

Praktické lékárenství

2022

2^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 18 | 2022

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Antitrombotická léčba u antifosfolipidového syndromu, postavení přímých antikoagulancií

SOCIÁLNÍ FARMACIE

Zásady efektivní komunikace v lékárně

FYTOTERAPIE

Cissus quadrangularis – obsahové látky a léčivé účinky



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékárenství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí vám další články.

Pěkné čtení vám přeje

redakce časopisu Praktické lékárenství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

Obsah

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- e3** Jana Hirmerová
Antitrombotická léčba u antifosfolipidového syndromu, postavení přímých antikoagulancií

SOCIÁLNÍ FARMACIE

- e11** Dana Mazánková, Filip Kňážek, Jana Mečiaková
Zásady efektivní komunikace v lékárně

FYTOTERAPIE

- e18** Zdeňka Navrátilová
Cissus quadrangularis – obsahové látky a léčivé účinky



Antitrombotická léčba u antifosfolipidového syndromu, postavení přímých antikoagulancií

Jana Hirmerová

II. interní klinika, LF UK a FN Plzeň

Antifosfolipidový syndrom (APS) je autoimunitně podmíněný získaný trombofilní stav. Vyznačuje se přítomností antifosfolipidových protilátek (APA) a různorodými klinickými projevy, z nichž dominují trombóza (žilní, arteriální či malých cév) a/nebo komplikace gravidity. Vzhledem k vysokému riziku recidivy trombózy je velmi důležité dbát na sekundární antitrombotickou prevenci. Pilířem léčby jsou antikoagulanty, a to i ve většině případů arteriálních trombóz. Lékem první volby zůstává warfarin, obvykle ve zvyklé intenzitě (international normalized ratio, INR 2–3). Přímá orální antikoagulantia se podle dosavadních dat u pacientů s APS nedoporučují. Studie totiž prokázaly zvýšení rizika arteriální trombózy, zejména u pacientů s vysoce rizikovým APS na léčbě rivaroxabanem ve srovnání s léčbou warfarinem. V úvahu přichází použití DOAC u pacientů s žilním tromboembolismem a s méně rizikovým APS, dále v případech, kdy se nedaří dosáhnout či udržovat účinné INR i přes dobrou adherenci pacienta a také při intoleranci warfarinu či alergii na warfarin. Další klinické studie snad přinesou nová data o účinnosti a bezpečnosti DOAC u pacientů s APS.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom, trombóza, antikoagulační léčba, warfarin, přímá orální antikoagulantia.

Antithrombotic therapy in antiphospholipid syndrome, the role of direct oral anticoagulants

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune, acquired hypercoagulable disorder. It is characterized by a presence of antiphospholipid antibodies (APA) and heterogeneous clinical manifestations, dominated by thrombosis (venous, arterial or small vessel thrombosis) and/or

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D., hirmerova@fnplzen.cz
II. interní klinika, LF UK a FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2021; 35(4): 101–105
Článek přijat redakcí: 27. 9. 2021
Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2021



pregnancy complications. Because of high risk of thrombosis recurrence, secondary antithrombotic prophylaxis is of critical importance. Anti-coagulation represents the cornerstone of therapy, including the cases of arterial thrombosis. Warfarin remains the first-choice therapy, usually with target INR (international normalized ratio) 2–3. Direct oral anticoagulants (DOACs) are not recommended in APS, based on the recent data. Studies have revealed an increased risk of arterial thrombosis, especially in high-risk APS patients treated with rivaroxaban, compared to warfarin. DOACs may be considered in patients with venous thromboembolism and lower risk APS, in those not able to achieve a target INR despite good adherence, or in APS patients with warfarin allergy or intolerance. Ongoing studies will hopefully bring new data about efficacy and safety of DOACs in APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, thrombosis, anticoagulation, warfarin, direct oral anticoagulants.

Úvod

Antifosfolipidový syndrom (APS) je systémové autoimunitní onemocnění vyznačující se tvorbou antifosfolipidových protilátek (antiphospholipid antibodies – APA) a řadou klinických projevů, které lze rozdělit do dvou základních skupin, a to trombotických (trombóza žil, tepen či malých cév) a gynekologicko-porodnických (poruchy gravidity). APS byl poprvé popsán v roce 1983, přesná diagnostická kritéria byla formulována v roce 1999 a revidována r. 2006. Podle těchto tzv. „Sapporo-Sydney kritérií“ musí být ke stanovení diagnózy APS splněno nejméně jedno klinické kritérium (ze dvou výše uvedených skupin) a současně nejméně jedno laboratorní kritérium, tj. průkaz některých z APA (antikardiolipinových protilátek – ACA nebo protilátek proti beta 2-glykoproteinu I – antibeta2-GPI nebo tzv. lupus antikoagulans – LA), přičemž podmínkou je perzistence APA, resp. jejich opakovaná detekce v intervalu alespoň 12 týdnů – podrobněji viz tab. 1 (1).

Mechanismus protrombotického působení APA je komplexní a dosud nebyl zcela uspokojivě vysvětlen. Hlavním antigenním cílem APA je beta 2-glykoprotein I (beta 2-GPI), plazmatický protein, jenž se váže s vysokou

afinitou na fosfolipidové povrchy. V důsledku vazby komplexů APA/beta-2-GPI na fosfolipidový povrch dochází k různým interakcím s hemostatickými reakcemi a s buněčnými receptory. Následuje aktivace endotelových buněk, komplementu, trombocytů, neutrofilů a monocytů, zvýšení exprese protrombotických faktorů, naopak potlačení aktivity přirozených inhibitorů koagulace a porucha fibrinolýzy.

APS se může vyskytovat izolovaně nebo současně s autoimunitním onemocněním, zejména se systémovým lupus erytematodes (SLE) (2).

Trombotické projevy APS

Podle klinických projevů bývá někdy rozlišován „trombotický“ APS a „porodnický“ APS.

Nejčastější manifestací trombotického APS je hluboká žilní trombóza (HŽT) na dolních končetinách, druhým nejčastějším projevem je ischemická cévní mozková příhoda (CMP). V důsledku tromboembolismu velkých cév a/nebo trombotické mikroangiopatie však může dojít k poškození různých orgánů a systémů, a tedy k pestré symptomatologii. Vzácně se vyvíjejí

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria antifosfolipidového syndromu (APS) (1)

I. Klinická kritéria
1. Cévní trombóza
1 či více klinických příhod postihujících tepenné či žilní řečiště či malé cévy v kterémkoli orgánu či tkáni. Trombóza musí být potvrzena zobrazovací metodou či histopatologicky.
2. Komplikace gravidity
a) 1 či více nevysvětlených úmrtí morfologicky normálních fétů v 10. týdnu gestace či později. Normální morfologie musí být prokázána ultrazvukem či přímým vyšetřením fétu.
b) 1 či více předčasných porodů morfologicky normálních novorozenců ve 34. týdnu či před 34. týdnem gestace v souvislosti s těžkou preeklampií či eklampií nebo placentární insuficiencí.
c) 3 či více nevysvětlených po sobě následujících spontánních abortů před 10. týdnem gestace, jsou-li vyloučeny anatomické či hormonální poruchy u matky a chromozomální abnormality u otce i matky
II. Laboratorní kritéria
1. Lupus antikoagulans
LA, prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů (stanovuje koagulační laboratoř, dle platných doporučení, výsledky interpretuje hematolog; není vhodné provádět během antikoagulační léčby)
2. Antikardiolipinové protilátky
ACA v isotypu IgG a/nebo IgM, zjištěné ve střední či vysoké koncentraci (tj. > 40 GPL či MPL či > 99. percentil), prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů, měřené standardizovanou ELISA metodou („GPL unit“ odpovídá 1 µg/ml pro isotyp IgG a „MPL unit“ 1 µg/ml pro isotyp IgM)
3. Anti-beta 2-glykoprotein I
Protilátky proti beta 2-glykoproteinu I v isotypu IgG a/nebo IgM v séru či plazmě (v titru > 99. percentil), prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů, měřené standardizovanou ELISA metodou
<i>Zkratky: LA – lupus antikoagulans, ACA – antikardiolipinové protilátky, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay Pozn.: LA je zvláštní fenomen, vzniká interferencí APA in vitro s koagulačními testy, závislými na fosfolipidech (typicky APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test), což vede k prodloužení koagulačních časů v těchto testech. Je to způsobeno kompeticí APA s koagulačními faktory o negativně nabitě fosfolipidy (ty totiž fungují jako katalytický povrch pro koagulační reakce). ACA, anti-beta 2-glykoprotein I a LA se mohou vyskytovat nezávisle na sobě nebo koexistovat.</i>



mnohočetné uzávěry cévního řečiště v průběhu dnů či týdnů s následným multiorgánovým selháním, tuto potenciálně letální komplikaci nazýváme katastrofický APS (Ashersonův syndrom) (3).

