

Pokroky vo farmakológii v Slovenskej republike XX

Stanislava Kosírová a Diana Vavrincová

(zostavovateľky)



UNIVERZITA
KOMENSKÉHO
V BRATISLAVE

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Stanislava Kosírová a Diana Vavrincová

(zostavovateľky)

Pokroky vo farmakológii v Slovenskej republike XX

2025

Univerzita Komenského v Bratislave

Zostavovateľky:

doc. PharmDr. Stanislava Kosírová, PhD.

doc. Mgr. Diana Vavrincová, PhD.

Recenzenti:

prof. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.

prof. MUDr. Martina Šutovská, PhD.



Publikácia je šírená pod licenciou Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0, Attribution-NonCommercial-NoDerivatives. Dielo je možné opakovane používať za predpokladu uvedenia mien autorov a len na nekomerčné účely, pričom nie je možné z diela ani z jeho jednotlivých častí vyhotoviť odvodené dielo formou spracovania alebo iných zmien. Viac informácií o licencií a používaní diela je na: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



https://stella.uniba.sk/texty/FAF_pokroky_vo_famakologii_20.pdf

Vydavateľ

Univerzita Komenského v Bratislave, 2025

978-80-223-6135-4 (tlač)

978-80-223-6136-1 (online)

**Slovenská farmakologická spoločnosť
Slovenskej lekárskej spoločnosti
a
Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta
Univerzita Komenského v Bratislave**

**s podporou
Slovenskej lekárskej komory**

Venované spomienke na priekopníkov slovenskej experimentálnej a klinickej farmakológie

**prof. MUDr. Františka Šveca, DrSc.
a prof. MUDr. Pavla Šveca, DrSc.**



**prof. MUDr. František Švec, DrSc.
28. 8. 1906 – 16. 3. 1976**



**prof. MUDr. Pavel Švec, DrSc.
30. 8. 1940 – 22. 11. 2015**

OBSAH

PREDSLOV	
<i>Zostavovateľky</i>	6
APLIKÁCIA MOLEKULÁRNEHO VODÍKA V PODMIENKACH AKÚTNEHO POŠKODENIA OBLIČIEK SPOJENÉHO S KARDIOCHIRURGICKÝM ZÁKROKOM <i>Kaločayová B., Kura B., Vlkovičová J., Šnúrliková D., Vrbjar N., Frimmel K., Hudec V., Ondrušek M., Gašparovič I., Šramatý R., Lupták J., Hulman M., Slezák J.</i>	8
INAKTIVÁCIA MGMT VEDIE PRI RAKOVINE K AKTIVÁCII ODPOVEDE NA POŠKODENIE DNA CEZ ATR/CHK1/CDC2 DRÁHU <i>Krivý J., Vavrincová-Yaghi D., Vavrinec P.</i>	15
ROLE OF BUTYRYLCHOLINESTERASE IN MOUSE MODEL OF HEART FAILURE <i>Shafieikazerooni P., Paul Hrabovska A.</i>	23
TERAPEUTICKÉ MONITOROVANIE VANKOMYCÍNU U ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV: POROVNANIE METÓDY REZIDUÁLNEJ KONCENTRÁCIE VERSUS METÓDY ZALOŽENEJ NA AUC/MIC – RETROSPEKTÍVNA ŠTÚDIA <i>Búčiová N., Vojtech I., Kiliánová Z.</i>	29
TERAPEUTICKÉ MONITOROVANIE MEROPENÉMU V NEMOCNIČNOM PROSTREDÍ U KRITICKY CHORÝCH PACIENTOV S POUŽITÍM JEDNODUCHEJ LC-MS METÓDY: PILOTNÁ ŠTÚDIA <i>Čižmárová I., Kováč A., Bilíková K., Kopáčová I., Bies Piváčková L., Oleárová A., Piešťanský J., Kiliánová Z.</i>	38
IDENTIFIKOVANIE A STANOVENIE NAJČASTEJŠÍCH FARMAKOGENETICKÝCH VARIANTOV ENZÝMOV CYP450 ZODPOVEDNÝCH ZA BIOTRANSFORMÁCIU ANTIPSYCHOTÍK <i>Krajčírová N., Stollárová N., Dóka G.</i>	45
SÚŤAŽ CLINICAL SKILLS EVENT AKO PLATFORMA NA POSILNENIE MEDZIODBOROVEJ SPOLUPRÁCE ŠTUDENTOV FARMÁCIE A MEDICÍNY – PILOTNÝ PROJEKT <i>Stollárová N., Duránik M., Krajčírová N., Dóka G., Kiliánová Z.</i>	55
PREVALENCIA POTENCIÁLNE NEVHODNÝCH LIEČIV U STARŠÍCH DOSPELÝCH NA SLOVENSKU <i>Sukel', O., Szmicseková, K., Beláňová, V., Mačeková, Z., Snopková, M.</i>	62
MÝTY O LIEKOCH POD LUPOU: PRIESKUM MEDZI FARMACEUTMI <i>Urbánková, J., Kosírová, S.</i>	71

PREDSLOV

Vážené kolegyně, vážení kolegovia,

s radosťou vám predstavujeme 20.ty ročník recenzovaného zborníka abstraktov z podujatia *Dni mladých farmakológov SR XIX (Memoriál prof. F. Šveca a prof. P. Šveca)*. Tento ročník zborníka z konferencie mladých farmakológov opäť jasne dokazuje, že oblasť farmakologického výskumu na Slovensku neustále napreduje vďaka kvalitnej, systematickej a tvorivej práci našich mladých vedcov. Príspevky, ktoré držíte v rukách, predstavujú aktuálne témy a moderné prístupy vo farmakologickom výskume na Slovensku. Sú dôkazom odbornej zrelosti, zanietenia a potenciálu mladých vedcov, ktorí významne prispievajú k rozvoju a inovácii celého odboru.

Predkladaný zborník prináša výber deviatich prác mladých vedeckých farmakológov, z ktorých tri sú orientované na experimentálny výskum a šesť na klinické aspekty farmakológie. Obsahovo pokrývajú široké spektrum tém – od základného výskumu až po jeho praktické uplatnenie v klinickej praxi. Zborník je obohatený aj o vyžiadaný príspevok Mgr. Barbory Kaločayovej, PhD., z Centra experimentálnej medicíny, Ústavu pre výskum srdca SAV, ktorý sa venuje problematike akútneho poškodenia obličiek po kardiochirurgických výkonoch. Autorka v ňom predstavuje inovatívny koncept využitia molekulárneho vodíka ako potenciálneho antioxidantu s klinickým významom. Každý z príspevkov prešiel dôsledným recenzným procesom, ktorý zaručuje nielen vysokú vedeckú kvalitu, ale aj metodologickú precíznosť.

Zborník nie je iba súhrnom najnovších výsledkov, ale aj platformou pre podnetnú odbornú diskusiu, ktorá môže viesť k novým vedeckým otázkam a rozširovaniu poznatkov. Veríme, že práve pestrosť tém, vedecká kvalita príspevkov a aktívne zapojenie mladých autorov prispejú k spolupráci medzi jednotlivými pracoviskami a odborníkmi.

Vydanie tohto zborníka bolo možné vďaka podpore Katedry farmakológie a toxikológie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Slovenskej farmakologickej spoločnosti, ktorým týmto úprimne ďakujeme za ich pomoc a podporu. Sme presvedčení, že príspevky obsiahnuté v tomto zborníku ponúknu čitateľom množstvo nových podnetov, poskytnú inšpiráciu pre vlastný výskum a pomôžu pri rozvoji ich odbornej činnosti.

Prajeme príjemné a podnetné čítanie!

V Bratislave 10. 9. 2025

zostavovateľky

**APLIKÁCIA MOLEKULÁRNEHO VODÍKA V PODMIENKACH
AKÚTNEHO POŠKODENIA OBLIČIEK SPOJENÉHO
S KARDIOCHIRURGICKÝM ZÁKROKOM**
APPLICATION OF MOLECULAR HYDROGEN
IN CONDITIONS OF ACUTE KIDNEY INJURY
ASSOCIATED WITH CARDIAC SURGERY

Kaločayová B^{1,2}, Kura B¹, Vlkovičová J¹, Šnúriková D¹, Vrbjar N¹, Frimmel K¹, Hudec V³,
Ondrušek M³, Gašparovič I³, Šramatý R³, Lupták J³, Hulman M³, Slezák J¹

¹*Centrum experimentálnej medicíny, Ústav pre výskum srdca, Slovenská akadémia vied,
Bratislava, Slovenská republika*

²*Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

³*Klinika kardiochirurgie, Lekárska fakulta, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb,
Bratislava, Slovenská republika*

Abstrakt: Akútne poškodenie obličiek (AKI) je častou pooperačnou komplikáciou po kardiochirurgickom zákroku. Predpokladá sa, že oxidačný stres môže byť zapojený do mechanizmov, ktoré ovplyvňujú vznik AKI. Na ochranu poškodených tkanív a zabránenie ďalšiemu poškodeniu orgánov počas operácie srdca sa používajú antioxidanty na vychytávanie voľných kyslíkových radikálov, vrátane molekulárneho vodíka (H₂), o ktorom sa preukázalo, že znižuje oxidačný stres. V našej práci sme hodnotili potenciálny protektívny vplyv H₂ na obličky na *in vivo* modeli simulovanej transplantácie srdca. Ošípané podstúpili operáciu srdca s 3 hodiny trvajúcim pripojením na mimotelový obeh (MO) s následnou 60 minútovou spontánnou reperfúziou srdca. Použili sme dve experimentálne skupiny: T - ošípané po transplantácii a TH - ošípané po transplantácii, liečené 4 % H₂ zmiešaným so vzduchom v priebehu inhalácie anestézie a počas celého okysličovania krvi v MO. Hladiny kreatinínu, kyseliny močovej, vápnika a fosforu boli merané v krvnej plazme. Vzorky renálneho tkaniva boli analyzované metódou Western blot so zameraním na nukleárny faktor erythroid 2 súvisiaci s faktorom 2 (Nrf2), Kelch-like ECH-asociovaný proteín 1 (Keap1) a superoxiddismutázu 1 (SOD1). Po operácii srdca boli vybrané plazmatické biomarkery zvýšené, avšak po terapii s H₂ nasledovala normalizácia všetkých týchto parametrov. Naše výsledky indukujú aktiváciu dráhy Nrf2/Keap1, ako aj zvýšenú expresiu proteínu SOD1 v skupine liečenej H₂. Podávanie H₂ malo protektívny účinok na obličky ošípaných po operácii srdca, najmä z pohľadu normalizácie plazmatických biomarkerov na úroveň zvierat pred zákrokom.

Summary: Acute kidney injury (AKI) is a common postoperative complication following cardiac surgery. It is believed that oxidative stress may be involved in the mechanisms that influence the development of AKI. To protect damaged tissues and prevent further organ damage during cardiac surgery, the administration of antioxidants to scavenge free oxygen radicals, including molecular hydrogen (H₂), which has been shown to reduce oxidative stress, is widely used. In our study, we evaluated the potential protective effect of H₂ on the kidney in an *in vivo* model of simulated heart transplantation. Pigs underwent cardiac surgery with 3 hours of extracorporeal circulation (EC) followed by 60 minutes of spontaneous cardiac reperfusion. We used two experimental groups: T - post-transplant pigs and TH - post-transplant pigs treated with 4% H₂ mixed with air during inhalation anesthesia and during blood oxygenation in the EC. Creatinine, uric acid, calcium and phosphorus levels were measured in plasma. Renal tissue samples were analyzed by Western blotting for nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) and superoxide dismutase (SOD1).

Selected plasma biomarkers were elevated after cardiac surgery, but all of these parameters were normalized after H₂ therapy. Our results suggest activation of the Nrf2/Keap1 pathway, as well as increased SOD1 protein expression in the H₂-treated group. H₂ administration had a protective effect on the kidneys of pigs after cardiac surgery, especially in terms of normalization of plasma biomarkers to control levels.

Kľúčové slová: molekulárny vodík, poškodenie obličiek, chirurgický zákrok na srdci, oxidačný stres

Keywords: molecular hydrogen, kidney injury, cardiac surgery, oxidative stress

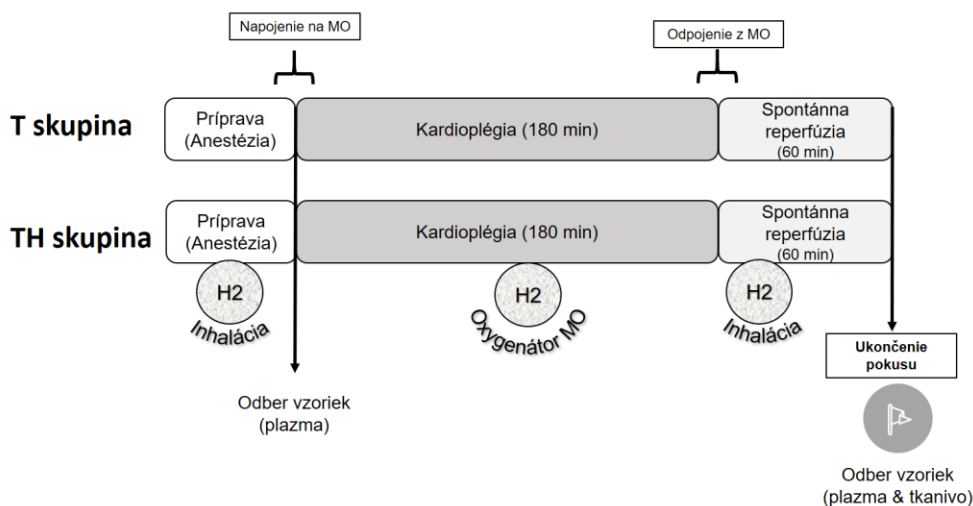
ÚVOD

Akútne poškodenie obličiek (z anglického *acute kidney injury*; AKI) je dlhodobou známou komplikáciou kardiochirurgických zákrokov a vážnym rizikovým faktorom úmrtnosti u pacientov podstupujúcich operáciu srdca (1). Táto komplikácia je spojená s predĺženou hospitalizáciou, vyššími ekonomickými nákladmi, zvýšeným počtom opakovaných hospitalizácií a zlou prognózou (2). AKI je častou komplikáciou pri operáciách vyžadujúcich pripojenie k mimotelovému obehu (MO) s incidenciou až 84 % (3). Niekoľko štúdií potvrdilo, že použitie MO môže viesť k hypoxii a reperfúznemu poškodeniu, systematickému zápalu a hemolýze, ktoré následne spúšťajú oxidačné poškodenie buniek známe aj ako oxidačný stres (1,4). Mechanizmus, ktorý ovplyvňuje rozvoj AKI, ešte nie je úplne objasnený, ale predpokladá sa, že medzi hlavné faktory patrí renálna hypoperfúzia, zápal, používanie nefrotoxických liekov a taktiež oxidačný stres (1). Vzhľadom na to, že včasná a efektívna liečba AKI je kľúčová pre terapiu pacientov, bolo testovaných množstvo antioxidačných zlúčenín na zmiernenie účinkov oxidačného stresu počas kardiochirurgických zákrokov. Preto prístupy zamerané na zníženie nadmerného oxidačného poškodenia predstavujú sľubnú stratégiu na prevenciu AKI spojeného s kardiochirurgickým zákrokom (5). Bolo preukázané, že molekulárny vodík (H₂) má ochranný účinok proti poškodeniu rôznych typov buniek a orgánov, najmä vďaka svojej antioxidačnej aktivite, ako aj vďaka antiapoptickým, protizápalovým a antialergickým účinkom (6). V súvislosti s operáciami srdca bolo zistené, že inhalácia H₂ je účinná pri znižovaní zápalových reakcií spôsobených poškodením pľúc v dôsledku napojenia na umelú pľúcnu ventiláciu (7). Okrem toho evidentné výsledky ukázali, že konzervačné roztoky obohatené o H₂ majú vysoký antioxidačný potenciál a boli testované v rôznych transplantovaných orgánoch (8,9). Podľa doposiaľ dostupnej literatúry, až 76 % pacientov podstupujúcich transplantáciu srdca je sprevádzaných AKI (2), čo nás viedlo k rozhodnutiu overiť renoprotektívny účinok H₂ priamo na modeli simulovanej transplantácie srdca u ošipáných.

MATERIÁL A METÓDY

Na vyhodnotenie potenciálneho terapeutického účinku H₂ na obličky bol vykonaný *in vivo* model srdcovej chirurgie. Na simuláciu transplantácie srdca boli použité čiernobiele ošipané (samice, *Sus scrofa f. domestica*, 4 mesiace staré, s hmotnosťou 55 – 60 kg). O zvieratá sa staral vyškolený personál v súlade so zákonom podľa § 16 zákona Českej národnej rady č. 246/1992 Zb. o ochrane zvierat pred týraním v znení neskorších predpisov. Pred začiatkom samotného chirurgického zákroku bola každá ošipaná pre-medikovaná azaperónom, ketamínom a atropínom (*i.m.*) a následne zaintubovaná. Po premedikácii a transporte na operačnú sálu bolo každé zviera uvedené do celkovej anestézie (propofol *i.v.*, fentanyl *i.v.*, inhalovaný izoflurán) a pripravované na zákrok (cca 30 min). Po strednej sternotómii a otvorení perikardiálnej dutiny nasledovala kanylácia vzostupnej aorty, hornej aj dolnej dutej žily. Za účelom simulácie transplantácie srdca boli uzavreté venae cavae a pľúcne žily, vzostupná aorta

bola zakleMOVaná a bol podaný kryštaloidný kardioplegický roztok - Custodiol 2 000 ml ochladený na 4 °C. Aplikovaním chladeného kardioplegického roztoku (180 min) bolo dosiahnuté zastavenie kontrakcií a zníženie metabolizmu srdca, čo zodpovedalo bežným podmienkam skladovania srdca. Okysličovanie krvi bolo zabezpečované prostredníctvom MO (Terumo Advance 1 a Sorin Stockert S3). Po 180 minútach od zastavenia srdca boli koronárne tepny prepláchnuté roztokom Plasmalyte a bola uvoľnená aortálna svorka. Nasledovalo opätovné zahriatie ošípanej a podľa potreby bola vykonaná srdcová defibrilácia. Po 60 minútach spontánnej reperfúzie bola ošípaná odpojená od MO a experiment bol ukončený. Použili sme dve experimentálne skupiny: T – ošípané po transplantácii srdca (n = 5), TH – ošípané po transplantácii srdca liečené H₂ (4 % H₂, 40 % O₂, Messer Tatragas, Slovenská republika) počas inhalačnej anestézie, ako aj počas okysličenia krvi v MO (n = 5). Na stanovenie účinnosti H₂ sme odoberali krv pred napojením na MO, ako aj jednu hodinu po spontánnej reperfúzii srdca (obrázok 1). Biomarkery poškodenia obličiek (kreatinín, kyselina močová, vápnik, fosfor) boli merané v krvnej plazme (100 µl) pomocou analyzátora suchej chémie FUJIFILM NX 500 (Tokio, Japonsko).



Obrázok 1: Schéma biologického modelu. Protokol simulovanej transplantácie srdca: počas 180 min boli zvieratá pripojené na mimotelový obeh (MO) s následnou 60 minút trvajúcou spontánnou reperfúziou srdca. Experimentálne skupiny: T - ošípané po transplantácii, TH - ošípané po transplantácii liečené 4 % H₂ aplikovaným počas inhalačnej anestézie a počas celého okysličovania krvi v MO.

Na detekciu exprese vybraných proteínov sme použili metódu Western blot. Vzorky tkaniva z kôry obličiek boli resuspendované v ľadovo vychladenom homogenizačnom roztoku (50 mM Tris-HCl, 250 mM sacharóza, 1,0 mM dithiothreitol, 1,0 mM fenylmetylsulfonylfluorid; pH 7.4). Homogenáty boli následne centrifugované (800 x g, 5 min, 4 °C). Pelety boli po centrifugácii odstránené a supernatanty boli opäť centrifugované (16 100 x g, 30 min, 4 °C). Supernatanty po druhej centrifugácii predstavovali cytosolovú frakciu. Prostredníctvom Bradfordovej metódy sme vo vzorkách stanovovali koncentrácie proteínov. Vzorky obsahujúce ekvivalentné množstvá proteínov na dráhu boli separované elektroforézou na polyakrylamidovom géli s dodecylsulfátom sodným. Pre Western blot analýzu boli separované proteíny prenesené z gélu na nitrocelulóзовú membránu. Na primárnu imunodetekciu boli použité špecifické protilátky proti Nrf2 (králičia polyklonálna protilátka, Santa Cruz Biotechnology, sc-13032, v riedení 1:500), Keap1 (myšia monoklonálna protilátka,

Santa Cruz Biotechnology, sc-365626, v riedení 1:500) a SOD1 (králičia polyklonálna protilátka, Santa Cruz Biotechnology, sc-11407, v riedení 1:500). Ako sekundárne protilátky boli použité peroxidázou značené anti-myšie (Cell Signaling; 7076, v riedení 1:1000) a anti-králičie imunoglobulíny (Cell Signaling; 7074S, v riedení 1:1000).

Peroxidázové reakcie boli detegované pomocou systému so zvýšenou chemiluminiscenciou a kvantifikované pomocou prístroja Amersham Imager 600 (GE Healthcare, Chicago, USA). Denzitometrická kvantifikácia hladín proteínov bola vykonaná pomocou softvéru ImageJ verzie 1.54b porovnaním s kontrolným β -aktínom (myšia monoklonálna protilátka, Abcam [AC-15]; ab6276, v riedení 1:1000) a GAPDH (králičia polyklonálna protilátka, Santa Cruz, sc-25778, v riedení 1:1000) a zodpovedajúcou sekundárnou protilátkou.

Významnosť rozdielov medzi jednotlivými skupinami bola stanovená pomocou Studentovho t-testu. Hodnota $p < 0,05$ bola považovaná za štatisticky významnú.

VÝSLEDKY

Simulovaná transplantácia srdca bola sprevádzaná signifikantným ($p < 0,05$) zvýšením hladín kreatinínu, kyseliny močovej a fosforu vo vzorkách krvnej plazmy odobratej po hodinovej spontánnej reperfúzii srdca. Na druhej strane, hladiny vápnika boli zvýšené, avšak bez štatistickej významnosti.

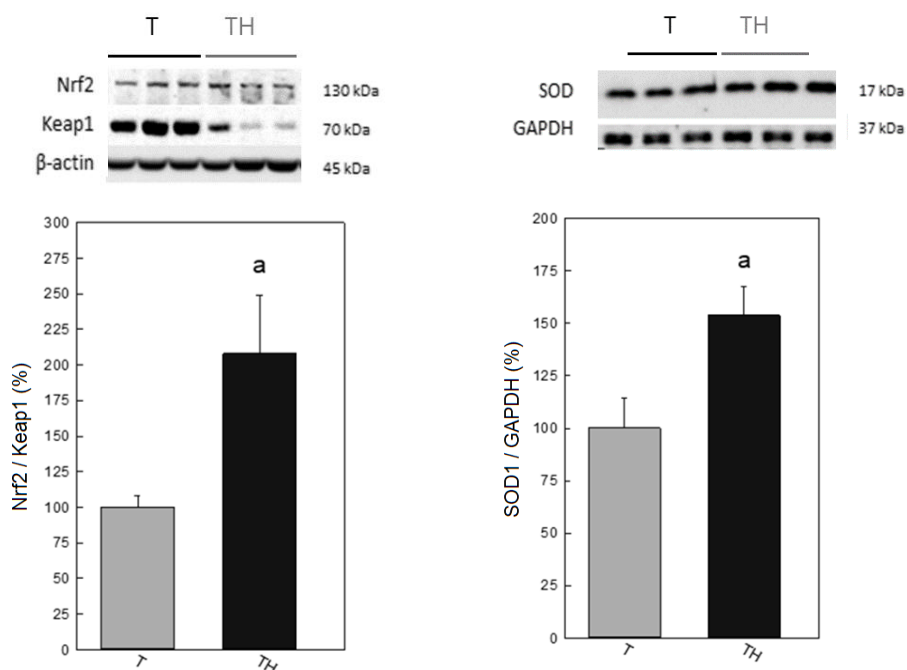
V experimentálnej skupine liečenej H_2 sme pozorovali normalizáciu všetkých uvedených parametrov v porovnaní so vzorkami bez liečby H_2 (tabuľka 1).

Tabuľka 1: Vybrané biomarkery poškodenia obličiek merané v krvnej plazme.

^a $p < 0,05$ vs skupina pred transplantáciou; ^b $p < 0,05$ vs skupina po transplantácii. Údaje sú uvedené ako priemer $\pm$ SD.

	Pred transplantáciou	Po transplantácii	Po transplantácii + H_2
Kreatinín (umol/L)	76 $\pm$ 9,89	99 $\pm$ 8,48 ^a	79,67 $\pm$ 7,23 ^b
Kyselina močová (umol/L)	14,18 $\pm$ 3,84	26,60 $\pm$ 8,32 ^a	16,66 $\pm$ 3,56 ^b
Vápnik (mmol/L)	1,32 $\pm$ 0,01	1,80 $\pm$ 0,70	1,59 $\pm$ 0,12
Fosfor (mmol/L)	1,87 $\pm$ 0,16	2,91 $\pm$ 0,50 ^a	2,29 $\pm$ 0,16 ^b

Naše výsledky Western blotu (obrázok 2) naznačujú aktiváciu dráhy Nrf2/Keap1 v renálnej kôre ošipovaných, ktorým bol podávaný H₂ ($p < 0,05$). Podobne sme pozorovali zvýšenie expresie proteínu SOD1 vo vzorkách skupiny liečenej H₂ ($p < 0,05$).



Obrázok 2: Western blot analýza vzoriek kôry obličiek. Reprezentatívny obrázok imunoblotovej analýzy a relatívna abundancia proteínov Nrf2, Keap1 a SOD1. Údaje predstavujú priemer $\pm$ SEM, $n = 5$ v každej skupine. Významnosť: a) $p < 0,05$ oproti skupine T. T – po simulovanej transplantácii srdca, TH – ošipané liečené H₂ počas operácie srdca.

DISKUSIA A ZÁVER

Ako už bolo spomínané, presné patofyziologické mechanizmy vzniku AKI pri operáciách srdca ešte nie sú úplne objasnené. Predpokladá sa, že oxidačný stres generovaný ischemicko-reperfúznym poškodením môže zohrávať úlohu vo vývoji pooperačného AKI (1). V tejto súvislosti bolo dokázané, že H₂ má mnohostranné farmakologické účinky, ako sú antioxidačné, protizápalové a antiapoptické, a mohol by predstavovať vhodnú substanciu na zmiernenie AKI. Čoraz vyšší počet štúdií sa zameriava na objasnenie protektívneho účinku H₂ pri rôznych ochoreniach, ako aj pri chirurgických zákrokoch vrátane transplantácií (10). Na druhej strane stále chýbajú informácie o účinkoch H₂ v podmienkach AKI pri operácii srdca.

V predloženej štúdii bol preukázaný priaznivý a renoprotektívny účinok H₂ na obličky ošipovaných po simulovanej transplantácii srdca. Vo všeobecnosti je AKI definované rýchlym zvýšením plazmatického kreatinínu (11), ku ktorému dochádza počas poklesu rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR) (12). Zmeny sérového kreatinínu nie sú pre AKI špecifické, napriek tomu sú základom súčasného diagnostického prístupu. Navyše, aj malé zvýšenie (0,3–0,5 mg/dl) sérového kreatinínu po operácii srdca je spojené s takmer 3-násobným zvýšením 30-dňovej úmrtnosti (13). V našom experimente bolo zvieratám po simulovanej transplantácii srdca potvrdené poškodenie obličiek, o čom svedčia významne vyššie hladiny plazmatického kreatinínu. Toto pozorovanie je v súlade so všeobecne známym faktom, že po operácii srdca dochádza k zvýšeniu hladín kreatinínu (11). Zvieratá, ktorým bol podávaný H₂ vykazovali významný pokles pooperačných hladín kreatinínu, čo naznačuje zlepšenie funkcie obličiek.

Akútne zhoršenie vylučovacej funkcie obličiek je typicky diagnostikované aj akumuláciou kyseliny močovej, ďalšieho známeho konečného produktu metabolizmu dusíka (14). Naše výsledky poukazujú na významný nárast pooperačných hladín kyseliny močovej v krvnej plazme. Bolo zdokumentované, že kyselina močová v sére môže predpovedať rozvoj progresívneho AKI po operácii srdca (15). Okrem toho, zvyšujúce sa hladiny kyseliny močovej sú spojené s horším prežitím po bypasse koronárnej artérie (16). V našej štúdii aplikácia H₂ významne znížila pooperačnú koncentráciu kyseliny močovej v krvnej plazme, čo naznačuje ochranu obličiek, ako aj lepšiu prognózu prežitia zvierat.

Vápnik, ako aj fosfor, nie sú špecifickými biomarkermi pre AKI, ale často sa používajú ako podporný ukazovateľ pri diagnostike poškodenia obličiek. Predpokladá sa, že reverzibilný pokles GFR pri ťažkej hyperkalcémii je čiastočne sprostredkovaný priamou renálnou vazokonstrikciou. Toto sa preukázalo v štúdii porovnávajúcej prietok krvi obličkami a GFR u hyperkalcemických a normokalcemických potkanov. Je známe, že hyperkalcémia spôsobuje AKI a môže vyvolať až akútne zlyhanie obličiek (17). Zvýšená hladina fosforu v plazme nastáva v dôsledku klesajúcej GFR a po operácii srdca predstavuje jednoduchý, spoľahlivý a lacný biomarker pre monitorovanie AKI (18). V našom experimente sme po operácii srdca namerali významne zvýšené hodnoty vápnika, ako aj fosforu v krvnej plazme. Liečba H₂ znížila tieto hladiny, čo naznačuje lepší stav obličiek.

Jedným z predpokladaných mechanizmov účinku H₂ je modulácia Keap1/Nrf2 dráhy, ktorá je dôležitá pri ochrane pred oxidačným stresom (6). Nrf2 hrá kľúčovú úlohu v transkripčnej indukcii rôznych antioxidantov, vrátane SOD, takže identifikácia molekúl, ktoré môžu indukovať aktiváciu Nrf2, sa v poslednej dobe teší značnej pozornosti (19). Schopnosť vodíka ovplyvňovať reguláciu rôznych signálnych dráh sa javí ako dôležitý mechanizmus jeho antioxidantného účinku. V rôznych modeloch bolo zdokumentované, že H₂ chráni organizmy aktiváciou signálnej dráhy Nrf2 (6). Podobne výsledky našej štúdie ukázali, že liečba H₂ aktivovala dráhu Nrf2 a súvisiacu nadmernú expresiu antioxidantných enzýmov, ako je SOD1.

Záverom možno zhrnúť, že naša štúdia preukázala významný pokles vybraných biomarkerov poškodenia obličiek po simulovanej transplantácii srdca u ošípaných, ktorým bol podávaný H₂. Naše výsledky naznačujú, že H₂ by mohol byť účinnou látkou na zníženie AKI po simulovanej transplantácii srdca (20).

Pod'akovanie: Táto práca bola podporená grantom APVV-15-0376, APVV-19-0317, ITMS 26230120009, 2018/7838:1-26C0, 2019/4-CEMSAV1, VEGA 2/0063/18, 2/0092/22 a 2/0148/22.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Djordjević A, Šušak S, Velicki L, Antoniĉ M. Acute kidney injury after open-heart surgery procedures. *Acta Clin Croat.* 2021;60(1):120-126.
2. Jocher BM, Schilling JD, Fischer I, et al. Acute kidney injury post-heart transplant: An analysis of peri-operative risk factors. *Clin Transplant.* 2021;35(6).
3. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lertjitbanjong P, et al. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(7):981.
4. Chen Q, Yu W, Shi J, et al. The Effect of Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy on Systemic Oxidative Stress Injury in a Porcine Model. *Artif Organs.* 2014;38(5):426-431.
5. McDonald CI, Fraser JF, Coombes JS, Fung YL. Oxidative stress during extracorporeal circulation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2014;46(6):937-943.

6. Slezak J, Kura B, LeBaron TW, Singal PK, Buday J, Barancik M. Oxidative Stress and Pathways of Molecular Hydrogen Effects in Medicine. *Curr Pharm Des.* 2021;27(5):610-625.
7. Huang CS, Kawamura T, Peng X, et al. Hydrogen inhalation reduced epithelial apoptosis in ventilator-induced lung injury via a mechanism involving nuclear factor-kappa B activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;408(2):253-258.
8. Ohno K, Ito M, Ichihara M, Ito M. Molecular Hydrogen as an Emerging Therapeutic Medical Gas for Neurodegenerative and Other Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:1-11.
9. Shi S, Xue F. Current Antioxidant Treatments in Organ Transplantation. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1-9.
10. Hanaoka T, Kamimura N, Yokota T, Takai S, Ohta S. Molecular hydrogen protects chondrocytes from oxidative stress and indirectly alters gene expressions through reducing peroxynitrite derived from nitric oxide. *Med Gas Res.* 2011;1(1):18.
11. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-1964.
12. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med.* 2017;167(9):ITC66.
13. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(6):1597-1605.
14. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet.* 2012;380(9843):756-766.
15. Gaipov A, Solak Y, Turkmen K, et al. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery. *Ren Fail.* 2015;37(1):96-102.
16. Shi Y, Zhang X, Du J, et al. Elevated postoperative serum uric acid is associated with major adverse events following coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2020;35(10):2559-2566.
17. Moysés-Neto M, Guimarães FM, Ayoub FH, Vieira-Neto OM, Costa JAC, Dantas M. Acute Renal Failure and Hypercalcemia. *Ren Fail.* 2006;28(2):153-159. doi:10.1080/08860220500531005
18. Ridolfo J, Saour M, Culas G, et al. Elevation of serum phosphorus, an early biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery? *Intensive Care Med Exp.* 2015;3(S1):A465.
19. Dong J, Sulik KK, Chen S yu. Nrf2-Mediated Transcriptional Induction of Antioxidant Response in Mouse Embryos Exposed to Ethanol in vivo : Implications for the Prevention of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(12):2023-2033.
20. Kalocayova B, Kura B, Vlkovicova J, et al. Molecular hydrogen: prospective treatment strategy of kidney damage after cardiac surgery. *Can J Physiol Pharmacol.* 2023;101(10):502-508.

