCONJUGATE DESIGN: A REVIEW	78
Kučeríková, Jana, Szabóová, Renáta, Bobek, Richard, Faixová, Zita: VPLYV TROMBOLYTÍK V PRIEBEHU FARMAKOTERAPIE CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY THE INFLUENCE OF THROMBOLYTICS DURING THE PHARMACOTHERAPY OF BRAIN STROKE	98
Takáč, Peter; Kovalová, Marianna: ANALÝZA FARMAKOTERAPIE FARMAKOREZISTENTNÝCH DEPRESÍVNYCH PORÚCH ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF DRUG-RESISTANT DEPRESSIVE DISORDERS	111
Pokyny pre autorov.....	123



PÔVODNÁ ŠTÚDIA

TRIESLOVINY V REPÍKOVOM ČAJI

TANNINS IN AGRIMONY TEA

Vahovičová, Veronika¹; Faixová, Dominika^{1*}; Faixová Zita²¹Katedra farmaceutickej technológie, farmakognózie a botaniky, ²Katedra biológie a fyziológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika OPEN ACCESS*Korešpondenčný autor: dominika.faixova@uvlf.sk

Citovanie: Vahovičová, T., Faixová, D., Faixová, Z.: Triesloviny v repíkovom čaji. Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 5 – 12.

Priятé: 15.7.2025

Akceptované: 3.9.2025

Publikované: 29.12.2025

Copyright: 2025 Vahovičová, T., Faixová, D., Faixová, Z. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

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.

ABSTRAKT

Repík lekárske je na slovenskom trhu najčastejšie dostupný vo forme čajoviny, čo ho robí obľúbenou voľbou medzi spotrebiteľmi, ktorí preferujú prírodné prostriedky na podporu zdravia. V tejto práci sme sa zamerali na skúmanie rozdielov v obsahu aktívnych látok a antioxidačnej aktivite medzi odvarmi a záparmi čajovín z repíka lekárskeho. Výsledky ukázali, že dlhšie varenie pri vyšších teplotách pri príprave odvarov umožnilo efektívnejšie uvoľnenie polyfenolov a trieslovín, čo viedlo k zvýšenej antioxidačnej aktivite. Naopak, zápary vykazovali mierne nižší obsah polyfenolov, flavonoidov a slabšiu antioxidačnú aktivitu v porovnaní s odvarmi.

Najväčšie množstvo týchto bioaktívnych zlúčenín sme zaznamenali vo vzorkách od spoločnosti Agrokarpaty, zatiaľ čo produkty od firmy Juvamed obsahovali najviac flavonoidov. Všetky testované vzorky však preukázali schopnosť neutralizovať DPPH radikál, čo potvrdzuje ich antioxidačné vlastnosti. Okrem toho sme pozorovali, že pridanie kyseliny citrónovej do odvarov a záparov zvýšilo obsah účinných látok aj ich antioxidačný potenciál. Tieto zistenia naznačujú, že obsah bioaktívnych látok a antioxidačná účinnosť výrazne závisia od použitej metódy extrakcie. Kyselina citrónová sa preukázala ako významný faktor ovplyvňujúci tieto parametre, čo poukazuje na to, že jej pridanie môže posilniť terapeutický potenciál repíka lekárskeho.

Kľúčové slová: *Agrimonia eupatoria* L.; antioxidačná aktivita; flavonoidy; kyselina citrónová; polyfenoly

ABSTRACT

Agrimonia eupatoria is most commonly available on the Slovak market in the form of herbal tea, making it a popular choice among consumers who prefer natural remedies for health sup-

port. In this study, we focused on examining the differences in active compound content and antioxidant activity between decoctions and infusions of agrimony herbal tea. The results showed that prolonged boiling at higher temperatures during decoction preparation allowed for more efficient release of polyphenols and tannins, leading to increased antioxidant activity. In contrast, infusions exhibited slightly lower polyphenol and flavonoid content and weaker antioxidant activity compared to decoctions. The highest amount of these bioactive compounds was recorded in samples from Agrokarpaty, while products from Juvamed contained the most flavonoids. However, all tested samples demonstrated the ability to neutralize the DPPH radical, confirming their antioxidant properties. Additionally, we observed that adding citric acid to both decoctions and infusions increased the content of active compounds as well as their antioxidant potential. These findings suggest that the content of bioactive substances and antioxidant efficacy significantly depend on the extraction method used. Citric acid proved to be a crucial factor influencing these parameters, indicating that its addition may enhance the therapeutic potential of agrimony.

Keywords: *Agrimonia eupatoria* L.; antioxidant activity; citric acid; flavonoids; polyphenols

ÚVOD

V súčasnosti zaznamenávame rastúci záujem o využívanie liečivých rastlín pri liečbe mnohých ochorení. Skúmanie rastlín, ktoré sa tradične využívajú v ľudovom liečiteľstve, majú významné miesto vo farmaceutickom výskume. Medzi takéto rastliny patrí aj *Agrimonia eupatoria* L. (repík lekársky), ktorá sa stala predmetom vedeckých štúdií pre svoje potenciálne farmakologické účinky.

Podľa monografie Európskej liekovej agentúry (EMA, 2015) sa repík lekársky v ľudovom liečiteľstve využíva pre svoje adstringentné, analgetické, protizá-

palové a hypotenzívne účinky. Tradične sa používa na liečbu respiračných ochorení (chronický kašeľ, bronchitída, nádcha) ako aj tráviacich ťažkostí (hnačka, gastritída a žalúdočné vredy), na zastavenie krvácania a hojenie rán. Extrakt z repíka je známy svojimi antibakteriálnymi a protizápalovými účinkami, ktoré sa využívajú pri zápaloch obličiek (pyelonefritída), zápaloch žlčníka (cholecystitída) a vo forme kľoktadla pri zápaloch ústnej dutiny a hrdla. Okrem toho podporuje trávenie, chuť do jedla, posilňuje imunitu, reguluje funkciu pečene, znižuje hladinu cukru v krvi a krvný tlak. Repík možno aplikovať aj vo forme obkladov alebo pridať do masť ako formu lokálnej terapie, ktorá sa preukázala ako užitočná pri liečbe mnohých kožných ochorení, vrátane chronického ekzému, hnisavých rán a psoriázy (Jahodár, 2010).

Analýzy repíka lekárskeho preukázali prítomnosť širokého spektra biologicky aktívnych látok vrátane polyfenolov (trieslovín, flavonoidov, fenolových kyselín), polysacharidov, triterpenoidov, kyseliny kremičitej, kyseliny salicylovej, nikotínamidu, éterických olejov, vitamínov, minerálov a ďalších. Preto sme sa v práci zamerali na podrobnú analýzu a porovnanie obsahu celkových polyfenolov, vrátane trieslovín a flavonoidov, v rôznych čajovinách repíka lekárskeho dostupných na slovenskom trhu. Hlavným cieľom bolo kvantifikovať antioxidačnú aktivitu týchto čajovín a získať tak cenné informácie o ich potenciálnych zdravotných prínosoch. Práve správny výber extrakčnej techniky je dôležitý pre maximalizáciu obsahu aktívnych látok a zvýšenie antioxidačnej aktivity extraktov.

MATERIÁL A METÓDY

Analyzované vzorky čajov

Na experimentálnu časť práce bolo použitých 12 jednozložkových vzoriek čajov zo sušenej vňate *Agrimonia eupatoria* L., ktoré sú bežne dostupné na slovenskom trhu. Vybrané čajoviny boli zakúpené v lekárnach a obchodných sieťach. Vzorky čajov sa skladajú zo 4 porciovaných (tab. 1) a z 8 sypaných čajov (tab. 2).

Tab. 1: Vybrané porciované čaje vňate repíka lekárskeho

Vzorka	Firma	Výrobca	Krajina pôvodu
1	Apotheke	Mediate, s. r. o.	Česká republika
2	Leros	Leros, s. r. o.	Česká republika
3	Livsane	PGX Pharma GmbH	Nemecko
4	Popradský	Baliarne obchodu, a.s. Poprad	Slovensko

Tab. 2: Vybrané sypané čaje vňate repíka lekárskeho

Vzorka	Firma	Výrobca	Krajina pôvodu
5	Agrokarpaty	Agrokarpaty, s. r. o.	Slovensko
6	Herbex	Herbex spol., s. r. o.	Slovensko
7	Dr. Max	Dr. Max Pharma, s. r. o.	Česká republika
8	Juvamed	Juvamed, s. r. o.	Slovensko
9	Megafyt	Megafyt Pharma, s. r. o.	Česká republika
10	Prírodná farmácia	Prírodná farmácia, s. r. o.	Slovensko
11	Hanus	Hanus- Bylinné prípravky	Slovensko
12	Fytopharma	Fytopharma, a. s.	Slovensko

Príprava odvarov

Pri príprave rastlinného odvaru sme pre každú čajovinu pripravili 2 vzorky. Do každej vzorky sme pridali 1 čajovú lyžičku, čo predstavuje približne 1,5g sušenej drogy *Agrimonia eupatoria* L. a vylúhovali v 200 ml destilovanej vody. Nálev sme potom zahrievali na elektrickej platni po dobu 2 minút a následnou filtráciou cez vatú sme získali pripravené odvary, ktoré sme adjustovali do liekoviek. Súčasne sme si pripravili 1M kyselinu citrónovú, ktorú sme získali rozpustením 10,5 g kyseliny citrónovej v 50 ml destilovanej vody. Následne sme do každého duplicitne pripraveného odvaru pridali 1ml 1M kyseliny citrónovej.

Príprava záparov

Rastlinný zápar sme rovnako pripravili navážením 1 čajovej lyžičky (1,5 g) vybranej čajoviny *Agrimonia eupatoria* L. a následne sme pridali 200 ml destilovanej vody, ktorá bola predhriata na 80 °C, aby sme zabezpečili optimálnu extrakciu účinných látok z drogy. Nálev sme potom nechali lúhovať 5 minút, čo sa považuje za dostatočné na extrakciu požadovaných zložiek z repíka. Po lúhovaní sme zápar opatrne prefiltrovali, aby sme odstránili pevné častice a získali

číry nálev. Rovnako ako pri odvaroch sme pridali 1ml 1M kyseliny citrónovej do každého z duplicitne pripravených záparov.

Kvantitatívne stanovenie celkového obsahu polyfenolov

Na stanovenie celkového obsahu polyfenolov sme použili kolorimetrickú metódu s činidlom Folin-Ciocalteu. Všetky vzorky sme nechali umiestnené v tme po dobu 30 minút a následne sme stanovili absorbanciu spektrofotometricky pri vlnovej dĺžke 700 nm.

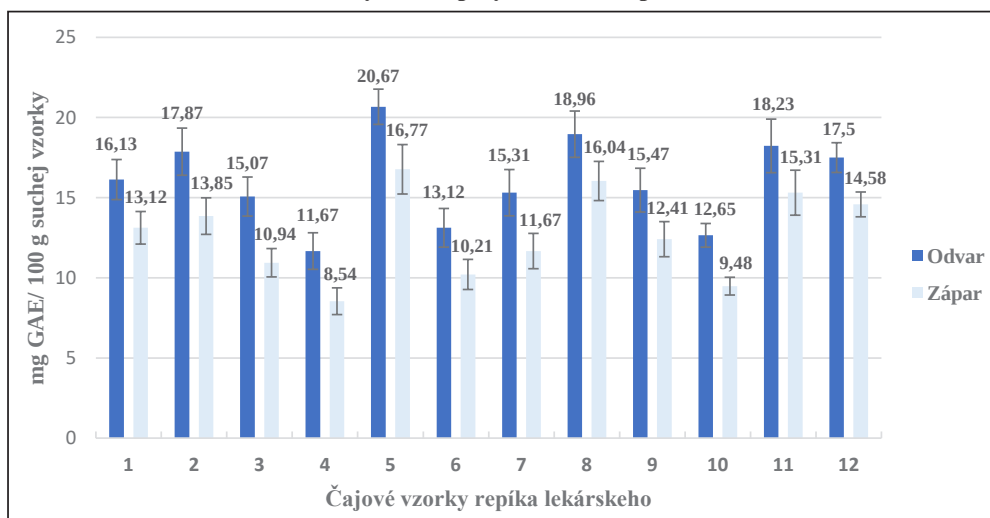
Celkový obsah polyfenolov sme vypočítali pomocou rovnice kalibračnej krivky kyseliny galovej v mg GAE/100 g vzorky (Galic Acid Equivalent), podľa Singletona z roku 1965.

Kvantitatívne stanovenie celkového obsahu flavonoidov

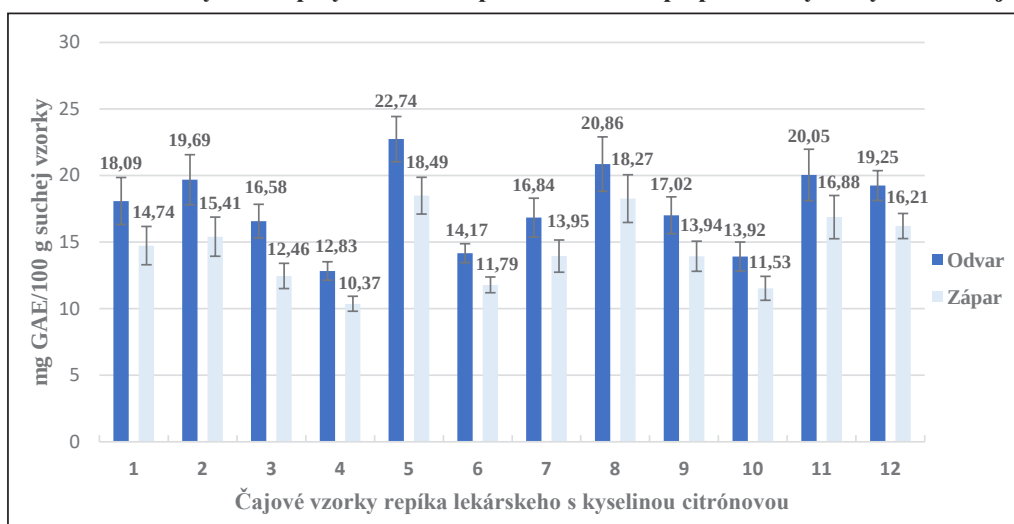
Celkový obsah flavonoidov sme stanovili spektrofotometricky pri vlnovej dĺžke 415 nm v porovnaní so slepou vzorkou s etanolom. Spolu s vzorkami extraktov sme pripravili aj kalibračné štandardy kvercetínu.

Celkový obsah flavonoidov sme vypočítali pomocou kalibračnej krivky kvercetínu v mg QE/100g

Graf 1: Celkový obsah polyfenolov v repíku lekárskom



Graf 2: Celkový obsah polyfenolov v repíku lekárskom po pridaní kyseliny citrónovej



vzorky (Quercetin Equivalent) podľa Lamaisona z roku 1990.

TEAC/100 g suchej vzorky (TEAC – Trolox equivalent antioxidant activity).

Stanovenie antioxidačnej aktivity

Na hodnotenie antioxidačnej aktivity sme využili metódu zachytávania voľných radikálov pomocou DPPH (2,2-difeny-1-pikrylhydrazýlového radikálu). Absorbancia pri 515 nm indikuje množstvo DPPH radikálov, ktoré boli redukované testovanou látkou (Kumar a kol. 2022). Súčasne s extraktmi sme pripravili aj kalibračné štandardy troloxu.

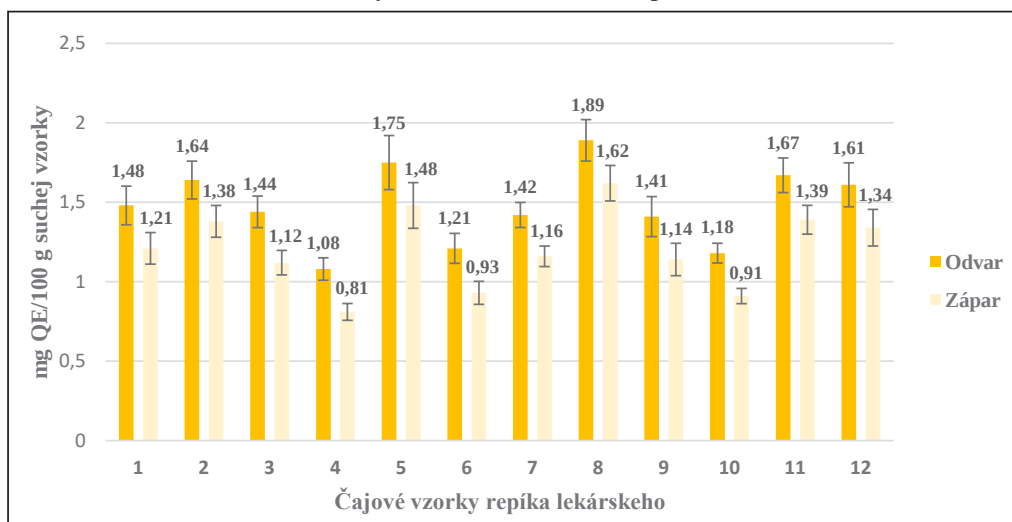
Antioxidačnú aktivitu sme potom stanovili pomocou rovnice kalibračnej krivky Troloxu v mg

VÝSLEDKY

Obsah celkových polyfenolov

Obsah polyfenolov v odvaroch sa pohyboval v rozmedzí $11,67 \pm 1,1$ až $20,67 \pm 0,99$ mg GAE/100 g suchej vzorky, pričom najvyššia koncentrácia bola zaznamenaná vo vzorke 5 (Agrokarpaty). Pri záparoch boli namerané hodnoty nižšie ($8,54 \pm 0,56$ až $16,77 \pm 1,24$ mg GAE/100 g), pričom vzorka 5 opäť vykazovala najvyšší obsah polyfenolov. Tento trend

Graf 3: Celkový obsah flavonoidov v repíku lekárskom



nižších hodnôt v záparoch bol konzistentný naprieč všetkými vzorkami (Graf 1). Pridanie kyseliny citrónovej viedlo k zvýšeniu obsahu polyfenolov a trieslovín v oboch prípadoch vo všetkých analyzovaných vzorkách. Najvyššia hodnota bola dosiahnutá pri odvaroch a to $22,74 \pm 1,69$ mg GAE/100 g a pri záparoch $18,49 \pm 1,38$ mg GAE/100 g. V oboch prípadoch bola najvyššia koncentrácia zaznamenaná vo vzorke 5 (Graf 2).

Celkový obsah flavonoidov

Analýza obsahu flavonoidov v odvaroch a záparoch repíka lekárskeho preukázali značnú variabilitu. Pri odvaroch bol obsah flavonoidov zaznamenaný v rozmedzí od $1,08 \pm 0,4$ do $1,89 \pm 0,2$ mg QE/100 g (najvyššia hodnota vo vzorke 8, Juvamed). Podobný trend bol pozorovaný aj pri záparoch, kde koncentrácie flavonoidov dosahovali hodnoty od $0,81 \pm 0,1$ do $1,62 \pm 0,2$ mg QE/100 g (najvyššia hodnota vo vzorke 8). Aj v tomto prípade bola vzorka 8 charakteristická najvyššou koncentráciou flavonoidov, čo potvrdzuje koreláciu výsledkov medzi oboma metódami extrakcie (Graf 3).

Pridanie kyseliny citrónovej viedlo k zvýšeniu obsahu flavonoidov. V odvaroch sa ich koncentrácia nachádza medzi $1,44 \pm 0,12$ a $2,21 \pm 0,21$ mg QE/100 g, pričom najvyššia hodnota bola opäť zaznamenaná vo vzorke 8 (Juvamed).

Pri záparoch sa obsah flavonoidov zvýšil na hodnoty od $1,01 \pm 0,08$ do $1,85 \pm 0,17$ mg QE/100 g. Tieto výsledky poukazujú na pozitívny vplyv kyseliny citrónovej na extrakciu flavonoidov pri oboch metódach prípravy (Graf 4).

Antioxidačná aktivita

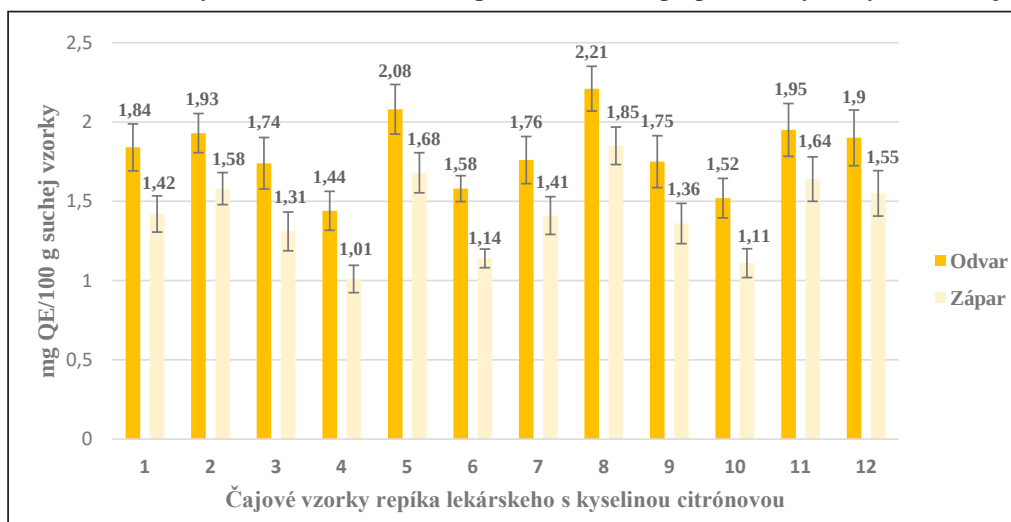
Analýza odvarov ukázala, že antioxidačná aktivita sa pohybovala v rozmedzí $8,54 \pm 0,48$ až $14,93 \pm 1,07$ mg TEAC/100 g, pričom najvyššia hodnota bola nameraná vo vzorke 5 (Agrokarpaty). Zápar dosahovali nižšie hodnoty ($6,25 \pm 0,47$ až $12,59 \pm 0,99$ mg TEAC/100 g), no aj v tomto prípade mala vzorka 5 najvyššiu antioxidačnú aktivitu (Graf 5).

Po pridaní kyseliny citrónovej do odvarov sa antioxidačná aktivita výrazne zvýšila, pričom hodnoty dosahovali $13,8 \pm 1,19$ až $20,10 \pm 1,18$ mg TEAC/100 g. Podobný trend bol pozorovaný aj pri záparoch, kde sa hodnoty pohybovali od $10,35 \pm 0,89$ do $16,75 \pm 0,99$ mg TEAC/100 g. V oboch prípadoch dosahovala vzorka 5 najvyššie hodnoty (Graf 6). Výsledky dokazujú, že spôsob prípravy extraktov ovplyvňuje ich antioxidačnú aktivitu, pričom odvary sú v tomto smere účinnejšie ako zápary.

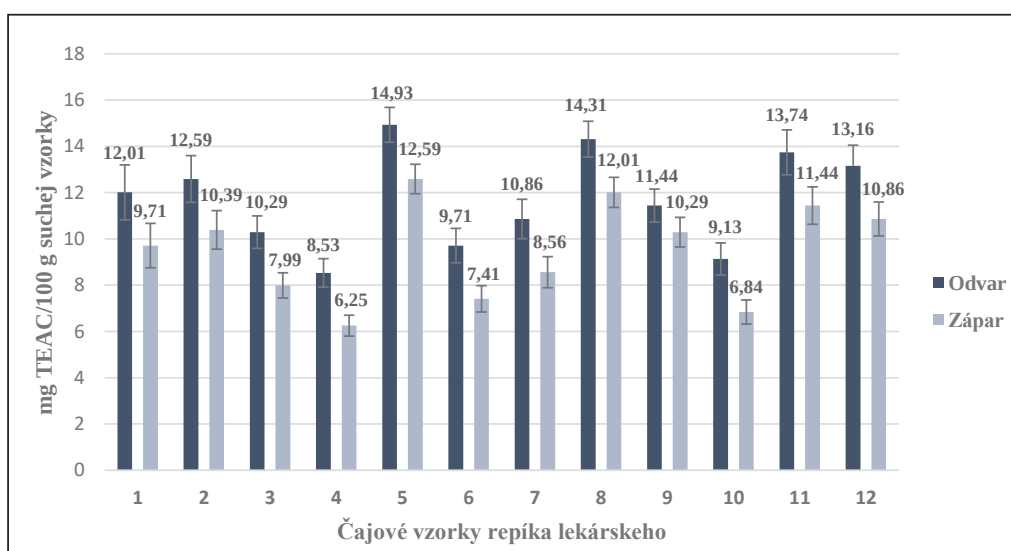
DISKUSIA

Čaj z repíka lekárskeho je tradične využívaný

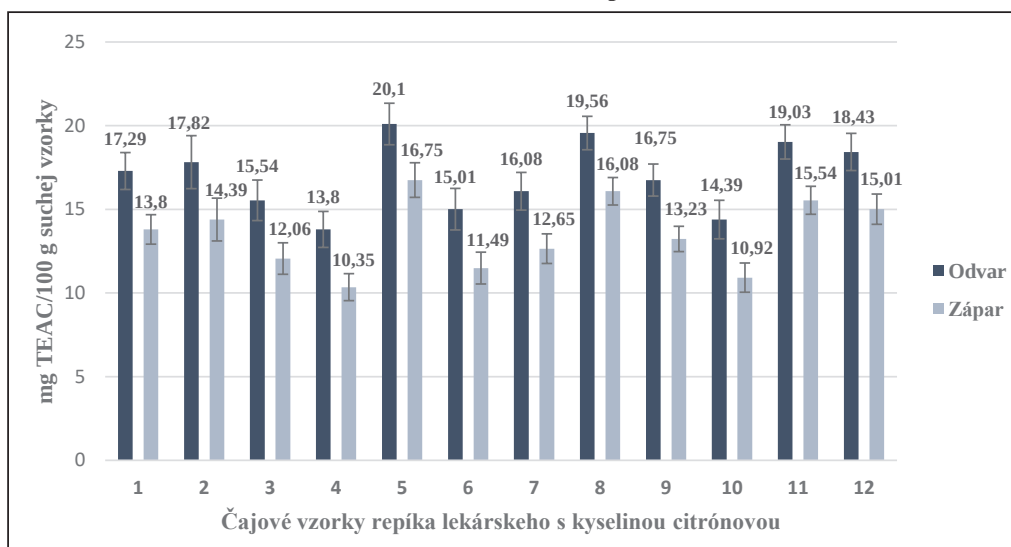
Graf 4: Celkový obsah flavonoidov v repíku lekárskeho po pridaní kyseliny citrónovej



Graf 5: Antioxidačná aktivita repíka lekárskeho



Graf 6: Antioxidačná aktivita repíka lekárskeho



v medicíne na liečbu ochorení dýchacích ciest, gastrointestinálneho traktu, močových ciest a chronických rán. Táto rastlina je bohatá na polyfenoly a flavonoidy, ktoré prispievajú k jej výrazným antioxidantným vlastnostiam. Okrem toho repík lekárskeho disponuje protizápalovými a antimikrobiálnymi účinkami, čo z neho robí cenný zdroj účinných látok. Používanie čajov a extraktov z tejto rastliny prináša úľavu pri akútnych aj chronických zdravotných problémoch. Vďaka obsahu bioaktívnych zlúčenín môže prispievať k celkovému zlepšeniu zdravia a podpore imunitného systému. Nedávne vedecké štúdie detailne analyzovali chemické zloženie repíka lekárskeho, so zameraním na polyfenoly, flavonoidy a antioxidantnú aktivitu (Tsirigotis-Maniecka a kol., 2023). Štúdia Santos a kol. (2017) preukázala, že extrakty AE majú významnú antioxidantnú aktivitu vďaka špecifickým flavonoidom a kondenzovaným trieslovinám, ktoré účinne neutralizujú reaktívne formy kyslíka, čo naznačuje ich potenciál v boji proti oxidačnému stresu.

Tupec a kol. (2017) zistili, že obsah polyfenolov v repíku lekárskeho je priamo úmerný jeho antioxidantnej aktivite. Výskum publikovaný v časopise *Biomedical Chromatography* (2006) zároveň poukázal, že extrakty získané pomocou polárnych extrakčných činidiel mali najvyšší obsah polyfenolov a antioxidantnú aktivitu. Vyhodnotenie našich výsledkov ukázalo, že vodné extrakty čajov z AE dostupného na slovenskom trhu vykazovali výraznú antioxidantnú aktivitu, ktorá bola úmerná obsahu celkových polyfenolov.

Navyše pridanie kyseliny citrónovej do extraktov z repíka lekárskeho v našom výskume výrazne zvýšilo obsah polyfenolov, flavonoidov a celkovú antioxidantnú aktivitu. Kyselina citrónová, známa svojimi antioxidantnými vlastnosťami, hrala kľúčovú úlohu pri tejto zvýšenej aktivite. Tento efekt možno pripísať schopnosti kyseliny citrónovej zlepšiť rozpustnosť polyfenolov a trieslovín, čo prispieva k ich vyššej extrakcii. Výskum Wang a kol. tiež potvrdil, že kombinácia kyseliny citrónovej s prírodnými antioxidantami prítomnými v repíku lekárskeho vytvára synergický efekt, ktorý posilňuje antioxidantnú aktivitu. Tento synergický účinok môže viesť k efektívnejšiemu boju proti voľným radikálom a lepšiemu ochrannému účinku na bunkové štruktúry. Okrem toho, kyselina citrónová pomáha stabilizovať antioxidantné zlúčeniny, čo zabraňuje ich degradácii a pomáha udržiavať ich účinnosť dlhšiu dobu. Tento faktor môže byť kľúčový pre zabezpečenie trvanlivosti a účinnosti prírodných liekov a doplnkov stravy založených na repíku lekárskeho. Výsledky nášho výskumu preto podporujú využitie kyseliny citrónovej ako prostriedku na zvýšenie biologicky aktívnych zložiek v repíku lekárskeho, čím sa posilňuje jeho potenciál ako prírodného lieku a doplnku stravy na podporu zdravia.

ZÁVER

Odvary, pripravené pri vyšších teplotách a dlhšom varení, preukázali vyššiu extrakciu polyfenolov a trieslovín, čo sa odrazilo na vyššej antioxidantnej aktivite. Najvyššia koncentrácia týchto látok bola nameraná vo vzorke čajoviny Agrokarpaty. Na druhej strane, najvyšší obsah flavonoidov vykazovali vzorky od spoločnosti Juvamed. V našej práci sme tiež potvrdili, že pridanie kyseliny citrónovej do odvarov a záparov z repíka lekárskeho mierne zvýšilo obsah účinných látok a antioxidantnú aktivitu. Výsledky poukazujú na dôležitosť optimalizácie extrakčných podmienok, ako je prítomnosť kyseliny citrónovej, na dosiahnutie maximálnej výťažnosti bioaktívnych látok. S rastúcim dopytom po prírodných liečivách a alternatívnych terapiách predstavuje repík lekárskeho sľubnú perspektívu pre farmaceutický výskum a vývoj nových liečivých prípravkov.

ZÁVER

Konflikt záujmov

Autori pre túto štúdiu neudávajú konflikt záujmov.

Použitie nástrojov umelej inteligencie

Autori nepoužili nástroje generatívnej umelej inteligencie.

Etické aspekty

Štúdia bola vykonaná v súlade so všetkými etickými predpismi potrebnými pre jej vypracovanie.

Financovanie

Práca vznikla s podporou grantu KEGA č. 010UVLF-4/2025.

Príspevky autorov

Veronika Vahovičová bola zodpovedná za vykonanie výskumu, zdroje a spracovanie údajov. Dominika Faixová mala na starosti metodiku práce, odborný dohľad nad výskumom a celkovým spracovaním práce. Zita Faixová bola zodpovedná za konceptualizáciu a formálnu analýzu práce.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

European medicines agency (EMA). Assessment report on *Agrimonia eupatoria* L., herba.. 2015. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-agrimonia-eupatoria-l-herba_en.pdf>. [cit. 2025-09-19].

Jahodář, L.: *Léčivé rostliny v současné medicíně*. Praha: Havlíček Brain Team, 2010. ISBN 978-80-87109-22-9.

Kumar, V. et al.: Functional food additives: A review of their therapeutic potential and risk factors in human consumption. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2022, vol. 62, 2329 – 2348.

Lamaison, J. L., Carnat, A.: The Amount of Main Flavonoids in Flowers and Leaves of *Crataegus Monogyna* Jacq. and *Crataegus Laevigata* (Poiret)

DC. (Rosacea). *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. ISSN 1879-0194, 1990, vol. 65, 315 – 320.

Santos, T. N., Costa, G., Ferreira, J. P., Liberal J., Francisco, V., Paranhos, A., Cruz, M. T., Castelo-Branco, M., Figueiredo, I. V., Batista, M. T.: Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Analgesic Activities of *Agrimonia eupatoria* L. Infusion. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017. Doi: 10.1155/2017/8309894.

Singleton, V. L., Rossi, J. A.: Colorimetry of Total Phenolics with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents. *American Journal of Enology and Viticulture*. ISSN 0002-9254, 1965, vol. 3, no. 16, 144 – 158.

Tsirigotis-Maniecka, M., Zaczyńska, E., Czarny, A., Jadczyk, P., Umińska-Wasiluk, B., Gancarz, R., & Pawlaczyk-Graja, I.: Antioxidant and Protective Effects of the Polyphenolic Glycoconjugate from *Agrimonia eupatoria* L. Herb in the Prevention of Inflammation in Human Cells. *Journal of functional biomaterials*, 2023, 14 (4), 182. Doi: 10.3390/jfb14040182.

Tupec, M., Hýsková, V., Belonožníková, K., Hraníček, J., Červený, V., Ryšlavá, H.: Characterization of some potential medicinal plants from Central Europe by their antioxidant capacity and the presence of metal elements. *Food Bioscience*. 2017, vol. 20, 43 – 50. Doi: 10.1016/j.fbio.2017.08.001.

Wang, S., Chen, C., Yin, J.: The effect of citrus peel extracts on the antioxidant activity of green and black tea. *Food Chemistry*, 2014. ISSN 0308-8146.



PÔVODNÁ ŠTÚDIA

ANALÝZA PRESKRIPCIE HYPOLIPIDEMÍK V KLINICKEJ PRAXI

PRESCRIPTION OF CHOLESTEROL LOWERING AGENTS IN CLINICAL PRACTICE

Váczí, Peter*, Kovaľová, Michaela

Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika

OPEN ACCESS

*Korešpondenčný autor: peter.vaczi@uvlf.sk

Citovanie: Váczí, P., Kovaľová, M.: Analýza preskripcie hypolipidemík v klinickej praxi. Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 13 – 25.

Prijaté: 23.6.2025

Akceptované: 15.7.2025

Publikované: 29.12.2025

Copyright: 2025 Váczí, P., Kovaľová, M. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

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.

ABSTRAKT

Ateroskleróza, ktorá je základom mnohých chorien, je progresívny proces, pri ktorom sa na stenách krvných ciev hromadí tuk, cholesterol a iné látky, čím sa zužuje priechodnosť ciev a zvyšuje sa riziko vzniku infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, či zlyhania srdca. Medzi kľúčové rizikové faktory rozvoja aterosklerózy patrí dyslipidémia, teda abnormálne hladiny lipidov, najmä cholesterolu v krvi. Na zmiernenie rizika týchto ochorení je nevyhnutné účinne regulovať hladiny lipidov.

Hypolipidemiká, lieky znižujúce hladiny lipidov v krvi, zohrávajú nezastupiteľnú úlohu v manažmente kardiovaskulárnych ochorení. Statíny,

fibráty a ďalšie liečivá rôznych mechanizmov účinku predstavujú základnú farmakoterapiu pri liečbe dyslipoproteinémií a aterosklerózy. V posledných rokoch sa vďaka pokrokom v medicíne a farmakológii objavili nové terapeutické prístupy, ktoré ponúkajú pacientom ešte efektívnejšiu liečbu.

Cieľom tejto štúdie bolo analyzovať aktuálny trend predpisovania týchto liekov v klinickej praxi. Údaje boli získané z preskripčných záznamov pacientov z nemocničnej lekárne Stredoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a to za obdobie 2 rokov (2020 a 2021). Okrem demografických údajov (vek a pohlavie pacienta) sme sa zamerali na druh predpísaného liečiva vrátane sily a počtu balení. Analyzované boli jednotlivé farmakoterapeutické skupiny hypolipodemík – inhibítory HMG-CoA-reduktázy, fibráty, iné látky upravujúce lipidy, kombinácie liečiv upravujúcich hladinu lipidov, ale aj látky upravujúce lipidy v kombinácii s inými liečivami.

Pri analýze preskripcie jednotlivých liekov sme zistili, že celkový výdaj hypolipodemík v roku 2021 v nami sledovanej vzorke receptov stúpol oproti roku 2020 až o 20 %. Významným liečivom pri terapii dyslipoproteinémií stále zostáva atorvastatín (1077, resp. 1465 predpísaných balení), avšak do popredia sa dostávajú aj monoklonálne protilátky

ako alirokumab (523, resp. 454 balení) a evolokumab (286, resp. 252 balení).

Tieto analýzy poskytujú cenný prehľad o liečbe pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami v aktuálnom období, čo môže prispieť k lepšiemu pochopeniu tendencií v predpisovaní liekov a ich vplyvu na zdravie pacientov.

Kľúčové slová: dyslipidémia; cholesterol; kardiovaskulárne ochorenia; liečba

ABSTRACT

Atherosclerosis, which is the basis of many diseases, is a progressive process in which lipids, cholesterol and other substances accumulate on the walls of blood vessels, thereby narrowing the patency of the vessels and increasing the risk of myocardial infarction, stroke or heart failure. Key risk factors for the development of atherosclerosis include dyslipidemia, i.e. abnormal levels of lipids, especially cholesterol in the blood. To reduce the risk of these diseases, it is necessary to effectively regulate lipid levels.

Fat lowering drugs that modify blood lipid levels, play an irreplaceable role in the management of cardiovascular diseases. Statins, fibrates and other drugs with different mechanisms of action represent the basic pharmacotherapy in the treatment of dyslipoproteinemias and atherosclerosis. In recent years, thanks to advances in medicine and pharmacology, new therapeutic approaches have emerged that offer patient's even more effective treatment.

The aim of this study was to analyze the current trend in prescribing these drugs in clinical practice. The data were obtained from a medical records of patients of the hospital pharmacy in Central Slovak Institute of Heart and Vascular Diseases, over a period of 2 years (2020 and 2021). In addition to demographic data (age and gender of the patient), we focused on the type of prescribed drug, including strength and number of pac-

kages. Individual pharmacotherapeutic groups of hypolipidemic drugs were analyzed – HMG-CoA reductase inhibitors, fibrates, other lipid-modifying agents, combinations of lipid-modifying drugs, but also lipid-modifying agents in combination with other drugs.

When analyzing the prescription of individual drugs, we found that the total expenditure of cholesterol lowering drugs in 2021 in the pharmacy we monitored increased by up to 20% compared to 2020. Atorvastatin still remains an important drug in the treatment of dyslipoproteinemias (1077 and 1465 prescribed packages respectively), but monoclonal antibodies such as alirocumab (523 and 454 packages respectively) and evolocumab (286 and 252 packages respectively) are also coming to the fore.

These analyses provide a valuable overview of the treatment of patients with cardiovascular diseases in the current period, which may contribute to a better understanding of trends in prescribing drugs and their impact on patient health.

Keywords: cardiovascular diseases; dyslipidemia; cholesterol; treatment

ÚVOD

Zo skupiny lipidov majú v ľudskom organizme významnú úlohu predovšetkým triacylglyceroly (TAG), eikosanoidy a fosfolipidy, ktoré patria do podskupín alebo derivátov mastných kyselín, derivátov kyseliny arachidónovej a iných. Podstatnou skupinou sú steroidy s hlavným predstaviteľom cholesterolom (Duška a Trnka, 2006). Cholesterol ako jedna zo základných zložiek každej bunky a nevyhnutá súčasť živého organizmu plní mnoho funkcií – tvorbu bunkových membrán, súčasť steroidných hormónov produkovaných v kôre nadobličiek, či premenu na žlčové kyseliny dôležité pre absorpciu tuku z gastrointestinálneho traktu. Dôležitá je aj súvislosť cholesterolu s tvorbou kalciferolu, pretože jeho prítomnosť pri tvorbe vitamínu D je nevyhnutná už v prvých krokoch (Daniels

Tab. 1: Hraničné hodnoty lipidov v krvi (upravené podľa West 2024)

Parameter	Fyziologická hodnota
Celkový cholesterol	do 200 mg/dl (5,17 mmol/l)
HDL	do 60 mg/dl (1,6 mmol/l)
LDL	do 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
TAG	do 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

a kol., 2009).

Zdrojom cholesterolu nie je len potrava (exogénny cholesterol), ale v určitej miere sa tvorí aj v organizme (endogénny cholesterol), predovšetkým v pečeni, v menšej miere v črevách, nadobličkách, reprodukčných orgánoch, nervovom tkanive a koži. Transportéry cholesterolu – lipoproteíny sú vysoko molekulárne častice, zložené z molekúl lipidov (cholesterol, TAG, fosfolipidy) a bielkovín (apoproteíny, apolipoproteíny), čo zabezpečuje ich hydrofilnosť (Oravec, 1999). Patria sem chylomikróny, lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou (VLDL – very low density lipoprotein), lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL – low density lipoprotein) a lipoproteíny s vysokou hustotou (HDL – high density lipoprotein). Najrozšírenejším a najviac aterogénnym typom lipoproteínov je LDL, nachádzajúci sa v krvnej plazme (Sathyajith, 2018).

Pri hodnotách cholesterolu sa berie do úvahy celkový cholesterol, LDL, HDL a „non-HDL“. Vysoké hodnoty celkového cholesterolu môžu značiť vyššiu náchylnosť na kardiovaskulárne ochorenia. Pred nástupom liečby sa predovšetkým prihliada na hladinu LDL a HDL (Rosenson, 2024). Fyziologické hodnoty lipidov v krvi sú uvedené v tabuľke č. 1.

V terapii dyslipoproteinémií je potrebné u každého pacienta určiť primárne rizikové faktory, medzi ktoré patrí fajčenie, vek, pohlavie, hypertenzia, diabetes, rodinná anamnéza kardiovaskulárnych ochorení, hladiny LDL cholesterolu a HDL cholesterolu, ako aj fenotypová klasifikácia dyslipoproteinémií. Liečba dyslipoproteinémie si vždy vyžaduje dlhodobý a zložitý prístup (Rašlová, 2005).

Schopnosť úspešne farmakoterapeuticky ovplyvniť dyslipidémie je jedným z najvýznamnejších úspechov medicíny za posledné dve desaťročia. V súčasnosti je

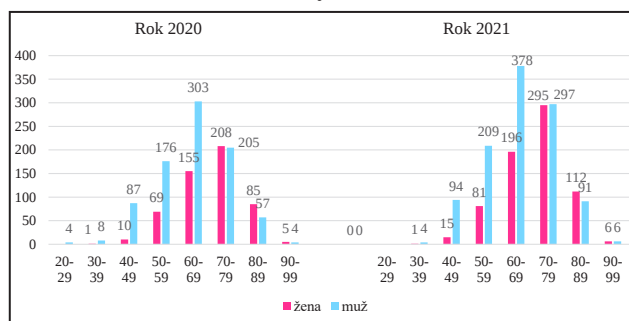
známych viacero liečiv zatriedených do skupín s rôznymi mechanizmami účinku a s cieľovým pôsobením buď na LDL alebo VLDL cholesterol. Ide o **inhibítory hydroxy-metyl-glutaryl-CoA reductázy** (HMG-CoA-reductázy) (simvastatín, lovastatín, fluvastatín, atorvastatín, rosuvastatín), **agonisty peroxizóm proliferátor-aktivovaného receptora α (PPAR α)**, tzv. **fibráty** (klofibrát, fenofibrát, simfibrát, ronifibrát), **sekvestranty žľových kyselín** (cholestyramín, kolestipol), **selektívne inhibítory absorpcie cholesterolu** (ezetimib), **inhibítory proproteín konvertázy subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9)** (evolokumab, alirokumab, inkisiran), **inhibítory mikrozomálneho triacylglycerového transfer proteínu** (lomitapid), **kyselina nikotínová a deriváty** (niceritol, nikofuránóza, acipimox), **iné látky upravujúce lipidy** (dextrotyroxín, meglutol, triacylglyceroly omega-3 kyselín, alipogén tiparvovek, evinakumab) (Švihovec, 2018). Keďže dyslipoproteinémie sa často vyskytujú u pacientov spolu s hypertenziou, ich súčasný manažment zahŕňa aj vzájomnú kombináciu hypolipidémik a kombináciu hypolipidémik s inými liečivami (s kyselinou acetylsalicylovou, blokátormi vápnikových kanálov – amlodipínom, inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu – perindoprilom, či antagonistami receptora angiotenzínu II – valsartan).

Cieľom tejto štúdie bolo zistiť frekvenciu preskripcie hypolipidémik za obdobie rokov 2020 – 2021. Keďže v rozmedzí týchto rokov svet zasiahla pandémia ochorenia COVID-19, jednou z úloh bolo a zhodnotiť vplyv tohto ochorenia na preskripciu hypolipidémik.

MATERIÁL A METÓDY

Údaje boli získané z 3157 preskripčných záznamov (PZ) pacientov z nemocničnej lekárne Stredoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a to za roky 2020 a 2021. Pri získavaní informácií boli striktné dodržané postupy stanovené zákonom 18/2018 Z.z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov, pričom všetky informácie o pacientoch boli anonymizované. Zamerali sme sa na pohlavie a vek pacienta, druh a silu predpísaného

Graf 1: Grafické znázornenie celkového počtu mužov a žien za roky 2020 a 2021



liečiva a počet predpísaných balení. Na spracovanie a analýzu údajov sme použili program Microsoft Excel, v ktorom sme vytvorili tabuľky a grafy.

VÝSLEDKY

Vek a pohlavie pacientov

Za rok 2020 sme pracovali s celkovým počtom 1372 PZ (533 žien a 839 mužov), za rok 2021 to bolo 1785 PZ (705 žien a 1080 mužov). V oboch prípadoch pomer predstavoval 61 % mužov a 39 % žien.

Pri sumarizovaní veku pacientov sme zvolili metódu rozdeľovania do vekových skupín (rozmedzia desiatich rokov). Najmladší pacient mal 27 rokov a najstarší 94. Grafické zobrazenie presne znázorňuje počet pacientov v danej vekovej skupine. Pre prehľadné porovnanie sme oddelili pacientov aj podľa pohlavia. Výsledky z grafu 1 ukazujú, že za obdobie rokov 2020 a 2021 boli hypolipidemiká najčastejšie

predpisované mužom vo vekovej kategórii 60 – 69 rokov. Ženám v tom istom období boli hypolipidemiká najčastejšie predpisované vo vekovej kategórii 70 – 79 rokov.

Analýza preskripcie hypolipidemík

1. celkový počet predpísaných hypolipidemík

V grafe 2 sú porovnané počty balení všetkých liekov zo skupiny hypolipidemík, ktoré boli predpísané za roky 2020 a 2021. V roku 2020 bolo v menovanej lekárni vydaných spolu 2762 balení liekov, v roku 2021 to už bolo 3317 balení, čo predstavuje nárast o 20 %.

2. Inhibítory HMG-CoA-reduktázy

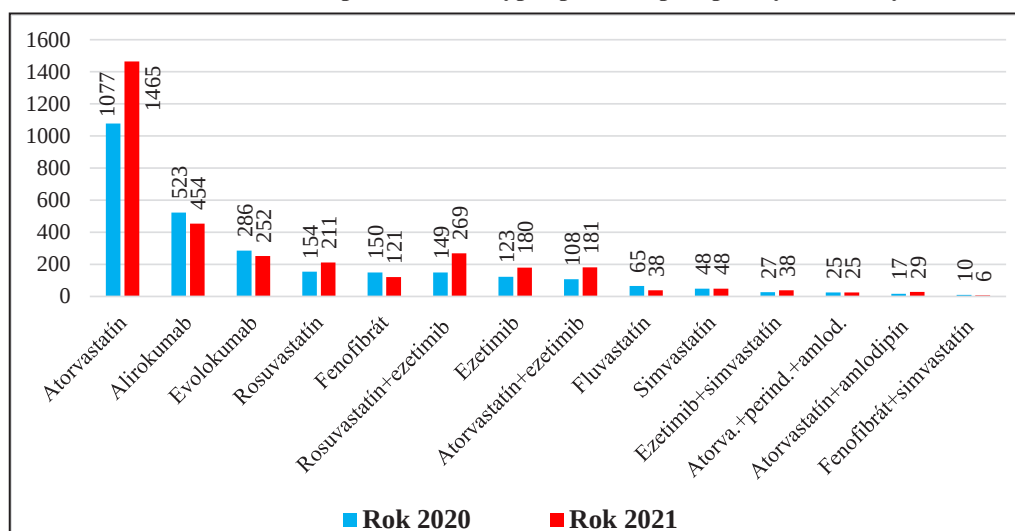
Atorvastatín

Najbežnejšie predpisovaným hypolipidemikom spomedzi všetkých liečiv bol atorvastatín. Vďaka jeho vysokej účinnosti, tolerancii a dobrej dostupnosti je liekom prvej voľby. V mužskej populácii sme zaznamenali najvyšší počet pacientov užívajúcich atorvastatín so silou 80 mg. Ženy sú najčastejšie liečené silou 20 mg. Menej užívané hypolipidemiká sú balenia s obsahom atorvastatínu 30 mg a 60 mg (viď graf 3).

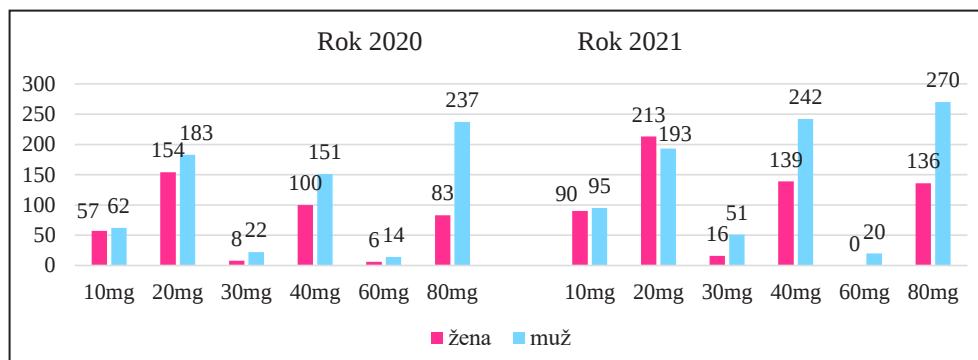
Rosuvastatín

Spomedzi inhibítorov HMG-CoA-reduktáz bol rosuvastatín za sledované obdobie (rok 2020, 2021)

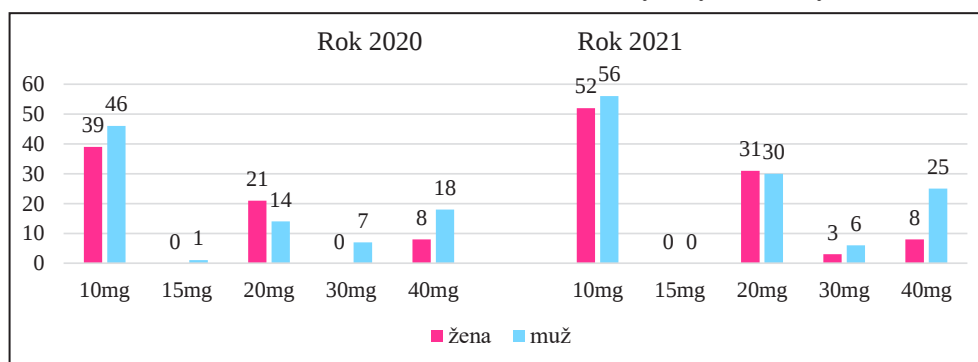
Graf 2: Porovnanie celkového počtu balení hypolipidemík predpísaných za roky 2020 a 2021



Graf 3: Počet balení lieku s obsahom atorvastatínu vydaných za roky 2020 a 2021



Graf 4: Počet balení liekov s obsahom rosuvastatínu vydaných za roky 2020 a 2021



najčastejšie predpisovaný u mužov aj u žien v sile 10 mg. Druhou voľbou je rosuvastatín so silou 20 mg, zatiaľ čo 15 mg balenia sa preukázali ako najmenej predpisované liečivá z tejto skupiny (viď graf 4).

pokles jeho predpisovania. Naopak u mužov vzrástlo jeho používanie v porovnaní s rokom 2020 (viď graf 5).

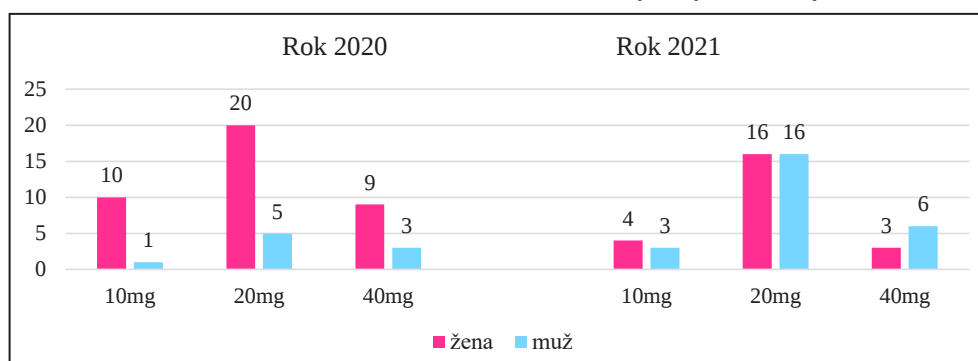
Simvastatín

Simvastatín je využívaným statínom hlavne v sile 20 mg. Za rok 2020 aj 2021 bol predpisovaný hlavne ženám, aj keď počas roka 2021 sme zaznamenali

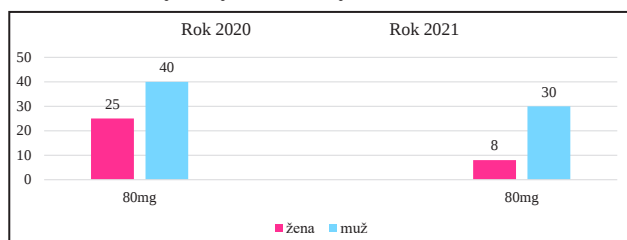
Fluvastatín

Fluvastatín bol toho času dostupný iba v 1 sile, a to 80 mg. Oproti roku 2020, bol v roku 2021 v ženskej aj mužskej populácii pozorovaný pokles jeho preskripcie. Aj keď výsledky dokázali celkový nárast

Graf 5: Počet balení liekov s obsahom simvastatínu vydaných za roky 2020 a 2021



Graf 6: Počet balení lieku s obsahom fluvastatínu vydaných za roky 2020 a 2021



preskripcie hypolipidémik za rok 2021 u oboch pohlaví, fluvastatín tento fakt nepotvrdil keďže sa z jeho používania upustilo (viď graf 6).

3. Fibráty

Fenofibrát

Graficky znázornené hodnoty (viď graf 7) určujú v konečnom výsledku vyššiu frekvenciu predpisovania

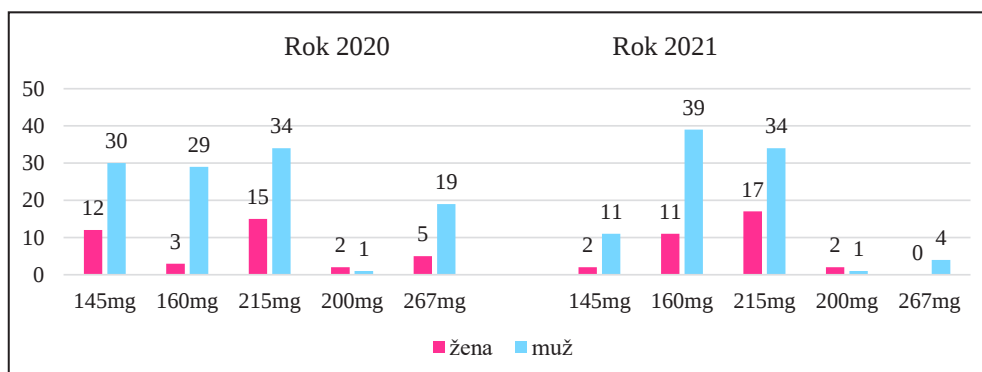
fenofibrátu v roku 2020, najmä lieku so silou 267 mg. Malé odchýlky sú viditeľné pri silách 160 mg a 215 mg, a to u oboch pohlaví.

4. Iné látky upravujúce lipidy

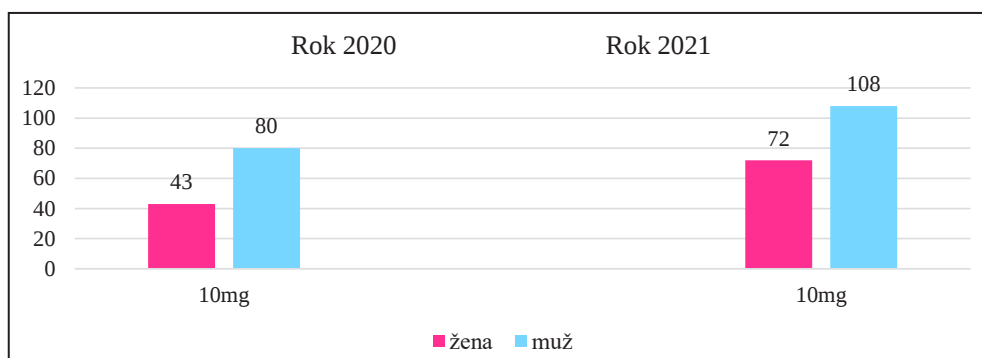
Ezetimib

Okrem toho, že ezetimib je hypolipidémikom používaným aj v kombinácii s inými liečivami na znižovanie cholesterolu, kvôli inému mechanizmu účinku, očividne viacero lekárov siahlo aj po samostatnom ezetimibe. Jeho terapeutická dávka 10 mg bola postačujúca pre 123 pacientov v roku 2020 a 180 pacientov v roku 2021. Z výsledkov vyplýva, že ezetimib bol častejšie predpisovaný u mužov než u žien (viď graf 8).

Graf 7: Počet balení liekov s obsahom fenofibrátu vydaných za roky 2020 a 2021



Graf 8: Počet balení liekov s obsahom ezetimibu vydaných za roky 2020 a 2021

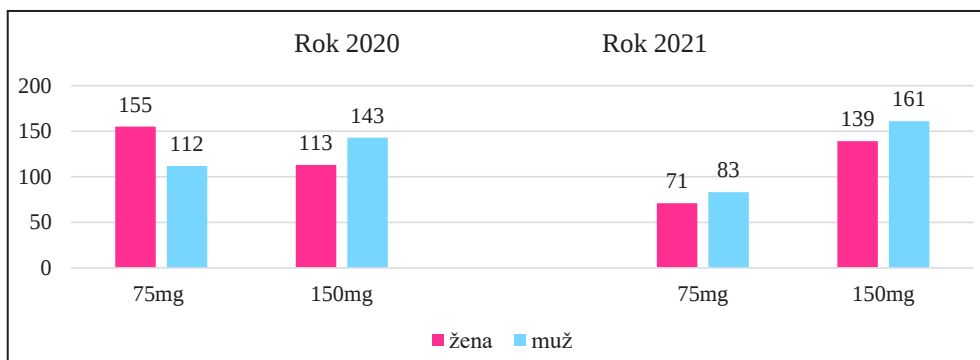


Alirokumab

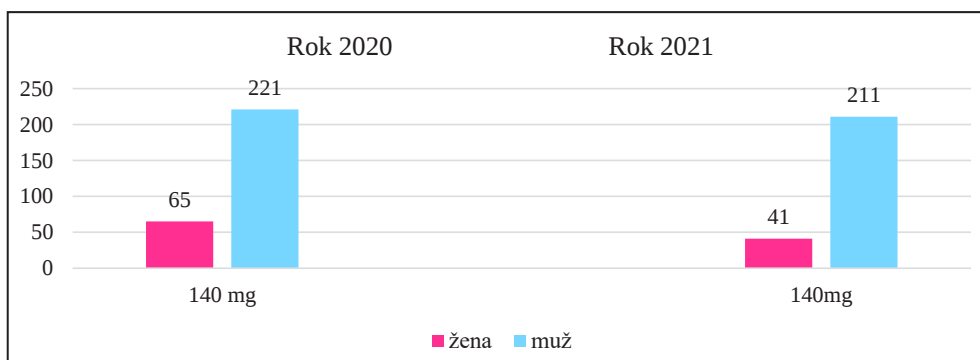
Z monoklonálnych protilátok na zníženie hladín cholesterolu je vhodný alirokumab, ktorého predpisovanie dosiahlo pomerne vysoké čísla. Z grafu je

možné vyčítať, že preskripcia alirokumabu bola v roku 2020 viac využívaná. Prekvapivé výsledky ukázali rôznosť pri predpisovaní alirokumabu so silou 75 mg u žien v roku 2021, kedy nastal rapidný pokles a

Graf 9: Počet balení liekov s obsahom alirokumabu vydaných za roky 2020 a 2021



Graf 10: Počet balení lieku s obsahom evolokumabu vydaných za roky 2020 a 2021



to viac než o polovicu. V opačnom prípade muži boli najviac nastavení na užívanie pri sile 150 mg taktiež v danom roku (viď graf 9).