Riziko trombotických komplikací u jedinců s přítomností APA či riziko recidivy trombózy u pacientů s prokázaným trombotickým APS závisí do značné míry na tzv. laboratorním profilu APA, resp. na výsledcích imunologických testů (k průkazu ACA a antibeta2-GPI) a koagulačních testů (k průkazu LA). Důležitý je podtyp APA (přítomnost LA je spojena s vyšším rizikem než ACA či antibeta2-GPI), dále titr (vyšší titry jsou závažnější), isotyp (IgG je považován za rizikovější než IgM), zejména však počet zjištěných podtypů APA ve smyslu „triple positivity“ (pozitivní jak

ACA, tak antibeta2-GPI, tak LA) či „double positivity“ (pozitivní 2 podtypy protilátek) či „single positivity“ (izolovaná pozitivita ACA nebo antibeta2-GPI nebo LA). Nejvyšší riziko samozřejmě znamená trojitá pozitivita – viz tabulka 2 (2, 4).

Primární tromboprolaxe

Etiologie trombózy je multifaktoriální, proto se na trombotickém riziku kromě laboratorního profilu APA uplatňují i další vlivy. V prevenci arteriální a žilní trombózy je tedy u jedinců s pozitivními APA důrazně doporučeno eliminace přídatných rizikových faktorů: zanechání kouření; neužívání přípravků s obsahem estrogenů; optimální kontrola diabetu mellitu, hy-

Tab. 2. Definice profilu APA (2, 4)

APA profil s nízkým rizikem
■ izolovaná pozitivita ACA (v isotypu IgG a/nebo IgM) v nízkých až středních titrech <i>nebo</i> ■ izolovaná pozitivita antibeta2-GPI (v isotypu IgG a/nebo IgM) v nízkých až středních titrech ■ LA negativní
APA profil se středním až vysokým rizikem
■ pozitivita ACA (v isotypu IgG a/nebo IgM) v titru > 40 GPL či MPL či > 99. percentil, prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů <i>nebo</i> ■ pozitivita antibeta2-GPI (v isotypu IgG a/nebo IgM) v titru > 99. percentil, prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů ■ LA negativní
APA profil s vysokým rizikem
■ přítomnost LA (prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů) <i>nebo</i> ■ dvojitá pozitivita (kombinace dvou z podtypů ACA/antibeta2-GPI/LA) <i>nebo</i> ■ trojitá pozitivita (prokázané ACA i antibeta2-GPI i LA)
Zkratky: APA – antifosfolipidové protilátky, ACA – antikardiolipinové protilátky, antibeta2-GPI – protilátky proti beta 2-glykoproteinu I, LA – lupus antikoagulans Pozn.: „GPL unit“ odpovídá 1 µg/ml pro isotyp IgG a „MPL unit“ 1 µg/ml pro isotyp IgM



perlipidemie a hypertenze; redukce hmotnosti u obézních. Důležitá je i adekvátní léčba pacientů se systémovým autoimunitním onemocněním. V situacích s vysokým rizikem tromboembolických komplikací (pooperační období, dlouhodobá imobilizace apod.) je vhodná tromboprofylaxe (nejlépe nízkomolekulárním heparinem – LMWH – low-molecular-weight heparin) (2, 3).

Doporučení k antitrombotické léčbě u jedinců s APS mají spíše charakter konsenzu odborníků než doporučení založených na přesvědčivých důkazech, neboť není k dispozici dostatek kvalitních dat z randomizovaných kontrolovaných studií (to je dáno jednak heterogenitou a relativně vzácným výskytem APS, jednak možnou závažností klinických komplikací, a tedy etickou nepřijatelností např. randomizace pacientů k placebu či potenciálně méně účinnému typu léčby).

V praxi lze vycházet z doporučení EULAR (European League Against Rheumatism).

Pro primární tromboprofylaxi odborníci EULAR doporučují:

1. U asymptomatických jedinců s prokázanými APA splňujícími kritéria vysoce rizikového profilu se doporučuje dlouhodobá profylaxe nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (ASA), tj. 75–100 mg denně.
2. Pacienti se SLE a přítomností APA, s dosud negativní anamnézou trombotických či těhotenských komplikací:
 - a) je doporučeno profylaktické podávání ASA v malé dávce v případě APA profilu s vysokým rizikem,
 - b) je vhodné zvážit profylaktické podávání ASA v malé dávce v případě APA profilu s nízkým rizikem.
3. U pacientek s APS s anamnézou komplikací gravidity je doporučeno profylaktické podávání ASA v malé dávce.

Léčba žilní trombózy u nemocných s APS

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (HŽT) a/nebo plicní embolie (PE), tedy akutních projevů žilní tromboembolické nemoci (TEN) se neliší od terapie u pacientů bez APS, základem je zahájení antikoagulační léčby.

APS je však spojen s vysokým rizikem recidivy TEN po vynechání antikoagulační léčby, zejména v případě TEN bez zřejmého provokujícího faktoru a v přítomnosti vysoce rizikového profilu APA. V doporučeních EULAR jsou stanoveny tyto zásady:

1. U pacientů s APS po první epizodě TEN je doporučena léčba antagonisty vitaminu K (vitamin K antagonists, VKA, tedy u nás warfarin), s cílovou hodnotou INR (international normalized ratio) 2–3.
2. Pacienti s trojitou pozitivitou APA by neměli být léčeni rivaroxabanem. Podávání přímých orálních antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) lze zvážit u nemocných, u nichž nelze dosáhnout účinného INR navzdory dobré adherenci k léčbě či v případě kontraindikací VKA (alergie, intolerance).
3. U pacientů s neprovokovanou příhodou je indikována dlouhodobá (časově neohraňovaná) antikoagulační léčba.
4. Jedná-li se o provokovanou TEN (tj. vzniklou v souvislosti s významným přechodným rizikovým faktorem, např. větší operace, úraz), je možné zvolit jen dočasnou antikoagulační léčbu (stejně jako u pacientů bez APS), avšak prodloužení léčby je vhodné uvážit v případě vysoce rizikového APA profilu či v přítomnosti závažných přídatných rizikových faktorů recidivy.
5. U nemocných s APS a recidivou TEN navzdory dobře vedené antikoagulační léčbě VKA s cílovým INR 2–3 se doporučují následující možnosti:

■ **kombinace s nízkou dávkou ASA,**



- pokračování v léčbě VKA s cílovým INR 3-4,
- změna léčby na LMWH.

6. U žen s trombotickým APS na léčbě VKA je v případě gravidity doporučen přechod na LMWH (s ohledem na teratogenní účinky warfarinu pokud možno do 6. týdne gestace), a to v terapeutické dávce a v kombinaci s nízkou dávkou ASA.

Léčba arteriální trombózy u nemocných s APS

Iniciální postup v případě akutní CMP/transitorní ischemické ataky (TIA), infarktu myokardu (IM) a případně dalších akutních tepenných tromboembolických příhod se řídí stejnými pravidly jako u nemocných bez APS. Antitrombotická léčba v sekundární prevenci arteriálních příhod u nemocných s APS je však odlišná od případů bez APS (kdy dáváme obvykle antiagregancia). Doporučení EULAR uvádějí:

1. U pacientů s APS po první arteriální trombóze je preferována léčba VKA před ASA.
2. Doporučené cílové INR je 2–3 (nutno však zhodnotit individuální riziko krvácení a recidivy trombózy). Lze zvážit kombinaci VKA s cílovým INR 2–3 a ASA v malé dávce (u selektovaných pacientů s přídatnými kardi-ovaskulárními rizikovými faktory).
3. Rivaroxaban i ostatní DOAC nejsou doporučeny v léčbě arteriálních příhod u pacientů s APS (zejména v případě trojitě pozitivní APA).
4. Dojde-li k recidivě arteriální trombózy navzdory dobře vedené léčbě VKA s cílovým INR 2-3, je vhodné jednak pátrat po dalších možných příčinách této komplikace, jednak se doporučují následující možnosti:
 - zvýšit cílové INR na 3–4,
 - kombinace s nízkou dávkou ASA,

- změna léčby na LMWH,
- lze též zvážit posílení léčby o hydroxychlorochin (zejména v případě současného SLE) či o statin (4).