**INAKTIVÁCIA MGMT VEDIE PRI RAKOVINE K AKTIVÁCII ODPOVEDE NA
POŠKODENIE DNA CEZ ATR/CHK1/CDC2 DRÁHU**
**INACTIVATION OF MGMT IN CANCER LEADS TO ACTIVATION OF DNA DAMAGE
RESPONSE VIA ATR/CHK1/CDC2 PATHWAY**

Krivý J¹, Vavrincová-Yaghi D¹, Vavrínek P¹

¹*Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

Abstrakt: V terapii onkologických ochorení sa okrem chirurgickej liečby a rádioterapie využíva aj chemoterapia. V praxi sa využíva množstvo chemoterapeutík s rôznym mechanizmom účinku. Jedným z nich je aj alkylácia DNA za účelom tvorby cytotoxickej DNA a vyvolanie apoptózy. V určitých nádoroch sa ich účinok nedokáže uplatniť kvôli vzniku chemorezistencie, kedy sa uplatňuje enzým metylguanín-DNA-metyltransferáza (MGMT), ktorý predstavuje jeden z fyziologických opravných mechanizmov alkylovanej DNA, ale jej expresia sa zvyšuje aj v niektorých nádoroch, čo spôsobuje nežiaducu farmakologickú rezistenciu a zhoršuje prognózu pacienta. Vyvinuli sa preto inhibítory MGMT ako metylguanín, či neskôr oveľa potentnejšie inhibítory ako O6-benzylguanín (O6-BG) a lomeguatrib. Tieto inhibítory priniesli reaktiváciu farmakologického účinku alkylačných liečiv v rezistentných nádoroch, avšak, zároveň aj s nevýhodou ťažkej hematotoxicity, kvôli ktorej sa kombinácia týchto liečiv v praxi natrvalo neuchytila. Antineoplastický potenciál však stále zostáva, pretože existuje množstvo endogénnych látok ako N-adenosylmetionín, betaín, cholín, ktoré dokážu vytvárať cytotoxickú DNA aj bez exogénnej alkylácie, ak nie sú opravené prostredníctvom MGMT. Predmetom výskumu boli HepG2 a HeLa kancerózne bunkové línie, ktoré boli kultivované 3 dni s O6-BG v koncentráciách 25 až 150 μ M. Následne boli proteíny z buniek izolované a analyzované metodikou western blot. Naše výsledky preukazujú zvýšené hladiny proteínov v HepG2 línii ako pATR, pChk1, pWEE1, CDC25A a C či pCDC2 (T14) pri koncentrácii 50 μ M O6-BG. Hladiny pATM a pChk2 neboli zmenené. V HeLa bunkovej línii boli signifikantne zvýšené pATM, pATR, pChk1 aj pChk2. Inhibícia MGMT v nádorovej bunke tak predstavuje samostatný antiproliferatívny účinok.

Summary: Apart from surgery and radiotherapy, chemotherapy is also used in treatment of cancer. There are plenty of chemotherapeutics with different mechanisms of action. One of them is alkylation of DNA in order to create cytotoxic DNA causing apoptosis. Some tumors overexpress enzyme called methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) which is one of few physiological mechanisms for DNA repairment. High level of MGMT in tumor causes chemoresistance to alkylating agents and worsens prognosis. Therefore, inhibitors of MGMT were evolved. First discovered inhibitor was methylguanine, later more potent inhibitors like O6-benzylguanine and lomeguatrib were studied. These inhibitors reactivated pharmacological effect of alkylating agents in chemoresistant tumors, however, they came with disadvantage of the highest level of hematotoxicity. This was the main reason why the combination of MGMT inhibitors and alkylating drugs did not make it to the pharmaceutical practice. There is, however, still the potential of the antiproliferative effect of these inhibitors because of many endogenous alkylating metabolites of the cell like N-adenosylmethionine, betaine, choline which damage DNA without reparation by MGMT. In experiment HepG2 and HeLa cancerous cells were used. Cells were cultivated for 3 days with different concentrations of O6-BG range from 25 to 150 μ M following isolation of proteins from cells and their detection by western blot. Our results show that 50 μ M of O6-BG significantly increased levels of pATR, pChk1, pWEE1, CDC25A, C and pCDC2 (T14) in HepG2 cells. No differences in levels of pATM and

pChk2 were observed. There were significantly elevated levels of pATM, pATR, pChk1 and pChk2 in HeLa cells. Inhibition of MGMT in tumors represents new pharmacological intervention.

Kľúčové slová: HepG2, HeLa, O6-benzylguanín, rakovina, antineoplastiká

Keywords: HepG2, HeLa, O6-benzylguanine, cancer, antineoplastics

ÚVOD

Aj napriek pokročilému stavu medicíny sa onkologické ochorenia nedajú vždy so zárukou vyliečiť. Hoci máme v praxi značné množstvo antineoplastických liečiv s rôznym mechanizmom účinku, nie vždy sa ich účinky v nádore uplatnia. Deje sa tak z dôvodu, že na ich mechanizmus môže vzniknúť rezistencia. S takýmto problémom sa stretávame aj pri alkylačných liečivách, ktorých farmakologický efekt tvorby cytotoxickej DNA za účelom vyvolania apoptózy, môže byť ľahko zrušený enzýmom metylguanín-DNA-metyltransferáza (MGMT), ktorý sa označuje aj ako alkylguaníntransferáza (AGT). MGMT predstavuje jeden z opravných mechanizmov DNA, ktorý v pomere 1:1 na seba viaže a odstraňuje alkylové adukty z DNA.

Za fyziologických podmienok je tento mechanizmus nevyhnutný pre prevenciu malígnej transformácie bunky, avšak, jeho zvýšená expresia je v nádore pri liečbe alkylačnými látkami nežiaduca, zhoršuje prognózu a prežívanie pacienta (1,2). V snahe zabrániť vzniku rezistencie sa vyvinul inhibítor MGMT a to O6-metylguanín (O6-MG), ktorý vykazoval veľmi slabú inhibičnú aktivitu. Nahradili ho neskôr omnoho potentnejšie inhibítory ako O6-benzylguanín (O6-BG) a lomeguatrib (Pa Trin-2), ktoré fungujú ako suicidálne inhibítory MGMT v pomere 1:1 (3). Do praxe sa tak dostala nádejná kombinácia alkylačných antineoplastík a inhibítora MGMT, čím sa opäť obnovil farmakologický účinok alkylačných látok. Pri tejto kombinácii však bola pozorovaná aj ťažká hematotoxicita, kvôli ktorej sa kombinácia v praxi natrvalo neuchytila (4). Inhibítory MGMT ale stále majú sľubný potenciál v praxi. Okrem exogénnych alkylačných látok pôsobí na bunku množstvo endogénnych látok ako N-adenozylmetionín, cholín, betain, nitrózované žľčové soli a iné vedľajšie produkty metabolismu, ktoré môžu intracelulárne v jadre vytvárať cytotoxickú DNA (5). Inhibícia MGMT tak môže predstavovať nový spôsob intervencie v terapii onkologických ochorení. Hlavnou výhodou je použitie jedného liečiva s antineoplastickým účinkom namiesto dvoch, čo redukuje vznik ťažkej toxicity a zároveň ide o liečivo, ktoré bráni samo o sebe vzniku rezistencie.

MATERIÁL A METÓDY

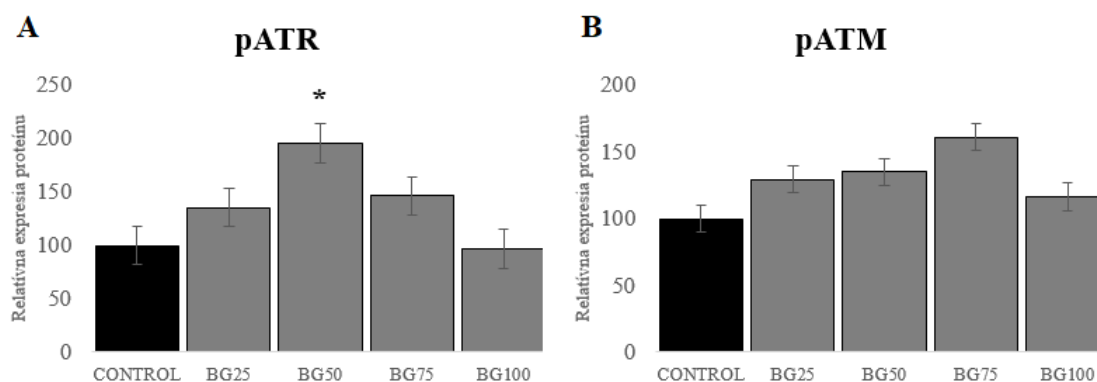
Na experiment sa použili komerčne dostupné HepG2 a HeLa bunkové línie (ATCC). Bunky boli kultivované za štandardných podmienok (humidifikovaný inkubátor, 5 % CO₂, 37 °C) v RPMI médiu (DMEM pre HeLa bunkové línie) s obsahom 4,5 g/L glukózy doplnenou 1000 µg/ml streptomycínom, 1000 U/mL penicilínom a 10 % FBS (fetálnym telacím sérom). Bunky kultivované v 6-jamkových platničkách s konfluenciou na 50 % boli použité na experiment. Bunky boli kultivované s O6-benzylguanínom v rôznych koncentráciách a to 25, 50, 75 a 100 µM. HeLa bunkové línie boli inkubované aj s vyššou koncentráciou O6-BG a to 150 µM. Jedna jamka v 6-jamkovej platničke slúžila ako kontrolná skupina, ktorej sa podávalo rozpúšťadlo (DMSO) bez liečiva. Experiment bol ukončený po 3 dňoch a proteíny boli izolované pomocou roztoku RIPA.

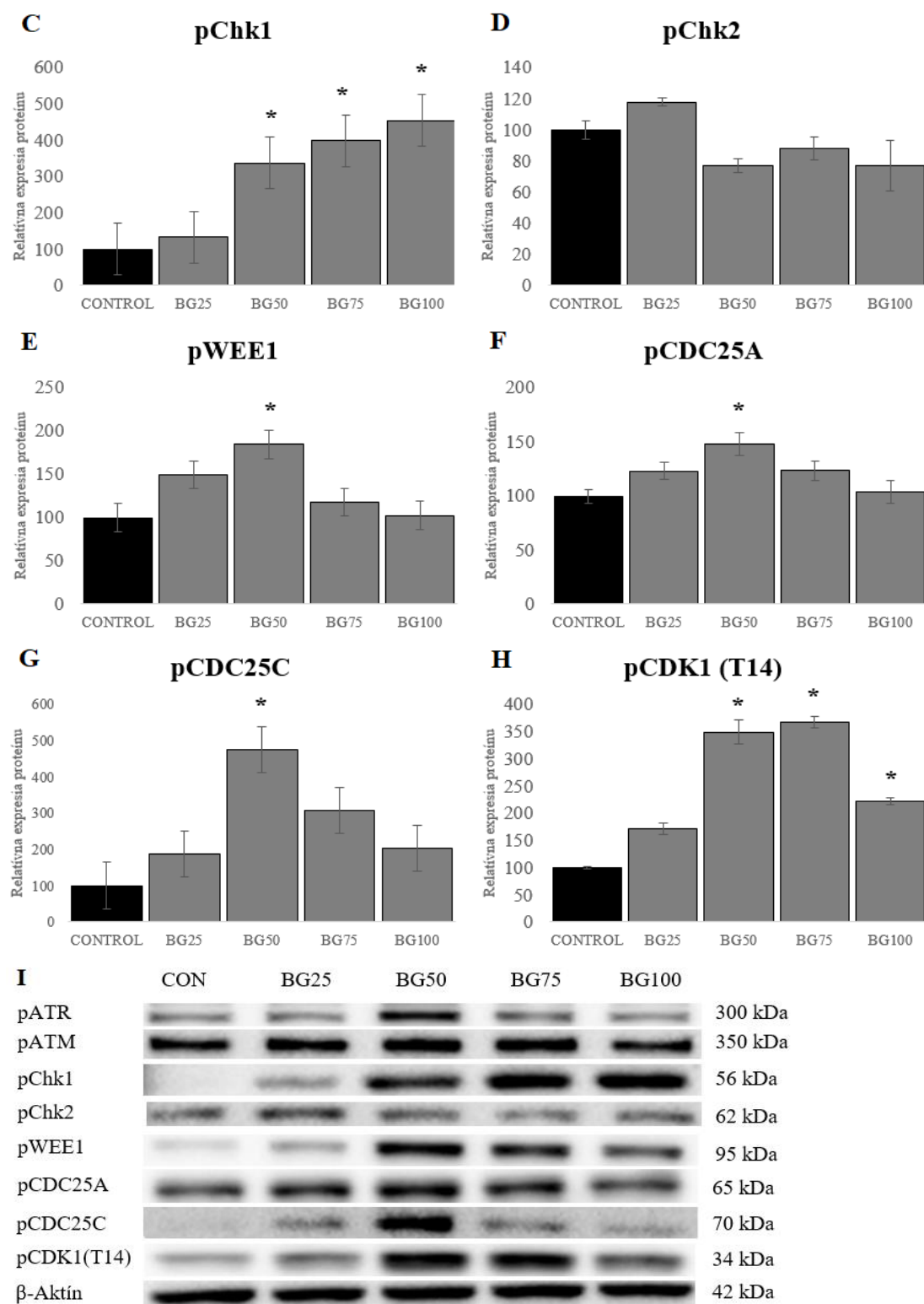
Proteíny boli následne odseparované elektroforézou na základe ich veľkosti a transferované na PVDF membránu. Potom sa tieto proteíny analyzovali metodikou western blot za použitia špecifických protilátok a imunodetekcie. Signály získané z imunodetekcie sa kvantifikovali a boli vyjadrené ako aritmetický priemer troch biologických replikátov. Za účelom určenia štatistickej signifikancie sa použil ANOVA test (Tukey's test). Výsledky boli považované za signifikantné, ak $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

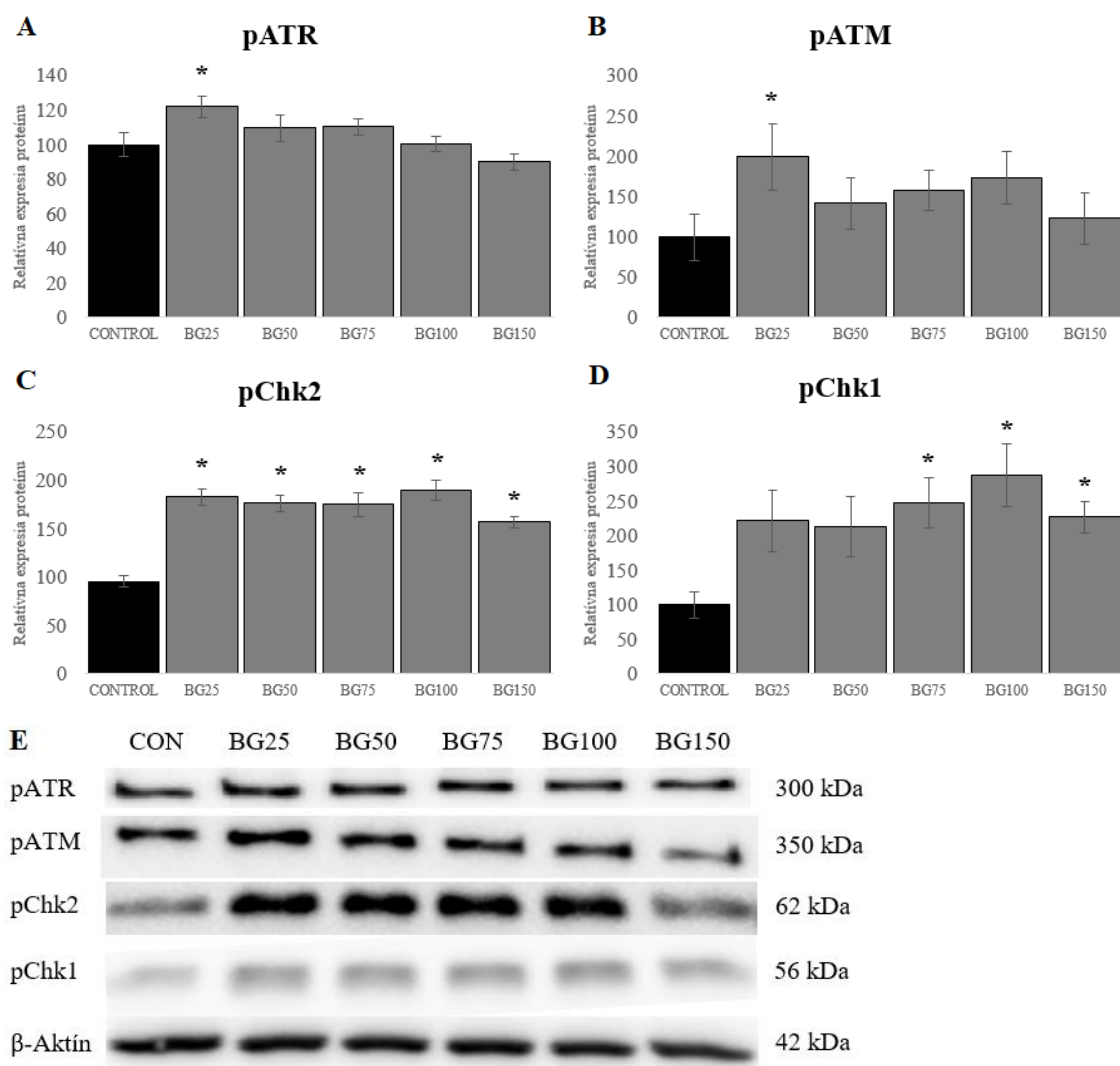
Výsledky z HepG2 bunkovej línie preukazujú signifikantné zvýšenie expresie transduktora jednobodových zlomov DNA označovaného pATR pri koncentrácii 50 μM O6-BG (obrázok 1A, $p < 0,05$). Hladiny iného transduktora reagujúceho na dvojbodové zlomy sa prakticky nemenili pri žiadnej koncentrácii O6-BG (obrázok 1B). Signifikantne zvýšená expresia bola pri efektorovom proteíne pChk1, pričom expresia mala stúpajúcu tendenciu od koncentrácie 50 μM O6-BG (obrázok 1C, $p < 0,05$). Hladiny pChk2 však zostali prakticky nemenné (obrázok 1D). Pozorovali sme taktiež signifikantné zvýšenie expresie proteínu pWEE1 od koncentrácie 50 μM (obrázok 1E, $p < 0,05$). Tento proteín inhibične pôsobí na fosfatázy CDC25 A a C, pričom aj tieto proteíny mali pri koncentrácii 50 μM signifikantne zvýšené hladiny (obrázok 1F a 1G, $p < 0,05$). Okrem toho sme pozorovali aj signifikantne zvýšené hladiny cyklín-dependentnej kinázy 1 od koncentrácie 50 μM O6-BG (obrázok 1H, $p < 0,05$).

V HeLa bunkovej línii sme zistili signifikantne zvýšené hladiny transduktorov pATR a pATM pri koncentrácii 25 μM (obrázok 2A a 2B, $p < 0,05$). Pozorovali sme aj signifikantne zvýšené hladiny efektora pChk2 pri každej koncentrácii O6-BG (obrázok 2C, $p < 0,05$) a taktiež signifikantne zvýšené hladiny pChk1 od koncentrácie 75 μM O6-BG (obrázok 2D, $p < 0,05$).





Obrázok 1: Relatívna expresia pATR (A); pATM (B); pChk1 (C); pChk2 (D); pWEE1 (E); pCDC25A (F); pCDC25C (G); pCDK1(T14) (H); reprezentatívne snímky imunodetekcie proteínov na membráne (I). * $p < 0,05$ vs CONTROL



Obrázok 2: Relatívna expresia pATR (A); pATM (B); pChk2 (C); pChk1 (D); reprezentatívne snímky imunodetekcie proteínov na membráne (E). * $p < 0,05$ vs CONTROL

DISKUSIA A ZÁVER

Hoci sa všade v literatúre označuje O6-BG ako antineoplastické liečivo, doteraz bolo používané len na potlačenie rezistencie liečby v onkologických ochoreniach (6), ale antiproliferatívny účinok samotného O6-BG ešte nebol skúmaný. Z hľadiska jeho mechanizmu účinku má však na to veľmi dobrý potenciál, pretože blokáda či strata funkcie MGMT predstavuje určitú spontánnu formu poškodenia DNA (7), pričom tento mechanizmus funguje aj bez exogénnych škodlivých alkylácií DNA (5). Poškodená DNA môže následne aktivovať odpoveď na poškodenie DNA (DDR – DNA damage response) v rámci ktorej môžu byť spustené apoptotické stimuly a nastáva smrť buniek tumoru (5). Takýmto mechanizmom v podstate fungujú mnohé genotoxické liečivá a O6-BG by mohol byť jedným z nich (7,8).

Predmetom experimentu boli bunky karcinómu pečene označované ako HepG2 a bunky karcinómu krčka maternice označované ako HeLa. Tieto bunkové línie boli kultivované s rôznymi koncentraciami O6-BG a to 25,50,75,100 a 150 μM po dobu 3 dní, kedy bol experiment terminovaný a z buniek boli izolované proteíny na analýzu metodikou western blot.

Odpoveď na poškodenie DNA zahŕňa senzory poškodenia DNA, kde patrí niekoľko desiatok proteínov, ktoré okolo poškodenej DNA tvoria aktivačný komplex pre transduktory

DNA, ktoré následne posúvajú informáciu o poškodení na efekторы. Hlavnou úlohou efektorov je zastaviť bunkový cyklus, aby sa poškodená DNA nemnožila a nedostala do dcérskych buniek a zároveň počas zastaveného cyklu bunka vynakladá snahu opraviť túto poškodenú DNA rôznymi opravnými mechanizmami. V prípade neopraviteľnej škody prechádza bunka do senescencie alebo apoptózy v závislosti od intenzity poškodenia DNA (5).

V našich výsledkoch bol v HepG2 bunkovej línii signifikantne zvýšený transduktor pATR a to v koncentrácii 50 μ M O6-BG. Tento transduktor je fosforylovaný a aktivovaný pri širokom spektre poškodenia DNA ale najmä pri jednobodových zlomoch na DNA. Druhý transduktor, ktorý poukazuje na vznik dvojbodových zlomov v DNA označovaný ako pATM sa vplyvom O6-BG nijako nemenil. V HeLa bunkovej línii však oba tieto transduktory boli signifikantne zvýšené pri koncentrácii 25 μ M. Dôvod, prečo tieto transduktory neboli zvýšené pri vyšších koncentráciách O6-BG je jednoduchý. Hladiny týchto transduktorov sa zvyšujú len približne na hodinu od ich aktivácie a následne veľmi rýchlo klesajú, keďže ich úloha je len posunúť signál na efekторы (9). Pri vyšších dávkach O6-BG sa tak tento proces mohol udiť skôr ako pri nižších, a preto sa signifikantné hladiny vo vyšších koncentráciách nezaznamenali.

Ďalej sme analyzovali aj hladiny efektorov pre vyššie spomínané transduktory. Medzi hlavné efekторы patrí check-point kináza 1 (pChk1), ktorá je aktivovaná prostredníctvom ATR (10) a taktiež check-point kináza 2 (pChk2), ktorá je aktivovaná cez ATM (11). V HepG2 bunkovej línii boli hladiny pChk1 signifikantne zvýšené od koncentrácie 50 μ M, zatiaľ čo relatívna expresia pChk2 sa nemenila a to poukazuje na fakt, že transduktor ATM nebol aktivovaný. Z tohto dôvodu môžeme povedať, že O6-BG poškodzuje DNA, pričom vytvára nešpecifické a jednobodové zlomy v DNA. Hladiny pChk1 sú zvýšené aj pri vyšších dávkach O6-BG, čo je jasný dôkaz toho, že ATR kináza musela byť aktivovaná aj pri vyššej dávke. Efekторы ako pChk1 a pChk2 postupne časom od ich aktivácie zvyšujú svoje hladiny a to z toho dôvodu, že ich sú schopné autofosforylácie a dokážu tak udržiavať svoju činnosť. Fakt, že v HepG2 bunkovej línii boli najvyššie hladiny pChk1 pri koncentrácii 100 μ M O6-BG potvrdzuje to, že poškodenie DNA sa časovo udialo skôr ako pri nižších dávkach. V HeLa bunkovej línii bola pChk2 signifikantne zvýšená pri všetkých koncentráciách O6-BG a pChk1 bola signifikantne zvýšená od koncentrácie 75 μ M. Opäť zvýšené hladiny týchto efektorov poukazujú na predošlú aktiváciu oboch ATM a ATR transduktorov a vyplýva z toho, že O6-BG poškodzuje DNA aj v HeLa bunkovej línii, pričom vytvára aj jednobodové aj dvojbodové zlomy.

Medzi efektor, ktorý prepája odpoveď na poškodenie DNA a reguláciu bunkového cyklu patrí proteín označovaný ako WEE1. Ten môže byť fosforylovaný a aktivovaný prostredníctvom check-point kináz. Hlavnou funkciou pWEE1 je inhibičná fosforylácia CDC25 fosfatázy a taktiež cyklín-dependentnej kinázy 1 (CDK1). CDC25 fosfatázy majú 3 izoformy a to A, B a C. Izoforma CDC25A aktivuje všetky cyklín-dependentné kinázy a tak podporuje progresiu každej fázy bunkového cyklu. Izoformy CDC25B a C aktivujú CDK1 fosforyláciou na T161 a podporujú tak progres bunkového cyklu z G2 do M fázy. Proteín WEE1 inhibične fosforyluje CDK1 na T14, čím blokuje prechod do M mitotickej fázy. V našich výsledkoch bol proteín pWEE1 signifikantne zvýšený od koncentrácie 50 μ M a zároveň aj CDC25A a C fosfatázy boli pri tejto koncentrácii významne zvýšené. Výsledky ukazujú aj signifikantne zvýšené hladiny inhibične fosforylovanej CDK1 od koncentrácie 50 μ M. Na základe CDC25A fosfatázy nemôžeme určiť, kde nastalo zastavenie bunkového cyklu, keďže pôsobí vo všetkých fázach. Avšak, na základe relatívnej expresie fosfatázy CDC25C a CDK1, ktoré figurujú na prechode G2/M mitotickej fázy, môžeme tvrdiť, že zastavenie bunkového cyklu prebehlo v HepG2 bunkovej línii pôsobením O6-BG práve na tomto rozhraní. Svedčia o tom aj mnohé štúdie, ktoré tvrdia, že aktivácia pChk1 je často spájaná s G2 fázou, kde sa kontroluje integrita DNA, aby sa materská poškodená DNA nedostala do nových dcérskych

buniek. Naopak, pChk2 je asociovaná s G1 fázou, čo predstavuje druhý kontrolný bod pred možnou replikáciou poškodenej DNA v S fáze (12).

Na základe výsledkov môžeme tvrdiť, že O6-BG má sám o sebe antiproliferatívny účinok na kancerózne bunky HepG2 a HeLa. Blokáda MGMT vedie k endogénnej alkylácii DNA, čím sa spúšťa odpoveď na poškodenie DNA so zastavením bunkového cyklu. Na antiproliferatívny účinok je potrebná dávka 50 μ M O6-BG, zatiaľ čo pri HeLa bunkovej línii na to postačuje polovičná dávka a to 25 μ M. Mnohé štúdie dokazujú spustenie odpovede na poškodenie DNA pri užití antineoplastických liečiv, kedy sa zvyšujú hladiny pChk1 a pChk2 a O6-BG tak podľa našich výsledkov zdieľa túto podobnosť s antineoplastikami užívanými v praxi (13). O6-BG má tak sľubný potenciál predstavovať novú intervenciu v terapii onkologických ochorení. Hlavnou výhodou je jeho používanie aj bez exogénnych alkylačných látok, čím sa redukuje toxicita a zároveň sa obchádza jeden z mechanizmov chemorezistencie na liečbu.

Hoci je metodika western blotu všeobecne považovaná za veľmi spoľahlivú metódu, naša práca má jednu hlavnú limitáciu a to takú, že ide o *in vitro* bunkový experiment. Potrebné je overiť tento účinok na dôveryhodnejšom *in vivo* animálnom experimente s použitím viacerých metodík molekulárnej biológie vrátane sledovania veľkosti nádoru počas liečby O6-BG. Ďalšia limitácia práce je to, že hoci O6-BG sám o sebe potláča vznik rezistencie na liečbu, ide len o jeden z niekoľkých mechanizmov. Aktivácia na poškodenie DNA nemusí spustiť len apoptózu, ale môže v konečnom dôsledku aj opraviť poškodenú DNA, čo sa často deje pri jednobodových zlomoch na DNA (14).

PodĎakovanie: Táto práca bola podporená grantmi UK/3163/2024, APVV 23-0399 a VEGA 1/0513/24.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Gerstner ER, Yip S, Wang DL, Louis DN, Iafrate AJ, Batchelor TT. MGMT METHYLATION IS A PROGNOSTIC BIOMARKER IN ELDERLY PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA. *Neurology*. 2009;73(18):1509-1510.
2. Oldrini B, Vaquero-Siguero N, Mu Q, et al. MGMT genomic rearrangements contribute to chemotherapy resistance in gliomas. *Nat Commun*. 2020;11:3883.
3. Yu W, Zhang L, Wei Q, Shao A. O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT): Challenges and New Opportunities in Glioma Chemotherapy. *Front Oncol*. 2020;9:1547.
4. Chinnasamy N, Rafferty JA, Hickson I, et al. O6-Benzylguanine Potentiates the In Vivo Toxicity and Clastogenicity of Temozolomide and BCNU in Mouse Bone Marrow. *Blood*. 1997;89(5):1566-1573.
5. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235-263.
6. Cai Y, Wu MH, Xu-Welliver M, Pegg AE, Ludeman SM, Dolan ME. Effect of O6-Benzylguanine on Alkylating Agent-induced Toxicity and Mutagenicity in Chinese Hamster Ovary Cells Expressing Wild-Type and Mutant O6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferases1. *Cancer Res*. 2000;60(19):5464-5469.
7. Haque MF, Benjaskulluecha S, Boonmee A, et al. Loss of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) in macrophages alters responses to TLR3 stimulation and enhances DNA double-strand breaks and mitophagy. *Sci Rep*. 2024;14:27492.
8. Schjesvold F, Oriol A. Current and Novel Alkylators in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2021;13(10):2465.

9. García-Santisteban I, Llopis A, Krenning L, et al. Sustained CHK2 activity, but not ATM activity, is critical to maintain a G1 arrest after DNA damage in untransformed cells. *BMC Biol.* 2021;19(1):35.
10. Choi JH, Lindsey-Boltz LA, Kemp M, Mason AC, Wold MS, Sancar A. Reconstitution of RPA-covered single-stranded DNA-activated ATR-Chk1 signaling. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(31):13660-13665.
11. Lee NS, Kim S, Jung YW, Kim H. Eukaryotic DNA damage responses: Homologous recombination factors and ubiquitin modification. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2018;809:88-98.
12. Patil M, Pabla N, Dong Z. Checkpoint kinase 1 in DNA damage response and cell cycle regulation. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2013;70(21):4009-4021.
13. Swift LH, Golsteyn RM. Genotoxic Anti-Cancer Agents and Their Relationship to DNA Damage, Mitosis, and Checkpoint Adaptation in Proliferating Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2014;15(3):3403-3431.
14. Hakem R. DNA-damage repair; the good, the bad, and the ugly. *EMBO J.* 2008;27(4):589-605.

ROLE OF BUTYRYLCHOLINESTERASE IN MOUSE MODEL OF HEART FAILURE

ÚLOHA BUTYRYLCHOLINESTERÁZY V MYŠOM MODELI SRDCOVÉHO ZLYHANIA

Parsa Shafieikazerooni, Anna Paul Hrabovska

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Comenius University in Bratislava, Bratislava, Slovakia

Abstract: Heart failure is defined by impaired balance between ventricular filling and contractility, with high prevalence and mortality underscoring the need for new therapeutic approaches. The cardiac cholinergic system has emerged as an important modulator of heart failure pathogenesis, and cholinesterase inhibition represents a potential treatment strategy. We evaluated the effects of cholinesterase inhibition in a C57BL/6N mouse model of heart failure induced by transverse aortic constriction. Cardiac remodeling was monitored by Doppler echocardiography, and pyridostigmine (5 mg/kg/day) was administered in drinking water starting one week post-surgery. After eight weeks, heart, liver, kidney, and serum samples were collected for RT-qPCR analysis of mRNA expression and Ellman's assay of enzyme activity. Heart failure was associated with altered acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase expression in cardiac and hepatic tissue. In the kidney, butyrylcholinesterase levels decreased in heart failure but were increased with pyridostigmine. Serum butyrylcholinesterase activity was also reduced in heart failure. These findings suggest that butyrylcholinesterase dysregulation contributes to heart failure pathology and that cholinesterase inhibition may help normalize enzyme expression, supporting its potential as a therapeutic intervention.

Abstrakt: Srdcové zlyhanie je definované narušenou rovnováhou medzi komorovou výplňou a kontraktilitou, pričom vysoká prevalencia a mortalita podčiarkuje potrebu nových terapeutických prístupov. Srdcový cholinergný systém sa ukázal ako dôležitý modulátor patogenézy srdcového zlyhania a inhibícia cholinesterázy predstavuje potenciálnu liečebnú stratégiu.

Hodnotili sme účinky inhibície cholinesterázy na myšom modeli C57BL/6N srdcového zlyhania vyvolaného pričnou konstrikciou aorty. Remodelácia srdca bola monitorovaná dopplerovskou echokardiografiou a pyridostigmín (5 mg/kg/deň) sa podával v pitnej vode od jedného týždňa po operácii. Po ôsmich týždňoch boli odobraté vzorky srdca, pečene, obličiek a séra na RT-qPCR analýzu exprese mRNA a Ellmanov test enzýmovej aktivity. Srdcové zlyhanie bolo spojené so zmenenou expresiou acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy v srdcovom a pečenevom tkanive. V obličkách sa hladiny butyrylcholinesterázy znížili pri srdcovom zlyhaní, ale boli zvýšené pyridostigmínom. Aktivita butyrylcholinesterázy v sére bola tiež znížená pri srdcovom zlyhaní. Tieto zistenia naznačujú, že dysregulácia butyrylcholinesterázy prispieva k patológii srdcového zlyhania a že inhibícia cholinesterázy môže pomôcť normalizovať expresiu enzýmov, čo podporuje jej potenciál ako terapeutickej intervencie.