Evolokumab

Zaujímavým zistením boli počty preskripcie evolokumabu, taktiež monoklonálnej protilátky. Evolokumab výrazne prispel ku konečnému výsledku všeobecného zhodnotenia predpisovania. Zatiaľ čo ženy mali predpísaný evolokumab pri hranici 50 kusov,

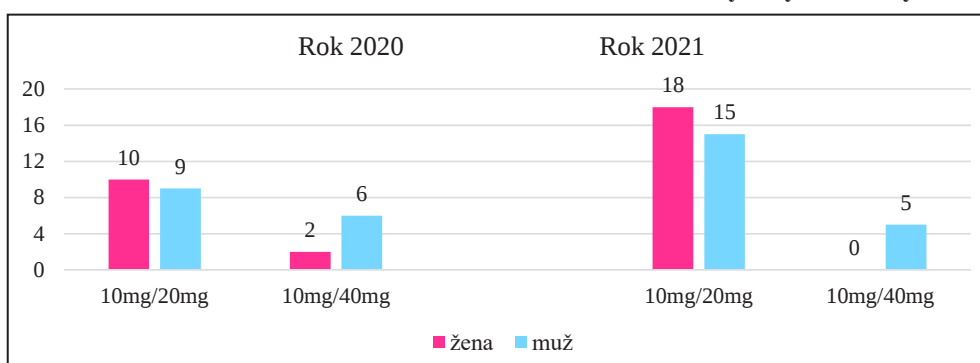
u mužov bol na terapiu potrebný štvornásobok a tým prekonal hranicu 200 kusov ročne (viď graf 10).

Analýza kombinovanej hypolipemickej terapie

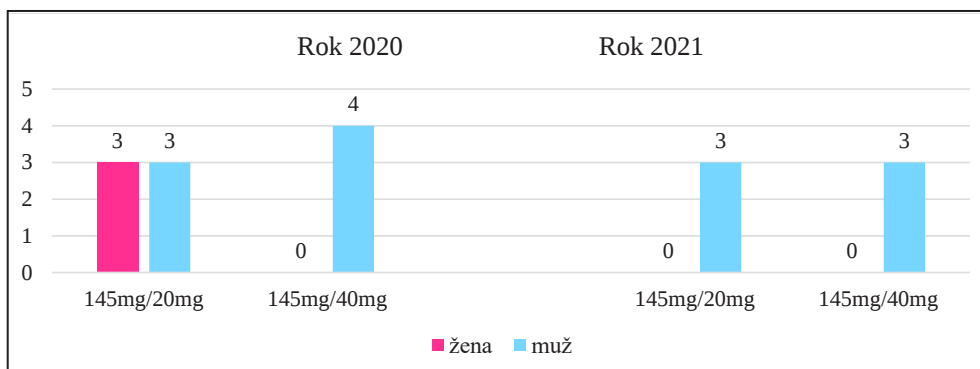
1. Ezetimib a simvastatín

Na zvýšenie účinku pri úprave celkového lipidového profilu sa podieľa kombinácia simvastatínu (20 mg alebo 40 mg) spolu s 10 mg ezetimibu. Nárast používania sme zaznamenali hlavne v roku 2021, a to ako u žien, tak aj u mužov (viď graf 11).

Graf 11: Počet balení liekov s obsahom ezetimibu so simvastatínom vydaných za roky 2020 a 2021



Graf 12: Počet balení liekov s obsahom fenofibrátu so simvastatínom vydaných za roky 2020 a 2021



2. Fenofibrát a simvastatín

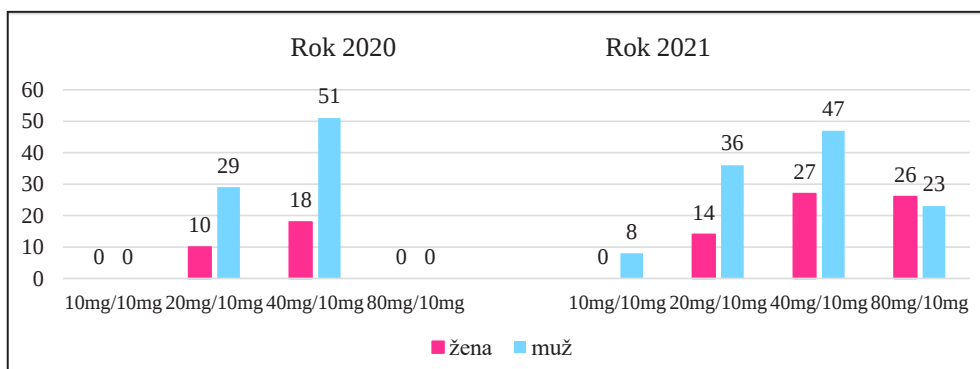
Kombinovaná terapia fenofibrátom so simvastatínom bola predpísaná iba pre 16 pacientov. Znova išlo prevažne o mužov, keďže ženy sa v našom pozorovanom období vyskytli len v roku 2020 pri najnižšej z možných síl 145 mg/ 20 mg. Počty pri mužoch sa nemenili (viď graf 12).

3. Atorvastatín a ezetimib

Dokázalo sa, že atorvastatín, ako samotný, patrí medzi liečivá prvej voľby. Siahla sa aj po jeho kombinácii s ezetimibom pre synergický účinok pri dosahovaní cieľových hodnôt LDL cholesterolu a to najmä pri pacientoch, ktorí nedosiahli požadované zníženie cholesterolu iba statínmi alebo ezetimibom. Pribudli pacienti s mierne až stredným rizikom zvýšenia cho-

lesterolu, ale pribudli aj pacienti s vysokým rizikom, pacienti po infarkte myokardu alebo s výraznými srdcovo-cievnyimi ochoreniami, keďže vysoké dávky sú využívané práve v týchto prípadoch. V roku 2020 sme sa stretli len so silou 20 mg atorvastatínu/ 10 mg ezetimibu a 40 mg atorvastatínu /10 mg ezetimibu. Ženám bolo oproti mužom predpísaných neporovnateľne menej balení, keďže počty mužov boli o približne 200 % vyššie (viď graf 13). V ďalšom roku pribudli pacienti užívajúci najslabšiu silu (10 mg/10 mg) ale aj pacienti s ťažšou formou dyslipidémie, ktorí vyžadovali kombináciou 80 mg atorvastatínu a 10 mg ezetimibu. Z hodnotenia výsledkov predpisovania sme sa znova presvedčili, že v porovnaní s rokom 2020 sa zvyšovalo používanie vyšších dávok atorvastatínu v kombinácii s ezetimibom.

Graf 13: Počet balení liekov s obsahom atorvastatínu s ezetimibom vydaných za roky 2020 a 2021

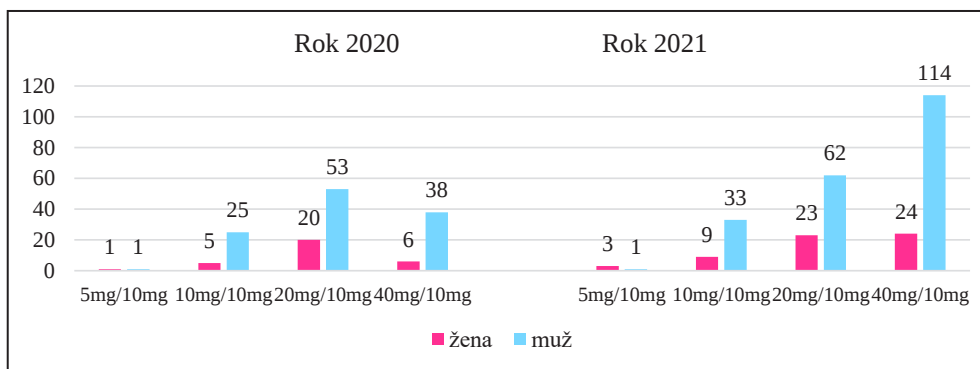


4. Rosuvastatín a ezetimib

Kombinácia rosuvastatínu s ezetimibom je silné spojenie dvoch liečiv na terapiu dyslipidémie a zlepšenie kardiovaskulárneho zdravia najmä u pacientov s

vysokým rizikom. Tento prístup sa osvedčil ako účinný a bezpečný, pokiaľ je starostlivo monitorovaný. Ak interpretujeme výsledky z tejto sledovanej skupiny, v roku 2020 je najviac liečených pacientiek dáv-

Graf 14: Počet balení liekov s obsahom rosuvastatínu s ezetimibom vydaných za roky 2020 a 2021



kou 20 mg rosuvastatínu / 10 mg ezetimibu. Mužská populácia sa taktiež najviac liečila dávkou 20 mg/10 mg. Nasledovali sily 40 mg/ 10 mg a 10 mg/ 10 mg. Prevrat nastal v dosahovaní počtov u mužov v roku 2021 kedy došlo k výraznému zvýšeniu používania vyšších dávok hlavne pri sile 40 mg/10 mg a to až o trojnásobok. Pri ženách išlo len o mierne zvýšenie pri všetkých terapeutických silách (viď graf 14).

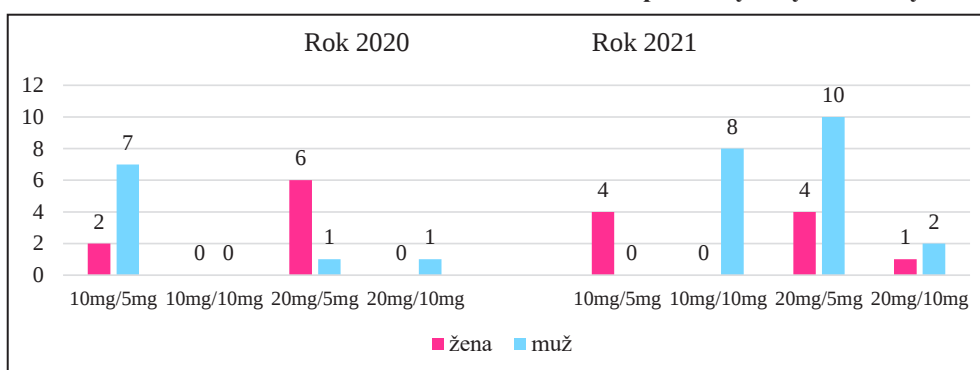
Látky upravujúce lipidy v kombinácii s inými liečivami

1. Atorvastatín a amlodipín

Súbežné podávanie statínu s antihypertenzívnym liečivom vo fixnej kombinácii je efektívne hlavne u

pacientov trpiacich súčasne dyslipidémiou aj vysokým krvným tlakom. Tieto dve ochorenia spolu často súvisia a sú hlavné rizikové faktory pre rozvoj srdcovo-cievnych ochorení. Týmto sme sa dostali do terapeuticky náročnejšej skupiny pacientov, keďže hlavným problémom nie je len vysoký lipidový profil ale aj hypertenzia. V roku 2020 ženy najčastejšie užívali kombináciu 20 mg atorvastatínu/5 mg amlodipínu. Menej predpisovaná bola kombinácia 10 mg/5 mg. V roku 2021 je pozorovaný nárast v užívaní kombinácie 10 mg/5 mg a 20 mg/5 mg. V roku 2020 najväčší počet mužov užíval kombináciu 10 mg/5 mg naopak kombinácia 10 mg/10 mg nebola predpísaná (viď graf 15).

Graf 15: Počet balení liekov s obsahom atorvastatínu s amlodipínom vydaných za roky 2020 a 2021

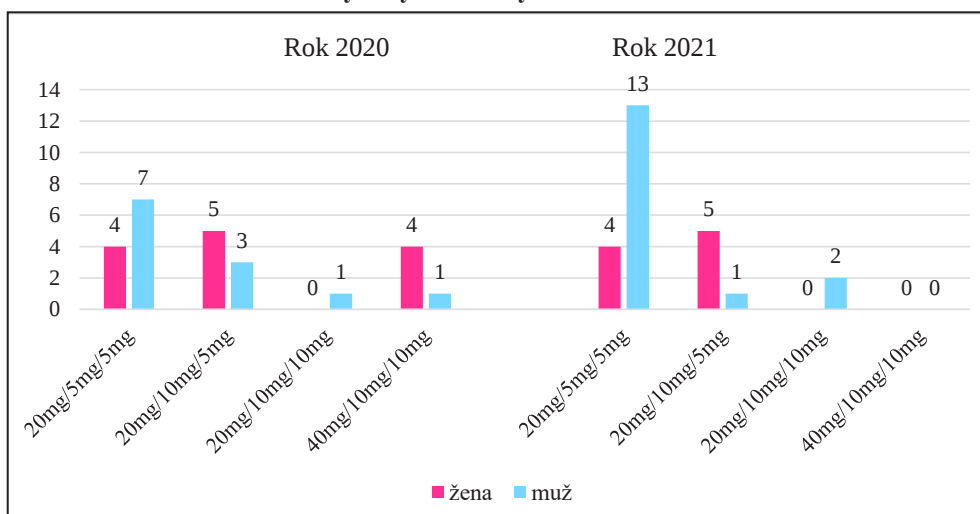


2. Atorvastatín, perindopril a amlodipín

Najčastejšie používané kombinácie u žien boli 20 mg/10 mg/5 mg (atorvastatín/ perindopril/amlodipín) a 40 mg/10 mg/10 mg. V roku 2021 sa trend predpisovania nezmenil v počte pacientok užívajúcich kom-

bináciu 20 mg/ 5 mg/5 mg a 20 mg/10 mg/5 mg. U mužov sa najčastejšie používala kombinácia 20 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg a 20 mg/10 mg/10 mg (viď graf 16).

Graf 16: Počet balení liekov s obsahom atorvastatínu s perindoprilom a amlodipínom vydaných za roky 2020 a 2021



DISKUSIA

Téma dyslipidémie a jej vplyvu na vznik aterosklerózy je v súčasnosti jednou z kľúčových oblastí výskumu v kardiológii a farmakológii, pričom sa stále pracuje na optimálnych prístupoch k liečbe týchto ochorení. V tejto štúdii sme sa zamerali na analýzu rôznych skupín hypolipidemík a ich mechanizmov účinku, pričom sme sa tiež sústredili na súčasné trendy v predpisovaní týchto liekov v klinickej praxi, ktoré sme analyzovali na základe dát z rokov 2020 a 2021.

Naše zistenia o vekových a pohlavných rozdieloch v predpisovaní hypolipidemík, kde muži vo veku 60 – 69 rokov a ženy vo veku 70 – 79 rokov sú náchylnejší na užívanie týchto liekov je potvrdené viacerými klinickými štúdiami (Majeed a kol., 2000). Hoci mnoho výskumov podporuje tvrdenie, že vek a pohlavie ovplyvňujú predpisovanie hypolipidemík, tieto faktory nemusia vždy zohrávať rozhodujúcu úlohu. Rozhodovanie o liečbe je skôr ovplyvnené inými faktormi, ako sú komorbidity, celkový klinický stav pacienta alebo prístup k zdravotnej starostlivosti (Irawati a kol., 2020).

Výsledky analýzy ukázali, že najčastejšie podávané lieky na liečbu dyslipidémie – statíny a fibráty, dosahujú vysokú úspešnosť pri znižovaní hladiny celkového cholesterolu a LDL, čo výrazne znižuje riziko

kardiovaskulárnych príhod. Statíny sú zlatým štandardom liečby aterosklerózy a hyperlipidémie, pretože pôsobia blokádou HMG-CoA reduktázy. Naše tvrdenie, že statíny skutočne upravujú lipidový profil a úspešne znižujú LDL dokazuje aj jedna najzásadnejšia klinická štúdia, v ktorej autor potvrdil účinnosť statínov (Pedersen a kol., 1994).

Naopak fibráty, ktoré zvyšujú hladinu HDL a menia hladinu triglyceridov, sú obzvlášť účinné pri liečbe jedincov s nízkym HDL a vysokou hladinou triglyceridov. Dôkazom je štúdia, ktorá sa taktiež zaoberala účinnosťou fibrátov (Keech, 2005).

Pri zhodnocovaní výsledkov sme sa stretli aj s predpisovaním určitých kombinácií hypolipidemík. Hoci kombinovaná liečba neukázala signifikantné zníženie celkového výskytu kardiovaskulárnych príhod, predsa len poskytuje výhodu pri správnej selekcii pacientov (Ginsberg, 2010).

Analýza trendov v predpisovaní hypolipidemík v rokoch 2020 a 2021 naznačuje stabilizáciu používania statínov, pričom narastá frekvencia predpisovania kombinovanej liečby. Je tiež vidieť, že sa predpisuje viac nových liekov, ako sú inhibítory proproteín-konvertázy subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9). Výber vhodného hypolipidemika a ich dávku výrazne ovplyvňujú faktory vrátane veku, pohlavia a komorbidít (ako je diabetes alebo hypertenzia), čo zdôrazňuje nevyhnutnosť individuálneho liečebného plánu. Záver tejto

štúdie ukazuje, že kombinovaná terapia (statíny + evolokumab) je vyhovujúca, najmä pre pacientov s ťažkou dislipidémiou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná len statínmi (Sabatine a kol. 2015).

Ezetimib je populárne hypolipidemikum využívané hlavne v kombináciách pre ešte silnejší efekt znižovania cholesterolu. Ako samotný vykazuje porovnateľné účinky s hociktorým iným liečivom zo skupiny hypolipidemík a je vhodný najmä na terapiu pre pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí nedosiahli požadovaný účinok z iných liečiv, alebo patria medzi nevyhovujúcich jedincov pri liečbe statínmi, fibrátmi alebo kombináciami (Pandor, 2009). Dôkazom sú aj naše dáta, kde sa našlo nemalé množstvo pacientov užívajúcich ezetimib ako samotný.

Pozitívne výsledky preukázali aj kombinácie statínov a ezetimibu. Štúdie vykonané na vyhodnotenie výhod terapie atorvastatínu a ezetimibu ukázali, že táto kombinovaná terapia môže byť účinná pre pacientov, ktorí nedosiahli optimálne hodnoty LDL iba použitím samostatne spomínaných liečiv. Kombinácia výrazne znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod u pacientov trpiacich aterosklerózou a u pacientov s predchádzajúcim infarktom myokardu (Blazing a kol., 2016).

Významnou kombináciou je použitie troch liečiv na terapiu daných ochorení čo poskytuje silnú prevenciu. Synergický účinok atorvastatínu, perindoprilu a amlodipínu potvrdzuje znižovanie rizika kardiovaskulárnych príhod, hypertenzie, infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody a pomáha znižovať dlhodobé kardiovaskulárne riziko (Sever, 2003).

Aj keď z našich výsledkov bolo preukázané zvýšené predpisovanie hypolipidemík v roku 2021, percentuálne sa pomer medzi ženami a mužmi nezmenil, pričom čísla ostali v pomere 39 % liečených žien a 61 % liečených mužov počas rokov 2020 a 2021. Keďže v tomto období sa svet začal pasovať s ochorením COVID-19, ktoré presiahlo do globálnej pandémie, mohli tu nastať výrazné zmeny v predpisovaní týchto liečiv.

Viaceré štúdie preukázali, že sa zaznamenal pokles počtu predpisovaných hypolipidemík na začiat-

ku pandémie, čo bol rok 2019 – 2020. Túto situáciu odôvodňuje znížená návštevnosť lekárov a obavy pacientov zo zdravotných problémov spojených s ochorením COVID-19. S postupujúcim časom sa ukázalo, že hypolipidemiká zostali nevyhnutné pre pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení a práve to viedlo k stabilizácii ich predpisovania (Sood, 2023). Naše výsledky sa taktiež zhodujú s týmto tvrdením, keďže počas roka 2020, čo bol začiatok pandémie, sme mali k dispozícii menej pacientov ako v roku 2021 kedy toto ochorenie bolo vo fáze plného prepuknutia a najvyšším počtom prípadov nakazených.

Podľa našich výsledkov máme zaznamenaný nárast predpisovania hypolipidemík počas roka 2021, avšak z pohľadu finálneho počtu pacientov liečených v roku 2020 a 2021, zisťujeme, že v konečnom dôsledku tieto rozdiely nie sú až také výrazné. Naše tvrdenie korešponduje s výskumom Muzambi (2024). Aj táto štúdia preukázala, že došlo k poklesu návštev lekára počas obdobia lock-downu, avšak pacienti s vysokým rizikom srdcových ochorení pokračovali v liečbe hypolipidemikami, pretože sa to považovalo za nevyhnutné. Potvrdilo sa, že pokles predpisovania bol zaznamenaný iba u pacientov s nižším rizikom.

ZÁVER

Aj keď farmakologická liečba hypolipidemikami prináša mnoho priaznivých účinkov, významným krokom k zníženiu kardiovaskulárnych ochorení je zvýšenie povedomia o rizikových faktoroch a podporovanie prevencie na všetkých úrovniach. Pacienti majú v súčasnosti väčšie šance žiť dlhšie a v lepšom zdraví vďaka neustálemu zlepšovaniu možností liečby, ktoré priniesol rozvoj farmakológie a medicíny.

V budúcnosti bude nevyhnutné pokračovať v sledovaní vývoja predpisovania hypolipidemík a hodnotení ich účinnosti, pričom sa budú zohľadňovať individuálne potreby pacienta, ktoré sa môžu líšiť na základe veku, pohlavia, komorbidít a dedičných parametrov.

Konflikt záujmov

Autori pre túto štúdiu neudávajú konflikt záujmov.

Použitie nástrojov umelej inteligencie

Autori nepoužili nástroje generatívnej umelej inteligencie.

Etické aspekty

Štúdia bola vykonaná v súlade so všetkými etickými predpismi potrebnými pre jej vypracovanie.

Financovanie

Na túto štúdiu nebolo potrebné financovanie.

Príspevky autorov

P. Váczi – konceptualizácia, metodika, jazyková úprava, grafické spracovanie výsledkov

M. Kovaľová – zber dát, metodika, formálna analýza, spracovanie výsledkov – štatistika

ZOZNAM LITERATÚRY

- Blazing, M. A., Giugliano, R. P., Lemos, J. A. et al.: On-treatment analysis of the improved reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). *American Heart Journal* 2016, 182, 89 – 96.
- Daniels, T. F., Killinger, K. M., Michal, J. J. et al.: Lipoproteins, cholesterol homeostasis and Cardiac Health. *International journal of biological sciences* 2009, 5, 474 – 488.
- Duška, F., Trnka, J. *Biochemie v souvislostech*. Praha : Karolinum, 2006. 175 s. ISBN 80-246-1116-3
- Ginsberg, H. N., Elam, M. B., Lovato, L. C.: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2020, 362, 1563 – 1574.
- Irawati, S., Prayudeni, S., Rachmawati, R. et al.: Key factors influencing the prescribing of statins: A qualitative study among physicians working in primary healthcare facilities in Indonesia. *BMJ open*, 2020, 10, e035098, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7299032>. (accessed June 23, 2025).
- Keech, A., Simes, R. J., Barter, P. et al.: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the field study): Randomised Controlled Trial. *Lancet (London, England)* 2005, 366, 1849 – 1861.
- Majeed, A., Moser, K., Maxwell, R. Age, sex and practice variations in the use of statins in general practice in England and Wales. *Journal of public health medicine*, 2000, 22, 275 – 279.
- Muzambi, R., Bhaskaran, K., Strongman, H.: Trends and inequalities in statin use for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease between 2009 and 2021 in England. *MedRxiv* [online] 2024, <https://doi.org/10.1101/2024.11.22.24317782>. Accessed June 23, 2025.
- Oravec, S. *Lipoproteíny v diagnostike inter-ných ochorení*. Bratislava: Veda, 1999, 126 s.
- Pandor, A., Ara, R. M., Tumur, I. et al.: Eze-timibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of internal medicine*, 2009, 256, 568 – 580.
- Pedersen, T. R., Kjekshus, J., Berg, K. et al.: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis. Supplements*, 1994, 5, 81 – 87.
- Rašlová, K., Tkáč, I., Gajdoš, M.: Racionálna liečba dyslipoproteinémií. *Metodický list racionálnej farmakoterapie*. Bratislava HERBA, 2002, roč. 6, č. 4 – 5, 1 – 8.
- Rosenson, R. S.: Patient education: High cholesterol and lipids (Beyond the Basics). In Freeman, M. W., Svenson, S. Ed. *UpToDate*, 2024, <https://www.uptodate.com/contents/high-cholesterol-and-lipids-beyond-the-basics/print>. Accessed June 23, 2025.
- Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Wiviott, S. D. et al.: Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *Circulation*, 2015, 372, 1500 – 1509.

Sathyajith, D.: Classifying lipoproteins: Types and methodologies. *News*, 2018. <https://www.news-medical.net/life-sciences/Lipoprotein-Classification.aspx>. Accessed June 23, 2025.

Sever, P. S.: The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Hypertension*, 2012, 60, 248 – 259.

Sood, N., Shukla, D., Mishra, P. et al.: Impact of in-hospital statin use on mortality in CO-

VID-19 patients from a majority African American population. *Heart & lung: The journal of critical care*, 2023, 64, 137 – 141.

Švihovec, J. a kol.: *Farmakologie*. Praha: Grada Publishing, 2018. 446 – 463.

West, M.: What are normal triglyceride levels? *Medical News Today* [online], 2024. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/what-are-normal-triglycerides-levels>. Accessed June 23, 2025.



PÔVODNÁ ŠTÚDIA

IZOLÁTY *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* Z KOŽNÝCH LÉZIÍ: PREVALENCIA, TVORBA BIOFILMU, ANTIMIKROBIÁLNA REZISTENCIA

STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLATES FROM SKIN LESIONS: PREVALENCE, BIOFILM FORMATION, ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Király, Ján¹; Dančová, Nikola²; Hajdučková, Vanda¹; Gregová, Gabriela²; Hudecová, Patrícia¹; Nagyová, Mária³; Fedáková, Zuzana⁴; Pilipčinec, Emil^{1*}

¹Katedra mikrobiológie a imunológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, ²Katedra verejného veterinárskeho lekárstva a welfare zvierat, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach; ³Ústav lekárskej a klinickej mikrobiológie Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach; ⁴Klinika dermatovenerológie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Slovenská republika

OPEN ACCESS

*Korešpondenčný autor: emil.pilipcinec@uvlf.sk

Citovanie: Király, J., Dančová, N., Hajdučková, V., Gregová, G., Hudecová, P., Nagyová, M., Fedáková, Z., Pilipčinec, E.: Izoláty *staphylococcus aureus* z kožných lézií: prevalencia, tvorba biofilmu, antimikrobiálna rezistencia. Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 26 – 37.

Prijaté: 12.6.2025

Akceptované: 15.7.2025

Publikované: 29.12.2025

Copyright: 2025 Király, J., Dančová, N., Hajdučková, V., Gregová, G., Hudecová, P., Nagyová, M., Fedáková, Z., Pilipčinec, E. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

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.

ABSTRAKT

Staphylococcus aureus patrí medzi významné bakteriálne patogény s vysokým klinickým významom, najmä pre svoju schopnosť tvoriť biofilm a nadobúdať tak odolnosť voči antimikrobiálnym látkam. Cieľom predloženej práce bola izolácia a identifikácia kmeňov *Staphylococcus aureus* z

kožných lézií humánnych pacientov, ich charakterizácia z hľadiska tvorby biofilmu a citlivosti na antibakteriálne látky. Z 29 izolátov *Staphylococcus* spp. bolo 26 % identifikovaných ako *Staphylococcus aureus*, 31 % ako koaguláza-negatívne stafylokoky (CoNS) a zastúpenie iných bakteriálnych rodov bolo na úrovni 43 %. Spektrofotometrickým testovaním schopnosti tvoriť biofilm bolo 92,3 % izolátov *Staphylococcus aureus* klasifikovaných ako silní producenti biofilmu. Citlivosť kmeňov *Staphylococcus aureus* na antibakteriá bola hodnotená pomocou kolorimetrickej mikrodilučnej metódy. Najvyššia miera rezistencie bola zaznamenaná voči ampicilínu (69,2 %), oxacilínu (53,8 %), gentamicínu (46,2 %). Hoci softvér Miditech neidentifikoval multirezistenciu (t. j. rezistenciu voči viac ako trom a viacerým antimikrobiálnym látkam rôzneho druhu) pri žiadnom zo skúmaných izolátov, analýza výsledkov MIC preukázala multirezistenciu pri 5 izolátoch (4, 5, 7, 12 a 13). Výsledky práce poukazujú na prítomnosť biofilm-tvoriacich a rezistentných kmeňov *Staphylococcus aureus* v klinickom prostredí, čo

zdôrazňuje význam pravidelného monitorovania a cielenej antimikrobiálnej terapie.

Kľúčové slová: biofilm; kožné lézie; rezistencia; *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is an important bacterial pathogen with high clinical relevance, mainly due to its ability to form biofilms and thus acquire resistance to antimicrobial agents. The present work aimed to isolate and identify *Staphylococcus aureus* strains from skin lesions of human patients and characterize them in terms of biofilm formation and antibacterial susceptibility. Out of the 29 *Staphylococcus* species isolates, 26% were classified as *Staphylococcus aureus*, 31% as coagulase-negative staphylococci (CoNS), and the remaining 43% were categorized as belonging to other bacterial genera. The antibacterial susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains was evaluated using a colourimetric microdilution method. The highest resistance rates were observed for ampicillin (69.2%), oxacillin (53.8%), and gentamicin (46.2%). Although the Miditech software did not identify multidrug resistance (i.e., resistance to more than three or more antimicrobials of different types) in any of the isolates studied, analysis of the MIC results showed multidrug resistance in 5 isolates (4, 5, 7, 12, and 13). The results of this study highlight the prevalence of biofilm-forming and resistant *Staphylococcus aureus* strains in the clinical setting, emphasising the importance of regular monitoring and targeted antimicrobial therapy.

Key words: biofilm; resistance; skin lesions; *Staphylococcus aureus*

ÚVOD

Kožná lézia predstavuje akúkoľvek abnormalitu

alebo zmenu štruktúry, vzhľadu alebo farby kože, ktorá sa líši od okolitého tkaniva. Môže byť povrchová, lokalizovaná priamo na koži alebo zasahujúca aj do hlbších častí. Vo všeobecnosti rozlišujeme primárne (prítomné od narodenia alebo vzniknuté v priebehu života) a sekundárne (zmeny primárnej lézie) kožné lézie. Ich vznik býva často výsledkom interakcie rozličných vnútorných (imunologické, metabolické, genetické) a vonkajších (mechanické, chemické, fyzikálne, biologické) faktorov. Kožná lézia sa môže prejaviť buď ako akútny, rýchlo sa rozvíjajúci stav alebo ako chronický, dlhotrvajúci stav. Väčšina lézií je benígnych, avšak existujú aj malígne, vyžadujúce okamžitú lekársku pomoc (Mutchler, 2024; Wang a kol., 2024).

Pri narušení celistvosti kožnej bariéry vznikajú vhodné podmienky pre kolonizáciu rany rôznymi mikroorganizmami, a to buď z kože samotného hostiteľa, z vonkajšieho prostredia alebo blízkym kontaktom s osobami, ktoré sú ich prenášačmi (Wang a kol., 2024; Sandru a kol., 2025). K najčastejšie izolovaným patogénom, ktoré sa podieľajú na infekciách rán patria *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, vrátane baktérií rodu *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. či *Neisseria* spp. (Tsige a kol., 2020; Almuhayawi a kol., 2023).

Zvlášť významnú rolu medzi uvedenými baktériami zohráva práve *Staphylococcus aureus* fakultatívne patogénna baktéria, ktorá je bežnou súčasťou fyziologickej mikrobioty ľudí a zvierat. Za určitých podmienok, ako je práve porušenie kožnej bariéry, môže spôsobovať rôzne ochorenia, prejavujúce sa od miernych kožných infekcií až po život ohrozujúce systémové infekcie (Wang a kol., 2024). Pre *S. aureus* je charakteristická schopnosť produkovať rôzne spektrum enzýmov a toxínov, ktoré narušajú proces hojenia lézií a podporujú vznik sekundárnych infekcií (Tsige a kol., 2020).

Jedným z hlavných mechanizmov, ktorými *S. aureus* zvyšuje svoju virulenciu v kožných léziách, je jeho schopnosť tvoriť biofilm. Biofilm predstavuje

komplexné spoločenstvo baktérií, adherované na biotickom alebo abiotickom povrchu a obalené ochrannou matricou, ktorá baktériám poskytuje zvýšenú odolnosť voči antimikrobiálnym látkam či imunitnej odpovedi hostiteľa. Prítomnosť biofilmu výrazne sťažuje identifikáciu vzniknutej infekcie a spomaľuje proces hojenia, čo vedie k vzniku chronických a recidivujúcich infekcií. Výskumy ukazujú, že pri chronických léziách sa biofilm vytvára až pri 60 – 78 % prípadov, zatiaľ čo v akútnych sa vyskytuje len približne pri 6 % (Madden a kol., 2021).

Nadmerné a neracionálne používanie antimikrobiálnych látok prispieva k nárastu antimikrobiálnej rezistencie, ktorá sa globálne spája s vysokou mierou morbidita a mortality. Závažný problém predstavuje častá prevalencia rezistentných kmeňov, najmä meticilín-rezistentného *S. aureus* (MRSA) a v poslednom období aj vankomycín-rezistentného *S. aureus* (VRSA), v dôsledku nedostatočných adekvátnych možností kontroly a terapie vzniknutých infekcií. Skúmanie izolátov *S. aureus* izolovaných z kožných lézií je preto zásadné pre lepšie pochopenie mechanizmov infekcie, faktorov virulencie a antimikrobiálnej rezistencie, ako aj pre optimalizáciu cielenej antimikrobiálnej terapie (Almuhayawi a kol., 2023).

Cieľom práce bolo identifikovať a izolovať druh *Staphylococcus aureus* zo vzoriek kožných lézií od humánnych pacientov, analyzovať jeho schopnosť tvoriť biofilm a stanoviť fenotypovú rezistenciu voči vybraným antibakterikám.

MATERIÁL A METÓDY

Celkovo bolo odobratých 51 vzoriek z kožných lézií rôznej etiológie od pacientov hospitalizovaných na Klinike dermatovenerológie Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika a Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach. Od každého pacienta bol odobratý jeden výter pomocou sterilného tampónu s transportným médiom Copan 108C (Copan Italia, Brescia, Taliansko).

Identifikácia izolátov

Stafylokoky boli identifikované pomocou kultivačných a mikroskopických metód. Všetky vzorky boli inokulované na povrch krvného agaru, Baird-Parker agaru a Manitol slaného agaru (HiMedia Laboratories, Bombaj, India). Na základe kultivačných vlastností, morfológie kolónií, hemolytickej aktivity, formy rastu, lecitinázovej aktivity, fermentácie manitolu a farbenia podľa Grama boli izolované baktérie za triedené do rodu *Staphylococcus* spp.

Rodová identifikácia izolátov stafylokokov bola vykonaná aj na základe pozitívneho katalázového testu. Druhovú identifikáciu bola realizovaná prostredníctvom komerčnej biochemickej súpravy STAPHYtest 24 (Erba Lachema, Brno, Česká republika).

Všetky identifikované stafylokoky boli na rodovej úrovni potvrdené konfirmačnou mPCR amplifikáciou segmentu génu 16S rRNA. Zároveň bola touto mPCR identifikovaná prevalencia *S. aureus* prostredníctvom detekcie častí ich špecifických génov *eap* (extracelu-

Tab. 1: Prehľad použitých primerov na identifikáciu *S. aureus*

Gén	Sekvencia 5´–3´	Veľkosť produktu	Referencia
16S rRNA	F: CTACAATGGACAATACAAAGGGC R: TCACCGTAGCATGCTGATCT	141 bp	Kryvtsova a kol., 2020
<i>eap</i>	F: TACTAACGAAGCATCTGCC R: TTAAATCGATATCACTAATACCTC	230 bp	Hussain a kol., 2008
<i>nuc</i>	F: ACCTGCGACATTAATTAAAGCG R: TGTTTCAGGTGTATCAACCAATAATAG	103 bp	Király a kol., 2024

lárny adhézny proteín) a *nuc* (termostabilná nukleáza), ako je uvedené v tabuľke 1.

Templátom bola extrahovaná DNA z nočných kultúr izolovaných kmeňov prostredníctvom súpravy High Pure PCR DNA Extraction Kit (Roche Molecular Systems, Inc., Pleasanton, Kalifornia, USA), ktorej množstvo a čistota bola stanovená prostredníctvom spektrofotometra NanoDrop™ so systémom ND-8000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) meraním absorbancie pri 260 a 280 nm. Reakčná zmes mPCR vo výslednom objeme obsahovala 0,5 ng izolovanej DNA, DreamTaq Green PCR Master Mix (ThermoFisher Scientific, Vilnius, Litva), 0,125 pmol (16S rRNA), 0,5 pmol (eap), 0,25 pmol (*nuc*) z každého primeru a vodu. Reakcia prebiehala v termocykléri Mastercycler® Nexus X2 (Eppendorf, Hamburg, Nemecko) za optimalizovaných podmienok uvedených v práci Király a kol. (2024). Amplifikované fragmenty DNA boli elektroforeticky rozseparované (Bio-Rad, Hercules, Kalifornia, USA) na 2 % agarózovom géli s použitím fluorescenčného farbiva GoodView™ (Amplia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika). Produkty boli vizualizované prostredníctvom UV svetla ultrafialového transiluminátora (Bio-Imaging Systems, Modi'in-Maccabim-Re'ut, Izrael) a zaznamenané pomocou digitálneho zobrazovacieho systému Kodak Gel Logic 100 (Kodak, Rochester, New York, USA).

Všetky izoláty stafylokokov, ktoré boli biochemicky identifikované a následne potvrdené pomocou konfirmačnej mPCR na génovej úrovni, boli identifikované aj proteomickým prístupom prostredníctvom MALDI-TOF MS analýzy (v 2.0, BioTyper Library v 3.0; Bruker Daltonics, Billerica, Massachusetts, USA).

Testovanie biofilmovej aktivity

Schopnosť tvorby biofilmu izolátov *S. aureus* bola sledovaná modifikovanou metódou podľa O'Toole a kol. (1999). Do jednotlivých jamiek 96-jamkovej mikrotitračnej polystyrénovej platničky s plochým dnom (Brand GMBH + CO KG, Wertheim, Nemecko), bolo pridaných 100 µl bakteriálnej suspenzie (1

McFarland) k 100 µl modifikovaného BHI (mBHI - Brain Heart Infusion Broth, HiMedia Laboratories, Bombaj, India) s obsahom 1 % glukózy a 2 % NaCl. Následne boli platničky stacionárne inkubované v termostate pri 37 °C počas 24 hodín. Po inkubácii bol obsah jamiek odstránený odsatím, následne sa aplikovalo 200 µl 0,1 % roztoku kryštálovej violete a inkubovalo sa pri izbovej teplote 30 minút. Po premytí a vysušení jamiek bola kryštálová violet' naviazaná na adherované bunky extrahovaná 30 % kyselinou octovou v objeme 200 µl na jamku. Optická denzita (OD) bola stanovená spektrofotometricky meraním absorbancie pri vlnovej dĺžke 550 nm čítacím zariadením BioTek model Synergy 4 (Merck, Darmstadt, Nemecko), z troch opakovaní jedného testovaného kmeňa a následne boli vypočítané priemerné hodnoty. Použitými referenčnými kmeňmi boli biofilm netvoriaci *S. epidermidis* CCM 4418 a biofilm tvoriaci *S. aureus* CCM 4223 (Česká zbierka mikroorganizmov, Brno, Česká republika). Negatívnou kontrolou bol čistý mBHI bujón.

Testovanie citlivosti na antibakteriká pomocou mikrodilučnej kolorimetrickej metódy

Pri všetkých izolátoch *S. aureus* sa minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) na určenie fenotypovej rezistencie na antibakteriká stanovila mikrodilučnou kolorimetrickou metódou podľa CLSI VET01-S2 (2021) a vyhodnotila podľa breakpointov EUCAST (2024; v. 14.0) s použitím systému mikrotitračných platničiek Bel-Miditech (Bel-Miditech s.r.o., Bratislava, Slovenská republika) s interpretačným odčítaním MIC. Na účely kontroly kvality sa vykonávalo aj testovanie kontroly *S. aureus* ATCC 29213 (The American Type Culture Collection, Manassas, Virgínia, USA).

Z čistých bakteriálnych kultúr, inkubovaných počas 24 hodín pri 37 °C na povrchu Nutrient agaru (HiMedia Laboratories, Bombaj, India), bolo pripravené inokulum s hodnotou 0,5 McFarland. Z inokula sa následne odobralo 30 µl a prenieslo do 6 ml Mueller-Hinton bujónu. Zo vzniknutej suspenzie sa nanieslo 20 µl na každý reakčný terčik plastovej testovacej

Tab. 2: Použité testované antibakteriálne látky, ich koncentrácie a breakpointy v platničkách Bel-Miditech

Antibakteriálne látky	Rozsah testovaných koncentrácií	Breakpoint
ampicilín (AMP)	0,25 – >32 mg/L	>0,25 mg/L
ampicilín + sulbaktám (SAM)	0,25 – >32 mg/L	>16 mg/L
oxacilín (OXA)	0,03 – >4 mg/L	>2 mg/L
cefoxitín (FOX)	0,12 – >16 mg/L	–
piperacilín + tazobaktám (TZP)	0,5 – >64 mg/L	>8 mg/L
erytromycín (ERY)	0,06 – >8 mg/L	>1 mg/L
klindamycín (CLI)	0,03 – >4 mg/L	>0,25 mg/L
linezolid (LNZ)	0,06 – >8 mg/L	>2 mg/L
rifampicín (RIF)	0,03 – >4 mg/L	>0,065 mg/L
gentamicín (GEN)	0,25 – >128 mg/L	>2 mg/L
teikoplanín (TEC)	0,12 – >16 mg/L	>2 mg/L
vankomycín (VAN)	0,12 – >16 mg/L	>2 mg/L
trimetoprim (TMP)	0,12 – >16 mg/L	>4 mg/L
chloramfenikol (CHL)	0,25 – >32 mg/L	>8 mg/L
tigecyklín (TGC)	0,03 – >4 mg/L	>0,5 mg/L
moxifloxacín (MFX)	0,03 – >4 mg/L	>0,25 mg/L
ciprofloxacín (CIP)	0,03 – >4 mg/L	>2 mg/L
tetracyklín (TET)	0,12 – >16 mg/L	>1 mg/L
trimetoprim + sulfónamid (COT)	0,12 – >4 mg/L	>4 mg/L
nitrofurantoín (NIT)	1 – >32 mg/L	>64 mg/L

platničky. Po 24 hodinovej inkubácii sa na každý terčik pridali 4 µl indikátorového roztoku (0,1% roztok 3-(4,5-dimetylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromid; Bel-Miditech s.r.o., Bratislava, Slovenská republika) a platnička sa nechala inkubovať v termostate pri 37 °C počas 30 minút pre vývoj farebnej reakcie (Gattringer a kol., 2002). Pri testovaní boli použité antibakteriálne látky uvedené v tabuľke 2.

Výsledok testovania MIC sa odčítal pomocou skenera a vyhodnotil interpretačným softvérom Miditech Analyser. Na základe výsledkov profilu rezistencie MIC boli softvérom automaticky vyhodnotené fenotypové mechanizmy rezistencie. Profil citlivosti na antibakteriálne látky a profil MIC poslúžia na určenie mechanizmov rezistencie (MRCoNS, MRSA, MLSB).

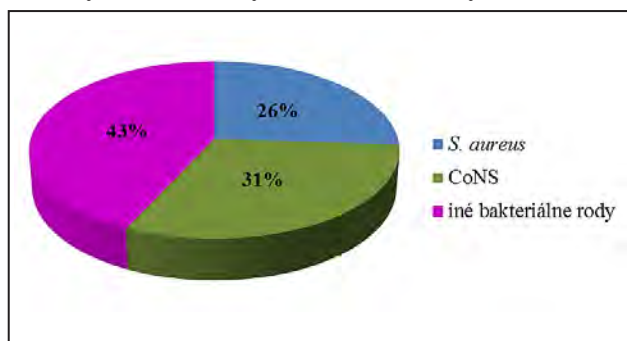
Štatistická analýza

Výsledky tvorby biofilmu boli analyzované v štatis-

tickom programe GraphPadPrism verzia 8.3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornia, USA). Schopnosť tvoriť biofilm bola štatisticky vyhodnotená oproti negatívnej kontrole (*S. epidermidis* CCM 4418) pomocou kritérií opísaných v práci Stepanoviča a kol. (2007): $OD_c = \text{priemerná OD SE4418} + 3 \times SD \text{ SE4418}$, kde OD_c je medzná optická hustota, SD je smerodajná odchýlka a SE4418 je *S. epidermidis* CCM 4418. Konečná hodnota optickej hustoty (OD) testovaného kmeňa bola vyjadrená ako priemerná hodnota OD kmeňa znížená o hodnotu OD_c podľa vzorca: $OD = \text{priemerná OD kmeňa} - OD_c$.

Pre jednoduchšiu interpretáciu výsledkov boli testované kmene podľa kritérií pre hodnotenie intenzity tvorby biofilmu opísaných Stepanovičom a kol. (2007) zatriedené do nasledujúcich kategórií: $OD \leq OD_c$ = netvoriaci biofilm; $OD_c < OD \leq 2 \times OD_c$ = slabý producent; $2 \times OD_c < OD \leq 4 \times OD_c$ = stredný producent; $4 \times OD_c < OD$ = silný producent biofilmu.

Graf 1: Percentuálne zastúpenie *S. aureus*, CoNS a iných bakteriálnych rodov z klinických vzoriek



Minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) boli na základe odčítaných hodnôt ďalej spracované pomocou interpretačného softvéru Miditech Analyser, ktorý zároveň vykonáva aj štatistickú analýzu.

VÝSLEDKY

Identifikácia vyšetřovaných izolátov

Z celkového počtu 51 klinických vzoriek, 29 izolátov (57 %) patrilo do rodu *Staphylococcus* spp. Výsledky druhovej identifikácie stafylokokov komerčnou súpravou STAPHYtest 24 ukázali, že 13 izolátov (26 %) predstavoval druh *S. aureus* a 16 izolátov (31 %) boli koaguláza-negatívne stafylokoky

(CoNS). Zastúpenie iných bakteriálnych rodov bolo na úrovni 43 % (22 kmeňov) (viď graf 1).

Rodová identita všetkých izolátov stafylokokov ($n = 29$) bola potvrdená prostredníctvom konfirmačnej mPCR. Prítomnosť úseku génu 16S rRNA špecifického pre rod *Staphylococcus* spp. (141 bp) bola pozitívna vo všetkých prípadoch, čo potvrdzuje ich zaradenie do tohto rodu. Zároveň boli detegované úseky génov *eap* (230 bp) a *nuc* (103 bp) identifikovaných *S. aureus* ($n = 13$) a neboli detegované pri ostatných druhov stafylokokov ($n = 16$), čo potvrdilo výsledky získané na fenotypovej úrovni.

Všetky izoláty stafylokokov boli ešte identifikované prostredníctvom analýzy MALDI-TOF MS. Na základe hodnôt výsledného skóre boli stafylokoky z klinických vzoriek identifikované ako *S. aureus* ($n = 13$) a 16 izolátov CoNS, ktoré boli zastúpené nasledujúcimi druhmi: *S. epidermidis* ($n = 8$), *S. haemolyticus* ($n = 7$) a *S. capitis* ($n = 1$).

Vyhodnotenie schopnosti tvorby biofilmu

Na základe hodnotenia tvorby biofilmu pomocou merania absorbancie bolo z 13 potvrdených izolátov *S. aureus* identifikovaných 12 izolátov (92,3 %) ako silní producenti biofilmu, zatiaľ čo jeden izolát

Tab. 3: Vyhodnotenie schopnosti izolátov *S. aureus* tvoriť biofilm

izolát	1	2	3	4	5	6	7
priemer OD $\pm$ SD	1,842 $\pm$ 0,034	0,781 $\pm$ 0,063	2,077 $\pm$ 0,019	2,523 $\pm$ 0,074	2,911 $\pm$ 0,055	2,945 $\pm$ 0,054	3,045 $\pm$ 0,038
biofilm	silný	silný	silný	silný	silný	silný	silný
izolát	8	9	10	11	12	13	SE 4418
priemer OD $\pm$ SD	3,678 $\pm$ 0,052	3,764 $\pm$ 0,034	3,842 $\pm$ 0,011	2,481 $\pm$ 0,021	3,094 $\pm$ 0,052	3,573 $\pm$ 0,028	0,228 $\pm$ 0,071
biofilm	silný	silný	silný	silný	silný	silný	– kontrola

(7,7 %) bol klasifikovaný ako slabý producent biofilmu (viď tabuľka 3).

Vyhodnotenie testovania citlivosti na antibakteriálne látky

Z celkového počtu 13 izolátov bola najvyššia mie-

ra rezistencie zistená na ampicilín (69,2 %), oxacilín (53,8 %), gentamicín (46,2 %), erytromycín a klindamycín (38,5 %). Taktiež bola pri jednom izoláte (7,7 %) zaznamenaná rezistencia na cefoxitín a chloramfenikol. Rezistencia na vankomycín, ampicilín + sulbaktám, trimetoprim, tigecyklín, ciproflo-

Tab. 4: Minimálna inhibičná koncentrácia (mg/L) u 13 izolátov *S. aureus* (hodnoty zvýraznené zelenou predstavujú rezistenciu na dané antibakteriálne látky)

Izolát													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
AMP	0,25	0,25	8	0,5	4	0,5	0,5	0,25	0,25	1	16	4	4
SAM	0,25	1	4	0,25	2	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	4	2	2
TZP	0,5	0,5	1	1	2	0,5	0,5	0,5	0,5	4	8	2	4
OXA	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5	0,25	0,52	0,25	0,5	8	0,5	0,5
FOX	2	4	4	4	8	4	4	4	4	2	32	4	4
GEN	0,5	0,5	0,5	0,5	128	0,5	16	0,5	128	128	0,5	128	16
CIP	0,25	0,5	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5	1	0,5	0,5	0,125	0,5	2
MFX	0,063	0,125	0,125	0,125	0,063	0,063	0,125	0,063	0,031	0,063	0,031	0,25	0,125
ERY	0,5	0,25	0,5	8	16	0,25	0,25	16	0,25	0,25	0,25	16	16
CLI	0,25	0,25	0,25	1	8	0,125	0,125	1	0,125	0,25	0,125	1	1
LNZ	4	2	2	2	4	2	2	2	2	4	2	2	2
RIF	0,063	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031	0,063	0,031	0,031	0,031
VAN	1	0,5	1	1	1	1	1	1	2	1	0,5	2	2
TEC	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5	0,25	2	0,5
TET	0,25	0,25	0,25	0,125	0,125	0,25	1	1	0,125	0,25	0,125	0,25	0,25
TGC	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063	0,125	0,063	0,063	0,125	0,063	0,125	0,063
CHL	4	4	4	4	4	4	64	8	4	8	4	4	4
TMP	1	4	2	1	1	2	2	0,5	1	1	1	2	1
COT	0,25	0,25	0,25	0,125	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	0,125	0,25	0,25
NIT	8	16	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	16

Tab. 5: Predpokladané mechanizmy rezistencie na základe výsledkov MIC

Izolát	Rezistencia na penicilíny	MRSA	Aminogl. PH(2'')-AC(6')	MLSB/c	MLSB/i	Multirezistencia
1	–	–	–	–	–	–
2	+	–	–	–	–	–
3	+	–	–	–	–	–
4	+	–	–	–	+	–
5	+	–	+	+	–	–
6	+	–	–	–	–	–
7	+	–	+	–	–	–
8	–	–	–	–	+	–
9	–	–	+	–	–	–
10	+	–	+	–	–	–
11	–	+	–	–	–	–
12	+	–	+	–	+	–
13	+	–	+	–	+	–

xacín, moxifloxacín, piperacilín + tazobaktám, linezolid, rifampicín, tetracyklín, teikoplanín, tigecyklín, trimetoprim + sulfónamid a nitrofurantoin nebola detegovaná pri žiadnom vyšetrovanom izoláte *S. aureus* (viď tabuľka 4). Na základe analýzy profilu citlivosti na testované antibakteriálne látky bolo zistené, že izoláty 4, 5, 7, 12 a 13 vykazovali multirezistenciu, ktorú definujeme ako odolnosť baktérií voči trom alebo viacerým rôznym skupinám týchto látok.

Podľa profilu rezistencie boli vyhodnotené predpokladané mechanizmy rezistencie, ktoré sú prezentované v tabuľke 5.

Najviac zastúpený bol mechanizmus rezistencie na penicilíny (9 izolátov) a na aminoglykozidy PH(2'')-AC(6') (6 izolátov). Taktiež sa pri piatich izolátoch vyskytoval aj mechanizmus MLSB (rezistencia na makrolidy-linkosamidy-streptogramín B). MRSA mechanizmus rezistencie bol potvrdený pri jednom izoláte a multirezistencia nebola potvrdená pri žiadnom z vyšetrovaných izolátov.

DISKUSIA

V tejto štúdií bola sledovaná prítomnosť stafylokokov so zameraním hlavne na druh *Staphylococcus aureus* z kožných lézií rôznej etiológie od humánnych pacientov. Ľudská koža vďaka svojim charakteristickým vlastnostiam predstavuje nevhodné prostredie pre mnohé baktérie a slúži ako účinná bariéra zabráňujúca ich prenikaniu do vnútorného prostredia organizmu. Zdravá pokožka je prirodzene suchá, na povrchu má nízke pH a vrchná vrstva sa neustále obnovuje. Taktiež sa skrz pokožku produkuje množstvo antimikrobiálnych peptidov, ktoré majú schopnosť priamo ničiť alebo inhibovať rast mikroorganizmov. Stafylokoky a predovšetkým *S. aureus* sú schopné prekonať tieto obranné mechanizmy a nielen kolonizovať kožu, ale byť aj hlavnou príčinou komplikujúcej patogenézy a perzistencie kožných ochorení (Mijalica a kol., 2025).

Výsledky získané v tejto práci ukázali, že prevalencia stafylokokov vo vzorkách kožných lézií humánnych pacientov je na úrovni 57 %, čo predstavovalo

29 vzoriek pozitívnych na prítomnosť baktérií rodu *Staphylococcus* spp., z ktorých bolo 13 izolátov identifikovaných ako *S. aureus* a ostatných 16 ako druhy patriace medzi CoNS. Miera kolonizácie sa v publikovaných štúdiách líši nielen medzi jednotlivými krajinami, ale aj na úrovni miest, v ktorých boli štúdie zamerané na prevalenciu *S. aureus* realizované. V štúdiu Khalili a kol. (2021) bola miera kolonizácie kožných lézií *S. aureus* na úrovni 45 %, pričom výsledky sa v rámci miest líšili (Širáz 23 % vs. Teherán 51 %). Vyššiu prevalenciu zaznamenali aj Vella a kol. (2021) v mestách Columbia (44 %), Chicago (92 %) a Vanderbilt (40 %). Autori uvádzajú, že variabilita výsledkov môže súvisieť so spôsobom odberu vzoriek, z dôvodu opakujúcich sa infekcií, ako aj s rozdielmi v type zdravotníckych zariadení. Naopak, nižšiu prevalenciu (20 %) zaznamenali Almeida a kol. (2014), čo je porovnateľné s výsledkami tejto práce.

Biofilm je kritickým faktorom mikrobiálnej rezistencie a perzistencie, ktorý výrazne ovplyvňuje zdravie jedinca. Tvorba biofilmu je typickým znakom *S. aureus* (Wu a kol. 2024). Analýza všetkých izolátov *S. aureus* preukázala ich schopnosť tvoriť biofilm. Až u 92,3 % izolátov bola táto schopnosť klasifikovaná ako silná, zatiaľ čo jeden izolát mal potvrdenú slabú tvorbu biofilmu v porovnaní s referenčným kmeňom. Podobné výsledky zistili aj Khalili a kol. (2021), ktorí uvádzajú, že až 80 % vyšetrovaných kmeňov vykazovalo stredne silnú až silnú biofilmovú aktivitu. Na rozdiel od našich zistení, Aghmiyuni a kol. (2024) identifikovali iba 10 % izolátov *S. aureus* ako silných producentov biofilmu, pričom zvyšných 90 % bolo zaradených medzi izoláty so slabou produkciou biofilmu. V záverečnej fáze tvorby biofilmu dochádza k jeho disperzii a uvoľnené bakteriálne bunky môžu iniciovať vznik nového biofilmu na inom mieste. Z uvedeného dôvodu majú kmene vyznačujúce sa silnou produkciou biofilmu vyšší potenciál kolonizácie a vyvolávania rekurentných alebo chronických infekcií (Wu a kol., 2024).

Závažný problém verejného zdravia predstavujú rezistentné, ale predovšetkým multirezistentné baktérie. Významnými kmeňmi z hľadiska rezistencie

na antibakteriká sú kmene *S. aureus* označované ako meticilín-rezistentné (MRSA) (Tsige a kol., 2020). Nedávno uskutočnené štúdie poukazujú na pokles prevalence MRSA v nemocniciach, avšak naďalej zostávajú významnými pôvodcami infekcií kože a mäkkých tkanív. Ukazuje sa, že MRSA asociované s komunitou (CA-MRSA) sú virulentnejšie a rýchlejšie šíriace v porovnaní s MRSA asociovanými s nemocničným prostredím (HA-MRSA) (CDC 2024). Vyššia miera rezistencie v skupine obyvateľov so zníženou hygienou, obmedzeným prístupom k zdravotnej starostlivosti a u osôb s rizikovým správaním (t.j. injekčná aplikácia drog), tvoria faktory podporujúce pretrvávajúce a šírenie MRSA v populácii. Z uvedeného je dôležité sa zamerať nielen na správne terapeutické prístupy, rovnako aj na prevenciu a edukáciu v oblasti hygieny a antimikrobiálnej rezistencie (Mediavilla a kol., 2012).

Z celkového počtu 13 vyšetovaných izolátov bola nami detegovaná najvyššia miera rezistencie na ampicilín (69,2 %), oxacilín (53,8 %), gentamicín (46,2 %), erytromycín a klindamycín (38,5 %). Taktiež bola pri jednom izoláte zaznamenaná rezistencia na chloramfenikol a cefoxitín, pričom na ostatné testované antibakteriálne látky nebola zaznamenaná žiadna rezistencia.

V našej práci bola rezistencia izolátov *S. aureus* na ampicilín a oxacilín, ktoré patria do skupiny β -laktámov, najdominantnejšia. Uvedené zistenie je v súlade aj s inými publikovanými štúdiami, ktoré poukazujú na takmer univerzálnu prevalenciu v dôsledku rozsiahlej produkcie beta-laktamáz kódovaných najmä génom *blaZ* (Ji a kol., 2024). Koumaki a kol. (2025) uvádzajú, že miera rezistencie *S. aureus* na β -laktámy zostáva konzistentne vysoká v komunitnom aj nemocničnom prostredí, pričom často presahuje hodnotu 90 %. V štúdiu Ji a kol. (2024), taktiež zaznamenali pri *S. aureus* zo vzoriek hnisu a sekrétov od pacientov s infekciami kože a mäkkých tkanív dominantnú rezistenciu na penicilín a oxacilín (100 %), po ktorých nasledoval cefoxitín (95,2 %). Rovnako detegovali aj rezistenciu *S. aureus* na klindamycín a erytromycín, avšak až pri 76,2 % vyšetovaných izolátoch. Nao-

pak, rezistencia na gentamicín bola na úrovni menej ako 14 %. Žiadny izolát nebol rezistentný na daptomycín, ceftarolín, linezolid, tigecyklín, teikoplanín alebo vankomycín.

Zvýšená rezistencia na gentamicín (46,2 %) a erytromycín (38,5 %) zdôrazňuje potrebu opatrnejšieho používania uvedených antibakteriálnych látok.

V našej práci bola prevalencia rezistencie na klindamycín medzi izolátmi *S. aureus* na úrovni 38,5 %. Nedávno publikovaný systematický prehľad uvádza, že prevalencia rezistencie na klindamycín izolátov *S. aureus* sa pohybuje v rozmedzí 2,9 % a 44 %. Najvyššia zaznamenaná prevalencia (44 %) bola hlásená v Egypte v roku 2017, zatiaľ čo najnižšia (2,9 %) bola pozorovaná na území Pobrežia Slonoviny. Získané údaje poukazujú na potrebu racionálnejšieho a lokálne prispôbeného používania tohto liečiva (Bawankar a kol., 2024; Assefa, 2022).

Systémom najčastejšie detegovanými mechanizmami rezistencie pri izolátoch *S. aureus* patrila rezistencia na penicilíny a na aminoglykozidy PH(2'')-AC(6')!. Tiež bol zistený aj mechanizmus rezistencie MLSB – získaná rezistencia na makrolidy, linkosamidy a streptogramín B, ktorá je výsledkom zníženej väzby týchto liečiv na metylovanú 50S ribozomálnu podjednotku, čo je prekrývajúce sa väzbové miesto pre všetky tri skupiny antimikrobiálnych látok (Thumu a Halami, 2012). Rozlišujeme dva typy MLSB rezistencie: konštitutívny fenotyp MLSB (MLSB/c), pri ktorej je rRNA metyláza bakteriálnym kmeňom neustále produkovaná a indukovateľnú MLSB (MLS-B/i), kde sa produkcia metylázy pozoruje v prítomnosti indukujúceho činidla (Leclercq, 2002). Dôležitosť správneho určenia fenotypu MLSB je významná, pretože klindamycín sa odporúča na liečbu nekomplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív, najmä ako alternatíva na liečbu infekcií spôsobených MRSA (Saderi a kol., 2011). V štúdiu Henry a Khachemoune (2023), bol fenotyp MLSB potvrdený pri 7 kmeňoch, z ktorých 3 súčasne preukázali rezistenciu na meticilín. Súbežná rezistencia na beta-laktámy, makrolidy a linkosamidy významne obmedzuje liečbu, takže v komunite to značne limituje možnosti liečby. Rovna-

ko aj v tejto práci boli identifikované 3 izoláty, ktoré boli súčasne rezistentné na aminoglykozidy so zistenou rezistenciou MLSB, čo taktiež obmedzuje liečbu týchto infekcií. Nebola tu však zistená rezistencia na rifampicín, tetracyklín a ciprofloxacín, ktoré sa často používajú na liečbu kožných infekcií v humánnej medicíne (Cohen, 2007).