Postavení doac u APS

V posledních letech se DOAC stala preferovanou volbou pro pacienty s TEN pro své potenciální výhody (např. méně interakcí s léky či potravou, fixní dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace, nižší riziko závažného krvácení ve srovnání s VKA). Proto byla DOAC empiricky využívána i u pacientů s APS. V současnosti máme k dispozici výsledky 4 prací porovnávajících působení DOAC a VKA u APS:

- Studie RAPS byla randomizovaná kontrolovaná studie porovnávající rivaroxaban a warfarin u 110 nemocných s žilní TEN. Jako primární výstup byla sledována změna výsledku tzv. trombin generačního testu (TGT), tj. laboratorního testu, hodnotícího individuální potenciál pro generaci trombinu (výsledek testu koreluje s hyper- nebo hypokoagulačním stavem) (5). Během 210 dnů sledování nedošlo ve studii k žádné trombotické komplikaci (6).
- Studie TRAPS byla otevřená randomizovaná studie, srovnávající účinnost a bezpečnost rivaroxabanu oproti warfarinu u pacientů s APS s nejrizikovějším APA profilem, resp. s trojitou pozitivitou (jak LA, tak i ACA a antibeta2-GPI ve stejném isotypu). Studie byla po zařazení 120 pacientů (méně než třetiny původně plánovaného počtu) předčasně ukončena vzhledem k vysokému výskytu trombotických komplikací v rivaroxabanové větvi (12 % oproti 3 % u warfarinizovaných), zároveň byl i vyšší výskyt závažného krvácení po rivaroxabanu (7 % oproti 3 % u warfarinizovaných). Všechny trombotické příhody byly arteriální (7).



Po ukončení studie TRAPS byli zúčastnění pacienti dále sledováni po dobu 2 let, přičemž byl hodnocen složený výstup – TEN, závažné krvácení či úmrtí z vaskulárních příčin. Pět nemocných bylo ztraceno ze sledování. Všem pacientům bylo doporučeno změnit antikoagulační léčbu na warfarin. Šest z nich však preferovalo DOAC (buď pokračování v léčbě rivaroxabanem, nebo změnu na jiné DOAC). Během 2 let sledování došlo k tromboembolickým příhodám u 2 nemocných na DOAC (33,3 %), z nich 1 užíval rivaroxaban a 1 dabigatran. U léčených warfarinem se vyskytla příhoda hodnocená jako složený výstup v 6 případech, z toho ve 3 případech se jednalo o tromboembolické příhody. Poměr rizik (hazard ratio, HR) pro trombózu byl tedy 13,3 (95% interval spolehlivosti, CI 2,2–79,9, $P = 0,005$) při srovnání DOAC proti warfarinu (8).

- Studie EUDRA-2010-019764-36 srovnávala rivaroxaban s acenokumarolem u 190 pacientů s APS. V rivaroxabanové skupině byl výskyt trombotických příhod 12,6 % (10 tepenných trombóz, 1 žilní a 1 případ katastrofického APS s arteriální i žilní trombózou), ve skupině s acenokumarolem 6,3 % (3 tepenné a 3 žilní) (9).
- Dodatečná (post-hoc) analýza studií RE-COVER, RE-COVER II a REMEDY (dvojitě slepé randomizované kontrolované studie srovnávající dabigatran s VKA v léčbě a extendované sekundární tromboprotekce u žilní TEN) se zaměřila selektivně na pacienty s trombofilií v těchto studiích a v rámci těchto i na porovnání dabigatranu a VKA u pacientů s APS (71 z nich bylo léčeno dabigatranem a 80 VKA). Ve skupině dabigatranové došlo ke 3 příhodám žilní TEN (4,2 %), u léčených VKA ke 4 příhodám (5 %) (10). Limitací této analýzy však bylo, že diagnóza APS byla stanovena pouze jedním pozitivním výsledkem testu na ACA či LA, což nesplňuje doporučená diagnostická kritéria.

Zajímavé jsou výsledky nedávné metaanalýzy uvedených čtyř randomizovaných kontrolovaných studií. V té nebyl celkový počet trombotických příhod signifikantně zvýšen po DOAC ve srovnání s VKA (poměr šancí – odds ratio, OR 2,22; 95% CI 0,58–8,43). Při separátním hodnocení rizika arteriální trombózy pak bylo potvrzeno významné zvýšení rizika arteriální trombózy pro DOAC oproti VKA (OR 5,17; 95% CI 1,57–17,04). Výskyt tepenné trombózy po DOAC byl zvýšený zejména u nemocných s pozitivní anamnézou již prodělané arteriální trombózy. Riziko žilní TEN po DOAC a VKA se však nelišilo (OR 0,69; 95% CI 0,23–2,06). Rovněž nebyl rozdíl co do rizika krvácení (11).

Příčina vyššího rizika arteriálních trombóz u APS může spočívat v právě v cíleném účinku DOAC, resp. selektivní inhibici pouze jednoho koagulačního faktoru. U vysoce rizikového APS totiž může být výhodou širší působení warfarinu na více místech koagulační kaskády. Další hypotézou je nedostatečná hladina DOAC (dostačující sice v prevenci žilní trombózy, nikoli však v prevenci trombózy arteriální) (11, 12).

Jednoznačně tedy platí, že rivaroxaban (a nejspíše i ostatní DOAC) nemá být používán u pacientů s vysoce rizikovým APS, zejména s rizikem arteriálních příhod či s anamnézou prodělané arteriální trombózy. Nemáme však zatím data o účinnosti DOAC u nově diagnostikovaného APS, u APS s nízkým rizikovým APA profilem, nemáme zatím ani mnoho informací o ostatních DOAC u APS. S ohledem na heterogenní povahu laboratorních i klinických projevů APS někteří autoři nadále doporučují spíše individuální volbu antitrombotické léčby, s edukací pacienta a jeho zapojením do rozhodování. Lze se držet následujících zásad:

- Rutinní testování APA u neselektovaných pacientů s tromboembolickou příhodou (s myšlenkou ovlivnění volby antikoagulancia dle výsledku) není indikováno.



- U pacientů s arteriální trombózou a APS je doporučen warfarin, event. v kombinaci s ASA (viz doporučení EULAR) (4).
- U pacientů s žilní TEN a diagnostikovaným APS by měl být preferován warfarin
- U pacientů s APS, kteří jsou již více let léčeni DOAC bez komplikací, je vhodné prodiskutovat s nemocným eventuální změnu na warfarin a zapojit jej do rozhodování.
- DOAC lze zvážit u pacientů s APS a žilní TEN, pokud se u nich ne-
daří dosáhnout či udržovat účinné INR i přes dobrou adherenci či pokud mají alergii či intoleranci VKA. Nízká adherence k warfarinu však nemůže být důvodem k převodu na DOAC (12, 13).

LITERATURA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–2021.
3. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):155–161.
4. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–1304.
5. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem*. 2016;62(5):699–707.
6. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(9):e426–436.
7. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365–1371.

Závěr

APS je autoimunitně podmíněný získaný trombofilní stav. Klinicky se manifestuje zejména trombotickými projevy a komplikacemi gravidity. Antitrombotická léčba u APS má svá specifika, lékem volby je obvykle warfarin s cílovým INR 2–3. Použití DOAC je u pacientů s vysoce rizikovým profilem APA spojeno se zvýšeným rizikem recidivy trombózy, a to zejména trombózy arteriální. DOAC přichází potenciálně v úvahu u pacientů s žilní TEN a s méně rizikovým APA profilem, to však musí být ověřeno v dalších kvalitních klinických studiích.

8. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, et al. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRA-PS): Two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost*. 2021;19(2):531–535.
9. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*. 2019;171(10):685–694.
10. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med*. 2016;21(6):506–514.
11. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2021;20(1):102711.
12. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2126–2137.
13. Moll S. How To Treat the Patients With Antiphospholipid Antibody Syndrome Who Need Anticoagulation? *The Hematologist* 2020;Vol.17:Issue 1.



Zásady efektivní komunikace v lékárně

Dana Mazánková, Filip Kňážek, Jana Mečiaková

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Farmaceuti i farmaceutičtí asistenti mají po dokončení studia bohaté odborné znalosti, které i nadále rozšiřují v rámci celoživotního vzdělávání. Občas se ale při výdeji léčiva v lékárně může stát, že nedokážou tyto poznatky převést do laické řeči, které porozumí i pacient. V rámci zlepšování compliance pacienta s léčbou je nutné při výdeji léčiva využívat techniky tzv. efektivní komunikace. Jejich součástí je především předávání nejpodstatnějších informací, bez zbytečného balastu, ve srozumitelné formě a za využívání aktivního naslouchání.

Klíčová slova: efektivní komunikace, lékárna, zpětná vazba, aktivní naslouchání, verbální komunikace, neverbální komunikace.

Principles of effective communication in the pharmacy

Pharmacists and pharmacy assistants have extensive expertise in the field after graduation, and they continue to expand this through lifelong education. However, sometimes, during dispensing of drugs in the pharmacy, they may not be able to translate this expert knowledge into a language the patient can understand. In order to improve patients' compliance to treatment, it is necessary to use so-called effective communication techniques during the dispensing of drugs. It mainly involves passing on essential information without unnecessary ballast in a comprehensible form together with using active listening.