Keywords: Heart Failure, Cholinesterase, Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase, Pyridostigmine

Kľúčové slová: srdcové zlyhanie, cholinesteráza, acetylcholinesteráza, butyrylcholinesteráza, pyridostigmín

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a progressive syndrome affecting more than 64 million people worldwide and is characterized by impaired myocardial function, abnormal ventricular remodeling, and an imbalance between cardiac contractility and blood volume regulation (1). Despite advances in therapy, HF remains associated with high morbidity and mortality, emphasizing the need for new diagnostic markers and therapeutic approaches (1).

Recent years uncovered that the parasympathetic nervous system (PNS), through its primary neurotransmitter acetylcholine (ACh), plays a crucial role in cardiac regulation (2). ACh is produced both neuronally, by vagal nerve, and non-neuronally, by cardiomyocytes. It modulates heart rate and myocardial contractility (3). Cholinesterases (ChEs), specifically acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE), control ACh hydrolysis and thereby maintain the balance of cholinergic signaling (4). AChE functions primarily in the atria to control heart rate, whereas BChE plays a role in modulating left ventricular developed pressure (5).

Alterations in serum BChE activity have been associated with poor outcomes in cardiovascular and metabolic diseases, raising interest in its potential role as both a biomarker and therapeutic target in HF (6). Previous studies have shown that cholinesterase inhibitors (ChEIs), widely used in the treatment of Alzheimer's disease, can exert cardioprotective effects by enhancing parasympathetic activity and reducing maladaptive remodeling (7).

However, the specific contribution of BChE to HF pathophysiology remains unclear. The present study investigates the role of BChE in a mouse model of HF induced by transverse aortic constriction (TAC) (8), with a focus on systemic activity and tissue-specific expression. By clarifying the function of BChE in HF progression, this work aims to evaluate its potential as a diagnostic marker and therapeutic target.

MATERIAL AND METHODS

Male C57BL/6N mice (6 weeks old) were obtained and housed under standardized conditions following Slovak animal welfare guidelines. After a 7-day quarantine, HF was induced by transverse aortic constriction (TAC) (8). Animals were divided into the sham (CON) or TAC-induced HF (HF) groups. Half of the surviving mice in HF group were treated one week after surgery with pyridostigmine (5 mg/kg/day) in drinking water (HF + PYR). TAC-induced HF is linked to high mortality (9). In the results section, only the numbers of animals that survived until the end of the experiment are reported. Dosage was adjusted individually based on body weight and water intake, with actual consumption retrospectively calculated. Body weight and health status were monitored and recorded weekly for 6 weeks. Electrocardiography assessed heart rate, rhythm, and conduction intervals. AChE and BChE enzymatic activities were measured using Ellman's assay (10), and relative mRNA expression was quantified by RT-qPCR. Data were tested for outliers using Grubbs' test and statistical analysis was performed using one-way ANOVA.

RESULTS

Body weight assessed as percentage change over 6 weeks period after the surgery revealed no significant variation among the groups (Figure 1). Electrocardiographic analysis (Figure 2) revealed no significant differences in P, PQ, QRS, QT, or QTc intervals; however, the RR interval was significantly prolonged in the HF+PYR group ($p = 0.0472$).

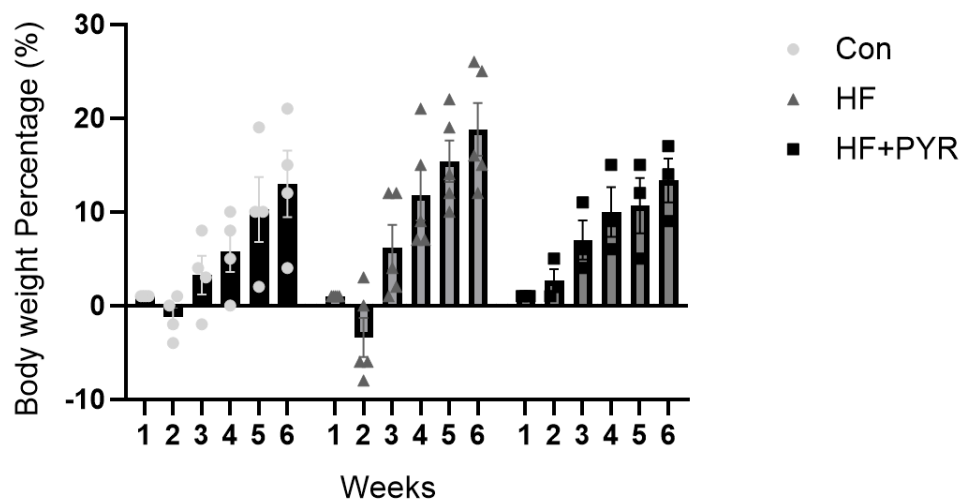


Figure 1: Change in body weight during 6 weeks post transverse aortic constriction (TAC) surgery. The body weight is expressed as the percentage change. Con – sham control (n = 6), HF – TAC induced heart failure (n = 5), HF+PYR – pyridostigmine treated HF – TAC mice (n = 3).

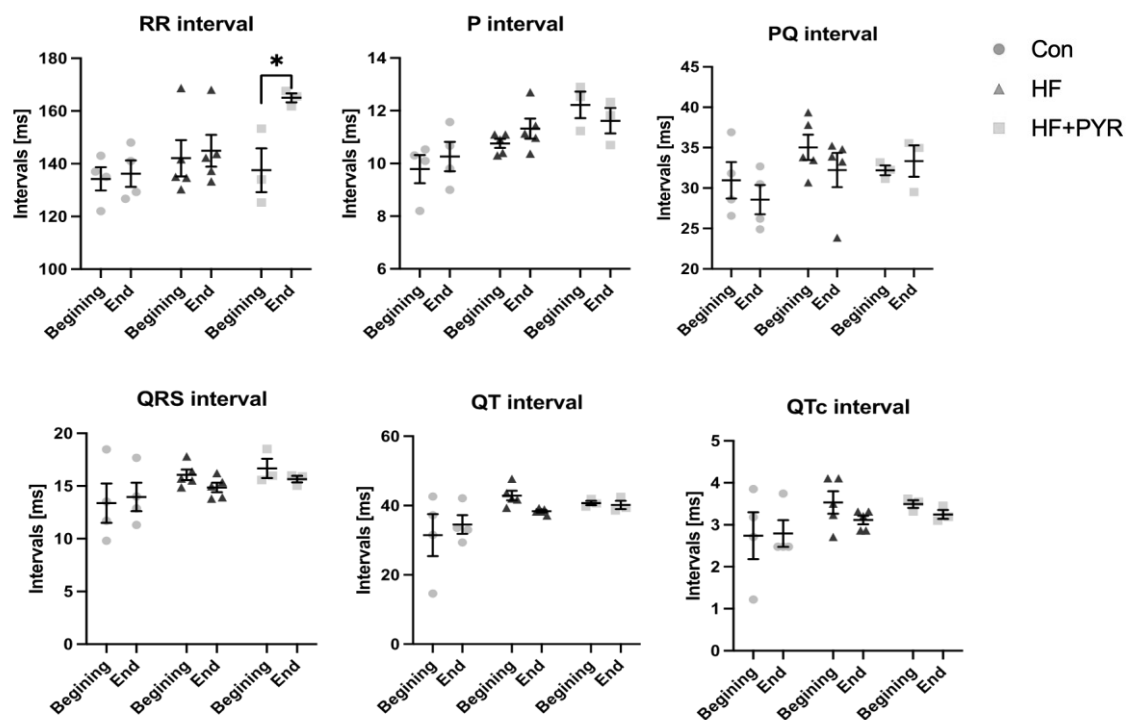


Figure 2: Electrocardiography parameters, RR, P, PQ, QRS, QT, and QTc intervals, were measured at the beginning of experiments (before TAC) and at the end of the experiment (week 6); Con – sham control (n = 6), HF – TAC induced heart failure (n = 5), HF+PYR – pyridostigmine treated HF – TAC mice (n = 3); * $p < 0.05$.

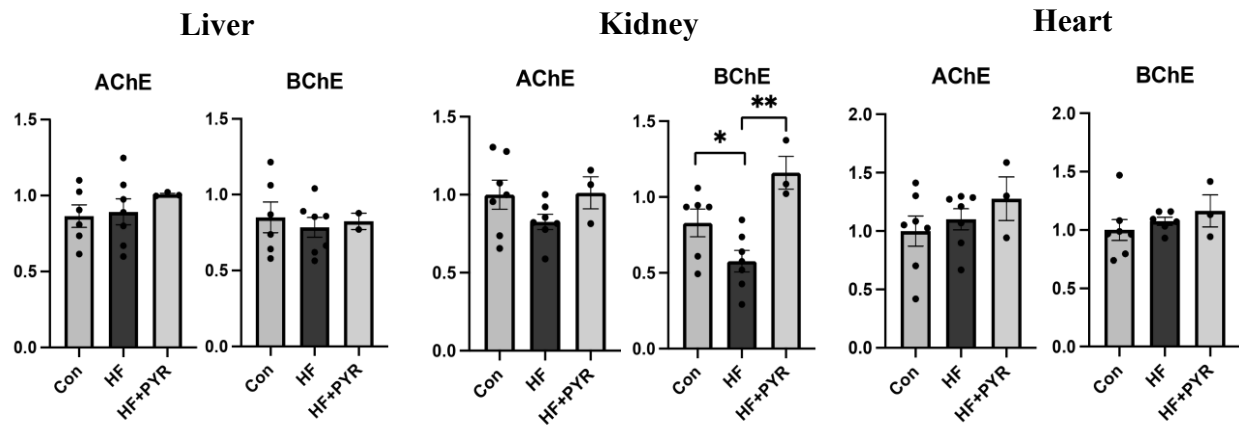


Figure 3: AChE and BChE mRNA relative expression in liver, kidney, and heart of sham controls (Con, n = 6), mice with induced heart failure (HF – TAC, n = 5), and pyridostigmine treated HF – TAC mice (HF+PYR, n = 3), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

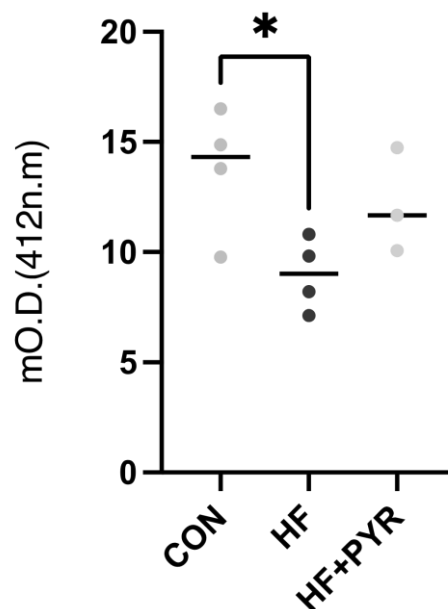


Figure 4. Blood serum BChE activity in sham controls (Con, n=4), mice with induced heart failure (HF – TAC, n=4), and pyridostigmine treated HF – TAC mice (HF+PYR, n=3), * $p < 0.05$

Relative mRNA expression (Figure 3) showed tissue-specific trends in AChE and BChE expression within the liver and heart. In the kidney, AChE expression showed only minor variation, whereas BChE expression was significantly reduced in the HF group compared to controls ($p = 0.0118$). Pyridostigmine treatment markedly increased BChE expression, with levels significantly higher than in the untreated HF group ($p = 0.0035$). Finally, serum BChE activity (Figure 4) was significantly reduced in the HF group compared with controls ($p = 0.0365$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This study demonstrates that BChE is significantly dysregulated in TAC- induced HF, with reduced serum activity, altered expression in cardiac and hepatic tissue, and decreased renal expression. Such changes suggest that BChE plays an important role in HF pathophysiology, beyond its classical role in ACh hydrolysis. Low serum BChE activity in HF aligns with clinical reports linking reduced BChE to worse outcomes in cardiovascular disease, highlighting its potential as a biomarker of disease severity and prognosis (6). Hepatic downregulation likely contributes to this reduction, reflecting the inflammatory and metabolic stress of HF (11). Cardiac BChE alterations may disturb local cholinergic balance, impairing vagal control of ventricular function, while renal BChE downregulation—reversed by pyridostigmine—suggests peripheral organ involvement in cholinergic dysregulation. Importantly, pyridostigmine treatment restored BChE expression in the kidney and enhanced vagal tone, supporting the therapeutic relevance of cholinesterase inhibition. By preventing ACh degradation, such agents may counter sympathetic overactivation, reduce inflammation, and potentially improve systemic outcomes.

In summary, BChE dysregulation contributes to HF progression and reflects systemic cholinergic imbalance. Monitoring serum BChE may aid in risk stratification, while cholinesterase inhibitors represent a promising adjunct therapy to restore autonomic balance and protect organ function. Further translational studies are warranted to define BChE's role as both a biomarker and therapeutic target in heart failure.

Acknowledgments: This project was supported by APVV-22-0541, VEGA 1/0283/22 and UK/3238/2024 grants.

REFERENCES

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.
2. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol*. 2015;7(4):204-214.
3. Rocha-Resende C, Da Silva AM, Prado MAM, Guatimosim S. Protective and anti-inflammatory effects of acetylcholine in the heart. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 2021;320(2):C155-C161.
4. Nicolet Y, Lockridge O, Masson P, Fontecilla-Camps JC, Nachon F. Crystal Structure of Human Butyrylcholinesterase and of Its Complexes with Substrate and Products. *J Biol Chem*. 2003;278(42):41141-41147.
5. Dingová D, Kučera M, Hodbod T, Fischmeister R, Krejci E, Hrabovská A. Cardiac acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase have distinct localization and function. Preprint posted online June 2, 2024.
6. Sun L, Qi X, Tan Q, Yang H, Qi X. Low Serum Butyrylcholinesterase Activity as a Prognostic Marker of Mortality Associates with Poor Cardiac Function in Acute Myocardial Infarction. *Clin Lab*. 2016;62(06/2016).
7. Arikawa M, Kakinuma Y, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, Anti-Alzheimer's Disease Drug, Prevents Cardiac Rupture during Acute Phase of Myocardial Infarction in Mice. Heimesaat MM, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e20629.
8. deAlmeida AC, van Oort RJ, Wehrens XHT. Transverse aortic constriction in mice. *J Vis Exp JoVE*. 2010;(38):1729.
9. Hampton C, Rosa R, Campbell B, et al. Early echocardiographic predictors of outcomes in the mouse transverse aortic constriction heart failure model. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2017;84:93-101.

10. Dingova D, Leroy J, Check A, Garaj V, Krejci E, Hrabovska A. Optimal detection of cholinesterase activity in biological samples: Modifications to the standard Ellman's assay. *Anal Biochem.* 2014;462:67-75.
11. Capone F, Vacca A, Bidault G, et al. Decoding the Liver-Heart Axis in Cardiometabolic Diseases. *Circ Res.* 2025;136(11):1335-1362.

TERAPEUTICKÉ MONITOROVANIE VANKOMYCÍNU U ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV: POROVNANIE METÓDY REZIDUÁLNEJ KONCENTRÁCIE VERSUS METÓDY ZALOŽENEJ NA AUC/MIC – RETROSPEKTÍVNA ŠTÚDIA

VANCOMYCIN THERAPEUTIC DRUG MONITORING IN ONCOLOGIC PATIENTS: TROUGH CONCENTRATION VERSUS AUC/MIC APPROACH – A RETROSPECTIVE STUDY

Búciová N¹, Vojtech I¹, Kiliánová Z²

¹*Onkologický Ústav svätej Alžbety, Bratislava, Slovenská republika*

²*Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

Abstrakt: Vankomycín je glykopeptidové antibiotikum používané na liečbu závažných grampozitívnych infekcií vrátane kmeňov MRSA. Plazmatické koncentrácie vankomycínu však vykazujú interindividuálnu variabilitu v dôsledku rozdielov vo farmakokinetike pacientov. Dosiahnutie farmakoterapeutického cieľa v podobe adekvátnej plazmatickej koncentrácie vankomycínu je možné pomocou terapeutického monitorovania koncentrácií (TDM). Cieľom práce bolo zrealizovať retrospektívnu štúdiu dávkovania vankomycínu u onkologických pacientov hospitalizovaných v Onkologickom ústave sv. Alžbety. Porovnávali sme dva protokoly TDM, a to metódu reziduálnej koncentrácie oproti metóde založenej na AUC/MIC. Súbor tvorilo 42 onkologických pacientov rozdelených do dvoch skupín podľa počtu nameraných koncentrácií vankomycínu a tiež na základe klírensu kreatinínu (ClCr). Z celkového počtu 76 meraní bolo 39 koncentrácií vankomycínu (51,3 %) vyhodnotených podľa metódy reziduálnej koncentrácie v terapeutickom rozmedzí. Pri analýze rovnakých hodnôt pomocou metódy AUC/MIC TDM to však zodpovedalo iba 25 koncentráciám (32,8 %). Pozorovali sme silnú koreláciu medzi reziduálnymi koncentraciami vankomycínu a hodnotami AUC/MIC ($|r| = 0,559$, $p < 0,05$), ale reziduálne koncentrácie vankomycínu nekorelovali s glomerulárnou filtráciou vyjadrenou ako ClCr ($|r| = 0,224$, $p > 0,05$). Všetkých päť pacientov so zvýšeným ClCr malo subterapeutické koncentrácie vankomycínu aj po opakovanom TDM. Na záver konštatujeme, že úprava dávkovania vankomycínu na základe reziduálnych koncentrácií je nepostačujúca. Optimálnou a v súčasnosti odporúčanou metódou je metóda úpravy dávkovania podľa AUC/MIC. TDM vankomycínu je obzvlášť dôležité u pacientov so zmenenou funkciou obličiek vzhľadom na vysokú variabilitu plazmatických koncentrácií.

Summary: Vancomycin is a glycopeptide antibiotic used to treat gram-positive infections, including MRSA strains. Vancomycin plasma concentrations display important interindividual variability due to differences in patients' pharmacokinetics. Achieving the pharmacotherapeutic target in terms of an appropriate vancomycin concentration is possible using therapeutic drug monitoring (TDM). The aim of the work was to carry out a retrospective study of vancomycin dosing in oncology patients hospitalized at the St. Elizabeth Oncology Institute. We compared two TDM protocols, namely the residual concentration method versus the AUC/MIC method. The patients sample consisted of 42 oncology patients divided into two groups according to the number of measured vancomycin concentrations and based on creatinine clearance (ClCr). Of the total 76 measurements, 39 vancomycin concentrations (51.3%) were in the therapeutic range, when evaluated according to the residual concentration method. However, when the same values were analysed using the AUC/MIC method, only 25 concentrations (32.8%) were considered optimal. We observed a strong correlation between vancomycin residual concentrations and AUC/MIC values ($|r| = 0.559$, $p < 0.05$), but vancomycin residual concentrations did not correlate with glomerular filtration expressed as ClCr

($|r| = 0.224$, $p > 0.05$). All five patients with increased ClCr had subtherapeutic vancomycin concentrations even after repeated TDM. We conclude that vancomycin dosage adjustment based on residual levels is insufficient. The optimal and currently recommended method is the AUC/MIC dosage adjustment method. TDM of vancomycin is particularly important in patients with altered renal function due to the high variability of plasma concentrations.

Kľúčové slová: vankomycín, TDM, reziduálna hladina, parameter AUC/MIC, klírens kreatinínu

Keywords: vancomycin, TDM, residual concentration, parameter AUC/MIC, creatinine clearance

ÚVOD

Vankomycín je glykopeptidové antibiotikum účinné proti grampozitívnym aeróbnym kokom (*Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*) vrátane meticilín-rezistentného *Staphylococcus aureus* (MRSA) a tyčinkám (*Corynebacteria*, *Clostridia*) (1). Naopak, nie je účinný proti gramnegatívnym baktériám. Využíva sa v nemocničnom prostredí na liečbu závažných infekcií vrátane kriticky chorých pacientov. Mechanizmus účinku vankomycínu spočíva v zasahovaní do syntézy bunkovej steny grampozitívnych baktérii inhibíciou transpeptidačných reakcií (2). Vankomycín sa vyznačuje špecifickou farmakokinetikou vykazujúcou významnú mieru interindividuálnej variability. Kvôli nízkej absorpcii z GIT sa podáva sa takmer výhradne v intravenóznejs infúzii, v klinickej praxi by sa mal podávať v pomalejš infúzii z dôvodu rizika výskytu nežiaducich účinkov, a to najmä tzv. „red man syndrómu“ a nefrotoxicity.

Dávkovanie vankomycínu má svoje špecifiká. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) vankomycínu udáva počiatočnú dávku stanovenú na základe telesnej hmotnosti pacienta, pričom ďalšie úpravy dávkovania je potrebné realizovať na základe vyhodnotenia jeho sérových koncentrácií s cieľom dosiahnuť terapeutické koncentrácie (3). Tento proces sa nazýva terapeutické monitorovanie koncentrácií liečiv (TDM) a jeho cieľom je dosiahnutie účinných sérových koncentrácií so zachovaním bezpečnosti pre individuálneho pacienta. V prípade vankomycínu znamenajú subterapeutické koncentrácie a poddávkovanie riziko zlyhania liečby, čo pre kriticky chorých pacientov môže spôsobiť fatálne následky. Naopak, predávkovanie vankomycínom často zapríčiňuje zlyhanie obličiek (4).

TDM vankomycínu je komplexné a riadi sa odbornými usmerneniami, ktoré sú pravidelne aktualizované na základe klinických štúdií. Staršie odborné odporúčania z roku 2009 (1) odporúčali nastavovať dávkovanie vankomycínu podľa nameraných tzv. reziduálnych koncentrácií ($C_{\min}$), t.j. minimálnych sérových koncentrácií tesne pred podaním ďalšej dávky. Za optimálne sa považovali také sérové koncentrácie vankomycínu, ktoré sa pohybovali od 10 – 20 mg/l, pri závažných infekciách sa odporúča reziduálna koncentrácia v intervale 15 - 20 mg/l. V súčasnosti odborný konsenzus ukazuje, že účinok vankomycínu je závislý od expozície danej sérovou koncentráciou, dĺžkou času expozície, a tiež minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) vyvolávajúceho patogénu (5). Za optimálny parameter na úpravu dávkovania sa preto považuje AUC/ MIC, pričom táto hodnota by sa mala pohybovať v rozmedzí 400 - 600 mg. h/l pri hodnotách MIC okolo 1 mg/l (6).

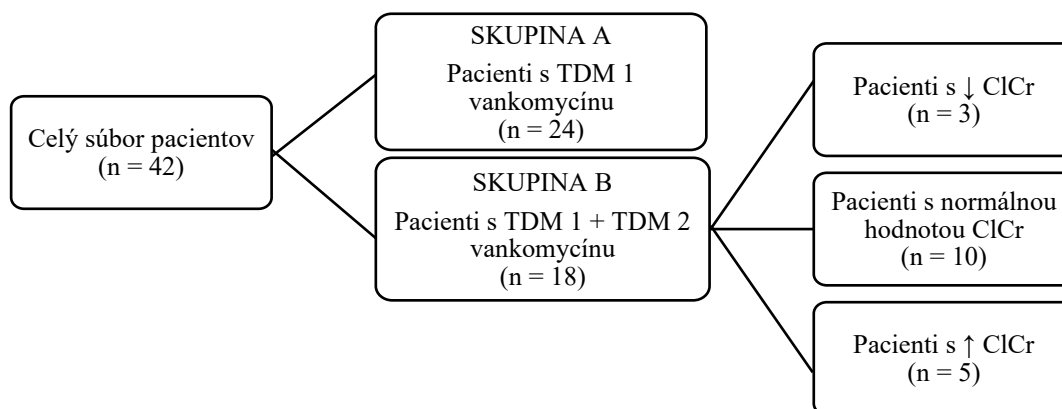
Cieľom práce bolo porovnať dávkovanie podľa dvoch odborných usmernení, a to podľa metodiky na základe reziduálnej koncentrácie vankomycínu (usmernenie Rybak 2009) *versus* podľa metodiky na základe vypočítanej hodnoty AUC/MIC (usmernenie Rybak 2020).

SÚBOR PACIENTOV A METÓDY

Projekt bol zrealizovaný po schválení Etickou komisiou Onkologického Ústavu Sv. Alžbety (OÚSA) a so súhlasom riaditeľa OÚSA so spracovaním osobných údajov pacientov z laboratórneho a nemocničného systému OÚSA. Všetky osobné údaje pacientov boli anonymizované a celá štúdia prebehla v súlade so zákonom č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov.

Do retrospektívneho sledovania bolo zaradených 42 dospelých pacientov hospitalizovaných v OÚSA, ktorým bol podávaný vankomycín *i.v.* v období 1. 3. 2019 – 31. 3. 2020. V súbore pacientov sme zbierali a vyhodnocovali demografické dáta ako pohlavie, výška, hmotnosť, vek a tiež hodnoty sérového kreatinínu, hodnoty reziduálnych koncentrácií vankomycínu a údaje o dávkovaní vankomycínu. Hodnoty BMI pacientov boli vypočítané podľa štandardného vzorca na základe výšky a hmotnosti pacientov. Klírens kreatinínu bol vypočítaný podľa rovnice Cocrofta-Gaulta pomocou voľne dostupnej kalkulačky ClinCalc (<http://ClinCalc/Kinetics/ClCr>). Hodnotu AUC₂₄ sme vypočítali na základe bayesiánskej rovnice v klinickej kalkulačke ClinCalc (<http://ClinCalcVancomycinCalculator>) po dosadení hmotnosti, výšky, veku, pohlavia, dávky, sérového kreatinínu, dávkovacieho intervalu, dĺžky infúzie a reziduálnej koncentrácie vankomycínu pacienta. Na základe klinickej praxe a v súlade s odbornými odporúčaniami sa MIC vankomycínu pri dobrej citlivosti baktérie rovná 1 mg/l, a preto je hodnota AUC/MIC rovná AUC₂₄ (6).

Pacienti v súbore boli rozdelení do dvoch skupín podľa počtu stanovení plazmatických koncentrácií vankomycínu – u pacientov skupine A bola realizované jedno meranie TDM, kým u pacientov v skupine B dve merania TDM. Pacienti v skupine B boli ďalej rozdelení podľa funkcie obličiek vyjadrenej ako klírens kreatinínu (ClCr) (obrázok 1).



Obrázok 1: Rozdelenie súboru pacientov liečených vankomycínom podávaným *i.v.*

Pacientom bola odobratá vzorka krvi jednu hodinu pred podaním ďalšej (zvyčajne rannej) dávky vankomycínu, táto koncentrácia vankomycínu zodpovedá reziduálnej koncentrácii C_{min}. Prvý odber sa realizoval po dosiahnutí rovnovážneho stavu, t.j. po 3 - 4 dňoch od začiatku podávania vankomycínu. Merania koncentrácie vankomycínu sa uskutočnili na Oddelení klinickej biochémie v Onkologickom Ústave Sv. Alžbety (OÚSA) metódou fluorescenčnej polarizačnej imunoanalýzy. Kvantifikácia prebehla pomocou komerčne dostupnej súpravy Architect vancomycin reagent kit (1P3029), vzorky boli spracované na analyzátoch Architect i2000SR (Abbott).

U všetkých pacientov sme deskriptívnymi štatistickými metódami vyhodnotili demografické a klinické parametre. V jednotlivých skupinách pacientov sme ďalej vyhodnotili a porovnávali biochemické a farmakodynamické parametre vankomycínu, a to podľa novších (AUC/MIC) a starších odborných odporúčaní (C_{min}).

Pomocou softvéru Microsoft Office Excel sme stanovili koreláciu medzi reziduálnymi koncentráciami vankomycínu a vypočítaným parametrom AUC₂₄ a tiež koreláciu medzi ClCr a reziduálnymi koncentráciami vankomycínu.

Štatistickú silu korelácií podľa Cohena sme stanovili pomocou štatistického softvéru R, pričom pre súbor so 60 nameranými plazmatickými hladinami vankomycínu bola korelácia považovaná za štatisticky silnú v prípade korelačného koeficientu $|r| \geq 0,353$, za štatisticky významnú $p \leq 0,05$.

VÝSLEDKY

Súbor pacientov tvorilo 46 dospelých pacientov s priemerným vekom 61 rokov, z toho 25 mužov (59,5%) a 17 žien (40,4%). Tabuľka 1 uvádza základné demografické charakteristiky a sledované biochemické parametre súboru pacientov. Všetkým pacientom bolo vykonaných celkovo 76 meraní koncentrácií vankomycínu.

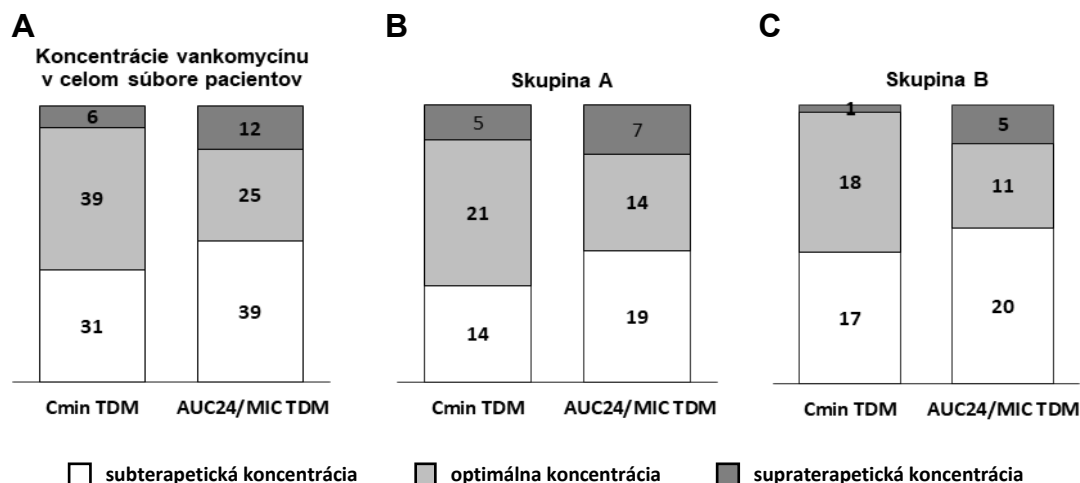
Tabuľka 1: Demografické a biochemické údaje súboru pacientov.

	Priemer ± SEM
Vek (roky – medián, rozmedzie)	61 ± 14,0
Pohlavie	muži 25, ženy 17
Výška (cm)	168,8 ± 10,3
Hmotnosť (kg)	73,8 ± 14,2
BMI (kg/m ²)	25,8 ± 4,0
ClCr CG (ml/ min/ 1,73 m ²)	89,8 ± 46,4

Zo súboru nameraných 76 reziduálnych koncentrácií bolo podľa starších odborných usmernení (1) optimálnych 39 hodnôt (51 %).

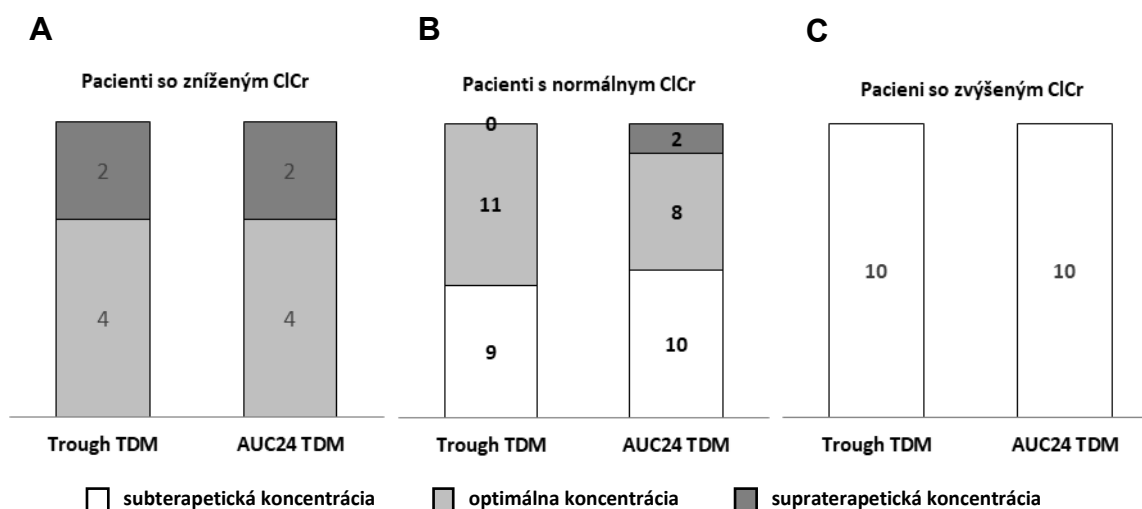
Subterapeutických koncentrácií bolo 31 (41 %) a supratherapeutických koncentrácií 6 (8 %). Pri opätovnej analýze rovnakých koncentrácií vankomycínu podľa nových odborných usmernení (6) sme však konštatovali, že množina optimálnych koncentrácií sa zúžila na počet 25.

Subterapeutických hodnôt sme zaznamenali podľa tejto metódy celkovo 39 a naopak supratherapeutických hodnôt bolo 12 (obrázok 2A). Podobná situácia sa opakovala aj po rozdelení súboru pacientov v oboch skupinách. V skupine A s jedným TDM stanovením bolo optimálnych koncentrácií vankomycínu podľa staršej metódy 21, kým podľa novej metódy spadalo do optimálnych koncentrácií iba 14 hodnôt (obrázok 2B). Taktiež v skupine B, kde bolo pacientom stanovené TDM meranie viackrát, sme zaznamenali 18 koncentrácií v optimálnom rozmedzí podľa starších odborných usmernení, kým podľa nových usmernení to bolo iba 11 koncentrácií vankomycínu (obrázok 2C).



