



Socioekonomická analýza bioterapeutických metód

Larvoterapia, Apiterapia, Hirudoterapia, Ichtyoterapia

**Odborná štúdia k projektu OPVV 26240220030 „Výskum a
vývoj nových bioterapeutických metód a ich využitie pri
liečbe niektorých závažných ochorení“**

Bratislava, 2012



SCIENTICA, s.r.o.

Socioekonomická analýza bioterapeutických metód

**Odborná štúdia k projektu OPVV 26240220030
„Výskum a vývoj nových bioterapeutických metód a
ich využitie pri liečbe niektorých závažných ochorení“**

**Zhotoviteľ: Sociologický ústav SAV,
Bratislava**

Bratislava, 2012



Európska únia

Európsky fond regionálneho rozvoja



Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Výskum a vývoj nových bioterapeutických metód a ich využitie pri liečbe niektorých závažných ochorení (ITMS: 26240220030), spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

„Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku/projekt je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ“

Obsah

Úvod	5
1. Larvoterapia	7
1.1 Úvod	8
1.2 Prehľad ochorení, na ktoré sa aktuálne využíva, alebo je potenciálne možné využiť larvoterapiu	9
1.3 Sociálny dopad ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou larvoterapie	28
1.4 Analýza kvality života pacientov postihnutých chronickou ranou	35
1.5 Analýza nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť larválnou terapiou	49
1.6 Analýza ceny za liečbu ochorení, ktoré sa liečia alebo by sa mohli liečiť s využitím larválnej terapie	55
1.7 Medicínsko-ekonomický rozbor zdravotníckej pomôcky	68
2. Ichtyoterapia	73
2.1 Úvod	74
2.2 Prehľad ochorení, na ktoré sa aktuálne využíva, alebo je potenciálne možné využiť ichtyoterapiu	75
2.3 Sociálny dopad ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou ichtyoterapie	76
2.4 Analýza nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť ichtyoterapiou	81
2.5 Cena liečby psoriázy s použitím ichtyoterapie	83

3. Apiterapia	86
3.1 Úvod	87
3.2 Prehľad ochorení, na ktoré sa aktuálne využíva, alebo je potenciálne možné využiť apiterapiu	88
3.3 Sociálny dopad ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou apiterapie.....	99
3.4 Analýza nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť apiterapiou.....	100
3.5 Analýza ceny za liečbu ochorení, ktoré sa liečia alebo by sa mohli liečiť s využitím apiterapie	101
 4. Hirudoterapia	
4.1 Úvod	104
4.2 Prehľad ochorení, na ktoré sa aktuálne využíva, alebo je potenciálne možné využiť hirudoterapiu.....	105
4.3 Sociálny dopad ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou hirudoterapie	109
4.4 Analýza nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť hirudoterapiou	109
4.5 Analýza ceny za liečbu ochorení, ktoré sa môžu liečiť hirudoterapiou	109
 Literatúra	111
Prílohy	
Príloha č. 1: Vyhláška MZ SR o podrobnostiach farmako- ekonomického rozboru lieku	127
Príloha č. 2: Metodická pomôcka pre vykonávanie farmako- ekonomického rozboru lieku, medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky a medicínsko-ekonomického rozboru dietetickej potraviny	128

Úvod

Táto analýza vznikla na základe zmluvy o vytvorení diela uzavretej 1. 8. 2012 medzi spoločnosťou Scientica s. r. o. (zadávateľ) a Sociologickým ústavom SAV (riešiteľ úlohy). Predmetom zmluvy bolo vyhotovenie socioekonomickej analýzy v tejto štruktúre:

- Spracovanie prehľadu ochorení, na ktoré sa aktuálne využíva, alebo je potenciálne možné využiť bioterapie
- Sociálny dopad ochorení, ktoré je možné liečiť bioterapeuticky
- Analýza nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť bioterapiami
- Analýza ceny za liečbu ochorení, ktoré sa liečia, alebo by bolo možné liečiť, s využitím bioterapií

Predmetom analýz boli tieto bioterapie: larvoterapia, ichtyoterapia, apiterapia a hirudoterapia.

Podľa pokynov zadávateľa sme sa v našej analýze najviac sústredili na rozbor larvoterapie, kde sme sa pokúsili najmä pomocou rozsiahleho prehľadu zahraničnej literatúry o detailné stanovenie diagnóz, ktoré sa dajú liečiť touto bioterapiou. Veľmi podrobná je tiež časť analyzujúca sociálne dopady chronických rán – ochorenia, na liečbu ktorého je larvoterapia primárne používaná. Časť venovaná nákladom na liečbu chronických rán vychádza predovšetkým z extrapolácií zahraničných štúdií a stanovuje priemerné náklady na liečbu tohto ochorenia na Slovensku. Pomerne podrobná je i analýza efektivity a nákladov na larvoterapiu, pričom sme sa pokúsili i o „Medicínsko-ekonomický rozbor zdravotníckej pomôcky“, ktorý bol vykonaný na základe metodickéj pomôcky Ministerstva zdravotníctva (pozri prílohu č. 2) a vyhlášky Ministerstva zdravotníctva o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku (pozri prílohu č. 1). Takýto rozbor je na Slovensku podmienkou pre čiastočné či plné uhrádzanie lieku verejným zdravotným poistením.