Key words: effective communication, pharmacy, feedback, active listening, verbal communication, non-verbal communication.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: PharmDr. Bc. Dana Mazánková, Ph.D., mazankovad@pharm.muni.cz
Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity
Palackého tř. 1946/1, 612 00 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2022;18(2):e11-e17
Článek přijat redakcí: 7. 2. 2022
Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2022



Úvod

Farmaceuti a farmaceutičtí asistenti (dále v textu také jako „expedient“) v rámci své práce v lékárně každý den komunikují s pacienty. Snaží se jim vysvětlit a předat všechny podstatné informace, s cílem úspěšné pacientovy léčby. Často ale dochází k tomu, že pacient doporučené pokyny nedodržuje nebo zapomíná léčiva užívat, což může následně vést k neefektivitě léčby, výskytu nežádoucích účinků či interakcí, nutnému prodloužení doby léčby a tím vyššímu zatížení organismu pacienta i ke zvýšení nákladů na léčbu. Proto je nesmírně důležité, aby měl expedient co nejlepší komunikační dovednosti a v některých případech dokázal pacienta vhodně motivovat doporučené léčebné postupy dodržovat (1, 2). To je mnohdy obtížné, protože pacienti často spěchají nebo o rady a informace týkající se své léčby nestojí. Někteří pacienti lékárnu považují za pouhý obchod, nevnímají důležitou a zásadní roli expedienta a nechápou, proč je tak nemístně zdržuje snahou o komunikaci (3). Tento vzorec přístupu pacientů se často opakuje a je problémem i v dalších zemích, zdokumentován je např. v Polsku nebo USA (4, 5). Pacienti poté mohou být agresivnější, k čemuž přispívá například i předchozí dlouhé čekání u lékaře nebo osobní či zdravotní problémy (6). Je tedy vhodné pacientovi vysvětlit, že všechny pokládané otázky a předávané informace jsou snahou o poskytnutí co nejvyšší péče, ze které bude mít pacient co největší užitek.

Obecné zásady efektivní komunikace

Při předávání informací pacientovi v lékárně je nutné používat techniky tzv. efektivní komunikace. Z dostupných studií je známo, že vystudovaní farmaceuti mnohdy neznají základní pravidla efektivní komunikace, ne-

bo je neumějí používat v praxi. Dané potvrzuje přehledová studie z roku 2009 zkoumající 15 studií zabývajících se efektivní komunikací v lékárně. Studie bohužel nedokázala popsat základní komunikační kompetence a dovednosti, kterými expedienti ve zkoumaných lékárnách disponovali (7). Cílem efektivní komunikace v lékárně je především poskytování efektivní zdravotnické péče zaměřené přímo na konkrétního pacienta, jejímž prostřednictvím může dojít ke zvýšení úspěšnosti terapie (8).

V rámci efektivní komunikace jsou pacientovi sdělovány nejpodstatnější informace formou, která je užitečná pro obě strany, jak pro farmaceuta, tak pro pacienta (9). Je potřeba pacientovi poskytnout všechny důležité informace, ale zároveň ho těmito informacemi nepřehltit (3). Doporučuje se nepředávat zbytečné informace, které mohou komunikaci zdržovat nebo třeba vyvolat konflikt (9). Mezi základní požadavky efektivní komunikace patří zřetelnost, srozumitelnost, stručnost, odborná správnost, úplnost, zdvořilost a ověření si, zda příjemce informací pochopil správně, pomocí zpětné vazby (10). Součástí efektivní komunikace je však i umění být dobrým posluchačem. V rámci efektivního (aktivního) naslouchání je možné využívat i koučovací techniky, jako je sumarizace (shrnutí), parafrázování, přerámování, zpětná vazba (ověřování si, zda pacient expedienta pochopil správně nebo zda expedient správně pochopil pacienta), doptávání se a empatická reakce (11). Příkladem parafrázování, přerámování nebo zpětné vazby může být zopakování informací sdělených pacientem za použití následujících slovních spojení: „Pokud tomu dobře rozumím, říkáte že...“, „Jinými slovy lze říct, že...“, „Rád bych se ujistil, že jsem vás správně pochopil, takže...“ aj. (12). Aktivní naslouchání v pacientovi vyvolává dojem, že expedientovi na něm záleží a že je mu porozuměno (11). Aktivně naslouchat tedy znamená plně vnímat, co pacient říká.



Z proběhlých výzkumů vyplývá závěr, že se verbálně přenesou jenom 7 % předávané informace, proto je nutné vnímat také neverbální způsoby komunikace, které nesou zbylých 93 % informace (13). Mezi neverbální znaky se řadí např. například tón hlasu, intonace, melodie, pauza (38 %); dále řeč těla, jako je mimika, pohyby, pohledy (55 %); ale i emoce, které se často neverbálně projevují. Plná pozornost expedienta by měla být při aktivním naslouchání zacílena na pacienta. Díky tomu lze získat nevyřčené informace, například o pacientově zdravotním a duševním stavu nebo jeho přístupu k léčbě (14).

Součástí efektivní komunikace v lékárně je tedy nejen předávání informací o léčbě pacientovi, ale také získávání informací od něj. Na jejich základě je následně vhodné upravit obsah předávaného sdělení (12). Velmi důležitý je také sociální aspekt této interakce, tedy to, aby farmaceut či farmaceutický asistent nezněl jako učitel nebo rodič, ale používal k pacientům partnerský přístup (založený na faktu, že jsme si navzájem lidsky rovni, expedient se lidsky nad pacienta nepovyšuje a nezneužívá tak svého postavení). Většina pacientů si ráda nechá poradit, ale pokud se komunikace bude podobat frontálnímu výkladu učitele na základní škole, kárání nebo poučování od rodiče, pacienta to spíše odradí. Proto je důležité pacienta do komunikace co nejvíce zahrnout a dát mu najevo, že jeho názor je důležitý a že je mu nasloucháno (15).

Farmaceut nebo farmaceutický asistent je většinou posledním odborníkem, který s pacientem před zahájením farmakoterapie komunikuje. Zároveň je to zdravotnický odborník, který může s pacientem přicházet do kontaktu nejčastěji, není třeba se k němu objednávat, jako je tomu nutno například u lékaře (16). Proto je velice podstatný nejen vztah farmaceuta s pacientem, ale i schopnost předání odborných informací pacientovi tak, aby jim porozu-

měl. Jinými slovy lze říct, že by farmaceut nebo farmaceutický asistent měl být schopen mluvit řečí pacienta. Předání informací vedoucích k úspěšné farmakoterapii by mělo být jasné, s co nejméně nebo úplně bez odborných pojmů, za pomoci krátkých vět, které komunikaci zjednodušují a měly by být pro pacienta srozumitelnější. Srozumitelnost je jedním z podstatných předpokladů dobré compliance neboli správného dodržování léčby pacientem. Správná compliance pacienta s léčbou znamená, že pacient dodržuje užívání léčiva, užívá ho ve správném čase, správné dávce a v doporučené délce (17). Dalším důvodem nutnosti využívání efektivní komunikace a vhodného psychologického přístupu k pacientům může být to, že pacienti na základě těchto dovedností následně expedienta a tím i celou lékárnou hodnotí, a volí či nevolí si ji pro svou další návštěvu. Vhodným přístupem k pacientům se takto může pro lékárnou budovat stálá klientela (18).

Efektivní komunikace ve vztahu k průběhu výdeje léčiva

Při každém výdeji léčivého přípravku v lékárně (jehož výdej je vázán na lékařský předpis nebo je volně prodejný) začíná celé setkání farmaceuta či farmaceutického asistenta a pacienta neverbálně. Již z dálky expedient udělá na pacienta určitý první dojem, při němž hraje velkou roli jeho vnější fyzický vzhled, ale taktéž prostředí lékárny (vzhled ordinace, uspořádání sortimentu v ordinaci, přítomná vůně atd.). Dojde k navázání očního kontaktu, pozdravu a vyjádření emocí nebo empatie, např. vlídným úsměvem. Během prvních momentů setkání s dalším člověkem vždy dochází k vytváření vzájemného prvního dojmu. Ten je nesmírně důležitý, jelikož může následně ovlivnit celý průběh komunikace. Po neverbálním zahájení komunikace následuje započítí rozhovoru, v rámci něhož lze používat uzavřené, otevřené nebo alternativní (složené) otázky.



Průběh výdeje léčiva, jehož výdej je vázán na lékařský předpis

V případě výdeje léčiva na lékařský předpis je nutno komunikaci s pacientem vhodně přizpůsobit tomu, zda je pro pacienta léčivo zcela nové nebo ho již užívá dlouhodoběji. Pokud se jedná o nově nasazené léčivo, je podstatné pacientovi sdělit jeho název, k čemu se dané léčivo užívá, způsob užívání a také zvolené dávkovací schéma. Dále je pacienta nutné upozornit na případná specifika pro uchovávání léčiva (např. v lednici), pokyny k aplikaci (např. nutnost protřepání suspenze před aplikací) a nejběžnější nežádoucí účinky.