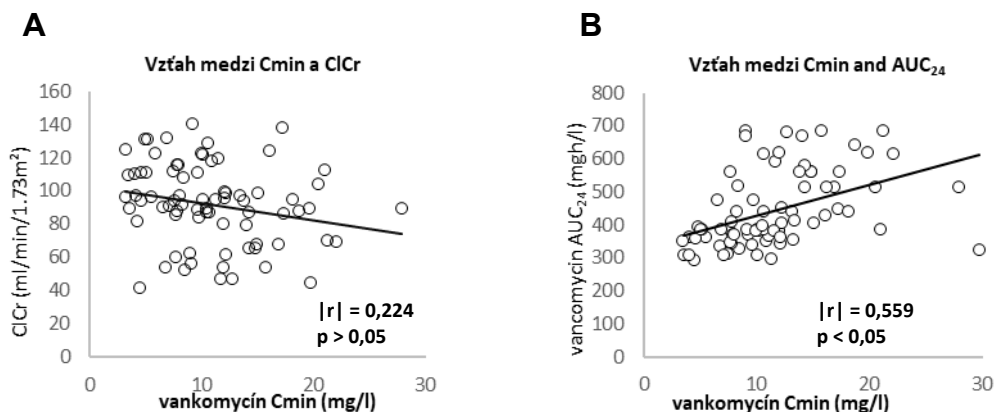
Obrázok 2: Rozloženie koncentrácií vankomycínu v študovanom súbore pacientov. A - celý súbor pacientov, B - skupina A, C - skupina B, prvý stĺpec znázorňuje vyhodnotenie podľa metódy reziduálnej koncentrácie, druhý stĺpec znázorňuje vyhodnotenie podľa metódy AUC/MIC.

Podrobnejšie sme študovali koncentrácie vankomycínu v skupine B, kde boli pacienti podrobení TDM viackrát, čiže nastavenie správneho dávkovania bolo komplikovanejšie. Pri rozdelení pacientov na základe ich hodnôt ClCr sme zistili, že u pacientov s normálnym ClCr bolo vyhodnotených ako optimálnych 11 nameraných koncentrácií vankomycínu na základe starších odborných usmernení, kým podľa novších usmernení do optimálneho rozmedzia spadalo iba 8 nameraných koncentrácií (obrázok 3B). Koncentrácie vankomycínu u pacientov so zníženým ClCr spadali podľa oboch metodík do optimálneho rozmedzia v 4 prípadoch, kým 2 koncentrácie boli vyhodnotené ako supratherapeutické podľa nových aj starších usmernení (obrázok 3A). U pacientov so zvýšeným ClCr sa nepodarilo dosiahnuť optimálne koncentrácie vankomycínu podľa nových ani starších odborných usmernení, všetky koncentrácie boli subterapeutické (obrázok 3C).



Obrázok 3: Rozloženie koncentrácií vankomycínu skupiny B. A – pacienti so zníženým ClCr, B – pacienti s normálnym ClCr, C – pacienti so zvýšeným ClCr, prvý stĺpec znázorňuje vyhodnotenie podľa metódy reziduálnej koncentrácie, druhý stĺpec znázorňuje vyhodnotenie podľa metódy AUC/MIC.

Štúdium vzťahu medzi nameranými reziduálnymi koncentraciami vankomycínu a ClCr v našom súbore pacientov ukázalo, že tieto parametre vzájomne nekorelujú ($|r| = 0,224$, $p > 0,05$). Avšak medzi reziduálnymi koncentraciami vankomycínu a hodnotami AUC_{24} v sledovanom súbore pacientov sme odhalili štatisticky významnú koreláciu ($|r| = 0,559$, $p < 0,05$) (obrázok 4).



Obrázok 4: Vzťah medzi reziduálnymi koncentraciami vankomycínu a ClCr (A) respektíve AUC₂₄ (B). Reziduálne koncentrácie vankomycínu Cmin a ClCr nevykazujú korelačnú závislosť, kým vzťah medzi reziduálnymi koncentraciami vankomycínu Cmin a AUC₂₄ vykazujú silnú koreláciu.

DISKUSIA A ZÁVER

Napriek tomu, že vankomycín je dávno známe antibiotikum a v klinickej praxi sa s prestávkami využíva už vyše 50 rokov, štúdie z prostredia onkologických pacientov sú zriedkavé. Dáta z nášho súboru pacientov indikujú zaujímavé výsledky - až 41 % nameraných koncentrácií vankomycínu sa nachádzalo v subterapeutických hodnotách podľa staršej metódy, pričom podľa novej to bolo až 51 % nameraných koncentrácií. Tieto zistenia sú alarmujúce hneď z viacerých dôvodov. V prvom rade poddávkovanie vankomycínu môže spôsobiť predĺženie až zlyhanie liečby, čo pre tento typ pacientov môže skončiť nezriedka fatálne. V celospoločenskom rozmere ďalej expozícia nízkym hladinám vankomycínu významne prispieva k vzniku a šíreniu rezistentných kmeňov, čo predstavuje podľa WHO jednu z najväčších zdravotných hrozieb budúcnosti (7).

Subterapeutické koncentrácie vankomycínu u onkologických pacientov boli už v literatúre popísané a môžu mať viaceré príčiny. Onkologickí pacienti sú v dôsledku extracelulárnej dehydratácie často kompenzovaní veľkým množstvom vody a elektrolytov, čo môže zvyšovať hodnoty ClCr. Hyperfiltrácia mohla mať za následok nameranie väčšieho množstva subterapeutických koncentrácií lieku s potrebou jeho vyšších dávok. Údaje z literatúry naznačujú podobné výsledky. Štúdia Alqahtani a kol. porovnávajúca dávkovanie vankomycínu u 74 onkologických pacientov a 73 neonkologických pacientov konštatuje, že onkologickí pacienti oproti pacientom s neonkologickou diagnózou majú nižšie sérové koncentrácie vankomycínu, a to pravdepodobne kvôli zvýšenému klírensu (8). Taktiež systematická prehľadová práca z prostredia hematoonkologických pacientov ukázala, že štandardné dávkovanie vankomycínu vedie k suboptimálnym sérovým koncentraciám u týchto pacientov. Z tohto dôvodu autori považujú za nutné prísne individualizované dávkovanie najmä u pacientov so zvýšeným renálnym klírensom (ARC, z angl. *augmented renal clearance*) (9). Podobné závery prináša aj kazuistika onkologického pacienta s infekciou *Staphylococcus epidermidis*, kde autori za príčinu nízkych koncentrácií vankomycínu označujú ARC (10). Toto

sa potvrdilo aj v našom súbore pacientov, kedy v skupine pacientov so zvýšeným klírensom neboli dosiahnuté optimálne terapeutické sérové koncentrácie, a to napriek viacnásobnému TDM s následnou úpravou dávky.

Viacere štúdie opisujú znížené reziduálne hladiny vankomycínu pri zvýšenom obličkovom klírense (11–14). Bolo pre nás preto prekvapujúcim zistením, že ClCr ako základný obličkový parameter nekoreloval s reziduálnymi hladinami antibiotika ($|r| = 0.224$, $p > 0,05$). Reziduálne hladiny vankomycínu v našom súbore pacientov teda neboli lineárne závislé iba od klírnsu kreatinínu, do tejto rovnice pravdepodobne vstupujú aj iné parametre a preto by dávkovanie vankomycínu iba na základe hodnôt ClCr bolo priveľkým zjednodušením.

V našej retrospektívnej štúdii sme porovnávali dve metodiky dávkovania a následného merania vankomycínu. Prvou metodikou je dávkovanie vankomycínu podľa reziduálnych koncentrácií. Namerané reziduálne koncentrácie sme následne preanalyzovali na výpočet AUC₂₄ podľa novších odporúčaní (druhá metodika). Dospeli sme k záveru, že v celom súbore pacientov sa vyskytlo podľa prvej metodiky 31 nízkych subterapeutických koncentrácií, 39 optimálnych koncentrácií a 6 vysokých supratherapeutických koncentrácií. Podľa druhej metodiky sme zaznamenali 39 subterapeutických koncentrácií, iba 25 optimálnych koncentrácií a 12 supratherapeutických koncentrácií. Vyplýva z toho, že metóda podľa AUC/ MIC je prísnejšia a viac pacientov je vyhodnotených v zónach subterapeutických alebo supratherapeutických koncentrácií. Vo svojej prospektívnej štúdii Neely a kol. potvrdili hypotézu, že pri intermitentnom podaní vankomycínu pri dávkovaní podľa parametra AUC/ MIC dosahuje viac pacientov cieľové terapeutické koncentrácie, ako pri stanovovaní dávky podľa staršej metodiky opierajúcej sa o meranie reziduálnych koncentrácií (15). Taktiež robustná retrospektívna štúdia inej autorskej skupiny, ktorá porovnáva úpravu dávkovania vankomycínu podľa reziduálnej koncentrácie *versus* AUC/ MIC metódy konštatuje, že obe metódy sú porovnateľné z hľadiska antimikrobiálnej účinnosti liečby. Avšak pri uplatnení metódy AUC/MIC autori pozorovali menej prípadov obličkového zlyhania, nakoľko pacienti neboli vystavení nefrotoxicickým koncentráciám vankomycínu. Optimalizácia dávkovania vankomycínu podľa AUC/MIC je tak výhodnejšia a bezpečnejšia (16).

Pozorovali sme silnú koreláciu medzi hodnotami reziduálnych koncentrácií a hodnotami AUC₂₄ ($|r| = 0,559$, $p < 0,05$). Pri bližšom štúdiu však táto korelácia a príslušná lineárna regresia ukázali aj prítomnosť tzv. odľahlých bodov, ktoré reprezentujú pacientov, u ktorých medzi AUC₂₄ a reziduálnymi hladinami vankomycínu nebol lineárny vzťah. Práve tieto hodnoty zodpovedajú pacientom kritickým z hľadiska dávkovania vankomycínu, kedy AUC₂₄ nekorešponduje s nameranou C_{min}. Pravdepodobne tu vstupujú ďalšie parametre ovplyvňujúce farmakokinetiku vankomycínu, ako napr. obličkové funkcie alebo zmena distribučného objemu.

Najväčšou limitáciou našej práce je predovšetkým malý súbor pacientov. Dôvodom je úzko cielená populácia pacientov, pričom onkologickí pacienti častejšie trpia polymikrobiálnymi infekciami resp. infekciami spôsobenými gramnegatívnymi baktériami. Z tohto dôvodu bol počet onkologických pacientov liečených vankomycínom v danom zdravotníckom zariadení a v presnom časovom úseku limitovaný. Mnoho pacientov sme tiež museli zo súboru vylúčiť pre neúplné dáta. Ďalšou limitáciou v našej práci je skutočnosť empirického dávkovania. Empirické dávkovanie je nutnosťou v prípade rýchlej potreby pokrytia rôznych grampozitívnych patogénov naraz. Dosiahnuť optimálne koncentrácie liečiv pri empirickom dávkovaní je u pacientov náročné, avšak u pacientov s ARC veľmi nepravdepodobné (17). Z uvedeného vyplýva, že pacientom s ARC resp. s vysokými sérovými hladinami kreatinínu by mala byť venovaná zvýšená pozornosť pri aplikácii vankomycínu a malo by byť u nich dôsledne realizované TDM.

Na záver konštatujeme, že špecifikom onkologických pacientov sú časté nedostatočné koncentrácie vankomycínu, pravdepodobne z dôvodu vysokej renálnej filtrácie, ktoré vedú k zlyhaniu liečby a tvorbe rezistentných bakteriálnych kmeňov. Preto má byť dávkovanie vankomycínu u onkologických pacientov prísne individualizované na podklade odborne prevedeného TDM. Toto zahŕňa implementáciu náročnejších novších odborných usmernení z roku 2020, ktoré však s porovnaním s odporúčaniami z roku 2009 zabezpečujú pri rovnakej účinnosti liečby lepšiu bezpečnosť pacienta.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2009;66(1):82-98.
2. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 1989;8(11):943-950.
3. ŠÚKL 2021, SPC Edicin 1g plv iifo 5x1 g, dostupné na https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=85601.
4. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(1):1-13.
5. Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(7):1080.
6. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2020;77(11):835-864.
7. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2003;36(4):429-439.
8. Alqahtani S, Almatrafi A, Bin Aydan N, et al. Optimization of Vancomycin Dosing Regimen in Cancer Patients using Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2020;40(12):1192-1200.
9. He N, Dong F, Liu W, Zhai S. A Systematic Review of Vancomycin Dosing in Patients with Hematologic Malignancies or Neutropenia. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1807-1821.
10. Curth HM, Pelc A, Kütting F, Steffen HM. Augmented renal vancomycin clearance in cancer patients: a case report and review of the literature. *Oncol Res Treat.* 2015;38(4):182-184.
11. Chu Y, Luo Y, Qu L, Zhao C, Jiang M. Application of vancomycin in patients with varying renal function, especially those with augmented renal clearance. *Pharm Biol.* 2016;54(12):2802-2806.
12. Chu Y, Luo Y, Jiang M, Zhou B. Application of vancomycin in patients with augmented renal clearance. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(5):276-279.
13. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(5):420-423.

14. Morbitzer KA, Rhoney DH, Dehne KA, Jordan JD. Enhanced renal clearance and impact on vancomycin pharmacokinetic parameters in patients with hemorrhagic stroke. *J Intensive Care*. 2019;7:51.
15. Neely MN, Kato L, Youn G, et al. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2):e02042-17.
16. McClure S, McElroy L, Gugkaeva Z. Implementation of vancomycin AUC/MIC dosing vs traditional trough dosing and incidence of acute kidney injury at a rural community hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2024;81(11):e283-e288.
17. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(9):539-543.

**TERAPEUTICKÉ MONITOROVANIE MEROPENÉMU V NEMOCNIČNOM
PROSTREDÍ U KRITICKY CHORÝCH PACIENTOV S POUŽITÍM JEDNODUCHEJ
LC-MS METÓDY: PILOTNÁ ŠTÚDIA**

**THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF MEROPENEM IN CRITICALLY ILL
PATIENTS IN HOSPITAL ENVIRONMENT BY SIMPLE LC-MS METHOD: A PILOT
STUDY**

Čižmárová I¹, Kováč A², Bilíková K³, Kopáčová I², Bies Piváčková L⁴, Oleárová A³,
Piešťanský J^{2,5}, Kiliánová Z⁴

¹*Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita
Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

²*Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave,
Bratislava, Slovenská republika*

³*Oddelenie klinickej farmakológie, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov, Bratislava,
Slovenská republika*

⁴*Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

⁵*Toxikologické a antidopingové centrum, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

Abstrakt: Betalaktámové antibiotiká (ATB) patria medzi najčastejšie podávané antimikrobiálne látky na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Kriticky chorí pacienti majú výrazne variabilnú farmakokinetiku v dôsledku zmenenej funkcie obličiek a prítomnosti umelých vstupov ovplyvňujúcich distribučný objem; osobitnou skupinou sú pacienti s morbidnou obezitou. V uvedených situáciách je náročné dosiahnuť terapeutické koncentrácie betalaktámových ATB, pričom subterapeutické predstavujú najvýznamnejší problém. Takéto situácie môžu viesť k zlyhaniu liečby, úmrtiu pacienta a k šíreniu antibiotickej rezistencie. Preto existuje klinická objednávka na terapeutické monitorovanie (TDM) betalaktámových ATB. Cieľom bolo otestovanie jednoduchej LC-MS metódy na stanovenie meropenému v klinickej praxi a jej využitie pre TDM u hospitalizovaných pacientov. Do pilotnej štúdie (január–marec 2024) bolo zaradených 17 pacientov liečených intravenóznym meropenémom v Univerzitnej nemocnici Bratislava-Ružinov. Odber periférnej krvi sa realizoval 30 minút pred podaním ďalšej dávky. Sérová koncentrácia meropenému bola stanovená pomocou jednoduchej LC-MS metódy s predúpravou vzorky založenej na precipitácii proteínov. Deväť pacientov (53 %) malo subterapeutickú koncentráciu meropenému a traja (18 %) dosiahli terapeutické koncentrácie, pričom u dvoch z nich bola prítomná znížená glomerulárna filtrácia. U jedného pacienta nebolo možné koncentráciu vyhodnotiť pre nesprávny čas odberu. Na záver konštatujeme, že subterapeutické koncentrácie meropenému prítomné až u polovice pacientov významne zvyšujú riziko zlyhania liečby a úmrtnosti. Pilotná štúdia zdôrazňuje potrebu zavedenia TDM betalaktámových ATB do bežnej klinickej praxe.

Summary: Beta-lactam antibiotics (ATBs) are among the most frequently administered antimicrobial agents in intensive care units. Critically ill patients exhibit highly variable pharmacokinetics due to altered renal function and artificial devices affecting the volume of distribution; morbidly obese patients represent another specific subgroup. In these cases, to achieving therapeutic concentrations of beta-lactam ATBs is challenging, with subtherapeutic concentrations posing the most critical issue. This may result in treatment failure, mortality and spread of antibiotic resistance. Therefore, there is a strong clinical rationale for therapeutic monitoring (TDM) of beta-lactam ATBs. The aim of this pilot study was to test the possibilities

of a simple LC-MS method for determining of meropenem in biological samples and evaluate its use for TDM in hospitalized patients. Seventeen patients treated with intravenous meropenem at the University Hospital Bratislava-Ružinov were included (January–March 2024). Blood samples were collected 30 minutes before the next scheduled dose. Serum meropenem concentrations were determined using an LC-MS method with sample pretreatment based on the protein precipitation. Nine patients (53 %) had subtherapeutic meropenem concentrations, while three (18 %) achieved therapeutic concentrations; two of whom had reduced glomerular filtration. In one patient, the concentration could not be evaluated due to incorrect sampling time. In conclusion, more than one half of patients had subtherapeutic meropenem concentrations, increasing the risk of treatment failure and mortality. This pilot study underscores the need to implement TDM of beta-lactam ATBs in routine clinical practice.

Kľúčové slová: terapeutické monitorovanie liečiv, betalaktámové antibiotiká, meropeném, subterapeutická koncentrácia

Keywords: therapeutic drug monitoring, beta-lactam antibiotics, meropenem, subtherapeutic concentrations

ÚVOD

Meropeném patrí medzi betalaktámové antibiotiká (ATB) karbapenémového typu. Jeho mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy bunkovej steny grampozitívnych baktérií, pričom má rozšírené spektrum účinku aj na gramnegatívne baktérie. Je indikovaný na liečbu závažných nozokomiálnych infekcií vrátane pneumónií, bakteriálnych meningitíd, hlbokých intraabdominálnych a močových infektov alebo infekcií mäkkých tkanív a kože. SPC odporúča aplikáciu vo forme intravenózneho infúzie v dávke 500 mg alebo 1 g každých 8 hodín, pričom dávky majú byť redukované u pacientov so zníženým klírensom kreatinínu (1).

Vďaka svojmu širokému spektru účinku a nízkej toxicite je meropeném často podávaný ako empirická liečba pri život ohrozujúcich, nozokomiálnych infekciách na jednotkách intenzívnej starostlivosti (2). Kriticky chorí pacienti však vykazujú výraznú variabilitu vo farmakokinetike vzhľadom na zmenenú filtračnú funkciu obličiek a prítomnosť umelých vstupov modifikujúcich distribučný objem. Špecifickú skupinu tiež predstavujú morbidne obézni pacienti. Vo všetkých týchto skupinách je komplikované dosiahnuť a udržať terapeutické hladiny betalaktámových ATB vrátane meropenému. Ako najvýznamnejší problém sa ukazujú subterapeutické hladiny betalaktámových ATB, ktoré môžu mať fatálne následky a tiež prispievajú k šíreniu ATB rezistencie (2). Meropeném, rovnako ako ostatné betalaktámové ATB, patria medzi časovo-závislé liečivá (3). Pre tento typ liečiv je základným parametrom definujúcim terapeutický úspech čas, počas ktorého sa ich sérové koncentrácie dosahujú určitú hranicu – tento parameter sa nazýva terapeutický farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) cieľ. Konkrétne pre betalaktámové ATB vrátane meropenému sa ich koncentrácia má pohybovať počas celého liečebného cyklu na úrovni 4- až 8- násobku minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) pre vyvolávajúci patogén. V prípade meropenému sa tento terapeutický cieľ pohybuje v rozmedzí 8 – 16 mg/l (4,5).

Účinným nástrojom na optimalizáciu dávkovania liečiv u pacientov s komplikovanou farmakokinetikou je terapeutické monitorovanie liečiv (TDM). V prípade betalaktámových ATB sa s výnimkou jedného pracoviska na Slovensku TDM rutinne nevykonáva. Dôvodom je najmä komplexnosť analytických metód, ktoré si vyžadujú sofistikovanú a drahú infraštruktúru, a tiež vyškolený a odborne zdatný personál. Po stanovení sérovej koncentrácie betalaktámového ATB je následne nutná interpretácia klinickým farmaceutom s pomocou špecializovaného farmakokinetického softvéru, ktorý zohľadňuje špecifiká pacienta. Dostupnosť metódy TDM pre betalaktámové ATB preto predstavuje klinickú objednávku.

Cieľom práce je preukázať uplatnenie jednoduchého metódy stanovenia meropenému v biologických vzorkách a jej následná aplikácia pre potreby TDM u hospitalizovaných pacientov.

SÚBOR PACIENTOV A METÓDY

Projekt bol uskutočnený so súhlasom Etickou komisiou Etickej komisie Univerzitetnej Nemocnice Bratislava (UNB) Ružinov na spracovanie osobných údajov pacientov. Celá štúdia prebehla v súlade so zákonom č.18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, a o zmene a doplnení niektorých zákonov publikovaného v Zbierke zákonov SR. Všetky osobné údaje pacientov boli anonymizované.

Štúdia bola dizajnovaná ako prospektívna a zahŕňala 18 dospelých pacientov, ktorí boli hospitalizovaní na rôznych oddeleniach UNB Ružinov v období od 31. januára do 3. mája 2024. Hlavným inklúznym kritériom bolo intravenózne podávanie meropenému počas hospitalizácie.

Pacientom bola odobratá vzorka periférnej krvi 30 minút pred podaním ďalšej dávky meropenému, pričom vzorky sa začali odberať v čase ustálenej hladiny „steady-state“ minimálne 3 dni po začatí liečby meropenémom. Zo vzoriek krvi bolo následne centrifugáciou pripravené sérum, ktoré bolo zmrazené na teplotu -80 °C. Vzorky boli zmrazené do 2 hodín po odbere z dôvodu zabezpečenia stability meropenému.

Vzorky séra boli rozmrazené tesne pred stanovením koncentrácie meropenému. Príprava vzorky séra (20 µL) na analýzu zahŕňala jednoduchú precipitáciu acetonitrilom a následnú centrifugáciu. Získaný supernatant o presne definovanom objeme (20 µL) bol 10-krát nariadený roztokom 0,1% kyseliny mravčej vo vode a takto pripravená vzorka bola priamo injektovaná do UHPLC systému. Stanovenie koncentrácie meropenému bolo realizované prostredníctvom modifikovanej UHPLC-MS metódy vychádzajúcej z našej predchádzajúcej práce (6). Chromatografická separácia prebiehala na kolóne Kinetex C18 (2,1 × 100 mm, 1,7 µm) pri teplote 40 °C s gradientom mobilnej fázy tvoreným 0,1 % kyselinou mravčou vo vode a acetonitrilom. Celkový čas analýzy bol 8 minút. Detekcia bola uskutočnená pomocou hmotnostného spektrometra typu jednoduchého kvadrupólu (QDa) v režime ESI+ ionizácie a SIM móde, pričom bola monitorovaná charakteristická hodnota pomeru m/z pre meropeném a jeho izotopovo značený interný štandard d_6 -meropeném.

V súbore pacientov sme analyzovali demografické a klinické údaje ako pohlavie, hmotnosť, výška, hodnota sérového kreatinínu. Z uvedených údajov bol vypočítaný index telesnej hmotnosti BMI a hodnota glomerulárnej filtrácie (GF) podľa rovnice CKD-EPI 2009 dostupnej na <https://www.ikem.cz/cs/odhad-glomerularni-filtrace-podle-rovnice-ckd-epi-2009-kreatinin/a-2183/>. Pacienti boli následne zaradení do skupín podľa BMI a podľa štádia chronického obličkového zlyhania na základe klasifikácie KDIGO (7).

Kvantitatívne parametre boli analyzované ako priemer ± stredná chyba priemeru (SEM), demografické údaje boli vyjadrené ako medián/ priemer ± stredná chyba priemeru (SEM).

VÝSLEDKY

Inklúznym kritériám v čase prebiehajúcej pilotnej štúdie vyhovel 18 pacientov z čoho bolo 12 mužov a 6 žien. Základné demografické a biochemické údaje o vzorke pacientov sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Základné demografické a biochemické údaje súboru pacientov

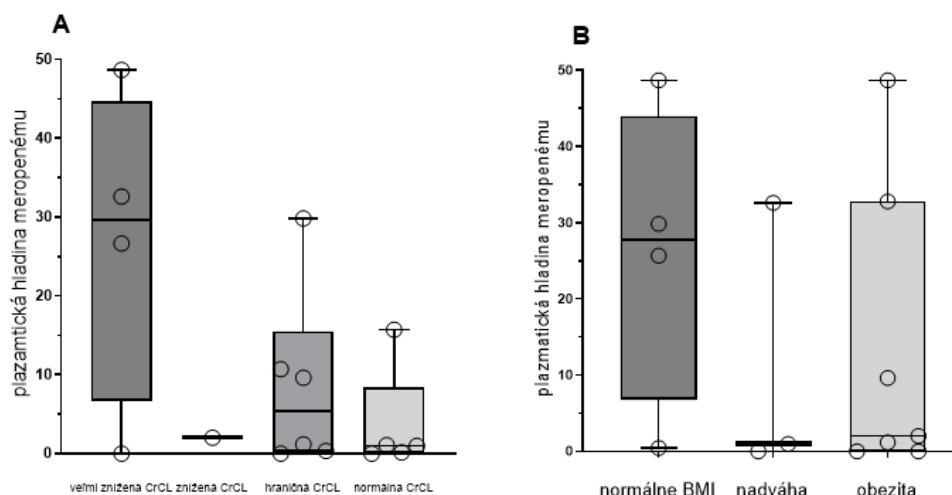
	Priemer ± SEM
Vek (roky – medián, rozmedzie)	71 ± 0,76
Pohlavie	muži 12, ženy 6
Výška (cm)	175,8 ± 2,7
Hmotnosť (kg)	91,5 ± 6,1
BMI (kg/m ²)	29,2 ± 1,4
Sérový kreatinín	107,05 ± 15,99
GFR (ml/ min/ 1,73 m ²)	1,18 ± 0,14
dĺžka ATB liečby	7,5 ± 0,2

Meropeném sa podával v štandardnej infúzii v trvaní 30 minút, a to každých 8 prípadne 12 hodín. Priemerná denná dávka meropenému v našom súbore pacientov bola 2,6 g. U jedného pacienta nebolo možné stanoviť koncentráciu meropenému kvôli nesprávnemu času odberu. Z uvedeného súboru spĺňali sérové koncentrácie meropenému u troch pacientov (18 %) terapeutický PK/PD cieľ, z nich dvaja mali zníženú GF. Až 9 pacientov (53 %) malo subterapeutickú koncentráciu v čase TDM a 4 pacienti (24 %) vykazovali supratherapeutické koncentrácie meropenému. V tabuľke 2 sú zhrnuté výsledky TDM meropenému v študovanom súbore pacientov.

Tabuľka 2: Výsledky TDM meropenému v študovanom súbore pacientov. *označuje pacienta s nesprávnym časom odberu vzorky.

Pacient	Vek (roky)	BMI (kg/m ²)	GF (ml/s/1,73m ²)	Dávka (g)	Interval (h)	Denná dávka (g)	Sérová koncentrácia (µg/ml)	Dosiahnutá koncentrácia 4 - 8x MIC
TDM 01	66	32,7	0,96	0,5	8	1,5	2,03	↘
TDM 02	84	23,1	1,07	1	8	3	29,85	↗
TDM 03	71	40,1	1,54	2	8	6	15,73	áno
TDM 04	91	23,4	0,38	1	12	2	48,69	↗
TDM 05	55	27,8	0,41	1	8	3	32,62	↗
TDM 06	76	32,8	1,19	2	8	6	0,35	↘
TDM 07	80	19,1	1,48	1	8	3	293,30*	n.a.
TDM 08	72	34,6	1,34	0,5	8	1,5	1,19	↘
TDM 09	66	32,7	1,13	0,5	8	1,5	9,64	áno
TDM 10	83	26,4	0,25	1	12	2	25,67	↗
TDM 11	55	24,5	1,7	0,5	8	1,5	0,46	↘
TDM 12	68	33,2	0,46	1	12	2	n.d.	↘
TDM 13	52	n.a.	2,34	1	8	3	1,09	↘
TDM 14	72	27,3	1,36	0,5	12	1	n.d.	↘
TDM 15	49	30,9	1,76	1	8	3	n.d.	↘
TDM 16	55	29,6	1,52	1	8	3	0,99	↘
TDM 17	86	n.a.	1,09	0,5	8	1,5	10,73	áno

Následne sme sledovali rozloženie stanovených koncentrácií meropenému v skupinách pacientov rozdelených podľa BMI (obrázok 1A) a GF (obrázok 1B). Z uvedených výsledkov je zrejmé, že pacienti so zachovanou funkciou obličiek mali najnižšie sérové koncentrácie meropenému, kým u pacientov so zníženou GFR koncentrácie meropenému stúpali. Zaujímavé je, že až dvaja z troch pacientov, ktorí dosiahli terapeutické koncentrácie meropenému, mali zníženú obličkovú funkciu. Čo sa týka BMI, pacienti s normálnym BMI mali najnižšie sérové koncentrácie meropenému.



Obrázok 1: Rozloženie sérových koncentrácií meropenému v študovanom súbore pacientov rozdelenom podľa obličkovej funkcie (A) a podľa BMI (B).

DISKUSIA A ZÁVER

Nozokomiálne infekcie sú významnou príčinou závažných klinických komplikácií a mortality hospitalizovaných pacientov. Sú často spôsobené rezistentnými baktériami, ktoré neodpovedajú adekvátne na liečbu ATB. Antibiotická liečba si preto vyžaduje nové prístupy na zvýšenie úspešnosti, pričom jedným z nich je TDM. TDM betalaktámových ATB sa v minulosti nepovažovalo za kľúčové, keďže tieto ATB vykazujú nízku toxicitu. V posledných rokoch však ukazuje, že hlavným problémom pri ich podávaní nie sú vysoké, ale naopak príliš nízke sérové koncentrácie.

Meropeném sa využíva najmä v liečbe kriticky chorých pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Táto skupina sa vyznačuje zmenami vo farmakokinetike, ktoré významne ovplyvňujú sérové koncentrácie meropenému, a tým aj úspešnosť liečby. Kriticky chorí pacienti majú často zvýšenú kapilárnu permeabilitu, zvýšený srdcový výdaj, zníženú albuminémiu, zvýšenú glomerulárnu filtráciu a prítomné umelé vstupy, čo zásadne ovplyvňuje distribúciu a predovšetkým elimináciu meropenému (8).

V našom súbore mali terapeutické sérové koncentrácie iba traja pacienti (18 %), pričom až polovica pacientov dosahovala subterapeutické koncentrácie. Podobné výsledky sú opakovane publikované aj v odbornej literatúre (9,10). Vo väčšine prípadov ide o kriticky chorých pacientov so zvýšeným renálnym klírensom, ktorí meropeném eliminujú rýchlejšie. Tento fakt by mal byť v klinickej praxi zohľadnený pri úprave dávkovania. Priemerná denná dávka meropenému v našom súbore bola 2,6 g, zatiaľ čo prehľadovej práci Steffensa a kol., ktorá analyzovala 35 klinických štúdií, sa pohybovala medzi 3 až 6 g (2). Na základe našich pilotných výsledkov sa zdá, že pre vybraných pacientov so zvýšeným obličkovým klírensom by bolo vhodné zvážiť vyššie dávky. Zároveň je však potrebné vyhnúť sa supratherapeutickým sérovým koncentráciám, ktoré sme pozorovali u štyroch pacientov (24 %). Hoci je meropeném považovaný za bezpečné ATB, sú zdokumentované prípady neurotoxicity pri supratherapeutických koncentráciách (11).

Zvýšená obličková filtrácia je u kriticky chorých pacientov častým javom. Väčšina publikovaných farmakokinetických modelov meropenému bola vytvorená na základe klinických štúdií u kriticky chorých pacientov, pričom zvýšený renálny klírens bol najčastejšie vyjadrený ako klírens kreatinínu podľa Cocroft-Gaulta (12–14). Tieto dáta potvrdzujú, že normálny až zvýšený klírens kreatinínu predstavuje významný rizikový faktor subterapeutických koncentrácií, a teda poddávkovania meropenému. Rovnaký trend sme

pozorovali aj v našom súbore, kde pacienti s normálnym klírensom kreatinínu dosahovali subterapeutické sérové koncentrácie. Na potvrdenie tohto pozorovania je však potrebné väčšie množstvo dát. Naopak, obezita sa v našej štúdií neprejavila ako faktor ovplyvňujúci sérové koncentrácie meropenému, čo opäť korešponduje s literatúrou (15,16).

Ďalším spôsobom, ako dosiahnuť terapeutický PK/PD cieľ, je podávanie meropenému vo forme predĺženej alebo kontinuálnej infúzie. Tento prístup je v literatúre čoraz častejšie popisovaný a jeho výhodou je, že nevyžaduje navýšenie celkovej dennej dávky (17). Túto možnosť plánujeme ďalej detailne skúmať modelovaním pomocou farmakokinetickej analýzy.

Ako významne problematický sa tiež ukazuje fakt, že meropeném sa v klinickej praxi často podáva ako empirická ATB liečba, a to bez ďalšieho vyhodnocovania MIC pôvodcu infekcie. Práve hodnota MIC je však rozhodujúca pre správne stanovenie terapeutického PK/PD cieľa, ktorý má podľa odborných odporúčaní počas celej liečby dosahovať 4- až 8- násobok MIC (5). Ak údaje o MIC chýbajú, vychádza sa z publikovaných klinických hraničných hodnôt pre citlivé baktérie publikovaných Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti EUCAST (18). Systematické stanovovanie MIC by umožnilo presnejšie definovať terapeutický PK/PD cieľ pre konkrétny patogén a pomocou farmakokinetického modelovania prispôbiť dávkovanie individuálnym klinickým charakteristikám pacienta.