ZÁVER

Naše výsledky potvrdili prítomnosť klinicky významných kmeňov *Staphylococcus aureus* vo vzorkách z kožných lézií humánnych pacientov. Väčšina izolátov bola identifikovaná ako silní producenti biofilmu. Táto schopnosť významne prispieva k pretrvávaniu infekcií a znižuje účinnosť aplikovaných antimikrobiálnych látok. Zistená vysoká úroveň rezistencie na β -laktámové antibiotiká, rovnako aj častý výskyt mechanizmov rezistencie na aminoglykozidy a makrolidy (vrátane fenotypu MLSB), naznačujú rastúci problém antimikrobiálnej rezistencie. Napriek tomu, že systém nevygeneroval multirezistenciu, identifikované izoláty *S. aureus* predstavujú potenciálne riziko vzniku komplikácií pri liečbe kožných infekcií. Prezentované výsledky zdôrazňujú potrebu dôsledného monitorovania antimikrobiálnej rezistencie v zariadeniach zdravotnej starostlivosti, optimalizácie liečby antimikrobiálnymi látkami a zavádzania preventívnych opatrení do klinickej praxe, so zameraním na rezistentné biofilm-tvoriace kmene *S. aureus*.

Konflikt záujmov

Autori v štúdií neudávajú konflikt záujmov.

Použitie nástrojov umelej inteligencie

V štúdií neboli použité nástroje generatívnej umelej inteligencie.

Etické aspekty

Štúdia bola schválená Etickou komisiou Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach (2022/EK10084).

Financovanie

Táto práca bola financovaná grantom Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV-23-0488), grantom KEGA (018UVLF-4/2025) a VEGA (1/0446/22) Ministerstva školstva, výskumu, vývoja a mládeže SR.

Príspevky autorov

Konceptualizácia: K.J., N.D., H.V., P.E.; metódika: K.J., N.D., H.V., G.G., N.M.; formálna analýza: K.J., N.D., H.V., G.G., H.P., N.M., F.Z.; výskum: K.J., N.D., H.V., G.G., H.P., N.M., F.Z.; zdroje: F.Z.; spracovanie údajov: K.J., N.D., H.V., G.G., N.M.; písanie – pôvodná príprava návrhu: K.J., N.D., H.V.; písanie – recenzie a úprava: K.J., P.E.; vizualizácia: K.J., N.D., H.V., G.G.; dohľad: P.E.; získavanie finančných prostriedkov: G.G., K.J., F.Z. Všetci autori si rukopis prečítali a súhlasili s jeho publikovanou verziou.

ZOZNAM LITERATÚRY

Aghmiyuni, Z. F., Ahmadi, M. H., Sadeghi, H.: Relationship between the strength of biofilm production and the presence of pvl and *mecA* genes in *Staphylococcus aureus* isolated from skin and soft tissue infections. *Heliyon*. 2024, 10 (23), e40524. Doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e40524.

Almeida, G. C. M., dos Santos, M. M., Lima, N. G. M., Cidral, T. A., Melo, M. C. N., Lima, K. C.: Prevalence and factors associated with wound colonization by *Staphylococcus* spp. and *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients in inland northeastern Brazil: a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2014, 14, 328. Doi: 10.1186/1471-2334-14-328.

Almuhayawi, M. S., Alruhaili, M. H., Gattani, H. S., Alharbi, M. T., Nagshabandi, M., Jaouni, S.A., Selim, S., Alanazi, A., Alruwaili, Y., Faried, O. A., Elnosary, M. E.: *Staphylococcus aureus* induced wound infections which antimicrobial resistance, methicillin-and vancomycin-resistant: assessment of emergence and cross sectional study. *Infect. Drug Resist.* 2023, 2023 (16), 5335 – 5346. Doi: 10.2147/

IDR.S418681.

Assefa, M.: Inducible Clindamycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains in Africa: A Systematic Review. *Int. J. Microbiol.*, 2022, (1), 1835603. Doi: 10.1155/2022/1835603.

Bawankar, N. S., Agrawal, G. N., Zodpey, S. S.: Revealing inducible clindamycin resistance in methicillin-resistant *S. aureus*: A vital diagnostic imperative for effective treatment. *J. Postgrad. Med.* 2024, 70 (4), 223 – 226. Doi: 10.4103/jpgm.jpgm_271_24.

CDC: Invasive *Staphylococcus aureus* Infection Surveillance. <https://www.cdc.gov/healthcare-associated-infections/php/haic-eip/invasive-staphylococcus.html>. Accessed 17 April, 2024.

CLSI: *Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 31st edn., Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, Pennsylvania, USA, 2021. 1 – 352.

Cohen, P.R.: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2007, 46 (1), 259 – 270. Doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03215.x.

EUCAST: *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*, version 14.0, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Växjö, Sweden, 2024. <http://www.eucast.org>.

Gattringer, R., Nikš, M., Ostertág, R., Schwarz, K., Medvedovic, H., Graninger, W., Georgopoulos, A.: Evaluation of MIDITECH automated colorimetric MIC reading for antimicrobial susceptibility testing. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2002, 49, 651 – 659. Doi: 10.1093/jac/49.4.651.

Henry, T., Khachemoune, A.: Dermatologic conditions and risk factors in people experiencing homelessness (PEH): Systematic review. *Arch. Dermatol. Res.*, 2023, 315 (10), 2795 – 2803. Doi: 10.1007/s00403-023-02722-2.

Hussain, M., von Eiff, CH., Sinha, B., Joost, I., Herrmann, M., Peters, G., Becker, K.: eap Gene as novel target for specific identification of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, 46 (2), 470

– 476. Doi: 10.1128/JCM.01425-07.

Ji, X., Zhu, W., Lu, H., Wu, Z., Chen, H., Lin, CH., Zeng, Z., You, C., Li, L.: Antibiotic resistance profiles and MLST typing of *Staphylococcus aureus* clone associated with skin and soft tissue infections in a hospital of China. *Infect. Drug Resist.*, 2024, 17, 2555 – 2566. Doi: 10.2147/IDR.S465951.

Khalili, H., Najari-Peerayeh, S., Mahrooghi, M., Mansouri, P., Bakhshi, B.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of infectious and non-infectious skin and soft tissue lesions in patients in Tehran. *BMC Microbiol.*, 2021, 21, 282. Doi: 10.1186/s12866-021-02340-w.

Király, J., Hajdučková, V., Gregová, G., Szabóová, T., Pilipčinec, E.: Resistant *S. aureus* isolates capable of producing biofilm from the milk of dairy cows with subclinical mastitis in Slovakia. *Agriculture.*, 2024, 14 (4), 571. Doi: 10.3390/agriculture14040571.

Koumaki, D., Maraki, S., Evangelou, G., Koumaki, V., Gregoriou, S., Kouloumvakou, S., Petrou, D., Rovithi, E., Zografaki, K., Doxastaki, A., Ioannou, P., Gkiaouraki, I., Rogdakis, A., Mavromanolaki, V. E., Krasagakis, K.: Clinical features and Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus*-infected dermatoses. *J. Clin. Med.*, 2025, 14 (4), 1084. Doi: 10.3390/jcm14041084.

Kryvtsova, M. V., Király, J., Koščová, J., Kostenko, Y. Y., Bubnov, R. V., Spivak, M. Y.: Determination of biofilm formation and associated gene detection in *Staphylococcus* genus isolated from the oral cavity under inflammatory periodontal diseases. *Studia Biologica.*, 2020, 14 (3), 49 – 64. Doi: 10.30970/sbi.1403.627.

Leclercq, R.: Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34 (4), 482 – 492. Doi: 10.1086/324626.

Madden, L., Low, S. H., Phillips, A. R. J., Kline, K. A., Becker, D. L.: The effects of *Staphylococcus aureus* biofilm conditioned media on 3T3 fibroblasts. *FEMS Microbes.*, 2021, 2: xtab010. Doi: 10.1093/femsmc/xtab010.

- Mediavilla, J. R., Chen, L., Mathema, B., Kreiswirth, B. N.: Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Curr. Opin. Microbiol.*, 2012, 15 (5), 588 – 595. Doi: 10.1016/j.mib.2012.08.003.
- Mijaljica, D., Townley, J. P., Klionsky, D. J., Spada, F., Lai, M.: The origin, intricate nature, and role of the skin surface pH (pH_{ss}) in barrier integrity, eczema, and psoriasis. *Cosmetics.*, 2025, 12 (1), 24. Doi: 10.3390/cosmetics12010024.
- Mutchler, C.: 23 skin lesions and how to identify them. <https://www.health.com/skin-lesions-6831548>. Updated on April 19, 2024.
- O'Toole, G. A., Pratt, L. A., Watnick, P. I., Newman, D. K., Weaver, V. B., Kolter, R.: Genetic approaches to study of biofilms. *Methods Enzymol.*, 1999, 310, 91 – 109. Doi: 10.1016/s0076-6879(99)10008-9.
- Saderi, H., Emadi, B., Owlia, P.: Phenotypic and genotypic study of macrolide, lincosamide and streptogramin B (MLSB) resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. *Med. Sci. Monit.*, 2011, 17 (2), 48 – 53. Doi: 10.12659/MSM.881386.
- Sandru, F., Poenaru, E., Stoleru, S., Radu, A. M., Roman, A. M., Ionescu, C., Zugravu, A., Nader, J. M., Băicoianu-Nițescu, L. C.: Microbial colonization and antibiotic resistance profiles in chronic wounds: A Comparative study of hidradenitis suppurativa and venous ulcers. *Antibiotics.*, 2025, 14 (1), 53. Doi: 10.3390/antibiotics14010053.
- Stepanović, S., Vuković, D., Hola, V., Bio-naventura, G. D., Djukić, S., Cirković, I., Ruzicka, F.: Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS.*, 2007, 115 (8), 891 – 899. Doi: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x.
- Thumu, S.C.H.R., Halami, P.M.: Acquired resistance to macrolide–lincosamide–streptogramin antibiotics in lactic acid bacteria of food origin. *Indian. J. Microbiol.*, 2012, 52 (4), 530 – 537. Doi: 10.1007/s12088-012-0296-5.
- Tsige, Y., Tadesse, S., Eyesus, T. G., Tefera, M. M., Amsalu, A., Menberu, M. A., Gelaw, B.: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and associated risk factors among patients with wound infection at referral hospital, Northeast Ethiopia. *J. Pathog.*, 2020, 2020 (1), 3168325. Doi: 10.1155/2020/3168325.
- Vella, V., Galgani, I., Polito, L., Arora, A. K., Creech, C. B., David, M. Z., Lowy, F. D., Maccesic, N., Ridgway, J. P., Uhlemann, A. C., Bagnoli, F.: *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection recurrence rates in outpatients: A retrospective database study at 3 US medical centers. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, 73 (5), 1045 – 1053. Doi: 10.1093/cid/ciaa1717.
- Wang, CH., Niu, X., Bao, S., Shen, W., Jiang, CH.: Distribution patterns and antibiotic resistance profiles of bacterial pathogens among patients with wound infections in the Jiaying region from 2021 to 2023. *Infect. Drug Resist.*, 2024, 2024 (17), 2883 – 2896. Doi: 10.2147/IDR.S470401.
- Wu, X., Wang, H., Xiong, J., Yang, G. X., Hu, J.F., Zhu, Q., Chen, Z.: *Staphylococcus aureus* biofilm: Formulation, regulatory, and emerging natural products-derived therapeutics. *Biofilm.*, 2024, 7, 100175. Doi: 10.1016/j.biofilm.2023.100175.



PÔVODNÁ ŠTÚDIA

POVEDOMIE PACIENTOV O MOŽNÝCH RIZIKÁCH NADMERNÉHO UŽÍVANIA VITAMÍNOV A MINERÁLOV

AWARENESS OF PATIENTS ABOUT THE POSSIBLE RISKS OF EXCESSIVE USE OF VITAMINS AND MINERALS

Balaščáková, Michaela; Beňová, Katarína*

Katedra biológie a fyziológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika

OPEN ACCESS

*Korešpondenčný autor: katarina.benova@uvlf.sk

Citovanie: Balaščáková, M., Beňová, K.: Povedomie pacientov o možných rizikách nadmerného užívania vitamínov a minerálov. Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 38 – 45.

Prijaté: 12.9.2025

Akceptované: 25.12.2025

Publikované: 29.12.2025

Copyright: 2025 Balaščáková, M., Beňová, K. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

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.

ABSTRAKT

Mikroživiny sú základnými prvkami, ktoré človek a iné organizmy potrebujú v rôznych množstvách počas celého života na koordináciu viacerých fyziologických funkcií a na udržanie zdravia. Vitamíny a minerály sú základnými mikroživinami, pre ľudskú výživu sú potrebné v množstvách všeobecne nižších ako 100 miligramov denne. Ľudský organizmus si ich nevie syntetizovať, a to buď vôbec, alebo sa môžu tvoriť v nedostatočnom množstve, a preto musia byť získavané stravou, resp. doplnkami výživy. Primárnym cieľom bolo

zistiť informovanosť, znalosť a vedomosť pacientov o výživových doplnkoch spolu s problematikou ich nadužívania resp. neriadeného dávkovania. Predmetom skúmania sa stali výsledky štúdie uskutočnenej prostredníctvom interakcie farmaceuta a pacienta v lekárni. Otázky dotazníkového prieskumu boli orientované na sociálno-demografické faktory, charakteristiku užívania výživových doplnkov a vedomostné poznatky o výživových doplnkoch. Zhodnotením výsledkov sme poukázali na nedodržiavanie referenčných denných príjmov vitamínov a minerálov, stanovených výrobcami, našimi pacientmi.

Kľúčové slová: hypervitaminóza; toxicita; vitamín C; vitamín D; zinok

ABSTRACT

Micronutrients are essential elements that humans and other organisms need in varying amounts throughout their lives to coordinate a number of physiological functions and to maintain health. Vitamins and minerals are essential micronutrients, they are required for human nutrition in amounts generally less than 100 milligrams per day. The

human body cannot synthesize them, either not at all, or they can be formed in insufficient quantities, and therefore they must be obtained through diet or dietary supplements. The primary goal was to determine the awareness, and knowledge of patients about dietary supplements along with the issue of their overuse or uncontrolled dosage. The results of a study conducted through the interaction of a pharmacist and a patient in a pharmacy became the subject of research. The questions of the questionnaire survey were focused on socio-demographic factors, characteristics of the use of dietary supplements and knowledge about dietary supplements. By evaluating the results, we pointed out that our patients did not comply with the reference daily intakes of vitamins and minerals, set by the manufacturers.

Key words: hypervitaminosis; toxicity; vitamin C; vitamin D; zinc

ÚVOD

Väčšina ľudí na celom svete užíva vitamíny a minerály na liečbu alebo prevenciu ochorenia. Dostupnosť výživových doplnkov (VD) aj mimo poskytovateľov lekárenskej starostlivosti vedie k vysokej spotrebe v populácii. Hoci účinnosť VD je nejasná, prevalencia používania týchto doplnkov v mnohých rozvinutých krajinách stúpa (Rock, 2007). Jedna tretina dospelých a polovica populácie staršej ako 50 rokov uvádza, že užíva aspoň jeden doplnok denne (Millen, Dodd, Subar, 2004).

Hoci sú tieto doplnky s antioxidačnou aktivitou dôležité pre udržiavanie zdravého imunitného systému (vitamín C, zinok, aj vitamín D), ukázalo sa, že pri dlhodobom nesprávnom dávkovaní môžu mať naopak prooxidačné účinky (Kong a kol., 2023). Existuje niekoľko možných vysvetlení potenciálneho negatívneho účinku antioxidačných doplnkov. Reaktívne formy kyslíka v miernych koncentráciách sú základnými mediátormi reakcií, ktorými sa telo zbavuje nežiaducich buniek. Ak teda podávanie antioxidačných

doplnkov zníži hladinu voľných radikálov, môže to narušiť základné obranné mechanizmy na zbavenie organizmu poškodených buniek, vrátane tých, ktoré sú prekancerózne a rakovinové. Antioxidačné doplnky teda môžu skutočne spôsobiť určité škody. Naša strava zvyčajne obsahuje bezpečné hladiny vitamínov, ale antioxidačné doplnky s vysokým obsahom môžu potenciálne narušiť dôležitú fyziologickú rovnováhu (Bjelaković a Gluud, 2007).

MATERIÁL A METODIKA

Štúdia prebiehala vo forme dotazníkového prieskumu, ktorý pozostával z 3 častí: 1). Sociálno-demografické faktory, 2). Charakteristika užívania výživových doplnkov, 3). Vedomostné poznatky pacientov o výživových doplnkoch. Zber údajov prebiehal vo verejnej lekární v Bardejove a to priamym kontaktom s pacientom, v časovom rozmedzí september 2023 – apríl 2024, kde sme do hodnotenia zahrnuli kompletne vyplnené dotazníkové práce v počte 112 ($n = 112$). Naša štúdia obsahovala 10 otázok. V 9 bolo na výber z viacerých možností a 1 otázka bola na dopísanie odpovedí našimi pacientmi. Informácie k našej štúdií boli poskytnuté anonymne.

VÝSLEDKY PRÁCE

Sociálno-demografické faktory

Príprava k získavaniu informácií trvala 9 mesiacov, počas ktorých sme oslovovali pacientov pri každom vyexpedovaní VD s obsahom vitamínov C, D a minerálu zinku. Konzultácie prebiehali v oficíne lekárne, na mieste vyhradenom pre dôverný rozhovor. Charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 1.

Charakteristika užívania výživových doplnkov

V druhej časti nášho prieskumu sme k jednotlivým suplementom priradili počet pacientov, ktorí dané doplnky užívajú (tabuľka 2). Ďalej sme poukázali aj na odporúčanú dennú dávku VD danú výrobcom, uvedenú na vonkajšom obale každého produktu, a počet pacientov, ktorí jednotlivé denné dávky prekračovalo.

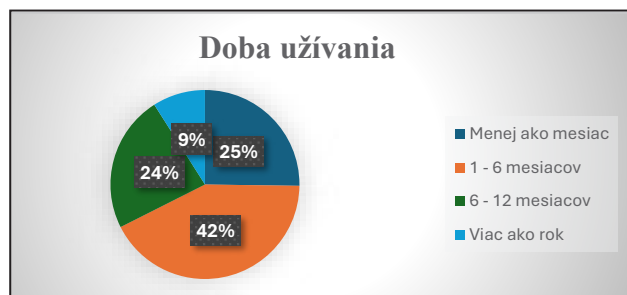
Tab. 1: Charakteristika pacientov

dĺžka konzultácie	min. 20 minút
počet pacientov	112
delenie pacientov podľa pohlavia	72 mužov (64 %), 40 žien (36 %)
delenie pacientov podľa veku	18 – 30 rokov: 23 pacientov (21 %)
	31 – 49 rokov: 52 pacientov (46 %)
	viac ako 50 rokov: 37 pacientov (33 %)

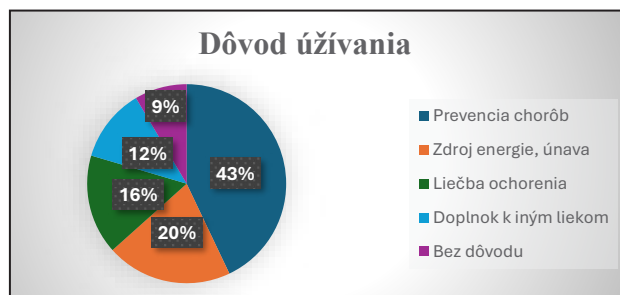
Tab. 2: Odporúčanie a prekročenie dennej dávky

Suplement	Spolu (n = pacientov)	Odporúčaná denná dávka	Z toho prekročilo dávku (n = pacientov)
Vitamín C 500 mg s postupným uvoľňovaním	25	1 tbl denne	14
Vitamín D 2 000 IU	24	1 tbl denne	11
Vitamín C 1 000 mg	19	1 tbl denne	13
Vitamín D 1 000 IU	11	1 tbl denne	5
Vitamín C 500 mg tbl	10	1 tbl denne	7
Zinok 15 mg	10	1 tbl denne	7
Zinok 25 mg	5	1 tbl denne	2
Vitamín C so zinkom 700 mg s postupným uvoľňovaním	4	1 tbl denne	1
Vitamín D 4 000 IU	4	1 tbl denne	0

Graf 1: Ako dlho už produkt užívate?



Graf 2: Dôvody užívania výživových doplnkov



Frekvencia a dôvod užívania

V nasledujúcej otázke sme sa našich respondentov pýtali, ako dlho už užívajú svoj VD. Najviac sa ich hlásilo k odpovedi 1 – 6 mesiacov (n = 47), menej ako mesiac svoj doplnok užívalo 28 pacientov a najmenej z celého prieskumu pripadlo na odpoveď viac ako rok a to v počte 10 (Graf 1).

Medzi najčastejší dôvod užívania doplnkov (Graf 2) patrila prevencia pred chorobami (n = 45). Ako zdroj energie, príp. doplnok proti únave, vyčerpaniu, uviedlo 24 pacientov ako 2. najčastejší dôvod užívania

výživových doplnkov. Pre 19 z nich bol dôvod liečba ochorenia, 14 všetkých opýtaných užívalo VD ako doplnok k iným liekom a 10 z celkovej vzorky ľudí označilo odpoveď bez dôvodu.

Vedomostné poznatky o výživových doplnkoch

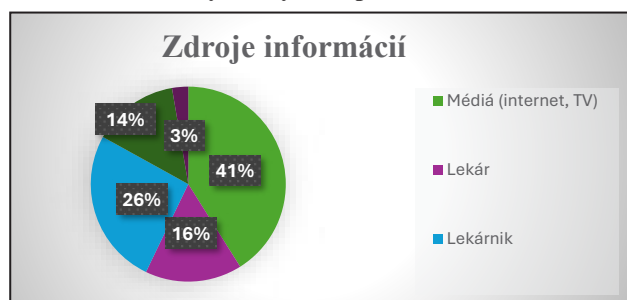
V 3. časti vyhodnocovania informovanosti pacientov sme zistili, že až 62 všetkých respondentov si myslelo, že majú dostatočné poznatky o daných suplementoch. To znamená, že vedeli:

- rozoznať liek od výživového doplnku;

- výživový doplnok musí byť označený ako “výživový doplnok”;
- výživový doplnok nie je liek, nelieči ochorenie a slúži na prevenciu;
- neprekračovať odporúčanú dávku výživového doplnku.

Ako najčastejší zdroj informácií uvádzali médiá (n = 46), o aké konkrétne médiá sa jedná, sme neskúmali, avšak môžeme predpokladať, že užívatelia využívali bežne sprístupnené internetové stránky výrobcov, internetové e-shopy lekární, diskusné portály spojené s danou tematikou, či rôzne televízne reklamy. Viac ako 29 pacientov si chodilo po rady k svojmu lekárnikovi, inštrukcie od lekára dostávalo 18 pacientov, v skoro podobnom zložení pacientov presvedčili rady a

Graf 3: Aký zdroj používate na získavanie informácií o výživových doplnkoch ?



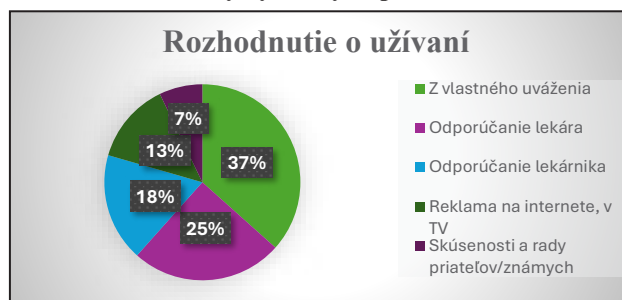
DISKUSIA

Prevencia pred vznikom hypervitaminózy alebo toxicity z nadmerného príjmu vitamínov a minerálov je dodržiavanie odporúčanej dennej dávky, ktorá musí byť uvedená výrobcom na vonkajšom obale každého VD. Aj keď je ľahko dostupný a voľnopredajný, je neoddeliteľnou súčasťou farmaceutickej starostlivosti informovať pacientov, aby si svojvoľne, podľa svojich potrieb, nenavýšovali odporúčané dávky, a tým, aby neprispievali k potenciálnej intoxikácii. Podľa našich výsledkov sme sa však dozvedeli, že viac ako polovica pacientov (n = 60) nedodržuje písomné informácie uvedené na vonkajších obaloch. Vo všeobecnosti išlo o 2-násobné prekročenie dennej dávky, v 1 prípade pri vitamíne C 1 000 mg o 3-násobné prekročenie dennej dávky po dobu 2 týždňov a v 2 prípadoch pri 15 mg zinku išlo o 3-násobne navýše-

skúsenosti od svojich priateľov a známych (n = 16), najmenej ich siahlo po knižných publikáciách, odborných článkoch v časopisoch (n = 3) (Graf 3).

V ďalšej otázke výskumu, sme skúmali, na základe čoho sa pacienti rozhodli, že budú práve svoj VD užívať (Graf 4). V prevahe bola odpoveď bez dôvodu (z vlastného uváženia) (n = 41), čo znamenalo, že pacienti užili produkt vtedy, ak si mysleli, že to potrebujú, bez predchádzajúcej konzultácie. Na odporúčanie odborného lekára tak urobilo 28 respondentov, o niečo menej (n = 20) prijalo radu od lekárnika. U 15 pacientov bola presvedčivá reklama, ktorú mohli vidieť na sociálnych sieťach alebo v televízií, zvyšní užívatelia (n = 8) začali užívať vitamíny alebo minerály na základe dobrej skúsenosti od svojich známych.

Graf 4: Čo vás viedlo k tomu, že ste sa rozhodli užívať daný výživový doplnok?



nie dávky po dobu 2 týždňov.

Pri vyhodnocovaní doby užívania, ako najčastejšia odpoveď bola 1 – 6 mesiacov, čo by pri dodržiavaní odporúčaného dávkovania bolo v poriadku, ale v rámci nadužívania to môže viesť k viacerým nežiaducim účinkom. Vitamín C má nízku toxicitu a predávkovanie je veľmi vzácné. Akútna toxicita sa vyskytuje pri jednorazovej perorálnej dávke vitamínu C nad 1 – 3 g, kedy privodí prechodnú osmotickú hnačku, nevoľnosť, nadúvanie s kŕčovitou bolesťou brucha a iné gastrointestinálne (GIT) poruchy spôsobené osmotickým účinkom neabsorbovaného vitamínu C. Vysoké dávky sa z dlhodobého hľadiska rozhodne neodporúčajú, pretože dochádza k zvýšenému riziku vzniku hyperurikémie, hyperoxalúrie a riziku oxalátovej litiaz, čo môže prejsť až do zlyhania obličiek (Carr a Maggini, 2017; Kladenský, 2017). Dlhodobý chronický príjem dávok vitamínu C vyšších ako 1 g

významne okysličuje moč a zvyšuje hladinu oxalátov v moči, čo prispieva k tvorbe oxalátových obličkových kameňov až o 41 % (Taylor, Stampfer, Curhan, 2004), je preto žiaduce, hlavne u pacientov s už vytvorenými oxalátovými konkrémetmi, obmedziť príjem perorálneho vitamínu C – nadmerná tvorba oxalátov po podaní vysokých dávok kyseliny askorbovej sa prejavuje iba po *per os* podaní prostredníctvom pôsobenia črevnej mikroflóry (Kladenský, 2017). K ďalším nežiaducim účinkom pri vysokých dávkach vitamínu C patrí acidóza, glukozúria, alergické reakcie vrátane kožnej vyrážky a svrbenia. Vysoké dávky môžu taktiež zvýšiť hemolytickú anémiu u tých, ktorí majú nedostatok enzýmu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy, a tým zvýšiť biologickú dostupnosť železa, preto sa u pacientov s hemochromatózou neodporúča. Ďalšie vysoké dávky môžu taktiež narušiť a inhibovať absorpciu vitamínu B12 a minerálu medi (Unlu a kol., 2016).

Aj v prípade doplnenia vitamínu D do organizmu išlo o 2-násobné prekročenie dávky. Predávkovanie vitamínom D hrozí len počas neriadeného podávania vyšších dávok ako sú optimálne a bez predchádzajúceho vyšetrenia hladiny kalcidiolu v krvi. Akútna toxicita je spôsobená dávkami vitamínu D pravdepodobne vyššími ako 10 000 IU/deň, čo vedie k sérovým koncentráciám kalcitriolu $> 150 \text{ ng.ml}^{-1}$ ($< 375 \text{ nmol.l}^{-1}$), klinické prejavy sa dostavia do 36 – 48 hodín a súvisia s hyperkalcémiou. Zahŕňajú GIT komplikácie – bolesti brucha, inapetenciu, naseu, vomitus, polyúriu, polydipsiu, zápchu, krvavú stolicu, neuropsychiatrické ťažkosti – polyneuropatiu, letargiu, stuhnutosť a nehybnosť svalov, kardiovaskulárne problémy – hypertenziu, bradyarytmiu a renálnu záťaž – akútne poškodenie obličiek, hyperkalciúriu, nefrokalcinózu (Lim a Thadhani, 2020). Potenciálna chronická intoxikácia je výsledkom podávania dávok nad 4 000 IU/deň počas dlhšieho obdobia až rokov. Prejavy spočívajú v deficite vitamínu K, ktorý pri zvýšenej exkrécii alebo degradácii, vedie k narušeniu koagulačných faktorov závislých na tomto vitamíne, čo následne môže spôsobiť krvácanie do GIT-u a dávnenie krvi kvôli ulcerácii žalúdka. Neskôr môže dôjsť

k renálnemu zlyhaniu kvôli zvýšenému ukladaniu vápnika do obličiek, v niektorých prípadoch môže nastať aj krvácanie do pľúc spojené s dyspnoe, arytmiou s hypertenziou, polyúriou a polydipsiou (Galior, Grebe, Singh, 2018; Legáth a kol., 2023).

Pri intoxikácii zvýšenej koncentrácie vitamínu D v krvi vedú k zvýšenej syntéze kalbindinu, čo následne spôsobuje zvýšenú absorpciu vápnika a fosforu z čreva a resorpciu vápnika a fosforu v obličkách – výraznejšia hyperkalcémia a hyperfosfatémia. Takto v obličkách nastáva metastatická kalcifikácia mäkkých tkanív, kde fosforečnan vápenatý spôsobuje kalcifikáciu orgánov, na ktorú sú najcitlivejšie hlavne obličky, ako aj pečeň, či cievny systém. Pri veľmi ťažkých otravách sú pozorované príznaky hypertenzie, nefrolitiázy, kŕčov a môže nastať aj smrť (Legáth a kol., 2023). Metabolity vitamínu D majú kratšie polčasy rozpadu, predávkovanie kalcidiolom a následný vznik hyperkalcémie môže trvať aj 18 mesiacov po prerušení podávania vitamínu D, čo je spôsobené jeho pomalým uvoľňovaním z tukových usadenín v pečeni, svaloch alebo z iných tukových tkanív (Peterson a Fluegeman, 2013).

Ďalej prieskum v lekární vyhodnotil pacientov, ktorí si navyšovali dávku 15 mg zinku o 2-násobné množstvo, z toho v dvoch prípadoch sme zaznamenali navýšenie zinku o 3-násobné množstvo na deň, čo v prepočte tvorí 45 mg zinku denne. Po našej interakcii s danými pacientmi sme sa dozvedeli, že takáto liečba zinkom prebiehala v priemere 2 týždne z dôvodu chrípkového ochorenia. Ak sa jedná o zdravých jedincov, tí by nemali prijať viac ako 40 mg zinku denne, kovová pachuť v ústach, nevoľnosť, vomitus, kŕče v bruchu až hnačka sú častými nežiaducimi účinkami. Pri vysokej dávke 100 – 300 mg/denne, tým, že zinok javí veľkú afinitu k endotelu ciev a viaže sa na väzobné miesta buniek sliznice čreva, dochádza k narušeniu mnohých biochemických procesov, ktoré vedú k črevnému oxidačnému stresu, narušeniu mikrobioty, ktorá ďalej zvyšuje náchylnosť na infekcie (Wegmüller a kol., 2014).

Výsledky štúdií, ktoré skúmali vplyv zinku na cholesterol ukázali, že denný príjem väčší ako 50 mg zin-

ku v priebehu 2 týždňov u zdravých jedincov znížil hladinu HDL-cholesterolu v krvi bez vplyvu na LDL-cholesterol, celkový cholesterol a triacylglyceridy. Nízky HDL-cholesterol (≤ 40 mg.dl⁻¹) je jedným z hlavných rizikových faktorov pre vznik koronárnej choroby srdca a táto štúdia potvrdzuje možný vznik kardiovaskulárnych ochorení pri chronickom vyššom užívaní zinku (Hughes a Samman, 2006). Optimálna hladina HDL-cholesterolu odstraňuje cholesterol z buniek a zabezpečuje, aby nedochádzalo k upchávaniu tepien – tým znižuje riziko výskytu chorôb. V tej istej štúdii pacienti užívali aj 30 mg zinok (menej ako maximálna tolerovateľná denná dávka), ktorý už ale nemal vplyv na HDL-cholesterol (Hughes a Samman, 2006; Ranasinghe a kol., 2015).

Užívanie veľkých dávok doplnku zinku po dlhšiu dobu je často spojené s nedostatkom medi, táto korelácia je spôsobená konkurenčným absorpčným vzťahom zinku a medi v enterocytoch sprostredkovaných metalotioneínmi (MT). Expresia MT je regulovaná vysokým obsahom zinku v doplnkoch a tie dokážu viazať med' s vyššou afinitou ako zinok, v dôsledku toho vzniká komplex, ktorý sa následne vylučuje. Časté príznaky nedostatku medi zahŕňajú zhoršenú mobilizáciu železa, anémiu, zníženú superoxiddismutázu, zvýšený plazmatický cholesterol, LDL-cholesterol a abnormálnu funkciu srdca. Mechanizmus, ktorým nedostatok medi vyvoláva anémiu, spočíva v enzýmoch ceruloplazmín a cytochróm c oxidáza. Ceruloplazmín viaže med' a premieňa železnaté ióny na železo, ktoré sa ďalej viaže na transferín a je transportovaný, cytochróm c oxidáza je tiež závislá od medi a redukuje železo, ktoré sa ďalej začleňuje do hému. Okrem tejto interferencie so syntézou hému, nedostatok medi spôsobuje až 85 % zníženie erytrocytov, čím sa skracuje ich doba prežitia (Lazarchick, 2012).

Aj napriek tomu, že príjem zinku je dôležitý pre funkciu imunitného systému, prebytok tohto minerálu môže zhoršiť imunitné reakcie. Tento zdravotný problém je väčšinou spojený s anémiou, ale zvykne sa objavovať aj vtedy, ak sú pacienti zdraví. Štúdie ukázali, že nadbytok zinku môže zhoršiť funkcie T-lymfocytov, ktoré sú náchylné práve na jeho preby-

tok. Už pri 80 mg denne počas jedného týždňa dokáže zinková suplementácia potlačiť alogénnu imunitnú odpoveď (Faber a kol., 2004).

Ako primárny zdroj informácií o doplnkoch stravy uviedlo 41 % užívateľov médií. V rámci štúdie sme konkrétne nezisťovali o aké médiá ide, ale predpokladáme, že v dobe digitalizácie to bol práve internet vo všeobecnosti, či už to boli internetové e-shopy poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, alebo iných internetových predajní výrobcov, resp. rôzne diskusné portály, televízne reklamy. 26 % pacientov označilo ako zdroj informácií svojho lekárnika a 16 % lekára. V jednej z mnohých kompetencií farmaceuta je po dôkladnej anamnéze u pacienta vedieť zhodnotiť, či daný produkt je potrebné, nutné, alebo nevhodné užívať. 37 % opýtaných sa rozhodlo, že doplnok stravy budú užívať na základe vlastného rozhodnutia bez predchádzajúcej konzultácie a odporúčania zo strany zdravotníckeho personálu. Z výskumu ďalej vyplýva, že návštevu, vyšetrenie a ďalšie odporúčania od lekára prijalo 25 % našich pacientov. Hlavnými dôvodmi, prečo sa pacienti nezverujú s užívaním doplnku svojmu lekárovi, sú obavy z negatívnej reakcie lekárov, presvedčenie, že lekár nemusí vedieť o užívaní doplnku a skutočnosť, že sa lekár nepýta (Braun a kol., 2010). Ostatných 18 % pacientov ako prvú voľbu zvolilo lekára. Štúdia z roku 2015, realizovaná na Slovensku, v spolupráci aj so Slovenskou lekárnickou komorou, hodnotila spokojnosť pacientov s lekárenskou starostlivosťou poskytovanou verejnými lekárnikmi, podľa ktorej až 73,6 % opýtaných respondentov považuje lekárnika za profesionálneho odborníka s vysokou dôveryhodnosťou na lieky a 65,1 % ho vníma ako experta pri riešení otázok so zdravím, chorobou, prevenciou a liečbou. V tomto prieskume pacienti jednoznačne najpozitívnejšie hodnotili interpersonálne vzťahy (zrozumiteľnosť rozhovoru s lekárnikom a čas, ktorý bol pacientom venovaný) a najmenej pozitívne manažment liečby pacienta (spolupráca lekára a lekárnika, kontrola liečby lekárnikom, zisťovanie zdravotného stavu pacienta lekárnikom). Verejnosť, aj napriek tomu, že nás vníma ako odborníkov na lieky, však často nemá správne vedomosti.

mosti o profesii lekárnik a má problém určiť a prijať fakt, že farmaceut je odborník napr. aj na monitoring liečby a vykonávanie zdravotných skriningov (Mináriková, 2015).

ZÁVER

Predloženou prácou sme zistili, že viac ako polovica opýtaných pacientov nedodríava denné odporúčané dávky výrobcov uvedené na vonkajších obaloch výživových doplnkov. Vo všeobecnosti pacienti dávky denne navyšovali 2-násobne, našli sa aj takí, ktorí dávkovanie doplnku denne prekročili 3-násobne. Tak ako pri lipofilných, tak aj pri hydrofilných vitamínoch a aj mineráloch, sme našou prácou poukázali na to, že téma nadužívania a vznik nežiaducich účinkov je aktuálny.

Konflikt záujmov

Autori pre túto štúdiu neudávajú konflikt záujmov.

Použitie nástrojov umelej inteligencie

Autori nepoužili nástroje generatívnej umelej inteligencie.

Etické aspekty

Štúdia bola vykonaná v súlade so všetkými etickými predpismi potrebnými pre jej vypracovanie.

Financovanie

Na túto štúdiu nebolo potrebné financovanie.

Príspevky autorov

Balaščáková Michaela zozbierala údaje, analyzovala údaje, napísala prvotný text. Beňová Katarína navrhla koncepciu štúdie, dohliadala na prácu, podieľala sa na formálnej úprave a revízii rukopisu.

ZOZNAM LITERATÚRY

Bjelakovic, G., Glud, CH.: Surviving antioxidant supplements. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007, 99, 742 – 743.

Braun, L. A., Tiralongo, E., Wilkinson, J. M., Spitzer, O., Bailey, M., Poole, S., Dooley, M.: Perceptions, use and attitudes of pharmacy customers on complementary medicines and pharmacy practice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2010, 10, 1 – 7.

Carr, A.C., Maggini, S.: Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 2017, 9, 1 – 25.

Faber, C., Gabriel, P., Ibs, K. H., Rink, L.: Zinc in pharmacological doses suppresses allogeneic reaction without affecting the antigenic response. *Bone marrow transplantation*, 2004, 33, 1241 – 1246.

Galior, K., Grebe, S., Singh, R.: Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*, 2018; 10(8). Doi:10.3390/NU10080953.

Hughes, S., Samman, S.: The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. *Journal of the American College of Nutrition*, 2006, 25, 285 – 291.

Kimáková, T., Hrnková, L., Koblišková, Z.: Užívanie, postoje a znalosti laickej verejnosti na Slovensku o výživových doplnkoch. *Klinická farmakológia a farmácie*, 2016, 29, 156 – 161.

Kladenský, J.: Vliv vitamínů, minerálů a stopových prvků na lidské zdraví s podrobnějším zaměřením na urogenitální systém. Jaká rizika přináší jejich deficit či předávkování? – 1. část. *Urologie pro praxi*, 2017, 18, 109 – 114.

Kong, W. L., Lu, X. R., Hou, L. L., Sun, X. F., Sun, G. Q., Chen, L.: Vitamins and immune system health. *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, 2023, 54, 7 – 13.

Lazarchick, J.: Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Current opinion in hematology*, 2012, 19, 58 – 60.

Legáth, J. a kol.: *Špeciálna toxikológia*. 2. vyd. Košice: Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, 2023. 380 s.

Lim, K., Thadhani, R.: Vitamin D toxicity. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2020, 42, 238 – 244.

Millen, A. E., Dodd, K. W., Subar, A. F.: Use

of vitamin, mineral, nonvitamin, and nonmineral supplements in the United States: the 1987, 1992, and 2000 National Health Interview Survey results. *Journal of the American Dietetic Association*, 2004, 104, 942 – 950.

Mináriková, D.: Úroveň a faktory ovplyvňujúce patientsku spokojnosť s lekárenskou starostlivosťou na Slovensku. *Česká a slovenská farmácie*, 2015, 64, 178 – 183.

Peterson, M. E., Fluegeman, K.: Cholecalciferol. *Topics in companion animal medicine*, 2013, 28, 24 – 27.

Ranasinghe, P., Wathurapatha, W. S., Ishara, M. H., Jayawardana, R., Galappatthy, P., Katulanda, P., Constantine, G. R.: Effects of zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition & metabolism*, 2015, 12, 26.

Rock, Ch. L.: Multivitamin-multimineral supplements: who uses them? *The American journal of clinical nutrition*, 2007, 85, 277 – 279.

Taylor, E.N., Stampfer, M. J., Curhan, G.C.: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004, 15, 3225 – 3232.

Unlu, A., Kirca, O., Ozdogan, M., Nayir, E.: High-dose vitamin C and cancer. *Journal of Oncological Science*, 2016, 1, 10 – 12.

Wegmüller, R., Tay, F., Zeder, Ch., Brnic, M., Hurrell, R. F.: Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *The Journal of nutrition*, 2014, 144, 132 – 136.



PÔVODNÁ ŠTÚDIA

PREVENCIA A MANAŽMENT OBEZITY A SÚVISIACICH KOMORBIDÍT V LEKÁRENSKEJ PRAXI

PREVENTION AND MANAGEMENT OF OBESITY AND RELATED COMORBIDITIES IN PHARMACY PRACTICE

Tkáč, Tomáš*; Marcinčáková, Dana

Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika

OPEN ACCESS

*Korešpondenčný autor: tomas.tkac475@gmail.com

Citovanie: Tkáč, T., Marcinčáková, D.: Prevencia a manažment obezity a súvisiacich komorbidít v lekárenskej praxi. Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 46 – 55.

Prijaté: 25.9.2025

Akceptované: 29.9.2025

Publikované: 29.12.2025

Copyright: 2025 Tkáč, T., Marcinčáková, D. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

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.

ABSTRAKT

Vhodné ciele manažmentu hmotnosti zdôrazňujú realistický úbytok na dosiahnutie zníženia zdravotných rizík a mali by zahŕňať podporu chudnutia, udržanie a prevenciu opätovného priberania na váhe. Cieľom štúdie bolo poukázať na možnosti riešenia rizík spojených so vznikom obezity a *diabetes mellitus* 2. typu v najbližších 10 rokoch a poskytnúť prehľad odporúčaní pre zníženie rizík spojených s obezitou. Výsledky štúdie sme zhodnotili na základe spracovania údajov získaných od pacientov vo forme dotazníkov, kde

z celkového počtu ($n = 35$) bolo 71 % žien a 29 % mužov. Zastúpenie žien bolo v najväčšom počte v rozmedzí 70 až 80 rokov (40 % z celkového počtu žien) a muži mali najväčšie zastúpenie vo vekovom rozmedzí 80 až 90 rokov (50 % z celkového počtu mužov). Najčastejším klinickým prejavom u žien zisteným počas vyšetrenia u lekára bol vysoký krvný tlak (76 % z celkového počtu žien), u mužov to bola vysoká hladina cukru v krvi (80 % z celkového počtu mužov). Na základe získaných údajov o zdravotnom stave bolo najčastejšie chronické ochorenie u žien hypertenzia (72 % z celkového počtu žien) a hyperlipidémia u mužov (80 % z celkového počtu mužov). Z pohľadu pripravenosti na zmenu u žien išlo najčastejšie o možnosť, že nešlo o snahu v priebehu posledného mesiaca aktívne schudnúť (80 % z celkového počtu žien). V prípade mužov bola možnosť, kde sa nesnažili v priebehu posledného mesiaca aktívne zabrániť priberaniu na hmotnosti (90 % z celkového počtu mužov). Prostredníctvom skórovacieho systému FINDRISC sa vyhodnotilo riziku vzniku cukrovky, kde 76 % žien a 70 % mužov z celkového počtu respondentov má stredné riziko vzniku cukrovky. Manažment a liečba obezity zahŕňa okrem zníženia telesnej hmotnosti aj zníženie rizika a zlep-

šenie zdravotného stavu, čo súvisí so znižovaním telesnej hmotnosti, správnym nastavením stravovania a nutraceutík a dostatočným zvýšením pohybovej aktivity.

Kľúčové slová: BMI; *diabetes mellitus*; hmotnosť; skrining; životný štýl

ABSTRACT

Appropriate weight management goals emphasize realistic weight loss to reduce health risks and should include weight loss support, maintenance, and prevention of weight regain. The aim of the study was to highlight possible solutions to the risks associated with the development of obesity and type 2 *diabetes mellitus* in the next 10 years and to provide an overview of recommendations for reducing the risks associated with obesity. We evaluated the results of the study based on the processing of data obtained from patients in the form of questionnaires, where 71 % of the total number ($n = 35$) were women and 29 % were men. The largest number of women were in the 70 to 80 age group (40 % of the total number of women), and men were most represented in the 80 to 90 age group (50 % of the total number of men). The most common clinical manifestation in women found during the medical examination was high blood pressure (76 % of the total number of women), while in men it was high blood sugar (80 % of the total number of men). Based on the data obtained on health status, the most common chronic disease in women was hypertension (72 % of the total number of women) and hyperlipidemia in men (80% of the total number of men). In terms of readiness to change, the most common factor among women was that they had not actively tried to lose weight in the last month (80 % of all women). In the case of men, the most common factor was that they had not actively tried to prevent weight gain in the last month (90 % of all men). The FINDRISC scoring system was used to assess the risk of developing diabetes,

with 76% of women and 70 % of men out of the total number of respondents having a moderate risk of developing diabetes. In addition to weight loss, the management and treatment of obesity also includes reducing risk and improving health, which is related to weight loss, proper diet and nutraceuticals, and sufficient increase in physical activity.

Keywords: BMI; *diabetes mellitus*; lifestyle; screening; weightpreventive and therapeutic methods

ÚVOD

Obezita je definovaná ako chronické metabolické ochorenie charakterizované zvýšením zásob telesného tuku a predstavuje príčinu mortality a morbiditu, ktorá postihuje nielen dospelých, ale aj deti a dospievajúcich na celom svete. Na regulácii energetickej bilancie a tukových zásob sa podieľajú komplexné interakcie medzi biologickými, behaviorálnymi, sociálnymi a environmentálnymi faktormi. Dôležité je získať komplexnú anamnézu a všetky potrebné laboratórne vyšetrenia relevantné pre štádium obezity pacienta. Medzi ciele liečby patrí aj manažment komorbidít a zlepšenie kvality života pacientov. Farmakoterapia môže pacientom pomôcť udržať *compliance* a zmierniť zdravotné riziká (Gensthaler a kol., 2022). Komplexný manažment obezity je zabezpečený dodržiavaním všetkých potrebných aspektov súvisiacich s ochorením. Liečba by mala byť založená na dobrej klinickej starostlivosti lekárov, farmaceutov ale aj iných zdravotníckych pracovníkov, ktorí prichádzajú do kontaktu s obéznymi pacientmi. Je dôležité, aby boli nápomocní a dohliadali na správnu prevenciu a liečbu, ktorá môže pacientom zachrániť život (Apovian, 2016).

Cieľom tejto štúdie je poskytnúť prehľad príčin obezity, možnosti jej predchádzania a liečenia. Vysvetľuje, akú úlohu má v prevencii farmaceut a akým spôsobom môže byť nápomocný v manažmente ochorenia. Opisuje postoj pacientov k ochoreniu a ich možnosti k správne udržavaniu zdravého životného štýlu.

MATERIÁL A METÓDY

Prostredníctvom dotazníkov boli zozbierané údaje a informácie o pacientoch vzhľadom na osobnú, liekovú anamnézu a životný štýl. Údaje potrebné na spracovanie výsledkov sme získali z verejnej lekárne v Trenčíne počas obdobia dvoch mesiacov (január a február 2025). Prostredníctvom skórovacieho systému FINDRISC bolo vyhodnotené riziko vzniku cukrovky. Fínske skóre rizika cukrovky (FINDRISC) je jednoduchý dotazník, ktorý sa používa na identifikáciu osôb s vysokým rizikom vzniku *diabetes mellitus* 2. typu počas nasledujúcich 10 rokov. Hodnotené boli tieto faktory: vek, index telesnej hmotnosti (BMI), obvod pása, úroveň fyzickej aktivity, denný príjem ovocia/zeleniny, spánok, pohybová aktivita, fajčenie a požívanie alkoholu. Celkové skóre v rozsahu od 0 do 26 rozdeľuje riziko na nízke, mierne zvýšené, stredné, vysoké alebo veľmi vysoké. Systém FINDRISC nevyžaduje laboratórne testovanie a používa sa u dospeljej populácie vo veku od 18 rokov. Jeho použitím na identifikáciu vysokorizikových ľudí a aplikáciou výchovného zásahu vo Fínsku sa ukázalo, že je možné znížiť výskyt cukrovky (Lindström a kol., 2010).

Výsledky boli spracované z údajov získaných od 35 respondentov v programe Microsoft Excel do grafov a následne boli jednotlivé hodnoty percentuálne vyjadrené, pričom sme zhodnotili možné riziká u mužov a žien.

VÝSLEDKY A DISKUSIA

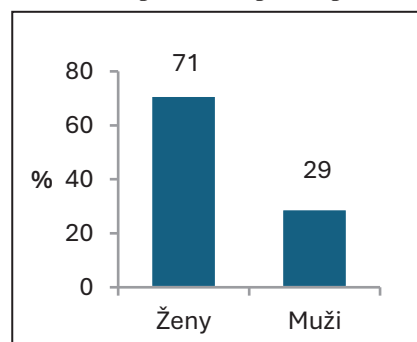
Moderný prístup k obezite uznáva multifaktoriálne determinanty prírastku hmotnosti a zdravotné prínosy, ktoré vyplývajú z chudnutia. Základom každého úsilia o chudnutie je zmena životného štýlu, strava a zvýšená fyzická aktivita. Farmaceuti, bežne považovaní za jedného z naj dôveryhodnejších a najdostupnejších odborníkov v oblasti zdravotnej starostlivosti, majú ideálnu možnosť na poskytovanie poradenstva v oblasti riadenia hmotnosti a životného štýlu. Údaje pre účely tejto štúdie sme získali od 35 pacientov,

kde z celkového počtu bolo 71 % žien a 29 % mužov. Pre zhodnotenie údajov bola zohľadnená celková zdravotná situácia pacientov vzhľadom na vek, pridružené ochorenia a celkový životný štýl. Na základe získaných údajov sme porovnali a zhodnotili aktuálny stav pacientov a informovali o možných rizikách súvisiacich s ich zdravotným stavom vzhľadom na vznik obezity.

Rozdelenie pacientov podľa pohlavia

Graf č. 1 uvádza percentuálne zastúpenie pacientov podľa pohlavia, nakoľko medzi mužmi a ženami existujú značné rozdiely v životnom štýle, klinických príznakoch a celkovom zhodnotení liečby obezity a pridružených komorbidít. Početnejšou skupinou boli ženy, tvorili 71 % pacientov a mužov bolo 29 % celkového počtu 35 pacientov.

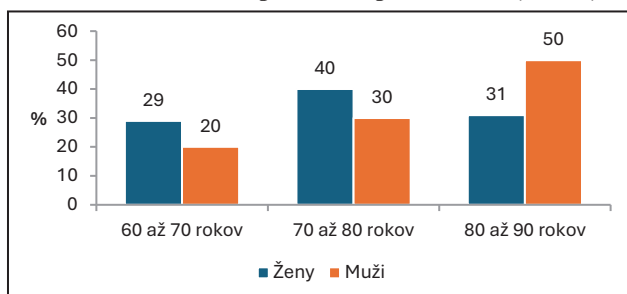
Graf 1: Rozdelenie pacientov podľa pohlavia (n = 35)



Rozdelenie pacientov podľa veku

Prevalencia nadváhy a obezity celosvetovo narastá v rôznych vekových skupinách. Ďalším dôležitým sledovaným parametrom pre celkové zhodnotenie pacientov bol vek. Graf č. 2 znázorňuje, že v sledovanom súbore bolo zastúpenie pacientov v rozmedzí 60 až 70 rokov 29 % žien a 20 % mužov. Z výsledkov je zrejmé, že zastúpenie žien bolo v najvyššom počte v rozmedzí 70 až 80 rokov (40 %), mužov v tomto veku bolo 30 % z celkového počtu. Muži mali najvyššie zastúpenie vo vekovom rozmedzí 80 až 90 rokov (50 %) a žien bolo 31 % z celkového počtu 35 pacientov.

Graf 2: Rozdelenie pacientov podľa veku (n = 35)

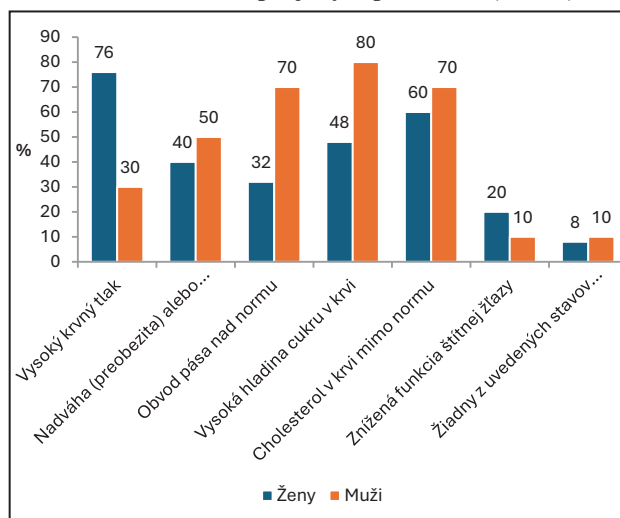


Zistené klinické stavy u pacientov počas vyšetrenia u lekára

So zvyšujúcim sa vekom sa zvyšuje aj prítomnosť rôznych ochorení, ktoré majú negatívny vplyv na organizmu. Prítomnosť chronických ochorení u opýtaných respondentov bola rôzna, buď išlo o samotné chronické ochorenie alebo pridruženie viacerých chronických ochorení, ktoré predstavujú predispozíciu vzniku obezity. Pri absolvovaní vyšetrenia u lekára boli zistené u opýtaných pacientov rôzne klinické prejavy, ktoré môžu prispievať k rozvoju obezity. Graf č. 3 poskytuje prehľad o zistených klinických prejavoch u mužov a žien. Najčastejšie sa vyskytoval vysoký krvný tlak (hypertenzia) u žien (76 %), u mužov to bolo len 30 %. Ďalším vyskytujúcim sa prejavom a teda rizikovým faktorom pre vznik obezity bola vysoká hladina cukru (hyperglykémia) v krvi. Z grafu vyplýva, že z celkového počtu mužov to bolo 80 %, žien bolo 48 %. Cholesterol v krvi mimo fyziologickej normy (> 5 mmol/l) bol zaznamenaný u 70 % mužov a u 60 % žien. Výskyt nadváhy alebo obezity bol potvrdený u 40 % žien a 50 % mužov a zároveň aj obvod pásu nad normu bol zaznamenaný u 70 % mužov a u 32 % žien z celkového počtu 35 pacientov. Z ostatných klinických prejavov bola zistená znížená funkcia štítnej žľazy (hypotyreóza) u 10 % mužov a 20 % žien. Žiaden z uvedených stavov nebol zistený u 10 % mužov a 8 % žien.

Metabolické poruchy vyvolané obezitou zvyšujú riziko kardiovaskulárnych ochorení. Nadmerný viscerálny tuk zhoršuje inzulínovú rezistenciu, dyslipidémiu a zápal, čo sú všetky hlavné faktory aterosklerózy, čím sa zvyšuje pravdepodobnosť infarktu

Graf 3: Klinické prejavy u pacientov (n = 35)

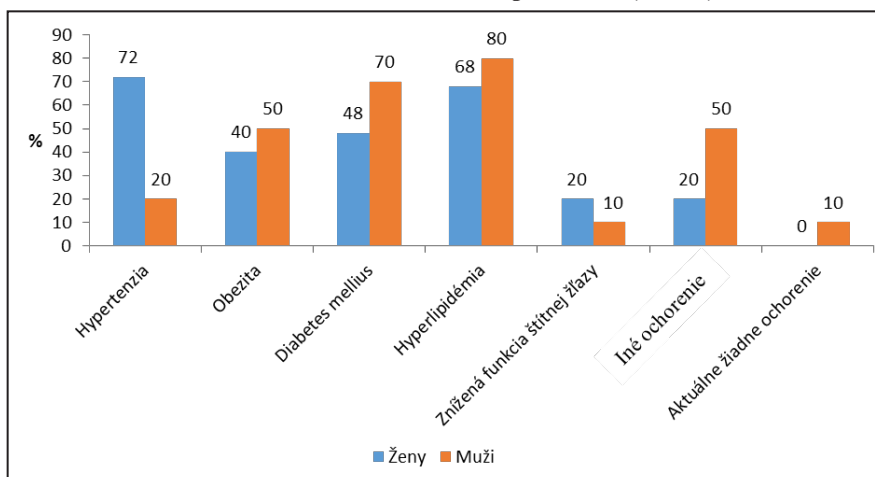


a mŕtvice. Okrem metabolických porúch ovplyvňuje obezita aj štruktúru, funkciu a elektrické vedenie srdca. Zvýšený epikardiálny tuk, systémový zápal a oxidačný stres môžu vyvolať zväčšenie predsiení a fibriláciu predsiení. Okrem toho zvýšenie telesnej hmotnosti kladie vyššie nároky na srdce, čo vedie k hypertrofii ľavej komory a nakoniec k zlyhaniu srdca, konkrétne k zlyhaniu srdca so zachovanou ejekčnou frakciou (Oppert a kol., 2024).

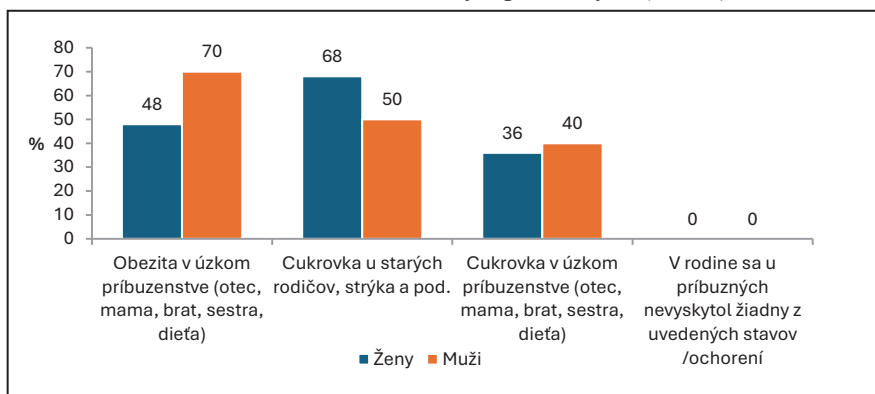
Prítomnosť chronického ochorenia u pacientov

Pacienti s obezitou majú zvýšené riziko chorôb ako dyslipidémia, hypertenzia, ischemická choroba srdca, cievna mozgová príhoda, ochorenia žľaz, respiračné problémy, spánkového apnoe, osteoartróza a niektoré druhy rakoviny. V porovnaní s dospelými s normálnou hmotnosťou mali dospelí s BMI 40 kg/m² alebo vyšším, zvýšené riziko cukrovky, hyperlipidémie, astmy, artritídy a priemerného alebo zlého zdravotného stavu (Apovian, 2016). Graf č. 4 znázorňuje výskyt chronických ochorení u mužov a žien. Hypertenzia bola diagnostikovaná u 72 % žien a u 20 % mužov z celkového počtu pacientov (n = 35). Obezita bola zistená u 40 % žien a u 50 % mužov, *diabetes mellitus* 2. typu u 48 % žien a 70 % mužov. Farmakologická liečba hyperlipidémie bola zistená u 68 % žien a 80 % mužov. Znížená funkcia štítnej žľazy bola diagnostikovaná u 20 % žien a 10 % mužov. Na iné

Graf 4: Chronické ochorenia pacientov (n = 35)



Graf 5: Ochorenia u rodiny a príbuzných (n = 35)

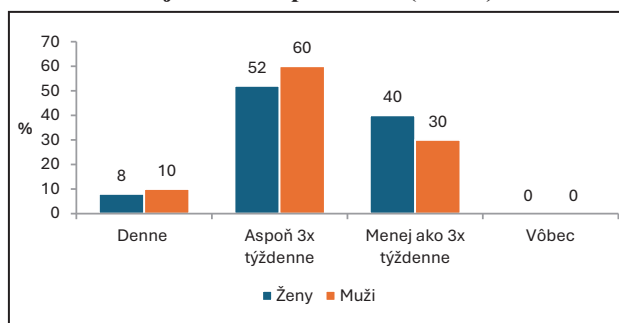


ochorenie sa z celkového počtu opýtaných pacientov lieči 20 % žien a 50 % mužov. Aktuálne žiadne ochorenie nebolo zistené u 10 % mužov a u žien nebola zaznamenaná ani jedna pacientka bez chronického ochorenia (0 %).

Prítomnosť ochorení u rodiny a príbuzných

V našom zisťovaní sa u každého z opýtaných pacientov vyskytovala obezita alebo cukrovka v rámci rodinnej anamnézy (Graf č. 5). Obezita v úzkom príbuzenstve (otec, mama, brat, sestra, dieťa) bola prítomná u 70 % mužov a 48 % žien. Z opýtaných bola cukrovka v úzkom príbuzenstve u 40 % mužov a 36 % žien a u starých rodičov, strýka a pod. sa toto ochorenie vyskytovalo u 68 % žien a 50 % mužov.