Pokud pacient užívá léčivo dlouhodobě, je pravděpodobné, že stále navštěvuje tu stejnou lékárnu, kterou má třeba nejbližší k domovu či práci. Expedient tedy již pacienta i jeho medikaci může znát a měl by zvolit odlišný přístup komunikace. Důležitý je partnerský a přátelský přístup, dát pacientovi najevo, že expedientovi na něm záleží a vzbudit v něm dojem, že je vnímán individuálně. Toho lze docílit například udržováním očního kontaktu, přikyvováním, mimikou, neskákáním do řeči, nasloucháním a dalšími technikami popsanými výše. Díky těmto technikám efektivní komunikace je možné zlepšit compliance pacienta k léčbě. Při výdeji zavedené (dlouhodobé) medikace by si měl farmaceut z odborného hlediska ověřit, zda pacient léčivo užívá správně, jestli nedošlo ke změně v jeho dávkování. Je zde také větší časový prostor pro zaměření se na vysvětlení případných lékových interakcí či nežádoucích účinků. Vhodné je se pacienta zeptat na průběh léčby, zda se zdravotní potíže lepší, případně se cíleně ptát na možné problémy, které z léčby mohou pramenit.

Důležitou součástí komunikace je obdržení zpětné vazby. Vždy je nutné si ověřit, zda pacient všechny informace správně pochopil a zda tedy ví, jak léčivo správně užívat. Zároveň by měl být také vyhrazen prostor pro

pacientovy dotazy, případně pro krátký neformální (úvodní) rozhovor, během kterého se může farmaceut pacienta doptat, jak se mu vede, jaký byl jeho týden (pokud se neviděli přesně týden) apod. (3).

Průběh výdeje volně prodejného léčiva

V případě výběru a následného prodeje volně prodejného léčivého přípravku je po prvotním neverbálním navázání kontaktu velmi časté používání uzavřených otázek. Za uzavřené otázky považujeme otázky, na které lze odpovědět ano či ne, případně jedním slovem. Jako příklad je možné uvést otázky „Přejete si?“, „Je to pro vás?“, „Máte horečku?“, „Bolí vás hlava?“. Musíme si být ale vědomi, že těmito uzavřenými otázkami utlumíme komunikaci s pacientem a pacienta nenutíme přemýšlet, množství získaných informací od pacienta tak může být omezené. Jako vhodnější se jeví používat otevřené otázky, nad kterými se pacient musí hlouběji zamyslet a odpovědět celou větou, vypovídací schopnost získaných odpovědí je vyšší. Příkladem jsou otázky typu „Pro koho to je?“, „Jak vysokou máte teplotu?“, „Jak dlouho už vás hlava bolí?“, „Jak se bolest vyvíjela?“, „Jaké další příznaky máte?“. Díky těmto otázkám přinutíme pacienta více komunikovat a můžeme tak získat důležité informace jak o jeho zdravotním stavu, tak i o jeho komunikačních dovednostech a následně podle toho rozhovor přizpůsobit (6, 15, 19). Pokud je ovšem expedient v časové tísní, protože například v lékárně stojí řada pacientů, je možné používat otázky alternativní. Důležité je ale nevyvolat v pacientovi pocit stresu či tlaku, i když ho expedient může pociťovat. Na tyto otázky pacient pravděpodobně odpoví rychleji než na otázky otevřené, ale stále se nad nimi na rozdíl od uzavřených otázek musí zamyslet. Jedná se o otázky, které obsahují slovo „nebo“ a pacient si tedy vybírá jednoslovnou odpověď ze



dvou možností. Jako příklad lze uvést otázky „Užíváte tuto tabletu ráno, nebo večer?“, „Je to pro dospělého, nebo pro dítě?“, „Vámi popsané obtíže se objevují pravidelně, nebo pouze jednou za čas?“ (19).

Na základě vhodně zvolených otázek expedient zjistí, jaký zdravotní problém pacienta trápí, a postoupí k nabídce konkrétního volně prodejného léčiva. Ideální je zvolit maximálně dvě různá léčiva a položit je na táru přímo před pacienta. Pacient tak nebude zahlcen množstvím léčiv, které by mu expedient ukazoval v regálech či v oficíně, ale bude si moci zvolená léčiva z blízka prohlédnout (6). Díky tomuto přístupu v rámci komunikace se aktivně zapojí tři smysly pacienta – zrak, sluch a hmat. Pacient léčivo uvidí zblízka, bude si ho moci vzít do ruky a sáhnout si na něj a zároveň i uslyší, co expedient o léčivu říká. Dané je velmi důležité s ohledem na fakt, že zdraví dospělí lidé vnímají zhruba ze 70 % zrakem, z 20 % sluchem a z 10 % hmatem, chutí a čichem. Tedy platí, čím více smyslů pacient při výběru léčiva zapojí, tím komplexnější informaci může získat (18). Poté expedient pacientovi stručně a srozumitelně sdělí, proč vybral zrovna tato konkrétní léčiva a jaký pro pacienta budou mít užitek (6). Pacienta často nezajímají všechny parametry léčiva, jako je například 90 tablet v balení. Je podstatné tento parametr převést na užitek, do řeči pacienta, v tomto případě, že balení pacientovi vydrží na 3 měsíce užívání (20).

Pacientovo rozhodování mezi nabídnutými variantami léčiv může expedient usnadnit formulací uzavřených otázek, např. „Takže jste si vybrali?“ nebo „Máte zájem o jedno z těchto léčiv?“ (20). Měli bychom si ale dát pozor, abychom pacienta nemanipulovali, nevyvíjeli na něj zbytečný nátlak, případně nerozhodovali za něj (pokud o to vysloveně nepožádá). Jakmile se pacient rozhodne, které léčivo si koupí, nastává fáze sdělení dispenzačního minima, které se k danému léčivu vztahuje (6).

Celý komunikační proces v rámci výdeje volně prodejného léčiva by neměl být ukončen pouze sdělením ceny léčiva pacientovi a zaplacením. Je zásadní v pacientovi vyvolat pozitivní dojem a zvýšit tak šance na jeho opakovanou návštěvu lékárny. Je vhodné říct například „Ať se vám brzy uleví!“ nebo „Přijďte mi říct, jak vám to pomohlo.“ (6). Při výdeji jednoho léčivého přípravku by celý komunikační cyklus neměl trvat méně než 5 minut, doba výdeje se však může výrazně lišit dle počtu vydávaných léčivých přípravků, zdravotního stavu či věku pacienta.

Závěr

Používání technik efektivní komunikace je důležitou součástí každodenní praxe v lékárně jak farmaceuta, tak i farmaceutického asistenta. Mnohdy jsou však dané techniky opomíjeny, nebo nedostatečně využívány. Některé studie doporučují věnovat základům efektivní komunikace a budování vztahu farmaceut-pacient v rámci pregraduální výuky i kontinuálního vzdělávání stejné množství času, jako je věnováno odborným tématům (21).

V rámci efektivní komunikace při výdeji léčiv v lékárně je důležité dodržovat několik zásad. Na začátku procesu je vhodné pacienta profesionálním, ale vlídným způsobem přivítat a zeptat se ho, z jakého důvodu do lékárny přišel, respektive co potřebuje a případně jak se má. Poté pacienta bez přerušování a se zájmem vyslechnout a případně se ho doptat na další potřebné informace. V případě výběru volně prodejného léčiva na základě daného zvolit vhodný léčivý přípravek a pacientovi vysvětlit, proč je pro něj zrovna toto léčivo vhodné. Při vysvětlování je důležité používat snadno srozumitelné výrazy, vyhnout se odborným medicínským výrazům a zaměřit se pouze na podstatné informace. Zároveň může být nápomocné zaměřit se i na neverbální signály pacienta, které mohou expedientovi



poskytnout důležitou zpětnou vazbu, odrážející, do jaké míry mu pacient rozumí. V rámci komunikace by měl expedient používat parafrázování, shrnutí, zpětnou vazbu, doplňující otázky a nezapomenout na neverbální komunikaci, tedy řeč těla a para verbální znaky (např. udržování očního kontaktu, přikyvování, úsměv, pomalejší tempo řeči, pauzy pro pacientovi dotazy aj.) (8). Důležitý je i důraz na partnerský přístup k pacientovi a přátelské vystupování.

Neefektivní komunikace s pacientem může mít negativní důsledky jak na pacienta, tak na expedienta. Pokud mezi pacientem a farmaceutem či farmaceutickým asistentem dojde k nepochopení, projeví se to v narůstající obavě a nedůvěře pacientů, a zároveň v neochotě pacienta na své léčbě spolupracovat, případně znovu danou lékárnou navštívit. Na základě toho může dojít k úpadku profesního statutu farmaceuta, k jeho pracovní nespokojenosti či ke ztrátě zákazníků lékárny.

Pokud expedient ovládá zásady efektivní komunikace, bude komunikace s pacientem jednodušší, povede k lepšímu konečnému výsledku a oba

účastníci komunikace budou spokojenější. Expedientovi žádoucí výsledek plynoucí z komunikace může přidat na sebedůvěře. U pacienta bude touto cestou podpořena compliance s léčbou, taktéž bude podpořena jeho důvěra v expedienta jakožto zdravotnického pracovníka, na konkrétní lékárnou si tímto může vytvořit pozitivní vazbu a bude se do ní rád vracet (22). Možností pro zlepšení celkové komunikace mezi expedientem a pacientem je právě změna úhlu pohledu pacienta na roli farmaceuta – přesun k vnímání farmaceuta jako důvěryhodného profesionálního zdravotního pracovníka, tak jak tomu je v jiných zemích (např. v Kanadě), spíše než jen jako prodávajícího (23).