Limitáciou našej práce je limitovaný počet pacientov spĺňajúcich inklúzne kritériá, čo súvisí s pilotným charakterom štúdie. V budúcnosti plánujeme pokračovať v zbere dát a rozšíriť tak súbor pacientov, čo umožní robustnejšie vyhodnotenie výsledkov.

Na záver možno konštatovať, že sme vyvinuli a validovali inovatívnu analytickú metódu pre TDM meropenému. Pilotné výsledky poukazujú na vysoký podiel subterapeutických koncentrácií meropenému, ktoré predstavujú najvýznamnejší klinický problém. TDM a farmakokinetická analýza sú preto zásadným krokom v optimalizácii a personalizácii dávkovania meropenému.

Pod'akovanie: Práca vznikla s podporou grantu Vedeckej grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR a Slovenskej akadémie vied, VEGA 1/0302/24.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. ŠÚKL 2019. SPC Archifar 1 g plo ijf 100x1 g, dostupné na https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=13880.
2. Steffens NA, Zimmermann ES, Nichelle SM, Brucker N. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(3):610-621.
3. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;47 Suppl 1:S32-40.
4. Fraton AJ, Nicolau DP, Kuti JL. A guide to therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2021;41(2):220-233.
5. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care Lond Engl.* 2019;23(1):104.
6. Piastansky J, Cizmarova I, Mikus P, et al. An Ultra-High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Simultaneous Determination of 4 β -Lactam Antibiotics, Tazobactam, and Linezolid in Human Plasma Samples. *Ther Drug Monit.* 2022;44(6):784-790.

7. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):S1-S276.
8. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):380-387.
9. Schoenenberger-Arnaiz JA, Ahmad-Diaz F, Miralbes-Torner M, Aragones-Eroles A, Cano-Marron M, Palomar-Martinez M. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2020;27(e1):e30-e35.
10. Kothekar AT, Divatia JV, Myatra SN, et al. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):4.
11. Beumier M, Casu GS, Hites M, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(5):497-506.
12. Gijzen M, Elkayal O, Annaert P, et al. Meropenem Target Attainment and Population Pharmacokinetics in Critically Ill Septic Patients with Preserved or Increased Renal Function. *Infect Drug Resist.* 2022;15:53-62.
13. Scharf C, Liebchen U, Paal M, et al. The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. *J Intensive Care.* 2020;8(1):86.
14. Li L, Sassen SDT, Ewoldt TMJ, et al. Meropenem Model-Informed Precision Dosing in the Treatment of Critically Ill Patients: Can We Use It? *Antibiot Basel Switz.* 2023;12(2):383.
15. Alobaid AS, Brinkmann A, Frey OR, et al. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(3):696-702.
16. Hites M, Taccone FS, Wolff F, et al. Case-control study of drug monitoring of β -lactams in obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):708-715.
17. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;56(2):236-244.
18. eucast: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. Accessed September 9, 2025. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints

**IDENTIFIKOVANIE A STANOVENIE NAJČASTEJŠÍCH
FARMAKOGENETICKÝCH VARIANTOV ENZÝMOV CYP450 ZODPOVEDNÝCH
ZA BIOTRANSFORMÁCIU ANTIPSYCHOTÍK
IDENTIFICATION AND DETERMINATION OF THE MOST COMMON
PHARMACOGENETIC VARIANTS OF CYP450 ENZYMES RESPONSIBLE FOR THE
BIOTRANSFORMATION OF ANTIPSYCHOTICS**

Krajčírová N¹, Stollárová N¹, Dóka G¹

¹*Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

Abstrakt: Antipsychotiká (AP) predstavujú rozsiahlu a komplexnú skupinu liečiv určenú na manažment psychotických porúch. Účinnosť a bezpečnosť liečby závisia od viacerých faktorov, ktoré zohrávajú zásadnú úlohu pri zlepšení kvality života pacientov a ich opätovnom začlenení do spoločnosti. Medzi tieto faktory patrí aj farmakogenetika enzýmov podieľajúcich sa na biotransformácii AP, najmä cytochrómy P450 (CYP450). Farmakogenetické testovanie najčastejších polymorfizmov CYP450 v metabolizme AP by mohlo prispieť k optimalizácii antipsychotickej liečby. Cieľom práce bolo identifikovať a vyselektovať najčastejšie farmakogenetické polymorfizmy enzýmov CYP450, ktoré ovplyvňujú biotransformáciu AP, s dôrazom na ich funkčný dopad a výskyt v populácii. Na základe selekčných kritérií 1) variant so známou zmenou funkcie enzýmu, 2) alelová frekvencia v cieľovej populácii $\geq 1\%$, bol zostavený farmakogenetický panel určený na skrining pacientov užívajúcich AP. Tento panel sme následne aplikovali na kazuistike pacienta s polyfarmáciou hospitalizovaného v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb s návrhom na optimalizáciu farmakoterapie. Naše zistenia poukazujú, že identifikáciou relevantných variantných alel s následnou implementáciou farmakogenetického panelu do klinickej praxe je možné prispieť k personalizácii a zefektívneniu terapie. Liečba upravená s ohľadom na genotyp pacienta môže tak prispieť k zlepšeniu kvality života pacientov s psychotickými poruchami.

Summary: Antipsychotics (APs) represent a broad and complex group of medicinal products intended for the management of psychotic disorders. The efficacy and safety of treatment are influenced by various factors that are critical for improving patients' quality of life and their reintegration into society. Among these factors is the pharmacogenetics of enzymes involved in the biotransformation of APs, particularly cytochrome P450 (CYP450) isoenzymes. Pharmacogenetic testing of the most frequent CYP450 polymorphisms affecting AP metabolism could potentially contribute to the optimization of antipsychotic therapy. The aim of this study was to identify and select the most common pharmacogenetic polymorphisms of CYP450 enzymes involved in the biotransformation of APs, with an emphasis on their functional impact and population frequency. Based on two selection criteria, 1) variants with a known effect on enzyme function, and 2) allele frequency in the target population $\geq 1\%$, a pharmacogenetic panel was developed for screening patients treated with APs. This panel was subsequently applied to a case study of a patient with polypharmacy hospitalized at the National Institute of Cardiovascular Diseases, where pharmacotherapy optimization was proposed based on the patient's genetic profile. Our findings suggest that the identification of clinically relevant variant alleles and the implementation of a targeted pharmacogenetic panel in clinical practice may support the optimization and personalization of antipsychotic treatment. Therapy adjusted according to the patient's genotype may contribute to improved treatment outcomes and overall quality of life in individuals with psychotic disorders.

Kľúčové slová: antipsychotiká, farmakogenetické testovanie, CYP450, personalizovaná medicína

Keywords: antipsychotics, pharmacogenetic testing, CYP450, personalized medicine

ÚVOD

Farmakoterapia tvorí kľúčovú súčasť liečby psychiatrických ochorení, jej klinický efekt je však často obmedzený výraznou interindividuálnou variabilitou pacientov. Táto variabilita sa prejavuje zníženou účinnosťou liečby približne u 30 % pacientov, výskytom závažných nežiaducich účinkov (NÚ) a nízkou adherenciou k liečbe. Genetické variácie v enzýmoch CYP450 pritom môžu priamo ovplyvniť účinnosť terapie aj riziko NÚ (1,2).

Po prerušení liečby dochádza často k recidíve psychotických symptómov, čo negatívne ovplyvňuje kvalitu života pacientov (3). Nedostatočná adherencia je pritom významným problémom, približne 75 % pacientov neadheruje k farmakoterapii dva roky po prepustení z nemocnice, pričom jedným z hlavných dôvodov sú netolerovateľné NÚ (4).

Integrácia farmakogenetického testovania ako súčasť prístupu personalizovanej medicíny pri liečbe psychiatrických porúch môže zlepšiť terapeutickú odpoveď a umožniť identifikáciu fenotypov, pri ktorých je zvýšené riziko toxicity alebo NÚ. Tento prístup sa odkláňa od tradičného systému empirického nastavovania liečby, ktorý je spojený s oneskorenou účinnosťou, liekovými interakciami a zvýšeným výskytom NÚ. Stratifikácia pacientov na základe genetického profilu umožňuje presnejšie nastavenie terapie a podporuje aktívnejšiu účasť pacienta pri liečbe, čo zvyšuje pravdepodobnosť dodržiavania odporúčaní lekára (5,6).

Význam farmakogenetického testovania v psychiatrii podporujú aj výsledky rozsiahlych klinických štúdií STAR*D, CATIE a STEP-BD, ktoré poukázali na potrebu individualizovaného prístupu v liečbe porúch nálady a psychotických porúch. Napríklad, až 50 % pacientov trpiacich bipolárnou afektívnou poruchou zotavených z maniodepresívnych psychóz do dvoch rokov zažilo relaps napriek nastavenému štandardnému liečebnému postupu (7,8).

Pacienti so závažnými duševnými poruchami, najmä s diagnózami ako je schizofrénia, depresia a bipolárna porucha, navyše čelia zvýšenému riziku komorbidít, medzi ktoré patria kardiovaskulárne, gastrointestinálne, renálne ochorenia, obezita, dyslipidémia, diabetes mellitus, poruchy štítnej žľazy či epileptické záchvaty. Ich miera úmrtnosti je 2-3krát vyššia v porovnaní s bežnou populáciou. Do akej miery sa liečebné a individuálne faktory, vrátane genetických variácií, vzájomne ovplyvňujú a ako možno tieto nepriaznivé dopady minimalizovať, si vyžaduje ďalší výskum a primeranú klinickú pozornosť na optimalizáciu liečby AP (9,10).

SÚBOR PACIENTOV A METÓDY

Na základe ATC/DDD Indexu 2024 vydaného Svetovou zdravotníckou organizáciou bol zostavený zoznam všetkých AP (ATC kód N05A), ktoré boli následne rozdelené podľa chemickej štruktúry do 11 skupín, čo tvorilo spolu 68 liečiv. Prehľad AP dostupných v Slovenskej republike (SR) bol vytvorený využitím liekovej databázy Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (11).

Spotreba AP v SR v rokoch 2019–2022 bola analyzovaná z datasetov Národného centra zdravotníckych informácií. Údaje o počte balení boli prepočítané na množstvo účinnej látky (mg) a následne bola spotreba vyhodnotená štandardizovanou metódou definovaných denných dávok (DDD), zvlášť pre perorálne, parenterálne a parenterálne-depotné formy (12). Pre lepšie štatistické vyhodnocovanie a porovnávanie bola prekonvertovaná spotreba v DDD na 1000 obyvateľov.

Metabolické dráhy boli identifikované na základe SPC liekov, databáz DrugBank a Lexicomp. Identifikovaná bola úloha CYP450 v biotransformácii AP. Ďalším aspektom bola analýza frakcie liečiva eliminovaného v nezmenenej forme, f_e , ktorá definuje stupeň renálnej eliminácie. Zameranie bolo následne na AP s významným podielom metabolizmu cez CYP450. Variantné alely CYP1A2, CYP3A4 a CYP2D6 boli identifikované vychádzajúc z databázy PharmVar. Do analýzy boli zahrnuté len tie varianty, ktoré preukazovali známu funkčnú zmenu a zároveň vykazovali alelovú frekvenciu $\geq 1\%$ v európskej populácii, na základe údajov z The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) a databázy Allele Frequency Aggregator (ALFA/dbGaP) (13,14).

Na základe vyššie uvedených kritérií sme zostavili panel hlavných alel CYP450 s klinicky významným funkčným dopadom, ktoré odporúčame zohľadniť pri farmakogenetickom testovaní pacientov liečených AP.

Uplatnenie farmakogenetického testovania (PGx) sme demonštrovali na kazuistike komplexného pacienta s polyfarmáciou a prítomnými komorbiditami. Do kazuistiky bola použitá vzorka venóznej krvi jedného pacienta zo súboru pacientov z Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb. Výber vzorky sa uskutočnil na základe nasledovných inklúzyčných kritérií: 1) podpísaný informovaný súhlas pacienta s účasťou na štúdiu, 2) vek ≥ 18 rokov, 3) diagnóza závažného srdcového ochorenia, 4) AP ako súčasť farmakoterapie pacienta.

VÝSLEDKY

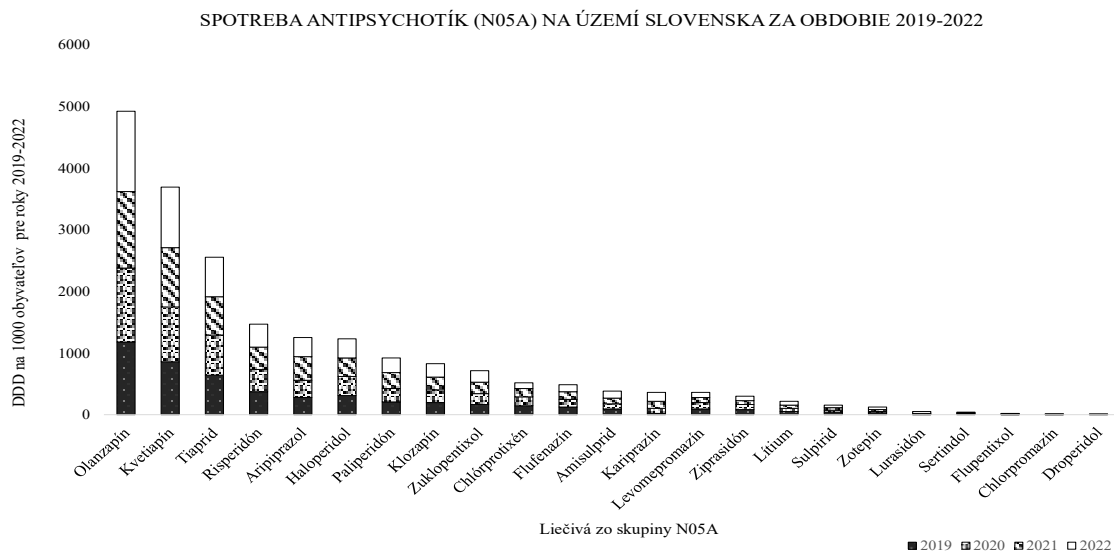
Spotreba antipsychotík na území SR za obdobie 2019-2022

Na základe získaných údajov z NCZI sme vykonali analýzu reálnej spotreby AP v SR. Tieto údaje sme následne spracovali do stĺpcového grafu, ktorý zobrazuje spotrebu AP v období rokov 2019 až 2022 (Graf 1). Z 24 registrovaných liečiv v období 2019 – 2022 nebol zaznamenaný žiadny výskyt spotreby liekov obsahujúcich brexpiprazol. Táto absencia môže byť spojená s tým, že ide o relatívne novú molekulu.

Ďalšie dve liečivá asenapín a loxapín, hoci sú registrované, no nie sú v SR dostupné, neboli predpisované ani v prieskumnom období. Z neregistrovaných liečiv, ktoré boli v SR spotrebované, patrili medzi najvýznamnejšie chlórpromazín a droperidol. Ich spotreba však bola minimálna a postupne klesala. Pravdepodobne šlo o použitie na výnimku.

Liečivá ktorých priemerná spotreba za jeden rok presiahla 100 DDD na 1000 obyvateľov, zahŕňajú flufenazín, chlórprotixén, zuklopentixol, klozapín, paliperidón, haloperidol, aripiprazol, risperidón, tiaprid, kvetiapín a olanzapín. Olanzapín je zreteľne najviac používaným AP v SR. Z grafu je viditeľné stúpanie spotreby novších AP každým rokom.

Medzi staršie AP, ktoré sú stále významne užívané v SR, aj napriek ich bezpečnostnému profilu, patria predovšetkým haloperidol a chlórprotixén.

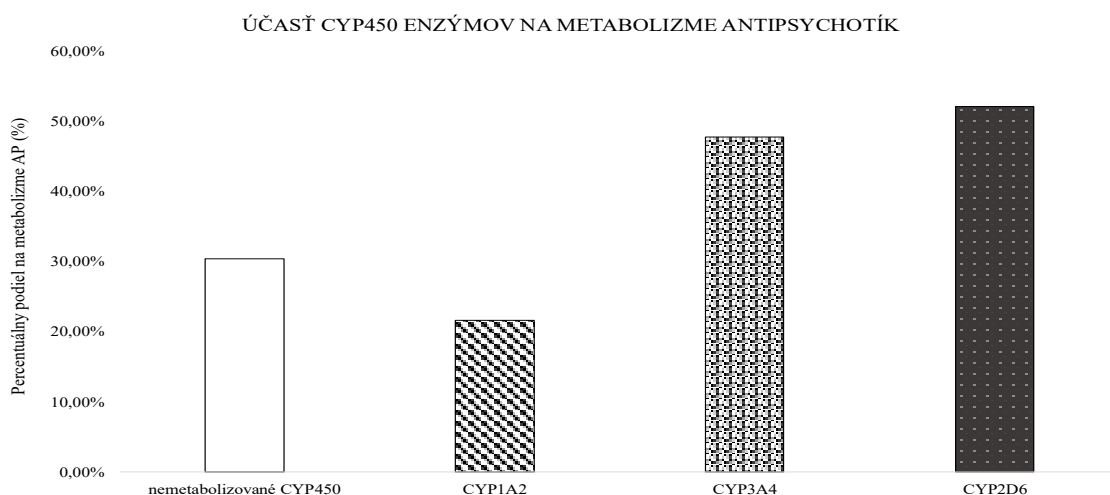


Graf 1: Výsledok spotreby antipsychotík na území Slovenska za obdobie 2019-2022. Každý segment stĺpca predstavuje spotrebu AP v DDD na 1000 obyvateľov za obdobie jedného roka. Celková výška stĺpca predstavuje spotrebu AP v DDD na 1000 obyvateľov za celé 4 roky (2019-2022).

Podiel AP metabolizovaných CYP450

Analýza metabolizmu AP ukázala, že z celkového počtu 23 sledovaných liečiv je takmer 70 % významne biotransformovaných prostredníctvom enzýmov rodiny CYP450, zatiaľ čo menšia časť vykazuje iba minoritný alebo žiadny podiel metabolizmu cez tento systém.

Do biotransformácie jednotlivých AP často zasahuje viacero izoenzýmov súčasne. Medzi najvýznamnejšie izoformy patria CYP1A2, CYP3A4 a CYP2D6. Najvyšší podiel na biotransformácii antipsychotík mal izoenzým CYP2D6, ktorý sa podieľa na metabolizme 52,2 % AP. Následne CYP3A4 s podielom 47,8 % a CYP1A2 s 21,7 % liečiv (Graf 2).



Graf 2: CYP450 enzýmy a ich úloha v metabolizme AP.

Stĺpcový graf zobrazuje podiel AP užívaných v SR v rokoch 2019-2022, ktorých metabolizmus je ovplyvnený enzýmami CYP450. Os Y vyjadruje percentuálny podiel AP, na ktorých metabolizme sa podieľajú enzýmy zo skupiny CYP450.

Farmakogenetický panel

Zmapovaním variantných alel CYP450 ovplyvňujúcich metabolizmus AP sme vypracovali nástroj umožňujúci personalizovaný prístup a optimalizáciu farmakoterapie (Tabuľka 1). Alely záujmu predstavujú genetické varianty, ktoré sme na základe nášho výskumu identifikovali ako významné pre farmakogenetické testovanie. Tieto varianty majú vyššiu frekvenciu výskytu v európskej populácii a vyvolávajú zmeny funkcie. Takéto zmeny majú vysoký potenciál ovplyvniť metabolizmus AP, čo môže mať za následok zmenu účinnosti a bezpečnostného profilu liečiva.

K alelám záujmu sme priradili príslušné identifikačné kódy (rs-kódy) a použili sme štandardizovanú HGVS nomenklatúru na jednoznačný popis genetických variantov v ľudskom genóme podľa smerníc HGVS. Hviezdičkové alely sú charakterizované definujúcimi genetickými variantmi (jedným alebo viac), pričom tieto môžeme popísať viacerými identifikátormi:

- "rsID" (rs-kód = referenčný identifikátor priradený danej alele alebo polymorfizmu v databáze dbSNP)
- oficiálna HGVS nomenklatúra presnej lokalizácie a popisu variantov v referenčnom genóme (GRCh38/hg38)

Tabuľka 1 Finálny farmakogenetický panel prezentujúci alely záujmu pre optimalizáciu farmakoterapie AP.

	Alely záujmu	RS-kód	Kód označujúci definujúci variant
CYP1A2	CYP1A2*30	rs762551	NC_000015.10:g.74749576C>A
	CYP1A2*11	rs72547513	NC_000015.10:g.74750296C>A
CYP3A4	CYP3A4*19	rs4986913	NC_000007.14:g.99760836G>A
	CYP3A4*22	rs35599367	NC_000007.14:g.99768693G>A
CYP2D6	CYP2D6*1xN	duplikácia génu	duplikácia génu
	CYP2D6*2xN	duplikácia génu rs 16947 rs 1135840	duplikácia génu NC_000022.11:g.42127941G>A NC_000022.11:g.42126611C>G
	CYP2D6*3	rs35742686	NC_000022.11:g.42128242de
	CYP2D6*4	rs3892097	NC_000022.11:g.42128945C>T
	CYP2D6*5	delécia génu	delécia génu
	CYP2D6*6	rs5030655	NC_000022.11:g.42129084del
	CYP2D6*9	rs5030656	NC_000022.11:g.42128176_42128178de 1
	CYP2D6*10	rs1065852, rs1135840	NC_000022.11:g.42130692G>A, NC_000022.11:g.42126611C>G
	CYP2D6*41	rs16947, rs28371725, rs1135840	NC_000022.11:g.42127941G>A, NC_000022.11:g.42127803C>T, NC_000022.11:g.42126611C>G

V rámci kazuistiky sme uskutočnili komplexné hodnotenie medikácie s cieľom identifikovať skutočné alebo potenciálne farmakoterapeutické problémy (FTP). Pre posúdenie klinickej situácie pacienta uvádzame zoznam diagnóz a farmakoterapie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2 Informácie k osobnej a liekovej anamnéze

Osobná anamnéza	
- Dilatačná kardiomyopatia - Implantácia a výmena viacerých zariadení na podporu funkcie srdca (CRT-D, ICD) - Perzistujúca fibrilácia predsiení, CHA2DS2-VASc 2 - Stav po širokokomplexnej tachykardii - Stav po EKV - Arteriálna hypertenzia 1. stupňa podľa ESC/ESH s veľmi vysokým prirátateľným KVS rizikom	- Chronická obličková choroba G3bA2 štádia podľa KDIGO CKD v.s. na podklade nefrosklerózy - Steatóza pečene - Hyperurikémia bez znakov zápalovej artritídy alebo tofovej dny - Hypertyreóza na podklade autoimunitnej tyreoiditídy v substitučnej liečbe - Neorganická nespavosť
Lieková anamnéza pri prijíme	
- Warfarin 3 mg 1-0-0 tbl. - Entresto 24/26 mg 1-0-1 tbl. - Furosemid 40 mg 1-1-0 tbl., - Verospiron 25 mg 1-0-0 tbl., - Cordarone 200 mg 0-1-0 tbl.,	- Milurit 300 mg 0-1/2-0 tbl., - Euthyrox 50 ug 1-0-0 tbl., - Acidum folicum 10 mg 0-1-0 tbl., - Pantoprazol 40 mg 1-0-0 tbl., - Rispen 1 mg 0-0-1 tbl.

V ďalšom kroku sme sa zamerali na vplyv genotypu na biotransformáciu liečiv. Po analýze farmakogenetického panelu sme identifikovali jeden polymorfizmus, na základe ktorého je pacientov genotyp CYP2D6*1/*4 – intermediárny metabolizér. Z prieskumu liekovej anamnézy vyplynulo, že pravdepodobne iba risperidón môže byť ovplyvnený metabolizmom CYP2D6. Pre toto liečivo v súčasnosti existujú farmakogenetické odporúčania pre monitorovanie alebo modifikáciu farmakoterapie podľa farmakogenetického konzorcia Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) a podľa americkej liekovej autority FDA.

V uvedenom prípade existuje riziko, že liečivo risperidón môže mať znížený metabolizmus a teda vyššie riziko NÚ. V súlade s farmakogenetickými odporúčaniami DPWG sa v prípade intermediárnych metabolizérov odporúča dôsledné monitorovanie bez nutnosti zmeny dávkovania alebo zámény liečiva – to znamená, že genotyp sám o sebe nemusí predstavovať závažné riziko, avšak liekové interakcie a charakteristiky pacienta, vrátane polyfarmácie a komorbidít, môžu spoločne zvyšovať riziko.

Samotná liečba risperidónom nemá jasnú indikáciu, nakoľko z psychiatrických diagnóz bola v osobnej anamnéze len neorganická nespavosť, ktorá by primárne nemala byť liečená AP. Okrem toho risperidón vykazuje potenciálne závažnú interakciu s amiodarónom s vysokým rizikom predĺženia QT intervalu. Pacient mal dlhodobu implantované zariadenia ICD a neskôr RCT-D, z čoho vplyva veľmi vysoké riziko život ohrožujúcich porúch srdcového rytmu. Tieto skutočnosti podporujú predpoklad, že genotyp ovplyvňuje terapiu risperidónom, a že v

kombinácii s nejasnou indikáciou a prítomnou liekovou interakciou je táto liečba pravdepodobne vysoko riziková.

Na základe uvedeného odporúčame ošetrovúcim lekárom prehodnotiť pokračujúcu liečbu risperidónom s odporúčaním vysadiť.

Okrem FTP spojených s AP sme u pacienta identifikovali aj ďalšie potenciálne FTP (Tabuľka 3).

Tabuľka 3 Prehľad potenciálnych farmakoterapeutických problémov.

1) Intermediárny metabolizér (CYP2D6*1/*4) Jedna variantná alela CYP2D6 vykazuje nulovú funkciu. Risperidón je metabolizovaný CYP2D6. Potenciálne znížený metabolizmus liečiva a zvýšenie rizika NÚ. <i>Odporúčanie:</i> Monitorovať pacienta. Podľa odporúčaní PharmGKB, zmena dávkovania nie je nutná.
2) Nejasná indikácia risperidónu Nedostatok informácií o psychiatrických diagnózach pacienta. Známa je len neorganická nespavosť. <i>Odporúčanie:</i> Úpravu terapie pri neorganickej nespavosti: spánková hygiena, hypnotiká 3. generácie
3) Lieková interakcia amiodarónu s risperidónom Amiodarón ako inhibítor CYP2D6 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie risperidónu, ktorý je substrátom CYP2D6. Zvýšené riziko NÚ: nepravidelný srdcový rytmus, predĺženie QT intervalu. Vzhľadom na pacientove diagnózy a fakt, že má implantovateľný CRT-D dochádza k vyššiemu riziku vzniku závažných arytmií. Amiodarón zosilňuje tlmivý účinok risperidónu na CNS a zároveň ide o intermediárneho metabolizéra, čo predstavuje ešte vyššiu potenciáciu tlmivého účinku. <i>Odporúčanie:</i> Prísne monitorovanie EKG, zvážiť potrebu terapie risperidónom
4) Potenciácia účinku warfarínu Liečivá alopurinol, amiodarón môžu zosilňovať antikoagulačný účinok warfarínu. <i>Odporúčanie:</i> Monitorovať hodnoty INR
5) Nejasná indikácia pre pantoprazol, 40 mg Chýba indikácia pre užívanie pantoprazolu 40 mg. Liečivo je v takejto sile podľa SPC indikované na liečbu: reflexnej ezofagitídy, žalúdočného a dvanástnikového vredu, Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných stavov patologickej hypersekrécie. <i>Odporúčanie:</i> Zvážiť vysadenie liečiva alebo zníženie dávkovania na 20 mg, pokiaľ pacienta nespadá do jednej z popísaných indikácií.
6) Nedostatočná terapia steatózy pečene Nedostatočná terapia steatózy pečene. Liečba amiodarónom môže ešte prispieť k rozvoju toxických účinkov na pečeň <i>Odporúčanie:</i> Monitorovať funkcie pečeneých enzýmov. Doplniť režimové opatrenia (strava, fyzická aktivita), prípadne doplniť do liečby hepatoprotektíva.
7) Kombinácia liečiv ovplyvňujúcich hladinu draslíka: spironolaktón, furosemid, valsartan Súbežné užívanie môže zvýšiť hladinu draslíka v krvi, potenciálne to môže viesť k hyperkalémii, nepravidelnému HR až k zlyhaniu obličiek. <i>Odporúčanie:</i> Monitorovať hladiny draslíka. Doplniť režimové opatrenie (príjem dostatočného množstva tekutín, neprijímať významné množstvo draslíka z iných zdrojov, obmedziť prípadné pravidelné užívanie NSAIDS, ktoré môžu riziko NÚ ešte zvyšovať)

DISKUSIA A ZÁVER

Účinnosť a bezpečnosť farmakoterapie AP významne ovplyvňuje interindividuálna variabilita, ktorá podčiarkuje rastúci význam farmakogenetiky v klinickej praxi. Cieľom našej práce bolo poskytnúť štruktúrovaný zoznam enzýmov a ich polymorfizmov, ktoré by mali byť zohľadnené pri farmakogenetickom testovaní v európskej populácii. Vytvorením farmakogenetického panelu chceme prispieť k optimalizácii farmakoterapie a uplatniť tak význam personalizovanej medicíny v psychiatrii. Tento panel môže slúžiť ako nástroj pre genetické testovanie, ktoré umožní lekárom lepšie porozumieť individuálnym potrebám pacienta a adekvátne k tomu prispôbiť liečbu.

Centrom nášho záujmu boli enzýmy CYP450, nakoľko sú vysoko polymorfné, a zároveň ovplyvňujú metabolizmus mnohých používaných AP v SR. Napriek tomu, že AP často vyžadujú dlhodobú terapiu, percento ukončenia liečby po jednom roku sa pohybuje v rozmedzí od 32 % do 74 %, čo poukazuje na dôležitosť zlepšenia nastavenia farmakoterapie v tejto oblasti (15,16).

V súčasnosti je aplikácia farmakogenetických aspektov v psychiatrii veľmi obmedzená a je potreba ďalších dôkazov o ich klinickej účinnosti (17). Vo všeobecnosti, je potrebné väčšie množstvo analýz a štúdií s dostatočne veľkým počtom vzoriek, ktoré poskytnú odporúčania na základe viacgénových panelov. Problém s neprítomnosťou dostatočných klinických usmernení pri bežne používaných AP, náklady na testovanie, ako aj oneskorené doručovanie výsledkov, bránia v implementácii farmakogenetických intervencií do klinického prostredia (18,19). Práve preto sme sa snažili prispieť našou štúdiou k relevantnosti zavedenia PGx do psychiatrickej praxe.

Ďalší výskum a štúdie sú nevyhnutné na presnejšie určenie efektívnosti a účinnosti implementácie farmakogenetického testovania do klinického prostredia. Zároveň považujeme za dôležité zvýšiť edukáciu a povedomie o výhodách PGx medzi odbornou aj laickou verejnosťou, aby sa tento prístup mohol naplno využiť vo všetkých relevantných oblastiach.

Vypracovanie farmakogenetického panelu a implementácia PGx do klinickej praxe stále čelí viacerým limitáciám. V úvode našej práce sme čerpali informácie o spotrebe AP za obdobie 2019 – 2022. Pri obsiahnutí širšieho rozpätia rokov by sme získali detailnejší prehľad o vývoji spotreby AP v SR. Ďalším limitujúcim faktorom je neúplnosť údajov o všetkých variantných alelách. Tento nedostatok kompletnej databázy variantných alel obmedzuje naše schopnosti v presnom určovaní ich vplyvu na biotransformáciu liečiv. Okrem toho, informácie o známej zmene funkcie sa vzťahujú na menšinu známych variantných alel, čo môže spôsobiť nejasnosti pri interpretácii výsledkov genotypovania. Limitáciou uplatnenia farmakogenetického panelu v psychiatrickej praxi v SR môže byť do určitej miery skutočnosť, že v krajine zatiaľ neexistuje centrálna organizácia alebo pracovná skupina, ktorá by mala vedúcu úlohu pri zložitom procese implementácie farmakogenetiky. Inšpiráciou by nám mohli byť iné svetové organizácie, ktoré sa venujú začleňovaniu farmakogenetických poznatkov do každodennej starostlivosti o pacientov (20). Hoci PGx v SR zatiaľ nie je implementované ako štandardná súčasť klinickej praxe, príklady zo zahraničia poukazujú na jeho pridanú hodnotu. Pozitívnym príkladom implementácie PGx do klinickej praxe je Holandsko, kde sú odporúčania národných konzorcií už rutinne využívané. Zdravotnícki pracovníci tak majú priamy prístup k usmerneniam pre úpravu dávkovania na základe genotypu (21). Význam tohto prístupu podporuje aj britská štúdia z roku 2023, ktorá analyzovala potenciálny dopad zavedenia preventívneho PGx testovania v primárnej starostlivosti. Ukázalo sa, že 19–21 % všetkých nových predpisov pre 56 liekov (5,2–5,7 milióna predpisov ročne) zahŕňalo klinicky významnú gén-liek interakciu podľa odporúčaní CPIC a DPWG (22). Tieto zistenia poukazujú na vysoký potenciál farmakogenetického testovania aj v prostredí primárnej starostlivosti.

V našej štúdii sme vypracovali farmakogenetický panel určený na testovanie u pacientov užívajúcich AP: CYP1A2*30 CYP1A2*11, CYP3A4*19, CYP3A4*22, CYP2D6*1xN + CYP2D6*2xN, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41. Na základe našich výsledkov, by sme tak odporúčali stanovenie 12 variantných alel za účelom optimalizácie farmakoterapie AP.

Doplňujúcou kazuistikou sme demonštrovali význam identifikácie variantných alel pacienta, pri ktorom sme na základe získaného genotypu určili, že ide o intermediárneho metabolizéra a adekvátne k tomu sme mohli podať farmakoterapeutické odporúčanie.