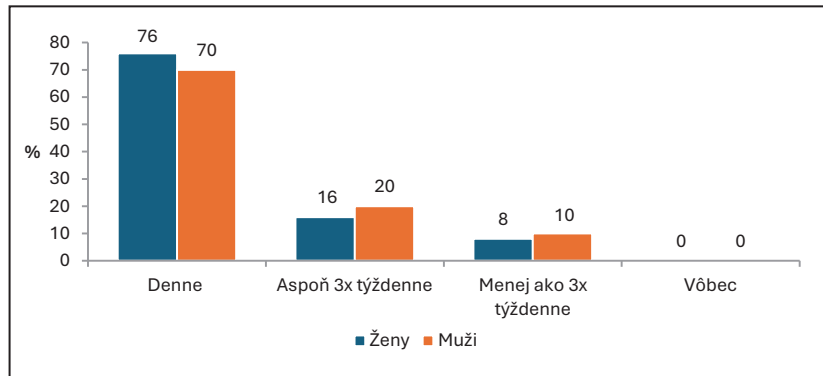
Graf 6: Tučné mäso, údeniny, tučné mliečne výrobky v jedálničku pacientov (n = 35)



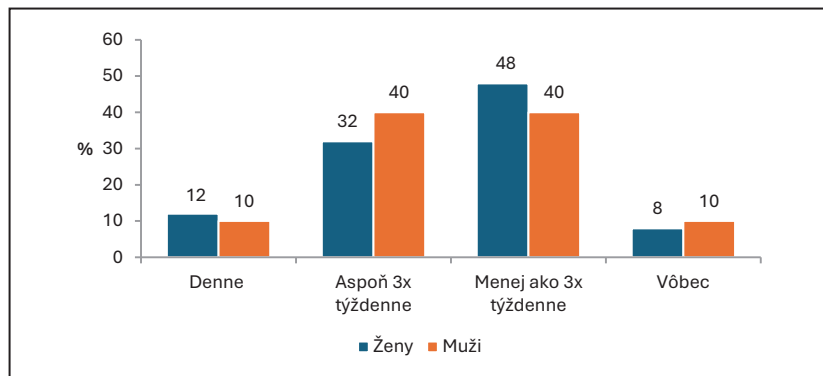
Výživa sledovaných pacientov

Strava obsahujúca vyššie percento energie z nasýtených mastných kyselín (maslo, sadlo, údeniny, tučné mliečne výrobky) a menej porcií zeleniny potenciálne prispievajú k inzulínovej rezistencii a diabetu 2.

Graf 7: Ovocie a zelenina v jedálničku pacientov (n = 35)



Graf 8: Fyzická aktivita pacientov (n = 35)



typu u dospelých (Hulst a kol., 2018). V rámci životného štýlu je dôležité aj správne stravovanie. Každý má nastavený jedálniček inak, podľa vlastných preferencií, zdravotného stavu, fyzickej aktivity. Graf č. 6 porovnáva pacientov z hľadiska konzumácie tučného mäsa, údenín a tučných mliečnych výrobkov. Z výsledkov je zrejmé, že aspoň 3x do týždňa sa dané výrobky objavia v strave pacientov u 52 % žien a 60 % mužov. Až 40 % žien a 30 % mužov uvádza, že konzumuje tieto výrobky menej ako 3x týždenne. Menšia časť žien (8 %) a aj mužov (10 %) konzumuje výrobky denne. Nikto neuviedol, že dané výrobky vôbec nekonsumoval. Jedlo a výživa sú hlavnými cieľmi liečby obezity, pretože udržať si zdravú váhu môže byť ťažké. Aby sa predišlo obezite je potrebné naďalej upravovať príjem živín, vrátane bielkovín a strukovín, ako aj oligosacharidov, polysacharidov a vlákniny. Ďalším prístupom je začlenenie životne dôležitých živín do stravy namiesto znižovania energie spojenej s obmedzeným množstvom potravín (Verma

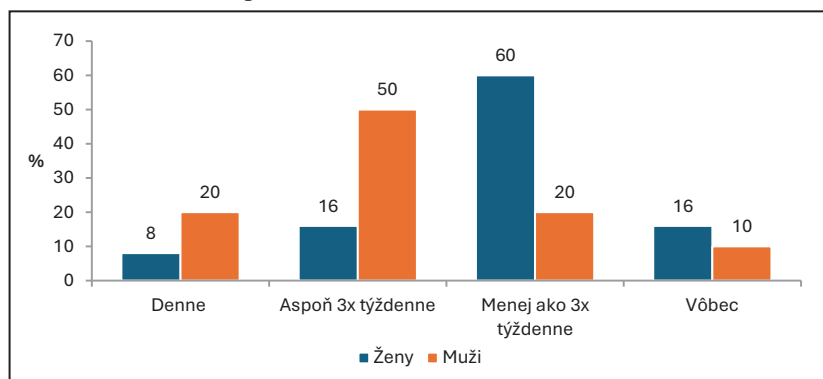
a kol., 2021).

Graf č. 7 porovnáva pacientov v konzumácii ovocia a zeleniny. Z údajov vyplýva, že ovocie a zelenina je v každodennom jedálničku pacientov (76 % žien, 70 % mužov). Až 16 % žien a 20 % mužov uviedlo, že konzumujú ovocie a zeleninu aspoň 3x týždenne a 8 % žien, 10 % mužov ju konzumuje menej ako 3x týždenne. Žiaden z respondentov neuviedol, že ovocie a zeleninu vôbec nekonsumuje.

Fyzická aktivita aspoň 30 minút denne

Obezita, fyzická nečinnosť a sedavé správanie sú hlavnými problémami verejného zdravia. Komplexná interakcia mnohých faktorov vedie k obezite, ktorá si vyžaduje individualizovanú viaczložkovú stratégiu manažmentu. Keďže sú k dispozícii nové intervencie na pomoc jednotlivcom pri zvládaní obezity, je nevyhnutné, aby hlavnou súčasťou prístupu zostala fyzická aktivita (Oppert a kol., 2024). Z grafu č. 8 je zrejmé, že z opýtaných pacientov väčšina má fyzickú

Graf 9: Spánok v trvaní minimálne 7 hodín denne



aktivitu menej ako 3x týždenne (ženy 48 %, muži 40 %). Rovnaký počet mužov (40 %) a nižší počet žien (32 %) má fyzickú aktivitu aspoň 3x týždenne. Denne vykonáva fyzickú aktivitu 12 % žien a 10 % mužov. Bez fyzickej aktivity je 8 % žien a 10 % mužov.

Spánok aspoň 7 hodín denne

Graf č. 9 poskytuje prehľad o spánku v dĺžke aspoň 7 hodín denne. Z grafického vyhodnotenia vyplýva, že z celkového počtu až 50 % mužov spí 7 hodín denne aspoň 3x do týždňa, u žien je to 16 %. Až 60 % žien spí menej ako 3x týždenne aspoň 7 hodín denne pričom u mužov to je 20 %. Denne aspoň 7 hodín spí 8 % žien a 20 % mužov. Na druhej strane 16 % žien a 10 % mužov nespí 7 hodín resp. omnoho menej ako 7 hodín denne.

Nedostatok spánku je spojený so zvýšeným rizikom obezity u detí a dospelých, čo môže v budúcnosti viesť k zlým zdravotným výsledkom. Vzťah medzi spánkom a obezitou môže byť sprostredkovaný niekoľkými rôznymi mechanizmami vrátane zmien chuti do jedla a sýtosti, načasovania spánku, cirkadi-

ánneho rytmu a energetickej rovnováhy. Okrem toho existujú dôkazy, ktoré naznačujú, že zlepšenie spánku u detí aj dospelých môže byť prospešné pre reguláciu hmotnosti a diétu a niektoré potraviny môžu byť dôležité na podporu spánku (Miller, 2025).

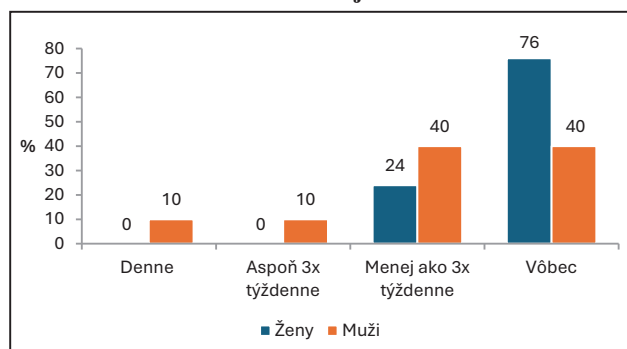
Fajčenie

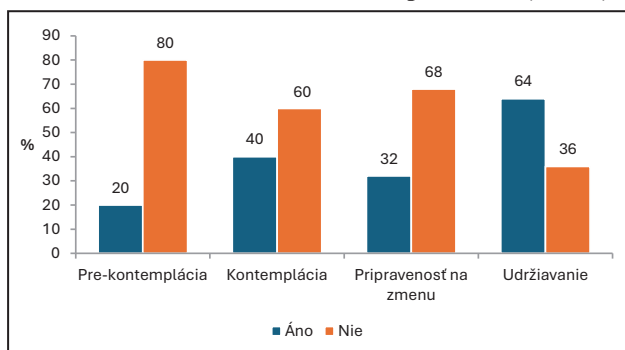
Rizikovým faktorom pre vznik obezity má aj fajčenie a to v každej vekovej kategórii. Zo získaných údajov 76 % žien a 40 % mužov nefajčia vôbec. Z najnovších štúdií sa zistilo, že deti a dospievajúci s pasívnym fajčením doma, v škole a na iných verejných miestach mali vyššiu prevalenciu nadváhy a obezity ako deti bez expozície (Wei a kol., 2025). Väčšina opýtaných pacientov (76 % žien a 40 % mužov) vôbec nefajčí. Menej ako 3x týždenne fajčí 24 % žien a 40 % mužov. Graf č. 10 uvádza, že 10 % mužov fajčí aspoň 3x týždenne.

Konzumácia alkoholu

Prevalencia konzumácie alkoholu a obezity sa neustále zvyšuje. V odbornej literatúre je definované, že etanol je orexigénna molekula, ktorá pôsobí na cerebrálnu reguláciu hladu a sýtosti a na mezolimbický systém odmeňovania a alkohol blokuje oxidáciu beta mastných kyselín, čím podporuje ukladanie lipidov. V rámci štúdie bolo zistené, že etanol je možné považovať za faktor prispievajúci k vyššej miere obezity pozorovanej v posledných desaťročiach (Nasce a Pataky, 2023). Graf č. 11 poskytuje prehľad o konzumácii alkoholu. Až 48 % žien a 10 % mužov ho nekonzumuje vôbec. Menej ako 3x týždenne konzumuje

Graf 10: Fajčenie

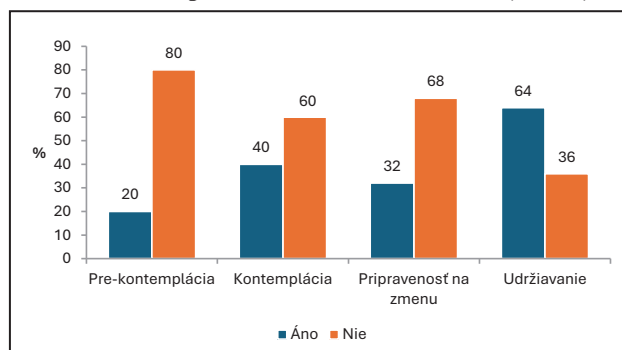


Graf 11: Konzumácia alkoholu u pacientov (n = 35)

alkohol 36 % žien a 60 % mužov. Alkohol konzumuje aspoň 3x týždenne 16 % žien a 30 % mužov. Žiaden z opýtaných pacientov nekonzumuje alkohol denne.

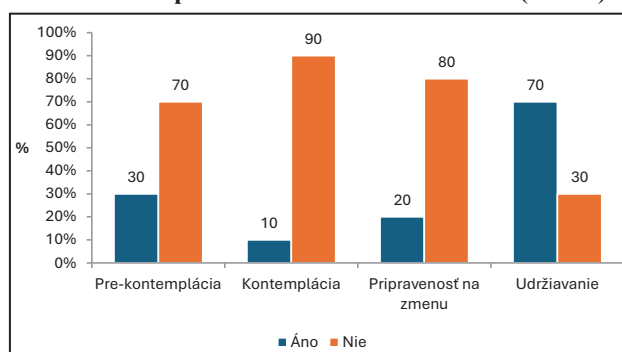
Pripravenosť na zmenu životného štýlu

Podpora zdravého životného štýlu si vyžaduje viac fyzickej aktivity, ktorá znižuje príjem kalórií a obsah tuku a s tým súvisí aj ochota ľudí zmeniť svoj životný štýl (Urasaki a Le, 2022). Grafy č. 12 a 13 porovnávajú pripravenosť na zmenu u žien a mužov. Z grafu č. 12 a odpovedí uvedených v rámci dotazníka „Pripravenosť na zmenu“ vyplýva, že 80 % žien sa nesnažilo a 20 % sa snažilo v priebehu posledného mesiaca aktívne znížiť svoju telesnú hmotnosť. Až 60 % žien sa nesnažilo a 40 % žien sa snažilo v priebehu posledného mesiaca aktívne zabrániť priberaniu na hmotnosti. Z celkového počtu žien väčšina (68 %) neuvažovala a 32 % uvažovalo o snahe znížiť telesnú hmotnosť tak, aby v nasledujúcich šiestich mesiacoch dosiahli svoj cieľ. Z grafu č. 12 vyplýva, že až 64 % žien sa podarilo a 36 % sa nepodarilo v priebehu posledných šiestich mesiacov udržať želanú hmotnosť. Graf č. 13 uvádza, že 70 % mužov sa nesnažilo a 30 % sa snažilo v priebehu posledného mesiaca aktívne znížiť telesnú hmotnosť, 90 % mužov sa nesnažilo a 10 % sa snažilo v priebehu posledného mesiaca aktívne zabrániť priberaniu na hmotnosti. Snahu schudnúť tak, aby v nasledujúcich šiestich mesiacoch dosiahli svoj cieľ malo 20 % mužov a 80 % mužov snahu nemalo. Až 70 % mužov sa podarilo v priebehu posledných šiestich mesiacov udržať si želanú hmotnosť.

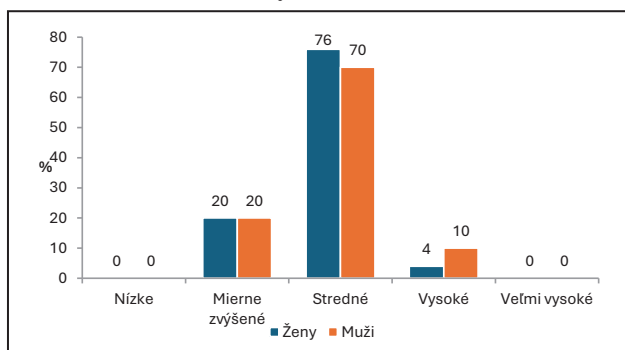
Graf 12: Pripravenosť na zmenu u žien (n = 25)

Skórovací systém FINDRISC na stanovenie rizika vzniku diabetes mellitus 2. typu u mužov a žien

Fínsky index rizika cukrovky (FINDRISC) je jednoduchý dotazník, ktorý sa používa na identifikáciu osôb s vysokým rizikom vzniku cukrovky 2. typu v priebehu nasledujúcich 10 rokov. Posudzuje sa osem faktorov: vek, index telesnej hmotnosti (BMI – body mass index), obvod pása, úroveň fyzickej aktivity, denný príjem ovocia/zeleniny, anamnéza užívania liekov na vysoký krvný tlak, anamnéza vysokej hladiny glukózy v krvi a rodinná anamnéza cukrovky. Celkové skóre v rozmedzí od 0 do 26 klasifikuje riziko ako nízke, mierne zvýšené, stredné, vysoké alebo veľmi vysoké (Cuijpers a kol., 2019). Graf č. 14 vyhodnocuje skórovací systém FINDRISC na stanovenie rizika vzniku *diabetes mellitus* 2. typu. Z grafu vyplýva, že 76 % žien a 70 % mužov má stredné riziko vzniku cukrovky 2. typu (cukrovka vznikne u 1 zo 6 osôb). Mierne zvýšené riziko (cukrovka vznikne u 1 z 25 osôb) uvádza graf u 20 % žien a mužov. Vysoké riziko (cukrovka vznikne u 1 z 3 osôb) bolo vyhodnotené u 4 % žien a 10 % mužov.

Graf 13: Pripravenosť na zmenu u mužov (n = 10)

Graf 14: Systém FINDRISC



ZÁVER

Obezita je multifaktoriálne ochorenie spôsobené komplexom genetických, environmentálnych a behaviorálnych faktorov. Interakcia medzi týmito faktormi prispieva k závažnosti obezity a sťažuje jej liečbu v dôsledku interakcie medzi rôznymi génmi a inými rizikovými faktormi, ako sú faktory prostredia a životného štýlu.

Na základe výsledkov získaných v práci sme posúdili celkový manažment obezity v lekárenskej praxi a postoj pacientov k prevencii a liečbe. Získané a spracované výsledky potvrdili vplyv životného štýlu pre vznik obezity, ako aj prínos edukácie pacientov zo strany farmaceutov a na dôležitosť sledovania rizikových parametrov. Najčastejšou vekovou skupinou boli pacienti nad 70 rokov, s čím súvisel aj častejší výskyt pridružených ochorení a prítomná polypragmázia. Výsledky poukazujú, že najčastejší klinický príznak zistený počas vyšetrenia u lekára bola hypertenzia u žien (76 % z celkového počtu žien) a u mužov to bola hyperglykémia (80 % z celkového počtu mužov). Prítomnosť ďalších klinických prejavov predstavuje vysoké riziko pre vznik obezity, ale aj pre celkový zdravotný stav pacienta. Prítomnosť obezity bola z opýtaných respondentov zistená u 40 % žien a 50 % mužov.

V súčasnosti základným nástrojom pre prevenciu a liečbu rozvoja nadhmotnosti/obezity je dlhodobá komplexná modifikácia životného štýlu (výživa, pohybová aktivita, kognitívno-behaviorálna terapia), ktorá je súčasťou manažmentu pacienta s obezitou aj v prípade, keď je pacient indikovaný na farmakoterapiu

obezity alebo bariatrický chirurgický zákrok (či ich kombináciu), tak ako pri všetkých metabolických ochoreniach.

Hlavným cieľom prevencie a starostlivosti o ľudí s nadváhou a obezitou je zlepšenie ich zdravotného stavu, zníženie rizika vzniku rôznych súvisiacich komorbidít a zvýšenie kvality života.

Konflikt záujmov

Autori pre túto štúdiu neudávajú konflikt záujmov.

Použitie nástrojov umelej inteligencie

Autori nepoužili nástroje generatívnej umelej inteligencie.

Etické aspekty

Štúdia bola vykonaná v súlade so všetkými etickými predpismi potrebnými pre jej vypracovanie.

Financovanie

Táto štúdia bola pripravená bez finančnej podpory.

Príspevky autorov

Tomáš Tkáč: metodika, zber údajov, vyhodnocovanie, zdroje; Dana Marcinčáková: príprava návrhu, konceptualizácia, vyhodnocovanie, formálna analýza, vizualizácia, zdroje a konečné úpravy.

ZOZNAM LITERATÚRY

Apovian, C. M.: Obesity: Definition, comorbidities, causes, and burden. *Am. J. Manag. Care*, 2016, (22), 176 – 185.

Cuijpers, P., Cristea, I. A., Karyotaki, E., Reijnders, M., Hollon, S. D.: Component studies of psychological treatments of adult depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychother. Res.*, 2019, 29 (1), 15 – 29. Doi:10.1080/10503307.2017.1395922.

Gensthaler, L., Felsenreich, D. M., Jedamzik, J., Eichelster, J., Nixdorf, L., Bichler, C., Krebs, M., Itariu, B., Langer, F. B., Prager, G.: Trends of overweight and obesity in male adolescents: prevalence, socioeconomic status, and impact

on cardiovascular risk in a central European country. *Obes Surg.*, 2022, 32 (4), 1024 – 1033. Doi:10.1007/s11695-021-05867-z.

Hulst, A., Paradis, G., Harnois-Leblanc, S., Benedetti, A., Drapeau, V., Henderson, M.: Lowering saturated fat and increasing vegetable and fruit intake may increase insulin sensitivity 2 years later in children with a family history of obesity. *J. Nutr.*, 2018, 148 (11), 1838 – 1844. Doi:10.1093/jn/nxy189

Lindström, J., Absetz, P., Hemiö, K., Peltonmäki, P., Peltonen, M.: Reducing the risk of type 2 diabetes with nutrition and physical activity—efficacy and implementation of lifestyle interventions in Finland. *Public Health Nutr.*, 2010, 13 (6A), 993 – 999. Doi:10.1017/S1368980010000960.

Miller, M. A.: Time for bed: diet, sleep and obesity in children and adults. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2025, 84 (1), 45 – 52. Doi:10.1017/S0029665123004846.

Nasce, A., Pataky, Z.: What is the relationship between alcohol and obesity?. *Revue Medicale Suisse*, 2023, 19 (819), 552 – 554. Doi:10.53738/rev-med.2023.19.819.552.

Oppert, J. M., Ciangura, C., Bellicha, A.: Health-enhancing physical activity in obesity management: the need to (seriously) go beyond weight loss. *Int. J. Obes.*, 2025, 49 (2), 211 – 213.

Urasaki, Y., Le, T. T.: Functional complementation of anti-adipogenic phytonutrients for obesity prevention and management. *Nutrients*, 2022, 14 (20), 4325. Doi: 10.3390/nu14204325.

Verma, S., Bhatta, M., Davies, M., Deanfield, J., Garvey, T., Kushner, R., Kosiborod, M.: Improvement of the 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk with once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity-post-hoc analysis of the step 1 trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 77 (18_Supplement_1), 1606 – 1606.

Wei, J., Luo, J. Y., Chen, Y. H., Wang, F., Tan, Y. Q., Luo, M. Y., & Li, X. J.: The association between secondhand smoke exposure and overweight/obesity among children and adolescents. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 2025, 59 (1), 69 – 75



PŮVODNÁ ŠTÚDIA

ANALÝZA PRESKRIPCIE LIEČIV V TERAPII INSOMNIE

ANALYSIS OF DRUG PRESCRIPTION IN INSOMNIA THERAPY

Rojková, Miriama; Kolesárová, Mária*

Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika

OPEN ACCESS

*Korešpondenčný autor: maria.kolesarova@uvlf.sk

Citovanie: Rojková, M., Kolesárová, M.,: Analýza preskripcie liečiv v terapii insomnie. Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 56 – 67.

Prijaté: 16.7.2025

Akceptované: 20.8.2025

Publikované: 29.12.2025

Copyright: 2025 Rojková, M., Kolesárová, M. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

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.

ABSTRACT

Insomnia je ochorenie s vysokou incidenciou a prevalenciou na celom svete a predstavuje závažný zdravotný a sociálny problém. Cieľom tejto štúdie bolo analyzovať a porovnať preskripciu liečiv indikovaných v terapii insomnie na základe vyselektovania 168 preskripčných záznamov (PZ) s kódom diagnózy *G47.0 Porucha zaspávania a trvania spánku [insomnia]* pre 168 pacientov počas obdobia dvoch rokov, od 1. januára 2023 do 31. decembra 2024. Dáta boli získané z troch verejných lekární v Kežmarku (L1), v

Sečovciach (L2) a v Spišskej Belej (L3). Väčší počet PZ zaevidovaných v roku 2024 oproti roku 2023 v sledovaných lekárňach naznačuje rastúci trend preskripcie hypnotík. Z analýzy vyplýva, že insomnia sa vyskytuje výrazne viac u žien než u mužov, a to vo všetkých troch lekárňach. Najviac pacientov trpiacich nespavosťou bolo po 60. roku života. Analýza preskripcie zo všetkých troch lekární ukázala, že v terapii insomnie sa indikujú hlavne Z-hypnotiká (L1 – 71,0 %, v L2 – 86,0 %, v L3 – 65,6 %) s najviac zastúpeným predstaviteľom zolpidemom (v L1 – 68,8 %, v L2 – 76,7 %, L3 – 65,6 %). Druhou najčastejšie predpisovanou skupinou boli benzodiazepíny (L1 – 19,4 %, L2 – 9,3 %, L3 – 31,3 %), kde hlavným zástupcom bol cinolazepam v L1 a L3 a alprazolam v L2. Hypnotiká/sedatíva boli predpisované hlavne všeobecným lekárom (L1 – 86,0 %, L2 – 76,7 %, L3 – 84,4 %). Pri porovnaní výsledkov z PZ z jednotlivých lekární vyplýva, že v terapii insomnie sa postupuje rovnako, čo je v súlade so súčasnými odporúčaniami.

Kľúčové slová: farmakoterapia; fytotherapia; hypnotiká; insomnia; melatonín

ABSTRACT

Insomnia is a disease with high incidence and prevalence worldwide, representing a serious health and social issue. The aim of this study was to analyze and compare the prescription of medications indicated in the treatment of insomnia based on the selection of 168 prescription records (PRs) with the diagnosis code *G47.0 Sleep initiation and maintenance disorders [insomnia]* for 168 patients over a two-year period, from January 1, 2023, to December 31, 2024. Data were collected from three public pharmacies: in Kežmarok (L1), Sečovce (L2), and Spišská Belá (L3). The higher number of PRs recorded in 2024 compared to 2023 in the observed pharmacies suggests a growing trend in the prescription of hypnotics. The analysis showed that insomnia occurs significantly more frequently in women than in men across all three pharmacies. Most patients suffering from insomnia were over the age of 60. The prescription analysis from all three pharmacies showed that Z-hypnotics were predominantly indicated in the treatment of insomnia (L1 – 71.0%, L2 – 86.0%, L3 – 65.6%), with zolpidem being the most frequently prescribed (L1 – 68.8%, L2 – 76.7%, L3 – 65.6%). The second most frequently prescribed group was benzodiazepines (L1 – 19.4%, L2 – 9.3%, L3 – 31.3%), with cinolazepam being the main representative in L1 and L3, and alprazolam in L2. Hypnotics/sedatives were primarily prescribed by general practitioners (L1 – 86.0%, L2 – 76.7%, L3 – 84.4%). A comparison of the PR results from the individual pharmacies indicates that insomnia therapy is approached in a similar way, which aligns with current guidelines.

Keywords: hypnotics; insomnia; melatonin; pharmacotherapy; phytotherapy

ÚVOD

Insomnia patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce poruchy spánku s vysokou prevenciou u dospeléj populácie (Poon a kol., 2021). Je definovaná ako subjektívna sťažnosť pacienta na poruchu nočného spánku a je charakterizovaná ťažkosťami s navodením spánku, poruchami kontinuity spánku a/alebo predčasným ranným prebúdzaním. Spánok je označovaný ako nekvalitný, nedostačujúci a neosviežujúci (Nevšímalová a Šonka, 2020). Chronická insomnia má významný dopad nielen na jednotlivcov, u ktorých dochádza k výraznému zníženiu kvality života, zhoršeniu kognitívnych funkcií a celkového zdravia, ale aj na spoločnosť ako celok, keďže prispieva k zvýšenej absencii v práci, zníženej produktivite, neschopnosti, či k zvýšeným nákladom na zdravotnú starostlivosť (Kaur a kol., 2023). Symptómy nespavosti sa globálne vyskytujú u približne 30 – 35 % populácie a prevencia porúch nespavosti je na úrovni od 3,9 % do 22,1 % v závislosti od použitých diagnostických kritérií, ktoré sa líšia v rôznych klasifikačných systémoch (Poon a kol., 2021). Medzi dva hlavné rizikové faktory je možné zaradiť vyšší vek jedincov a ženské pohlavie (Karna a kol., 2023). 70 – 90 % insomnií sú komorbídne s iným ochorením (psychiatrickým, somatickým, či inou spánkovou poruchou) (Nevšímalová a Šonka, 2020).

Podľa Medzinárodnej klasifikácie porúch spánku, 3. edície (ICSD-3) rozlišujeme insomniu chronickú, krátkodobú a iné poruchy spánku. Chronická insomnia sa vyznačuje pretrvávajúcimi problémami s navodením spánku a/alebo jeho udrzaním, aj napriek adekvátnym podmienkam pre spánok, čo súvisí s ťažkosťami fungovania v nasledujúci deň. Tieto problémy so spánkom by sa na základe definície mali vyskytovať s frekvenciou minimálne 3-krát za týždeň a mali by byť prítomné najmenej 3 mesiace (Poon a kol., 2021). Krátkodobá insomnia je tiež charakte-

rizovaná problémami so zaspávaním, častým alebo skorým prebúdzaním sa, pričom ťažkosti pretrvávajú menej ako 3 mesiace. Do kategórie iné patria také poruchy spánku, ktorých kritéria nespĺňajú definíciu chronickej ani krátkodobej insomnie (Kaur a kol., 2023).

Vzhľadom na široké spektrum negatívnych dôsledkov je dôležité zvoliť u pacientov s insomniou efektívnu terapiu. V praxi často dochádza ku kombinácii nefarmakologických a farmakologických postupov, pričom cieľom terapie je zlepšiť kvalitu a trvanie spánku a minimalizovať negatívny dopad nespavosti na výkonnosť v nasledujúci deň a na celkový zdravotný stav pacienta (Hupková a Šlepecký, 2021). Správne indikovanou liečbou je možné zabrániť prechodu nespavosti do chronicity a zabrániť vzniku závislosti, s ktorou je chronická nespavosť často spojená (Borzová, 2002). Prvou voľbou v terapii insomnie sú nefarmakologické postupy, najmä kognitívno-behaviorálna terapia a edukácia pacienta o zásadách spánkovej hygieny. Farmakologická intervencia je zvolená ako druhá voľba, v prípadoch nedostatočnej účinnosti alebo nedostupnosti nefarmakologickej terapie (Riemann a kol., 2023). V takom prípade sa volia liečivá zo skupiny hypnotík, hlavne GABA agonisty (Z-hypnotiká a benzodiazepíny), ktoré by sa mali používať v čo najnižšej účinnej dávke a krátkodobo (< 4 týždne) z dôvodu závažných nežiaducich účinkov, ako je predovšetkým vznik tolerancie, závislosti či *rebound* fenoménu po náhlom vysadení (Fulmeková a kol., 2015). Okrem toho je možné použiť aj iných zástupcov hypnotík a iné skupiny liečiv, ako sú sedatívne antidepresíva, antihistaminiká alebo neuroleptiká.

Cieľom tejto štúdie bolo analyzovať preskripciu liečiv indikovaných u pacientov trpiacich insomniou.

MATERIÁL A METÓDY

Za obdobie dvoch rokov od 1. januára 2023 do

31. decembra 2024 bolo vyselektovaných 168 preskripčných záznamov (PZ) s kódom diagnózy G47.0 Porucha zaspávania a trvania spánku [insomnia] u 168 pacientov. Údaje boli získané z troch rôznych verejných lekární v Kežmarku (L1), v Sečovciach (L2) a v Spišskej Belej (L3). Výsledky boli vyhodnocované pomocou lekárenského systému WinLSS. Pri spracovaní údajov bol dodržaný zákon o ochrane osobných údajov. Z preskripčných záznamov boli spracované tieto údaje: pohlavie, vek pacientov, preskripcia farmakoterapeutických skupín a konkrétnych liečiv indikovaných v terapii insomnie s kódom diagnózy G47.0 podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10) a odbornosť lekárov predpisujúcich farmakoterapiu v liečbe insomnie.

Všetky zistené výsledky boli vyhodnotené prostredníctvom tabuliek a grafov v programe Microsoft Excel.

VÝSLEDKY

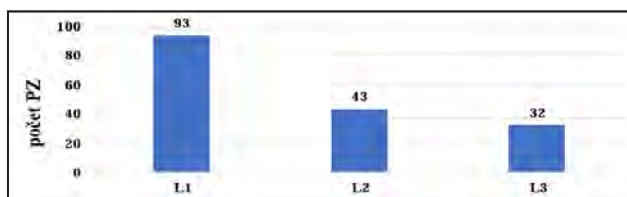
Počet preskripčných záznamov s diagnózou insomnie

Za obdobie dvoch rokov 2023 a 2024 bolo vyhodnotených spolu 168 PZ s diagnózou G47.0 *Porucha zaspávania a trvania spánku [insomnia]* pre 168 pacientov, z toho 93 PZ v lekární v Kežmarku (L1), 43 PZ v lekární v Sečovciach (L2) a 32 PZ bolo v lekární Spišská Belá (L3) (viď. graf 1).

Porovnanie percentuálneho počtu preskripčných záznamov za rok 2023 a 2024

Pri porovnaní počtu PZ získaných za rok 2023 a 2024 je možné vidieť, že v každej lekární výrazne narástlo množstvo PZ s touto diagnózou v roku 2024 oproti roku 2023. V L1 sme za rok 2023 získali 37,6 % (35) PZ a za rok 2024 62,4 % (58) PZ. V L2 to bolo 34,9 % (15) PZ za rok 2023 a 65,1 % (28) PZ za rok 2024. V L3 46,9 % (15) PZ za rok 2023 a 53,1 % (17) PZ za rok

Graf 1: Počet preskripčných záznamov s diagnózou Insomnia



2024 (vid'. graf 2).

Charakteristika pacientov

Pohlavie pacientov

Ako je znázornené v grafe 3, vo všetkých lekárňach väčšinu pacientov tvorili ženy. V L1 bolo zaznamenaných 41 % (38) mužov a 59 % (55) žien. V L2 tvorili muži 49 % (21) a ženy 51 % (22) a v L3 tvorili muži 25 % (8) a ženy 75 % (24). Tieto výsledky poukazujú na to, že v L1 je 1,45-násobne, v L2 1,05-násobne a v L3 3-násobne vyšší výskyt insomnie u žien než u mužov.

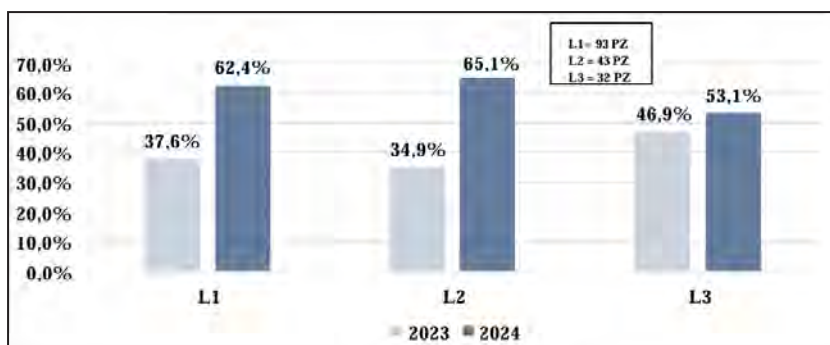
Vek pacientov

Na základe veku boli pacienti rozdelení do 8 skupín s cieľom nájsť vekovú skupinu s najvyšším počtom pacientov trpiacich insomniou. Graf 4 vyjadruje, že najviac takýchto pacientov sa nachádza v L1 a L2 vo veku od 70 do 79 rokov, a to 21,5 % (20) v L1 a 27,9 % (12) v L2. V L3 tvorili prevahu pacienti vo veku od 60 do 69 rokov, a to 25,0 % (8). Je možné vidieť, že ide hlavne o pacientov vo vyššom veku a čím nižší vek, tým nižší výskyt ochorenia.

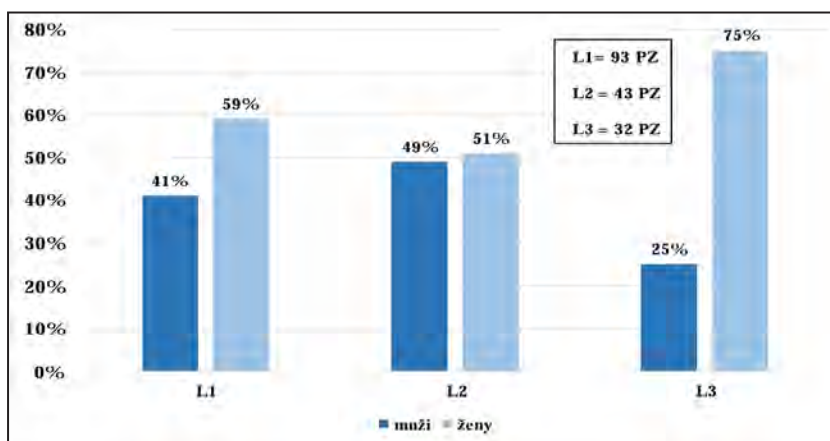
Analýza preskripcie jednotlivých farmakoterapeutických skupín liečiv

Na základe analýzy 168 vyselektovaných PZ s kódom diagnózy G47.0 sme zistili, že najčastejšie predpisovanou skupinou liečiv vo všetkých troch lekárňach boli Z-hypnotiká, ktoré tvorili až 71,0 % (66) všetkých preskripcií v L1, 86,0 %

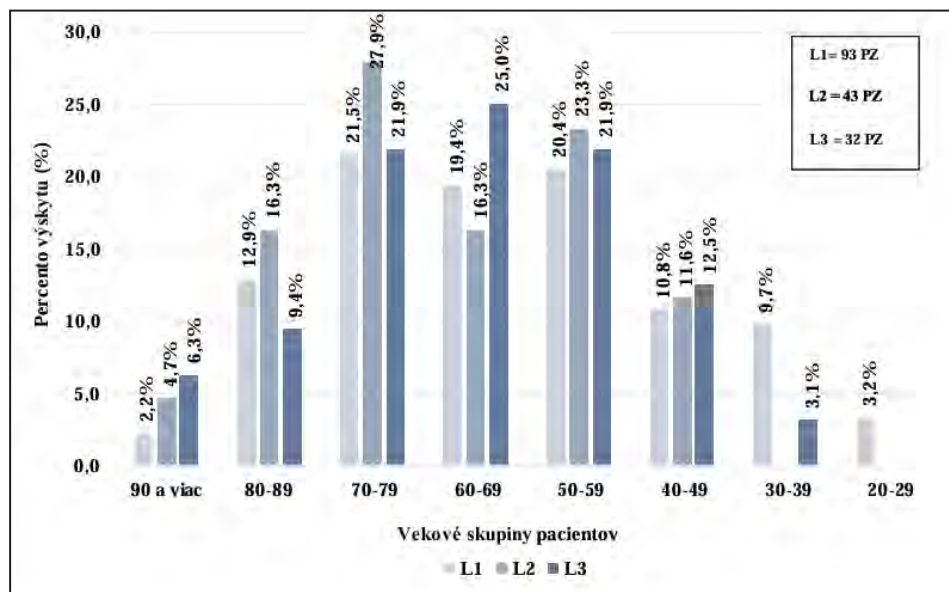
Graf 2: Porovnanie % počtu preskripčných záznamov za rok 2023 a 2024



Graf 3: Pohlavie pacientov s insomniou



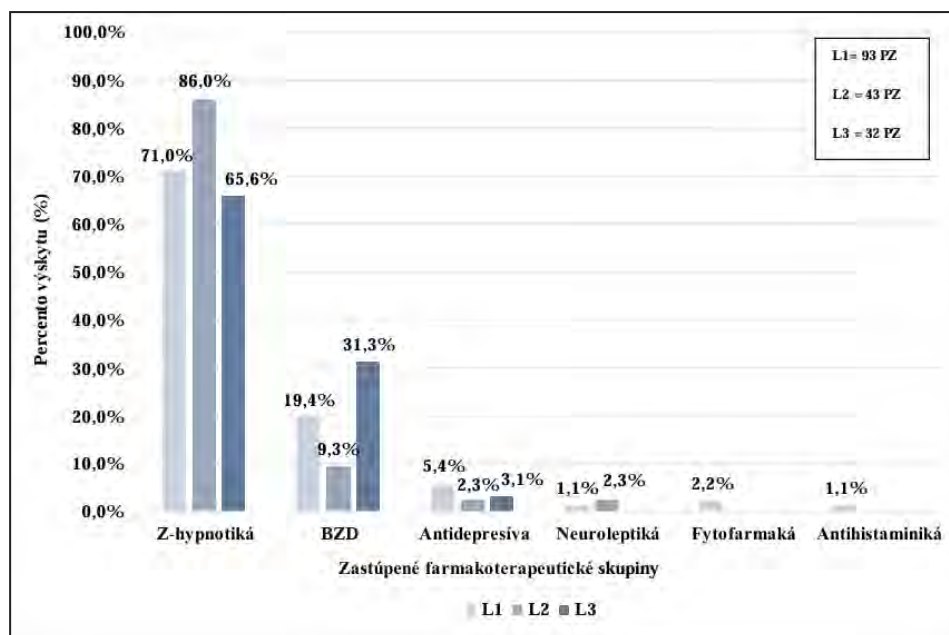
Graf 4: Vekové skupiny pacientov s insomniou



(37) v L2 a 65,6 % (21) v L3. Druhou najčastejšie predpisovanou farmakoterapeutickou skupinou boli benzodiazepíny, ktoré boli zastúpené na úrovni 19,4 % (18) v L1, na úrovni 9,3 % (4) v L2 a na úrovni 31,3 % (10) v L3. Antidepresíva tvorili 5,4 % (5) preskripcií v L1, 2,3 % (1) v L2 a 3,1 % (1) v L3. Ostatné skupiny liečiv, presnejšie atypické neuroleptiká (tiaprid), fytofarmaká

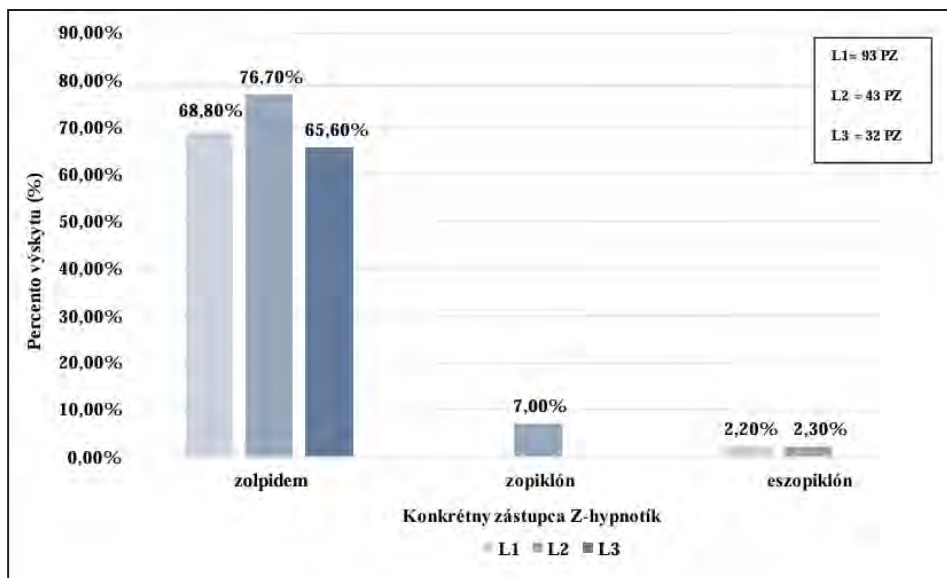
(rastlinný liek Lavekan s obsahom *Lavandulae aetheroleum*) a antihistaminiká 1. generácie (prometazín), boli zastúpené len v malej miere (viď. graf 5). Preskripcia neuroleptík v terapii insomnie bola zaznamenaná po jednom preskripčnom zázname v lekární L1 (1,1 %) a v L2 (2,3 %). Preskripcia fytofarmák v dvoch preskripčných záznamoch bola zaznamenaná iba v lekární L1

Graf 5: Preskripcia jednotlivých farmakoterapeutických skupín liečiv v terapii insomnie



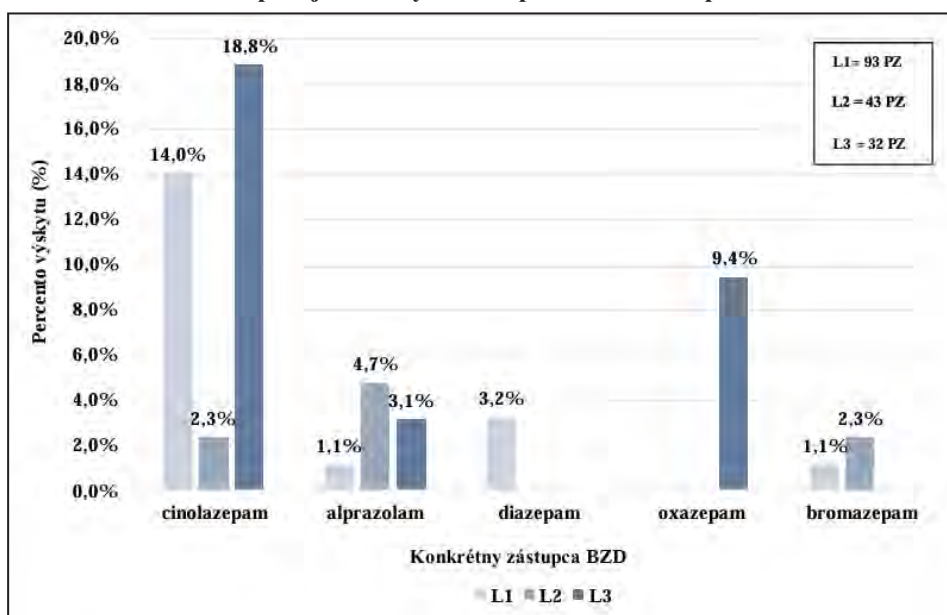
Legenda: V terapii insomnie bola preskripcia neuroleptík, v lekární L3 na úrovni 0 %, podobne preskripcia fytofarmák a antihistaminík v lekárnach L2 a L3 bola na úrovni 0 %.

Graf 6: Preskripcia jednotlivých zástupcov Z-hypnotík



Legenda: V lekárňach L1 a L3 bola preskripcia zopiklónu na úrovni 0 %, podobne v lekárni L3 bola preskripcia eszopiklónu na úrovni 0 %.

Graf 7: Preskripcia jednotlivých zástupcov benzodiazepínov



Legenda: Preskripcia diazepamu bola na úrovni 0 % v lekárňach L2 a L3. Preskripcia oxazepamu bola na úrovni 0 % v lekárňach L1 a L2. Preskripcia bromazepamu bola na úrovni 0 % v lekárni L3.

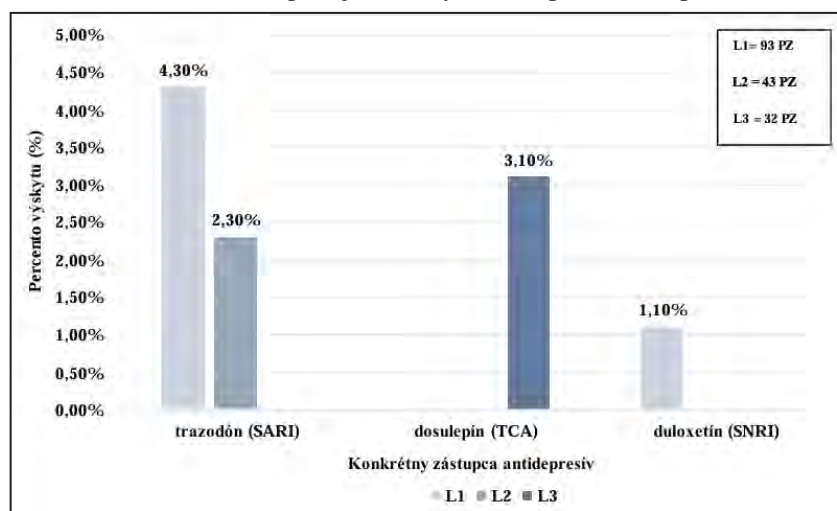
(2,2 %). Jeden preskripčný záznam s predpísaným prometazínom bol zaznamenaný iba v lekárni L1 (1,1 %).

Analýza preskripcie Z-hypnotík

Z analýzy vyplýva, že najčastejšie predpisovanou skupinou liečiv boli Z-hypnotiká. Naj-

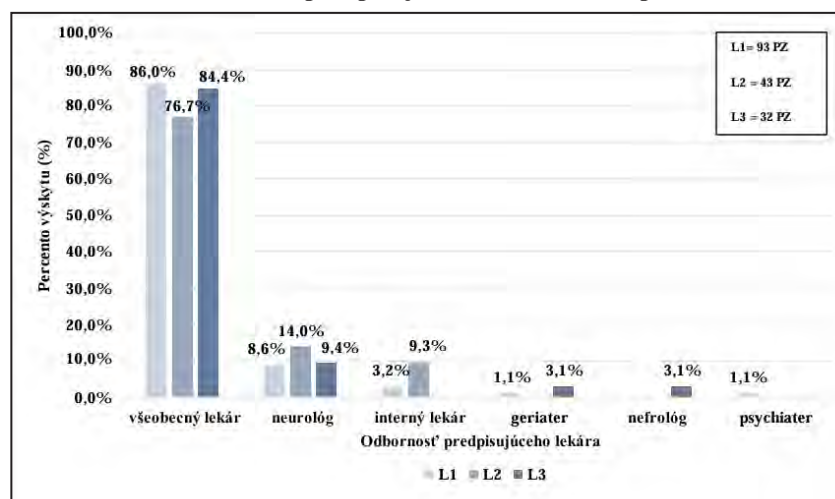
viac zastúpeným predstaviteľom tejto skupiny, s vysokou prevahou oproti iným liečivám, bol vo všetkých troch lekárňach zolpidem, ktorý tvoril 68,8 % (64) preskripcií v L1, 76,7 % (33) preskripcií v L2 a 65,6 % (21) v L3. Vo veľmi malej miere bol prítomný aj zopiklón, a to len v L2, kde tvoril 7,0 % (3). Jeho pravotočivý izomér eszo-

Graf 8: Preskripčia jednotlivých zástupcov antidepresív



Legenda: SARI – serotonínoví antagonisti a inhibítory spätného vychytávania serotonínu; TCA – tricyklické antidepresíva; SNRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu. Preskripčia trazodónu bola na úrovni 0 % v lekárni L3. Preskripčia dosulepínu bola na úrovni 0 % v lekárňach L1 a L2. Preskripčia duloxetínu bola na úrovni 0 % v lekárňach L2 a L3.

Graf 9: Odbornosť predpisujúcich lekárov v terapii insomnie



Legenda: Preskripčia hypnotík bola zaznamenaná na úrovni 0 % od interného lekára v lekárni L3, od geriatra v lekárni L2, od nefrológa v lekárňach L1 a L2 a od psychiatra v lekárňach L2 a L3.

piklón bol predpísaný v L1 na 2,2 % (2) a v L2 na 2,3 % (1) (viď. graf 6).

Analýza preskripcie benzodiazepínov

Benzodiazepíny boli druhou najčastejšie predpisovanou farmakoterapeutickou skupinou. Najviac predpisovaným liečivom z tejto skupiny bol cinolazepam v L1 na úrovni 14,0 % (13) a v L3 na úrovni 18,8 % (6), zatiaľ čo v L2 bol najviac zastúpený alprazolam, a to na úrovni 4,7 % (2).

Diazepam bol predpísaný na úrovni 3,2 % len v L1. Tri preskripčné záznamy s oxazepamom (9,4 %) boli zaznamenané iba v lekárni L3. Jeden preskripčný záznam s predpísaným bromazepamom (1,1 %) bol zaznamenaný iba v L1 a v L2 (2,3 %) (viď. graf 7).

Analýza preskripcie antidepresív

Nižší počet PZ tvorili v lekárňach aj zástupcovia niektorých skupín antidepresív. V L1 a L2

bol z nich najviac zastúpený trazodón patriaci do skupiny SARI antidepresív (serotonínový antagonist a inhibítor spätného vychytávania serotonínu), ktorý bol predpisovaný v 4,3 % (4) v L1 a v 2,3 % (1) v L2. V L3 bol zase najviac zastúpený dosulepín zo skupiny tricyklických antidepresív, a to na úrovni 3,10 % (1). V lekární L1 bol zaznamenaný 1 PZ (1,1 %) s duloxetínom patriacim medzi SNRI (viď. graf 8).

Analýza odbornosti lekárov predpisujúcich liečivá v terapii insomnie

Pri analýze odbornosti lekárov sme zistili, že hypnotiká/sedatíva boli predpisované lekármi rôznej špecializácie. Najčastejšie však vo všetkých troch lekárnach boli predpisované všeobecným lekárom, a to v L1 až v 86,0 % (80) prípadov, v L2 v 76,7 % (33) prípadov a v L3 v 84,4 % (27) prípadov. Zaznamenané boli preskripcie aj od neurológa, interného lekára, geriatra, nefrológa alebo psychiatra (viď. graf 9).

DISKUSIA

Insomnia je veľmi často sa vyskytujúce ochorenie, ktoré výrazne znižuje kvalitu života pacientov a predstavuje záťaž aj pre spoločnosť ako celok. Jej prevalencia v Európe je na úrovni takmer 10 % dospeléj populácie (Riemann a kol., 2023). Cieľom tejto práce bola analýza farmakoterapie u pacientov s insomniou (s kódom diagnózy G47.0) na základe vyhodnotenia preskripcie pacientov v troch vybraných lekárnach. Za obdobie dvoch rokov (2023 – 2024) sme zaznamenali 168 PZ s kódom diagnózy *G47.0 Porucha zaspania a trvania spánku [insomnia]*, pričom 93 PZ sme získali z lekárne v Kežmarku (L1), 43 PZ z lekárne v Sečovciach (L2) a 32 PZ z lekárne v Spišskej Belej (L3). Pri porovnaní počtu PZ za jednotlivé roky bolo možné pozorovať výrazný nárast preskripcií v roku 2024 oproti roku 2023 a to vo všetkých troch lekárnach. Narastajúca preskripcia hypnotík môže súvisieť s viacerými

faktormi, ako napríklad zhoršenie duševného zdravia populácie (nárast stresu, úzkosti, depresie napr. v dôsledku vojnových konfliktov v blízkych regiónoch, zhoršujúca sa ekonomická situácia alebo aj postpandemické dôsledky), čo následne vedie k vyššiemu výskytu porúch spánku, vrátane insomnie (Chudzicka-Czupalaet a kol., 2023). Svoju úlohu môže zohrávať aj starnutie populácie, keďže starší pacienti viac trpia poruchami spánku.

V práci sme sa zamerali najskôr na charakteristiku pacientov s insomniou – zisťovali sme ich pohlavie a vek. Z vyselektovaných PZ bolo možné získať údaje o 168 pacientoch, pričom prevahu pacientov vo všetkých troch lekárnach mali ženy. V L1 sa insomnia vyskytovala 1,45-krát viac, v L2 1,05-krát viac a v L3 až 3-krát viac u žien než u mužov. Výsledky sa celkom zhodujú s literatúrou. Podľa meta-analýzy zaoberajúcej sa rodovým rozdielom v prevalencii insomnie s celkovým počtom 22 980 účastníkov sa zistilo, že ženy trpia insomniou signifikantne viac ako muži (1,58-násobne viac ako muži) (Zeng a kol., 2020). Príčiny výrazne vyššej prevalencie insomnie u žien než u mužov sú multifaktoriálne a vznikajú v dôsledku kombinácie biologických, hormonálnych a sociálnych faktorov. Hormonálne zmeny počas menštruácie, tehotenstva alebo menopauzy môžu výrazne narúšať spánkový cyklus (Baker a Driver, 2007). Okrem toho, ženy majú aj vyššie riziko rozvoja psychiatrických problémov, ako je úzkosť a depresia, ktoré takisto zvyšujú riziko rozvoja insomnie (Zeng a kol., 2020).

Najviac pacientov trpiacich insomniou sa nachádzalo vo veku od 70 do 79 rokov, a to 21,5 % v L1 a 27,9 % v L2. V L3 najväčšiu skupinu zase tvorili pacienti vo veku od 60 do 69 rokov, a to 25,0 %. Vo všetkých troch lekárnach bola teda insomnia prítomná hlavne u pacientov vo vyššom veku. Naopak čím bol vek pacientov nižší, tým nižší bol aj výskyt insomnie. Vo veku pod 30 rokov sme jej výskyt zaznamenali len v jednej le-

kárni L1 a to u jedného pacienta (3,2 %). Na základe týchto výsledkov je možné povedať, že insomnia sa môže vyskytnúť v akomkoľvek veku, ale jej výskyt výrazne narastá so zvyšujúcim sa vekom, čo potvrdzujú aj iné štúdie (Nevšímalová a Šonka, 2020). Vyššia prevalencia nespavosti u starších pacientov súvisí s fyziologickými zmenami počas starnutia a s chronickými ochoreniami, ktoré u pacientov vekom postupne pribúdajú. V pokročilom veku sa mení aj pomer REM a non-REM fázy spánku, výrazne sa znižuje trvanie 3. fázy non-REM spánku a narastá počet bdelých periód počas noci. S narastajúcim vekom sa znižuje takisto sekrécia hormónov – melatonínu a kortizolu, čo prispieva ku kratšiemu času spánku (Račanská, 2014).

Neskôr sme sa zamerali na podrobnú analýzu preskripcie liečiv v terapii insomnie. Z celkového počtu 168 PZ s kódom diagnózy G47.0 bolo možné porovnať, aká terapia bola najčastejšie zvolená u pacientov s insomniou. Zaznamenali sme významnú prevahu jednej farmakoterapeutickej skupiny, a to Z-hypnotík, vo všetkých troch lekárňach. V L1 boli predpísané až v 71,0 % prípadov, v L2 v 86 % a v L3 v 65,6 % prípadov. Tieto výsledky sa zhodujú s literatúrou, ktorá udáva, že v prípadoch, kde je nutná farmakologická intervencia, Z-hypnotiká sú používané ako prvá línia (Scharner a kol., 2022). Z-hypnotiká majú rýchly nástup účinku, krátky biologický polčas, nemenia spánkovú architektúru, čím navodzujú spánok najviac podobný tomu fyziologickému a majú nižšie riziko vedľajších účinkov v porovnaní s inými hypnotikami (Nevšímalová a Šonka, 2020). Tieto liečivá by mali byť užívané len krátkodobo, maximálne po dobu 4 týždňov, aby sa minimalizovali riziká spojené s ich dlhodobým užívaním, ako je zvýšený výskyt fraktúr, pádov, úrazov, ale aj vysoké riziko rozvoja tolerancie a závislosti (Riemann a kol., 2023). Z našej analýzy vyplynulo, že najčastejšie využívaným zástupcom z tejto skupiny bol zolpidem, ktorý výrazne prevažoval nad inými liečivami a

vyskytol sa v 68,8 % PZ v L1, v 76,7 % v L2 a na 65,6 % v L3. Iné liečivá tejto skupiny, ako je zopiklón a jeho pravotočivý izomér eszopiklón, boli používané len zriedkavo. Zaleplon na Slovensku v súčasnosti nie je registrovaný, preto sme ho ani nenašli v žiadnom PZ. Naše výsledky sa opäť zhodujú so štúdiami, ktoré tiež uvádzajú, že najčastejšie využívaným liečivom je zolpidem (Scharner a kol., 2022). Ten je preferovaný z mnohých dôvodov, je účinný a pri krátkodobej terapii má málo nežiaducich účinkov. Na základe meta-analýzy zaoberajúcou sa účinnosťou a bezpečnosťou zolpidemu v terapii insomnie po dobu jedného mesiaca preukázal zolpidem v porovnaní s placebom u pacientov s insomniou významné výsledky v zlepšení celkového času spánku, redukcii spánkovej latencie a v zlepšení kvality spánku (Xiang a kol. 2021). Okrem toho jeho výhodou je aj kratší biologický polčas v porovnaní so zopiklónom (Švihovec a kol. 2018). Ten výraznejšie znižuje riziko ospalosti v nasledujúci deň (Edinoff a kol., 2021).

Z výsledkov našej analýzy ďalej vyplýva, že druhou najčastejšie predpisovanou farmakoterapeutickou skupinou boli benzodiazepíny, ktoré tvorili 19,4 % všetkých preskripcií v L1, 9,3 % v L2 a 31,3 % v L3. To sa zhoduje s literatúrou, ktorá uvádza, že okrem Z-hypnotík medzi široko a často využívané liečivá v terapii insomnie patria aj benzodiazepíny, ktoré by rovnako ako Z-hypnotiká, mali byť používané iba krátkodobo (< 4 týždne). Tým sa redukuje výskyt nežiaducich účinkov, ako je vznik tolerancie, závislosti, silné abstinenčné príznaky po vysadení, negatívny vplyv na dennú vigilitu, kognitívne funkcie a pod. Dané riziko je v prípade benzodiazepínov vyššie ako pri Z-hypnotikách. Toto odporúčanie však častokrát nie je dodržiavané a tieto liečivá sú v praxi používané dlhšie než je odporúčané (Soyka a kol., 2023). V prípade odporúčaného krátkodobého použitia sú GABA agonisty (benzodiazepíny, Z-hypnotiká) vysoko účinné a pozitívnu odpoveď na liečbu vykazujú až u 76,7 % pa-

cientov, pričom 47,7 % pacientov dosahuje úplnú remisiu insomnie (Nevšímalová a Šonka, 2020). Najviac preferovaným liečivom zo skupiny benzodiazepínov bol v dvoch lekárňach (L1, L2) cinolazepam a v jednej lekární (L3) to bol alprazolam. Ostatných zástupcov (diazepam, oxazepam a bromazepam) sme zaznamenali len vo veľmi nízkom počte. Cinolazepam, alprazolam, oxazepam môžeme zaradiť medzi krátkodobo účinkujúce benzodiazepíny (s polčasom do 12 hodín), bromazepam medzi strednodobo účinkujúce (s polčasom od 12 do 24 hodín) a diazepam medzi dlhodobo účinkujúce (s polčasom dlhším než 24 hodín) (Švihovec a kol., 2018). Aj v literatúre sa v terapii insomnie uvádza používanie BZD najmä s krátkym alebo stredne dlhým účinkom, čo sa zhoduje aj s našimi výsledkami. Cinolazepam bol preferovaným liečivom, čo môžeme pripísať jeho výraznému hypnotickému účinku, pričom po jeho užití dochádza u pacientov k rýchlejšiemu navodeniu spánku a zároveň sa znižuje počet prebudení počas noci. Bežná hypnotická dávka u dospelého pacienta je 40 mg (Mirossay a kol., 2021).