Neméně důležité je i kladení důrazu na interpersonální komunikaci v rámci týmu lékárny, je možno tvrdit, že by se na ní efektivní komunikace měla trénovat primárně a až následně, sekundárně, by měly být tyto zkušenosti užity v praxi s pacienty (24). Závěrem lze jak farmaceutům, tak farmaceutickým asistentům doporučit, aby pravidelně (1–2× ročně) absolvovali školení v komunikačních dovednostech, které jsou pro jejich práci v lékárně stěžejní.

LITERATURA

1. Ratna H. The Importance of Effective Communication in Healthcare Practice, Harvard Public Health Review. 2019;(23):1-6.
2. Shitu Z, Hassan I, Aung MMT, et al. Avoiding Medication Errors through Effective Communication in Healthcare Environment. Movement, Health & Exercise. 2018;7(1):113-26. Available from: DOI:10.15282/mohe.v6i2.157
3. Práznovcová, L. Komunikace v lékárně. Solutio. MEDON, s. r. o.; 2002.
4. Majchrowska A, Bogusz R, Nowakowska L, et al. Public Perception of the Range of Roles Played by Professional Pharmacists. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16(15):2787. Available from: DOI:10.3390/ijerph16152787
5. Bastianelli KMS, Nelson L, Palombi L. Perceptions of pharmacists' role in the health care team through student-pharmacist led point-of-care screenings and its future application in health care, Currents in Pharmacy Teaching and Learning. 2017;9(2):195-200. Available

from: <https://doi.org/10.1016/j.cptl.2016.11.007>

6. Tomeček A. Psychologické aspekty práce lékárníka. Praktické lékárenství. 2010;6(5):258-60.
7. Mesquita A, Lyra D, Brito G, et al. Developing communication skills in pharmacy: A systematic review of the use of simulated patient methods. Patient Education and Counseling. 2010;78(2):143-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.07.012>
8. Pfizer, spol. s r. o. Efektivní komunikace: Role lékárníka. Prezentace. [Cited 2021-12-15]. Available from: https://www.pfizerpro.cz/sites/default/files/pik.2017.01.006_efektivni_komunikace_v_lekarne.pdf
9. Lízalová I. Farmaceut jako pomáhající profese. Diplomová práce. Institut mezioborových studií. Fakulta humanitních studií. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně; 2015.
10. Vymětal, J. Průvodce úspěšnou komunikací: efektivní komunikace v praxi. Praha: Grada Publishing; 2008.



11. Beardsley RS, Kimberlin CL, Tindall WN. Communication skills in pharmacy practice: a practical guide for students and practitioners. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 5th ed.
12. Vranová V. Komunikace v lékárně. Praktické lékařství. 2010;6(4):167.
13. Yaffe P. The 7% rule: fact, fiction, or misunderstanding. Ubiquity. 2011 October;1:1-5. Available from: <https://doi.org/10.1145/2043155.2043156>
14. Cýrusová L. Psychologické aspekty komunikace v lékárně. Diplomová práce. Hradec Králové: Katedra sociální a klinické farmacie. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Univerzita Karlova v Praze; 2006.
15. Caron N. Prodej problémovým zákazníkům: klíč k vyjednávání a přesvědčování. Praha: Grada Publishing; 2012. 2. české vydání.
16. Laven A, Arnet I. How pharmacists can encourage patient adherence to medicines. Pharmaceutical Journal. 2018 Aug;301(301):7916. Available from: DOI:10.1211/PJ.2018.20205153
17. Motlová L, Holub D. Compliance a adherence: spolupráce při léčbě. Remedia. 2005;15(6): 514-16.
18. Lízalová I. Efektivní komunikace s klientem v práci farmaceuta. Bakalářská práce. Institut mezioborových studií. Fakulta humanitních studií. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně; 2013.
19. Lízalová I. Základy efektivní komunikace v praxi farmaceuta. Presentace v rámci projektu Farmaceut s přidanou hodnotou; Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno; 6. 4. 2021.
20. Petrovičová R. Komunikace v lékárně. Rigorózní práce. Ústav aplikované farmacie. Farmaceutická fakulta. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno; 2010.
21. Antunes LP, Gomes JJ, Cavaco AM. How pharmacist-patient communication determines pharmacy loyalty? Modeling relevant factors. Research in social & administrative pharmacy. 2015 Jul-Aug;11(4):560-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2014.11.003>
22. Ilardo ML, Speciale A. The Community Pharmacist: Perceived Barriers and Patient-Centered Care Communication. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020 Jan;17(2):536. Available from: DOI: 10.3390/ijerph17020536
23. Kelly DV, Young S, Phillips L, et al. Patient attitudes regarding the role of the pharmacist and interest in expanded pharmacist services. Canadian Pharmacists Journal. 2014;147(4):239-47. Available from: DOI: 10.1177/1715163514535731
24. Chichirez CM, Purcărea VL. Interpersonal communication in healthcare. Journal of medicine and life. 2018 Apr-Jun;11(2):119-22.



Cissus quadrangularis – obsahové látky a léčivé účinky

Zdeňka Navrátilová

Katedra botaniky Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Cissus quadrangularis je sukulentní bylina z čeledi révovitých. Pochází z tropické východní a jižní Afriky a jihovýchodní Asie. Již stovky let se používá v tradiční ájurvédské medicíně, a to k léčbě infekcí, hemoroidů, menstruačních potíží, nadýmání, cukrovky, žaludečních vředů, zácpy, kašle, astmatu, epilepsie, kožních onemocnění, kurdějí a také jako anthelmintikum a k urychlení léčby zlomenin. Léčivé účinky potvrdila řada studií na zvířatech, účinek proti nadváze a obezitě byl ověřen i v klinických studiích.

Klíčová slova: *Cissus quadrangularis*, tradiční medicína, obezita, osteoporóza.

Cissus quadrangularis – active compounds and therapeutic effects

Cissus quadrangularis is a succulent plant of Vitaceae family. It grows in tropical eastern and south Africa and south-eastern Asia. It have been used for centuries in traditional medicine for treatment of infections, hemorrhoids, dysmenorrhoea, scorbout, flatulence, diabetes, gastric ulcers, obstipation, cough, asthma, epilepsy, skin problems, fractures and also as an anthelmintic. Therapeutic effects have been confirmed in many animal studies, effects on obesity also in clinical trials.

Keywords: *Cissus quadrangularis*, traditional medicine, obesity, osteoporosis.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: Mgr. Zdeňka Navrátilová, navratil@natur.cuni.cz
Katedra botaniky PŘF UK
Benátská 2, 128 01 Praha 2

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2022;18(2):e18-e23
Článek přijat redakcí: 25. 1. 2022
Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2022

Úvod

Obezita a osteoporóza představují v současné době závažný medicínský problém a jejich prevalence v populaci stoupá. Vliv obezity na osteoporózu není zcela jasný, zatímco dříve se předpokládalo, že obezita je ochranným faktorem proti vzniku osteoporózy, v poslední době se ukazuje, že tuková tkáň negativně ovlivňuje kostní metabolismus a je naopak jedním z rizikových faktorů (1). *Cissus quadrangularis* (CQ) představuje zajímavou rostlinu, která se tradičně používá k léčbě zlomenin a určitý vliv má i na obezitu a mohla by najít využití v léčbě těchto onemocnění.

Botanická charakteristika

Cissus quadrangularis L. (žumen čtyřhranný, Obr. 1) je sukulentní rostlina z čeledi révovitých (Vitaceae). Rostliny mají čtyřhranné výrazně zaškrcované stonky, které v přírodě rostou přvisle nebo porůstají okolní vegetaci a mohou měřit až několik metrů. Listy v době sucha opadávají a fotosyntézu zajišťuje zelený stonek. Kvetou drobnými bílými nebo žlutozelenými květy, které jsou uspořádány v klasovitých květenstvích, plodem je červená bobule. *Cissus quadrangularis* je rozšířen v tropické východní a jižní Africe, na Madagaskaru, v Indii, Barmě, Malajsii, na Srí Lance a na Filipínách, a to v suchých oblastech. Občas je tuto rostlinu možné vidět ve sbírkách sukulentů (2, 3).

Tradiční medicína

V tradiční medicíně se CQ používá již stovky let, a to v Indii, Thajsku, na Srí Lance a v Africe. Rostlina má široké využití, a to k léčbě infekcí, hemoroidů, menstruačních potíží, nadýmání, cukrovky, žaludečních vředů,

zácpy, kašle, astmatu, epilepsie, kožních onemocnění, kurdějí a také jako anthelmintikum a k urychlení léčby zlomenin. Rostlina je známá také pod jménem Bone Setter, a to díky svému hojivému účinku na kosti. K léčebným účelům se používá nadzemní část rostliny (4, 5, 6).