Výsledky našej práce poukázali na význam PGx ako dôležitého kroku k personalizácii liečby v psychiatrii.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Arranz MJ, Collier D, Kerwin RW. Pharmacogenetics for the Individualization of Psychiatric Treatment. *Am J Pharmacogenomics*. 2001;1(1):3-10.
2. van Westrhenen R, van Schaik RHN, van Gelder T, et al. Policy and Practice Review: A First Guideline on the Use of Pharmacogenetics in Clinical Psychiatric Practice. *Front Pharmacol*. 2021;12:640032.
3. Emsley R. Antipsychotic maintenance treatment in schizophrenia and the importance of preventing relapse. *World Psychiatry*. 2018;17(2):168-169.
4. Lally J, MacCabe JH. Personalised approaches to pharmacotherapy for schizophrenia. *BJPsych Adv*. 2016;22(2):78-86. doi:10.1192/apt.bp.114.013433
5. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomed Rep*. 2017;7(1):3-5.
6. DALLEMULE, Silvia., Pavol Ďurina, Miriama Juhosová, Eva Konečná, Jana Makýšová, Daniel Böhmer, 2023. Implementácia farmakogenetiky do zdravotnej starostlivosti. [online]. 2023. ISBN: 978-80-974608-0-8.
7. Smoller JW. Psychiatric Genetics and the Future of Personalized Treatment. *Depress Anxiety*. 2014;31(11):893-898.
8. Stefanicka-Wojtas D, Kurpas D. Personalised Medicine—Implementation to the Healthcare System in Europe (Focus Group Discussions). *J Pers Med*. 2023;13(3):380.
9. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14(2):119-136.
10. DE HERT M, CORRELL CU, BOBES J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Oslo, Norway; published 2025. Accessed August 28, 2025. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.
12. Národné centrum zdravotníckych informácií. Štatistické výstupy — Spotreba humánných liekov v Slovenskej republike. Accessed August 28, 2025.

- https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Spotreba_humannych_liekov_zdravotnickych_pomocok_dietetickych_potravin_SR/Pages/Datasety-spotreby-humannych-liekov-v-Slovenskej-republike.aspx.
13. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). CPIC web site. Accessed August 28, 2025. <https://cpicpgx.org/>
 14. NCBI. ALFA: Allele Frequency Aggregator. National Center for Biotechnology Information. Accessed August 26, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/>
 15. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223.
 16. Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016;18(3):323-337.
 17. Lunenburg CATC, Gasse C. Pharmacogenetics in psychiatric care, a call for uptake of available applications. *Psychiatry Res*. 2020;292:113336.
 18. Khani NS, Hudson G, Mills G, et al. T89. PHARMACOGENETIC TESTING TO GUIDE ANTIPSYCHOTIC TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;75:S210.
 19. Hernandez M, Cullell N, Cendros M, Serra-Llovich A, Arranz MJ. Clinical Utility and Implementation of Pharmacogenomics for the Personalisation of Antipsychotic Treatments. *Pharmaceutics*. 2024;16(2):244.
 20. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-673.
 21. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet*. 2024;32(3):278-285.
 22. van der Drift D, Simoons M, Koch BCP, et al. Implementation of Pharmacogenetics in First-Line Care: Evaluation of Its Use by General Practitioners. *Genes*. 2023;14(10):1841.

SÚŤAŽ CLINICAL SKILLS EVENT AKO PLATFORMA NA POSILNENIE MEDZIODBOROVEJ SPOLUPRÁCE ŠTUDENTOV FARMÁCIE A MEDICÍNY – PILOTNÝ PROJEKT

CLINICAL SKILLS EVENT COMPETITION AS A PLATFORM FOR STRENGTHENING INTERDISCIPLINARY COLLABORATION BETWEEN PHARMACY AND MEDICAL STUDENTS – A PILOT PROJECT

Stollárová N¹, Duránik M², Krajčírová N¹, Dóka G¹, Kiliánová Z¹

¹*Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

²*Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Slovenská republika*

Abstrakt: Súťaž Clinical Skills Event (CSE) je celoštátna súťaž pre študentov farmaceutických a lekárskech fakúlt v Bratislave, Martine a Košiciach. Jej cieľom je podporovať medziodborovú spoluprácu, vzdelávanie a rozvoj klinických vedomostí a zručností so zameraním na farmakoterapiu. Študenti súťažia v tímoch zložených z dvoch študentov farmácie a dvoch študentov medicíny. Ich úlohou je riešiť kazuistiky z klinickej praxe, ktoré vyžadujú integráciu vedomostí z farmakológie, klinickej farmácie a farmakoterapeutického rozhodovania. Cieľom štúdie bolo zmapovať postoje študentov farmácie a medicíny k medziodborovému vzdelávaniu a spolupráci. Pred a po súťaži vyplňali validovaný dotazník s uzavretými odpoveďami na 5-bodovej Likertovej stupnici, ktorý pokrýval tri oblasti: 1) hodnotenie zručností a vedomostí súvisiacich s medziodborovou spoluprácou, 2) hodnotenie postojov k medziodborovému vzdelávaniu a 3) implementáciu medziodborového vzdelávania v učebných osnovách. Súčasťou bola aj otvorená otázka o motivácii k účasti. Dotazník pred súťažou vyplnilo 87 (100 %) a po súťaži 81 účastníkov (93,1 %), z toho bolo 43 (49 %) študentov medicíny a 44 (51 %) študentov farmácie. Po súťaži sa zvýšilo priemerné skóre týkajúce sa pozitívneho postoja k práci v zmiešaných tímoch (4,21 vs. 4,43; $p = 0,018$). Študenti farmácie hodnotili medziodborové vzdelávanie a jeho implementáciu pozitívnejšie ako medici (časť B: 4,73 farmácia vs. 4,55 medicína, $p = 0,0004$; časť C: 4,19 farmácia vs. 3,87 medicína, $p < 0,0001$). Účasť na CSE, najmä jej zameranie na farmakoterapiu, zlepšila ich sebahodnotenie schopnosti efektívne pracovať v zmiešaných tímoch.

Summary: The Clinical Skills Event (CSE) is a national competition for pharmacy and medical students from faculties in Bratislava, Martin and Košice. Its aim is to promote interdisciplinary collaboration, education and development of clinical knowledge and skills with a focus on pharmacotherapy. Teams composed of two pharmacy and two medical students solve clinical cases requiring integration of knowledge from pharmacology, clinical pharmacy, and pharmacotherapeutic decision-making. The aim of this study was to map the attitudes of towards interdisciplinary education and collaboration. Before and after the competition, students completed a validated questionnaire with 5-point Likert scale, covering three domains: 1) skills and knowledge related to interdisciplinary teamwork, 2) attitudes towards interdisciplinary education and 3) implementation of interdisciplinary education in curricula. An open-ended question addressed motivation to participate. The pre-competition questionnaire was completed by 87 (100%) and post-competition questionnaire by 81 participants (93.1%): 43 (49%) medical and 44 (51%) pharmacy students. After the event, the average score reflecting a positive attitude towards interdisciplinary teamwork increased (4.21 vs. 4.43; $p = 0.018$). Pharmacy students rated interdisciplinary education and its implementation more positively than medical students (part B: 4.73 vs. 4.55, $p = 0.0004$; part C: 4.19 vs. 3.87,

$p < 0.0001$). Participation in the CSE, particularly its pharmacotherapy focus, enhanced their self-assessed ability to work effectively in interdisciplinary teams.

Kľúčové slová: Clinical Skill Event, farmakoterapia, klinické zručnosti, medziodborové vzdelávanie, medziodborová spolupráca

Keywords: Clinical Skill Event, pharmacotherapy, clinical skills, interdisciplinary education, interdisciplinary collaboration

ÚVOD

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) je medziodborová spolupráca zdravotníckych profesionálov kľúčovou súčasťou zlepšovania poskytovania zdravotnej starostlivosti (1). Definuje sa ako tímová spolupráca rôznych zdravotníckych profesií, ktorá zahŕňa aj aktívnu komunikáciu s pacientmi, ich rodinami a komunitami (2). Multidisciplinárne tímy zložené z lekárov, zdravotných sestier, klinických farmaceutov, fyzioterapeutov, klinických psychológov a ďalších odborníkov spravidla dokážu lepšie a efektívnejšie zabezpečiť komplexnú zdravotnú starostlivosť, ktorá vedie k rýchlejšiemu uzdraveniu pacienta (3). Cieľom je, aby sa takáto forma spolupráce stala bežnou súčasťou starostlivosti o pacienta, a nie iba výnimočnou situáciou.

Rozvoj medziodborovej spolupráce si vyžaduje vhodné vzdelávacie stratégie. Medziodborové vzdelávanie predstavuje základ pre osvojenie zručností a postojov nevyhnutných pre efektívnu tímovú prácu (1,4,5). Pre udržateľnosť a efektivitu tímovej spolupráce je potrebné, aby medziodborové vzdelávanie začalo už v pregraduálnom štúdiu a pokračovalo počas celého profesionálneho života, vrátane postgraduálneho vzdelávania (6). Viaceré odborné práce poukazujú, že medziodborové vzdelávanie vedie k pozitívnejším postojom študentov aj odborníkov z klinickej praxe voči iným zdravotníckym profesiám, zlepšuje ich vnímanie tímového prístupu a prispieva k rozvoju zručností v oblasti tímovej spolupráce (4,6). V konečnom dôsledku tak podporuje efektívnejšie fungovanie zdravotníckych tímov a prispieva k lepším výsledkom liečby pacientov. V porovnaní s tradičnými formátmi frontálnej výučby sa v ňom uprednostňujú inovatívne prístupy, práca v menších skupinách a simulačné aktivity (7).

Na tieto princípy nadväzuje aj súťaž Clinical Skills Event (CSE) na Slovensku, ktorá vznikla na základe konceptu Medzinárodnej federácie študentov farmácie (IPSF) (8). Postupne sa zameranie súťaže rozšírilo od analýzy farmakoterapie študentmi farmácie aj o koncept medziodborovej spolupráce a od roku 2022 sa organizuje ako celoštátna súťaž pre študentov medicíny a farmácie. Jej cieľom je budovať princípy spolupráce medzi budúcimi lekármi a farmaceutmi. Študenti súťažajú v tímoch zložených z dvoch farmaceutov a dvoch medikov a riešia komplexné patientske kazuistiky z klinickej praxe (9). CSE tak prepája aplikovanú farmakoterapiu v simulovaných klinických scenároch s medziodborovou tímovou prácou v súťažnom formáte.

Cieľom tejto pilotnej štúdie bolo preskúmať, ako účasť na CSE ovplyvňuje sebahodnotenie kompetencií študentov v oblasti medziodborovej spolupráce, ich postoje k medziodborovému vzdelávaniu a názory na integráciu medziodborového vzdelávania do kurikula.

MATERIÁL A METÓDY

Online dotazníková štúdia bola dizajnovaná tak, aby jej výsledky mohli byť reportované podľa dokumentu *Consensus-Based Checklist for Reporting of Survey Studies* (CROSS) (10). Dotazník bol distribuovaný počas celoštátnej súťaže CSE v marci 2024. Cieľovou skupinou

boli účastníci CSE, ktorí boli vyzvaní, aby vyplnili dotazník pred začiatkom a po skončení súťaže. K vyplneniu dotazníka bolo vyzvaných 87 študentov medicíny a farmácie zo 4 lekárskech fakúlt a 2 farmaceutických fakúlt ($n = 87$), z čoho bolo 43 študentov všeobecného lekárstva a 44 študentov farmácie.

Dotazník bol preložený z anglických originálnych verzií jednotlivými autormi. Tieto preklady boli následne vzájomne porovnané, pričom bola vybratá najvhodnejšia verzia s ohľadom na slovenský kontext. Táto verzia bola pilotne otestovaná tromi farmaceutmi pracujúcimi v akademickom a nemocničnom prostredí a dvomi študentmi medicíny. Úpravy zahŕňali pripomienky v oblasti zrozumiteľnosti jazyka.

Na začiatku dotazníka bol od účastníkov vyžiadaný informovaný súhlas so spracovaním a publikovaním na vedecké účely. V úvode dotazníka respondenti uviedli základné charakteristiky ako študijný program (všeobecné lekárstvo alebo farmácia), ročník štúdia a typ registrácie. Dotazník sa zaoberal tromi oblasťami. Časť A pozostávala zo 16 otázok zameraných na sebahodnotenie zručností a vedomostí súvisiacich s medziodborovou tímovou spoluprácou (IPEC) (11). Časť B obsahovala 10 otázok a bola zameraná na vnímanie medziodborovej starostlivosti orientovanej na pacienta a postojov k medziodborovému vzdelávaniu (12). Časť C obsahovala 13 otázok zameraných na vnímanie integrácie medziodborového vzdelávania do akademických osnôv na základe príručky Medzinárodnej federácie asociácií študentov medicíny IFMSA (13). Časti A, B a C boli hodnotené na 5-bodovej Likertovej stupnici (od Úplne súhlasím po Úplne nesúhlasím). Pred konaním súťaže boli študentom zaslané časti A a B a po skončení súťaže časti A a C.

Kvantitatívne parametre boli analyzované ako priemer $\pm$ štandardná odchýlka (SD), demografické údaje boli vyjadrené ako frekvencie a percentá. Pre porovnanie výsledkov pred a po absolvovaní súťaže CSE bol použitý Mann-Whitneyho U test s následným Benjaminiho-Hochbergov post-hoc testom pre viacnásobné porovnania, za štatisticky významné sa považovali hodnoty $p < 0,05$.

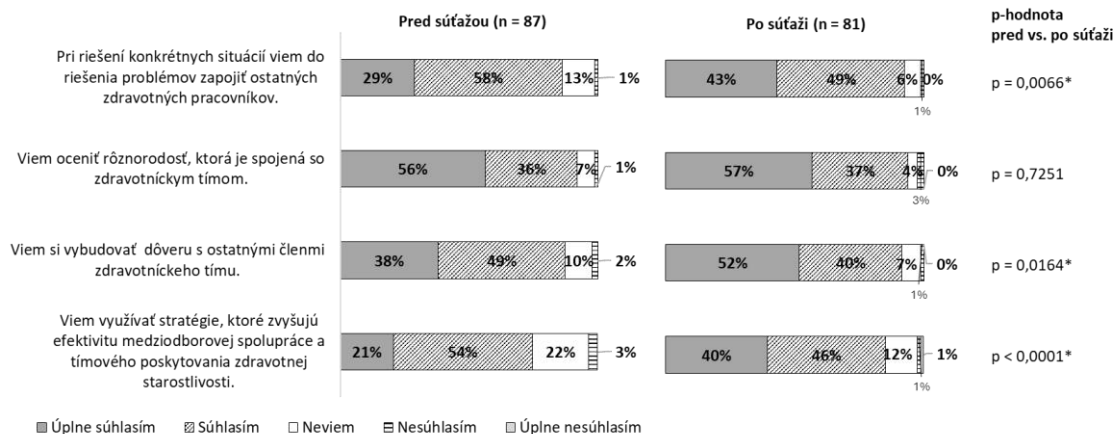
VÝSLEDKY

Dotazník pred súťažou vyplnilo 87 účastníkov CSE (100 %) a po súťaži 81 účastníkov (93,1 %). Z tohto počtu bolo 43 (49 %) študentov medicíny a 44 (51 %) študentov farmácie. Základné deskriptívne údaje o respondentoch uvádza tabuľka 1.

Tabuľka 1 Základné demografické údaje účastníkov CSE ($n = 87$)

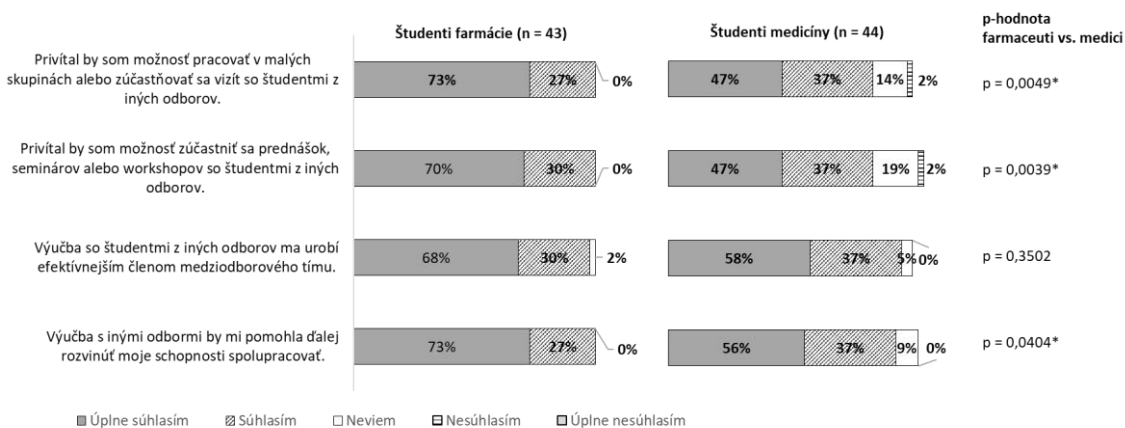
	počet (%)
Študijný program, n (%)	
<i>Všeobecné lekárstvo</i>	43 (51.8 %)
<i>Farmácia</i>	44 (49.4 %)
Ročník štúdia, n (%)	
2. ročník	3 (3.4 %)
3. ročník	6 (6.9 %)
4. ročník	50 (57.5 %)
5. ročník	20 (23.0 %)
6. ročník	8 (9.2 %)
Počet odovzdaných dotazníkov	
<i>Pred súťažou</i>	87 (100 %)
<i>Po súťaži</i>	81 (93.1 %)

Postoje zúčastnených študentov k ich schopnosti pracovať v medziodborovom tíme zdravotníkov mapovala časť A dotazníka. Po súťaži sme zaznamenali celkový nárast priemerného skóre z hodnoty 4,21 oproti 4,43 pre súťažou ($p = 0,018$), ktoré odzrkadľuje pozitívny postoj účastníkov voči tímovej práci. Obrázok 1 znázorňuje reprezentatívne otázky časti A dotazníka vrátane rozvrstvenia odpovedí respondentov pred súťažou a po nej.



Obrázok 1: Časť A - Posúdenie schopností a znalostí účastníkov týkajúcich sa spolupráce v medziodborových tímoch. Výber reprezentatívnych otázok a odpovede účastníkov pred súťažou a po súťaži, p-hodnota pre štatistickú významnosť jednotlivých otázok pred *versus* po súťaži.

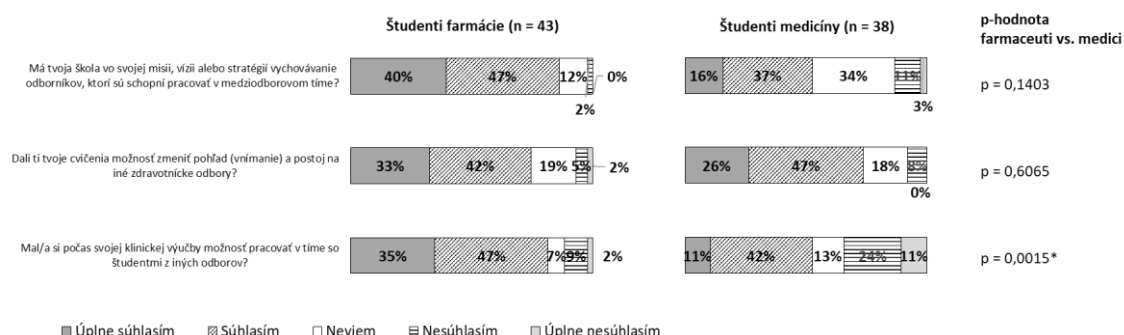
Časť B dotazníka pokrývala vnímanie medziodborovej starostlivosti orientovanej na pacienta a postoje voči medziodborovému vzdelávaniu. V tejto kategórii hodnotili študenti farmácie interdisciplinárne vzdelávanie a jeho implementáciu pozitívnejšie ako študenti medicíny, kedy priemerné skóre pre farmaceutov dosiahlo 4,73 oproti skóre 4,55 pre medikov ($p = 0,0004$). Obrázok 2 uvádza reprezentatívne otázky a odpovede respondentov v rámci časti B dotazníka.



Obrázok 2: Časť B - Vnímanie medziodborovej starostlivosti orientovanej na pacienta a postoje voči medziodborovému vzdelávaniu. Výber reprezentatívnych otázok a odpovede účastníkov pred súťažou a po súťaži, p-hodnota pre štatistickú významnosť jednotlivých otázok medzi študentmi farmácie *versus* študentmi medicíny.

V časti C dotazníka boli sledované skúsenosti študentov z hľadiska existujúcej implementácie medziodborového vzdelávania a výučby do kurikula príslušných študijných programov. Výsledky tejto časti ukázali, že študenti medicíny vnímajú menej možností medziodborového vzdelávania vo svojom študijnom programe oproti študentom

farmácie, s priemerným skóre 3,87 pre študentov medicíny oproti priemernému skóre 4,19 pre študentov ($p < 0,0001$). Reprezentatívne otázky vrátane výsledkov prieskumu v časti C uvádza obrázok 3.



Obrázok 3: Časť C - Vnímanie integrácie medziodborového vzdelávania do akademických osnov. Výber reprezentatívnych otázok a odpovede účastníkov pred súťažou a po súťaži, p-hodnota pre štatistickú významnosť jednotlivých otázok medzi študentmi farmácie *versus* študentmi medicíny.

DISKUSIA A ZÁVER

Údaje z odbornej literatúry sa zhodujú v tom, že medziodborové vzdelávania zdravotníckych pracovníkov podporuje tvorbu interprofesionálnych tímov a zlepšuje zdravotnú starostlivosť o pacienta (4,6). Cieľom tohto pilotného projektu bolo zistiť, či môže jednoduchá súťaž zameraná na farmakoterapiu, realizovaná v zmiešaných tímoch medikov a farmaceutov, ovplyvniť postoje študentov k medziodborovej spolupráci. Porovnanie výsledkov pred a po súťaži naznačuje štatisticky významný posun v postojoch účastníkov. Študenti uvádzali vyššiu sebadôveru v oblasti medziodborovej spolupráce, a to tak vo vzťahu k vedomostiam, ako aj k praktickým zručnostiam. Tento výsledok poukazuje na význam vzdelávacích aktivít, ktoré cielene zapájajú budúcich zdravotníckych profesionálov.

Podobné závery priniesla aj štúdia švajčiarskeho tímu, ktorý realizoval jednoduchý kurz pre študentov medicíny, ošetrovateľstva, fyzioterapie, rádiologických technológií a pracovnej terapie, avšak bez zapojenia študentov farmácie (14). Naopak, výskum z Kalifornie sledoval študentov farmácie v rezidentskom študijnom programe PharmDr. počas povinných stáží na nemocničných oddeleniach. Absolventi hodnotili pozitívne svoje aktívne zapojenie do starostlivosti o pacienta aj komunikáciu v rámci medziodborových tímov s lekármi a zdravotnými sestrami (15). V práci z holandského prostredia zameranej na študentov medicíny a farmácie účastníci hodnotili svoje kompetencie získané počas medziodborového programu orientovaného na farmakoterapiu. Výrazne pozitívnejšie hodnotenie pritom poskytli študenti farmácie (16).

Naše výsledky tiež ukázali rozdiely vo vnímaní medziodborovej starostlivosti medzi jednotlivými profesiami. Študenti farmácie hodnotili interdisciplinárnu spoluprácu a vzdelávanie pozitívnejšie ako medici, čo zodpovedá výsledkom švajčiarskej štúdie, v ktorej najväčší posun zaznamenali budúce zdravotné sestry nasledované študentmi fyzioterapie a napokon medikmi (15). Podobný trend potvrdili aj autori z Holandska (16). Zaujímavé je, že v britskej štúdii, kde študenti medicíny aj farmácie absolvovali spoločný online kurz predpisovania liekov, bol výsledok opačný - až tri štvrtiny medikov sa jednoznačne zhodli na tom, že lepšie pochopili úlohu farmaceutov, zatiaľ čo medzi farmaceutmi súhlasila približne tretina (17).

V poslednej časti prieskumu sme analyzovali postoje respondentov k integrácii medziodborového vzdelávania do študijných programov všeobecného lekárstva a farmácie. Zistili sme pomerne výrazný rozdiel v miere implementácie princípov interprofesionality, s menším zastúpením v kurikule medicíny. Na väčšine amerických aj európskych lekárskech fakultách je pritom medziodborové vzdelávanie štandardnou súčasťou študijných programov, hoci ich zaradenie do predklinickej alebo klinickej časti štúdia sa líši (18).

Limitáciou našej práce je nízky počet respondentov, čo však zodpovedá pilotnému projektu. V budúcnosti plánujeme prieskum zopakovať ďalších ročníkoch súťaže CSE.

Na záver možno konštatovať, že súťaž CSE, ktorá simuluje riešenie farmakoterapeutických kazuistík v interdisciplinárnych tímoch, prispieva k pozitívnejšiemu vnímaniu tímovej práce u študentov medicíny aj farmácie. Zlepšuje ich sebahodnotenie komunikačných zručností a kompetencií potrebných pre prácu v zmiešaných zdravotníckych tímoch. Medziodborové vzdelávacie aktivity by preto mali mať v študijných programoch čoraz väčšie zastúpenie, s cieľom skvalitniť starostlivosť o pacienta.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Gilbert JHV, Yan J, Hoffman SJ. A WHO report: framework for action on interprofessional education and collaborative practice. *J Allied Health*. 2010;39 Suppl 1:196-197.
2. Rawlinson C, Carron T, Cohidon C, et al. An Overview of Reviews on Interprofessional Collaboration in Primary Care: Barriers and Facilitators. *Int J Integr Care*. 2021;21(2):32.
3. McLaney E, Morassaei S, Hughes L, Davies R, Campbell M, Di Prospero L. A framework for interprofessional team collaboration in a hospital setting: Advancing team competencies and behaviours. *Health Manage Forum*. 2022;35(2):112-117.
4. Reeves S, Fletcher S, Barr H, et al. A BEME systematic review of the effects of interprofessional education: BEME Guide No. 39. *Med Teach*. 2016;38(7):656-668.
5. Sullivan M, Kivsky RD, J Mason D, Hill CD, Dukes C. Interprofessional collaboration and education. *Am J Nurs*. 2015;115(3):47-54.
6. Spaulding EM, Marvel FA, Jacob E, et al. Interprofessional Education and Collaboration Among Healthcare Students and Professionals: A Systematic Review and Call for Action. *J Interprof Care*. 2021;35(4):612-621.
7. van Diggele C, Roberts C, Burgess A, Mellis C. Interprofessional education: tips for design and implementation. *BMC Med Educ*. 2020;20(Suppl 2):455.
8. Clinical Skills Event | IPSF - International Pharmaceutical Students Federation. Accessed August 26, 2025. <https://www.ipsf.org/projects/cse>
9. CSE. SLOVENSKÝ SPOLOK ŠTUDENTOV FARMÁCIE. Accessed August 26, 2025. <https://sssf.sk/cse>
10. Sharma A, Minh Duc NT, Luu Lam Thang T, et al. A Consensus-Based Checklist for Reporting of Survey Studies (CROSS). *J Gen Intern Med*. 2021;36(10):3179-3187.
11. Dow AW, DiazGranados D, Mazmanian PE, Retchin SM. An exploratory study of an assessment tool derived from the competencies of the interprofessional education collaborative. *J Interprof Care*. 2014;28(4):299-304.
12. Schneider GW, Lage O, Fairclough J, Raventos VD, De Los Santos M. The Brief Attitudes Survey for Interprofessional Collaborative Learning: The Design, Reliability, and Validation of a New Instrument. *Cureus*. 2021;13(12):e20238.
13. A Medical Student's Guide to Student-led Interprofessional Educational Activities. Issuu. September 25, 2021. Accessed August 25, 2025. https://issuu.com/ifmsa/docs/a_medical_student_s_guide_to_student-led_interprof

14. Guinat M, Staffoni L, Santschi V, Didier A, Gachoud D, Greppin-Bécherraz C. Evaluating the impact of a blended interprofessional education course on students' attitudes towards interprofessional education: a pre-post study. *BMC Med Educ.* 2024;24(1):204.
15. Ameripour D, Matthews M, Wang Y, Mirzaian E, Kim RE. Mapping student perceptions of experiential interprofessional learning to the Interprofessional Education Collaborative (IPEC) competencies. *Curr Pharm Teach Learn.* 2022;14(2):182-192.
16. Mertens JF, Hessel MHM, Kempen TGH, et al. Evaluation of an interprofessional education program involving medical and pharmacy students: a mixed-method study. *BMC Med Educ.* 2025;25(1):48.
17. Abdelhakim HE, Brown L, Mills L, et al. Medical and pharmacy students' perspectives of remote synchronous interprofessional education sessions. *BMC Med Educ.* 2022;22(1):611.
18. Berger-Estilita J, Fuchs A, Hahn M, Chiang H, Greif R. Attitudes towards Interprofessional education in the medical curriculum: a systematic review of the literature. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):254.

**PREVALENCIA POTENCIÁLNE NEVHODNÝCH LIEČIV U STARŠÍCH
DOSEPLÝCH NA SLOVENSKU**
**PREVALENCE OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS IN OLDER
ADULTS IN SLOVAKIA**

Sukeľ O¹, Szmicseková K^{1,2}, Beláňová V³, Mačeková Z⁴, Snopková M^{3,5}

¹*Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

²*Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava, Slovenská republika*

³*Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

⁴*Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie
v Košiciach, Košice, Slovenská republika*

⁵*Fakultná lekáreň, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

Abstrakt: Neustále stúpajúci počet geriatrických pacientov vedie k zvyšovaniu pozornosti ohľadom ich bezpečnej terapie. Starší pacienti majú viacero komorbidít, čím sú vystavení polyfarmácii, ktorá sa spája s užívaním potenciálne nevhodných liečiv (*potentially inappropriate medications*; PIM). Vekom u týchto pacientov dochádza k fyziologickým a duševným zmenám. Vďaka týmto zmenám sú náchylnejší na nežiadúce účinky liečiv. Cieľom tejto práce bola retrospektívna analýza preskripcie vzorky pacientov za 6 kalendárnych mesiacov kde sme zisťovali prevalenciu užívania potenciálne nevhodných liečiv na Slovensku. Ďalším cieľom bolo zistiť, ktoré pohlavie užívalo viac PIM, ktoré diagnózy patria medzi rizikové a akí lekári najčastejšie predpisujú PIM. Analýza preskripcie bola vykonaná zo záznamov zdravotnej poisťovne u 400 pacientov. Pacientov sme rozdelili podľa pohlavia a podľa veku do dvoch vekových skupín. Analýza údajov bola vykonávaná prostredníctvom programov Microsoft Excel, Farmaan® a GraphPad Prism 9.5.1. Zo vzorky 400 pacientov sme výskyt PIM pozorovali u 378 z nich. Prevalencia užívania PIM bola vysoká a to 94,5 %. Vyšší výskyt PIM sme pozorovali u mužov a to 19,6 %, u žien o čosi menej a to 19,46 %. Ako najčastejšie užívané PIM sme vyhodnotili pantoprazol a omeprazol. Medzi najčastejšie diagnózy na ktoré boli PIM predpísané sú choroby obehovej sústavy. Najčastejšie predpisujúcimi lekármi sú všeobecní lekári, ktorí predpísali 33,59 % všetkých PIM.

Summary: The constantly increasing number of geriatric patients leads to increased attention regarding their safe therapy. Elderly patients have several comorbidities, which exposes them to polypharmacy, which is associated with the use of potentially inappropriate medications (PIM). As these patients age, physiological and mental changes occur. Thanks to these changes, they are more susceptible to the adverse effects of drugs. The aim of this work was a retrospective analysis of the prescription of a sample of patients for 6 calendar months, where we determined the prevalence of potentially inappropriate medications use in Slovakia. Another goal was to find out which gender used more PIM, which diagnoses are among the risky ones and which doctors most often prescribe PIM. A prescription analysis from medical records of health insurance company was performed in 400 patients. We divided the patients into two age groups according to gender and age. Data analysis was performed using Microsoft Excel, Farmaan® and GraphPad Prism 9.5.1. Out of a sample of 400 patients, we observed the occurrence of PIM in 378 of them. The prevalence of PIM use was high at 94.5 %. We observed a higher incidence of PIM in men at 19.6 %, in women slightly less at 19.46 %. We evaluated pantoprazole and omeprazole as the most frequently used PIMs. Among the most common

diagnoses for which PIMs were prescribed are diseases of the circulatory system. The most frequent prescribers are general practitioners, who prescribed 33.59 % of all PIMs.

Kľúčové slová: potenciálne nevhodné liečivá, starší dospelí, polyfarmácia

Keywords: potentially inappropriate medications, older adults, polypharmacy

ÚVOD

Starnutie je prirodzený proces počas ktorého dochádza s pribúdajúcim vekom k zmenám na viacerých úrovniach v organizme. Ide o nezvratný proces, ktorý je veľmi individuálny, neprebíha u každého rovnakou rýchlosťou a je ovplyvnený viacerými faktormi, ako napríklad genetickou informáciou jedinca, životným štýlom, výživou, prostredím a podmienkami v ktorých žije (1). Vo všeobecnosti sa osoby považujú za geriatrické po dosiahnutí 65. roku a vyššieho roku života, avšak toto tvrdenie môže byť sporné z dôvodu predlžovania priemernej dĺžky života a tiež zvyšovania kvality života seniorov (2). Predlžovanie priemernej dĺžky života súvisí so zlepšujúcou sa kvalitou zdravotnej starostlivosti, zvýšeným zameraním na prevenciu a lepším prístupom k farmakoterapii (3). Geriatrickí pacienti patria do skupiny ľudí s mnohopočetnými ochoreniami. V klinickej praxi sú takíto pacienti identifikovaní na základe známych znakov a symptómov nazývaných geriatrické syndrómy. Medzi tieto geriatrické syndrómy zaraďujeme pády, delírium, inkontinenciu a krehkosť. Zaznamenanie geriatrických syndrómov je dôležité pri hodnotení rizika a prínosu liekov pri liečbe starších pacientov (4).