Veľmi malú skupinu preskripcií tvorili sedatívne antidepresíva, presnejšie 5,4 % v L1, 2,3 % v L2 a 3,1 % v L3 2,82 %. Najviac zastúpený bol trazodón v L1 a v L2 a dosulepín v L3. Tieto výsledky sú v súlade s literatúrou, ktorá poukazuje na veľmi obmedzené použitie antidepresív v terapii nespavosti, hlavne kvôli nedostatku dlhodobých štúdií a možným vedľajším účinkom (Fulmeková a kol., 2015). Podľa európskej smernice zaoberajúcej sa terapiou insomnie, žiadne z týchto antidepresív nemá ako všeobecnú indikáciu na trhu uvedenú nespavosť a sú v tejto indikácii používané hlavne off-label. Výnimku predstavuje insomniá komorbídna s depresiou, kedy je ich použitie plne indikované. Okrem týchto skupín liečiv sme pri vyhodnocovaní preskripcie zaznamenali aj veľmi zriedkavý predpis iných farmakoterapeutických skupín, a to atypického neuroleptika tiapridu, rastlinného lieku Lavekan

s obsahom *Lavandulae aetheroleum* a antihistaminika 1. generácie prometazínu. Tieto liečivá nepatria k štandardnej liečbe insomnie, keďže neexistuje dostatok štúdií ktoré by potvrdzovali ich efektivitu v tejto indikácii. Okrem toho majú potenciálne závažné nežiaduce účinky (Nevšímalová a Šonka, 2020; Riemann a kol., 2023).

V štúdií sme sa venovali aj analýze odbornosti lekárov, ktorí dané hypnotiká predpisovali. Pri liečbe insomnie sa pacienti najčastejšie obrátili na všeobecných lekárov, a to vo všetkých troch lekárňach, v L1 v 86,0 % prípadov, v L2 v 76,7 % prípadov a v L3 v 84,4 % prípadov. Hypnotiká predpisovali aj ďalší lekári špecialisti, predovšetkým neurológ a interný lekár. Tieto výsledky poukazujú na to, že pacienti s insomniou primárne vyhľadávajú pomoc u svojich všeobecných lekárov. To sa zhoduje aj s literatúrou, ktorá popisuje, že všeobecný lekár sa stretáva s pacientami s poruchami spánku veľmi často, pričom počet pacientov výrazne narastá, ak lekár aktívne kladie otázky zamerané na symptómy spojené s týmito ťažkosťami. Všeobecný lekár môže iniciovať liečbu insomnie a v prípade predpisovania hypnotík je dôležité, aby bolo sprevádzané edukáciou pacienta o spánkovej hygiene a o rizikách spojených s dlhodobým užívaním hypnotík (Jurgová, 2009). Ak však insomniá pretrváva, je závažná alebo spojená s rôznymi inými ochoreniami, pacient býva zvyčajne odoslaný k špecialistovi, ktorý následne určí vhodnú terapiu (Hupková a Šlepecký, 2021).

Pri porovnaní výsledkov získaných z jednotlivých lekární je možné skonštatovať, že väčšina lekárov volí u pacientov s insomniou v rámci farmakologickej intervencie obdobné riešenie, či už je to v Prešovskom alebo Košickom kraji. Ako liečbu najčastejšie volia Z- hypnotiká, čo je v súlade so súčasnými odporúčaniami vzhľadom na ich priaznivejší bezpečnostný profil a lepšiu toleranciu pacientmi. V rámci tohto zistenia by bolo dobré ešte overiť, či je pri ich predpisovaní dodržiavané odporúčanie krátkodobej liečby, čo

je dôležité pre minimalizáciu rizika vzniku tolerance a závislosti, a teda tento aspekt by si preto vyžadoval ďalšie skúmanie.

ZÁVER

Vyšší počet PZ zaevidovaných v roku 2024 oproti roku 2023 v sledovaných lekárňach naznačuje rastúci trend preskripcie hypnotík. Z výsledkov našej štúdie vyplýva, že insomniá postihuje niekoľkonásobne viackrát ženy ako mužov, čo koreluje aj s výsledkami iných štúdií. Najviac pacientov trpiacich insomniou sa vyskytovalo po 50. roku života vo všetkých troch lekárňach, čo poukazuje na to, že insomniá postihuje najmä pacientov vo vyššom veku. V terapii insomnie bola zaznamenaná výrazná prevaha jednej farmakoterapeutickej skupiny vo všetkých troch lekárňach, a to Z-hypnotík (L1 71,0 %, L2 86,0 % a v L3 65,6 %), pričom najčastejšie predpisovaným bol zolpidem. Ďalšou predpisovanou skupinou liečiv boli benzodiazepíny (L1 19,4 %, L2 9,3 %, L3 31,3 %) hlavne cinolazepamom v L1 a L3 a alprazolamom v L2. Na preskripcii hypnotík sa podieľali prevažne všeobecní lekári (L1 86,0 %, L2 76,7 %, L3 84,4 %). Z porovnania výsledkov preskripcie hypnotík z jednotlivých lekární vyplýva, že väčšina lekárov postupuje pri farmakologickej liečbe insomnie podobne, či už je to v Prešovskom alebo Košickom kraji, čo je v súlade so súčasnými odporúčaniami.

Konflikt záujmov

Autori pre túto štúdiu neudávajú konflikt záujmov.

Použitie nástrojov umelej inteligencie

Autori nepoužili nástroje generatívnej umelej inteligencie.

Etické aspekty

Štúdia bola vykonaná v súlade so všetkými

etickými predpismi potrebnými pre jej vypracovanie.

Financovanie

Na túto štúdiu nebolo potrebné financovanie.

Príspevky autorov

Rojková Miriam – konceptualizácia, výskum, spracovanie údajov, zdroje,
Kolesárová Mária – metodika, formálna analýza

ZOZNAM LITERATÚRY

Baker, F. C., Driver, H. S.: Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Medicine*, 2007, 8 (6), 613 – 622.

Borzová, C. Farmakoterapia insomnie. *Interní medicína*, 2002, 4 (2), 56 – 60.

Edinoff, A. N., Wu, N., Ghaffar, Y. T., Prejean, R., Gremillion, R., Cogburn, M., Chami, A. A., Kaye, A. M., Kaye, A. D. Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. *Health Psychol Res.*, 2021, 9 (1):24927.

Fulmeková, M., Masaryková, M., Lehocká, Ľ., Matulová, A.: Lekárska starostlivosť o pacientov s nespavosťou. *Praktické lekárnictvo*, 2015, 5 (3-4), 80 – 86

Hupková, Z., Šlepecký, M.: Štandardné postupy Insomnia, č. 0171 ŠP MZ SR 2021, s. 1 – 33.

Chudzicka-Czupała, A., Hapon, N., Chiang, S. K., Żywiołek-Szeja, M., Karamushka, L., Lee, C. T., Grabowski, D., Paliga, M., Rosenblatt, J. D., Ho, R., McIntyre, R. S., Chen, Y. L.: Depression, anxiety and post-traumatic stress during the 2022 Russo-Ukrainian war, a comparison between populations in Poland, Ukraine, and Taiwan. *Sci Rep.*, 2023, 13 (1):3602.

Jurgová, E.: Insomnia v praxi všeobecného lekára. *Via practica*, 2009, 6(3), 127 – 129.

Karna, B., Sankari, A., Tatikonda, G.: Sleep disorder. *StatPearls. Treasure Island (FL):*

StatPearls Publishing [online], 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560720/> Accessed December 18, 2023

Kaur, H., Spurling, B.C., Bollu, P. C.: Chronic insomnia. In StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [online], 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/> Accessed December 16, 2023

Mirossay, L., Mojžiš, J., Čižmáriková, M., Bago-Pilátová, M., Solárová, Z., Zigová, M., Takáč, P., Firment, J., Capková, J., Firment, P., Hudák, V., Šimonová, J., Neubert, L., Sninčák, M., Studenčan, M., Gonsorčík, J., Valočik, G., Pundová, L., Mitro, P., Pella, D., Hulíková, M., Gdovinová, Z., Feketeová, E., Škorvánek, M., Pálová, E., Breznoščáková, D., Semančíková, E., Veseliny, E., Jarčuška, P., Zakuciová, M., Joppa, P., Tkáčová, R., Pobeha, P., Valočiková, I., Dravecká, I., Lazúrová, I., Macejová, Ž., Richnavský, J., Dudičová, V., Dudič, R., Balasičová, K., Kuncová, B., Urdzík, P., Grendelová, A., Toporcerová, S.: *Základná farmakológia a farmakoterapia I. 2. revidované a rozšírené vydanie*. EQUILIBRIA, s. r. o. 2021. 68 – 80. ISBN 978-80-8143-273-6

Nevšímalová, S., Šonka, K., Anders, M., Dostálová, S., Espa Červená, K., Ibarburu Lorenzo Y Losada, V., Illnerová, H., Kemlink, D., Klozar, J., Lněnička, J., Ludka, O., Nešpor, E., Němcová, V., Ondrová, M., Pretl, M., Iva Příhodová, I.: *Poruchy spánku a bdění*. 3. vydanie. Praha: Galén, 2020. 21 – 50, 73 – 87. ISBN 978-80-7492-478-1

Poon, S. H., Quek, S.Y., Lee, T.S.: Insomnia Disorders: Nosology and Classification Past, Present, and Future. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2021, 33 (3), 194 – 200.

Račanská, E.: Špecifika farmakoterapie insomnie v staršom veku. *Praktické lekárnictvo* 2014, 4 (1), 9 – 11.

Riemann, D., Espie, C. A., Altena, E., Arnardottir, E. S., Baglioni, C., Bassetti, C. L. A.,

Bastien, C., Berzina, N., Bjorvatn, B., Dikeos, D., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Garcia-Borreguero, D., Geoffroy, P. A., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Hoedlmoser, K., Hion, T., Holzinger, B., Janku, K., Jansson-Fröjmark, M., Järnefelt, H., Jernelöv, S., Jennum, P. J., Khachatryan, S., Krone, L., Kyle, S. D., Lancee, J., Leger, D., Lupusor, A., Marques, D.R., Nissen, C., Palagini, L., Paunio, T., Perogamvros, L., Pevernagie, D., Schabus, M., Shochat, T., Szentkiralyi, A., Van Someren, E., van Straten, A., Wichniak, A., Verbraecken, J., Spiegelhalder, K.: The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.*, 2023, 32 (6):e14035.

Soyka, M., Wild, I., Caulet, B., Leontiou, C., Lugoboni, F., Hajak, G.: Long-term use of benzodiazepines in chronic insomnia: a European perspective. *Front Psychiatry*. 2023, 14:1212028.

Scharner V, Hasieber L, Sönnichsen A, Mann E.: Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.*, 2022, 22 (1):87.

Švihovec, J., Bultas, J., Anzenbacher, P., Chládek, J., Příborský, J., Slíva, J., Votava, M.: *Farmakologie*. 1. vydanie. Praha: GRADA Publishing, a.s., 2018. 275 – 285. ISBN 978-80-247-5558-8

Xiang, T., Cai, Y., Hong, Z., Pan, J.: Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2021, 87:250 – 256.

Zeng, L. N., Zong, Q. Q., Yang, Y., Zhang, L., Xiang, Y. F., Ng, CH., Chen, L. G., Xiang, Y. T.: Gender Difference in the Prevalence of Insomnia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry.*, 2020, 11:577429



PÔVODNÁ ŠTÚDIA

FARMAKOTERAPIA OCHORENIA COVID-19 U PACIENTOV S CHRONICKÝMI OCHORENIAMI PHARMACOTHERAPY OF COVID-19 DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC CONDITIONS

Hoptová Michaela, Hudáková Nikola, Mačková Zuzana*

Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Katedra morfológických disciplín, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika

OPEN ACCESS

*Korešpondenčný autor: zuzana.mackova@uvlf.sk

Citovanie: Hoptová, M., Hudáková, N.; Mačková, Z.: Farmakoterapia ochorenia covid-19 u pacientov s chronickými ochoreniami. Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 68 – 77.

Prijaté: 9.6.2025

Akceptované: 13.6.2025

Publikované: 29.12.2025

Copyright: 2025 Hoptová, M., Hudáková, N.; Mačková, Z. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

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.

ABSTRAKT

Svet čelil pandémie koronavírusovej choroby, Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) od roku 2019. Táto pandémia predstavuje globálnu výzvu pre systém zdravotnej starostlivosti, najmä u pacientov s chronickými ochoreniami, ktorí sú vystavení zvýšenému riziku závažného priebehu infekcie. Farmakoterapia Covid-19 u rizikových pacientov si vyžaduje individuálny prístup, ktorý zohľadňuje nielen antivírusovú liečbu, ale aj potenciálne interakcie medzi liekmi na chronické ochorenia a terapiou zameranou na Covid-19. V

tomto kontexte sú lieky Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) a Lagevrio (molnupiravir) schválené ako liečba pre pacientov s rizikom vážnych komplikácií ochorenia Covid-19. Obzvlášť sa to týka pacientov s chronickými ochoreniami, ako *diabetes mellitus* 2. typu, hypertenzia a ďalšie kardiovaskulárne ochorenia, ako aj chronická dysfunkcia eliminačných orgánov. Tieto antivirotiká predstavujú významný pokrok v liečbe Covid-19, avšak pre bezpečnosť a účinnosť terapie je potrebná optimalizácia aktuálnej farmakoterapie pacientov v rámci komplexnej lekárenskej starostlivosti.

Kľúčové slová: antivirotiká; farmakoterapia Covid-19; klinické odporúčania; nežiaduce účinky; rizikové faktory

ABSTRACT

The world has been challenged by the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic since 2019. This pandemic presents a global challenge to healthcare systems, particularly for patients with chronic diseases who are at increased risk of severe infection. Covid-19 pharmacotherapy in high-risk patients requires an individualized ap-

proach that takes into account not only antiviral treatment but also potential interactions between chronic disease medications and Covid-19-specific therapies. In this context, Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) and Lagevrio (molnupiravir) are approved as treatments for patients at risk of serious complications from Covid-19. This is particularly relevant for patients with chronic diseases such as type 2 *diabetes mellitus*, hypertension, and other cardiovascular diseases, as well as chronic dysfunction of the elimination organs. These antiviral drugs represent a significant advance in the treatment of Covid-19, but the safety and efficacy of the therapy also require the optimization of patients' current pharmacotherapy as part of an individualized pharmaceutical care.

Keywords: antivirals; Covid-19 pharmacotherapy; clinical guidelines; adverse effects; risk factors

ÚVOD

Pandémia Covid-19, spôsobená koronavírusom SARS-CoV-2, sa stala globálnym zdravotným problémom, ktorý zásadne ovplyvnil životy ľudí a fungovanie zdravotných systémov. Ochorenie, ktoré sa prejavuje širokým spektrom príznakov od miernych až po závažné formy, si vyžiadalo milióny životov a ohrozilo zdravie ďalších miliónov pacientov. Najviac ohrozenou skupinou sú osoby v pokročilom veku, s chronickými ochoreniami, ako je *Diabetes mellitus* 2. typu (DM2), kardiovaskulárne ochorenia a pacienti s chronickými dysfunkciami eliminačných orgánov. Títo rizikovní pacienti sú náchylnejší na závažný priebeh ochorenia Covid-19 a rozvoj život ohrozujúcich komplikácií s vysokou mortalitou pacientov. U týchto pacientov je preto liečba Covid-19 mimoriadne dôležitá a vyžaduje si nielen adekvátnu antivírusovú terapiu, ale aj starostlivé zosúladenie celej farmakoterapie vzhľadom na súbežnú chronickú farmakoterapiu pacientov.

V reakcii na pandémiu boli vyvinuté rôzne farma-

kologické prístupy k liečbe Covid-19. Medzi nimi sú aj antivírusové lieky, ako Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) a Lagevrio (molnupiravir), ktoré sa ukázali ako účinné najmä u pacientov so zvýšeným rizikom závažného priebehu. Ich použitie si však vyžaduje dôkladné zváženie možných interakcií s inými liekmi, najmä u pacientov s chronickými ochoreniami, ktorí často užívajú viaceré lieky súčasne.

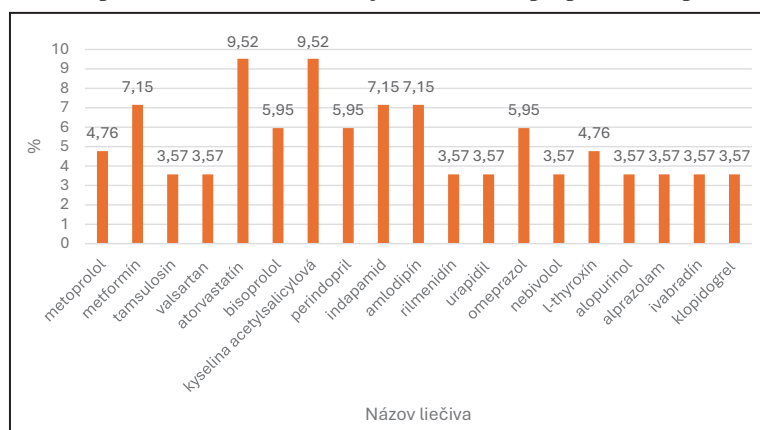
Farmakoterapia pacientov s Covid-19 a chronickými ochoreniami je veľmi komplexná. Paxlovid a Lagevrio môžu interagovať s liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém, diabetes 2. typu, či antikoagulanciami. Tieto interakcie môžu viesť k zníženiu účinnosti liečby, zhoršeniu zdravotného stavu pacienta alebo vzniku závažných nežiaducich účinkov. Dôkladné posúdenie týchto interakcií je preto kľúčové pre správne terapeutické rozhodnutia.

S neustálym vývojom pandémie a liečebných možností sa objavujú nové výzvy, najmä v kontexte chronicky chorých pacientov. Liečba si vyžaduje nielen správne zvolenú antivírusovú terapiu, ale aj individuálne prispôbenie dávkovania a výberu liekov. Dôležité sú tiež etické a praktické aspekty, ako prístup k novým liekom, sledovanie rizík a spravodlivé rozdelenie zdrojov. Rozvoj diagnostických nástrojov a nových technológií môže napomôcť lepšiemu prispôbeniu liečby. V tejto práci sa preto usilujeme o komplexný pohľad na farmakoterapiu Covid-19 s dôrazom na pacientov s chronickými ochoreniami, s cieľom prispieť k zlepšeniu bezpečnosti a účinnosti liečby v tejto rizikovej skupine.

METODIKA PRÁCE

Zber údajov bol realizovaný v období od 1.6. – 31.10.2024 prostredníctvom lekárenského informačného systému verejných lekární, pre analýzu farmakoterapie pacientov vo veku 60+ s ochorením Covid-19, pričom boli použité inklúzne kritéria výskumu ako vek pacientov 18+, ktorí mali lekárske predpis na antivirotiká Paxlovid alebo Lagevrio a ich dobrovoľný súhlas s poskytnutím anonymizovaných údajov v lekární. Následne bol použitý dotazníkový

Graf 1: Najčastejšie zastúpené liečiva v chronickej farmakoterapii pacientov pri užívaní lieku Paxlovid



prieskum pre farmaceutov z rôznych verejných lekární na Slovensku, za účelom zhromaždenia skúseností farmaceutov pri poskytovaní lekárenskej starostlivosti pacientom s Covid-19 a monitorovania farmakoterapeutických problémov pri podávaní antivirov. Dotazník pre farmaceutov bol validovaný a distribuovaný prostredníctvom online platformy Google Forms. Každý pacient obdržal pri návšteve lekárne tento informačný materiál MZ SR v tlačenej forme, pre minimalizáciu kontaktu farmaceuta s nakazeným pacientom. V závere sme našich pacientov požiadali o vyplnenie krátkeho dotazníka, ktorý bol zameraný na monitorovanie nežiaducich účinkov farmakoterapie Covid-19, sprevádzajúce užívanie antivirov. Informácie o liekových interakciách a nežiaducich účinkoch boli analyzované na základe SmPC. Výsledky dotazníkov boli spracované pomocou Excelu a štatisticky vyhodnotené pomocou Fisherovho presného testu ($P < 0,05$).

VÝSLEDKY

Analýza farmakoterapie Covid-19 a identifikácia potenciálnych rizík pri súbežnej chronickej farmakoterapii pacientov

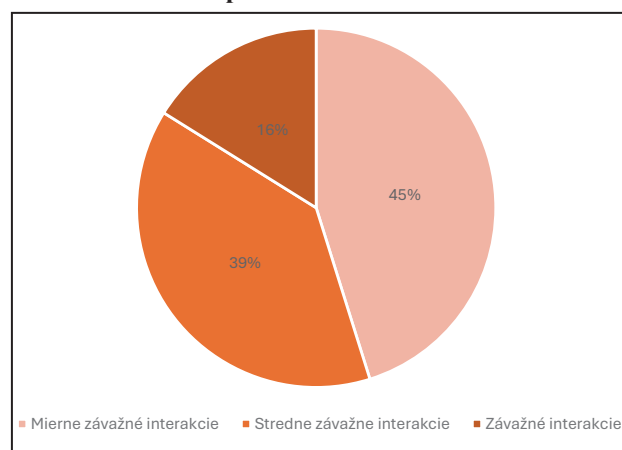
V rámci nášho zberu dát sme zhromaždili a analyzovali farmakoterapiu 51 pacientov vo veku 60+ za účelom identifikácie potenciálnych liekových interakcií, ktoré môžu ovplyvniť priebeh ochorenia Covid-19 a jeho liečbu antivirovými, najmä Paxlovi-

dom (nirmatrelvir/ritonavir).

Graf 1 zobrazuje percentuálne zastúpenie liekov, ktoré boli najčastejšie predpisované v rámci chronickej farmakoterapie u pacientov. Ide o liečivá, ktoré sú podávané dlhodobo a pravidelne, často denne, s cieľom udržať stabilizovaný stav chronických ochorení, spomaliť ich progresiu, zmierniť symptómy a predchádzať komplikáciám.

Pri analýze sme zistili 31 liekových interakcií, z toho boli mierne (45 %) stredne závažné (39 %), závažné (16 %). Najviac interagujúce liečivá predstavovali atorvastatín (9,52 %), kyselina acetylsalicylová (9,52 %), metformín, indapamid a amlodipín (7,15 %).

Graf 2: Zistené liekové interakcie s liekom Paxlovid podľa závažnosti



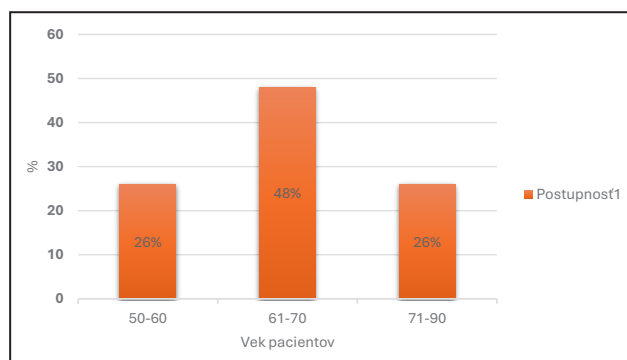
Dotazník od farmaceutov

Prieskumu, ktorý bol určený pre zber dát od far-

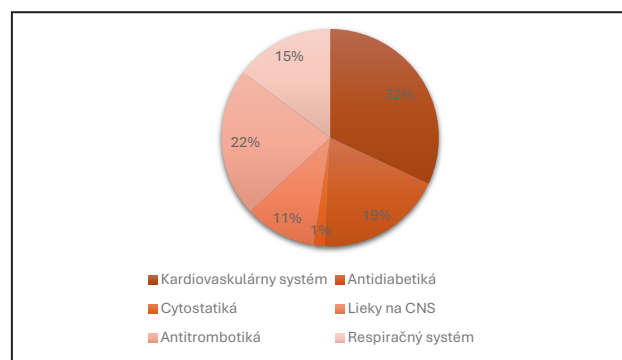
Tab. 1: Súhrn interagujúcich liečiv

Mierne závažné interakcie	Stredne závažné interakcie	Závažné interakcie
famotidín	atorvastatín	simvastatín
omeprazol	ivabradín	rivaroxabán
pantoprazol	ezetimib	diazepam
telmisartan	indapamid	alprazolam
losartan	gliklazid	zolpidem
meloxicam	glimepirid	
ketoprofén	amlodipín	
alopurinol	irbesartan	
karvedilol	valsartan	
itoprid	sertralín	
tietylperazín	prednison	
nebivolol	l-thyroxín	
bisoprolol		
metoprolol		

Graf 3: Grafické znázornenie veku pacientov užívajúcich lieky na ochorenie Covid – 19



Graf 4: Grafické znázornenie liekov užívajúcich pacientmi



maceutov sa zúčastnilo 73 farmaceutov z verejných lekární z celého Slovenska. Podľa odpovedí farmaceutov (Otázka č. 1), najviac pacientov (48 %) užívajúcich lieky Paxlovid/Lagevrio bolo vo veku od 61-70 rokov ($\bar{X}$ = 66 rokov, SD = 9,3). Vekové rozloženie pacientov znázorňuje graf 3.

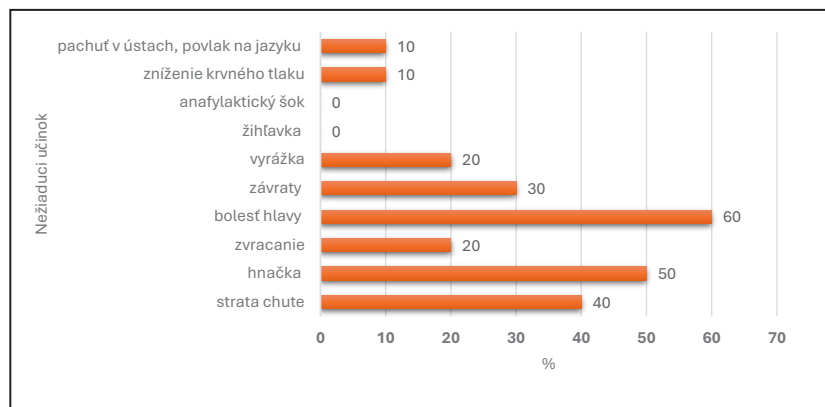
Podľa dotazníka, iba 11 % respondentov uviedlo, že uvedené lieky boli predpisované pacientom opakovane (Otázka č. 2). Celkom 53,4 % farmaceutov pripúšťa, že pacientov neinformovali o ich chronickej farmakoterapii (Otázka č. 3). Najčastejšie skupiny liečiv, ktoré pacienti užívali súčasne s liekmi Paxlovid/Lagevrio (Otázka č. 4) znázorňuje graf 4. Tri najčastejšie skupiny liekov zahŕňali lieky na kardiovaskulárny systém, antitrombotiká a antidiabetiká.

Otázka č. 4 bola zameraná na monitorovanie nežiaducich účinkov (NÚL) antivirotických liekov. Graf 5 znázorňuje výskyt NÚL liekov, avšak iba 13,7 % farmaceutov ($N = 10$) uviedlo, že zaznamenali sťažnosti pacientov ohľadom nežiaducich účinkov liekov Paxlovid a Lagevrio.

Otázka č. 5 bola zameraná na nedostupnosť antivirotických liekov vo verejných lekárnach. 58,9 % farmaceutov uviedlo, že zaznamenali sťažnosti pacientov na nedostupnosť liekov, na druhej strane, 45,2 % farmaceutov ďalej uviedlo, že pacienti si objednaný liek v lekárni vôbec nevyzdvihli (Otázka č. 7). Dôvody nevyzdvihnutia lieku v lekárni sú v uvedené v tabuľke 2.

V otázke č. 6 sme sa pýtali farmaceutov, či sledo-

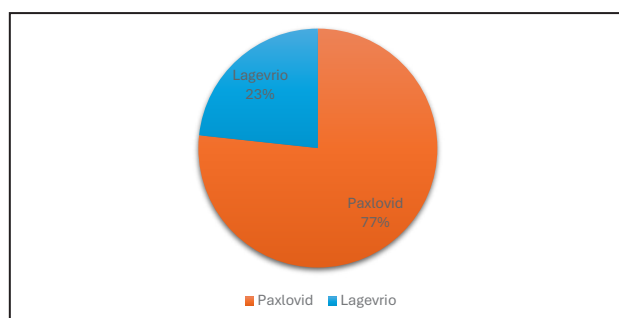
Graf 5: Grafické znázornenie nežiaducich účinkov po lieku Paxlovid/Lagevrio



Tab. 2: Dôvod nevyzdvihnutia objednaného lieku v lekárni

P.Č.	Dôvod	N	%
1.	Pacient sa cítil lepšie	8	25,8
2.	Dĺžka ochorenia	2	6,45
3.	Neuvedené	12	38,71
4.	Liek nepotrebovali	3	9,68
5.	Pacient zomrel	4	12,9
6.	Zabudli si ho vyzdvihnúť	2	6,45

Graf 6: Frekvencia predpisovania antivirotických liekov



vali zaočkovanosť pacientov, ktorým expodovali antivirotické lieky. Až 80,8 % farmaceutov odpovedalo záporne, nezaujímal ich o to, či boli ich pacienti zaočkovaní. Podľa odpovedí farmaceutov v Otázke č. 8, najčastejšie bol predpisovaný liek Paxlovid (76,7 %), graf 6.

Podľa Otázky č. 9, najčastejšie používaným informačným systémom v lekárnach, ktorý uviedli farmaceuti bol NRSYS (53,42 %), druhým najčastejším bol WinLSS (36,98 %). Následne v Otázke č. 10, farmaceuti jednohlasne uviedli (100 %), že im chýbajú informácie o interakciách a NÚL uvedených antivirotických (Paxlovid/Lagevrio) v ním používanom liekovom informačnom systéme, preto boli nútení používať ďalšie informačné zdroje, ako napríklad liekovú databázu *Liverpool drug interaction checker Covid-pharmacotherapy*.

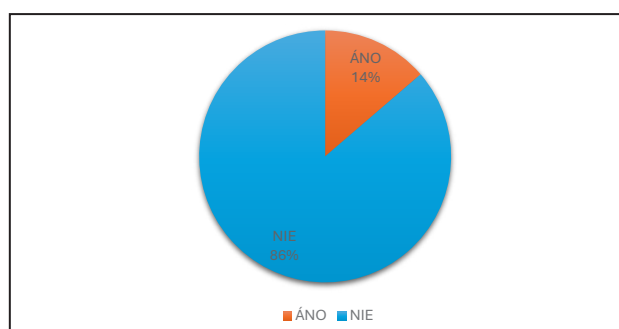
Vrátenie nespotrebovaného daného lieku do lekárne, v otázke č. 11, zaznamenalo 14 % farmaceutov (Graf 7). Problém s užívaním liekov zazname-

nalo 27,4 % farmaceutov (Otázka č. 12), ktorí tiež uviedli, že pacienti mali najčastejšie problém s farebnou kombináciou tabliet pri lieku Paxlovid.

Dotazník určený pre pacientov

Dotazník bol ponúknutý pacientom pri objednávke kombinovaného antivirotického (Paxlovid). Celkovo bola ochota spolupráce zo strany pacientov veľmi nízka, pretože iba 10 pacientov prevzalo dotazník

Graf 7: Frekvencia vrátenia nespotrebovaného lieku (Paxlovid/Lagevrio)



Tab. 3: Rozbor dotazníka pre pacientov

Priemerný vek pacientov:	priemer: 72 (SD = 6,80); (min. vek 66 – max. vek 80), N = 4
Liek na ochorenie Covid-19, ktorý užívali:	Paxlovid
Opakované užitie lieku na Covid-19:	NIE
NÚL počas užívania lieku:	strata chute, hnačka
Lieky, ktoré užívali súčasne s Paxlovidom:	cytostatiká, antitrombotiká, antidiabetiká, lieky ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém

na vyplnenie, návratnosť predstavovala 40 % (t.j. 4 úplné dotazníky). Tento pomer naznačuje, že napriek úsiliu a komunikácii s pacientmi, nie všetci mali dostatočný záujem alebo motiváciu na vyplnenie a vrátenie dotazníka. Avšak všetci pacienti ocenili, že im boli poskytnuté odporúčania od MZ SR týkajúce sa postupu pri nakazení Covid-19. Vyjadrili spokojnosť s tým, že boli upozornení na dôležité informácie a mali jasné pokyny, čo robiť v prípade nákazy týmto ochorením.

Pacienti, ktorí dotazník neprevzali alebo ho po prevzatí nevrátili späť do lekárne, nám poskytli cennú spätnú väzbu. Hlavné dôvody neúspešnej spolupráce boli:

- návšteva lekárne a objednávka lieku pre inú osobu ako aj vyzdvihnutie lieku iným členom rodiny – tento faktor naznačuje, že nie všetci pacienti boli osobne prítomní pri vyzdvíhovaní lieku. Ak liek prevzal iný člen rodiny existuje riziko, že tento člen nebol informovaný o potrebe vrátiť vyplnený dotazník.
- Zabudnutie zo strany pacienta na vyplnenie a odozdanie dotazníka pri vyzdvíhnutí lieku.

DISKUSIA

Štúdia bola zameraná na analýzu farmakoterapie Covid-19 a identifikáciu potenciálnych rizík farmakoterapie (liekové interakcie, nežiaduce účinky) spojených so súbežným užívaním antivirov (Paxlovid

a Lagevrio) s chronickou farmakoterapiou pacientov, následne na analýzu skúseností farmaceutov pri poskytovaní lekárenskej starostlivosti pacientom s Covid-19 a monitorovanie farmakoterapeutických problémov pri podávaní antivirov.

Na základe analýzy kompletnej farmakoterapie pacientov s ochorením Covid-19, z údajov z lekárenského informačného systému je zrejmé, že pacienti užívali počas liečby Paxlovidom množstvo ďalších liekov v chronickej liečbe. Tieto výsledky poukazujú na zložitosť polyfarmácie u starších pacientov s viacerými chronickými ochoreniami. Významná časť pacientov užívala lieky ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém, ako sú antihypertenzíva, betablokátory či antiarytmiká. Paxlovid obsahuje kombináciu nirmatrelviru a ritonaviru, pričom ritonavir je známy ako silný inhibítor enzýmu CYP3A4. Mnohé lieky sú metabolizované práve týmto enzýmom, čo môže viesť k zvýšeniu ich plazmatických hladín a k rozvoju NÚL, ako sú hypotenzia či arytmie. Systematický prehľad od Marzolini a kol. (2022) popisuje, že interakcie s liekmi metabolizovanými cez CYP3A4 sú klinicky významné a vyžadujú úpravu dávkovania alebo ich zvýšené monitorovanie. Informácie o potenciálnych liekových interakciách medzi Paxlovidom a liekmi ovplyvňujúcimi urogenitálny systém, sú obmedzené. Urologické lieky, zastúpené aj v našom súbore, sú pritom často používané pri liečbe benígnych ochorení prostaty a ďalších urologických indikáciách, môžu mať spoločné metabolické dráhy s liekmi používanými pri Covid-19. Napriek nedostatku podrobných štúdií v tejto oblasti je vhodné pristupovať k týmto liekom s opatrnosťou a sledovať ich potenciálne interakcie, čo naznačujú aj niektoré štúdie (Anwar a kol. 2023). Pacienti s diabetom predstavujú skupinu s vyšším rizikom komplikácií pri Covid-19, a preto užívanie antidiabetík počas liečby Paxlovidom nesie špecifické riziká. Ritonavir môže významne ovplyvniť metabolizmus niektorých perorálnych antidiabetík, najmä sulfonylureí, čo zvyšuje riziko hypoglykémie. Výsledky z Guo a kol. (2023) poukazujú na potrebu dôkladného monitorovania hladiny glykémie a prípadnej úpravy dávkovania antidiabetických liekov u

pacientov v čase užívania Paxlovidu. Medzi analgetiká, ktoré pacienti užívali, patria nielen NSAID, ale aj opioidy. NSAID zvyčajne nevykazujú významné farmakokinetické interakcie s Paxlovidom, avšak opioidy, ktoré sú metabolizované cez CYP3A4 (napr. fentanyl), môžu pri súbežnom užívaní s ritonavírovou zložkou Paxlovidu vykazovať zvýšené plazmatické hladiny. Práca Sonal a kol. (2024) zdôrazňuje, že takáto interakcia môže viesť k zvýšenému riziku respiračnej depresie alebo iných vedľajších účinkov, a preto je vhodné zvážiť alternatívne stratégie analgézie alebo úpravu dávkovania.

Naším ďalším cieľom bolo analyzovať skúsenosti farmaceutov vykonávajúcich povolanie lekárnik vo verejných lekárnach na Slovensku, ktorými sa stretli pri poskytovaní lekárenskej starostlivosti o pacientov s Covid-19 vo verejných lekárnach. Na základe dotazníkového prieskumu medzi 73 farmaceutmi z verejných lekární na Slovensku sme získali cenné údaje, ktoré nám umožňujú porovnať zistenia s existujúcimi štúdiami a formovať odporúčania pre zlepšenie lekárenskej praxe. Naša štúdia ukázala, že väčšina pacientov užívajúcich antivirotiká Paxlovid a Lagevrio bola vo vekovej kategórii 61 – 70 rokov (65,8 %). Tento výsledok zodpovedá výskumom, ktoré naznačujú, že starší pacienti sú zraniteľnejší voči ťažkému priebehu ochorenia Covid-19 a potrebujú cieľenú farmakoterapiu. Podľa výskumu (WHO, 2020) sú starší dospelí s komorbiditami jednou z najrizikovejších skupín, u ktorých sa vyžaduje starostlivý výber liekov, aby sa minimalizovali riziká NÚL a potenciálnych liekových interakcií. Pri chronických ochoreniach, ktoré najčastejšie komplikujú užívanie kombinovaného antivirotika, sa na prvom mieste umiestnili pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami, nasledovali pacienti užívajúci antitrombotiká a diabetici 2. typu. Tieto nálezy sú v súlade s výsledkami, ktoré zdôrazňujú vysokú prevalenciu kardiovaskulárnych ochorení u pacientov so závažným priebehom Covid-19 (Zhang a kol., 2025). Komorbidity, ako sú srdcovo-cievne ochorenia, môžu zvyšovať riziko komplikácií pri užívaní kombinácie nirmatrelvir/ritonavir, čo je tiež dôležité zvážiť pri rozhodovaní o liečbe. Vý-

sledky dotazníka ukázali, že 46,6 % farmaceutov sa neinformovalo o chronickej farmakoterapii pacientov. Toto zistenie je znepokojujúce, pretože presné informácie o aktuálne užívaných liekoch sú kľúčové pre zníženie rizika NÚL a liekových interakcií. Podľa štúdie Akbar a kol. (2021), farmaceutická starostlivosť o pacientov s chronickými komorbiditami pri indikovaní kombinovaného antivirotika na liečbu ochorenia Covid-19, má byť zameraná na včasné rozpoznanie potenciálnych interakcií medzi liekmi, a to najmä u pacientov užívajúcich lieky na kardiovaskulárne ochorenia a DM2. V súlade s týmito údajmi, ako aj podľa našich očakávaní, farmaceuti, ktorí sa zaujímali o chronickú farmakoterapiu pacientov, dospeli k rovnakému zisteniu. Aj v ich prípade išlo o indikovanie Paxlovidu najmä u pacientov užívajúcich chronickú farmakoterapiu na liečbu kardiovaskulárnych ochorení, antitrombotiká a lieky na DM2, u ktorých je vznik liekových interakcií najpravdepodobnejší (Akbar, 2021). Viaceré štúdie, ako aj napríklad výskum v časopise Lancet (2022), upozorňujú na interakcie medzi antidiabetikami, antikoagulantami a antivirotikom, ako je Paxlovid. Tieto interakcie môžu ovplyvniť účinnosť liečby a zvyšovať riziko závažných NÚL pri súčasnej chronickej farmakoterapii. Z výsledkov nášho dotazníka vyplynulo, že NÚL Paxlovid a Lagevrio boli relatívne zriedkavé. Z tých, ktorí hlásili NÚL, najčastejšie spomínané príznaky boli bolesť hlavy (60 %), hnačka (50 %) a strata chuti (40 %). Tieto príznaky sú v súlade s výsledkami klinických štúdií. Napríklad štúdia NEJM (2022), ktorá hodnotila bezpečnosť Paxlovidu, uviedla, že bolesť hlavy a gastrointestinálne problémy sa vyskytli u malého percenta pacientov, čo potvrdzuje, že tieto lieky sú vo väčšine prípadov tolerované. V našom prieskume sa neobjavili žiadne NÚL, ako je anafylaktický šok alebo žihľavka, čo je pozitívnym nálezom, keďže tieto reakcie sú zriedkavé a neboli zaznamenané ani v predošlých klinických štúdiách. V tomto smere naša štúdia potvrdzuje výsledky, ktoré ukazujú nízku prevalenciu týchto závažných NÚL (FDA 2022). Problémy s dostupnosťou liekov Paxlovid a Lagevrio boli zaznamenané až u 57,5 % respondentov, čo pouka-

zuje na dôležitý logistický problém, ktorý ovplyvnil farmaceutickú prax v čase pandémie. Tieto zistenia sa zhodujú z výskumom Kim a kol. (2024), ktorý popisuje, že distribučné problémy a výpadky zásob liekov počas pandémie Covid-19 narazili na mnohé ťažkosti, ktoré predlžovali dobu liečby a mohli mať vplyv na účinnosť liekov. Zaujímavé je, že 26,6 % pacientov zaznamenalo zlepšenie svojho stavu počas čakania na lieky, čo naznačuje, že nie všetky prípady si vyžadovali okamžitú liečbu, alebo že v niektorých prípadoch došlo k spontánnemu zlepšeniu. Podľa našich výsledkov všetci farmaceuti uviedli, že im chýbajú informácie o liekových interakciách a NÚL antivirov v lekárenských informačných systémoch, ktoré používajú. Tento problém môže výrazne ovplyvniť kvalitu farmaceutickej starostlivosti. O potrebe kvalitnejšieho vzdelávania farmaceutov a zdokonalenia informačných systémov sa zmieňuje vo svojom článku aj Akbar a kol. (2021), ktorý popisuje, že nedostatok aktuálnych a relevantných informácií v systémoch môže viesť k chybám pri dispenzácii a k suboptimálnemu manažmentu liečby.

V ďalšej časti nášho výskumu sme sa zamerali na poskytovanie lekárenskej starostlivosti pacientom s ochorením Covid-19 vo verejnej lekární. Výsledky nášho dotazníkového dopytovania odrážajú typický profil rizikového pacienta liečeného Paxlovidom – starší pacienti vo veku 60+ s početnými chronickými ochoreniami a polyfarmáciou. Napriek obmedzenému počtu respondentov dáta poukazujú na bežné NÚL a potenciálne liekové interakcie. Dôležitou výzvou ostáva potreba edukácie pacientov o možných vedľajších účinkoch a liekových interakciách, najmä v súvislosti s antitrombotickou a kardiologickou liečbou. Výsledky dotazníka poskytujú cenné informácie o profiloch pacientov, ktorí užívali Paxlovid, ako aj o ich skúsenostiach s týmto liekom. Keďže návratnosť vyplnených dotazníkov bola veľmi nízka, môžeme konštatovať, že jedným z hlavných dôvodov tejto neúspešnej spolupráce bola skutočnosť, že nie všetci pacienti si prišli svoj liek vyzdvihnúť osobne do verejnej lekárne. Často sa stávalo, že liek prevzali iní členovia rodiny, ktorí nepovažovali za dôležité, aby

dotazník dali vyplniť samotnému pacientovi. Tento faktor ukazuje na dôležitosť komunikácie medzi lekárňou a pacientmi, ale aj medzi jednotlivými členmi rodiny či opatrovníkmi, ktorí môžu mať skutočne významný vplyv na úspešnosť a bezpečnosť indikovanej liečby. Častým problémom mohlo byť, že pacienti jednoducho zabudli vyplniť či vrátiť dotazník pri návšteve lekárne. Tento problém je zrejmý najmä v prípade starších pacientov, ktorí sa môžu sústrediť len na samotné užívanie lieku a môžu prehliadnuť či podceňovať ďalšie kroky v manažmente liečby. Napokon, aj napriek nízkej návratnosti dotazníkov, väčšina pacientov ocenila informácie a odporúčania poskytnuté Ministerstvom zdravotníctva SR týkajúce sa postupu pri nakazení Covid-19. To naznačuje, že pacienti mali záujem o relevantné informácie týkajúce sa ich liečby a možného priebehu ochorenia. Mnohé z ich odpovedí sa sústredili na spokojnosť s jasnými pokynmi o ďalšom postupe v prípade, že by sa nakazili Covid-19. Tieto zistenia poukazujú na dôležitosť zlepšenia prístupu k pacientom, ako aj na potrebu lepšej organizácie v distribúcii informácií a edukácie o liečbe Covid-19, najmä v prípade starších pacientov, ktorí môžu mať obmedzené schopnosti v oblasti digitálnych nástrojov alebo opakovaných návštev lekárne. V budúcnosti by bolo vhodné zväžiť ďalšie možnosti komunikácie alebo uprednostniť napr. telefarmáciu.

ZÁVER

V rámci nášho výskumu, ktorý sa zameriaval na pacientov užívajúcich lieky Paxlovid a Lagevrio pri liečbe ochorenia Covid-19, sme sa stretli s niekoľkými výzvami. Tie ovplyvnili jednak proces zhromažďovania údajov, na druhej strane sme identifikovali faktory, ktoré mali dopad na správne užívanie monitorovaných antivirov. Na základe našich zistení navrhujeme niekoľko odporúčaní na predchádzanie farmakoterapeutických problémov pri užívaní antivirov:

- Zlepšiť komunikáciu medzi farmaceutom a pacientom, aby boli zreteľne vysvetlené všetky dôležité

informácie týkajúce sa užívania lieku aj v prípade, keď liek nepreberá pacient osobne.

- Odovzdať informácie priamo pacientovi alebo iným spôsobom zabezpečiť, aby člen rodiny, ktorý preberá liek, mal všetky potrebné informácie o danom lieku.
- Zabezpečiť v lekárňach viac komunikačných ciest s pacientom, ako sú SMS správy alebo e-mailové upozornenia, ktoré by pacientovi pripomenuli dôležité informácie o liečbe.

Výsledky nášho dotazníka ukázali, že farmaceuti majú znalosti o interakciách a nežiaducich účinkoch Paxlovidu a Lagevria, avšak tieto informácie nie sú v dostatočnej miere dostupné v lekárenských informačných systémoch, alebo nie sú adekvátne komunikované smerom k pacientovi. Takmer 50 % farmaceutov sa neinformovalo o chronickej farmakoterapii pacienta, ktorému expodoval antivirotiká. Farmaceuti, ktorí sa aktívne zaujímali o zdravotný stav pacientov, častejšie identifikovali interakcie najmä s liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém, antitrombotikami a liekmi na terapiu DM2. Naša práca sumarizovala potenciálne riziká spojené s užívaním týchto antivirotik a poukázala na potrebu zlepšenia informovanosti aj farmaceutov v tejto oblasti. Ďalej navrhujeme nastavenie pravidelnej aktualizácie údajov v lekárenských systémoch aj o neregistrovaných liekoch. Je potrebné spolupracovať s vývojármi softvérov na lepšej integrácii informácií o liekoch. Naša práca môže zároveň poslúžiť ako základ pre zlepšenie poskytovania lekárenskej starostlivosti pri súbahu chronických ochorení a liečbe Covid-19. Navrhujeme vytvoriť jednoduché a zrozumiteľné informačné materiály pre verejnosť aj odborníkov (napr. lekárov a farmaceutov), ktoré by boli založené na aktuálnych dôkazoch a zahŕňali odporúčania pre symptomatickú liečbu aj použitie antivirotik. Tieto lieky sú predmetom ďalšieho monitorovania, preto je dôležité, aby zdravotnícki pracovníci nepodceňovali legislatívnu povinnosť hlásenia podozrení na nežiaduce účinky. Farmaceuti zohrávajú významnú úlohu pri optimalizácii farmakoterapie pacientov s ochorením Co-

vid-19, ktorá má byť nielen účinná, ale aj bezpečná. Kvalitná edukácia pacientov o možných interakciách, správnom dávkovaní a manipulácii s liekmi, ako aj monitorovanie nežiaducich účinkov tvoria neoddeliteľnú súčasť lekárenskej starostlivosti. Navrhujeme tiež organizovanie školení a webinárov pre farmaceutov zameraných na najnovšie odporúčania a podporu multidisciplinárnej spolupráce s ďalšími zdravotníckymi pracovníkmi. Osveta pacientov si vyžaduje rôzne formy – od tlačených materiálov po digitálne nástroje a osobnú komunikáciu. Vzdelávacie materiály by mali byť dostupné vo verejných lekárňach, nemocniciach aj online. Brožúry by mali jednoducho sumarizovať kľúčové informácie o liekoch, ich správnom užívaní, vrátane monitorovania nežiaducich účinkov. Kľúčové je, aby bol pacient informovaný o tom, že v prípade akýchkoľvek otázok, či ešte pred začatím liečby, počas nej, či po jej ukončení, má priestor ich neodkladne konzultovať s farmaceutom priamo v lekárni.

Paxlovid a Lagevrio sú účinné antivirotiká, no ich bezpečné použitie u polymorbidných pacientov si vyžaduje individuálny prístup, kvalitné vzdelanie a spoľahlivé informačné nástroje.

Konflikt záujmov

Autori pre túto štúdiu neudávajú konflikt záujmov.

Použitie nástrojov umelej inteligencie

Autori nepoužili nástroje generatívnej umelej inteligencie.

Etické aspekty

Štúdia bola vykonaná v súlade so všetkými etickými predpismi potrebnými pre jej vypracovanie.

Financovanie

Na túto štúdiu nebolo potrebné financovanie.

Príspevky autorov

Všetci autori v článku participovali na konceptualizácii práce. MH zber dát a spracovanie údajov, príprava manuskriptu. ZM návrh výskumu, metodi-

ka, formálna analýza, revízia textu. NH spracovanie údajov, štatistická analýza dát, revízia textu.

ZOZNAM LITERATÚRY

Akbar, Z. a kol.: Potential drug–drug interactions in patients with cardiovascular diseases: findings from a prospective observational study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 2021, 14 (1), 63. Doi: 10.1186/s40545-021-00348-1.

Anwar, K., a kol.: Overview of Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Targeted Therapy and Supportive Care for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Clinical and Research Reports*, 2023, 4 (3), 100176. Doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100452.

Food and Drugs Administration. Paxlovid safety and efficacy profile: Post-marketing surveillance. U.S. Food and Drug Administration. [online]., 2022. <https://www.fda.gov/media/155050/download>.

Guo, B. a kol.: Long-term cardiac symptoms following COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.*, 2023, 10 (100). Doi: 10.1101/2023.01.16.23284620.

Kim, K. C. a kol.: Drug shortages prior to and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Network Open*, 2024, 7 (4). Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.4246.

Marzolini, C. a kol.: Recommendations for the Management of Drug–Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 112 (6), 1191 – 1200. Doi: 10.1002/cpt.2646

Sonal A., a kol.: Safely Predcribing Opioids With Nirmatrelvir/Ritonavir – Case Report and Management Recommendations. *Journal of Pain Management*, 2024, 67 (1), E99 – E104. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2023.09.027.

World Health Organization, WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19., 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

Zhang T, a kol.: Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.*, 2025, 32, 485 – 497. Doi: 10.3389/fcvm.2025.1450470.



PREHLADOVÁ ŠTÚDIA

ANTIMICROBIAL PEPTIDE BIOCONJUGATE DESIGN: A REVIEW

Vairamuthu, Sivabalan^{1#}; Lukáš, Žid^{2#}; Mangesh, Bhide^{1, 2*}

¹Institute of Neuroimmunology, Slovak Academy of Sciences v. v. i., Bratislava, ²Laboratory of Biomedical Microbiology and Immunology, The University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice, Slovak Republic

OPEN ACCESS

*Correspondence: mangesh.bhide@uvlf.sk

- both authors have equal contribution

Citation: Sivabalan, V., Žid, L.; Bhide, M.: Antimicrobial peptide bioconjugate design: A review

Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 78 – 97.

Received: 7.10.2025

Accepted: 27.10.2025

Published: 29.12.2025

Copyright: 2025 Sivabalan, V., Žid, L.; Bhide, M. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Ethical considerations: When reporting experiments on animals Observation of the ARRIVE guidelines2.0: Updated guidelines for reporting animal research, published in July 14, 2020 (<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>), is required. The authors should ensure that all procedures were performed in compliance with the guidelines for animal care of their institutions or with national/international guidelines.

ABSTRAKT

Antimicrobial peptide (AMP) bioconjugates represent a novel approach to treating infections caused by multi-resistant bacteria. By changing the sequence of amino acids and chemically modifying side chains or terminal groups, it is feasible to customise a peptide that is active against a specific pathogen while also being less prone to enzymatic degradation during the pharmacokinetic phase of drug delivery. Furthermore, an increase in the level of specificity helps to maintain physiological microbiome, which is problematic in the context of conventional antibiotics. Bioconjugation of AMP opens up a plethora of therapy op-

tions for an infection. AMPs can be bioconjugated with antibodies, nanobodies, homing peptides, enzymes, dyes, antibiotics, dendrimers, nanoparticles, mesoporous silica nanoparticles, etc. Bioconjugation can improve the effectiveness of conventional antibiotics, target AMP to affected tissue, create a prodrug delivery system, or visualize pathological tissue by using a contrasting agent in bioconjugation. In this paper, we discuss different strategies of AMPs bioconjugation and address challenges that may occur during the translation of AMPs from research to clinical practice.

Keywords: antimicrobial peptides; antibacterial resistance; blood-brain barrier crossing; neuroborreliosis; peptide conjugates; peptide design

INTRODUCTION

The escalating problem of antimicrobial resistance represents a significant challenge to global public health. Antimicrobial resistance causes traditional antibiotics to lose efficacy, necessitating the development of new therapeutic strategies. One of the most promising strategies is AMPs. The inspiration comes from nature - AMPs are small molecules that serve as a crucial part of the innate immune response in a wide range of organisms (Abrunhosa et al., 2005). AMPs represent a compelling class of antimicrobial agents,

with their broad-spectrum activity, rapid antibacterial action, and lower tendency to induce resistance. On the other hand, the clinical translation of AMPs has been hindered by several limitations. These include toxicity at higher concentrations, susceptibility to enzymatic degradation, and suboptimal pharmacokinetic properties (Ali et al., 2025). In order to overcome these challenges, the field has increasingly turned to bioconjugation strategies. This is defined as the deliberate modification of AMPs through covalent or non-covalent linkage to various functional moieties, such as polymers, nanoparticles, dendrimers, antibodies, or other bioactive molecules. The modification of AMPs can enhance their stability, selectivity, bioavailability, and efficacy.

In the presented work, we highlight and discuss many different bioconjugate platforms, such as peptide drug conjugates (PDCs), antibody drug conjugates (ADCs), nanobody peptide conjugates, and other targeted delivery systems. Each of these strategies offers promising potential to enhance drug delivery to the site of an action and improve pathogen clearance. By exploring these advanced therapeutic modalities, we aim to shed light on future directions, challenges, and the translational prospect of AMP bioconjugates in the management of microbial infections.

Classification of Therapeutic Peptides

Peptides are broadly defined as molecules made up of two or more amino acids connected by a peptide bond, while those with remedial properties against diseases are identified as therapeutic peptides. Based on their origin, therapeutic peptides are categorized into native peptides (identical to natural sequences), peptide analogues (modified for improved properties), and heterologous peptides (artificially discovered through methods like phage display). These categories reflect their relationship to endogenous peptides. Heterologous peptides offer unique sequences not found in nature, expanding therapeutic possibilities (Lau and Dunn, 2018). To date, the FDA has approved more than 100 peptide-based drugs, of which 24 were approved between 2018 and 2023, which

shows the growing potential of AMPs to reach clinical practice (De La Torre and Albericio, 2024).

Chemistry and structure of AMPs

AMPs are usually 12 to 40 amino acid residues long. They have no more than 60 amino acids and usually consist of basic amino acids like arginine, lysine, and histidine, which gives a positive charge in the range from +2 to +9 to the peptide. The positive charge of the peptide improves its affinity to the usually negatively charged bacterial cell membrane (Kang et al., 2022). Only a few AMPs are negatively charged, mainly cathelicidins as a part of the innate immune system of many vertebrates, including humans and farm animals (Kościuczuk et al., 2012). They usually have less than 10 kDa, which is crucial for their membrane dissolution and antimicrobial activity. Generally, a short peptide is less prone to fold, which may create undesirable secondary structures.

Crucial characteristics of AMPs are their partition coefficients between lipid and water-based environments. AMPs are amphiphilic; they usually contain polar and hydrophobic parts. The hydrophobic part is crucial for antimicrobial action against bacterial membranes, and the hydrophilic part helps with their distribution in the organism. Less hydrophobic peptides attach weakly to the bacterial membrane, while more hydrophobic ones, like brevipptides, stay on the membrane longer. On the contrary, too much hydrophobicity can make them toxic to mammalian cells and reduce their ability to target bacteria selectively (Chen and Jiang, 2023). Due to their amphiphilic nature, AMPs can form α -helices, β -sheets, extended structures, or a mix of structures. AMPs with two or more cysteines create intramolecular disulfide bonds leading to the formation of a cyclic peptide. Peptides rich in proline, glycine, or histidine form extended structures (Kang et al., 2017). Some amino acids, like alanine, leucine, arginine, methionine, lysine, or glutamine, can be found more frequently in α -helices than others, which are known as helix propensity. One turn of the helix contains 3.6 residues, so every third or fourth residue apart interacts in loops

above each other by hydrogen bonds (Boyle, 2018). For example, sequences like EAAAK create helix structures – glutamic acid has C=O bond which interacts with the amino group of lysine. Helix structures give the peptide rigidity if the intention is to separate the functional domains from each other (Arai, 2021).

Improving properties of AMPs by modification

The drug ability of AMP is influenced mainly by its toxicity and circulation half-life. Scientists have developed various strategies to overcome those limitations, including D-amino acid substitution, cyclization, lipidation, N-terminal acetylation, PEGylation, and the incorporation of non-natural amino acids or peptidomimetics into the peptide structure or stapling. For example, Dean and co-workers used D-amino acids to prepare cathelicidin LL-37, in which they switched each amino acid to D-enantiomer which resulted in the same antimicrobial and anti-biofilm activity against *P. aeruginosa* and increased trypsin resistance (Dean et al., 2011). Cyclization is another modification, which enhances structural rigidity, stability, and selectivity. Cyclization can be achieved from end to end, partially by side chains of cysteine or by lactam bridge formation. When scientists tested the linearized form of bactenecin, a cyclic dodecameric antimicrobial cationic peptide, they lost its antimicrobial activity. On the other hand, cyclic form with an increased number of positive charges at the N and C termini not only increased its activity but also broadened its antimicrobial spectrum (Wu and Hancock, 1999).

Another modification, N-terminal acetylation, represents a natural irreversible process of acetyl group transfer from acetyl coenzyme A to the α -amino group of the first amino acid of a protein or peptide. For a long time the N-terminal acetylation was considered as a protection against degradation by proteasomes. N-terminal acetylation blocks the available position for ubiquitin binding to the N-terminal amino acid and marks the whole molecule for degradation by the proteasome. However, ubiquitin can still create an isopeptide bond with the side chain of a lysine (Arnes-

en, 2011). At the C-terminus, amidation appears to be crucial in AMPs; in fact, it is an essential component of their structure. As demonstrated by Sforca and co-workers, non-amidated peptides have reduced antibacterial activity not only by decreased positive charge but also by the distortion of helix structure, which reduces its ability to act as a cell membrane disruptor (Sforça et al., 2004). Shahmiri and Mechler took another approach. They exploited the wild type of aurein 1.2 peptide, which has C-amidated end, and created a secondary methyl amide, which has substantially reduced antibacterial activity in comparison to the native primary amide form of the peptide. Hitherto, the molecular mechanism underlying the membrane disruption caused by AMP, in which the C-terminus is amidated, is not fully understood.

PEGylation of AMP is used to improve its pharmacokinetic profile by enhancing its stability against protease degradation, improve its selectivity by modulating interactions with the membrane, and reduce cytotoxicity. However, the type, length, and place of the PEG moiety must be carefully considered to preserve the activity of AMP. In a study on synthetic AMP named “CALL”, which contains fragments of LL-37 and cecropin A peptides, the authors modify the N-terminus by PEG moiety, which leads to improved lung tissue compatibility and preservation of the helix conformation of the CALL peptide. Although the antimicrobial activity expressed as IC₅₀ concentration was 2–3 times higher than the native CALL AMP (Morris et al., 2012). In another study, the pegylation was done on nisin, which was followed by loss of its antimicrobial activity. Authors attribute the observed change to the PEG interference with the critical peptide structural motifs essential for pore formation in the bacterial membrane (Guiotto et al., 2003).

Lipidation is also being used to improve AMP's pharmacological profiles. AMPs are lipidated by hydrophobic chains, mainly saturated fatty acids like lauric (C12), myristic (C14), or palmitic acid (C16), which are covalently bound to the N-terminus, lysine, serine, cysteine, or threonine side chains. Lipidation

of AMPs increases amphipathicity which promotes bacterial lysis and membrane disruption by insertion of hydrophobic moiety into lipid bilayers (Chu-Kung et al., 2004). Furthermore, improved hydrophobicity increases the affinity of AMP to albumin, which protects peptides from proteolytic enzymes and enhances serum half-life. Amide bond formation, thiol–maleimide coupling, or azide-alkyne Huisgen cycloaddition, are some chemoselective conjugation techniques frequently used to foster site-specific lipidation with maintained peptide bioactivity.