Obsahové látky

V rostlinách byla zjištěna řada biologicky aktivních látek: flavonoidy (kvercetin, kaempferol, daidzein, kvercitrin), triterpenoidy (friedelin, δ -amyrin, δ -amyron), deriváty stilbenů (quadranguliny A, B a C, resveratrol, piceatannol, pallidol, parthenocissin), iridoidy, lignany, fytosteroly (β -sitosterol, stigmasterol) a mastné kyseliny (4,7,8). Rostliny také mají poměrně vysoký obsah vitamínu C, β -karotenu a vápníku (9).

Obr. 1. *Cissus quadrangularis*





Účinek proti osteoporóze

Velkou pozornost vzbuzuje účinek extraktu *Cissus quadrangularis* proti osteoporóze. U samic potkanů s osteoporózou indukovanou odstraněním vaječníků bylo zkoumáno působení extraktu CQ po dobu 3 měsíců. Po podávání CQ došlo ke zvýšení hmotnosti femuru, snížení osteoklastické aktivity a zvýšení osteoblastické aktivity. Toto působení je přičítáno fytosterolům obsaženým v rostlině. Extrakt CQ se tedy jeví jako možný kandidát k léčbě a prevenci postmenopauzální osteoporózy (10). Extrakt CQ ovlivňuje proliferaci a diferenciaci lidských osteoblastů a mineralizaci kostní matrix (11). CQ působí také preventivně proti osteoporóze navozené léčbou kortikoidy (4).

Již dlouho je znám vliv CQ na urychlení léčby zlomenin. V experimentech na psech bylo zjištěno urychlení hojení zlomeniny po aplikaci extraktu CQ, a to ze 6 týdnů na 4 (12).

Estrogenní aktivita

Při studii na samicích potkanů s odstraněnými vaječníky bylo po podávání extraktu CQ zaznamenáno zvýšení sexuální aktivity. Extrakt vykazuje estrogenní aktivitu, dochází ke zvýšení hmotnosti dělohy a zvýšení hladiny estrogenu v plazmě (13).

Protizánětlivý, venotonický a analgetický účinek

V experimentech na myších byl potvrzen protizánětlivý, protiedémový, analgetický a venotonický účinek. CQ ovlivňuje metabolismus kyseliny arachidonové, a tím snižuje zánětlivou reakci v organismu (4). CQ také působí antipyreticky (7).

V experimentech na myších byl v různých testech potvrzen antinocitivní účinek (4, 7).

Antioxidační účinek

Extrakt CQ vykazuje také antioxidační účinek a chrání před poškozením volnými radikály. CQ inhibuje peroxidaci lipidů, snižuje produkci volných radikálů a zvyšuje aktivitu antioxidačních enzymů superoxid dismutázy, katalázy a glutathion peroxidázy (4, 7).

Gastroprotektivní účinek

Na potkanech byl zkoumán účinek proti žaludečním vředům. Extrakt z CQ byl podáván preventivně před podáním kyseliny acetylsalicylové, která způsobuje léze žaludeční sliznice. CQ podávaný 7 dní před aplikací kys. acetylsalicylové v dávce 500 mg/kg chrání žaludeční sliznici před poškozením. Dochází ke snížení obsahu žaludeční šťávy, snížení produkce HCl a pepsinu a ke zvýšení pH a produkce mucinu a glykoproteinu, které také urychlují hojení sliznice. Efekt byl srovnatelný s ranitidinem (4, 14). Extrakt CQ také působí proti bakterii *Helicobacter pylori*, původci žaludečních vředů (4, 5).

Antidiabetický účinek

V experimentu na potkanech s diabetem vyvolaným aplikací alloxanu snižoval CQ hladinu glukózy v krvi. U potkanů s diabetem vyvolaným aplikací streptozocinu zvyšoval CQ hladinu inzulínu, snižoval inzulínovou rezistenci, redukoval poškození jater a snižoval oxidační stres (7).

Antikonvulzivní účinek

Ve studii na myších působil CQ antikonvulzivně a snižoval účinek elektrošoků, NMDA (N-methyl-D-asparagové kyseliny), strychninu, penty-



lentetrazolu a pilokarpinu. CQ také prodlužoval dobu spánku vyvolaného diazepamem (7).

Antimikrobiální účinek

CQ vykazuje také antibakteriální, antifungální a antivirový účinek a působí proti patogenním bakteriím, houbám i virům. Zaznamenan byl např. účinek proti herpetickým virům. Působí také proti prvoku *Plasmodium falciparum*, původci malárie. To potvrzuje tradiční používání CQ k léčbě infekcí (7).

Klinické studie

Účinek proti obezitě a metabolickému syndromu (extrakt CQ vs. placebo) byl zkoumán na 123 dobrovolnících s nadváhou či obezitou, a to po dobu 8 týdnů. Studie byla dvojitě slepá a placebem kontrolovaná. Po podávání extraktu CQ došlo k signifikantnímu snížení hmotnosti, BMI a obvodu pasu a také ke snížení hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů a C-reaktivního proteinu v krvi. Nižší byla také ranní glykemie (9).

V následující dvojitě slepé, placebem kontrolované studii byl CQ podáván rovněž pacientům trpícím nadváhou nebo obezitou, a to buď samotný, nebo v kombinaci s extraktem ze zeleného čaje, sójovým albuminem, vitaminy a minerály (CORE). Část pacientů neměla žádná dietní omezení, část přijímala 2100 kcal/den. Po podávání CQ i CORE došlo k signifikantnímu snížení hmotnosti, množství tělesného tuku a hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů, glukózy a malondialdehydu v krvi a ke zvýšení hladiny HDL-cholesterolu, serotoninu a kreatininu (15).

Účinek CQ proti obezitě byl studován i v další dvojitě slepé, placebem kontrolované studii, CQ byl podáván po dobu 8 týdnů. U pacientů, kterým byl podáván CQ, došlo ke snížení obvodu pasu a boků, krevního tlaku a hladiny celkového cholesterolu, triglyceridů, glukózy a leptinu a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu v krvi (16).

V nedávné studii byl CQ rovněž podáván po dobu 8 týdnů. CQ snižoval obvod pasu a boků, zatímco vliv na hmotnost, množství tělesného tuku, hladinu glukózy, inzulinu a cholesterolu nebyl zaznamenan. Dle této studie CQ nemá vliv na celkové množství tělesného tuku, ale snižuje viscerální obezitu, která je jedním z rizikových faktorů metabolického syndromu (8).

Na základě provedených klinických studií se CQ jeví jako vhodný prostředek pro snižování hmotnosti a léčbu dalších problémů souvisejících s obezitou (9).

U pacientů s distrakcí dolní čelisti působil CQ osteogenně, zvyšoval tvorbu nové kosti a kostní denzitu (17). Naproti tomu u pacientů s kostním defektem, kterým byl podáván hydroxyapatit nebo hydroxyapatit v kombinaci s CQ, došlo sice ke změně některých parametrů, ale rozdíl nebyl rozdíl statisticky významný (18).

Žádný rozdíl mezi účinkem CQ a placebo nebyl zaznamenan u pacientů s hemoroidy (19).

Nežádoucí účinky, toxicita

Extrakt z CQ je dobře snášen, v klinických studiích se frekvence nežádoucích účinků nelišila od placebo. Vyskytnout se mohou zažívací potíže, zácpa, průjem či bolesti břicha (6).



V toxikologické studii byl CQ podáván potkanům v dávce 100, 1000 a 2500 mg/kg po dobu 90 dní. U zvířat se neobjevily žádné známky toxicity, změny v biochemických parametrech ani makroskopické či mikroskopické změny na orgánech. K nežádoucím reakcím nedošlo ani v toxikologické studii na myších (4,20).

Závěr

Cissus quadrangularis je v zemích původu tradičně využíván k léčbě mnoha onemocnění, mimo jiné k urychlení hojení zlomenin. V klinických

studiích byl zaznamenán vliv na obezitu, co se týče ovlivnění kostní denzity, studií je zatím minimum. CQ by mohl najít využití v léčbě obezity a osteoporózy, je však třeba důkladnější prověření v kvalitních klinických studiích.

Přípravky

CQ je v internetových obchodech nabízen ve formě doplňků stravy, a to jednosložkových i vícesložkových (MyVitamins Cissus, Myprotein Mega Cissus, Cikusan MAX, Cikusan rapid, Cikusan pro ženy, Cikusan prémium, Planet Ayurveda Cissus Power).