Ďalším charakteristickým znakom ľudí nad 65 rokov je výskyt chronických ochorení (5). Populácia v dnešnej dobe vo všeobecnosti starne. WHO predpokladá, že do roku 2050 sa počet ľudí nad 60 rokov zdvojnásobí a počet ľudí vo veku 80 a viac sa v rokoch 2020 – 2050 strojnásobí a dosiahne 426 miliónov (6). Starnutie populácie je proces, ktorý je typický pre vyspelé krajiny prevažne v Európe (7). Seniori patria medzi skupinu obyvateľov, ktorá v porovnaní s ostatnými vekovými skupinami rastie najrýchlejšie. Podľa aktuálnych predpovedí v roku 2060 bude mať každý tretí obyvateľ Slovenska viac ako 65 rokov. Táto neustále rastúca skupina obyvateľov spôsobuje zmeny vo vekovej štruktúre ľudí (8). Neustále zvyšovanie populácie starších ľudí vedie k zmenám aj v oblasti zdravotnej starostlivosti, ktorá sa bude musieť vo zvýšenej miere sústreďovať na zdravotnú starostlivosť a liečbu geriatrických pacientov. V nákladoch za lieky patrí liečba starších dospelých k jednej z najväčších položiek v rámci zdravotnej starostlivosti (9).

S pribúdajúcim množstvom seniorov sa zvyšuje aj výskyt polyfarmácie. Ide o typický fenomén, s ktorým sa stretávame pri terapii u starších ľudí obvykle nad 65 rokov. Typickou definíciou polyfarmácie je užívanie viac ako piatich rôznych liečiv, v niektorých prípadoch môže ísť aj o viac ako desať rôznych liečiv (10). Polyfarmácia je u starších spájaná s polymorbiditou, práve vďaka ktorej pacienti užívajú veľké množstvo liečiv a ich rôznych kombinácií. So stúpajúcim vekom pacientov je dôležité dávať pozor na individualizáciu farmakoterapie. Pri terapii takýchto pacientov sa musí brať ohľad na zvýšené riziko výskytu interakcií a duplicit medzi veľkým počtom užívaných liečiv a zvýšené riziko ich nežiaducich účinkov a zhoršenú compliance pacientov (11). K jednému z dôležitých krokov, ktorý vedie k zlepšeniu terapie geriatrických pacientov, je zvyšovanie znalostí v oblasti gerontofarmakológie v širšej lekárskej a farmaceutickej verejnosti. Dôležitá je spolupráca lekárov a farmaceutov.

Hlavným cieľom tejto spolupráce je predchádzanie chýb pri predpisovaní, výdaji a podávaní liečiv a tiež podpora racionálneho užívania liečiv a zabezpečenie správnej farmakoterapie pacienta s minimalizovaním nežiaducich účinkov (12).

Potenciálne nevhodné liečivá (PIM) sú liečivá, ktoré nie sú vhodné na užívanie pre ľudí najmä starších ako 65 rokov, pretože vo väčšine prípadov ich riziká prevažujú nad ich prínosom. S rastúcim vekom často rastie aj počet diagnóz, liečba mnohých ochorení starších ľudí si

vyžaduje využívanie veľkej škály liečiv, čo často vedie k súčasnému užívaniu rôznych liekov jedným pacientom (13, 14). Tieto liečivá sú príčinou negatívnych klinických a aj ekonomických následkov, ktorým sa dá predísť. Prevalencia užívania PIM sa u starších osôb pohybuje okolo 58,4 % (15). Na zaistenie bezpečnosti liečby takýchto pacientov je vhodné sa používať PIM čo najviac vyhýbať, respektíve ak ich prítomnosť vo farmakoterapii je nutná, je vhodné sledovať klinickú odpoveď pacienta. Neustále vzdelávanie zdravotníckych pracovníkov v oblasti terapie starších pacientov má veľký význam (16). Práve racionálne užívanie liekov u starších dospelých je najlepšou prevenciou vzniku nežiaducich reakcií a udalostí, ktoré môžu ohroziť a zhoršiť kvalitu zdravia a života v tejto populácii. Ak chceme predísť užívaniu takýchto liečiv okrem prevalencie, je dôležité poznať aj farmakologický profil týchto liečiv. Pravidelné hodnotenie farmakoterapie pacienta má význam pri predchádzaní nevhodných kombinácií liečiv výskytu ich nežiaducich účinkov. Medzi najčastejšie používané skupiny PIM patria: o inhibítory cyklooxygenázy a nesteroidné antiflogistiká, alfa 1- agonisty, antiarytmiká III. triedy, anxiolytiká, hypnotiká, inhibítory protónovej pumpy (PPI), vazodilatanciá, antidepresíva, perorálne antidiabetiká (17).

S cieľom identifikovať a vyhnúť sa užívaniu PIM je uverejnených niekoľko klasifikácií, ktoré môžeme rozdeliť do dvoch skupín a to implicitné a explicitné. Implicitné sú založené na úsudku a obsahujú otázky, ktoré skúmajú účinnosť a bezpečnosť lieku. Explicitné kritériá sú založené na konkrétnych zoznamoch PIM (18). Práve explicitné kritériá sú používané v každodennej klinickej praxi. Najznámejšie z explicitných kritérií sú Beersove kritériá, STOPP (*Screening Tool of Older Peoples Prescriptions*) a START (*Screening Tool to Alert to Right Treatment*) kritériá. Beersove kritériá sú najdôležitejšie v USA. Pre európsku populáciu sú vyvinuté a využívané ďalšie zoznamy ako PRISCUS a STOPP kritériá (14). Európsky zoznam potenciálne nevhodných liečiv bol vytvorený na základe viacerých európskych zoznamov ako PRISCUS z Nemecka a ďalších zoznamov z Kanady, USA a Francúzska. Za jeho vytvorenie sú zodpovední odborníci zo siedmich európskych krajín (19). Tento skríningový nástroj umožňuje porovnávanie vzorcov predpisovania potenciálne nevhodných liečiv u starších dospelých v európskych krajinách (20). Prevalencia užívania PIM na Slovensku z roku 2008 bola 60,3 % (21). V novšej štúdii z roku 2018 patrili medzi najčastejšie PIM liečivá: kyselina acetylsalicylová, pantoprazol, omeprazol, alprazolam, piracetam a naftidrofuryl. Z jednotlivých ATC skupín boli najčastejšie predpisované liečivá na liečbu žalúdočných vredov a gastroezofageálneho refluxu a následne anxiolytiká a nootropiká. Prevalencia užívania PIM je podľa tejto štúdie vysoká a to 83 %. V porovnaní s predchádzajúcimi štúdiami je toto číslo vyššie, predpokladá sa, že je to z dôvodu nedostatočných usmernení pre užívanie PIM. Ďalším dôvodom môže byť skutočnosť, že väčšina pacientov nie je v starostlivosti geriatrov ale všeobecných lekárov, ktorí nedostatočne aplikujú jednotlivé usmernenia pri predpisovaní liečiv pre starších dospelých. Liečba starších pacientov by mala spájať klinické usmernenia pre liečbu starších pacientov a zohľadnenie individuálnych informácií o každom pacientovi. Okrem vytvorenia a používania nástrojov PIM zoznamov, by zníženie podielu PIM u populácie starších dospelých mohla ovplyvniť spolupráca lekárov s farmaceutmi v zariadeniach ústavnej starostlivosti (22).

MATERIÁL A METÓDY

Bola vykonaná retrospektívna analýza preskripcie vzorky pacientov starších ako 60 rokov, ktorých podľa WHO zaraďujeme do skupiny starších dospelých s viacerými komorbiditami (6). Do súboru boli zaradení pacienti, ktorí mali predpísaných minimálne 5 rozličných liekov. Celkovú kohortu tvorilo 400 pacientov. Údaje na vedecké účely poskytla Slovenskej lekárskej komore Dôvera, zdravotná poisťovňa, a.s.

Podľa klasifikácie WHO boli pacienti rozdelení do dvoch vekových skupín (6): (i) 60 – 74 rokov (226 pacientov), (ii) 74 – 100 rokov (174 pacientov). Všetky poskytnuté údaje pacientov a predpisujúcich lekárov boli kvôli ochrane osobných údajov anonymizované. Nám poskytnuté údaje obsahujú informácie o preskripcii pacientov za obdobie šiestich mesiacov od októbra 2016 do marca roku 2017. Poskytnuté údaje obsahovali: vek pacienta; pohlavie; mesiac, v ktorom bola vykázaná lekárenská starostlivosť; odbornosť preskribujúceho lekára; odbornosť odporúčajúceho lekára; názov a kód diagnózy; ŠÚKL kód lieku; ATC kód lieku.

Pri analýze preskripcie vzorky pacientov bolo potrebné previesť liek na liečivo, prevod sme uskutočnili prostredníctvom aplikácie Farmaan®. Tiež bolo potrebné prekonvertovať monokomponentné lieky podľa zoznamu kategorizovaných liekov Ministerstva zdravotníctva SR. Polykomponentné lieky boli podľa informácií držiteľov povolenia na registráciu liekov a SmPC priebežne aktualizované (23). Na hodnotenie užívania PIM sme využívali EU(7)-PIM (24), ktorý pozostáva zo 46 kritérií a umožňuje analýzu a porovnanie modelov predpisovania PIM u starších dospelých v európskych krajinách. Dostupné údaje sme spracovávali pomocou kontingenčnej tabuľky programu Microsoft Excel. Na štatistickú analýzu sme používali program GraphPad Prism verziu 9.5.1. Zameriavali sme sa na to, ktoré PIM boli pacientom najčastejšie predpisované. Tiež sme sa zamerali na to, či existuje súvislosť medzi vekom pacienta a pohlavím pacienta s počtom PIM. Rovnako sme sa zameriavali na to, či bol súvis s počtom komorbidít, počtom užívaných liečiv a počtom PIM. Na koreláciu medzi PIM/vek, počet komorbidít/počet predpísaných liečiv bol použitý klasický korelačný test - Pearson koeficient a na porovnanie vekových/pohlavných skupín 2-way ANNOVA s Tukey posthoc testom. Výsledky práce sme spracovali a vyhodnotili pomocou tabuliek a grafov v programe Microsoft Excel.

Limitáciou tejto analýzy bolo, že neboli dostupné informácie o zozname užívaných liekov neviazaných na lekárske predpis a tiež údaje o užívaní liekov, ktoré nie sú hrazené z verejného zdravotného poistenia. Chýbajúcimi informáciami boli aj všetky hematologické a biochemické parametre a rovnako aj funkcia pečene a obličiek pacientov, ktoré sú pri výbere liečiva dôležité.

VÝSLEDKY

Z kohorty 400 pacientov sme u 378 z nich detegovali užívanie minimálne jedného PIM, čo predstavuje 94,5 %. Priemerný počet užívaných PIM na celkový súbor pacientov bol $2,91 \pm 1,82$. Celkový podiel PIM v spomedzi všetkých užívaných liekov u pacientov bol 19,5 %.

Výsledky počtu užívaných PIM ukázali, že vyššie množstvo PIM v terapii bolo pozorované u mužov 19,6 %, pričom u žien PIM v terapii predstavovali 19,46 % spomedzi všetkých užívaných liekov. Vyšší priemerný počet užívaných liečiv sme pozorovali u žien $15,40 \pm 5,21$ zatiaľ čo u mužov bol priemerný počet užívaných liečiv $14,20 \pm 5,65$ (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: Celkový a priemerný počet užívaných liečiv a celkový a priemerný počet užívaných PIM medzi jednotlivými pohlaviami.

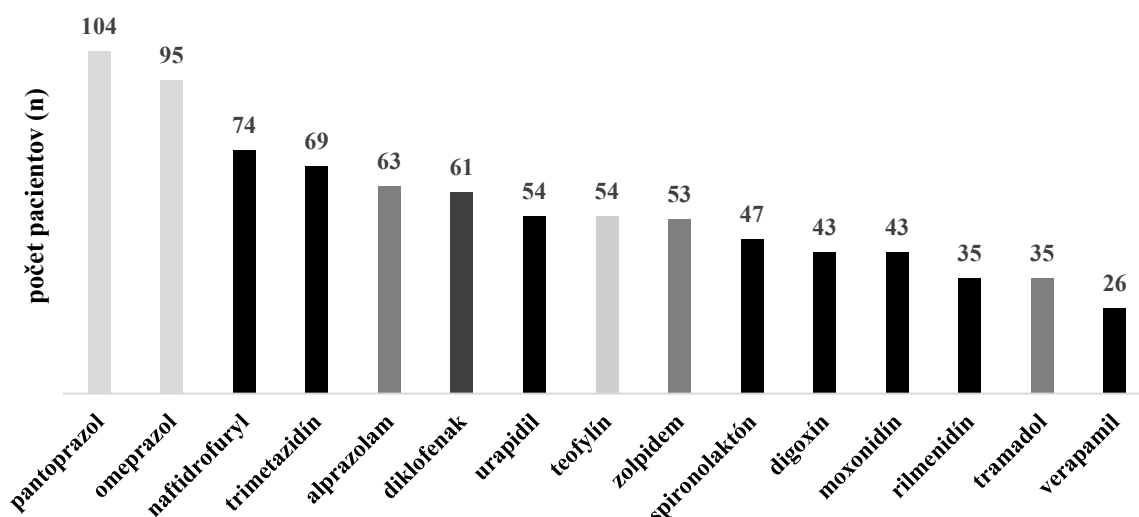
	Celkový počet užívaných liečiv	Priemerný počet užívaných liečiv	Celkový počet užívaných PIM	Priemerný počet užívaných PIM	Počet PIM v %
Ženy	3649	$15,40 \pm 5,21$	710	$2,99 \pm 1,69$	19,46
Muži	2316	$14,20 \pm 5,65$	454	$2,79 \pm 1,99$	19,6
Spolu	5965	$14,91 \pm 5,42$	1164	$2,91 \pm 1,82$	19,5

Pri štatistickom hodnotení výsledkov sme pozorovali mierne, ale signifikantné korelácie (Tabuľka 2), pričom v našich analýzach bol najmiernejší vzťah medzi počtom PIM a najsilnejšia bola korelácia medzi počtom PIM a počtom predpísaných liekov.

Tabuľka 2: Štatistická analýza vzťahov medzi sledovanými parametrami.

Pearson r	r	R squared	P (two-tailed)	P value summary
Počet PIM vs. počet diagnóz	0,4824	0,2327	<0,0001	significant
Počet PIM vs. počet predpísaných liečiv	0,6263	0,3922	<0,0001	significant
Počet PIM vs. vek	0,1619	0,2622	<0,0012	significant

Celkovo bolo identifikovaných 1164 PIM, z čoho medzi najčastejšie predpisované potenciálne nevhodné liečivá (Obrázok 1) patria liečivá pantoprazol (104), ktorý z celkového množstva PIM tvorí 8,93 %, omeprazol (95; 8,16 %), naftidrofuryl (74; 6,36 %), nasledujú trimetazidín (69; 5,92 %), alprazolam (63; 5,41 %), diklofenak (61; 5,24 %) a urapidil (54; 4,64 %).



Obrázok 1: Najčastejšie predpisované PIM.

Najčastejšie ATC skupiny, z ktorých boli predpisované potenciálne nevhodné liečivá, boli skupina C – kardiovaskulárny systém (8 liečiv; 2,77 % z celkového zoznamu 288 PIM), N – centrálna nervová sústava (3 liečivá; 1,04 %), A – tráviaci trakt a metabolizmus (2 liečivá; 0,69 %). Najčastejšie predpisované PIM pantoprazol, sa z celkovej vzorky 378 pacientov vyskytoval v terapii u 27,51 %, druhý v poradí omeprazol u 25,13 % a tretí najčastejší PIM naftidrofuryl u 19,58 %.

Medzi najčastejšie diagnózy, na ktoré boli predpísané PIM, podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb patria choroby obehovej sústavy, ktoré u pacientov predstavovali 70 % z celkového množstva diagnóz. Choroby tráviacej sústavy predstavovali 40,25 %, nasledovali choroby svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva s 29,5 %, duševné poruchy a poruchy správania s 21,5 % a choroby dýchacej sústavy, ktoré predstavovali 16 %. Medzi ďalšie

diagnózy zastúpené v menšom množstve patrili choroby močovej a pohlavnej sústavy a choroby nervového systému.

PIM najčastejšie predpisujú všeobecní lekári (391), ktorí predpísali celkovo 33,59 % PIM, ďalej internisti (116; 9,97 %), diabetológovia (111; 9,54 %), kardiológovia (99; 8,51 %). Medzi ďalších lekárov v menšom zastúpení patria neurológovia, urológovia, ortopédi, psychiatri, pneumológovia a iní špecialisti.

Z 1164 zistených PIM bolo až 777 užívaných dlhodobo, čo predstavuje 66,75 %. 387 liečiv, čo predstavuje 33,25 % bolo predpísaných na krátkodobú terapiu.

DISKUSIA A ZÁVER

Potenciálne nevhodné liečivá sú definované ako liečivá, ktoré často predstavujú väčšie potenciálne riziko ako terapeutický prínos pre starších dospelých, preto je dôležité aby pri predpisovaní a expedovaní bolo zvážené riziko vs. benefit. Nekontrolované užívanie týchto liečiv často vedie k zhoršeniu zdravotného stavu pacientov a k predĺženým hospitalizáciám v nemocnici (25). Prevalencia PIM medzi staršími pacientmi je alarmujúca a to aj napriek dostupnosti rôznych skríningových nástrojov (26).

Prevalencia užívania PIM v našej vzorke pacientov bola vysoká a to 94,5 %. V porovnaní s inými krajinami ako sú Poľsko alebo Portugalsko je prevalencia užívania PIM na Slovensku vyššia, rovnako ako aj napríklad pri porovnaní s Fínskom, kde bola prevalencia zaznamenaná na úrovni 39,9 % (27). Je zrejme, že predpisovanie PIM je tiež silne ovplyvnené odlišným vnímaním lekárov o nevhodnosti takejto terapie a rozdielnymi odporúčaniami a usmerneniami pre jednotlivé krajiny (19). Rozdiely v prevalencií PIM na základe jednotlivých zoznamov, môžu byť vysvetlené rozdielmi v kritériách a v zoznamoch jednotlivých liečiv, tiež rozdielmi v diagnostike a spôsobe liečby, spôsobmi predpisovania liekov a liekovou politikou, dostupnosťou liečiv a liekovým trhom v jednotlivých krajinách (28). Nakoľko ženské pohlavie využíva viac služieb zdravotnej starostlivosti v porovnaní s mužským (29), môžu byť ženy vystavené vyššiemu riziku polyfarmácie a výskytu užívania potenciálne nevhodných liečiv, tiež sa ženy dožívajú vyššieho veku (30) a v porovnaní s mužmi reagujú na farmakoterapiu odlišne, čo môže zvyšovať riziko poškodenia súvisiaceho s užívaným liečiv (31). Podľa viacerých štúdií zo zahraničia sú PIM predpisované častejšie ženám (29, 32). Z našej analýzy vyplýva nepatrne vyšší výskyt PIM u mužov a to 19,6 %, zatiaľ čo u žien bol podiel 19,46 %. Tento výsledok môže súvisieť s predpisovanými liečivami; medzi najčastejšiu ATC skupinu, z ktorej boli predpisované PIM patrí skupina C – liečivá na kardiovaskulárny systém, ktorej liečivá sú častejšie predpisované mužom. Ženám sú častejšie predpisované liečivá na zvládanie stavov migrény, poruchy štítnej žľazy, depresie alebo porúch spánku (31).

Polyfarmácia patrí medzi hlavné problémy týkajúce sa terapie starších dospelých. Zníženie počtu užívaných liečiv znižuje riziko užívania PIM bez ohrozenia zdravotného stavu pacienta (33). Ak sa farmaceuti podieľajú na identifikácii polyfarmácie a zdieľajú informácie s lekármi, dochádza k zníženiu miery polyfarmácie (16).

Najčastejšie predpisovaným PIM v tejto štúdii bol pantoprazol, druhým liečivom bol omeprazol, obe zo skupiny PPI. Prevalencia užívania PPI je medzi staršími dospelými v rozmedzí 23 až 79 %, pri prepustení z nemocnice až 98 % (34), avšak pri dlhodobom užívaní riziká prevažujú nad benefitmi (35). Aj ďalšie PIM predstavujú pre starších dospelých riziká, pričom zásah farmaceutov môže byť pre pacientov efektívny (9, 22). Liečivá na ochorenia obehovej sústavy patria podľa viacerých štúdií medzi najčastejšie predpisované liečivá. Výskyt PIM pri terapii ochorení obehovej sústavy je aj napriek dostupnosti explicitných a implicitných kritérií PIM vysoký a to v rozmedzí 7 až 85 % v rôznych kategóriách. Riešením znižovania PIM v terapii môžu byť elektronické zdravotné záznamy, monitoring predpísaných liečiv a

individualizovanie terapie. Nevyhnutný je vývoj personalizovaných nástrojov na kontrolu užívania PIM u starších pacientov s KVS ochoreniami (36).

Všeobecní lekári vykazujú vo všeobecnosti vyššiu mieru predpisovania PIM v porovnaní s inými špecialistami. Medzi najčastejšie dôvody chybnej preskripcie všeobecných lekárov patrí veľké množstvo užívaných liekov pacientom, ťažkosti s komunikáciou s ostatnými lekármi pacienta, nedostatok informácií o liekoch ktoré už pacient užíva. Častým dôvodom nesprávnej preskripcie liečiv je aj tlak zo strany pacienta, zlá komunikácia medzi primárnou a sekundárnou zdravotnou starostlivosťou (37) alebo neznalosť PIM zoznamov (38).

Na základe analýzy preskripcie pacientov podľa tohto zoznamu sme zistili, že podiel PIM v terapii starších pacientov je na Slovensku alarmujúci, čo zodpovedá predchádzajúcim zisteniam slovenských autorov (39, 40). Všeobecne medzi hlavné dôvody patrí nedostatok vzdelávania o existujúcich zoznamoch PIM a ich využití v praxi. Správna edukácia zdravotníckych pracovníkov môže pomôcť znížiť počet predpisovaných PIM na Slovensku. V budúcnosti bude dôležité zvyšovanie povedomia lekárov aj farmaceutov o prescripcii liečiv v tejto vekovej skupine pacientov.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Pandey S, Pandey, Smita. "Factors Contributing of Ageing." *Advances in Medical Diagnosis, Treatment, and Care*, IGI Global, 2018.
2. Sieber CC. Der ältere Patient--wer ist das? [The elderly patient--who is that?]. *Internist (Berl)*. 2007 Nov;48(11):1190, 1192-4.
3. Sabharwal S, Wilson H, Reilly P, Gupte CM. Heterogeneity of the definition of elderly age in current orthopaedic research. *Springerplus*. 2015 Sep 17;4:516.
4. Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)*. 2014 Oct;12(4):489.
5. Vetrano DL, Foebel AD, Marengoni A, Brandi V, Collamati A, Heckman GA, Hirdes J, Bernabei R, Onder G. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity. *Eur J Intern Med*. 2016 Jan;27:62-7.
6. WHO | World Health Organization".[Online]. Dostupné na: <http://www.who.int/>
7. Moulaert T, Garon S (Dir.). Age-Friendly Cities and Communities in International Comparison. Springer, 14, 344 p., 2016, International perspectives on aging, 978-3-319-24031-2.
8. Bartošovič I, Zacharová E, Zrubáková K, Gažíková E, West DJ, Costello MM. Demographic characteristics of population ageing in Slovakia. *Clinical Social Work and Health Intervention*. 2017;8(3), 7-14.
9. Snopková M, Sukeľ O. Potenciálne nevhodné liečivá u starších dospelých. *Prakt. lekárň.*, 2020;10(4):131-133.
10. Cantlay, Alexandra, Tom Glyn, and Nick Barton. "Polypharmacy in the Elderly." *InnovAiT: Education and Inspiration for General Practice*, vol. 9, no. 2, 2016, pp. 69-77.
11. Weber P, Meluzínová H, Prudius D, Bielaková K. Polypharmacy viewed not only through the prism of multi-morbidity, but also as an independent geriatric syndrome. *Vnitr Lek*. 2016;62(Supplementum 3):135-139.
12. Santos NSD, Marengo LL, Moraes FDS, Barberato Filho S. Interventions to reduce the prescription of inappropriate medicines in older patients. *Rev Saude Publica*. 2019 Jan 31;53:7.
13. Dagli RJ, Sharma A. Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. *J Int Oral Health*. 2014 Nov-Dec;6(6).
14. de Agustín Sierra L, Rodríguez Salazar J, Jiménez-Muñoz AB, Molina Hernández MJ, Bermejo Bescós P, Iglesias Peinado I, García Díaz B. Potentially inappropriate medication

- in acute hospitalized elderly patients with polypharmacy: an observational study comparing PRISCUS, STOPP, and Beers criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 May;77(5):757-766.
15. Magalhães MS, Santos FSD, Reis AMM. Factors associated with the use of potentially inappropriate medication by elderly patients prescribed at hospital discharge. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 Oct 28;18:eAO4877.
 16. Jandu JS, Mohanaselvan A, Dahal R, et al. Strategies to Reduce Polypharmacy in Older Adults. [Updated 2024 Aug 11]. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2025 Jan-.
 17. Lopes LM, Figueiredo TP, Costa SC, Reis AM. Use of potentially inappropriate medications by the elderly at home. *Cien Saude Colet*. 2016 Nov;21(11):3429-3438.
 18. Alshammari H, Al-Saeed E, Ahmed Z, Aslanpour Z. Reviewing Potentially Inappropriate Medication in Hospitalized Patients Over 65 Using Explicit Criteria: A Systematic Literature Review. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021 Nov 3;13:183-210.
 19. Fialová D, Brkić J, Laffon B, Reissigová J, Grešáková S, Dogan S, Doro P, Tasić L, Marinković V, Valdiglesias V, Costa S, Kostřiba J. Applicability of EU(7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries. *Ther Adv Drug Saf*. 2019 Jun 24;10:2042098619854014.
 20. Plácido AI, Aguiar A, Piñeiro-Lamas M, Varallo F, Figueiras A, Herdeiro MT, Roque F. Assessment of Potentially Inappropriate Medications Using the EU (7)-PIM List, in a Sample of Portuguese Older Adults' Residents in Nursing Homes. *Risk Manag Healthc Policy*. 2022 Jul 13;15:1343-1352.
 21. Wawruch M, Fialova D, Zikavska M, Wsolova L, Jezova D, Kuzelova M, Liskova S, Krajcik S. Factors influencing the use of potentially inappropriate medication in older patients in Slovakia. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Aug;33(4):381-92.
 22. Jankyova S, Rubintova D, Foltanova T. The analysis of the use of potentially inappropriate medications in elderly in the Slovak Republic. *Int J Clin Pharm*. 2020 Feb;42(1):100-109.
 23. Szmiecseková K. Sú farmaceuti schopní posunúť hranice možností v 21. storočí?. Rigorózná práca. *Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta*. 2018. Dostupné na: <https://cms.crzp.sk/>.
 24. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Jul;71(7):861-75.
 25. Malakouti SK, Javan-Noughabi J, Yousefzadeh N, Rezapour A, Mortazavi SS, Jahangiri R, Moghri J. A Systematic Review of Potentially Inappropriate Medications Use and Related Costs Among the Elderly. *Value Health Reg Issues*. 2021 Sep;25:172-179.
 26. Alshammari H, Al-Saeed E, Ahmed Z, Aslanpour Z. Prevalence and Predictors of Potentially Inappropriate Medications Among Patients Aged ≥ 65 Years on Hospital Admissions in Kuwait. *Clin Interv Aging*. 2022 Jul 6;17:1025-1036.
 27. Paulamäki J, Jyrkkä J, Hyttinen V, Jämsen E. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older population: comparison of the Finnish Meds75+ database with eight published criteria. *BMC Geriatr*. 2023 Mar 10;23(1):139.
 28. Oncu S, Yakar NM, Demirer Aydemir F, Gokmen N, Gelal A. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Intensive Care Patients According to TIME-to-STOP Criteria. *Eur J Geriatric Gerontol*. 2023 Feb 2;5(1):66-77.
 29. Ukhanova M, Markwardt S, Furuno JP, Davis L, Noble BN, Quiñones AR. Are there sex differences in potentially inappropriate prescribing in adults with multimorbidity? *J Am Geriatr Soc*. 2021 Aug;69(8):2163-2175.
 30. Loddó S, Salis F, Rundeddu S, Serchisu L, Peralta MM, Mandas A. Nutritional Status and Potentially Inappropriate Medications in Elderly. *J Clin Med*. 2022 Jun 16;11(12):3465.

31. Rochon PA, Petrovic M, Cherubini A, Onder G, O'Mahony D, Sternberg SA, Stall NM, Gurwitz JH. Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. *Lancet Healthy Longev*. 2021 May;2(5):e290-e300.
32. Toepfer S, Bolbrinker J, König M, Steinhagen-Thiessen E, Kreutz R, Demuth I. Potentially inappropriate medication in older participants of the Berlin Aging Study II (BASE-II) - Sex differences and associations with morbidity and medication use. *PLoS One*. 2019 Dec 30;14(12):e0226511.
33. Caçador C, Teixeira-Lemos E, Oliveira J, Pinheiro J, Teixeira-Lemos L, Ramos F. The Prevalence of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications and Its Relationship with Cognitive Status in Portuguese Institutionalized Older Adults: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 24;19(5):2637.
34. AlMutairi H, O'Dwyer M, McCarron M, McCallion P, Henman MC. The use of proton pump inhibitors among older adults with intellectual disability: A cross sectional observational study. *Saudi Pharm J*. 2018 Nov;26(7):1012-1021.
35. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017 Sep;8(9):273-297.
36. Nfinogenova ND, Trubacheva IA, Popov SV, Efimova EV, Ussov WY. Trends and concerns of potentially inappropriate medication use in patients with cardiovascular diseases. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Oct;20(10):1191-1206.
37. Schmidt-Mende K, Hasselström J, Wettermark B, Andersen M, Bastholm-Rahmner P. General practitioners' and nurses' views on medication reviews and potentially inappropriate medicines in elderly patients - a qualitative study of reports by educating pharmacists. *Scand J Prim Health Care*. 2018 Sep;36(3):329-341.
38. Isidoro GSP, Pinto MAV, Melo NCA, Souza PAM, Silva LGR, Sales TLS. Potentially inappropriate medication use in older adults: prevalence and physician knowledge. *Geriatr Gerontol Aging*. 2021;15:e0210011.
39. Kosirova S, Urbankova J, Klimas J, Foltanova T. Assessment of potentially inappropriate medication use among geriatric outpatients in the Slovak Republic. *BMC Geriatr*. 2023 Sep 15;23(1):567.
40. Zupcan Vicena A, Komjathy H, Urbankova J, Foltanova T, Kosirova S. Identification of the Potential Pharmacotherapeutic Risk in Hospitalized Geriatric Patients. *Cureus*. 2025 Mar 30;17(3):e81485.

MÝTY O LIEKACH POD LUPOU: PRIESKUM MEDZI FARMACEUTMI UNCOVERING MYTHS ABOUT MEDICINES: A SURVEY AMONG PHARMACISTS

Urbánková J, Kosírová S

*¹Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzita Komenského
v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika*

Abstrakt: Užívanie liekov adolescentmi môže byť rizikové ak čerpajú informácie z nerelevantných zdrojov a veria nepravdivým informáciám. Na Slovensku systematické vzdelávanie o liekoch neprebíha a ľudia sú náchylní veriť dezinformáciám, čo môže predstavovať hrozbu pre ich zdravie aj zdravie celej populácie. Cieľom práce bolo online prieskumom medzi farmaceutmi identifikovať patientske mýty a hoaxy o liekoch a zistiť názory farmaceutov na optimálny vek začiatku edukácie o liekoch v školách pre efektívnejšie zacielenie vzdelávania adolescentov. Online dotazníkový prieskum prostredníctvom MS Teams vyplnilo 161 slovenských farmaceutov a odpovede boli spracované štatisticky a použitím induktívnej tematickej analýzy. Respondenti boli najmä ženy (82,61 %) z Bratislavského kraja (26,09 %) a najviac z verejnej lekárne (92,55 %). Väčšina (95,06 %) respondentov uviedla aspoň jednu problematickú oblasť, v ktorej sa s nepravdivými presvedčeniami u pacientov stretli. Najviac spomínané problematické oblasti boli vakcíny, antibiotiká a dávkovanie liekov. Edukáciu o liekoch odporúčali respondenti v priemere od 15 rokov. Lekárnici na Slovensku sa stretávajú s nepravdivými presvedčeniami u pacientov, čo im do značnej miery môže komplikovať poskytovanie zdravotnej starostlivosti. Edukácia detskej populácie pripravená v spolupráci s farmaceutmi by mohla byť vhodným vedomostným základom pre laikov, aby v budúcnosti vedeli rozlíšiť vedecky podložené informácie od dezinformácií a zlepšili tak svoju gramotnosť v tejto oblasti. Dlhodobá pravidelná edukácia stálych pacientov v lekární môže mať za následok zvýšenie dôvery v lekárni a v pravdivé vedecky overené informácie.

Summary: The use of medicines by adolescents can be risky if they obtain information from irrelevant sources and believe false information. In Slovakia, there is no systematic education about medications, and people are prone to believing misinformation, which can pose a threat to their health and the health of the entire population. The aim of this study was to use an online survey of pharmacists to identify patient myths and hoaxes about medicines and to find out pharmacists' opinions on the optimal age to start education about medicines in schools to target the education of adolescents more effectively. An online questionnaire survey via MS Teams was completed by 161 Slovak pharmacists. The results were processed statistically and also using inductive thematic analysis. Results: Respondents were mainly women (82.61 %) from the Bratislava region (26.09 %) and mostly working in community pharmacies (92.55 %). The majority (95.06 %) of respondents reported at least one problematic area in which they encountered false beliefs among patients. Mostly mentioned problematic areas were vaccines, antibiotics, and drug dosing. Respondents recommended education about drugs starting at an average age of 15. Pharmacists in Slovakia encounter false beliefs among patients, which can significantly complicate the provision of healthcare. Education of pediatric population prepared in collaboration with pharmacists could provide a suitable knowledge base for laymen to distinguish between scientifically based information and misinformation in the future and improve their literacy regarding safe medicine use. Long-term education of regular patients in pharmacies can result in increased trust in pharmacists and in accurate, scientifically verified information.