Replacing L-amino acids with their D-enantiomers or unnatural amino acids at protease-susceptible sites is simple but very efficient modification. This relatively small change significantly decrease the rate of AMP's breakdown while maintaining membrane targeting active site of a peptide (Lu et al., 2020). Use of β -amino acids incorporates a methylene group within the peptide backbone which further improves peptide stability and helps maintain helical conformations (Kiss et al., 2017). Similarly, peptoids (N-substituted glycine oligomers) and N-methylated residues preserve important amphipathic patterns without hydrogen-bonding donors that act as promoters of peptidolysis. These components facilitate the precise adjustment of peptide charge, hydrophobicity and rigidity, resulting in AMP analogs with enhanced serum stability and diminished immunogenicity (Du et al., 2022).

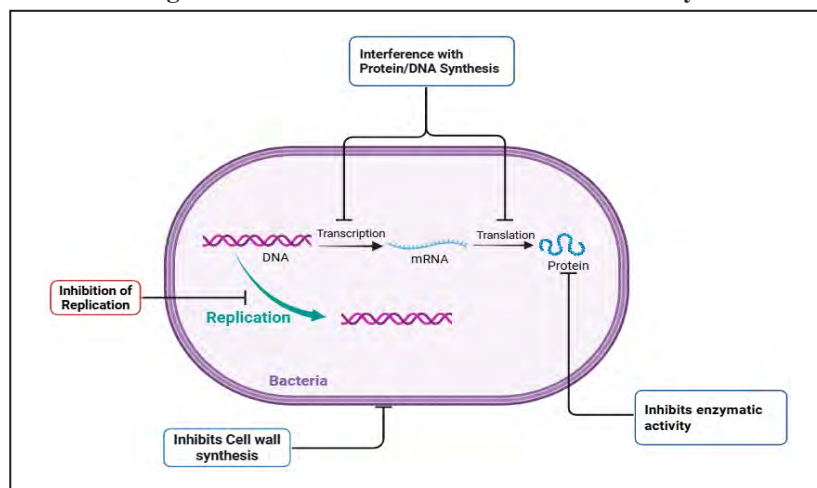
Cyclization and conformational locking enhance AMP activity by stabilizing the bioactive structure and reducing off-target interactions. Head-to-tail macrocyclization can be accomplished through native peptide bond ligation or bioorthogonal “click” reactions (Pasini, 2013), while side-chain stapling generally utilizes olefin metathesis to connect $i \rightarrow i+4$ residues. Copper-free click chemistries, such as strain-promoted azide-alkyne cycloaddition (SPAAC), are exclusively used for accurate linker insertion without the use of cytotoxic metal catalysts for late-stage functionalization (He et al., 2024). When compared to linear counterparts of AMPs, cyclic or stapled counterparts have increased specificity and superior mem-

brane permeability with improved serum half-life (Yang et al., 2025). Researchers have developed AMP analogs by combining non-natural amino acids with macrocyclization strategies, resulting in compounds that resist proteolytic degradation and selectively disrupt bacterial membranes at nanomolar concentrations while preserving mammalian cells (Fang et al., 2024). Future integration of computational design, high-throughput screening, and advanced peptidomimetic chemistries will bring the next-generation antimicrobial peptides with the potential to resolve the global antibiotic crisis. The ongoing investigation of innovative backbones and click-enabled conjugations offers a pathway for the development of customized AMPs designed to address emerging antimicrobial resistance.

Mode of action of AMPs

A core challenge in AMP research is understanding how these peptides are able to selectively target and eliminate invading pathogens without damaging the host's cells. In general, lipids and proteins are the main components of the cellular membrane and form the phospholipid bilayer as the basic scaffold for the cell membrane (Nicolson, 2014). Phosphatidylcholine (PC) and phosphatidylethanolamine (PE) are normally uncharged, while hydroxylated phospholipids such as phosphatidylserine (PS), cardiolipin (CL), and phosphatidylglycerol (PG) are negatively charged (Epand and Epand, 2011). Due to this difference in membrane composition between host and microbial cells, AMPs specifically target microbial cells through electrostatic interactions between their positively charged residues and the negatively charged bacterial membranes, which are rich in lipids like phosphatidylglycerol and cardiolipin (Shai, 1999). In contrast, mammalian cells have membranes composed mainly of zwitterionic phospholipids such as phosphatidylcholine and sphingomyelin, which repel cationic peptides, thereby conferring selectivity (Yeaman and Yount, 2003). When AMPs reach the bacterial surface, they undergo conformational changes (such as forming α -helices or β -sheets) that promote

Fig. 1: Intracellular mechanisms of AMP activity



Created in BioRender <https://BioRender.com/52xogf1>

their insertion into the membrane (Abrunhosa et al., 2005). Furthermore, this insertion can cause the membrane integrity to disrupt via pore formation or micellization, resulting in the loss of intracellular contents and ultimately leading to cell death (Rathinakumar and Wimley, 2008). In addition to membrane disruption, AMPs can also penetrate bacterial cells and target intracellular components (Park et al., 1998). As illustrated in Fig. 1, once inside the cytoplasm, AMPs interfere with bacterial survival through multiple mechanisms: interference with protein/DNA synthesis (e.g., binding to DNA or ribosomes), generation of reactive oxygen species (ROS) causing oxidative damage, disruption of essential metabolic pathways, inhibition of quorum sensing, efflux pump blockade, and even activation of autophagy pathways in host cells to eliminate intracellular pathogens. This ability to attack in many ways makes AMPs more effective and less likely to cause resistance, making them strong candidates for treating infections caused by drug-resistant bacteria (Mahlapuu et al., 2016).

Conjugation Chemistries

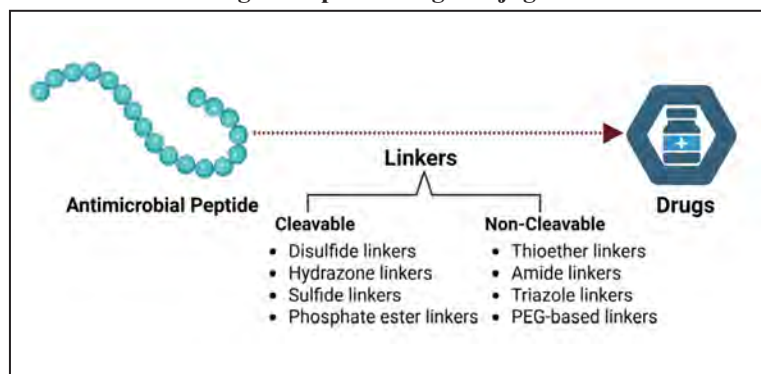
Click chemistry offers a versatile and bioorthogonal approach for constructing peptide bioconjugates with high efficiency and stability. Its mild reaction conditions and selectivity make it ideal for bioconjugation applications. Various strategies include azide–alkyne

cycloaddition (Kaur et al., 2021), SPAAC (Cai et al., 2014), traceless Staudinger ligation (Bednarek et al., 2020), thiol–Michael addition (Ravasco et al., 2019), thiol–ene reaction (Karmann and Kazmaier, 2013), native chemical ligation (Asiimwe et al., 2022), thiazolidine ligation (Dheur et al., 2011), and oxime/hydrazone ligation (Noisier et al., 2019). These methods enable precise and stable linkage between targeting ligands and therapeutic payloads.

Peptide Drug Conjugates (PDC)

PDCs are an effective strategy for eliminating bacterial diseases, especially antibiotic-resistant bacterial infections. By connecting peptides to strong antimicrobial drugs, these conjugates help increase the ability to target directly, making the treatment more effective while minimizing side effects. A typical PDC consists of a targeting peptide that guides the construct to pathological cells, a chemical linker that bridges components, and a therapeutic or visualizing agent responsible for the biological effect. In comparison to antibody drug conjugates (ADCs), PDCs present unique benefits, including a lower molecular weight, enhanced penetrability, reduced immunogenicity, greater structural plasticity, and a notable decrease in adverse drug reactions (Pooja et al., 2019; Vhora et al., 2015). The design of peptide–drug conjugates heavily relies on selecting an appropriate link-

Fig. 2: Peptide Drug Conjugate



Created in BioRender <https://BioRender.com/kh66cow>

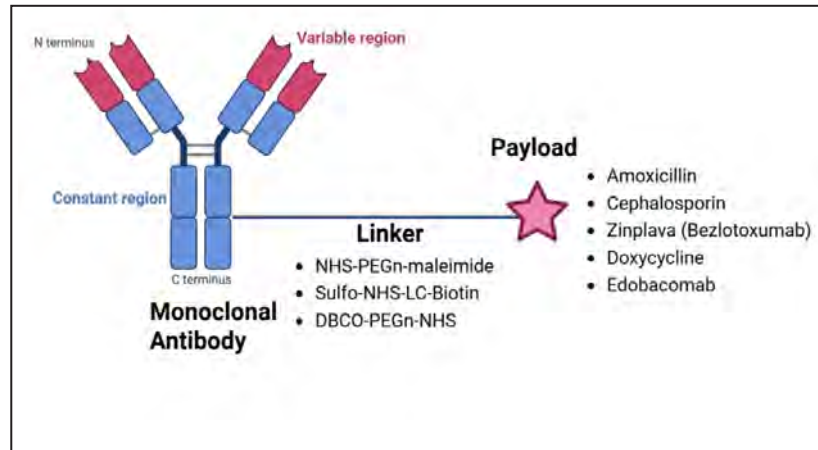
er, which can broadly affect the character of the drug conjugate. These linkers are broadly categorized as cleavable or non-cleavable. In Fig. 2, an illustration of antimicrobial PDC is shown, in which the peptide is covalently linked to a therapeutic agent via cleavable or non-cleavable linkers. Significantly, cleavable linkers respond to biological or chemical triggers, such as enzymatic activity or environmental conditions like acidic pH or redox potential, enabling controlled payload release through mechanisms like disulfide bond reduction or external stimuli (Kufka et al., 2019). Notably, the study highlighted that modifying AMP with cleavable linkers, like Amp-SS-9P2-2, can effectively kill drug-resistant *A. baumannii* without harming human HEK293 cells. Additionally, combining non-toxic, membrane-disrupting peptides with stable disulfide bonds provides an affordable way to improve antibiotic delivery (Yamauchi et al., 2022). The conjugate's increased hydrophobicity helped it break through bacterial membranes more easily. According to the study by Rodriguez et al. (2014) development of a conjugate by linking levofloxacin to the AMP Pep-4, enhances its antibacterial activity, especially in high-salt conditions (Rodriguez et al., 2014). However, PDCs have some therapeutic challenges, such as low oral bioavailability, a short time circulating in the body, and incomplete release of the drug payload, which can reduce their effectiveness compared to the original drug and sometimes less precise targeting than ADCs (Liu et al., 2019). Recently, AI has accelerated the peptide research by determining peptide

structures, enhancing sequences for better stability and binding, and identifying novel therapeutic candidates through machine learning models. It also helps in designing peptide–drug conjugates by simulating their interactions, improving specificity, and speeding up development. In a recent study, (Wang et al., 2025) developed EvoGradient, an AI-based platform that combines deep learning to predict AMP activity and improve sequences for higher effectiveness.

Antibody Drug Conjugates

Another conjugation method to consider is ADCs, which use the high specificity of antibodies to deliver potent drugs directly to target cells. ADC contained a potent antimicrobial drug that is covalently attached to specific amino acid side chains of a monoclonal antibody (mAb). Commonly, linker–drug constructs use maleimide chemistry, which binds to the free sulfhydryl groups of cysteines, forming stable thioether bonds that ensure efficient and site-specific drug attachment (Hurvitz and Olivier, 2017). As shown in Fig. 3, an example of ADC where antimicrobial payloads are covalently attached to linkers to the antibody, highlighting examples of both linker types and therapeutic agents used in such constructs. This precise target minimizes damage to healthy tissues and reduces side effects. Compared to other treatments, ADCs provide better therapeutic efficacy by delivering drugs more selectively. Additionally, antibodies serve as excellent delivery vehicles due to their longer circulation in the body and minimal immune response

Fig. 3: Antibody drug conjugate



Created in BioRender <https://BioRender.com/52xogfl>

(Beck et al., 2017). The origins of ADC therapy trace back to 1913, when Paul Ehrlich first introduced the concept of the ‘magic bullet’ (Strebhardt and Ullrich, 2008). However, it wasn’t until the advent of hybridoma technology in 1975 that the practical development of monoclonal antibodies enabled real progress in this field (Wang et al., 2023).

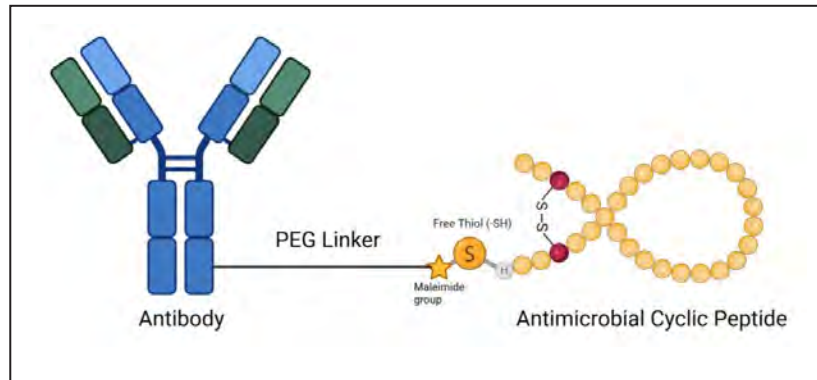
A previous study by Lovey et al. developed a novel ADC by linking an AMP to the monoclonal antibody, which targets *P. aeruginosa* lipopolysaccharide, enabling targeted bacterial killing while minimizing toxicity to host cells (Lovey et al., 2021). Although antibody-drug ADCs have advanced cancer immunotherapy considerably, their application in treating infectious diseases has yet to be fully investigated. As resistance to traditional antibiotic treatments develops, linking one antibody to several drugs has become a promising new approach. In a notable 2017 study, Levensgood and team created a dual-payload ADC that combined two different tubulin polymerization inhibitors, showcasing the potential advantages of multi-drug conjugation (Levensgood et al., 2017). Using improvements in ADC design, researchers made a conjugate that targets *Pseudomonas aeruginosa* and releases an AMP when activated by the body’s enzymes (O’Leary et al., 2023). This helps reduce side effects while keeping strong antibacterial effects. Furthermore, implant-associated infections and biofilms present significant clinical challenges due to

their strong resistance to both immune defenses and conventional antibiotics. To address this challenge, a recent study developed an ADC targeting *Staphylococcus aureus*, showing strong antimicrobial effects both in vitro and in vivo. Tvilum and co-workers developed antibody-drug ADCs incorporating mitomycin C- a drug originally used in cancer therapy that also exhibits strong antimicrobial properties, especially against biofilms (Tvilum et al., 2023). Findings from the study showed that the developed ADC targets *Neisseria gonorrhoeae* by delivering the AMP Oct-TriA1 through a linker cleaved by the bacterial IgA protease. This approach allows specific activation and killing of the pathogen without damaging human cells (Lavender et al., 2025).

Antibody Peptide Conjugates

Antibody-peptide conjugates combine the targeting precision of antibodies with the antimicrobial activity of peptides to treat bacterial infections. Antimicrobial resistance poses a critical public health challenge, with millions affected annually and tens of thousands of deaths in the US alone. Among the resistant pathogens, Gram-negative bacteria such as carbapenem-resistant *Enterobacterales* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* are particularly notable due to their restricted treatment alternatives and the emergence of strains that are becoming progressively harder to treat (Jean et al., 2022; Peleg and Hooper,

Fig. 4: Antibody Peptide Conjugate



Created in BioRender <https://BioRender.com/5rx67hj>

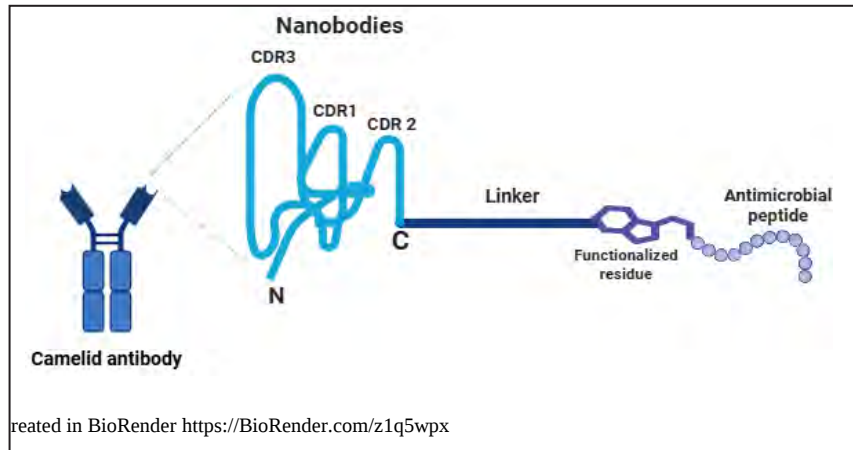
2010; Vivo et al., 2022). To address this growing challenge, innovative therapeutic strategies are being explored. One promising approach is peptide-antibody conjugates providing targeted antimicrobial effects without relying on traditional antibiotics, helping to minimize resistance development (Bahar and Ren, 2013). Moreover, researchers have developed an antibody macrocyclic peptide conjugate targeting Gram-negative bacteria like *E. coli* using a specialized chemistry approach (Touti et al., 2018). Additionally, the AMP SMAP28 was conjugated to IgG antibodies targeting *Porphyromonas gingivalis*. This conjugate exhibited concentration-dependent selective killing of *P. gingivalis* within mixed bacterial populations (Franzman et al., 2009). In a recent investigation, researchers designed an antibody-drug conjugate combining an AMP with a monoclonal antibody targeting *Pseudomonas aeruginosa*, which showed strong, selective killing and low toxicity, effectively protecting mice from lung infection. This offers a promising targeted approach against resistant Gram-negative bacteria (Johnson et al., 2023). As shown in Fig. 4, the antibody is conjugated to an AMP using a PEG–maleimide linker, which covalently binds to the free thiol group of the AMP, enabling stable and targeted antimicrobial delivery.

Nanobody – Peptide Conjugates

Nanobodies, are small antibody fragments derived from heavy-chain-only antibodies naturally occurring

in the animals from the *Camelidae* family (like alpaca, camel, etc.). Nanobodies exhibit strong specificity and affinity for a wide range of targets. Conjugating these nanobodies with AMP gives a promising approach for precisely targeting and treating different bacterial infections. Nanobodies, also known as VHH domains, are about 12 – 15 kDa in size, significantly smaller than conventional antibodies (~150 kDa). Unlike traditional antibodies that have two heavy and two light chains, nanobodies consist of a single monomeric variable domain derived from the heavy-chain antibody (Alexander and Leong, 2024). As depicted in Fig. 5, the nanobody-peptide conjugate consists of a camelid nanobody linked via a linker to an AMP at the functionalized residue, enabling targeted delivery at infection sites. A recent study showed that nanobodies targeting Ly6G/C or ADAM10 were linked to the AMP POL and protein PNT4 using ADAM10-cleavable linkers. This design enables precise activation at infection sites through protease-specific cleavage, enhancing treatment accuracy while minimizing unintended effects (Ngambenjawong et al., 2025). Furthermore, another study developed a biparatopic nanobody-peptide conjugate (NPC) using a 20 kDa maleimide-terminated PEG linker to enhance stability and reduce kidney clearance (Panda et al., 2023). This conjugate combines an RBD-targeting nanobody with an ACE2-specific antiviral peptide to effectively block SARS-CoV-2 entry, improving its therapeutic potential.

Fig. 5: Nanobody Peptide Conjugate



Created in BioRender <https://BioRender.com/z1q5wp5>

Peptide bioconjugates against neuroinfections

Many of the pathogens have the ability to cross the blood-brain barrier and invade the central nervous system, leading to serious neurological complications and, in some cases, permanent brain damage. Despite advances in medical research, there is currently no well-established or widely effective treatment strategy specifically designed to eliminate these neuroinvasive pathogens. Therefore, developing a powerful and targeted therapeutic approach to fight these brain-invading microbes is urgently needed to prevent severe outcomes and improve patient survival. Peptide-drug conjugates could be one of the effective strategies compared to traditional antibiotic treatments for neuroinfection therapy. Unlike conventional antibiotics, which may face challenges in crossing the blood-brain barrier (BBB) and may also lead to antimicrobial resistance, PDCs can offer targeted delivery of antimicrobial agents to the brain. Moreover, many AMPs can kill bacterial spores and biofilms, which pose a major problem for conventional antibiotics, which fight bacteria mainly in their vegetative state by blocking protein synthesis (for example, tetracyclines, macrolides, or aminoglycosides) or blocking of bacterial membrane synthesis (e.g., cephalosporins, penicillin) or have a bacteriostatic effect (e.g., sulfonamides). Table 1 summarizes important neuroinvasive pathogens, the status of AMP research (including specific peptides studied), standard antibiotic

treatments, and relevant citations. It highlights both well-established therapies and emerging peptide-based strategies, offering a snapshot of current and future directions in neuroinfection management. For instance, the use of peptides specifically designed to target *Borrelia* species can increase the precision and potency of treatment while minimizing off-target effects. Recent findings indicate that whole bee venom and its active component, melittin, exhibit potent antimicrobial activity against *Borrelia burgdorferi*, highlighting their potential as alternative treatments compared to conventional antibiotics like doxycycline and cefoperazone (Socarras et al., 2017).

CNS-Homing Peptides

CNS-homing peptides are short, bioactive sequences designed to facilitate the selective delivery of therapeutic agents across the BBB. These peptides typically exploit receptor-mediated transcytosis, allowing them to traverse the endothelial cell layers of the BBB and deliver conjugated drugs directly to the CNS. Their small molecular size, low immunogenicity, and ability to specifically target brain tissues make them ideal candidates for enhancing the delivery of drugs to the brain. For instance, peptides like Angiopep-2 have been employed as a carrier to facilitate the delivery of diverse nanocarriers, including those loaded with small molecules, proteins, and peptides, into the CNS (Demeule et al., 2008; Xie et al., 2021). These

Tab. 1: Known neuroinvasive pathogens, current antibiotics used, and AMPs developed so far

Pathogen	Antibiotic	AMP studies	Source
<i>Borrelia burgdorferi</i> (neuroborreliosis)	Doxycycline Ceftriaxone or Penicillin G	Bor-11, Bor-16, Bor-18, Bor-26	(Mochnáčová et al., 2025)
<i>Escherichia coli</i> (e.g. strain K1)	IV cefotaxime, ceftriaxone, or meropenem (for resistant strains)	LL-1, MR-22, Ib-M	(Prada-Prada et al., 2020; Tian et al., 2024; Zhou et al., 2022)
<i>Haemophilus influenzae</i>	IV ceftriaxone or ampicillin	Human β -defensins 1 and 3, Cathelicidin, LL-37	(Kurbatinski et al., 2025)
<i>Listeria monocytogenes</i>	IV ampicillin $\pm$ gentamicin	Nisin, Plantaricin (intestinal study)	(Wang et al., 2024)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Long-term isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol	Cathelicidin LL-37 (host defense role)	(Torres-Juarez et al., 2015)
<i>Neisseria meningitidis</i>	IV ceftriaxone or penicillin G; rifampin for prophylaxis	LL-37 (investigated for general meningococcal activity)	(Jones et al., 2009)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	IV ceftriaxone, vancomycin $\pm$ dexamethasone	Human β -defensin-3, LL-37	(Mücke et al., 2020)
<i>Treponema pallidum</i> (<i>Neurosyphilis</i>)	IV penicillin G	No studies	–
<i>Herpes simplex virus</i> (<i>HSV-1/2</i>)	IV acyclovir	Pa-MAP, LL-37	(Vilas Boas et al., 2017)
<i>Enteroviruses</i> (e.g., <i>EV71</i>)	Supportive care, pleconaril (investigational)	LL-18, FF-18	(Fan et al., 2024)
<i>Toxoplasma gondii</i>	Pyrimethamine + sulfadiazine + leucovorin	No studies	–

peptides typically exhibit key properties, including (a) high specificity for receptors abundantly located on the luminal surface of cerebral blood vessels, facilitating their uptake; (b) the capability to undergo transcytosis across the endothelial barrier; and (c) the ability to transport therapeutic cargo into the brain tissue in a non-invasive fashion, all while preserving the structural and functional integrity of the blood-brain barrier (Zhou et al., 2021). The secondary structure of homing peptides plays a key role in determining their binding affinity. Therefore, linkers used in PDCs should be designed to support and stabilize this structure, thereby enhancing peptide–target interactions. Importantly, when conjugated to a chemotherapeutic agent, the linker must preserve the peptide’s native conformation to retain its targeting functionality (Fontana and Santos, 2021). In addition, studies have shown that the TGN (TGNKALHPHNG), the CNS homing peptide, when conjugated with fluorescent

dyes like Cy3 (Ma et al., 2014) and Coumarin 6 (Li et al., 2011), retains its ability to penetrate the BBB and accumulates in brain tissue, highlighting its potential as a CNS-targeting carrier for drug and nanoparticle delivery. Furthermore, building on apamin from bee venom, researchers developed MiniAp-4, a cyclic, protease-resistant peptidomimetic with reduced toxicity and enhanced BBB permeability, successfully used as a shuttle to deliver nanoparticles and proteins across the BBB (Oller-Salvia et al., 2016). When using AMP and homing peptides, it is essential to consider suitable conjugation chemistry. During peptide synthesis, ineffective interactions with the target drug may lead to loss of function; therefore, modifying or optimizing the peptide sequences can help in retaining binding affinity to potential targets. Several well-characterized transport and cell-penetrating peptides with proven roles in drug delivery mechanisms are presented in Table 2, highlighting their sequences,

Tab. 2: Summary of Transport and Cell-Penetrating Peptides Used in Drug Delivery

Peptide name	Sequence of the peptides	Molecular weight	Transport mechanism	Peptide Source	References
Angiopep-2	TFYGGSRGKR NNFKTEEY-OH	2302	LRP-1	Aprotinin	(Pethő et al., 2023)
ApoE	(LRKLRKRL)	2373	LRP-1, LRP-2, LDLR	Neurotropic endogenous protein	(Jiang et al., 2018)
AEP	LRKLRKRLR	1352	LRP-1, LRP-2	Neurotropic	Al-azzawi et al., 2020)
THR	THRPPMWSPV WP-NH ₂	1490	TfR	Phage display (receptor)	(Prades et al., 2012)
MiniAp-4	KAPETALD	911	K channel	Bee venom-derived	(Oller-Salvia et al., 2016)
TGN	TGNYKALHPHNG	1308	N/A	Phage display (<i>in vivo</i>)	(Li et al., 2011)
SLS	c-SLSHSPQ-c	737	AMT	Phage display (<i>in vitro</i>)	(Yamaguchi et al., 2020)
PepH3	AGILKRW	843	AMT	Dengue virus capsid	(Neves et al., 2017)
TAT	YGRKKRRQRRR	1,325	AMT	HIV-1	(Wu et al., 2023)
SynB3	RRLSYSRRRF	1,397	AMT	Protegrin-1	(Liu et al., 2014)
E13	FSRPAFL	837	N/A	Phase display	(Tjandra et al., 2020)
RGD	RGD	347	AMT	Fibronectin	(Taledaohan et al., 2024)

Abbreviations: **LRP-1**: Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1. **LRP-2**: Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 2. **LDLR**: Low-Density Lipoprotein Receptor. **TfR**: Transferrin Receptor K channel: Potassium Channel. **N/A**: Not Applicable. **AMT**: Adsorptive-mediated transcytosis.

molecular weights, transport mechanisms, and peptide sources.

Emerging Conjugation Strategies for Targeted Treatment of Neuroinfections such as Neuroborreliosis

Peptide conjugates are gaining attention as a promising approach for treating neuroinfections to their ability to cross the blood-brain barrier and deliver therapeutic agents directly to the central nervous system. By linking CNS homing peptides with antimicrobial or targeting properties to drug molecules, these conjugates enhance specificity and efficacy against neurotropic pathogens. In addition to these targeted delivery strategies, naturally derived antimicrobial agents are also being explored for their effectiveness against persistent infections. Bioactive compounds from plant sources, microbial metabolites, and ani-

mal-derived peptides have demonstrated strong potential in this area. Notably, bee venom, particularly its key component melittin, has exhibited significant antimicrobial effects, including the disruption of *Borrelia burgdorferi* biofilms, making it a compelling candidate for combating drug-resistant pathogens (Socarras et al., 2017). Despite its therapeutic potential, melittin is known for its cytotoxic effects on mammalian cells, which limits its direct clinical application. However, recent advancements show that conjugation of melittin with nanoparticles can significantly reduce this toxicity while preserving its antimicrobial activity (Hood et al., 2013). Régina et al. reported that the anticancer agent ANG1005, conjugated with Angiopep-2, was used for the treatment of brain-targeted infections (Régina et al., 2008). Thus, conjugating AMP with brain-penetrating peptides offers significant advantages and can be utilized for

Tab. 3: Reported Bioconjugates for Therapeutic Applications

Target Infection/ Disease	Core molecule (antibody/peptide/ nanobody)	Conjugated molecule (drug/AMP/etc.)	Linkers/ Conjugation method	References
<i>Borrelia burgdorferi</i>	RVG Peptide	Favipiravir (T-705)	Thiol-based conjugation	(Ren et al., 2023)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Human IgG1 antibody	Rifamycin	Cathepsin-cleavable linker	(Zhou et al., 2016)
MRSA & Staphylococcal biofilms	Innate Defense Regulator peptide IDR-1018	Vancomycin	Amide linkage via heterobifunctional spacer	(Etayash et al., 2021)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	BB0172-derived peptide	KLH	Direct conjugation to KLH	(Small et al., 2014)
Human cancer cell lines and xenografts	Paclitaxel	Angiopep-2 peptide	Ester bond (succinyl ester)	(Régina et al., 2008)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	SMAP28 peptide	IgG	Thioether	(Franzman et al., 2009)
Cancer (melanoma)	cRGDFc peptide	Doxorubicin (DOX)	Cleavable/non-cleavable	(Liang et al., 2018)
Multidrug-resistant Gram-negative bacteria	Cationic amphiphilic peptide (5–7 aa; C12 lipopeptide)	Levofloxacin	Amide linkage	(Berry et al., 2019)
Pancreatic Cancer	EphA2-targeting peptide (123B9/YNH)	Gemcitabine	Ester and Triazole conjugation	(Quinn et al., 2016)
Influenza A & B (broad; long-acting)	Engineered human IgG1 CH1–Fc hybrid	Zanamivir	Covalent conjugation to Fc	(Döhrmann et al., 2025)
Pancreatic Cancer	3dAFPpG peptide	Doxorubicin (DOX)	SPDP-PDPH (thiol-cleavable)	(Mollaev et al., 2019)
VR- <i>Enterococcus</i>	Nisin (1–12) lantibiotic fragment	Vancomycin	CuAAC	(Arnusch et al., 2008)
Bacterial & fungal infections	Peptide sequences (RRWQWR)	Resorcinarene	CuAAC	(Pineda-Castañeda et al., 2023)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Monoclonal antibody	Antimicrobial peptide (e.g., peptide P297)	Sortase-mediated direct fusion	(Johnson et al., 2023)
Gram-negative bacterial infections	Paenipeptin C'-based antimicrobial linear lipopeptides	Ciprofloxacin	Ester bond	(Peng et al., 2025)
VR - <i>A. veronii</i> C4	Bacteriophage vB_C4	Vancomycin	Direct covalent attachment	(Zhao et al., 2025)
Lung cancer and metastasis	RGDS peptide	HCPT	Direct covalent attachment	(Zhao et al., 2025)

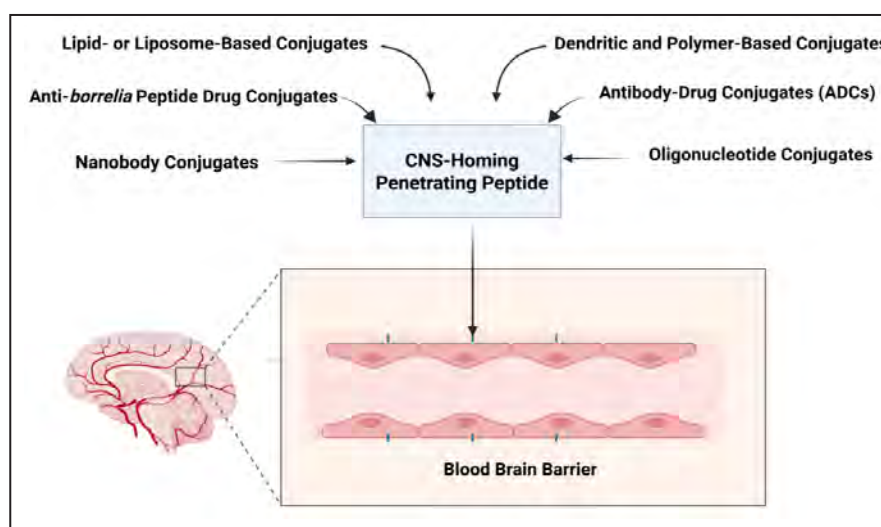
Abbreviations: **VR**: Vancomycin-resistant. **HCPT**: Hydroxycamptothecin. **CuAAC**: Azide-alkyne cycloaddition. **KLH**: Keyhole Limpet Hemocyanin.

treating various neuroinfectious diseases.

While various conjugation strategies have already been discussed in the context of treating microbial infections and other diseases, their application in

neuroborreliosis is gaining increasing attention. As illustrated in Fig. 6, various therapeutic conjugate systems can be engineered with CNS-homing peptides to facilitate targeted delivery across the blood-brain bar-

Fig. 6: Schematic representation of different conjugate-based therapeutic strategies designed for neuroinvasive infection treatment



Created in BioRender <https://BioRender.com/o4i8pd8>

rier for the treatment of neuroinvasive diseases such as neuroborreliosis. Effective drug delivery across the blood–brain barrier remains a major therapeutic challenge in this condition. To address this, bioconjugate systems are now being adapted to target *Borrelia* species within the central nervous system. To construct an effective PDCs targeting neuroborreliosis, a strategic assembly is required: an anti-*Borrelia* peptide, a blood-brain barrier (BBB)-homing peptide, and a therapeutic payload (Heinis et al., 2009). In our previous work, we developed Bor-series cyclic peptides (Bor-11, Bor-16, Bor-18, and Bor-26) by linking antimicrobial cores with CNS-homing peptides. This modification significantly improved their ability to penetrate the BBB and act against both spirochete and dormant *Borrelia* forms (Mochnáčová et al., 2025). Additionally, studies have identified disease-specific CDR3 motifs in the antibody repertoires of patients, suggesting a targeted immune response to the pathogen. These findings indicate that CDR3 regions can be harnessed to develop monoclonal antibodies with high specificity for *B. burgdorferi*, potentially enhancing diagnostic and therapeutic approaches for neuroborreliosis (Blum et al., 2018). In a study, Sharma et al. (2017) developed a hydroxyl poly(amidoamine) (PAMAM) generation-6 dendrimer conjugated with

minocycline (D-mino) (Sharma et al., 2017). This conjugate demonstrated enhanced uptake by activated microglial cells and reduced neuroinflammation in a rabbit model, indicating its potential for CNS-targeted therapy. To illustrate the diversity of current strategies, Table 3 summarizes representative bioconjugates designed for different therapeutic purposes, highlighting their core molecules, conjugated drugs, and conjugation chemistries.

CONCLUSIONS

The AMP's bioconjugate systems represent promising ways of dealing with bacterial resistance. Due to the non-specific mode of action of AMP, it is very difficult for bacterial resistance to develop. Their unique properties allow for a more targeted and effective approach to antimicrobial therapy, and combining peptides with other biologically active molecules can significantly increase their effectiveness. Although their clinical use is still under investigation, results to date suggest that bioconjugates can overcome many of the limitations of traditional antibiotics. Further studies are necessary to optimize their structure, mechanism of action, and safety, which may lead to new treatment options for bacterial infections in the future.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

Research was funded by grants VEGA1/0381/23 and APVV-22-0084. The Post-doc position of LŽ is supported by OPENMED-NFP313010V455.

Generative ai statement

The authors declare that no generative AI was used in the presented review.

REFERENCES

- Abrunhosa, F., Faria, S., Gomes, P., Tomaz, I., Pessoa, J. C., Andreu, D., Bastos, M.: Interaction and Lipid-Induced Conformation of Two Cecropin–Melittin Hybrid Peptides Depend on Peptide and Membrane Composition. *The Journal of Physical Chemistry B.*, 2005, 109 (36), 17311 – 17319.
- Al-azzawi, S., Masheta, D., Guildford, A., Phillips, G., & Santin, M.: A Peptide-Based Nanocarrier for an Enhanced Delivery and Targeting of Flurbiprofen into the Brain for the Treatment of Alzheimer's Disease: An In Vitro Study. *Nanomaterials.*, 2020, 10 (8), 1590.
- Alexander, E., Leong, K. W.: Discovery of nanobodies: A comprehensive review of their applications and potential over the past five years. *Journal of Nanobiotechnology.*, 2024, 22 (1), 661.
- Ali, M., Garg, A., Srivastava, A., Arora, P. K.: The role of antimicrobial peptides in overcoming antibiotic resistance. *The Microbe.*, 2025, 7, 100337.
- Arai, R.: Design of helical linkers for fusion proteins and protein-based nanostructures. In *Methods in Enzymology.*, 2021, 647, 209 – 230.
- Arnesen, T.: Towards a Functional Understanding of Protein N-Terminal Acetylation. *PLoS Biology.*, 2011, 9 (5), e1001074.
- Arnusch, C. J., Bonvin, A. M. J. J., Verel, A. M., Jansen, W. T. M., Liskamp, R. M. J., De Kruijff, B., Pieters, R. J., Breukink, E.: The Vancomycin–Nisin (1–12) Hybrid Restores Activity against Vancomycin Resistant Enterococci. *Biochemistry.*, 2008, 47 (48), 12661–12663.
- Asiimwe, N., Al Mazid, M. F., Murale, D. P., Kim, Y. K., Lee, J.: Recent advances in protein modifications techniques for the targeting N-terminal cysteine. *Peptide Science.*, 2022, 114 (3), 24235.
- Bahar, A., Ren, D.: Antimicrobial Peptides. *Pharmaceuticals.*, 2013, 6(12), 1543 – 1575.
- Beck, A., Goetsch, L., Dumontet, C., Corvaia, N.: Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates. *Nature Reviews Drug Discovery.*, 2017, 16 (5), 315 – 337.
- Bednarek, C., Wehl, I., Jung, N., Schepers, U., Bräse, S.: The Staudinger Ligation. *Chemical Reviews.*, 2020, 120 (10), 4301 – 4354.
- Berry, L., Domalaon, R., Brizuela, M., Zhanel, G. G., Schweizer, F.: Polybasic peptide–levofloxacin conjugates potentiate fluoroquinolones and other classes of antibiotics against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *MedChemComm.*, 2019, 10 (4), 517 – 527.
- Blum, L. K., Adamska, J. Z., Martin, D. S., Rebman, A. W., Elliott, S. E., Cao, R. R. L., Embers, M. E., Aucott, J. N., Soloski, M. J., Robinson, W. H.: Robust B Cell Responses Predict Rapid Resolution of Lyme Disease. *Frontiers in Immunology.*, 2018, 9, 1634.
- Boyle, A. L.: Applications of de novo designed peptides. *Peptide Applications in Biomedicine, Biotechnology and Bioengineering.*, 2018, 51 – 86.
- Cai, Z., Ouyang, Q., Zeng, D., Nguyen, K. N., Modi, J., Wang, L., White, A. G., Rogers, B. E., Xie, X.-Q., Anderson, C. J.: Cu-Labeled Somatostatin Analogues Conjugated with Cross-Bridged Phosphonate-Based Chelators via Strain-Promoted Click Chemistry for PET Imaging: In silico through in Vivo Studies. *Journal of Medicinal Chemistry.*, 2014, 57 (14), 6019 – 6029.
- Cao, J., Zhang, Z., Feng, Q., Wang, Y., Zhao, S., Zhang, X., Zhao, M.: Peptide-drug conjugates with

linker-dependent payload release coordinate dual antitumor efficacy: Intrinsic RGDS-mediated metastasis suppression synergizes with camptothecin cytotoxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2025, 189, 118318.

Chen, N., Jiang, C.: Antimicrobial peptides: Structure, mechanism, and modification. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2023, 255, 115377.

Chu-Kung, A. F., Bozzelli, K. N., Lockwood, N. A., Haseman, J. R., Mayo, K. H., Tirrell, M. V.: Promotion of Peptide Antimicrobial Activity by Fatty Acid Conjugation. *Bioconjugate Chemistry*, 2004, 15 (3), 530 – 535.

De La Torre, B. G., Albericio, F.: The Pharmaceutical Industry in 2023: An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules*, 2024, 29 (3), 585.

Dean, S. N., Bishop, B. M., Van Hoek, M. L.: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm to Alpha-Helical Peptides: D-enantiomer of LL-37. *Frontiers in Microbiology*, 2011, 2.

Demeule, M., Régina, A., Ché, C., Poirier, J., Nguyen, T., Gabathuler, R., Castaigne, J.-P., Béliveau, R.: Identification and Design of Peptides as a New Drug Delivery System for the Brain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 324 (3), 1064 – 1072.

Dheur, J., Ollivier, N., Melnyk, O.: Synthesis of Thiazolidine Thioester Peptides and Acceleration of Native Chemical Ligation. *Organic Letters*, 2011, 13 (6), 1560 – 1563.

Döhrmann, S., Levin, J., Cole, J. N., Borchart, A., Amundson, K., Almaguer, A., Abelovski, E., Grewal, R., Zuill, D., Dedeic, N., Hough, G., Fortier, J., Donatelli, J., Lam, T., Chen, Z.-Y., Jiang, W., Haussener, T., Noncovich, A., Balkovec, J. M., Tari, L. W.: Drug–Fc conjugate CD388 targets influenza virus neuraminidase and is broadly protective in mice. *Nature Microbiology*, 2025, 10 (4), 912 – 926.

Du, Y., Li, L., Zheng, Y., Liu, J., Gong, J., Qiu, Z., Li, Y., Qiao, J., Huo, Y.-X.: Incorporation of Non-Canonical Amino Acids into Antimicrobial Peptides: Advances, Challenges, and Perspectives.

Applied and Environmental Microbiology, 2022, 88 (23), e01617-22.

Epand, R. M., Epand, R. F.: Bacterial membrane lipids in the action of antimicrobial agents. *Journal of Peptide Science*, 2011, 17 (5), 298 – 305.

Etayash, H., Alford, M., Akhoundsadegh, N., Drayton, M., Straus, S. K., Hancock, R. E. W.: Multifunctional Antibiotic–Host Defense Peptide Conjugate Kills Bacteria, Eradicates Biofilms, and Modulates the Innate Immune Response. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 64 (22), 16854 – 16863.

Fan, T., Liu, B., Yao, H., Chen, X., Yang, H., Guo, S., Wu, B., Li, X., Li, X., Xun, M., Wang, H.: Cathelicidin peptide analogues inhibit EV71 infection through blocking viral entry and uncoating. *PLOS Pathogens*, 2024, 20 (1), e1011967.

Fang, P., Pang, W.-K., Xuan, S., Chan, W.-L., Leung, K. C.-F.: Recent advances in peptide macrocyclization strategies. *Chemical Society Reviews*, 2024, 53 (24), 11725 – 11771.

Fontana, F., Santos, H. A. (Eds.): *Bio-Nanomedicine for Cancer Therapy*, 2021, 1295.

Franzman, M. R., Burnell, K. K., Dehkor-di-Vakil, F. H., Guthmiller, J. M., Dawson, D. V., Brogden, K. A.: Targeted antimicrobial activity of a specific IgG–SMAP28 conjugate against *Porphyromonas gingivalis* in a mixed culture. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2009, 33 (1), 14–20.

Guiotto, A., Pozzobon, M., Canevari, M., Manganelli, R., Scarin, M., Veronese, F. M.: PEGylation of the antimicrobial peptide nisin A: Problems and perspectives. *Il Farmaco*, 2003, 58 (1), 45 – 50.

He, J., Ghosh, P., Nitsche, C.: Biocompatible strategies for peptide macrocyclisation. *Chemical Science*, 2024, 15(7), 2300 – 2322.

Heinis, C., Rutherford, T., Freund, S., Winter, G.: Phage-encoded combinatorial chemical libraries based on bicyclic peptides. *Nature Chemical Biology*, 2009, 5 (7), 502 – 507.

Hood, J. L., Jallouk, A. P., Campbell, N., Ratner, L., Wickline, S. A.: Cytolytic Nanoparticles Attenuate HIV-1 Infectivity. *Antiviral Therapy*, 2013,

18 (1), 95 – 103.

Hurvitz, S. A., & Olivier, K. J. (Eds.): Antibody-drug conjugates: *Fundamentals, drug development, and clinical outcomes to target cancer*, 2017.

Jean, S.-S., Harnod, D., Hsueh, P.-R.: Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12, 823684.

Jiang, Y., Zhang, J., Meng, F., Zhong, Z.: Apolipoprotein E Peptide-Directed Chimeric Polymersomes Mediate an Ultrahigh-Efficiency Targeted Protein Therapy for Glioblastoma. *ACS Nano*, 2018, 12 (11), 11070 – 11079.

Johnson, K., Delaney, J. C., Guillard, T., Reffuveille, F., Varin-Simon, J., Li, K., Wollacott, A., Frapy, E., Mong, S., Tissire, H., Viswanathan, K., Touti, F., Babcock, G. J., Shriver, Z., Pentelute, B. L., Plante, O., Skurnik, D.: Development of an antibody fused with an antimicrobial peptide targeting *Pseudomonas aeruginosa*: A new approach to prevent and treat bacterial infections. *PLOS Pathogens*, 2023, 19 (9), e1011612.

Jones, A., Geörg, M., Maudsdotter, L., Jons-son, A.-B.: Endotoxin, Capsule, and Bacterial Attachment Contribute to *Neisseria meningitidis* Resistance to the Human Antimicrobial Peptide LL-37. *Journal of Bacteriology*, 2009, 191 (12), 3861 – 3868.

Kang, H.-K., Kim, C., Seo, C. H., Park, Y.: The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): A patent review. *Journal of Microbiology*, 2017, 55 (1), 1 – 12.

Kang, S.-J., Nam, S. H., Lee, B.-J.: Engineering Approaches for the Development of Antimicrobial Peptide-Based Antibiotics. *Antibiotics*, 2022, 11 (10), 1338.

Karmann, L., Kazmaier, U.: Thiol-Ene Click Reactions – Versatile Tools for the Modification of Unsaturated Amino Acids and Peptides. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, 31, 7101 0 – 7109.

Kaur, J., Saxena, M., Rishi, N.: An Overview of Recent Advances in Biomedical Applications of Click Chemistry. *Bioconjugate Chemistry*, 2021,

32 (8), 1455–1471.

Kiss, L., Mándity, I. M., Fülöp, F.: Highly functionalized cyclic β -amino acid moieties as promising scaffolds in peptide research and drug design. *Amino Acids*, 2017, 49 (9), 1441 – 1455.

Kościuczuk, E. M., Lisowski, P., Jarczak, J., Strzałkowska, N., Jóźwik, A., Horbańczuk, J., Krzyżewski, J., Zwierzchowski, L., Bagnicka, E.: Cathelicidins: Family of antimicrobial peptides. A review. *Molecular Biology Reports*, 2012, 39 (12), 10957 – 10970.

Kufka, R., Rennert, R., Kaluđerović, G. N., Weber, L., Richter, W., Wessjohann, L. A.: Synthesis of a tubugi-1-toxin conjugate by a modulizable disulfide linker system with a neuropeptide Y analogue showing selectivity for hY1R-overexpressing tumor cells. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2019, 15, 96 – 105.

Kurbatfinski, N., Jurscisek, J. A., Wilbanks, K. Q., Goodman, S. D., Bakaletz, L. O.: Respiratory tract antimicrobial peptides more effectively killed multiple methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates after disruption from biofilm residence. *Microbiology Spectrum*, 2025, 13 (8), e03066-24.

Lau, J. L., Dunn, M. K.: Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018, 26 (10), 2700 – 2707.

Lavender, H., Barendt, Timothy. A., Lucy, D., Tang, C. M.: An antibody-drug conjugate exploiting a bacterial immune evasion mechanism is effective against multidrug resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *bioRxiv*, 2025, 04.

Levengood, M. R., Zhang, X., Hunter, J. H., Emmerton, K. K., Miyamoto, J. B., Lewis, T. S., Senter, P. D.: Orthogonal Cysteine Protection Enables Homogeneous Multi-Drug Antibody–Drug Conjugates. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56 (3), 733 – 737.

Li, J., Feng, L., Fan, L., Zha, Y., Guo, L., Zhang, Q., Chen, J., Pang, Z., Wang, Y., Jiang, X., Yang, V. C., Wen, L.: Targeting the brain with PEG–

PLGA nanoparticles modified with phage-displayed peptides. *Biomaterials.*, 2011, 32 (21), 4943 – 4950.

Liang, Y., Li, S., Wang, X., Zhang, Y., Sun, Y., Wang, Y., Wang, X., He, B., Dai, W., Zhang, H., Wang, X., Zhang, Q.: A comparative study of the antitumor efficacy of peptide-doxorubicin conjugates with different linkers. *Journal of Controlled Release.*, 2018, 275, 129 – 141.

Liu, H., Zhang, W., Ma, L., Fan, L., Gao, F., Ni, J., Wang, R.: The improved blood–brain barrier permeability of endomorphin-1 using the cell-penetrating peptide synB3 with three different linkages. *International Journal of Pharmaceutics.*, 2014, 476 (1 – 2), 1 – 8.

Liu, X., Wu, F., Ji, Y., Yin, L.: Recent Advances in Anti-cancer Protein/Peptide Delivery. *Bioconjugate Chemistry.*, 2019, 30 (2), 305 – 324.

Lovey, A., Krel, M., Borchardt, A., Brady, T., Cole, J. N., Do, Q.-Q., Fortier, J., Hough, G., Jiang, W., Noncovich, A., Tari, L., Zhao, Q., Balkovec, J. M., Zhao, Y., Perlin, D. S.: Development of Novel Immunoprophylactic Agents against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, 2021, 65 (11), e00985-21.

Lu, J., Xu, H., Xia, J., Ma, J., Xu, J., Li, Y., Feng, J.: D- and Unnatural Amino Acid Substituted Antimicrobial Peptides With Improved Proteolytic Resistance and Their Proteolytic Degradation Characteristics. *Frontiers in Microbiology.*, 2020, 11, 563030.

Ma, H., Gao, Z., Yu, P., Shen, S., Liu, Y., Xu, B.: A dual functional fluorescent probe for glioma imaging mediated by Blood-brain barrier penetration and glioma cell targeting. *Biochemical and Biophysical Research Communications.*, 2014, 449 (1), 44–48.

Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., Björn, C.: Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.*, 2016, 6.

Mochnáčová, E., Bhide, K., Kucková, K., Jozefiaková, J., Mařarik, T., Bhide, M.: Antimicrobial cyclic peptides effectively inhibit multiple forms of

Borrelia and cross the blood-brain barrier model. *Scientific Reports.*, 2025, 15 (1), 6147.

Mollaev, M., Gorokhovets, N., Nikolskaya, E., Faustova, M., Zabolotsky, A., Zhunina, O., Sokol, M., Zamulaeva, I., Severin, E., Yabbarov, N.: Type of pH sensitive linker reveals different time-dependent intracellular localization, in vitro and in vivo efficiency in alpha-fetoprotein receptor targeted doxorubicin conjugate. *International Journal of Pharmaceutics.*, 2019, 559, 138 – 146.

Morris, C. J., Beck, K., Fox, M. A., Ulaeto, D., Clark, G. C., Gumbleton, M.: Pegylation of Antimicrobial Peptides Maintains the Active Peptide Conformation, Model Membrane Interactions, and Antimicrobial Activity while Improving Lung Tissue Biocompatibility following Airway Delivery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, 2012, 56(6), 3298 – 3308.

Mücke, P.-A., Ostrzinski, A., Hamerschmidt, S., Maaß, S., Becher, D.: Proteomic Adaptation of *Streptococcus pneumoniae* to the Antimicrobial Peptide Human Beta Defensin 3 (hBD3) in Comparison to Other Cell Surface Stresses. *Microorganisms.*, 2020, 8 (11), 1697.

Neves, V., Aires-da-Silva, F., Morais, M., Gano, L., Ribeiro, E., Pinto, A., Aguiar, S., Gaspar, D., Fernandes, C., Correia, J. D. G., Castanho, M. A. R. B.: Novel Peptides Derived from Dengue Virus Capsid Protein Translocate Reversibly the Blood–Brain Barrier through a Receptor-Free Mechanism. *ACS Chemical Biology.*, 2017, 12 (5), 1257 – 1268.

Ngambenjawong, C., Ko, H., Samad, T., Pishesha, N., Ploegh, H. L., Bhatia, S. N.: Nanobody-Targeted Conditional Antimicrobial Therapeutics. *ACS Nano.*, 2025, 19(10), 9958 – 9970.

Nicolson, G. L.: The Fluid—Mosaic Model of Membrane Structure: Still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40years. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes.*, 2014, 1838 (6), 1451 – 1466.

Noisier, A. F. M., Johansson, M. J., Knerr, L., Hayes, M. A., Drury, W. J., Valeur, E., Malins, L.

- R., Gopalakrishnan, R.: Late-Stage Functionalization of Histidine in Unprotected Peptides. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58 (52), 19096 – 19102.
- O’Leary, M. K., Ahmed, A., Alabi, C. A.: Development of Host-Cleavable Antibody–Bactericide Conjugates against Extracellular Pathogens. *ACS Infectious Diseases*, 2023, 9 (2), 322 – 329.
- Oller-Salvia, B., Sánchez-Navarro, M., Ciudad, S., Guiu, M., Arranz-Gibert, P., Garcia, C., Gomis, R. R., Cecchelli, R., García, J., Giralt, E., Teixidó, M.: MiniAp-4: A Venom-Inspired Peptidomimetic for Brain Delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55 (2), 572 – 575.
- Panda, M., Kalita, E., Singh, S., Kumar, K., Prajapati, V. K.: Nanobody-peptide-conjugate (NPC) for passive immunotherapy against SARS-CoV-2 variants of concern (VoC): Prospective pan-coronavirus therapeutics. *Molecular Diversity*, 2023, 27 (6), 2577 – 2603.
- Park, C. B., Kim, H. S., Kim, S. C.: Mechanism of Action of the Antimicrobial Peptide Buforin II: Buforin II Kills Microorganisms by Penetrating the Cell Membrane and Inhibiting Cellular Functions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, 244 (1), 253 – 257.
- Pasini, D.: The Click Reaction as an Efficient Tool for the Construction of Macrocyclic Structures. *Molecules*, 2013, 18 (8), 9512 – 9530.
- Peleg, A. Y., Hooper, D. C.: Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362 (19), 1804 – 1813.
- Peng, X., Luo, Y., Xu, T., Chen, Z., Chen, P., Hu, C., Liu, S.: Antibiotic-conjugated antimicrobial peptides for enhanced bacterial inhibition. *RSC Advances*, 2025, 15 (25), 19751 – 19761.
- Pethő, L., Oláh-Szabó, R., Mező, G.: Influence of the Drug Position on Bioactivity in Angiopep-2–Daunomycin Conjugates. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24 (4), 3106.
- Pineda-Castañeda, H. M., Maldonado-Villamil, M., Parra-Giraldo, C. M., Leal-Castro, A. L., Fierro-Medina, R., Rivera-Monroy, Z. J., García-Castañeda, J. E.: Peptide-Resorcinarene Conjugates Obtained via Click Chemistry: Synthesis and Antimicrobial Activity. *Antibiotics*, 2023, 12 (4), 773.
- Pooja, D., Gunukula, A., Gupta, N., Adams, D. J., Kulhari, H.: Bombesin receptors as potential targets for anticancer drug delivery and imaging. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2019, 114, 105567.
- Prada-Prada, S., Flórez-Castillo, J., Farfán-García, A., Guzmán, F., Hernández-Peñaranda, I.: Antimicrobial activity of Ib-M peptides against *Escherichia coli* O157: H7. *PLOS ONE*, 2020, 15 (2), e0229019.
- Prades, R., Guerrero, S., Araya, E., Molina, C., Salas, E., Zurita, E., Selva, J., Egea, G., López-Iglesias, C., Teixidó, M., Kogan, M. J., Giralt, E.: Delivery of gold nanoparticles to the brain by conjugation with a peptide that recognizes the transferrin receptor. *Biomaterials*, 2012, 33 (29), 7194 – 7205.
- Quinn, B. A., Wang, S., Barile, E., Das, S. K., Emdad, L., Sarkar, D., De, S. K., Morvaridi, S. K., Stebbins, J. L., Pandol, S. J., Fisher, P. B., Pellecchia, M.: Therapy of pancreatic cancer via an EphA2 receptor-targeted delivery of gemcitabine. *Oncotarget*, 2016, 7 (13), 17103 – 17110.
- Rathinakumar, R., Wimley, W. C.: Biomolecular Engineering by Combinatorial Design and High-Throughput Screening: Small, Soluble Peptides That Permeabilize Membranes. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130 (30), 9849–9858.
- Ravasco, J. M. J. M., Faustino, H., Trindade, A., Gois, P. M. P.: Bioconjugation with Maleimides: A Useful Tool for Chemical Biology. *Chemistry – A European Journal*, 2019, 25 (1), 43 – 59.
- Régina, A., Demeule, M., Ché, C., Lavallée, I., Poirier, J., Gabathuler, R., Béliveau, R., Castaigne, J.: Antitumour activity of ANG1005, a conjugate between paclitaxel and the new brain delivery vector Angiopep-2. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 155 (2), 185 – 197.
- Ren, M., Zhou, Y., Tu, T., Jiang, D., Pang, M., Li, Y., Luo, Y., Yao, X., Yang, Z., Wang, Y.: RVG

Peptide-Functionalized Favipiravir Nanoparticle Delivery System Facilitates Antiviral Therapy of Neurotropic Virus Infection in a Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences.*, 2023, 24 (6), 5851.

Rodriguez, C. A., Papanastasiou, E. A., Juba, M., Bishop, B.: Covalent modification of a ten-residue cationic antimicrobial peptide with levofloxacin. *Frontiers in Chemistry.*, 2014, 2.

Sforça, M. L., Oyama, S., Canduri, F., Lorenzi, C. C. B., Pertinhez, T. A., Konno, K., Souza, B. M., Palma, M. S., Ruggiero Neto, J., Azevedo, W. F., Spisni, A.: How C-Terminal Carboxyamidation Alters the Biological Activity of Peptides from the Venom of the Eumenine Solitary Wasp. *Biochemistry.*, 2004, 43 (19), 5608 – 5617.

Shai, Y.: Mechanism of the binding, insertion and destabilization of phospholipid bilayer membranes by α -helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes.*, 1999, 1462 (1 – 2), 55 – 70.

Sharma, R., Kim, S.-Y., Sharma, A., Zhang, Z., Kambhampati, S. P., Kannan, S., Kannan, R. M.: Activated Microglia Targeting Dendrimer–Minocycline Conjugate as Therapeutics for Neuroinflammation. *Bioconjugate Chemistry.*, 2017, 28 (11), 2874 – 2886.

Small, C. M., Ajithdoss, D. K., Rodrigues Hoffmann, A., Mwangi, W., Esteve-Gassent, M. D.: Immunization with a *Borrelia burgdorferi* BB0172-Derived Peptide Protects Mice against Lyme Disease. *PLoS ONE.*, 2014, 9 (2), e88245.

Socarras, K., Theophilus, P., Torres, J., Gupta, K., Sapi, E.: Antimicrobial Activity of Bee Venom and Melittin against *Borrelia burgdorferi*. *Antibiotics.*, 2017, 6 (4), 31.

Strebhardt, K., Ullrich, A.: Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nature Reviews Cancer.*, 2008, 8 (6), 473 – 480.

Taledaohan, A., Tuohan, M. M., Jia, R., Wang, K., Chan, L., Jia, Y., Wang, F., Wang, Y.: An RGD-Conjugated Prodrug Nanoparticle with Blood–

Brain–Barrier Penetrability for Neuroprotection Against Cerebral Ischemia–Reperfusion Injury. *Antioxidants.*, 2024, 13 (11), 1339.

Tian, C., Zhao, N., Yang, L., Lin, F., Cai, R., Zhang, Y., Peng, J., Guo, G.: The antibacterial activity and mechanism of a novel peptide MR-22 against multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.*, 2024, 14, 1334378.

Tjandra, K. C., McCarthy, N., Yang, L., Laos, A. J., Sharbeen, G., Phillips, P. A., Forgham, H., Sagnella, S. M., Whan, R. M., Kavallaris, M., Thordarson, P., McCarroll, J. A.: Identification of Novel Medulloblastoma Cell-Targeting Peptides for Use in Selective Chemotherapy Drug Delivery. *Journal of Medicinal Chemistry.*, 2020, 63 (5), 2181 – 2193.

Torres-Juarez, F., Cardenas-Vargas, A., Montoya-Rosales, A., González-Curiel, I., Garcia-Hernandez, M. H., Enciso-Moreno, J. A., Hancock, R. E. W., Rivas-Santiago, B.: LL-37 Immunomodulatory Activity during *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Macrophages. *Infection and Immunity.*, 2015, 83 (12), 4495 – 4503.

Touti, F., Lautrette, G., Johnson, K. D., Delaney, J. C., Wollacott, A., Tissire, H., Viswanathan, K., Shriver, Z., Mong, S. K., Mijalis, A. J., Plante, O. J., Pentelute, B. L.: Antibody–Bactericidal Macrocyclic Peptide Conjugates To Target Gram-Negative Bacteria. *ChemBioChem.*, 2018, 19 (19), 2039 – 2044.

Tvilum, A., Johansen, M. I., Glud, L. N., Ivarsen, D. M., Khamas, A. B., Carmali, S., Mhatre, S. S., Søgaaard, A. B., Faddy, E., De Vor, L., Rooijackers, S. H. M., Østergaard, L., Jørgensen, N. P., Meyer, R. L., Zelikin, A. N.: Antibody-Drug Conjugates to Treat Bacterial Biofilms via Targeting and Extracellular Drug Release. *Advanced Science.*, 2023, 10 (23), 2301340.