LITERATURA

1. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, Donini LM, Lenzi A. Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:273-282.
2. Egli U (ed.). *Illustrated Handbook of Succulent Plants: Dicotyledons.* Springer 2004; 565 p.
3. Ježek Z, Kunte L. *Sukulenty.* Rebo Productions CZ 2005; 287 p.
4. Mishra G, Srivastava S, Nagori BP. Pharmacological and Therapeutic Activity of *Cissus quadrangularis*: An Overview. *Int J PharmTech Res.* 2010;2:1298-1310.
5. Stohs SJ, Ray SD. A review and evaluation of the efficacy and safety of *Cissus quadrangularis* extracts. *Phytother Res.* 2013;27(8):1107-1114.
6. Sawangjit R, Puttarak P, Saokaew S, Chaikunapruk N. Efficacy and Safety of *Cissus quadrangularis* L. in Clinical Use: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Phytother Res.* 2017;31(4):555-567.
7. Bafna PS, Patil PH, Maru SK, Mutha RE. *Cissus quadrangularis* L: A comprehensive multi-disciplinary review. *J Ethnopharmacol.* 2021;279:114355.
8. Chatree S, Sitticharoon C, Maikaew P, Pongwattanapakin K, Keadkraichaiwat I, Churintaphan M, Sripong C, Sriwichitchai R, Tapechum S. *Cissus quadrangularis* enhances UCP1 mRNA, indicative of white adipocyte browning and decreases central obesity in humans in a randomized trial. *Sci Rep.* 2021;11(1):2008.
9. Oben JE, Kuate D, Agbor G, Momo C, Talla X. The use of a *Cissus quadrangularis* formulation in the management of weight loss and metabolic syndrome. *Lipids Health, DiS.* 2006;5:24.
10. Potu BK, Rao MS, Nampurat GK, Chamallamud MR, Prasad K, Nayak SR, Dharmavara-pu PK, Kedage V, Bhat KMR. Evidence-based assessment of antiosteoporotic activity of

petroleum-ether extract of *Cissus quadrangularis* Linn. on ovariectomy-induced osteoporosis. *Ups J Med Sci.* 2009;114:140-148.

11. Muthusami S, Senthilkumar K, Vignesh C, Ilangoan R, Stanley J, Selvamurugan N, Srinivasan N. Effects of *Cissus quadrangularis* on the Proliferation, Differentiation and Matrix Mineralization of Human Osteoblast Like SaOS-2 Cells. *J Cell Biochem.* 2011;112:1035-1045.
12. Deka DK, Lahon LC, Saikia J, Mukit A. Effect of *Cissus quadrangularis* in accelerating healing process of experimentally fractured radius-ulna of dog: A preliminary study. *Indian J Pharmacol.* 1994;26:44-45.
13. Aswar UM, Bhaskaran S, Mohan V, Bodhankar SL. Estrogenic activity of friedelin rich fraction (IND-HE) separated from *Cissus quadrangularis* and its effect on female sexual function. *Pharmacognosy Res.* 2010;2:138-145.
14. Jainu M, Mohan V, Devi S. Gastroprotective effect of *Cissus quadrangularis* extract in rats with experimentally induced ulcer. *Indian J Med Res.* 2006;123:799-806.
15. Oben JE, Enyegue DM, Fomekong GI, Soukontoua YB, Agbor GA. The effect of *Cissus quadrangularis* (CQR-300) and a *Cissus* formulation (CORE) on obesity and obesity-induced oxidative stress. *Lipids Health, DiS.* 2007;6:4.
16. Nash R, Azantsa B, Kuate D, Singh H, Oben J. The Use of a Stem and Leaf Aqueous Extract of *Cissus quadrangularis* (CQR-300) to Reduce Body Fat and Other Components of Metabolic Syndrome in Overweight Participants. *J Altern Complement Med.* 2019;25(1):98-106.
17. Altaweel AA, Baiomy AABA, Shoshan HS, Abbas H, Abdel-Hafiz AA, Gaber AE, Zewail AA, Elshiekh MAM. Evaluation of osteogenic potential of *Cissus quadrangularis* on mandibular alveolar ridge distraction. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):491.



- 18.** Jain A, Dixit J, Prakash D. Modulatory effects of *Cissus quadrangularis* on periodontal regeneration by bovine-derived hydroxyapatite in intrabony defects: exploratory clinical trial. *J Int Acad Periodontol.* 2008;10(2):59-65.
- 19.** Panpimanmas S, Sithipongsri S, Sukdanon C, Manmee C. Experimental comparative study of the efficacy and side effects of *Cissus quadrangularis* L. (Vitaceae) to Daflon (Servier)

- and placebo in the treatment of acute hemorrhoids. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(12):1360-1367.
- 20.** Kothari SC, Shivarudraiah P, Venkataramaiah SB, Koppolu KP, Gavara S, Jairam R, Krishna S, Chandrappa RK, Soni MG. Safety assessment of *Cissus quadrangularis* extract (CQR-300): subchronic toxicity and mutagenicity studies. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(12):3343-3357.



Praktické lékárenství

Ročník 18, 2022, číslo 2e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA
doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
Mgr. Jana Martinásková,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.
PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,
doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,
prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,
prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

**Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP**



Vydavatel: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

IČ: 25553933

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,
dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: DTP Solen, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla
na rok 2022 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v ČR.

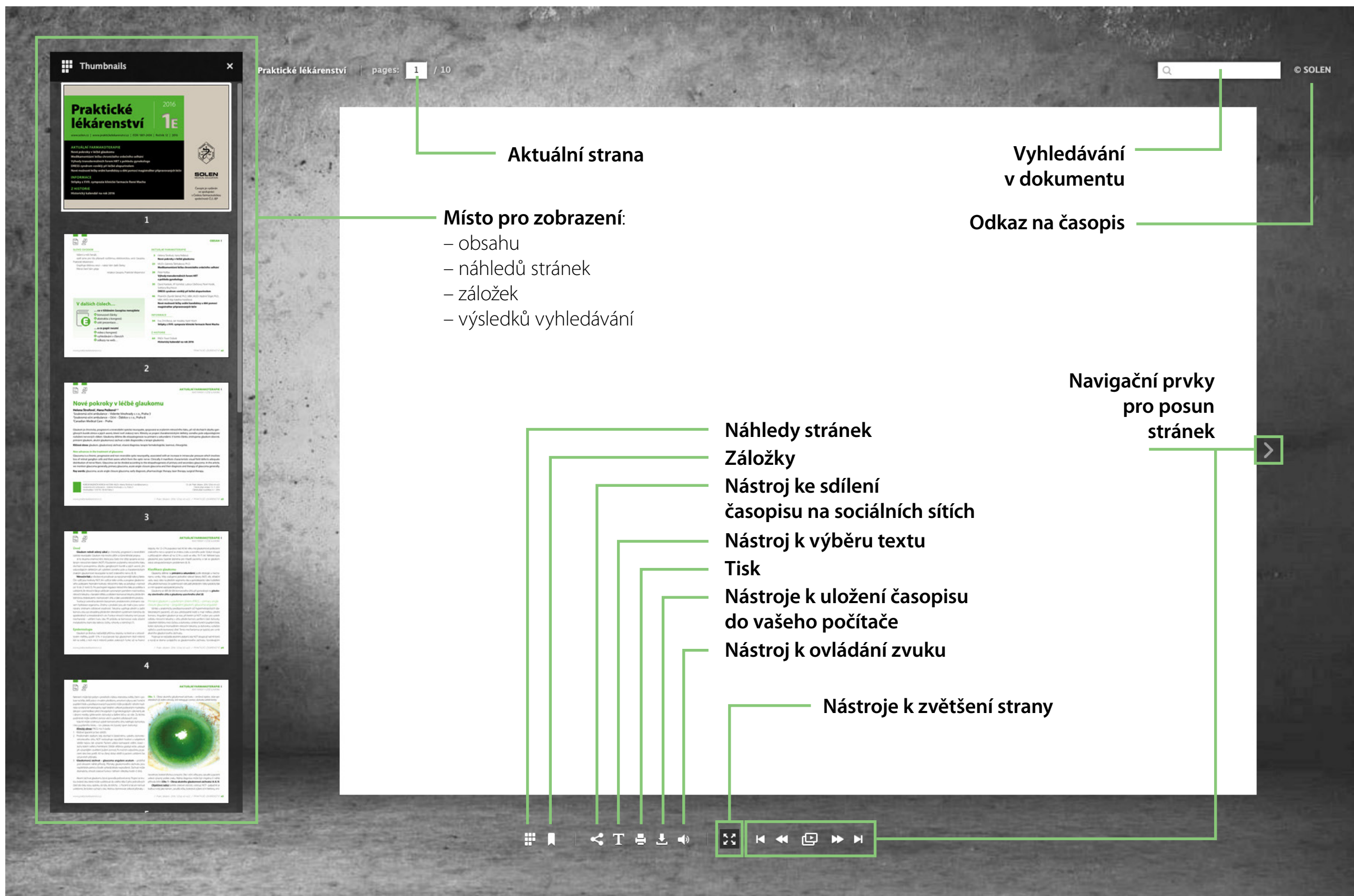
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat.
Na otištění rukopisu není právní nárok.**





www.praktickelekarenstvi.cz