Kľúčové slová: nepravdivé presvedčenia, lieky, farmaceuti, edukácia, tematická analýza
Key words: false beliefs, medicines, pharmacists, education, thematic analysis

ÚVOD

Štúdie z posledných rokov identifikovali viaceré riziká spojené s užívaním liekov u adolescentov (1–6) z ktorých mnohé vyplývajú z nedostatočných informácií o liekoch. Adolescenti čerpajú informácie o liekoch najčastejšie od rodičov (7) a tiež z internetu, či rôznych patientskych fór (8), čo potvrdila aj naša pilotná štúdia (9). Získavanie informácií z nerelevantných zdrojov alebo konanie na základe dezinformácií môže negatívne ovplyvniť zdravie adolescentov, či spôsobiť vznik nežiaducich účinkov. Vedecká komunita vyjadrila znepokojenie nad dezinformáciami týkajúcimi sa zdravia a označila ich za sociálnu hrozbu, ktorá ohrozuje verejné zdravie (10). Keďže adolescenti sa v procese dospievania osamostatňujú aj pri užívaní liekov, je dôležité poskytnúť im relevantné informácie, aby si k liekom vytvorili správne postoje a návyky, ktoré si zachovávajú až do dospelosti (11). Podľa sociologických výskumov prevláda u Slovákov vysoká miera dôvery vo falošné správy, nedostatok kritického myslenia a mediálnej gramotnosti (12) a téma dezinformácií rezonovala za posledný rok aj v slovenských médiách (13,14). Tieto skutočnosti môžu značne komplikovať dostupnosť, pochopenie a prijatie relevantných a pravdivých informácií o liekoch dospievajúcou aj dospelou laickou verejnosťou na Slovensku.

V niektorých krajinách už v minulosti vznikli iniciatívy zamerané na edukáciu adolescentov o liekoch a ich správnom užívaní (15,16) a po absolvovaní takýchto edukačných programov bolo zistené zlepšenie vo vedomostiach, medicínskej gramotnosti a sebedovedí (16).

Na Slovensku zatiaľ systematické vzdelávanie o liekoch na školách neprebíha, ale Odporúčaný postup pre prevenciu v školách od MZ SR z roku 2022 odporúča túto tému na školách preberať v spolupráci s farmaceutom so zameraním na prevenciu, no bližšie témy alebo spôsob neuvádza (17). Donedávna mohla byť téma “lieky” preberaná ako súčasť zdravotnej výchovy alebo výchovy k zdraviu (18). S tým súvisí aj novo zavedený pojem “lieková gramotnosť”, ktorý je veľmi aktuálne diskutovaný a stále sa vo vedeckej komunite formuje jeho definícia a nástroje na meranie. Zatiaľ najkomplexnejšie ho opísali autori publikácie z roku 2018 ako schopnosť porozumieť a konať na základe informácií týkajúcich sa liekov (19). Prehľadová publikácia z roku 2021 však poznamenala, že dostupné meracie nástroje na liekovú gramotnosť neúplne zachytávajú aspekty liekovej gramotnosti (20) a vo výskumoch je nutné pokračovať v zmysle definície samotného konceptu a následne aj vhodných nástrojov na jeho meranie.

Naš vedecký tím na základe predchádzajúcej štúdie (7) navrhol obsah edukácie pre slovenských stredoškolákov s cieľom zvýšiť ich liekovú gramotnosť. Pretože považujeme za dôležité reflektovať aj na aktuálne potreby spoločnosti, rozhodli sme sa jej obsah doplniť aj zo skúseností slovenských lekárníkov z praxe.

Cieľom tejto práce bolo pomocou online prieskumu medzi farmaceutmi 1) identifikovať nepravdivé informácie a mýty vrátane hoaxov, ktorým pacienti veria a 2) získať ich názory na optimálny vek pre začiatok edukácie o liekoch v školskom prostredí. Rozpoznaním súčasných mýtov a hoaxov medzi pacientmi dokážeme efektívnejšie zacieliť a prispôbiť edukáciu pre adolescentov.

Tento výskum je súčasťou výskumu zameraného na liekovú gramotnosť slovenských adolescentov, ktorý skúma reálny stav vedomostí, postojov a skúseností adolescentov ohľadom liekov a teda ich takzvanú liekovú gramotnosť.

SÚBOR RESPONDENTOV A METÓDY

Základný súbor tvorili farmaceuti vykonávajúci povolanie lekárnik na Slovensku, ale aj iní farmaceuti oslovení cez súkromné správy na sociálnych sieťach. Počet farmaceutov s platnou registráciou v registri farmaceutov vykonávajúcich povolanie lekárnik na Slovensku

bol 6011 k dátumu 07.08.2024. Zber dát prebiehal 5 mesiacov v období od 7. marca 2024 do 7. augusta 2024 v spolupráci so Slovenskou lekárnickou komorou (SLeK). Údaje o respondentoch sú aktuálne ku konečnému dňu zberu dát (7. august 2024).

Lekárnici boli oslovení Slovenskou lekárnickou komorou (SLeK) prostredníctvom elektronickej pošty. E-mail bol odoslaný na 4 532 e-mailových adries, z toho si správu otvorilo 65.91 % farmaceutov (2 985). Na odkaz v správe kliklo 11.99 % lekárnikov (543). Dotazník vyplnilo 161 farmaceutov zo Slovenska, 5 študentov farmácie a 1 farmaceut z Českej republiky. Inkluzívne kritériá zahrnuli farmaceutov, ktorí do času výskumu mali skúsenosť s prácou na Slovensku v jednom z farmaceutických odvetví. Odpovede od študentov a z Českej republiky boli z konečného súboru respondentov vylúčené.

V elektronickom dotazníku aplikácie MS Forms boli skúmané aj demografické charakteristiky ako vek, pohlavie, samosprávny kraj, v ktorom respondenti pracujú a farmaceutické odvetvie, v ktorom súčasne pracujú alebo pracovali. Nosným predmetom dotazníka boli dve položky zamerané na cieľové oblasti výskumu, a to:

1. S akými hoaxmi (nepravdivými presvedčeniami) v súvislosti s liekmi sa stretávate v práci alebo vo vašom okolí?
2. Od akého veku by bolo podľa Vás vhodné vzdelávať deti o téme liekov a ich správnom a bezpečnom používaní?

Na vyhodnotenie kvalitatívnych dát bola použitá indukčná tematická analýza podľa rozsiahlo používanej metódy Braunovej a Clarkovej (21).

VÝSLEDKY

Charakteristika respondentov. Zo 161 respondentov bolo 82,61 % (133/161) žien. Vekový priemer respondentov bol $40,88 \pm 12,17$ rokov [23;72]. Najviac respondentov pracovalo v Bratislavskom kraji (26,09 %) a najviac zastúpené odvetvie farmácie bola verejná lekáreň (92,55 %). Zastúpenie jednotlivých krajov je zobrazené na obrázku 1. V pracovných skúsenostiach mohli respondenti označiť viac odpovedí.

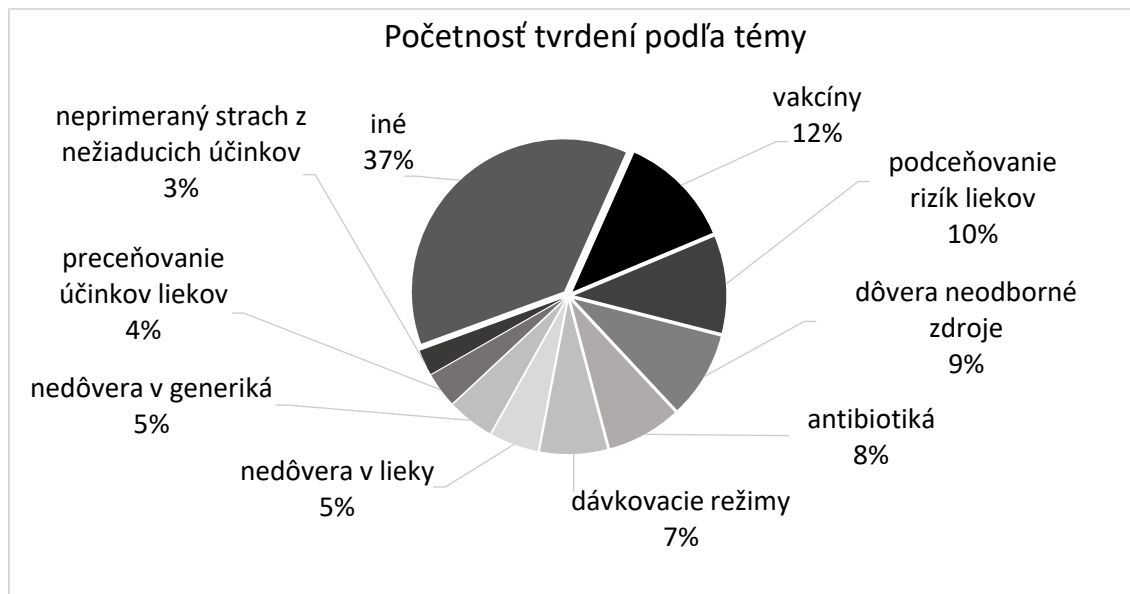


Obrázok 1: Zastúpenie jednotlivých krajov Slovenska vo vzorke respondentov podľa súčasného pracoviska

Nepравdivé presvedčenia.

K otázke o nepravdivých presvedčeniach uviedlo 95,06 % respondentov v odpovedi aspoň jeden príklad, s ktorým sa stretli vo svojej praxi u pacientov. Iba piati respondenti uviedli, že sa s nepravdivými presvedčeniami v súvislosti s liekmi nestretávajú.

Najčastejšie sa lekárnici stretávajú s mýtmi ohľadom vakcín (12 %), obrázok 2.



Obrázok 2: Zastúpenie jednotlivých tém z celkového počtu tvrdení od respondentov

Výsledkom induktívnej tematickej analýzy sú nasledujúce témy a subtémy:

Vakcíny. Najčastejšie farmaceutmi uvedené nepravdivé presvedčenia o vakcínach od pacientov boli tie, že sú škodlivé, nefungujú, sú zlé. Objavili sa tiež tvrdenia, že vakcináciou je človek „začipovaný“ a následne ovládaný či sledovaný, alebo že očkovanie spôsobuje autizmus. Spomenutý bol tiež odmietavý postoj rodičov k povinnému očkovaniu, strach z vakcín, nedôvera vo vakcíny a v ich účinnosť. „Za všetky vzniknuté zdravotné problémy môže predtým absolvované očkovanie“, uviedol v odpovedi jeden z respondentov.

Antibiotiká. Podľa odpovedí niektorí pacienti považujú antibiotiká za lieky voľby na všetky ochorenia, užívajú ich bez indikácie, niekedy preventívne, alebo aj na virózy a nerozlišujú medzi vírusovou a bakteriálnou infekciou. Niektorí si myslia, že nemusia antibiotiká doužívať, chcú ich užívať čo najkratšie, alebo ich naopak užívajú preventívne a chcú ich mať v zásobe doma, nerozumejú antibiotickej rezistencii a jej rizikám. Respondenti tiež uviedli, že pacienti často vnímajú absenciu predpisania antibiotík ako neadekvátnu liečbu zo strany lekárov.

Nevedomosť dôležitosti užívania správnej dávky. Pacienti údajne používajú lieky nesprávne, a to nielen tie bez lekárskeho predpisu, ale aj na predpis, či už v príliš vysokých alebo nízkych dávkach, alebo nedodržiavajú intervaly a dĺžku liečby. Ako problematické uvádzali aj dávkovacie režimy pacientov liečiacich sa na chronickú bolesť a používanie liekov pre dospelých u detí.

Neracionálne obavy z liekov. Nedôvera v lieky a farmaceutický priemysel. Dôvody nedôvery v lieky sú presvedčenie, že farmaceutický priemysel a lekári chcú iba zarobiť na predaji liekov a lieky sú iba škodlivá „chémia“, teda len škodia zdraviu. U niektorých pacientov

to vedie k preferovaniu alternatívnych spôsobov liečby či homeopatii, používaniu internetového čierneho trhu s liekmi alebo navštevovaniu „šarlatánov“. *Odmietanie liečby kvôli strachu z nežiaducich účinkov.* Tento postoj sa podľa odpovedí najviac týka pacientov užívajúcich statíny, ale aj iných liekov po prečítaní príbalových informácií. *Nedôvera v generiká.* Pacienti neveria, že liek obsahuje rovnakú účinnú látku, ak má iný názov a inak vyzerá obal. Problém pretrváva aj v prípade, že originálny liek má výpadok a pacient teda nemá inú možnosť pokračovania farmakoterapie ako užívať generikum.

Presvedčenie o úplnej neškodnosti rastlinných prípravkov. Mnohí respondenti uviedli skúsenosť, že lieky a výživové doplnky rastlinného pôvodu považujú ľudia za úplne neškodné, bez rizika nežiaducich účinkov a to aj v tehotenstve.

Prijímanie odporúčaní a liekov z neodborných zdrojov. Farmaceuti vnímajú vplyv odporúčaní z reklám na pacientov. Pacienti si nekriticky pýtajú liek, ktorý videli v reklame a považujú to za najlepšiu voľbu. Tiež viacerí uviedli, že pacienti viac dôverujú svojim blízkym – rodine, susedom, kamarátom než samotnému lekárnikovi a takisto viac dôverujú informáciám na internete a svojej interpretácii než lekárnikovi. Tiež si navzájom vymieňajú a odporúčajú lieky na predpis s blízkymi alebo susedmi.

Preceňovanie účinku liekov, výživových doplnkov, vitamínov a alternatívnej liečby. Liek je vnímaný ako zázračný prostriedok na vyliečenie, pritom pacient je neochotný zmeniť životný štýl alebo riešiť príčinu zdravotného problému. To isté uvádzali aj v prípade výživových doplnkov alebo alternatívnych prípravkov, vrátane rôznych detoxikačných kúr pre dospelých aj deti a zdravých potravín.

Podceňovanie rizík spojených s užívaním liekov. Pacienti zvyknú akokoľvek kombinovať lieky a výživové doplnky, niektorí tiež s alkoholom. Niektorí užívajú lieky zo skupiny antiflogistík, antipyretík, antibiotík a jódové tablety preventívne. Uvedené bolo aj nadužívanie liekov vydávaných bez lekárskeho predpisu (OTC), hlavne zo skupiny lokálnych dekongestív a liekov na predpis, najmä anxiolytík a sedatív. Taktiež podceňujú riziká spojené s kombinovaním liekov, údajne bežne kombinujú lieky s rovnakou účinnou látkou, myslia si, že môžu lieky a výživové doplnky akokoľvek a kedykoľvek kombinovať a nepýtajú si rady od lekárnikov v tejto oblasti.

Nepochopenie zdravotného systému. Pacienti nerozumejú, aký je rozdiel medzi viazanosťou lieku na recept a úhradou poisťovne, myslia si, že lieky, ktoré neprepláca poisťovňa si môžu kúpiť bez lekárskeho predpisu. Nerozumejú cenám liekov a doplatkov liekov v prípade úhrady poisťovne, niekedy vyžadujú, aby boli lieky úplne bez doplatku. Jeden respondent sa stretol s tvrdením, že „ceny liekov sa určujú podľa toho, koľko sa ročne vyhodí nespotrebovaných liekov do odpadu,“ ako uviedol istý pacient.

Nesprávna interpretácia princípu účinku lieku a princípu liečby ochorenia. Niektorým OTC liekom je pripisovaný status „všeliaku“, napríklad antibiotikám, Framykoinu, paracetamolu. „Paralen je všeliak, pri poruche spánku, na vykašliavanie, pacient to užíva takto večer roky, lebo ráno lepšie vykašliava, na vypotenie“, uviedol respondent. Pacienti argumentujú nesprávnymi odporúčaniami na liečbu niektorých ochorení, nevedia, ako postupovať pri liečbe horúčky, že by nemali zároveň užívať antitusiká a mukolytiká. Niektoré také presvedčenia evokujú až poverčivosť, napríklad, že Ibalgin dráždi žalúdok kvôli ružovému farbivu, čo uviedli viacerí farmaceuti z rôznych krajov alebo že za lieky sa neďakuje, lebo potom neúčinkujú. Mnohé hoaxy spomínali v súvislosti s pandémiou a liečbou ochorenia COVID-19.

Nezaradené. Medzi odpoveďami sa vyskytli aj skúsenosti, že pacienti viac dôverujú lekárovi než lekárnikovi, neprijímajú zodpovednosť za svoje zdravie, nie sú ochotní rozmýšľať či počúvať a majú medzery v kritickom uvažovaní.

Medzi odpoveďami uviedla však jedna respondentka skúsenosť, že pacientov, ktorí pravidelne využívajú poskytovanie lekárenskej starostlivosti u nej v lekárni už niekoľko rokov edukuje ohľadom liekovej agendy, takže výraznejšie nedostatky už neregistruje.

Odporúčaný vek na zahájenie edukácie o liekoch.

Priemer návrhov respondentov na odporúčaný vek, kedy by sa mali deti a adolescenti začať učiť o liekoch bol 12 rokov. Najnižší odporúčaný bol 5 rokov, najvyšší 15 rokov. K tejto otázke sa však 91,9 % (148/161) respondentov nevyjadrilo.

Zo všetkých opýtaných 17,39 % (28/161) zanechalo v dotazníku svoj kontakt, pretože by sa chceli podieľať na tvorbe obsahu edukácie o liekoch určenej pre stredoškôľakov.

DISKUSIA A ZÁVER

Nakoľko 95,06 % opýtaných farmaceutov uviedlo v otázke o dezinformáciách, s ktorými sa stretávajú v praxi, aspoň jednu oblasť, je zrejmé, že lekárnici sa s dezinformáciami u prichádzajúcich pacientov stretávajú a to im môže do značnej miery komplikovať poskytovanie zdravotnej starostlivosti. Zároveň to svedčí o tom, že pacienti vo veľkej miere veria rôznym hoaxom a nepravdám o liekoch a ich užívaní.

Z výsledkov je možné vyčítať viacero tém, ktoré sú užitočným vstupom do navrhovanej edukácie. Niektoré nesprávne či nepravdivé presvedčenia pacientov sú menej závažné, ako napríklad tvrdenie „za lieky sa neďakuje, lebo neúčinkujú“ alebo keď si myslia, že nedostupnosť liekov je spôsobená lekárnou či Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL). Mnohé z tvrdení a presvedčení však môžu viesť k nebezpečnému správaniu.

Mýty týkajúce sa vakcín môžu byť potenciálnou hrozbou pre verejné zdravie, najmä ak v ich dôsledku klesne zaočkovanosť populácie pod hranicu potrebnú na udržanie kolektívnej imunity. Infekčné ochorenia, ktorých incidencia vďaka očkovaniam klesla natoľko, že nepredstavujú pre verejné zdravie hrozbu, sa vďaka trendu „váhavosti v očkovaní“ môžu vrátiť. K tomuto trendu prispieva aj antivakcinačný obsah na internete. Na Slovensku bola pozorovaná zvýšená miera výskytu čierneho kašľa v roku 2014 a rokoch 2018 – 2020, takisto epidémia osýpok v rokoch 2018 – 2019 na východnom Slovensku (22). Pacienti prirodzene v prípade naliehavej potreby a strachu o svoje zdravie uprednostnia svoj benefit pred kolektívnymi záujmami a solidaritou s najviac ohrozenými skupinami, čo na Slovensku potvrdila aj štúdia Slovenskej akadémie vied (23).

Ďalšou témou, ktorá vyplynula z dotazníka boli antibiotiká. Podľa nášho prieskumu považujú pacienti antibiotiká za lieky voľby na všetky ochorenia, užívajú ich bez indikácie, niekedy preventívne alebo aj na virózy a nerozlišujú medzi vírusovou a bakteriálnou infekciou. Používanie antibiotík bez relevantnej indikácie ako aj nedoužívanie antibiotík prispieva k antibiotickej rezistencii, ktorá je celosvetovým problémom. Podľa tohtoročného reportu Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) na Slovensku v rokoch 2019 až 2022 stúplo používanie antibiotík, takže je nepravdepodobné, že bude dosiahnutý cieľ zníženia konzumácie stanovený do roku 2030. Málo antibiotík je používaných z kategórie „Access“, ktorá podľa AWARe klasifikácie zahŕňa antibiotiká prvej línie, ktoré by mali byť dostupné a majú nízky potenciál vyvinutia rezistencie (24). Tento problém je do veľkej miery ovplyvniteľný zdravotníckymi pracovníkmi a je potrebná edukácia a tréning lekárov, ktorí tieto lieky predpisujú (25). Mnohé presvedčenia pacientov môžu byť založené na predchádzajúcej skúsenosti (26), ktorá nemusí byť pre ich súčasnú situáciu relevantná. Nakoľko vysvetľovať a

oponovať pacientom si môže vyžadovať trpezlivosť a pokročilé komunikačné zručnosti, zdravotníckemu personálu je takýto tréning mnohými štúdiami odporúčaný (27,28).

Nepochopenie účinku liekov môže viesť k používaniu lieku v nesprávnej indikácii, čo môže viesť k nežiaducemu účinku alebo absencii žiaduceho účinku a mylnému presvedčeniu, že liek je neúčinný. Podceňovanie rizík spojených s užívaním liekov môže viesť k vzniku závislosti, či už na spomínaných lokálnych dekongestívach, anxiolytikách, analgetikách alebo hypnotikách. Na stúpajúci trend spotreby liekov s potenciálom vzniku závislosti upozornil v roku 2021 aj ŠÚKL (29).

Presvedčenie o úplnej neškodnosti rastlinných prípravkov či užívanie nesprávnej dávky môže tiež ohroziť zdravie pacientov. Dôverovanie informáciám z nerelevantných zdrojov môže viesť k nákupu liekov z neautorizovaných a alternatívnych zdrojov. Farmaceuti môžu byť v tejto oblasti pre pacientov oporou a viesť ich k opatrnosti tým, že odporúčia vyhýbať sa neautorizovaným stránkam, ktoré lieky a výživové doplnky na internete ponúkajú (30). Keďže ľudia získavajú zdravotné odporúčania laikov aj expertov a tieto vedomosti a skúsenosti kombinujú (31), je úlohou farmaceutov, aby pri interakcii s pacientom reagovali na prípadné nedostatky v pochopení a snažili sa čo najzrozumiteľnejšie odporučiť spôsob liečby, ktorá vychádza z najnovších odporúčaní a je založená na relevantných vedeckých dôkazoch. Problematické je, ak si laická skúsenosť protirečí s expertným odporúčaním a pacient prirodzene dôveruje svojim blízkym viac než zdravotníkovi. Je preto dôležité postupne budovať dôveru pri interakcii s pacientom vo verejnej lekární, presne tak, ako na to upozornila v našom prieskume jedna respondentka. Na základe svojej dlhoročnej praxe a edukácie pacientov, ktorí pravidelne navštevujú lekára, napísala, že už nemá skúsenosti s nepravdivými presvedčeniami u svojich pacientov.

Niektoré nepravdivé presvedčenia sa týkajú už špecifických skupín pacientov s chronickými ochoreniami. Ako príklad, jeden respondent uviedol pacientku, ktorá má užívať antihypertenzíva trikrát denne ráno, na obed a večer a namiesto toho si dávala údajne všetky tri tablety ráno, aby náhodou cez deň na ostatné nezabudla. Neadherencia a nesprávne užívanie je rizikové najmä u starších pacientov užívajúcich viac liekov. Pri polyfarmácii a polymorbidite môžu farmaceuti podniknúť aj iné kroky zamerané na depreskripciu v klinickej praxi (32). Výskumy zamerané na liekovú gramotnosť sa často špecializujú na konkrétne ochorenie a adherenciu pacientov k špecifickej terapii daného chronického ochorenia.

Výstupy nášho prieskumu budú predmetom ďalšej odbornej diskusie a pomôžu k vytvoreniu osvetovej stratégie odborných spoločností, ktoré sú zodpovedné za sprostredkovanie laicky zrozumiteľných a pochopiteľných informácií o zdraví a správnom a bezpečnom užívaní liekov. Naš vedecký tím bude pokračovať vo vyvíjaní edukácie pre stredoškolákov a realizácii podobného prieskumu medzi lekármi, nakoľko viacerí respondenti uviedli, že niektorí pacienti dôverujú viac lekárom, aj čo sa týka odporúčaní k farmakoterapii. Považujeme za potrebné adresovať mýty a hoaxy ohľadom liekov v spoločnosti rôznymi spôsobmi, nielen na školách, ale aj vo verejných lekárňach a systematickým poskytovaním informácií na prehľadných, atraktívnych a dostupných médiách, akými sú webstránky a sociálne siete. Slovenská štúdia (7) poukázala práve na to, že je potrebná aj edukácia rodičov, lebo skúmané vedomosti a postoje rodičov korelovali s postojmi ich detí. Naši respondenti – farmaceuti prejavili záujem podieľať sa na príprave edukácie cielenej pre stredoškolákov, ale pre zapojenie a komplexné uchopenie témy považujeme za potrebné prizvať do prípravy aj lekárov a pedagógov, ktorí sú expertmi na formu a spracovanie informácií, aby boli v atraktívnej forme prezentované adolescentom a ostatnej laickej verejnosti. Okrem iného je užitočné zdôrazniť, že pred začatím farmakoterapie je lepšie poradiť sa s odborníkom – farmaceutom, ktorý môže adresovať prípadné mýty, ktoré pacient spomenie počas dispenzácie lieku či konzultácie v lekární.

Naše zistenia tak budú podkladom pre cielene navrhnutú edukáciu pre adolescentov o liekoch, čo môže prispieť k vyššej miere bezpečnosti a účinnosti ich farmakoterapie počas dospievania a tiež po zvyšok ich života.

Limitácie. Tento výskum mal viacero limitácií, s ktorými je potrebné počítať pri správnej interpretácii a pochopení získaných výsledkov. Pretože išlo o anonymný online prieskum, nebolo možné skontrolovať, že dotazník vyplnil naozaj farmaceut, aj keď dotazník prišiel do e-mailovej schránky iba lekárnikom z databázy SLeK. V tomto smere sa naša výskumná skupina spoliehala plne na poctivosť a úprimnosť respondentov. Z niektorých odpovedí nebolo možné vyčítať hlbšiu podstatu, lebo respondent uviedol napríklad iba názov oblasti (napr. „vakcíny“). Tieto boli započítané do tematickej analýzy, ale nebolo možné ich relevantne zaradiť do žiadnej subtémy. Dotazník vyplnilo iba necelých 2,5 % v danom čase registrovaných lekárnikov v Slovenskej republike, takže výsledky nereprezentujú všetkých farmaceutov ani lekárnikov z dôvodu malej vzorky a tiež nerovnomerného zastúpenia z jednotlivých krajov. Hoci sme sa pýtali na nepravdivé presvedčenia, mnohí farmaceuti uvádzali aj rôzne podľa ich názoru nesprávne presvedčenia, ktoré nemusia byť nepravdivé, nakoľko aj farmaceut sa môže myliť a v mnohých odpovediach chýbal dostatočný kontext.

Pod'akovanie: Táto práca bola podporená grantom KEGA 089UK-4/2025, 08/2025/SLeK a FaF UK č. 18/2024.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Herzig M, Bertsche A, Kiess W, Bertsche T, Neininger MP. Medicine and supplement use in infants, children, and adolescents depends on sex, age, and socioeconomic status: results of a German longitudinal population-based cohort study (LIFE Child). *Eur J Pediatr*. 2022;181(8):2991-3003.
2. Klimaszova Z, Fazekas T, Kuzelova M. Adolescents' knowledge and perception of medicine risk. *Pediatrics International*. 2018;60(8):735-742.
3. Ylä-Rautio H, Siissalo S, Leikola S. Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(2):786-795.
4. Melo MTB de, Santana GB de A, Rocha MHA, et al. Epidemiological profile and temporal trend of exogenous intoxications in children and adolescents. *Rev paul pediatr*. 2022;40:e2021004.
5. Abraham O, Chmielinski J. Adolescents' Misuse of Over-The-Counter Medications: The Need for Pharmacist-led Intervention. *Innov Pharm*. 2018;9(3):4.
6. Sakai C, Iguchi K, Tachi T, Noguchi Y, Katsuno S, Teramachi H. Factors Influencing Medicine Use Behavior in Adolescents in Japan Using a Bayesian Network Analysis. *Front Pharmacol*. 2019;10:494.
7. Klimaszova Z, Fazekas T, Kuzelova M. Relationship between adolescents' and their parents' attitudes toward medicines and awareness of the risk of medicines. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1501-1510.
8. Aston J, Wilson KA, Terry DRP. The treatment-related experiences of parents, children and young people with regular prescribed medication. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):113-121.
9. Urbánková J, Kuželová M. Analýza vplyvu edukácie na vedmosti adolescentov o liekoch. In: *Pokroky vo Farmakológii v Slovenskej Republike XVII*. Univerzita Komenského v Bratislave; 2022:39-45.
10. The Lancet. Health in the age of disinformation. *The Lancet*. 2025;405(10474):173.

11. Koster ES, Heerdink ER, de Vries TW, Bouvy ML. Attitudes towards medication use in a general population of adolescents. *Eur J Pediatr*. 2014;173(4):483-488.
12. Púchovský D. *Republika hoaxu*. 1st ed. Ikar; 2024.
13. Denník N. Prečo sú ľudia náchylní veriť dezinformáciám a propagande a čo sa s tým dá robiť. *Denník N*. <https://dennikn.sk/4440221/preco-su-ludia-nachylni-verit-dezinformaciám-a-propagande-a-co-sa-s-tym-da-robit/>. February 21, 2025. Accessed August 6, 2025.
14. Prokopčák T, Haverlik L, Ráczová V. Dezinformácie sa šíria rovnako ako vírusy, ukazuje výskum. *Denník SME*. <https://podcasty.sme.sk/c/23408317/dezinformacie-sa-siria-rovnako-ako-virusy-ukazuje-vyskum.html>. November 8, 2024. Accessed August 11, 2025.
15. Recchiuti K, Malone MK, Zimmerman B. School Program Improves Adolescents' Knowledge of Responsible Medicine Use. *Health Behavior and Policy Review*. 2018;5(6):98-115.
16. Guirguis LM, Singh RL, Fox LL, Neufeld SM, Bond I. Medication Education Provided to School-Aged Children: A Systematic Scoping Review. *J School Health*. 2020;90(11):887-897.
17. Kotrbová K, Trechová M, Šlepecký M. Odporúčaný postup na rozvoj prevencie v školách a školských zariadeniach. Published online 2022. Accessed January 26, 2025. <https://www.skzl.sk/wp-content/uploads/2023/02/Metodicke-usmernenie-Rozvoj-prevencie-v-skolach-a-skolskych-zariadeniach.pdf>
18. Sejčová Ľ. Rozvíjanie zdravotnej gramotnosti a výchova k zdraviu. In: *Paedagogica*. 34. Univerzita Komenského v Bratislave; 2022:7-46.
19. Pouliot A, Vaillancourt R, Stacey D, Suter P. Defining and identifying concepts of medication literacy: An international perspective. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2018;14(9):797-804.
20. Pantuzza LLN, Do Nascimento E, Botelho SF, et al. Mapping the construct and measurement of medication literacy: A scoping review. *Brit J Clinical Pharma*. 2021;87(3):754-775.
21. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*. 2006;3(2):77-101.
22. Kurpas D, Stefanicka-Wojtas D, Soll-Morka A, et al. Vaccine Hesitancy and Immunization Patterns in Central and Eastern Europe: Sociocultural, Economic, Political, and Digital Influences Across Seven Countries. *RMHP*. 2025;Volume 18:1911-1934.
23. Adamus M, Cavojoja V, Mikušková EB. Fear Trumps the Common Good: Psychological Antecedents of Vaccination Attitudes and Behaviour. Published online September 24, 2021.
24. Gómez-Coronado R, Ooms G. Monitoring Antimicrobial Resistance in the EU. Published online March 2025. Accessed August 11, 2025. <https://haiweb.org/storage/2025/03/Monitoring-AMR-in-the-EU.pdf>
25. Kizito M, Lalitha R, Kajumbula H, et al. 'Some patients demand for a prescription of an antibiotic': an assessment of barriers and facilitators to rational antimicrobial use in a private health facility in Uganda. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2024;6(6):dlae204.
26. Gulliford M, Charlton J, Boiko O, et al. Patient expectations and experiences of antibiotics in the context of antimicrobial resistance. In: *Safety of Reducing Antibiotic Prescribing in Primary Care: A Mixed-Methods Study*. Vol 4. (Health Services and Delivery Research, No. 9.9.). NIHR Journals Library; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570462/>
27. Mata ÁNDS, De Azevedo KPM, Braga LP, et al. Training in communication skills for self-efficacy of health professionals: a systematic review. *Hum Resour Health*. 2021;19(1):30.

28. Mheidly N. Health communication training of health professionals: From theory to practice. In: *Active Learning for Digital Transformation in Healthcare Education, Training and Research*. Elsevier; 2023:179-189.
29. TASR. ŠÚKL: Spotreba Liekov, Ktoré Môžu Spôsobiť Závislosť, Rastie.; 2021. Accessed August 11, 2025. <https://www.teraz.sk/slovensko/sukl-spotreba-liekov-ktore-mozu-s/582493-clanok.html>
30. Persson A, Troein M, Lundin S, Midlöv P, Lenander C. Exploring pharmacists' perspectives about substandard and falsified medical products through interviews. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. 2024;13:100421.
31. Lopes N, Rodrigues C, Pegado E. Medication literacy and its social contextuality. *Health (London)*. 2024;28(6):858-876.
2. Urbańczyk K, Guntschnig S, Antoniadis V, et al. Recommendations for wider adoption of clinical pharmacy in Central and Eastern Europe in order to optimise pharmacotherapy and improve patient outcomes. *Front Pharmacol*. 2023;14:1244151.

POKROKY VO FARMAKOLÓGII
V SLOVENSKEJ REPUBLIKE XX

Stanislava Kosírová
Diana Vavrincová
(zostavovateľky)

Vydala Univerzita Komenského v Bratislave, 2025

Za jazykovú úpravu zodpovedajú autori

Vyšlo ako elektronická publikácia

Rozsah 81 strán, 5,74 AH, prvé vydanie

978-80-223-6135-4 (tlač)
978-80-223-6136-1 (online)

978-80-223-6135-4 (tlač)
978-80-223-6136-1 (online)