Vhora, I., Patil, S., Bhatt, P., Misra, A.: Protein– and Peptide–Drug Conjugates. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology.*, 2015, 98, 1 – 55.

Vilas Boas, L. C. P., De Lima, L. M. P., Migliolo, L., Mendes, G. D. S., De Jesus, M. G., Franco, O. L., Silva, P. A.: Linear antimicrobial peptides with

activity against herpes simplex virus 1 and Aichi virus. *Peptide Science.*, 2017, 108 (2), e22871.

Vivo, A., Fitzpatrick, M. A., Suda, K. J., Jones, M. M., Perencevich, E. N., Rubin, M. A., Ramanathan, S., Wilson, G. M., Evans, M. E., Evans, C. T.: Epidemiology and outcomes associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases.*, 2022, 22 (1), 491.

Wang, B., Lin, P., Zhong, Y., Tan, X., Shen, Y., Huang, Y., Jin, K., Zhang, Y., Zhan, Y., Shen, D., Wang, M., Yu, Z., Wu, Y.: Explainable deep learning and virtual evolution identifies antimicrobial peptides with activity against multidrug-resistant human pathogens. *Nature Microbiology.*, 2025, 10 (2), 332 – 347.

Wang, Z., Du, J., Ma, W., Diao, X., Liu, Q., Liu, G.: Bacteriocins attenuate *Listeria monocytogenes*-induced intestinal barrier dysfunction and inflammatory response. *Applied Microbiology and Biotechnology.*, 2024, 108 (1), 384.

Wang, Z., Li, H., Gou, L., Li, W., Wang, Y.: Antibody–drug conjugates: Recent advances in payloads. *Acta Pharmaceutica Sinica B.*, 2023, 13(10), 4025 – 4059.

Wu, M., Hancock, R. E. W.: Improved Derivatives of Bactenecin, a Cyclic Dodecameric Antimicrobial Cationic Peptide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, 1999, 43 (5), 1274 – 1276.

Wu, M.-C., Wang, E. Y., Lai, T. W.: TAT peptide at treatment-level concentrations crossed brain endothelial cell monolayer independent of receptor-mediated endocytosis or peptide-inflicted barrier disruption. *PLOS ONE.*, 2023, 18 (10), e0292681.

Xie, R., Wu, Z., Zeng, F., Cai, H., Wang, D., Gu, L., Zhu, H., Lui, S., Guo, G., Song, B., Li, J., Wu, M., Gong, Q.: Retro-enantio isomer of angiopep-2 assists nanoprobe across the blood-brain barrier for targeted magnetic resonance/fluorescence imaging of glioblastoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy.*, 2021, 6 (1), 309.

Yamaguchi, S., Ito, S., Masuda, T., Couraud, P.-O., Ohtsuki, S.: Novel cyclic peptides facilitating transcellular blood-brain barrier transport of macromolecules in vitro and in vivo. *Journal of Controlled Release.*, 2020, 321, 744 – 755.

Yamauchi, R., Kawano, K., Yamaoka, Y., Taniguchi, A., Yano, Y., Takasu, K., Matsuzaki, K.: Development of Antimicrobial Peptide–Antibiotic Conjugates to Improve the Outer Membrane Permeability of Antibiotics Against Gram-Negative Bacteria. *ACS Infectious Diseases.*, 2022, 8(11), 2339 – 2347.

Yang, R., Ma, X., Peng, F., Wen, J., Allahou, L. W., Williams, G. R., Knowles, J. C., Poma, A.: Advances in antimicrobial peptides: From mechanistic insights to chemical modifications. *Biotechnology Advances.*, 2025, 81, 108570.

Yeaman, M. R., Yount, N. Y.: Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance. *Pharmacological Reviews.*, 2003, 55 (1), 27 – 55.

Zhao, Y., Chen, W., Bi, H., Tang, Y., Ma, X., Li, H., Liu, Z., Chi, X., Li, J.: Phage-antibiotic conjugates enable targeted therapeutic for infections. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.*, 2025, 255, 114883.

Zhou, C., Lehar, S., Gutierrez, J., Rosenberger, C. M., Ljumanovic, N., Dinoso, J., Koppada, N., Hong, K., Baruch, A., Carrasco-Triguero, M., Saad, O., Mariathasan, S., Kamath, A. V.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of DSTA4637A: A novel THIOMABTM antibody antibiotic conjugate against *Staphylococcus aureus* in mice. *mAbs.*, 2016, 8 (8), 1612 – 1619.

Zhou, L., Lian, K., Wang, M., Jing, X., Zhang, Y., Cao, J.: The antimicrobial effect of a novel peptide LL-1 on *Escherichia coli* by increasing membrane permeability. *BMC Microbiology.*, 2022, 22 (1), 220.

Zhou, X., Smith, Q. R., Liu, X.: Brain penetrating peptides and peptide–drug conjugates to overcome the blood–brain barrier and target CNS diseases. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology.*, 2021, 13 (4), e1695.



PÔVODNÁ ŠTÚDIA

VPLYV TROMBOLYTÍK V PRIEBEHU FARMAKOTERAPIE CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY

THE INFLUENCE OF THROMBOLYTICS DURING THE PHARMACOTHERAPY OF BRAIN STROKE

Kučeríková, Jana¹, Szabóová, Renáta^{1*}, Bobek, Richard², Faixová, Zita¹

¹Katedra biológie a fyziológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, ²Neurologické oddelenie Kysuckej nemocnice s poliklinikou v Čadci, Slovenská republika

OPEN ACCESS

*Korešpondenčný autor: renata.szaboova@uvlf.sk

Citovanie: Kučeríková, J., Szabóová, R., Bobek, R., Faixová, Z.: vplyv trombolytík v priebehu farmakoterapie cievnej mozgovej príhody. Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 98 – 110.

Akceptované: 27.10.2025

Published: 29.12.2025

Copyright: 2025 Kučeríková, J., Szabóová, R., Bobek, R., Faixová, Z. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

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.

ABSTRAKT

Cievna mozgová príhoda (CMP) je akútne neurologické ochorenie, ktoré má závažný dopad na kvalitu života a predstavuje jednu z hlavných príčin úmrtnosti a dlhodobej invalidity dospelých.

Cieľom práce bolo detailne analyzovať dynamiku kľúčových laboratórnych parametrov vyšetrovaných v rámci diagnostiky CMP: D-dimérov, fibrinogénu, aktivovaného parciálneho tromboplastinového času (APTT), trombínového času, medzinárodného normalizovaného pomeru (INR),

počtu trombocytov, leukocytov a C-reaktívneho proteínu (CRP, a to v troch definovaných časových bodoch: pri prijíme pacienta, 6 hodín po intravenózne trombolýze (IVT) a 24 hodín po IVT u 20 pacientov s akútnou ischemickou CMP.

Z výsledkov sledovania koagulačných parametrov vyplýva výrazný nárast hladín D-dimérov (priemerne o $1,80 \pm 1,05$ mg/l po 6 hodinách), čo potvrdzuje aktiváciu fibrinolytickej dráhy a účinnosť rekanalizačnej terapie. Bol pozorovaný aj pokles fibrinogénu (u niektorých pacientov o 1,5 g/l) a prechodné predĺženie APTT a trombínového času. V hematologických a zápalových parametroch bol zaznamenaný mierny pokles počtu trombocytov a hemoglobínu, zatiaľ čo hladina CRP progresívne rástla a odrážala tak akútnu zápalovú odpoveď. V práci bol taktiež porovnávaný vývoj výdaja lieku Actilyse (altepláza) z nemocničnej lekárne v rokoch 2023 a 2024, pričom bol zaznamenaný nárast celkového výdaja Actilyse 20 mg o 30 % v roku 2024 a mesačné fluktuácie poukazovali na možné sezónne variácie vo výskyte CMP.

Výsledky štúdie poskytujú dôležité poznatky pre klinickú prax, potvrdzujú komplexné fyziologické odpovede na IVT alteplázou a zdôrazňujú nutnosť dôsledného monitorovania koagulačných, hema-

tologických a zápalových parametrov pre včasné rozpoznanie a manažment potenciálnych komplikácií, ako aj optimalizáciu terapeutických protokolov a zlepšenie dlhodobej prognózy pacientov s CMP.

Kľúčové slová: altepláza; cievna mozgová príhoda; intravenózna trombolýza

ABSTRACT

Cerebrovascular accident is an acute neurological condition that significantly affects quality of life and remains one of the leading causes of mortality and long-term disability in adults.

The aim of this study was to analyze the dynamics of key laboratory parameters in the context of stroke diagnostics: D-dimers, fibrinogen, activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time, international normalized ratio (INR), platelet count, leukocyte count, and C-reactive protein (CRP)—at three defined time points: upon admission of the patient, 6 hours after intravenous thrombolysis (IVT), and 24 hours after IVT in 20 patients with acute ischemic stroke.

The results of coagulation parameter monitoring revealed a marked increase in D-dimer levels (by an average of 1.80 ± 1.05 mg/l 6 hours *post*-IVT), confirming activation of the fibrinolytic pathway and the effectiveness in recanalization therapy. A significant decrease in fibrinogen levels (in some cases below 1.5 g/l) was also observed, along with a transient prolongation of APTT and thrombin time. Among hematological and inflammatory parameters, there was a mild decrease in platelet count and hemoglobin levels, while CRP levels progressively increased, reflecting an acute inflammatory response. The study also included an analysis of alteplase (Actilyse) dispensing data from the hospital pharmacy in 2023 and 2024. A 30 % increase in the number of 20 mg Actilyse vials dispensed was recorded in 2024, and monthly fluctuations suggested possible seasonal variations

in stroke incidence.

The findings of this study provide important insights for clinical practice, confirming the complex physiological responses following IVT with alteplase. They also highlight the need for close monitoring of coagulation, hematological, and inflammatory parameters to promptly detect and manage potential complications, optimize treatment protocols, and improve long-term outcomes for patients with stroke.

Keywords: alteplase; intravenous thrombolysis; stroke

ÚVOD

Cievna mozgová príhoda (CMP) je druhou najčastejšou príčinou úmrtia na svete, nasleduje za ischemickou chorobou srdca. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) sa ročne vyskytne viac ako 13,7 milióna prípadov CMP, pričom až u 60 % prípadov ide o pacientov mladších ako 70 rokov. Riziko vzniku mozgovej príhody v priebehu života u osôb starších ako 25 rokov je 24,9 % (Ekker a kol., 2023).

Na Slovensku postihne mozgová mŕtvica viac ako 11 tisíc pacientov ročne. Podľa registra cievnych mozgových príhod, ktorý vedie Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI), bolo v roku 2022 zaznamenaných 11 362 prípadov CMP. Z tohto počtu tvorili 8 863 prípady ischemickej a 1 130 prípadov hemoragickej CMP. Okrem toho bolo hlásených 1 212 prípadov tranzitórneho ischemického ataku (TIA), ktorý predstavuje dočasné narušenie prekrvenia mozgu a často slúži ako rizikový faktor podieľajúci sa na vzniku CMP. V akútnej starostlivosti o pacientov s CMP patrí Slovensko k popredným krajinám Európy (Medical Tribune, 2023). Výskyt CMP sa líši aj podľa geografickej polohy. Vyššiu incidencia zaznamenávajú Japonci, Fíni a Škóti v porovnaní so Stredoeurópanmi alebo Američanmi (Modravy, 2006). Údaje zo Štúdie globálneho zaťaženia chorobami medzi rokmi 1990 a 2019 ukazujú, že mŕtvica

je zodpovedná za 11,6 % celosvetových úmrtí, čo ju radí na druhé miesto medzi príčinami úmrtí a na tretie medzi hlavnými príčinami invalidity. Napriek výraznému zníženiu úmrtí na mŕtvicu o 25 % v posledných rokoch, došlo k alarmujúcemu nárastu celkového počtu prípadov mŕtvice, ich prevalencie ako aj rokov života invalidity spojenej s CMP (Saceleanu a kol., 2023).

Vo väčšine prípadov, t. j. v 80 – 85 %, je toto ochorenie podmienené ischemicky, pričom zvyšných 15 – 20 % predstavujú krvácania do mozgu (hemoragická CMP), konkrétne intracerebrálne (12 %) alebo subarachnoidálne (8 %). Ischemické cievne mozgové príhody (iCMP) delíme podľa mechanizmu ich vzniku na dve hlavné skupiny: obštrukčné, ktoré vznikajú uzáverom cievy trombom alebo embolom, a neobštrukčné, ktoré sú dôsledkom hypoperfúzie spôsobenej regionálnymi alebo systémovými príčinami (Leško, 2011).

Ischemická CMP vyvoláva komplexný algoritmus patofyziologických procesov, ktoré spôsobujú poškodenie mozgového tkaniva a vedú k morfológickým zmenám v mozgu. Tento proces začína znížením prietoku krvi do určitej oblasti mozgu, čo vedie k akútne nedostatku kyslíka a glukózy. Znížený prietok krvi spôsobuje energetické zlyhanie, ktoré je jedným z prvých mechanizmov poškodenia mozgu. Priemerná hodnota cerebrálnej perfúzie (CBF) u dospelého človeka je za fyziologických podmienok 50 – 55 ml/100 g/min. Počas mozgovej ischemie, keď CBF klesne na kritickú úroveň 14 ± 2 ml/100 g/min, dochádza k funkčným poruchám neurónov, ale tkanivo ostáva štrukturálne neporušené. Táto oblasť je označovaná ako ischemická penumbra, kde poškodenie mozgu je ešte reverzibilné. Ak CBF klesne na hodnotu 6 ml/100 g/min, poškodenie tkaniva sa stáva ireverzibilným a vedie k ischemickému infarktu. Znížený prietok krvi vedie tiež k zníženiu až prerušeniu produkcie ATP, čo narušuje funkciu iónových púmp, ako je Na^+/K^+ -ATPáza. Tento proces spôsobuje hromadenie sodíka a vápnika vo vnútri buniek, čo vedie k aktivácii rôznych enzýmov, ako sú proteázy, lipázy a endonukleázy, ktoré poškadzujú bunkové štruktú-

ry, vrátane mitochondrií a DNA. Výsledkom je ďalšie poškodenie buniek, ktoré môže viesť k apoptóze alebo nekróze, čo vedie k zápalu, opuchu a ďalšiemu poškodeniu okolitého tkaniva (Guo a kol., 2013). Podobné zmeny, aj keď menej výrazné, nastávajú aj v gliových bunkách, ako sú astrocyty, oligodendrocyty a mikroglie (Barthels a Das, 2020).

Ochorenie sa prejavuje náhle vzniknutými neurologickými príznakmi, ako sú slabosť alebo ochrnutie končatín, poruchy reči, videnia či rovnováhy, ktoré vyplývajú z akútneho nedokrvnenia určitej oblasti mozgu (Leško, 2011).

Trombolytiká, známe aj ako fibrinolytiká sú lieky určené na lýzu závažných krvných zrazenín, čím podporujú obnovenie prietoku krvi a znižujú riziko poškodenia tkanív a orgánov spôsobeného nedostatočným prekrvením (Ali a kol., 2014).

Hlavným terapeutickým cieľom týchto látok je dosiahnuť trombolytický efekt, pri ktorom dochádza k rozpúšťaniu krvných zrazenín najmä pôsobením plazmínu a potlačením prirodzených inhibítorov fibrinolýzy. V súčasnosti existujú dve hlavné metódy reperfúznej liečby, ktoré sa využívajú na obnovenie prietoku krvi do mozgových ciev. Prvou z nich a zároveň jedinou schválenou farmakologickou systémovou terapiou pre akútnu iCMP je intravenózna trombolýza (IVT) pomocou rekombinantného tkanivového aktivátora plazminogénu – alteplázy. Táto terapia je účinná najmä pri menších cievnych uzáveroch a môže byť podaná samostatne alebo v kombinácii s mechanickou trombektómiou v prípade obštrukcie veľkých ciev (LVO). Mechanická trombektómia sa odporúča do 6 hodín od začiatku príznakov u pacientov s LVO v kombinácii s IVT do 4,5 hodiny od nástupu príznakov a samostatne medzi 4,5 a 6 hodinami od začiatku príznakov (Gauberti a kol., 2021; Mosconi a Paciaroni, 2022).

Cieľom trombolytickej terapie je rozpustiť krvnú zrazeninu blokujúcu prietok krvi, pričom mechanizmus jej účinku je založený na aktivácii plazminogénu na plazmín, ktorý následne degraduje fibrínové vlákna tvoriace trombus (Gauberti a kol., 2021).

V klinickej praxi sa v súčasnosti na liečbu ische-

mickej CMP používa altepláza, pričom sa podáva do 4,5 hodiny od začiatku príznakov. Štandardná dávka je 0,9 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom 10 % sa podáva ako rýchly bolus a zvyšných 90 % ako infúzia počas jednej hodiny. Tento spôsob podania zabezpečuje postupné a kontrolované rozpúšťanie krvnej zrazeniny, čím sa minimalizuje riziko krvácania. Hoci altepláza zlepšuje prognózu pacientov, jej použitie je obmedzené možným rizikom symptomatického intrakraniálneho krvácania najmä u pacientov s hypertenziou alebo rozsiahlym poškodením mozgu (Chester a kol., 2019).

Táto štúdia bola zameraná na sledovanie vplyvu intravenózneho trombolýzy pomocou tkanivového aktívatora plazminogénu (obsiahnutom v lieku Actilyse) na vybrané hematologické, koagulačné a zápalové parametre krvi u pacientov s akútnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou.

MATERIÁL A METÓDY

Účinok intravenózneho IVT s použitím alteplázy (liek Actilyse) v dávke prispôbenej telesnej hmotnosti, v rozmedzí 42,3 mg až 90 mg, bol pozorovaný u dvadsiatich pacientov ($n = 20$; z toho 13 žien a 7 mužov) vo veku 50 – 94 rokov s diagnózou akútnej iCMP. Údaje o pacientoch boli poskytnuté Neurologickým oddelením Kysuckej nemocnice s poliklini-

kou v Čadci. Laboratórne a klinické údaje boli systematicky zaznamenávané v troch kľúčových časových bodoch: pred podaním IVT (vstupné hodnoty), 6 hodín a následne 24 hodín po podaní liečby.

Analyzované parametre zahŕňali (1) hematologické parametre – počet leukocytov (vyjadrený v jednotkách $10^9/l$), počet trombocytov ($10^9/l$), hladina hemoglobínu (g/l), hodnota hematokritu (vyjadrená bezrozmernou hodnotou); (2) zápalový parameter – C-reaktívny proteín (mg/l); (3) koagulačné parametre – protrombínový test (PT-INR; vyjadrený ako bezrozmerná hodnota), aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT čas; vyjadrený v jednotkách s), štandardizovaná forma APTT (APTT ratio; vyjadrený ako bezrozmerná hodnota), hladina fibrinogénu (g/l), trombínový čas plazmy (s), D-Diméry (mg/l).

Pre účely porovnania hodnôt parametrov boli použité štandardné referenčné hodnoty poskytnuté Hematologicko-transfúznym oddelením Kysuckej nemocnice s poliklinikou Čadca (Tab. 1). Pre analýzu dát boli primárne použité deskriptívne štatistiky. To zahŕňalo výpočet priemerných hodnôt, porovnanie hodnôt s intervalmi minimálnych a maximálnych referenčných hodnôt a smerodajných odchýlok (SD) pre každý laboratórny parameter v každom z troch časových bodov (pri prijíme pacienta, 6 hodín a 24 hodín po IVT). Tieto metódy slúžili na charakterizáciu súboru pacientov a na sledovanie a opis zmien v

Tab. 1: Štandardné referenčné hodnoty

Parameter	Skratka	Referenčné hodnoty	Jednotka
Leukocyty	WBC	3,6 – 10	$10^9/l$
Trombocyty	PLT	150 – 400	$10^9/l$
Hemoglobín	HGB	135 – 170	g/l
Hematokrit	HCT	0,390 – 0,500	l
C-reaktívny proteín	CRP	<5,0	mg/l
Protrombínový test	PT-INR	0,8 – 1,2	INR
Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas	APTT čas	23 – 35	s
Štandardizovaná forma APTT	APTT ratio	0,8 – 1,23	–
Fibrinogén	–	1,8 – 4,5	g/l
Trombínový čas plazmy	–	16 – 24,3	s
D-Diméry	D-D	0,000 – 0,500	mg/l

Zdroj: <https://www.medirex.sk/lekar/zoznam-parametrov>

Tab. 2: Hladiny D-dimérov pacientov pri príjme, 6 hodín po IVT a 24 hodín po IVT

D-diméry (mg/l)			
Pacient	Pri príjme	6 hod. po IVT	24 hod. po IVT
1	1,19	3,94	4,46
2	0,31	1,16	2,66
3	1,54	2,90	2,46
4	0,40	1,61	1,14
5	0,58	3,6	3,20
6	1,73	4,69	4,10
7	1,53	2,85	2,38
8	0,45	0,94	0,85
9	0,33	0,95	0,35
10	0,73	2,60	2,20
11	1,39	3,10	2,59
12	0,47	1,77	1,53
13	0,42	2,33	1,96
14	1,94	4,09	3,33
15	1,04	5,31	4,58
16	2,07	5,73	4,27
17	0,45	1,53	1,71
18	0,27	1,13	0,85
19	0,26	2,11	1,74
20	0,28	1,14	0,90

referenčná hodnota D-dimérov = 0,000 – 0,500 mg/l

jednotlivých parametroch v priebehu času po podaní IVT. Analyzovali sme tendencie zmien hodnôt a ich odchýlky od referenčných limitov.

V rámci tejto štúdie boli analyzované dáta týkajúce sa výdaja lieku Actilyse (altepláza), ktorý je kľúčový pre trombolytickú liečbu CMP. Zber dát prebiehal v Nemocničnej lekární Kysuckej nemocnice s poliklinikou v Čadci za obdobie rokov 2023 a 2024. Informácie o množstve vydaných balení lieku Actilyse, rozdelené podľa síl 20 mg a 50 mg, boli získané priamo zo záznamov nemocničného lekárenského softvéru v mesačných intervaloch. Sumárny prehľad týchto údajov, ktorý detailne kvantifikuje celkové mesačne vydané množstvo lieku pre obe dostupné sily, je následne spracovaný a vyhodnotený vo forme tabuľky, ktorá tvorí základ pre ďalšiu analýzu dynamiky spotreby tohto lieku.

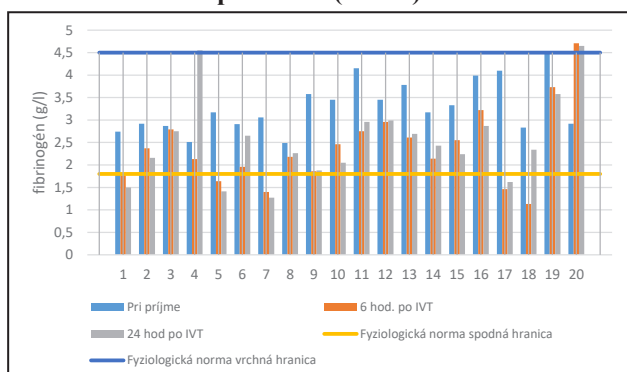
VÝSLEDKY

Vstupné hodnoty hladiny D-dimérov už pri príjme pacienta s podozrením na iCMP vykazovali zvýšené hodnoty nad hornou hranicou referenčného intervalu 0,5 mg/l (rozsah u pacientov 0,26 – 2,07 mg/l, priemer $0,87 \pm 0,62$ mg/l). Po 6 hodinách od podania alteplázy bol zaznamenaný výrazný nárast v porovnaní s hodnotami pri príjme (rozsah u pacientov 0,94 – 5,73 mg/l, priemer $2,67 \pm 1,48$ mg/l). Po 24 hodinách bol sledovaný priemer hodnôt D-dimérov $2,36 \pm 1,33$ mg/l (rozsah u pacientov 0,35 – 4,58 mg/l). U väčšiny pacientov bola zaznamenaná mierna tendencia k poklesu v porovnaní so 6-hodinovou hodnotou, avšak hladiny D-dimérov zostávali naďalej zvýšené (Tab. 2).

V rámci pozorovania hladiny fibrinogénu (Graf 1) bola jeho koncentrácia zaznamenaná v intervale 2,49 g/l – 4,48 g/l (priemerne $3,30 \pm 0,57$ g/l) pred začiatkom terapie, v intervale 1,13 g/l – 4,71 g/l (priemerne $2,39 \pm 0,85$ g/l) 6 hodín po podaní IVT a 1,27 g/l – 4,65 g/l (priemerne $2,54 \pm 0,91$ g/l) po 24 hodinách od podania IVT v porovnaní s referenčnými hodnotami fibrinogénu. U väčšiny pacientov došlo k poklesu hladiny fibrinogénu 6 hodín po podaní alteplázy (výnimka pacient č. 20 nárast z 2,92 g/l na 4,71 g/l). Po 24 hodinách sa u mnohých pacientov hladina fibrinogénu stabilizovala alebo došlo k miernemu nárastu v porovnaní so 6-hodinovou hodnotou. Pacienti č. 4 a 20 vykazovali neobvyklé zvýšenie po 24 hodinách od IVT (viď graf 1).

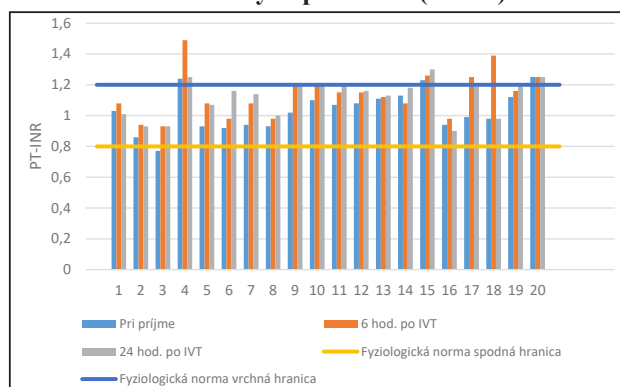
Sledované hodnoty PT-INR (Graf 2) boli zaznamenané v intervale 0,77 – 1,25 (priemerne $1,03 \pm 0,13$) pred začiatkom terapie, v intervale 0,93 – 1,49 (priemerne $1,14 \pm 0,15$) 6 hodín po podaní IVT a 0,90 – 1,30 (priemerne $1,12 \pm 0,12$) po 24 hodinách od podania IVT. U väčšiny pacientov sa po 6 hodinách pozorovalo mierne zvýšenie INR s výnimkou pacienta č. 14, u ktorého bol zaznamenaný mierny pokles a pacienta č. 20, u ktorého nedošlo k zmene hodnoty po 6 ani 24 hodinách od podania alteplázy. Po 24 hodinách sa hodnoty PT – INR u väčšiny pacientov stabilizovali, t. j. mierne klesli, ale stále boli mier-

Graf 1: Hladiny fibrinogénu (g/l) u sledovaných pacientov (n = 20)



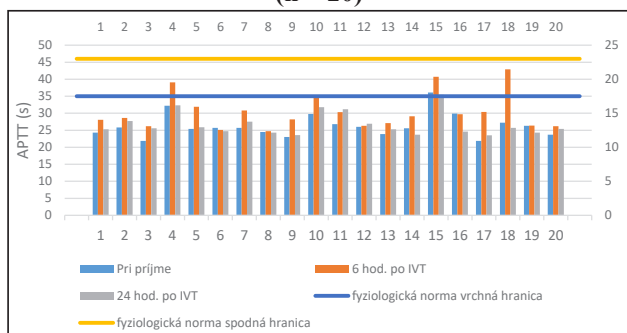
referenčná hodnota fibrinogénu = 1,8 – 4,5 g/l

Graf 2: Hodnoty protrombínového testu (PT-INR) u sledovaných pacientov (n = 20)



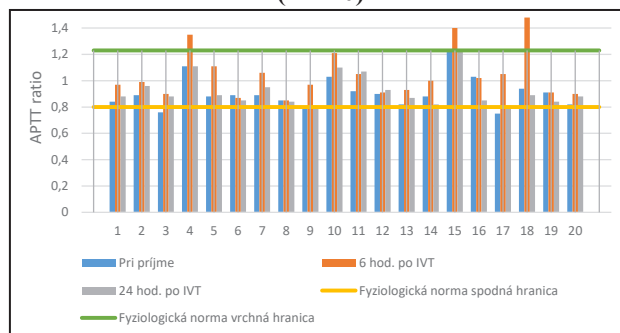
referenčná hodnota PT - INR = 0,8 – 1

Graf 3: Hodnoty APTT (s) u sledovaných pacientov (n = 20)



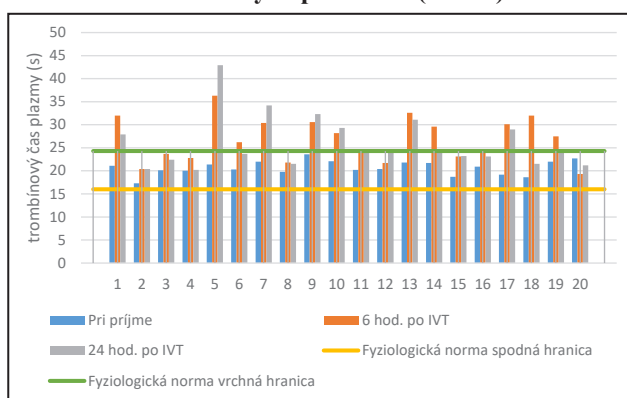
referenčná hodnota APTT času = 23 – 35 sekúnd

Graf 4: Hodnoty APTT ratio u sledovaných pacientov (n = 20)



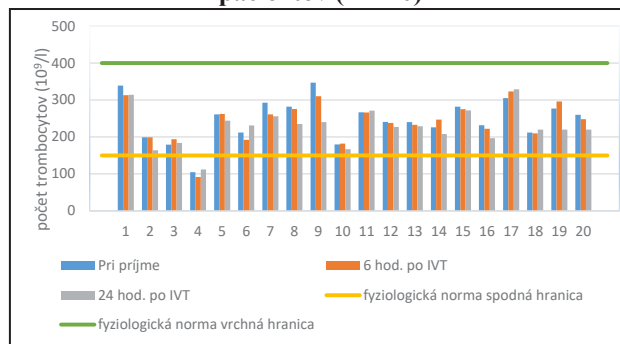
referenčná hodnota APTT ratio = 0,8 – 1,3

Graf 5: Hodnoty trombínového času plazmy (s) u sledovaných pacientov (n = 20)



referenčná hodnota trombínového času = 16 – 24,3 sekúnd

Graf 6: Počet trombocytov ($10^9/l$) u sledovaných pacientov (n = 20)



referenčná hodnota trombocytov = 150 – 400 x10⁹/l

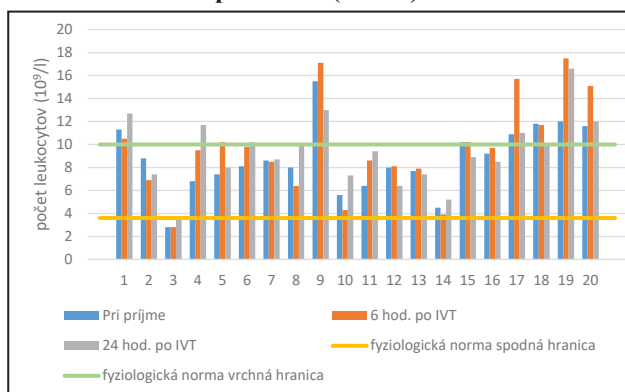
ne vyššie ako pri prijme, pričom u pacientov č. 4, 15 a 20 boli sledované hodnoty protrombínového testu nad fyziologickou hranicou.

Hodnoty APTT času (Graf 3) sa pohybovali v rozmedzí 21,9 – 36,1 sekúnd (priemer $26,29 \pm 3,5$ s) pred podaním IVT, 24,7 – 42,9 sekúnd (priemer $30,35 \pm 5,2$ s) po 6 hodinách a 23,5 – 35,4 sekúnd (priemer

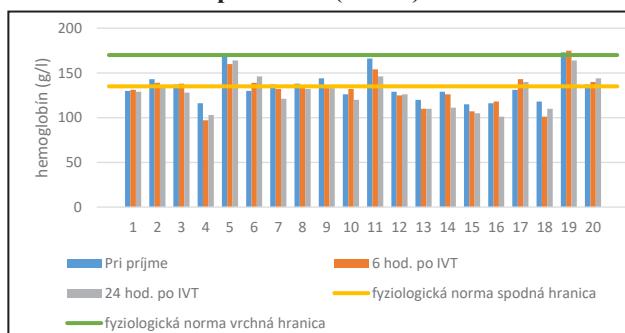
$26,74 \pm 3,3$ s) po 24 hodinách.

Hodnoty APTT ratio (Graf 4) sa pohybovali v rozpätí 0,75 – 1,24 (priemer $0,91 \pm 0,12$) pri prijme, 0,85 – 1,48 (priemer $1,05 \pm 0,18$) po 6 hodinách a 0,81 – 1,22 (priemer $0,92 \pm 0,11$) po 24 hodinách. Po 6 hodinách bolo pozorované predĺženie APTT času a zvýšenie APTT ratio v porovnaní s hodnotami pri

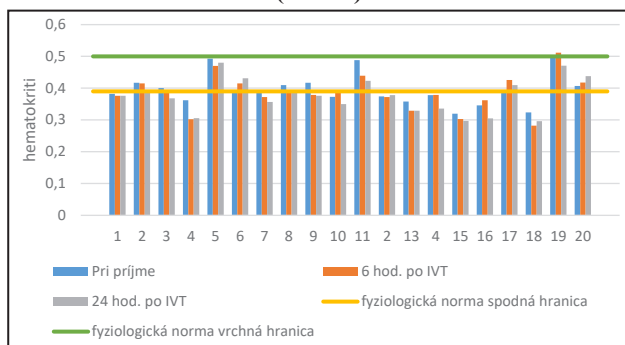
Graf 7: Počet leukocytov ($10^9/l$) u sledovaných pacientov (n = 20)



Graf 8: Hladiny hemoglobínu (g/l) u sledovaných pacientov (n = 20)



Graf 9: Hladiny hematokritu u sledovaných pacientov (n = 20)



prijme. Výnimkou boli iba pacient č. 6 a č. 16 s poklesom APTT času APTT ratio. V referenčnom intervale APTT času boli však sledované hodnoty iba u pacientov č. 4, 10, 15 a 18. Po 24 hodinách sa u mnohých pacientov APTT čas a APTT ratio buď vrátili k hodnotám príjmu alebo zostali mierne zvýšené, avšak nedosahovali interval fyziologických hodnôt, t.

j. boli znížené v porovnaní s fyziologickou normou.

Sledované hodnoty trombinového času (Graf 5), sa pohybovali v rozmedzí 17,3 – 23,6 sekúnd (priemer $20,69 \pm 1,5 \text{ s}$) pred podaním IVT, 19,3 – 36,3 sekúnd (priemer $26,87 \pm 4,7 \text{ s}$) po 6 hodinách a 20,2 – 42,9 sekúnd (priemer $26,02 \pm 5,7 \text{ s}$) po 24 hodinách. Po 6 hodinách bol čas skrátený iba u pacienta č. 20, u ostatných bolo pozorované jeho predĺženie. Po 24 hodinách zostal u väčšiny pacientov predĺžený v porovnaní s hodnotami pri prijíme pacientov, aj keď u niektorých došlo k miernejšiemu poklesu v porovnaní s hodnotou po 6 hodinách po IVT.

Počet trombocytov (Graf 6) bol zaznamenaný v intervale $105 \times 10^9/l - 347 \times 10^9/l$ (priemerne $246,95 \pm 57,51 \times 10^9/l$) pred začiatkom terapie, v intervale $92 \times 10^9/l - 323 \times 10^9/l$ (priemerne $241,95 \pm 54,80 \times 10^9/l$) 6 hodín po podaní IVT a $112 \times 10^9/l - 329 \times 10^9/l$ (priemerne $227 \pm 49,93 \times 10^9/l$) po 24 hodinách od podania IVT. Hoci priemerné hodnoty zaznamenali mierny pokles, u väčšiny pacientov (okrem pacienta č. 4) sa udržali v referenčnom rozmedzí.

Sledované počty leukocytov (Graf 7) sa pohybovali v rozmedzí $2,8 - 15,5 \times 10^9/l$ (priemer $8,76 \pm 2,94 \times 10^9/l$) pred podaním IVT, $2,8 - 17,5 \times 10^9/l$ (priemer $9,72 \pm 4,13 \times 10^9/l$) po 6 hodinách a $3,5 - 16,6 \times 10^9/l$ (priemer $9,39 \pm 2,98 \times 10^9/l$) po 24 hodinách. U pacienta č. 3 sa pri prijíme vyskytovala leukopénia. Leukocytóza bola pozorovaná po 6 hodinách IVT u pacientov č. 1, 9, č. 17, 18, 19 a 20. Po 24 hodinách sa u pacientov hodnoty pohybovali v rámci referenčného rozsahu, výnimku tvorili pacienti č. 1, 4, 9, 17, 19 a 20 s leukocytózou.

Hladina hemoglobínu (Graf 8) sa pohybovala pred podaním IVT v rozmedzí 115 – 173 g/l (priemer $135,25 \pm 17,24 \text{ g/l}$), 97 – 175 g/l (priemer $131,65 \pm 19,21 \text{ g/l}$) po 6 hodinách a 101 – 164 g/l (priemer $128,4 \pm 18,73 \text{ g/l}$) po 24 hodinách podania alteplázy. U mnohých pacientov (č. 1, 4, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16 a 18) bola pri prijíme ako aj počas terapie CMP prítomná anémia.

Hodnota hematokritu (Graf 9) sa pohybovala v intervale 0,32 – 0,503 jednotiek (priemerne $0,396 \pm 0,050$) pri prijíme 0,282 – 0,512 (priemerne 0,386

Tab. 3: Hodnoty CRP (mg/l) u sledovaných pacientov (n = 20)

Pacient	Pri prijme	6 hod. po IVT	24 hod. po IVT
1	4,9	4,8	5,8
2	1	0,9	1,5
3	3	4,9	3,9
4	3,1	75,9	89,9
5	6,1	7,9	7,5
6	9,8	10,5	40
7	1,1	1,1	1,2
8	1,1	1,8	1,7
9	8,2	7,4	7,6
10	1,2	1,4	1,3
11	2,0	2,7	4,6
12	1,4	1,5	1,2
13	15,6	15,2	14,6
14	0,5	0,8	1,1
15	22,2	19,0	18,3
16	1,9	2,1	2,2
17	6,9	7,5	8,1
18	3,2	8,4	20,4
19	11,8	13,8	36,9
20	4,8	71,5	107,2

IVT – intravenózna trombolýza, referenčná hodnota CRP < 5,0 mg/l

$\pm 0,056$) v čase 6 hodín po podaní IVT a následne $0,296 - 0,48$ (priemerne $0,376 \pm 0,055$) 24 hodín po podaní IVT. V skupine pacientov neboli zaznamenané výrazné poklesy, ktoré signalizovali významnú stratu krvi alebo masívnu hemoragickú komplikáciu. U pacientov č. 1, 4, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16 a 18 boli zaznamenané znížené hodnoty hematokritu v porovnaní s referenčným intervalom, čo koreluje s nízkymi hladinami hemoglobínu u rovnakých pacientov trpiacich anémiou.

Hodnota CRP (Tab. 3) ako markera systémového zápalu mala stúpajúci charakter, t. j. z priemernej hodnoty pacientov $5,49 \pm 5,67$ mg/l pred liečbou na $12,95 \pm 21,43$ mg/l po 6 hodinách IVT a $18,75 \pm 29,68$ mg/l po 24 hodinách IVT. Nárast CRP bol pozorovaný u pacientov č. 4, 6, 18, 19 a 20. U niektorých pacientov bola zaznamenaná fyziologická hodnota CRP počas celého sledovania (pacient č. 2, 3, 7, 8, č. 10, 11, 12, 14 a 16).

Na základe získaných dát o mesačnom výdaji lieku Actilyse s účinnou látkou altepláza v nemocničnej lekární môžeme konštatovať, že najvyšší počet balení lieku s obsahom 20 mg alteplázy bol zaznamenaný v mesiacoch február (28 kusov) a júl (21 kusov) v roku 2023, a následne v júli (36 kusov) a októbri (25 kusov) v roku 2024 (Tab. 4).

Tab. 4: Výdaj lieku Actilyse s obsahom alteplázy (20 mg; 50 mg) v sledovanej lekární

Mesiace	Počet balení v roku 2023		Počet balení v roku 2024	
	Actilyse 20 mg	Actilyse 50 mg	Actilyse 20 mg	Actilyse 50 mg
Január	15	6	17	7
Február	28	6	19	5
Marec	8	8	8	5
Apríl	6	3	16	6
Máj	15	4	6	2
Jún	10	6	1	5
Júl	21	8	36	6
August	6	1	16	4
September	0	0	5	1
Október	0	0	25	3
November	11	8	16	7
December	7	7	17	3

DISKUSIA

Pozorované zmeny v laboratórnych hodnotách a ich dynamika v priebehu 24 hodín po podaní alteplázy poskytujú dôležité poznatky pre klinickú prax a zdôrazňujú komplexné fyziologické odpovede na túto liečbu. Hoci malý súbor pacientov a retrospektívny charakter štúdie predstavujú isté obmedzenia, získané dáta sú v súlade s očakávanými farmakodynamickými účinkami alteplázy a systémovou odpoveďou organizmu na ischemickú príhodu.

Analýza koagulačných parametrov preukázala, že hladiny D-dimérov, ktoré sú degradačnými produktmi fibrínu a odrážajú mieru aktivácie fibrinolytického systému (Nam a kol., 2023), pričom u pozorovaných pacientov bola zaznamenaná zvýšená hladina D-dimérov po podaní alteplázy. Priemerný nárast zo vstupnej hodnoty na hodnotu po 6 hodinách podania alteplázy bol $1,80 \pm 1,05$ mg/l, čo indikuje aktiváciu fibrinolytickej dráhy. Väčšina sledovaných pacientov už pri prijíme vykazovala zvýšené hodnoty D-dimérov nad referenčný limit 0,5 mg/l, to je v súlade s poznatkami, že akútna iCMP je spojená s aktiváciou koagulačnej kaskády a následnou fibrinolýzou (Sfredel a Burada, 2018). Po 6 hodinách od podania alteplázy bol zaznamenaný výrazný vzostup hladiny D-dimérov, čo je očakávaný jav, keďže altepláza ako trombolitikum aktivuje plazminogén, čím podporuje rozklad fibrínu a tým aj tvorbu D-dimérov (Nam a kol., 2023). Po 24 hodinách bol zaznamenaný mierny pokles hladín D-dimérov, napriek tomu však hodnoty zostávali zvýšené nad referenčným limitom. Táto dynamika naznačuje postupné klesanie fibrinolytickej aktivity a návrat ku koagulačnej rovnováhe v priebehu 24 hodín (Nam a kol., 2023).

Pokles koncentrácie fibrinogénu 6 hodín po podaní IVT je očakávaný systémový fibrinolytický účinok alteplázy. Zníženie hladiny fibrinogénu je kľúčové pre rozpustenie trombu, avšak jeho výrazný pokles zvyšuje riziko krvácaných komplikácií (Lu a kol., 2018). Analýza hladín fibrinogénu u sledovaných pacientov poukázala na významný pokles tohto koagulačného faktora. Šesť hodín po podaní IVT boli u

troch pacientov (pacient č. 7, 17 a 18) zaznamenané hodnoty fibrinogénu pod kritickou hranicou 1,5 g/l, ktorá je všeobecne považovaná za prah, ktorý môže naznačovať zvýšené riziko krvácaných komplikácií. Po 24 hodinách od podania alteplázy sa u mnohých pacientov hladina fibrinogénu buď stabilizovala na nízkych hodnotách, alebo došlo k miernemu nárastu v porovnaní so 6-hodinovou dobou, čo môže naznačovať obnovu produkcie fibrinogénu alebo pretrvávanie reziduálneho účinku lieku. Pacient č. 20 naďalej vykazoval neobvyklé zvýšenie fibrinogénu po 24 hodinách. Pretrvávajúca hypofibrinogénia bola pozorovaná aj po 24 hodinách, kedy dvaja pacienti č. 5 a č. 7 stále vykazovali hladiny fibrinogénu pod spomínanou kritickou hranicou. Identifikácia pacientov s pretrvávajúcou hypofibrinogéniou je kľúčová pre včasné rozpoznanie a manažment potenciálneho zvýšeného rizika krvácania, čo môže mať priamy dopad na klinický výsledok a bezpečnosť pacienta (Lu a kol., 2018).

U väčšiny pacientov bolo po 6 hodinách po podaní IVT pozorované predĺženie APTT času a zvýšenie APTT ratio v porovnaní s hodnotami pri prijíme. Tento jav zodpovedá očakávanému účinku alteplázy, ktorá ovplyvňuje koagulačný systém a vedie k predĺženiu času zrážania krvi (Santoro a kol., 2023). Po 24 hodinách sa hodnoty APTT času a APTT ratio u viacerých pacientov vrátili k hodnotám blízkym počas prijímu pacientov alebo zostali mierne zvýšené. Výraznejšie predĺženie APTT času aj ratio bolo zaznamenané u pacientov č. 4, č. 15 a č. 18, čo môže poukazovať na silnejšiu antikoagulačnú odpoveď na podanú liečbu. Tieto výsledky naznačujú, že altepláza má významný, ale individuálne variabilný vplyv na aktivitu koagulačnej kaskády, pričom u väčšiny pacientov dochádza k prechodnému zvýšeniu APTT parametrov s tendenciou k návratu k východiskovým hodnotám do 24 hodín po podaní liečby (Liu a kol., 2021). Predĺženie APTT času odráža vplyv alteplázy na vnútornú cestu koagulácie, keďže plazmín (generovaný alteplázou) môže degradovať niektoré koagulačné faktory. Tendencia k normalizácii po 24 hodinách je dôležitá pre posúdenie trvania antikoagulačného účinku a rizika

krvácania, naznačujú obnovu koagulačnej rovnováhy (Liu a kol., 2021).

U väčšiny pacientov sa trombínový čas po 6 hodinách predĺžil a zvýšené hodnoty pretrvávali aj po 24 hodinách, hoci u niektorých došlo k miernejšiemu poklesu. Tieto výsledky poukazujú na to, že altepláza má aj niekoľko hodín po podaní významný vplyv na koagulačný systém, najmä prostredníctvom predĺženia trombínového času. To svedčí o pretrvávajúcom účinku fibrinolýzy a narušenej tvorbe fibrínovej zrazeniny (Liu a kol., 2021). Mierne pokles hodnôt po 24 hodinách môže naznačovať začínajúcu regeneráciu koagulačného systému, avšak úplný návrat k východiskovým hodnotám u väčšiny pacientov nenastal ani po uplynutí tohto času. Trombínový čas priamo meria premenu fibrinogénu na fibrín. Jeho predĺženie je priamym dôsledkom zníženej koncentrácie fibrinogénu alebo prítomnosti degradačných produktov fibrínu, ktoré inhibujú polymerizáciu fibrínu (Santoro a kol., 2023).

U všetkých pacientov sa po 6 hodinách pozorovalo mierne zvýšenie INR, ktoré sa väčšinou držalo v terapeutickom rozmedzí pre pacientov bez antikoagulačnej liečby. Toto mierne zvýšenie odráža vplyv alteplázy na vonkajšiu cestu koagulácie (Zaidi a Rout, 2024). Po 24 hodinách sa hodnoty INR u väčšiny pacientov buď stabilizovali, alebo mierne klesli, ale stále boli mierne vyššie ako pri prijíme. Mierne predĺženie INR po altepláze je očakávané, pretože altepláza môže ovplyvniť niektoré faktory zrážania krvi. Jeho rýchla normalizácia po 24 hodinách je dôležitá z hľadiska bezpečnosti, pretože naznačuje, že vplyv alteplázy na INR je prechodný a koagulačné funkcie sa rýchlo obnovujú, čím sa minimalizuje pretrvávajúce riziko krvácania spojené s predĺženým INR (Zaidi a Routh, 2024).

Pozorovaný mierny pokles priemerných hodnôt trombocytov po IVT je očakávaným nálezom, pretože altepláza, ako trombolitikum, pôsobí degradáciou fibrínu a môže ovplyvňovať funkciu a počet trombocytov, hoci jej primárny mechanizmus nie je priamo cytolytický. Mierne zníženie počtu trombocytov je často pozorované po systémovej trombolýze a zvy-

čajne nie je klinicky významné, pokiaľ neklesne pod kritickú hranicu spojenú so zvýšeným rizikom krvácania (Leško, 2011).

Jedným z najvýraznejších zistení v tejto štúdii je dynamika počtu leukocytov a hodnoty C-reaktívneho proteínu. Priemerný počet leukocytov stúpol z $8,76 \times 10^9/l$ pred IVT na $9,72 \times 10^9/l$ po 6 hodinách a mierne klesol na $9,39 \times 10^9/l$ po 24 hodinách. Tento nárast, často prechádzajúci nad hornú hranicu referenčného intervalu ($10 \times 10^9/l$) u viacerých pacientov, reflektuje akútnu zápalovú odpoveď na ischemické poškodenie mozgu. Ischemická príhoda spúšťa komplexnú kaskádu zápalových procesov vrátane aktivácie mikroglií, infiltrácie leukocytov a uvoľňovania prozápalových cytokínov. Leukocytóza je častým nálezom po iCMP a jej perzistencia alebo progresia môže naznačovať rozsiahlejšie poškodenie mozgu, vznik hemoragickej transformácie, alebo systémovú infekciu, ktorá však v tejto analýze nebola primárne skúmaná (Barthels a Das, 2020; Alsbroom a kol., 2023).

Ešte výraznejšie zmeny boli pozorované pri hodnotách CRP. U mnohých pacientov je nárast CRP kľúčovým indikátorom systémovej zápalovej odpovede po iCMP. Vysoké hladiny CRP sú v literatúre asociované s poškodením neurologického aparátu, väčšou veľkosťou infarktu a vyšším rizikom komplikácií po iCMP, vrátane hemoragickej transformácie a infekcií (Hong a kol., 2021).

Najpravdepodobnejším vysvetlením poklesu priemerných hodnôt hemoglobínu a hematokritu je hemodilúcia spôsobená podávaním intravenózneho infúzneho liečby, ktorá je štandardnou súčasťou manažmentu akútnej iCMP (Leško, 2011). V našom súbore sledovaných pacientov neboli zaznamenané dramatické poklesy, ktoré by naznačovali významnú stratu krvi v dôsledku hemoragickej komplikácie, čo je pozitívny nález vzhľadom na riziko IVT. Prítomnosť anémie u viacerých pacientov už pri prijíme je dôležitým faktorom, ktorý môže ovplyvniť celkový priebeh a prognózu. Anémia môže zhoršiť dodávku kyslíka do ischemického tkaniva a potenciálne prispieť k horšiemu výsledku (Altersberger a Keller, 2019).

Altepláza je kľúčovým liekom v akútnej liečbe

iCMP. Analýza údajov z nemocničnej lekárne za roky 2023 a 2024 ukazuje, že výdaj 20 mg balenia sa zvýšil zo 127 na 182 balení, čo predstavuje nárast o 30 %. Naopak, výdaj 50 mg balenia sa mierne znížil (z 57 na 54). Tento trend pravdepodobne súvisí so spôsobom dávkovania lieku podľa hmotnosti pacienta (0,9 mg/kg) a častejším využívaním 20 mg ampuliek na doplnenie potrebnej dávky (Chester a kol., 2019). Zvýšená spotreba menšieho balenia môže tiež naznačovať nižšiu priemernú hmotnosť pacientov alebo snahu zabrániť plytvaniu liekom. Mesačné výkyvy vo výdaji môžu odrážať sezónne rozdiely vo výskyte CMP. V roku 2024 bol napríklad zaznamenaný výrazný nárast výdaja v júli (36 balení) a októbri (25 balení). Takéto výkyvy poukazujú na potrebu flexibilného riadenia zásob a pohotovostnej pripravenosti nemocnice.

Závažným zistením je nulový výdaj lieku s obsahom alteplázy (a to oboch balení lieku, t. j. Actilyse 20 mg a Actilyse 50 mg) v septembri a októbri 2023. Je pravdepodobné, že išlo o dočasný výpadok dostupnosti lieku. Takáto situácia môže viesť k oneskoreniu liečby, potrebe prekladu pacienta do iného zariadenia alebo k využitiu alternatívnej, potenciálne menej efektívnej liečby. Pre ďalšiu analýzu bude dôležité porovnať tieto údaje s počtom hospitalizácií pre CMP a zistiť, či došlo k ovplyvneniu dostupnosti štandardnej liečby.

ZÁVER

Táto retrospektívna analýza poskytuje cenné informácie o dynamike koagulačných, hematologických a zápalových parametrov u pacientov s iCMP liečených alteplázou. Zistené zmeny, ako je zvýšenie hladiny D-dimérov, pokles hladín fibrinogénu a prechodné zmeny v APTT a trombínovom čase, sú v súlade s očakávanými farmakodynamickými účinkami trombolytickej liečby a poukazujú na jej vplyv na koagulačný systém. Obzvlášť dôležité sú nálezy týkajúce sa pretrvávajúcej hypofibrinogénie u niektorých pacientov, čo zdôrazňuje potrebu individuálneho monitoringu a manažmentu potenciálneho rizika krvácania. Dynamika leukocytov a najmä CRP

potvrdzuje rozsiahlu zápalovú odpoveď po iCMP, ktorá môže ovplyvniť klinický výsledok. Mierny pokles počtu trombocytov, koncentrácie hemoglobínu a hodnoty hematokritu je pravdepodobne spôsobený hemodilúciou a nie je zvyčajne spojený so závažnými komplikáciami.

Aj keď malý rozsah súboru a retrospektívny charakter štúdie limitujú generalizáciu výsledkov, táto práca prispieva k lepšiemu pochopeniu komplexných fyziologických zmien, ktoré nastávajú po IVT alteplázou u pacientov s iCMP. Pre klinickú prax je kľúčové včasné rozpoznanie a monitorovanie týchto zmien, čo môže viesť k optimalizácii liečebných stratégií a zlepšeniu prognózy pacientov.

Konflikt záujmov

Autori tejto práce čestne vyhlasujú a deklarujú, že nie sú v konflikte záujmov v súvislosti s touto prácou.

Použitie nástrojov umelej inteligencie

Autori prehlasujú, že pri práci na tejto štúdii neboli použité nástroje generatívnej umelej inteligencie.

Etické aspekty

Práca bola vykonaná v súlade so všetkými etickými predpismi potrebnými pre jej vypracovanie.

Financovanie

Táto práca vznikla za podpory Kultúrnej a edukačnej grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky KEGA, a to projektu KEGA 010UVLF-4/2025.

Príspevky autorov

Szabóová Renáta a Kučeríková Jana ako aj Bobek Richard navrhli koncepciu štúdie, zozbierali a analyzovali údaje. Zároveň sa Szabóová Renáta a Kučeríková Jana podieľali na príprave ako aj tvorbe textu a formálnej ako aj rozsahovej úprave práce. Faixová Zita sa podieľala na revízii rukopisu práce.

ZOZNAM LITERATÚRY

Ali, M.R., Salim, Hossain, M., Islam, M.A.,

- Saiful, Islam, Arman, M., Sarwar, Raju, G., Dasgupta, P., Noshin, T.F.: Aspect of thrombolytic therapy: a review. *Scientific World Journal*, 2014, 2014 – 586510. Doi: 10.1155/2014/586510.
- Alsbrook, D.L., Napoli, M., Bhatia, K., Biller, J.: Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2023, 23 (8), 407 – 431. Doi: 10.1007/s11910-023-01282-2.
- Altersberger, V. L., Kellert, L.: Effect of haemoglobin levels on outcome in intravenous thrombolysis-treated stroke patients. *European Stroke Journal*, 2019, 5 (2), 138 – 147. Doi: 10.1177/2396987319889468.
- Barthels, D., Das, H.: Current advances in ischemic stroke research and therapies, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2020, 186 (4), 2 – 8. Doi: 10.1016/j.bba-dis.2018.09.012.
- Ekker, M.R., Verhoeven, J.I., Schellekens, M.M.I.: Risk Factors and Causes of Ischemic Stroke in 1322 Young Adults. *Stroke*. 2023, 54 (2), 439 – 447. Doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040524.
- Gauberti, M., Martinez de Lizarrondo, S., Vivien, D.: Thrombolytic strategies for ischemic stroke in the thrombectomy era. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2021, 19 (6), 1619 – 1628. Doi: 10.1111/jth.15336.
- Guo, J., Li, P., Guo, Q., Shang, K., Yan, D., Du, S., Lu, Y.: Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2013, 12 (6), 1097 – 1105. Doi: 10.1111/jth.15336.
- Hong, S. I., Kim, J. S., Bae, H. J., Kim, W. Y.: C-reactive Protein for Stroke Detection in the Emergency Department in Patients With Dizziness Without Neurological Deficits. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12, 662510. Doi: 10.3389/fneur.2021.662510
- Chester, K.W., Corrigan, M., Schoeffler, M., Shah, M.: Making a case for the right ‘-ase’ in acute ischemic stroke: alteplase, tenecteplase, and reteplase. *Expert Opinion on Drug Safety* 2019, 18 (2), 87 – 96. Doi: 10.1080/14740338.2019.1573985.
- Leško, N.: *Akútna liečba ischemickej cievnej mozgovej príhody*. Bratislava: Lundbeck Slovensko, 2011. 79.
- Liu, Z., Liu, D., Guo, Z. N., Jin, H., Sun, T., Ni, Ch., Yan, X.: Incidence and Risk Factors of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis After Thrombolysis Among Patients with Acute Ischemic Stroke. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2021, 14 (1), 1107 – 1114. Doi: 10.2147/PGPM.S321084.
- Lu, T., Xian, W., Liang, J., Yang, H., Weng, B.: Early changes in fibrinogen after administration of alteplase are associated with the short-term efficacy of thrombolysis. *Medicine*, 2018, 97 (13), 241. Doi: 10.1097/MD.00000000000010241.
- Modravy, J.: Diagnostika a liečba cievnej mozgovej príhody, *Via practica*, 2006, 3 (5), 229 – 232.
- Mosconi, M.G., Paciaroni, M.: Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *European Neurology*, 2022, 85 (5), 349 – 366. Doi: 10.1159/000525822.
- Nam, K. W., Kwon, H. M., Lee, Y. S.: Clinical significance of D-dimer levels during acute period in ischemic stroke. *Thrombosis Journal*, 2023, 21 (55), 8. Doi: 10.1186/s12959-023-00496-1.
- Saceleanu, V. M., Toader, C., Ples, H., Covache-Busuioc, R. A., Costin, H. P., Bratu, B. G., Dumitrascu, D. I., Bordeianu, A., Corlatescu, A. D., Ciurea, A. V.: Integrative Approaches in Acute Ischemic Stroke: From Symptom Recognition to Future Innovations. *Biomedicines*, 2023, 11(10), 2617. Doi: 10.3390/biomedicines11102617.
- Santoro, R. C., Molinari, A. C., Leotta, M., Martini, T.: Isolated Prolongation of Activated Partial Thromboplastin Time: Not Just Bleeding Risk! *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(6), 1169. Doi: 10.3390/medicina59061169.
- Sfredel, M. D., Burada, E.: Blood Coagulation Following an Acute Ischemic Stroke. *Current Health Sciences Journal*. 2018, 44 (2), 118 – 121. Doi: 10.12865/CHSJ.44.02.04.
- V akútnej starostlivosti o pacientov s CMP*

patri Slovensko k popredným krajinám Európy. Medical Tribune, 2023. Dostupné na internete: <<https://www.tribune.sk/medicina/v-akutnej-starostlivosti-o-pacientov-s-cmp-patri-slovensko-k-poprednym-krajinam-europy/>> [online]. [cit. 10.10.2025].

Zaidi, S.R.Y., Routh, P.: Interpretation of Blood Clotting Studies and Values (PT, PTT, aPTT,

INR, Anti-Factor Xa, D-Dimer), 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604215/2024> [online]. [cit. 08.06.2025]

Zoznam parametrov. Dostupné na internete: <<https://www.medirex.sk/lekar/zoznam-parametrov>> [online]. [cit. 15.10.2025].



PÔVODNÁ ŠTÚDIA

ANALÝZA FARMAKOTERAPIE FARMAKOREZISTENTNÝCH DEPRESÍVNYCH PORÚCH

ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF DRUG-RESISTANT DEPRESSIVE DISORDERS

Takáč, Peter^{1*}; Kovaľová, Marianna²

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, ²Lekáreň Šaca, Železiarenská 80, Košice, Slovenská republika

OPEN ACCESS

*Korešpondenčný autor: peter.takac@uvlf.sk

Citovanie: Takáč, P., Kovaľová, M.: Analýza farmakoterapie farmakorezistentných depresívnych porúch. Folia Pharmaceutica Cassoviensia, 2025, 7 (4), 111 – 122.

Prijaté: 13.10.2025

Akceptované: 29.10.2025

Publikované: 29.12.2025

Copyright: 2025 Takáč, P., Kovaľová, M. This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

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.

ABSTRAKT

Depresívne poruchy sú duševné ochorenia charakterizované pretrvávajúcim smútkom, stratou záujmu o bežné aktivity a zníženou energiou. Môžu ovplyvniť myslenie, správanie aj fyzické zdravie človeka a vyžadujú odbornú liečbu. Táto výskumná práca je zameraná na problematiku depresívnych porúch rezistentných na liečbu. V prvej časti práce sme zadefinovali toto ochorenie, objasnili sme patofyziológiu a farmakoterapiu.

Cieľom praktickej časti výskumu bolo zmapovať súčasné terapeutické stratégie v manažmen-

te depresívnych porúch, vyhodnotiť terapeutickú odpoveď pacienta na podanú liečbu a z pozície farmaceuta prispieť k zlepšeniu adherencie pacienta k liečbe stanovenej lekárom.

V spolupráci s verejnými lekárňami v Košiciach sme vyhodnotili celkovo 3498 preskripčných záznamov s diagnózami rôznych foriem depresívnych porúch. V sledovanom období od 1.1.2022 do 31.12.2024 sme pozorovali každoročný nárast počtu preskripčných záznamov v indikácii rôznych foriem depresívnych porúch. Najpočetnejšou skupinou pacientov s touto diagnózou bola veková kategória 30-39 rokov, naopak najmenšou bola kategória nad 70 rokov, pričom z pohľadu pohlavia mali najväčšie zastúpenie v preskripčných záznamoch ženy. Z hľadiska diagnóz podľa MKCH 10 bolo najviac preskripčných záznamov v diagnóze F33.2 – Recidivujúca depresívna porucha terajšia ťažká epizóda, pričom sme zistili, že farmakorezistentná depresia nemá v MKCH 10 jednoznačne zadefinovanú diagnózu. V rámci farmakologických skupín boli najčastejšie indikované antidepresíva, z nich sertralín a anxiolytiká, kde mal prevahu alprazolam.

V ďalšej časti práce sme osobnou interakciou

farmaceuta s pacientom monitorovali jeho terapeutickú odpoveď na liečbu farmakorezistentnej depresie. Zhodnotili sme farmakoterapiu každého pacienta a zmapovali sme jeho terapeutický režim z pohľadu liekových interakcií a nežiaducich účinkov. Všetci nami sledovaní pacienti vykazovali buď žiadnu alebo len slabú terapeutickú odpoveď na prvolíniové antidepresíva zo skupiny SSRI. Za účelom zistenia príčin nereagovania na túto terapiu by bolo vhodné vykonať farmakogenetické testovanie, ktoré odhaľuje rezistenciu na túto skupinu liečiv.

Kľúčové slová: farmakorezistentná depresia; farmakoterapia; účinok antidepresív

ABSTRACT

Depressive disorders are mental illnesses characterized by persistent sadness, loss of interest in usual activities, and reduced energy. They can affect a person's thinking, behavior, and physical health, requiring professional treatment. This research work focuses on the issue of treatment-resistant depressive disorders. In the first part of the thesis, we defined this disorder, clarified its pathophysiology, and discussed pharmacotherapy.

The aim of the practical part of the research was to map current therapeutic strategies in the management of depressive disorders, evaluate the patient's therapeutic response to the administered treatment, and contribute, from a pharmacist's perspective, to improving the patient's adherence to the treatment prescribed by the physician.

In collaboration with community pharmacies in Košice, we analyzed a total of 3,498 prescription records for various forms of depressive disorders. During the observed period from January 1, 2022, to December 31, 2024, we noted a yearly increase in the number of prescription records for different forms of depressive disorders. The largest patient group with this diagnosis was in the 30-39 age category, while the smallest was in the 70+ age cate-

gory. In terms of gender, women had the highest representation in the prescription records. Regarding diagnoses according to ICD-10, the most frequently recorded diagnosis was F33.2 – Recurrent depressive disorder, current severe episode. We also found that pharmacoresistant depression does not have a clearly defined diagnosis in ICD-10. Among pharmacological groups, antidepressants were the most frequently prescribed, particularly sertraline, followed by anxiolytics, with alprazolam being the most common.

In the next part of the research, pharmacists personally interacted with patients to monitor their therapeutic response to treatment for treatment-resistant depression. We assessed the pharmacotherapy of each patient and analyzed their therapeutic regimen in terms of drug interactions and adverse effects. All patients observed in our study exhibited either no response or only a weak therapeutic response to first-line SSRI antidepressants. To determine the causes of non-responsiveness to this therapy, pharmacogenetic testing would be recommended, as it can reveal resistance to this class of medications.

Key words: effect of antidepressants; pharmacotherapy; treatment-resistant depression

ÚVOD

Súčasný výskum naznačuje, že patofyziológia vzniku a rozvoja depresívnych porúch je multifaktoriálna a zahŕňa dysfunkciu viacerých neurotransmitterových systémov, vrátane fyziologických zmien mozgu, zápalových mechanizmov a genetických faktorov.

Napriek širokej škále dostupných farmakologických a psychoterapeutických prístupov v liečbe depresívnych porúch, existuje značná časť pacientov, ktorí nereagujú na štandardnú liečbu. Tento jav opisujeme pojmom depresia rezistentná na liečbu (treatment-resistant depression, TRD). Depresia rezistentná na liečbu predstavuje významnú klinickú výzvu a vyžaduje si hľadanie nových terapeutických

stratégií.

Sľubným potenciálom je okrem iného aj zlepšenie adherencie pacienta k liečbe, ktorá je kľúčovým faktorom úspešnosti celkovej terapie. Tu zohráva farmaceut významnú úlohu najmä v podpore pacienta, čím môže prispieť k lepšej compliance. Edukácia pacienta, poskytovanie pravidelných konzultácií pri výdaji liekov, vrátane poskytnutia dispenzačného optima, prípadne kooperácia farmaceuta s lekárom s cieľom optimalizovať farmakoterapiu pacienta sú dôležité aspekty úspešnej farmakoterapie depresie rezistentnej na liečbu.

Depresia (depresívna porucha, DP) je pomerne často sa vyskytujúca vážna duševná porucha, ktorá negatívne ovplyvňuje to, ako sa človek cíti, myslí, koná a vníma svet. Ide o poruchu nálady, ktorá spôsobuje pretrvávajúci pocit smútku a straty záujmu (Sallik a Marwaha, 2022).

Spoločnými symptómami všetkých DP sú smútok, pocit prázdnoty, taktiež zmeny nálad, podráždenosť a nepokoj, ktoré sú často sprevádzané somatickými a kognitívnymi zmenami. To všetko značne ovplyvňuje bežné fungovanie jedinca (Ormel, Kessler, Schoevers, 2019).

V súčasnosti depresia rezistentná na liečbu (TRD) nemá jasnú a jednoznačnú definíciu. Možno povedať, že ide o neadekvátnu odpoveď pacienta na lekárom stanovenú adekvátnu liečbu.

Americký úrad pre kontrolu liečiv a potravín (FDA) a Európska lieková agentúra (EMA) definujú TRD ako neadekvátnu odpoveď pacienta na podanie minimálne dvoch antidepresív (AD) v primeranej dávke počas primeranej dĺžky liečby (McIntyre a kol., 2023). Optimálne trvanie terapie je 4 až 6 týždňov, počas ktorých sa dosiahne cieľová dávka, ktorá by mala viesť k terapeutickému odpovedi pacienta (Bennabi a kol., 2019).

Rizikové faktory, ktoré by mohli viesť ku rozvoju TRD a prípadne by mohli pozmeniť účinnosť liečby sú samotná závažnosť depresie alebo prítomnosť iných komorbidít, ako *diabetes*, onkologické ochorenia, chronická bolesť a ochorenie koronárnych artérií (Trevino a kol., 2014).

Jednou z možných príčin diagnostikovania TRD je „pseudo-rezistencia“. O pseudorezistencii hovoríme u pacientov, ktorým boli indikované sub-optimálne dávky antidepresív (AD) alebo predčasne liek vysadili z akýchkoľvek dôvodov napr. netolerovateľných vedľajších účinkov, prípadne nedodržovali predpísanú dávkovaciu schému. Rovnako tak prítomnosť ďalších CNS (centrálny nervový systém) komorbidít ako sú úzkostné poruchy, poruchy osobnosti alebo užívanie návykových látok môžu komplikovať celkový klinický obraz a teda môžu mať negatívny vplyv na odpoveď na liečbu (Voineskos, 2020).

Na rozvoj TRD má tiež vplyv genetický polymorfizmus. Jednotlivé genetické variácie sa podieľajú na ovplyvnení metabolizmu liečiv (zrýchlenie alebo spomalenie metabolizmu), majú vplyv na serotonínový systém (ovplyvnenie terapeutického odpovede SSRIs = z angl. selective serotonin reuptake inhibitors = selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu) a neuroplasticitu (nízka hladina BDNF – z angl. brain-derived neurotrophic factor = mozgový neurotrofický faktor), čo môže viesť k zníženiu účinnosti AD (Kautzky a kol., 2015).

Aby sa v praxi posúdila závažnosť depresie a určila odpoveď na liečbu aplikujú sa štandardizované hodnotiace stupnice. Odpoveď na liečbu AD sa zvyčajne klasifikuje do 4 kategórií: nereagujúca (pacienti, ktorí nemajú žiadnu klinicky významnú odpoveď na liečbu), čiastočná (pokles symptómov DP je viac ako 25 %, ale menej ako 50 %), odpoveď na liečbu, kde je pokles symptómov DP viac ako 50 % a remisia – absencia depresívnych symptómov, respektíve prítomnosť minimálnych reziduálnych symptómov (Greden, 2001).

Farmakoterapia TRD nemá univerzálny prístup. Výskumy prinášajú viacero možností manažmentu TRD, ktoré sú však väčšinou založené na empirických údajoch. Uplatňuje sa model SACO, ktorý zahŕňa zmenu terapie (*Switching*), augmentáciu (*Augmentation*), kombináciu AD z rôznych tried (*Combination*) a optimalizáciu dávkovacieho režimu (*Optimization*) ako vhodné prístupy v manažmente TRD (Ionescu, Rosenbaum, Alpert, 2015).

Tab. 1: Rozdelenie antidepresív

Tricyklické a tetracyklické antidepresíva (TCA)	amitriptylín, nortriptylín, imipramín, desipramín, dosulepín, klomipramín, maprotilín, lofepramín, doxepín, dothiepin,
Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)	moklobemid, tranylcypromín, fenelzín, izokarboxid
Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)	citalopram, escitalopram, sertralín, fluoxetín, paroxetín, fluvoxamín
Inhibítory spätného vychytávania noradrenalinu a serotonínu (SNRI)	venlafaxín, duloxetín, milnacipran, desvenlafaxín
Špecifické noradrenergické a serotonergické antidepresíva (NaSSA)	mirtazapín, mianserin
Antagonisti serotonínových receptorov a inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SARI)	trazodón, nefazodón
Inhibítory spätného vychytávania noradrenalinu a dopamínu (NDRI)	bupropión
Inhibítory spätného vychytávania noradrenalinu (NRI)	reboxetín, viloxazín
Agonisti melatonínových receptorov (MASSA)	agomelátín
Multimodálne antidepresíva (MMA)	vortioxetín, vilazodón
Iné antidepresíva	tianeptín, ľubovník bodkovaný

Zdroj: Spracované podľa Švihovec a kol., 2018

V terapii DP sa uplatňujú antidepresíva (Tab. 1) – liečivá, ktoré modifikujú patologicky skleslú náladu na rôznych úrovniach špecifickými mechanizmami účinku. Všeobecným mechanizmom účinku AD je zvýšenie hladiny neurotransmiterov (monoamínov), ktoré sa podieľajú na regulácii nálady.

Cieľom našej štúdie je zmapovať súčasné terapeutické stratégie v manažmente farmakorezistentných depresívnych porúch, vyhodnotiť terapeutickú odpoveď pacienta na podanú liečbu a z pozície farmaceuta prispieť k zlepšeniu adherencie pacienta k liečbe stanovenej lekárom.

MATERIÁL A METÓDY

Praktická časť predkladanej práce bola realizovaná v spolupráci s verejnými lekárňami v Košiciach: Lekáreň Euphoria a Lekáreň Šaca, kde boli vyhodnocované preskripčné záznamy (PZ) pacientov z lekárenského informačného systému WinLSS počas obdobia rokov 2022 – 2024, a kde zároveň prebiehal zber dát od pacientov s diagnostikovanou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu.

Na základe PZ bolo možné identifikovať vek a pohlavie pacientov liečených na rôzne formy DP. Jednotlivé formy DP sme zatriedili podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH 10) a na základe získaných diagnóz sme sa zamerali na preskripciu jednotlivých farmakologických skupín používaných v terapii. Celkovo bolo vyhodnotených 3498 PZ u spolu 2445 pacientov, ktorí spĺňali podmienku – terapia niektorej formy DP – v nami sledovanom období.

Všetky zozbierané údaje boli následne spracované a vyhodnotené v programe Excel formou tabuliek a grafov, pričom bol dodržaný zákon č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov.

V ďalšej časti práce sme osobnou interakciou farmaceuta s pacientom monitorovali jeho terapeutickú odpoveď na liečbu farmakorezistentnej DP. V súlade so zákonom o ochrane osobných údajov č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov sme oslovili 5 pacientov, ktorí boli ochotní participovať na tejto časti práce a ktorí nám na účely spracovania tejto časti práce, na základe ich informovaného súhlasu, poskytli informácie o ich liekovej a psychiatrickej anamnéze, prostredníctvom ktorých sme vyhodnotili celkový zdravotný stav každého pacienta, zhodnotili sme jeho farmakoterapiu berúc v úvahu iné komorbidity, zmapovali sme jeho terapeutický režim z pohľadu liekových interakcií a nežiaducich účinkov. Všetky poskytnuté údaje boli spracované v rámci GDPR, pričom sme pri spracovaní kládli dôraz na anonymitu všetkých respondentov. Potenciálne liekové interakcie boli vyhodnotené prostredníctvom lekárenského informačného systému WinLSS a v súlade s SPC daného lieku.

Uvedených pacientov sme oslovili na základe intervencie farmaceuta s pacientom pri poskytovaní konzultačnej činnosti v lekární, kde sme v rámci výdaja liekov zaznamenali liekové interakcie v terapii niektorých pacientov, prípadne sa na nás pacienti obrátili v súvislosti s nežiaducimi účinkami, ktoré sa objavili počas liečby alebo v rámci poradenskej činnosti pri výbere doplnkovej terapie.

Napokon sme navrhli možnosti optimalizácie farmakoterapie z pohľadu farmaceuta formou nefarmakologických opatrení, ktoré by mohli prispieť k zlepšeniu compliance pacienta a jeho adherencie k lekárom stanovenej liečbe.

VÝSLEDKY A DISKUSIA

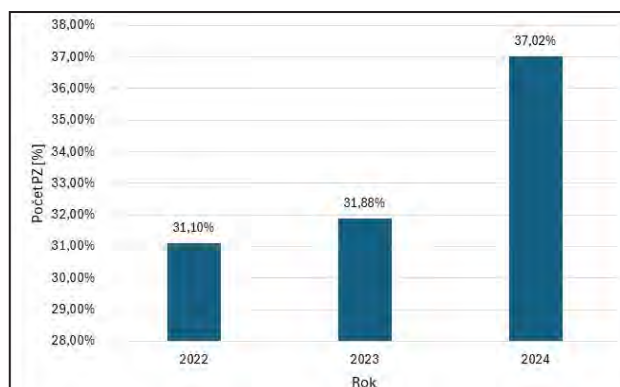
Analýza preskripčných záznamov

Analýzou PZ sme zistili, že z roka na rok stúpa prevalencia DP v nami sledovaných lekárnach. Kým za rok 2022 sme zaznamenali 1088 PZ, za rok 2023 to bolo o 9,83% viac a za rok 2024 až o 15,98% viac ako na začiatku sledovaného obdobia (Graf 1).

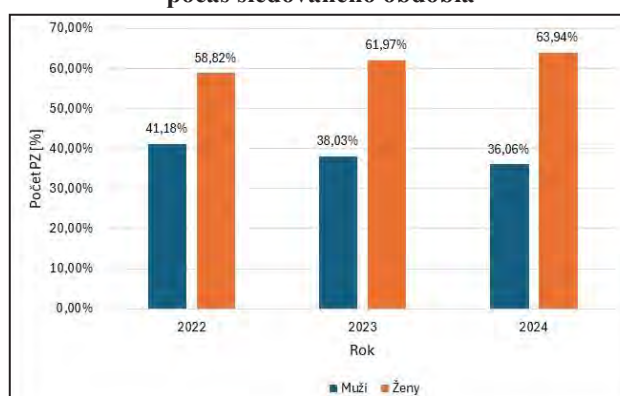
Na základe PZ sme zistili, že častejšie sa v nami sledovaných lekárnach vyskytli DP u žien a z hľadiska veku v strednej vekovej kategórii 30-39 rokov (Graf 2 a 3). Inak tomu nebolo ani vo výskume.

Z pohľadu farmakologických skupín, ktoré boli indikované v rôznych diagnózach DP sa najviac vyskytovali antidepresíva, z nich sertralín a anxiolytiká, z ktorých prevažoval alprazolam. V diagnózach DP sme zaznamenali v PZ aj antipsychotiká, tu bol často predpisovaný olanzapín. Predpokladáme, že značná časť PZ, v ktorých sme zaznamenali antipsychotiká mohla byť práve v indikácii farmakorezistentnej depresie, keďže augmentácia antidepresívnej terapie antipsychotikami je v súčasnosti sľubnou a perspektívnou stratégiou manažmentu TRD. Na vyvodenie jasného záveru však nemáme presné dôkazy. Z hypnotík a sedatív mali zastúpenie dve liečivá, a to zolpidem a cinolazepam (Grafy 4 – 9).

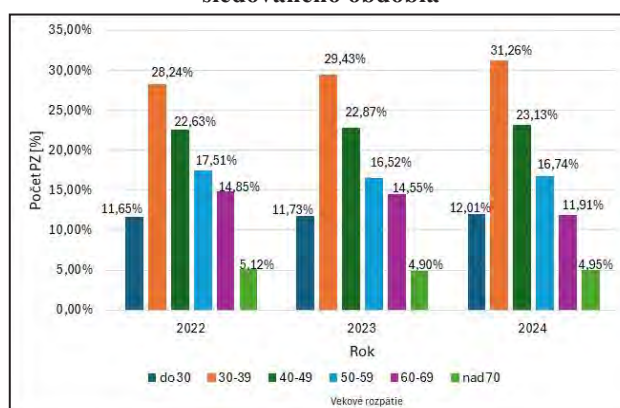
Graf 1: Vývoj v preskripcii DP počas sledovaného obdobia



Graf 2: Percentuálny počet PZ z pohľadu pohlavia počas sledovaného obdobia



Graf 3: Percentuálny počet PZ z hľadiska veku počas sledovaného obdobia



Analýza farmakoterapie farmakorezistentných depresívnych porúch

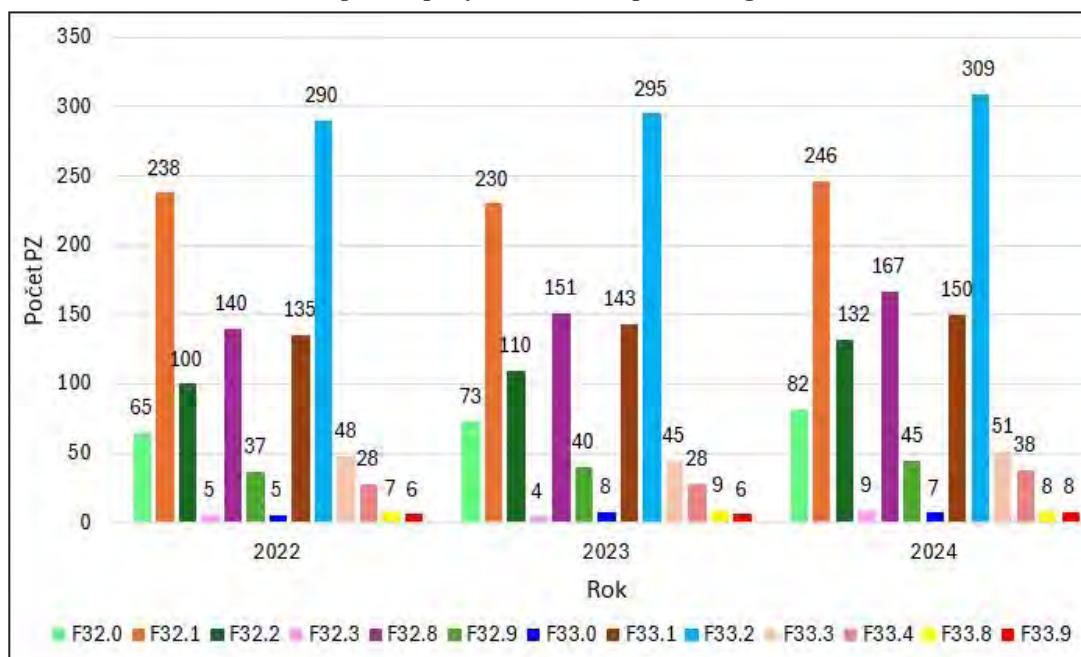
Pacient č. 1

Osobná anamnéza: žena

Farmakologická anamnéza: trazodón 75 mg 1x1, alprazolam 0,25 mg podľa potreby, itraconazol 100 mg 1x1

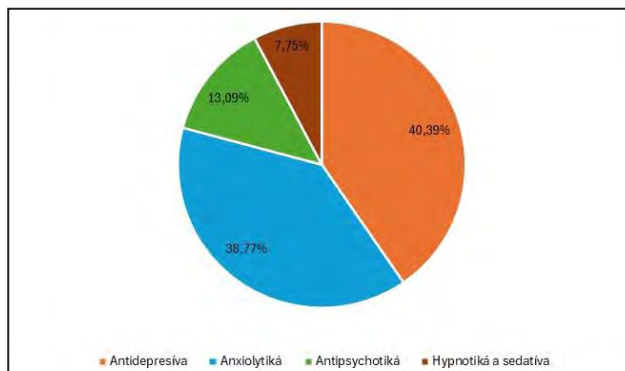
Vyhodnotenie farmakoterapie: Na základe získa-

Graf 4: Počet preskripčných záznamov podľa diagnóz MKCH 10

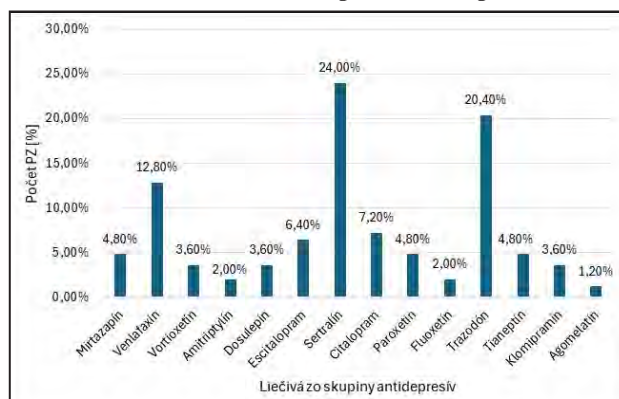


Legenda: F32.0 – Epizóda miernej depresie, F32.1 – Epizóda stredne ťažkej depresie, F32.2 – Epizóda ťažkej depresie bez psychotických príznakov, F32.3 – Epizóda ťažkej depresie s psychotickými príznakmi, F32.8 – Iná depresívna epizóda, F32.9 – Depresívna epizóda bližšie neurčená, F33.0 – Recidivujúca depresívna porucha terajšia mierna epizóda, F33.1 – Recidivujúca depresívna porucha terajšia stredne ťažká epizóda, F33.2 – Recidivujúca depresívna porucha terajšia ťažká epizóda, F33.3 – Recidivujúca depresívna porucha terajšia ťažká epizóda s psychotickými príznakmi, F33.4 – Recidivujúca depresívna porucha teraz v remisii, F33.8 – Iná recidivujúca depresívna porucha, F33.9 – Recidivujúca depresívna porucha bližšie neurčená

Graf 5: Percentuálne zastúpenie farmakoterapeutických skupín indikovaných v terapii DP



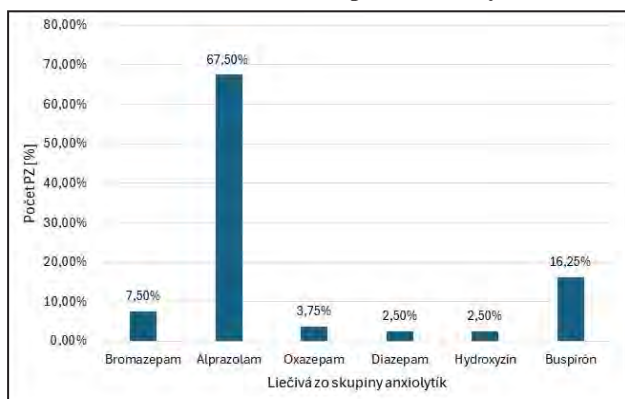
Graf 6: Percentuálne zastúpenie antidepresív v PZ



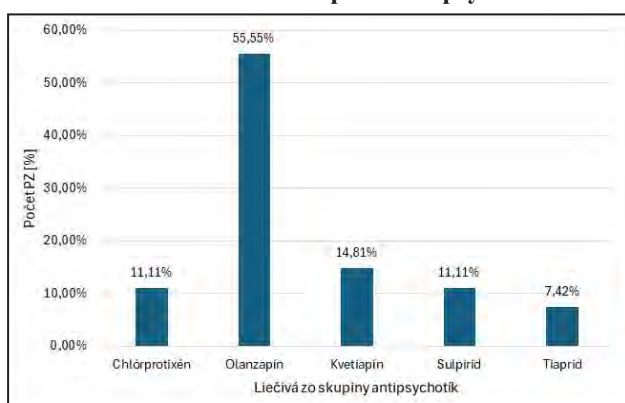
ných informácii zo zdravotnej dokumentácie pacientky a na základe jej osobných skúseností s liečbou DP predpokladáme, že u pacientky došlo k rozvoju farmakorezistentnej DP, nakoľko je TRD charakterizovaná práve nedostatočnou odpoveďou na podanie minimálne dvoch AD v primeranej dávke počas primeranej dĺžky liečby. Po úspešnej terapii mentálnej bulímie nenastal ústup depresívnych symptómov, ba

dokonca došlo k progresii symptómov, čo negatívne ovplyvnilo jej bežné fungovanie. V terapii sa uplatnil princíp *Switching* (zmena terapie) a *Augmentation* (pridanie liečiva, ktoré primárne nie je AD). Neadekvátna odpoveď na SSRI bola dôsledkom zmeny terapie na liečivo zo skupiny SNRI za súčasnej augmentácie anxiolytikami. Nespavosť, ktorá sa objavila počas terapie venlafaxínom mohla prameniť z jeho

Graf 7: Percentuálne zastúpenie anxiolytík v PZ



Graf 8: Percentuálne zastúpenie antipsychotík v PZ

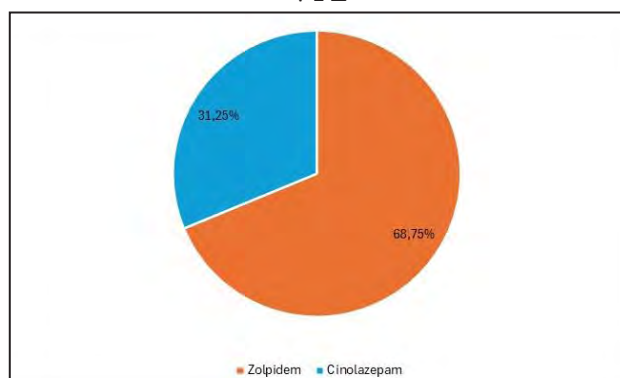


N.Ú. Predpokladáme, že aj zvýšenie krvného tlaku pri dávke venlafaxínu 2 x150 mg vzniklo ako nežiaduci účinok tejto terapie. Keďže nenastal ústup symptómov DP ani počas tejto terapie, domnievame sa, že u pacientky nejde o „pseudo-rezistenciu“, teda nielen nežiaduce účinky terapie, ale aj nedostatočná terapeutická odpoveď pacientky na podané liečivo viedli lekára k zmene terapie. Aktuálna terapia pacientky však nie je racionálna. Itrakonazol ako inhibítor CYP3A4, ktorý bol pacientke indikovaný na liečbu orofaryngeálnej kandidózy, ktorá vznikla dôsledkom predošlej antibiotickej liečby vstupuje do závažnej interakcie s trazodónom – zvyšuje jeho plazmatické koncentrácie. Rovnako tak itraconazol vstupuje do interakcie aj s alprazolamom a môže zvýšiť expozíciu alprazolamu v krvi.

Odporúčania na optimalizáciu farmakoterapie:

Pacientka bola urgentne odoslaná k lekárovi za účelom prehodnotenia farmakoterapie orofaryngeálnej

Graf 9: Percentuálne zastúpenie hypnotík a sedatív v PZ



kandidózy. Ako podporná liečba orofaryngeálnej kandidózy jej bolo odporúčané užívanie probiotík, vitamínov skupiny B a lokálna terapia vo forme antiseptického orálneho gélu. Zároveň jej bolo odporúčané vyšetrenie pečeňových transamináz v dôsledku dlhodobého užívania trazodónu.

Pacient č. 2

Osobná anamnéza: muž

Farmakologická anamnéza: bupropion 1x150 mg, fluoxetín 1x20 mg, levotyroxín 1x25 µg, losartan 2x50 mg, amlodipín 1x5 mg, bisoprolol 1x5 mg

Vyhodnotenie farmakoterapie: Zo získaných údajov možno usúdiť, že v tomto prípade ide o DP rezistentnú na liečbu. U pacienta nedošlo ku klinicky významnej odpovedi na dve podané AD. Uplatnili sa tu terapeutické prístupy *Switchin*, *Combinatio* a *Augmentation*. Podanie prvého AD zo skupiny SSRI neprinieslo významný terapeutický efekt. Postupnou titráciou dávky došlo len k len miernemu zlepšeniu zdravotného stavu, tiež sa však objavili sexuálne nežiaduce účinky, ktoré u pacienta potencoali patologicky skleslú náladu a tým sa tiež podieľali na nedostatočnej odpovedi pacienta na túto liečbu. Došlo k zmene terapie na AD zo skupiny SNRI. Titráciou dávky venlafaxínu ani v tomto prípade nedošlo k ústupu depresívnych symptómov, pacient sa priznal, že zlú náladu zaháňa prejedaním sa. Problémy so spánkom pri dávke venlafaxínu 2x30 mg mohli plynúť z N.Ú. tejto terapie. Nakoľko nedošlo k ústupu symptómov DP, usudzujeme, že nielen N.Ú. boli dôvodom úpra-

vy farmakoterapie a teda predpokladáme, že v tomto prípade nejde o „pseudo-rezistenciu“. V ďalšom kroku po nedostatočnej odpovedi pacienta na indikovanú liečbu, kedy sa kumulovali depresívne symptómy u pacienta, došlo k aplikácii terapeutického postupu „Combination“. Lekár indikoval kombináciu SSRI (fluoxetín) a NDRI (bupropión). Počas tejto terapie pacient pociťoval mierny ústup depresívnych symptómov. Pridružilo sa mierne zvýšenie krvného tlaku, nakoľko sa pacient liečil na hypertenziu tento stav skonzultoval so svojim ošetrovúcim lekárom, ktorý modifikoval dávku antihypertenzívnej terapie. Predpokladáme, že toto zvýšenie krvného tlaku vzniklo ako nežiaduci účinok terapie bupropiónom. Na druhej strane, nežiaduci účinok bupropiónu – strata chuti do jedla, mohol byť prínosom v tejto terapii, keďže pacient popisoval stavy prejedania sa. Napokon v terapii lekár uplatnil aj prístup augmentácie terapie, nakoľko odpoveď pacienta na liečbu bola iba mierna. Lekár do terapie zaradil levotyroxín, ktorého dávku postupne titroval až na 1x25 µg, za súčasného monitorovania hladín T3 (liotyronín), T4 (levotyroxín) a TSH (tyreotropný hormón) v endokrinologickej ambulancii (pacient dovtedy nenavštívil endokrinologickú ambulanciu a teda nemal v anamnéze ochorenia štítnej žľazy). Všetky testy boli v normálnych hodnotách, u pacienta došlo k pozitívnej zmene nálady a motivácie. T4 sa v periférnych orgánoch sa konvertuje na T3. T3 prispieva k zvýšenej expresii génov prostredníctvom stimulácie hormónu uvoľňujúceho tyreotropín a faktora uvoľňujúceho kortikotropín, tiež zvyšuje syntézu neurotrofického faktora a môže potenciálne zvýšiť citlivosť 5-HT (serotonínových) receptorov a hladiny 5-HT (serotonínu), NA (noradrenalínu) a GABA (kyselina gama-aminomaslová) vo frontálnom laloku (Jumaili a kol., 2025).

Odporúčania na optimalizáciu farmakoterapie: Aktuálne sa pacient cíti dobre anxiolytiká užíva sporadicky, pociťuje iba suchosť v ústnej dutine a udáva problém so spánkom, čo však ešte nekonzultoval so svojim psychiatrom. Inak svoj aktuálny zdravotný stav hodnotí pozitívne v porovnaní s tým ako to bolo pred pár rokmi. Z osobného rozhovoru sme zistili, že

pacient má problém s užívaním liekov a často zabúda lieky užívať tak, ako je potrebné. Odporučili sme mu dávkovanie liekov do dávkovača a zároveň sme vytvorili dávkovaciu schému pre lepšiu orientáciu v celkovej terapii. V rámci optimalizácie celkovej farmakoterapie a na zníženie množstva užívaných liekov bola pacientovi navrhnutá fixná kombinácia liečiv amlodipín + losartan, prípadne bisoprolol + amlodipín, ktorú sme odporučili konzultovať s ošetrovúcim lekárom. Problém so spánkom môže súvisieť s nesprávnym užívaním lieku Elontril, ktorý pacient užíval večer pred spaním. Keďže je výskyt insomnie je častý vedľajší účinok bupropiónu pacientovi sme odporučili liek užívať poobede. Rovnako tak suchosť sliznice ústnej dutiny je N.Ú. terapie. Zistili sme, že pacient má tiež problém s dodržiavaním pitného režimu, čo môže taktiež zhoršovať uvedený stav. Z tohto dôvodu sme mu poradili dbať na pitný režim a na akútnu pomoc sme mu odporučili pastilky na cmúľanie s obsahom kyseliny hyalurónovej, ktorá vytvára na podráždenej sliznici ústnej dutiny ochranný a hydratujúci film.

Pacient č. 3

Osobná anamnéza: muž

Farmakologická anamnéza: silymarín 2x150 mg, vortioxetín 1x10 mg, agomelatín 1x25 mg, bromazepam podľa potreby 1,5 mg, ciprofloxacín 2x500 mg

Vyhodnotenie farmakoterapie: Na počiatočnú terapiu AD zo skupiny SSRI pacient neodpovedal a aj pri postupnej titracii dávky sertralínu ňňho pretrvávali symptómy DP. Došlo k zmene antidepresívnej liečby za liečivo zo skupiny SNRI. Táto liečba taktiež nevykazovala dostatočný terapeutický efekt, ba dokonca titráciou dávky sa objavili sexuálne N.Ú. duloxetínu. Rozhovorom s pacientom sme zistili, že k nedostatočnej odpovedi na podanie duloxetínu mohlo dôjsť aj v dôsledku fajčenia, nakoľko pacient je občasný fajčiar a keďže nikotín je silným induktorom CYP1A2, môže znižovať plazmatické koncentrácie duloxetínu. Kvôli nedostatočnému terapeutickému prínosu došlo k opätovnej zmene farmakoterapie, lekár indikoval multimodálne AD vortioxetín, ktoré je všeobecne

u pacientov dobre tolerované a zároveň nevykazuje sexuálne nežiaduce účinky. Prínosom môže byť aj zlepšenie kognitívnych funkcií, nakoľko pacient avizoval problémy so sústredením v práci. Nemáme na to presné dôkazy, no predpokladáme, že nedostatočná terapeutická odpoveď na podanie duloxetínu mohla byť zapríčinená aj zlou adherenciou pacienta k liečbe – občasné fajčenie mohlo znížiť terapeutický efekt duloxetínu, teda u pacienta mohlo dôjsť k „pseudo-rezistencii“. Aktuálne má v terapii pacient indikovaný ešte agomelatín z dôvodu dlhodobého problému s kvalitou spánku. Všeobecne sa v tomto čase pacient cíti lepšie ako pred rokom, pokračuje v terapii a absolvuje pravidelné kontroly v psychiatrickej a psychologickej ambulancii. Objavili sa však uňho ťažkosti pri močení, v dôsledku čoho telefonicky kontaktoval lekára, ktorý mu indikoval ciprofloxacín 2x500 mg (Dg. N30.0). Táto terapia je v rozpore s terapiou indikovanou psychiatrom, nakoľko agomelatín vstupuje do závažnej interakcie s ciprofloxacínom, ktorý je inhibítor CYP1A2 a teda spôsobuje zvýšenie sérovej koncentrácie agomelatínu, čím môže dôjsť ku zvýšeniu jeho biologického a farmakologického účinku, vrátane toxicity. V dôsledku toho sme ihneď telefonicky kontaktovali lekára za účelom prehodnotenia farmakoterapie. Lekár po upovedomení na pacientom užívané lieky zmenil farmakoterapiu na cefuroxím 2 x 500 mg.

Odporúčania na optimalizáciu farmakoterapie: Vzhľadom k súčasnej terapii boli pacientovi odporúčané prípravky s obsahom brusníc, ktoré výrazne zlepšujú terapiu akútnej cystitídy. Taktiež sme do terapie zahrnuli suplementáciu probiotických bakteriálnych kultúr aby sa predišlo narušeniu črevnej mikrobioty. Ako sme spomínali v teoretickej časti práce črevná dysbióza môže viesť tiež k progresii DP. Odporúčané pravidelné kontroly hladiny pečeňových transamináz.

Pacient č. 4

Osobná anamnéza: žena

Farmakologická anamnéza: trazodón 2x150 mg, kvetiapín 1x200 mg, bromazepam 2x1,5 mg, malto-

fer fol 1x1 tbl.

Vyhodnotenie farmakoterapie: Úvodná terapia DP liečivami zo skupiny SSRI nepriniesla u pacientky významný terapeutický efekt. V iniciálnej terapii sertralínom sa dokonca objavili N.Ú. tohto liečiva – hnačka, čo mohol byť dôvod zmeny terapie na escitalopram, ktorý má nižšiu mieru prevalence tohto N.Ú. Nakoľko pacientka neodpovedala ani na túto terapiu bola jej následne liečba zmenená na venlafaxín za súčasnej podpornej terapie anxiolytikami. Pri postupnom titrovaní dávky sa stav pacientky významne nemenil, dokonca sa pridružila insomnia, ktorá mohla prameniť N.Ú. liečiv skupiny SNRI a lekár uplatnil terapeutický prístup *switching* – zmenil antidepresívnu farmakoterapiu na liečivo trazodón (SARI), ktorý naopak vyvoláva sedáciu, čo by mohlo u pacientky zlepšiť ťažkosti so zaspávaním. Aktuálne sa pacientke upravila farmakoterapia z dôvodu, že sa znova zvýšila incidencia symptómov depresie, ktoré pacientku výrazne obmedzujú v živote. Do terapie lekár pridal kvetiapín ako augmentačnú terapiu recidivujúcej DP terajšej ťažkej epizódy. Podľa definície FDA (z angl. Food & Drug Administration = Úrad pre kontrolu potravín a liekov) a EMA (z angl. The European Medicines Agency = Európska lieková agentúra), ktoré definujú TRD ako neadekvátnu odpoveď pacienta na podanie minimálne dvoch AD v primeranej dávke, počas primeranej dĺžky terapie možno konštatovať, že u pacientky došlo k rozvoju TRD.

Odporúčania na optimalizáciu farmakoterapie: V rámci dispenzačného optima sme pacientke podrobne popísali dávkovaciu schému nastavenej farmakoterapie. Správne dávkovanie a adherencia pacienta k liečbe je prvým krokom k úspešnosti farmakoterapie. Nakoľko bol do terapie pridaný kvetiapín pacientku sme upozornili, že pri podávaní tohto liečiva a súčasnej konzumácii grapefruitu, resp. jeho šťavy dochádza k interakcii na úrovni potrava – liečivo. Grapefruit ako inhibítor CYP3A4 môže zapríčiniť zvýšenie koncentrácie kvetiapínu v krvnej plazme, z tohto dôvodu sa neodporúča konzumovať grapefruitovú šťavu počas liečby kvetiapínom. Taktiež sme jej odporúčali doplnkovú terapiu vo forme magnézia,

ktoré vykazuje priaznivý vplyv v terapii DP. Zároveň sme pacientke odporúčali znova zahájiť psychoterapiu, ktorú v poslednom čase zanedbávala. V súvislosti s aktuálnou farmakoterapiou je treba pravidelne monitorovať krvný tlak, nakoľko vzájomná kombinácia kvetiapínu a trazodónu zvyšuje riziko hypotenzie, čo môže viesť k závratom a mdlobám. Rovnako tak súbežné podávanie všetkých indikovaných liečiv má za následok sedáciu, útlm a zníženie pozornosti, preto treba byť zvlášť opatrný pri činnostiach, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť. Z tohto dôvodu je nutné pravidelne monitorovať zdravotný stav, prevalenciu nežiaducich účinkov a odpoveď pacientky na liečbu a podľa stavu a potreby ďalej modifikovať dávkovací režim pacientky. Napokon sme jej odporučili pravidelné monitorovanie krvného obrazu a sledovanie hladín pečenejých transamináz v ambulancii všeobecného lekára.

Pacient č. 5

Osobná anamnéza: žena

Farmakologická anamnéza: trazodón 150 mg 1x1/2 tablety, tianeptín 3x12,5 mg, alprazolam 0,5mg: 1/2 – 0 – 1, melatonín 1x5 mg, diklofenak 2x50 mg

Vyhodnotenie farmakoterapie: Na základe získaných údajov predpokladáme, že u pacientky došlo k rozvoju TRD, keďže nedošlo k dostatočnej terapeutickému odpovedi na podanie 2 prvolíniových AD. Počiatočná terapia AD zo skupiny SSRI nepriniesla žiadany terapeutický efekt ani po zvýšení dávky, dokonca došlo k progresii ochorenia a pridruženiu ďalších negatívnych symptómov, ktoré pravdepodobne mohli vzniknúť v dôsledku farmakoterapie (insomnia N.Ú. SSRI). Nakoľko pacientka necítila ústup symptómov depresie, usudzujeme, že N.Ú. neboli hlavnou príčinou netolerovania farmakoterapie a teda predpokladáme, že v tomto prípade nejde o „pseudo-rezistenciu“ v dôsledku prevalencie N.Ú. Domnievame sa, že progres ochorenia a tiež pridružený problém so spánkom viedli lekára práve k výbere AD zo skupiny NaSSA, nakoľko vedľajší účinok týchto liečiv sú sedácia a somnolencia, čo je v prípade pacientky benefit pri úprave spánkových ťažkostí.

Keďže pacientka nevykazovala dostatočnú odpoveď ani na kombináciu anxiolytík a postupne titrovaných dávok NaSSA, lekár pristúpil ku kombinovaniu AD s rôznymi mechanizmami účinku. Táto terapia, doplnená o hypnotiká a sedatíva pokračuje naďalej. Lekár v manažmente tejto pacientky uplatnil terapeutické stratégie *Switching* a *Combination*, aby u pacientky došlo k remisii ochorenia.

Aktuálne sa okrem DP pacientka lieči na bolesť krížovej oblasti (Dg. M54.5) a užíva diklofenak 2x50 mg.

Odporúčania na optimalizáciu farmakoterapie:

V rámci odporúčaní sme pacientke navrhli možnosť prekonzultovať s lekárom užívanie trazodón 75 mg 1x denne, kde by pacientka tabletu nemusela deliť a to by mohlo zlepšiť jej compliance a adherenciu k liečbe. Zároveň, keďže u predpísaného lieku Tritico AC 150 mg ide o tablety s riadeným uvoľňovaním predišlo by sa nožnej zmene farmakologických vlastností lieku. Čo sa týka terapeutického režimu, pacientku sme upozornili na užívanie lieku melatonín v dostatočnom časovom odstupe po jedle (2 hodiny) a naopak lieku diklofenak počas jedla aby sa tak eliminovalo riziko GIT nežiaducich účinkov. Z nefarmakologických opatrení sme vyzdvihli dôležitosť psychoterapie, ktorá je potrebnou súčasťou celkového manažmentu TRD. Na zmiernenie bolesti krížovej oblasti sme odporučili pokojový režim a ako doplnkovú liečbu sme pacientke poradili prípravok s obsahom vitamínov skupiny B.

Zhrnutie: Pacienti s TRD majú rovnaké príznaky ako pacienti s inými DP (patologicky smutná nálada, poruchy spánku, zmeny chuti do jedla), avšak častá prítomnosť závažnejších symptómov ako anhedónia, suicidálne sklony, či nepretržité dlhotrvajúce depresívne epizódy a vyšší počet celoživotných depresívnych epizód sú typické práve pre TRD. Všetci nami sledovaní pacienti vykazovali buď žiadnu alebo len slabú terapeutickú odpoveď na prvolíniové AD zo skupiny SSRI. Za účelom zistenia príčin nereagovania na túto terapiu by bolo vhodné vykonať farmakogenetické testovanie, ktoré odhaľuje rezistenciu na túto skupinu liečiv. Z hľadiska doplnkovej terapie je

vhodné u pacientov s TRD suplementovať Omega-3 mastné kyseliny, ktoré vedú k zníženiu prevalencie zápalu a oxidačného stresu, ktoré sú príčinami vzniku a rozvoja rôznych foriem DP a tiež magnézium, ktoré je súčasťou mnohých signálnych dráh zapojených do regulácie nálady.

ZÁVER

Práca bola zameraná na analýzu farmakoterapie depresie rezistentnej na liečbu, pričom sme sa zamerali na súčasné terapeutické stratégie v manažmente týchto depresívnych porúch.

Analýzou preskripčných záznamov vo verejnej lekární sme zaznamenali väčšiu prevalenciu depresívnych porúch u žien a v strednej vekovej kategórii. V rámci diagnóz najväčšiu prevahu mala diagnóza F33.2 - Recidivujúca depresívna porucha terajšia ťažká epizóda. Zistili sme, že depresia rezistentná na liečbu nie je konkrétne zadefinovaná diagnózou v MKCH 10.

Z hľadiska preskripcie farmakoterapeutických skupín v diagnózach depresívnych porúch boli najčastejšie sa vyskytujúce antidepresíva z nich sertralín a anxiolytiká, z ktorých najčastejšie indikovaný bol alprazolam.

V ďalšej časti výskumu sme osobnou interakciou farmaceuta s pacientom vyhodnocovali terapeutickú odpoveď pacienta na rôzne formy terapie farmakorezistentnej depresie.

Zistili sme, že všetci nami sledovaní pacienti vykazovali slabú alebo žiadnu terapeutickú odpoveď na podanie liečiv zo skupiny SSRI. Je žiadúce zistiť príčinu a formou farmakogenetického testovania vylúčiť prípadnú rezistenciu na túto skupinu liečiv.

Komplexným vyhodnotením terapeutického režimu pacienta, vrátane liekových interakcií a nežiaducich účinkov sme potvrdili skutočnosť, že rola farmaceuta je nezastupiteľná v rámci poskytovania optimálnej, racionálnej farmakoterapie obzvlášť v terapii depresie rezistentnej na liečbu, ktorá má negatívny dopad na bežné fungovanie jedinca a predstavuje závažný medicínsky, sociálny a ekonomický problém vo svete.

Konflikt záujmov

Autori tejto práce čestne vyhlasujú a deklarujú, že nie sú v konflikte záujmov v súvislosti s touto prácou.

Použitie nástrojov umelej inteligencie

Autori prehlasujú, že pri práci na tejto štúdii neboli použité nástroje generatívnej umelej inteligencie.

Etické aspekty

Práca bola vykonaná v súlade so všetkými etickými predpismi potrebnými pre jej vypracovanie.

Financovanie

Práca nebola podporená grantom.

Príspevky autorov

Peter Takáč: Konceptualizácia, Písanie – pôvodného textu, Vizualizácia, Validácia, Dohľad, Metodológia, Skúmanie, Formálna analýza. Marianna Koval'ová: Písanie – kontrola a úprava, Metodológia, Skúmanie, Spracovanie údajov

ZOZNAM LITERATÚRY

Bennabi, D., Charpeaud, T., Yroni, A., Genty, J.B., Destouches, S., Lancrenon, S., Alaïli, N., Bellivier, F., Bougerol, T., Camus, V., Dorey, J.M., Doumy, O., Haesebaert, F., Holtzmann, J., Lançon, C., Lefebvre, M., Moliere, F., Nieto, I., Rabu, C., Richieri, R., Schmitt, L., Stephan, F., Vaiva, G., Walter, M., Leboyer, M., El-Hage, W., Llorca, P.M., Courtet, P., Aouizerate, B., Haffen, E.: Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BioMed Central psychiatry*, 2019, 19 (262), 1 – 12. Doi: 10.1186/s12888-019-2237-x

Greden, J.F.: The burden of disease for treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001, 62 (16), 26 –31.

Ionescu, D.F., Rosenbaum, J.F., Alpert, J.E.: Pharmacological approaches to the challenge of tre-

atment-resistant depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2015, 17 (2), 111 –126. Doi: 10.31887/DCNS.2015.17.2/dionescu

Jumaili, W.A., Chaudhary, N., Gburi, N.A., Jumaili, Y.A.: Triiodothyronine augmentation for treatment-resistant depression. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 2025, (27) 1, 24cr03822. Doi: 10.4088/PCC.24cr03822

Kautzky, A., Baldinger, P., Souery, D., Montgomery, S., Mendlewicz, J., Zohar, J., Serretti, A., Lanzenberger, R., Kasper, S.: The combined effect of genetic polymorphisms and clinical parameters on treatment outcome in treatment-resistant depression. *European Neuropsychopharmacology*, 2015, 25 (4), 441 – 453. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.01.001

McIntyre, R.S., Alsuwaidan M., Baune, B.T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J.F., Gorwood, P., Ho, R., Kasper, S., Kennedy, S.H., Ly-Uson, J., Mansur, R.B., McAllister-Williams, R.H., Murrough, J.W., Nemeroff, C.B., Nierenberg, A.A., Rosenblat, J.D., Sanacora, G., Schatzberg, A.F., Shelton, R., Stahl, S.M., Trivedi, M.H., Vieta, E., Vinberg, M., Williams, N., Young, A.H., Maj, M.: Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, 2023, 22 (3), 394 – 412. Doi: 10.1002/wps.21120

Ormel, J., Kessler, R.C., Schoevers, R.: Depression: more treatment but no drop in prevalence: how effective is treatment? And can we do better? *Current Opinion in Psychiatry*, 2019, 32 (4), 348 – 354. Doi: 10.1097/YCO.0000000000000505

Salik, I., Marwaha, R.: Electroconvulsive Therapy. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025. Bookshelf ID: NBK538266

Švihovec, J., Bultas, J., Anzenbacher, P., Chládek, J., Přiborský, J. et al. (eds.). *Farmakologie*. Praha: Grada Publishing, 2018, ISBN 9788024755588.

Trevino, K., McClintock, S.M., McDonald Fischer, N., Vora, A., Husain, M.M.: Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 2014, 26 (3), 222 – 232.

Voineskos, D., Daskalakis, Z.J., Blumberger, D.M.: Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2020, 16, 221 – 234. Doi: 10.2147/NDT.S198774

POKYNY PRE AUTOROV

ZAMERANIE ČASOPISU

Folia Pharmaceutica Cassoviensia je vedecký časopis založený v roku 2019 a vydávaný Univerzitou veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, SR. Časopis je vydávaný štvrťročne a uverejňuje pôvodné štúdie prinášajúce najnovšie poznatky z farmaceutickej a biomedicínskej oblasti, prehľadové články a kazuistiky z lekárenskej a z klinickej praxe. Okrem toho sa v časopise publikujú aj krátke oznámenia zamerané na rýchle uverejnenie poznatkov o aktuálnych vedeckých problémoch a objavoch vo farmácii a medicíne. Časopis neuverejňuje správy o vedeckých podujatiach a redakciou nevyžiadané recenzie.

Autori sú zodpovední za originalitu zaslaných príspevkov, správnosť ich obsahu a za to, že predkladaná práca alebo jej časti neboli publikované alebo zaslané na publikovanie inde.

Autori zasielajú príspevky elektronicky vo formáte textového procesora MS Word alebo vo formáte RTF. O zaradení príspevkov do časopisu rozhoduje redakčná rada na základe posudkov aspoň dvoch anonymných recenzentov. Príspevky schválené na publikovanie sa zasielajú autorovi spolu s recenznými posudkami na prípadné doplnenie alebo prepracovanie. Autor vráti redakcii upravený rukopis a pripojí písomné stanovisko k návrhom a pripomienkam recenzentov. Rozhodnutie redakčnej rady o prijatí alebo zamietnutí príspevku je konečné.

Za uverejnenie článku v časopise sa nevyžadujú žiadne poplatky.

VŠEOBECNÉ ZÁSADY

Príspevky sa uverejňujú v slovenskom, českom alebo anglickom jazyku. Ak je príspevok písaný v inom ako anglickom jazyku, vyžaduje sa názov práce, abstrakt a kľúčové slová v angličtine.

Kompletný text rukopisu vrátane fotografií, obrázkov, tabuliek a grafov sa zasiela v elektronickej forme na nasledovnú adresu: **folia.pharma@uvlf.sk**. Ak rukopis nesplní 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 prehlásenie, že ich článok je pôvodný, nebol publikovaný ani zaslaný na publikáciu inde.

Ak štúdia hodnotí farmaceutický produkt, lekárske alebo vedecké zariadenie/pomôcku, alebo iný komerčný výrobok, autori informujú vydavateľa dôverným listom o akomkoľvek finančnom zainteresovaní, ktoré existuje v rámci spoločnosti, ktorá takýto produkt vyrába, alebo prípadnej konkurenčnej spoločnosti.

Používanie jednotiek. V texte sa zásadne používa medzinárodný systém jednotiek (SI). Iné jednotky je nevyhnutné vysvetliť a definovať.

Skratky a symboly. Pri voľbe fyzikálnych alebo fyzikálno-chemických symbolov je záväzný IUPAC Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units (Pergamon Press, Oxford, 1993). Používajú sa len štandardné skratky. Odporúča sa vyhýbať sa skratkám v názve a v abstrakte. Skratky by sa mali používať len pri ich častom opakovaní. Pri prvom použití skratky v texte sa pripojí jej vysvetlenie v zátvorke, pokiaľ sa nejedná o štandardnú jednotku merania.

Názvoslovie a terminológia. V texte je potrebné používať štandardné slovenské názvoslovie v zmysle platných odporúčaní IUPAC. Detailné inštrukcie pre anglicky písaný text sa nachádzajú v publikáciách

IUPAC *Brief Guide to the Nomenclature of Inorganic Chemistry IUPAC 2015, Pure App. Chem.* 87, 1039-1049, © IUPAC & De Gruyter 2015 and *Nomenclature of Organic Chemistry, IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013*, Royal Society of Chemistry, Cambridge 2014. Je vhodné vyhnúť sa novým triviálnym názvom. Nové zlúčeniny musia byť pomenované systémovým názvoslovím podľa IUPAC.

Pri uvádzaní látok izolovaných z prírodných zdrojov sa latinsky uvedie názov zdroja (napr. rodový a druhový názov rastliny) a príslušná čeľaď. Liečivá sa uvádzajú INN názvom v slovenskej, českej, resp. v anglickej mutácii a to podľa jazyka, v ktorom je rukopis napísaný. Ak je známy liekopisný názov, tak sa uprednostní, resp. prípustné sú obidva.

Príklady: paracetamol (nie acetaminofén), bisfosfonát (nie bifosfonát), adrenalin/liekopis (nie epinefrín/INN), hydroxykarbamin (nie hydroxyurea), kromoglykán (nie chromoglykán), cholestyramín (nie colestyramín, kolestyramín), lítium (lithium), manitol (nie mannitol).

Latinské termíny sa píše kurzívou.

V texte treba rozlišovať pojmy „liečivo“ a „účinná látka“. „Účinná látka“ je látka alebo zmes použitá ako vstupná surovina pri výrobe lieku, ktorá sa po skončení výrobného procesu lieku stane liečivom. „Liečivo“ je chemicky jednotná alebo nejednotná látka ľudského, rastlinného, živočíšneho alebo chemického pôvodu, ktorá je nositeľom biologického účinku využiteľného na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

Pre lieky sa uvádza firemný názov a držiteľ registrácie, resp. výrobca a krajina (pri ich prvom použití), *Príklad:* Panadol Junior (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o., Česká republika), IMMODIN (IMUNA PHARM, a.s., Slovensko), Azibiot (KRKA, d.d., Novo mesto, Slovinsko).

Fotografie, obrázky, grafy. Aby sa vyhlo prípadným nepresnostiam či chybám, odporúčame

zaslať fotografie, obrázky a grafy zvlášť v osobitnej prílohe (aj v prípade, že ich už autori majú v texte) a uviesť zdrojový program, v ktorom boli vypracované (napr. tabuľka – MS Word, graf – MS Excel). V texte sa uvádza odkaz na príslušnú fotografiu, obrázok a graf, napr. (viď obr. 1). Odkaz sa uvedie aj vtedy, keď autor zašle fotografie, obrázky a grafy iba v prílohe, aby bolo jasne označené miesto, kde sa má príslušná fotografia, obrázok alebo graf v texte nachádzať. Fotografie majú mať minimálne rozlíšenie na úrovni 300 dpi a musia byť jasné a ostré. Vzhľadom na technické komplikácie, ku ktorým môže dôjsť pri konvertovaní farebných obrázkov pre potreby čierno-bielej tlače sa odporúča zaslať obrázky a ilustrácie vo verzii vhodnej pre takúto tlač. V časopise môžu mať obrázky a ilustrácie šírku len 8,5 cm a nachádzať sa na strane širokej 17,5 cm, preto by veľkosť písmen v legende mala zodpovedať týmto rozmerom (Times New Roman 10). Obrázky, fotografie a grafy majú byť orámované, priebežne očíslované a má k nim byť pripojený príslušný text týkajúci sa obsahu a prípadne aj zdroja. Číslo a text nemá byť súčasťou fotografie/obrázku/grafu. Číslo a názov obrázku, fotografie a grafu sa má umiestniť nad a príslušný text týkajúci sa obsahu a prípadne aj zdroja (legenda) sa má umiestniť pod nimi. Pri mikrofotografiách text obsahuje aj údaje o mierke a technike farbenia. Hlavné objekty, zmeny a zistenia sa v mikrofotografiách označujú šípku alebo iným symbolom, ktorý je vysvetlený v legende.

Ak sa nejedná o vlastný obrázok/fotografiu, pre každý obrázok/fotografiu sa v legende uvádza zdroj.

Tabuľky je kvôli prípadným technickým komplikáciám potrebné vyhotoviť v programe MS Word (nesmú byť do textu vložené ako obrázky).

Etické aspekty. Pri popise experimentov vykonávaných na zvieratách sa uvádza, či boli schválené etickou komisiou a či boli dodržané príslušné aktuálne legislatívne opatrenia, ktoré sa vzťahujú na túto oblasť ako aj číslo povolenia Štátnej veterinárnej a potravinovej správy SR. Pri klinických štúdiách sa uvádza, či boli schválené príslušnou etickou komisiou.

Štatistika. Pri opise použitých štatistických

metód sa uvádzajú informácie potrebné na to, aby si informovaný čitateľ mohol na základe pôvodných výsledkov overiť ich správnosť.

ŠTRUKTÚRA PRÍSPEVKOV

Každý príspevok má byť tematicky kompletný. Odporúčaný rozsah pre odborný článok (pôvodnú štúdiu) je 12 strán, pre prehľadový článok 15 strán a pre kazuistiku 7 strán.

Hlavný text príspevku sa začína názvom príspevku v slovenskom alebo v českom jazyku a následne sa uvedie názov v jazyku anglickom, ktorý má byť stručný a výstižný (veľké tučné písmená, veľkosť písma 14, zarovnanie na stred). Pod názvom sa uvádzajú celé mená autorov (priezvisko, krstné meno/mená), pod nimi pracovné zaradenie autorov (inštitúcia) a štát a nakoniec e-mailová adresa prvého/korešpondujúceho autora (všetko zarovnané na stred). Pri empiricky orientovaných štúdiách je potrebné dodržať usporiadanie rukopisu do nasledovných častí: **ABSTRAKT, ÚVOD, MATERIÁL A METÓDY, VÝSLEDKY, DISKUSIA, ZÁVERY, (POĎAKOVANIE), ZOZNAM LITERATÚRY.**

Každý nadpis sa uvádza na osobitnom riadku (veľké tučné písmo, veľkosť 12). Nad ním a pod ním sa vynechá voľný riadok. Každý odsek začína zarážkou

ABSTRAKT

Vyžaduje sa abstrakt v angličtine (tučné písmo, veľkosť 12). Jeho dĺžka by nemala presiahnuť 250 slov. Abstrakt stručne prezentuje cieľ a relevantnosť štúdie, základné postupy, hlavné zistenia a vyvedené závery. Zdôrazňuje nové a dôležité aspekty štúdie a pozorovaní.

Key words: Kľúčové slová (3–10) sa uvádzajú v slovenskom resp. českom a v anglickom jazyku v abecednom poradí pod abstraktom, od ktorého sú oddelené jedným voľným riadkom. Oddelujú sa bodkočiarkou.

ÚVOD

Uvádza sa stručný prehľad problematiky. Namiesto podrobného literárneho prehľadu je vhodnejšie sústrediť sa na striktné relevantné zdroje bez zahrnutia podrobných údajov a záverov prezentovaných v týchto zdrojoch. Úvod sa má končiť cieľom, ktorý si autori vytýčili.

MATERIÁL A METÓDY

Prezentuje sa podrobný popis a charakteristika objektov pozorovania/experimentov, vrátane kontrol. Identifikujú sa použité metódy, prístroje (meno a adresa výrobcu v zátvorke) a postupy s dostatočnými podrobnosťami na to, aby ich bolo možné 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

d'alší 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., Mit'kina, 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.

Podczek, 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 – Potvrdzuje práce iných vedcov – zabraňuje obvineniam z plagiátorstva. Neodporúča sa použiť viac ako 100 literárnych zdrojov.

KAZUISTIKY

Publikujú sa aj články, ktoré prezentujú správy o výnimočnom prípade určitého liečiva, resp. substancie či zmesi a jej neobvyklého účinku alebo opis zaujímavého klinického prípadu, choroby a pod. Odporúčaná štruktúra kazuistik je nasledovná:

NÁZOV/AUTORI – názov (aj v angličtine) má byť stručný a informatívny.

ABSTRAKT (v angličtine) – 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 rozborové 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