Socioekonomická analýza ichtyoterapie sa sústreďuje predovšetkým na dôsledky psoriázy ako najvýznamnejšieho ochorenia liečiteľného touto bioterapiou. Uvádza pomerne podrobný rozbor sociálnych dopadov

psoriázy ako i nákladov na jej liečbu. Súčasťou tejto kapitoly je i analýza súčasných cien za ichtyoterapiu.

Kapitola venovaná apiterapii kladie väčší dôraz na stanovenie širokého diapazónu ochorení, ktoré je možné liečiť včelími produktmi. Keďže je pri apiterapii v medicínskej literatúre najviac analyzovaná liečba chronických rán, tomuto ochoreniu sme venovali i kapitoly o sociálnych dopadoch a cenách liečby, pričom sme sa opreli i o výsledky našich analýz z kapitoly o larvoterapii.

Najskromnejšia je kapitola venovaná hirudoterapii. Tu sme sa (podobne ako pri apiterapii) sústredili predovšetkým na stanovenie spektra ochorení, ktoré je možné liečiť pijavicami. Keďže však pri hirudoterapii neexistuje podobne dominantná diagnóza ako pri apiterapii, nemalo zmysel podrobnejšie analyzovať finančné a sociálne náklady na veľmi široké spektrum ochorení, ktoré sa pijavicami dajú liečiť. Kapitola však obsahuje analýzu ceny za liečbu hirudoterapiou.

Socioekonomické analýzy jednotlivých bioterapií sú z prevažnej časti pôvodným autorským textom založeným predovšetkým na prehľadoch zahraničnej vedeckej literatúry a originálnych socioekonomických analýzach, ktoré doteraz ešte na Slovensku neboli uskutočnené.

Predloženú analýzu vypracoval početný tím lekárov, sociológov a administratívnych pracovníkov. Hlavným riešiteľom projektu bol Mgr. Robert Klobucký, PhD. zo Sociologického ústavu SAV v Bratislave.

1. Larvoterapia



Dospelá bzučivka *Lucilia sericata* (foto: RNDr. Milan Kozánek, CSc.)



Hlavový koniec larvy muchy bzučivky v elektróvom rastrovacom mikroskope
(Foto: RNDr. Milan Kozánek, CSc., Zoologický ústav SAV)



Sterilné larvy muchy bzučivky zelenej v transportných skúmavkách

1.1 Úvod

Hmyz a z hmyzu derivované produkty sa od staroveku široko používali v ľudovom liečiteľstve v mnohých častiach sveta. V súčasnosti je už všeobecne známe, že hmyz predstavuje bohatú zásobáreň látok, ktoré môžu byť efektívne využité vo farmaceutickom priemysle alebo v medicínskej praxi.

Terapia larvami – pri ktorej sa využívajú najčastejšie larvy muchy *bzučivky zelenej* (*Lucilia sericata*) – je dobrým príkladom využitia biomolekúl produkovaných hmyzom na liečenie pacientov trpiacich chronickými nehojacimi sa ranami, ktoré spôsobujú významné zhoršenie kvality života pacienta a jeho okolia, často vedú k septickým komplikáciám či k amputáciám končatín. Mnohé klinické štúdie z celého sveta čoraz častejšie popisujú vynikajúce účinky larválnej terapie, ktoré spočívajú hlavne vo vyčistení, v dezinfekcii a urýchlení hojenia chronických nehojaciach sa rán.

Liečba nehojaciach sa rán i v súčasnosti predstavuje výrazný problém pre pacientov ako i zdravotný systém. Prevalencia nehojaciach sa rán neustále stúpa. K jej narastaniu dochádza čiastočne preto, že medicínsky pokrok premenil mnohé smrteľné ochorenia na ochorenia chronické a zároveň sa neustále zvyšuje očakávaná dĺžka života. Zdravotný stav mnohých ľudí je náchylný k tvorbe rán alebo narúša ich hojenie. Náš antibiotický arzenál už nie je dlhšiu dobu v kontrole infekcií kože a mäkkých tkanív efektívny pre narastajúci počet a prevalenciu na antibiotiká rezistentných mikroorganizmov. (Sherman 2009)

Pri štandardných terapeutických postupoch spočíva liečba rany v jej debridemente (odstránenie nekrotických tkanív, exsudátov a baktérií tak, aby mohol nastať normálny proces hojenia) a aplikácii obväzového materiálu, ktorý zamedzuje lokálnej kontaminácii rany, uľahčuje odstraňovanie exsudátov a pomáha predchádzať infekciám.

Maggot debridement therapy (MDT, ďalej používame i synonymum "larválna terapia") je úmyselná aplikácia živých, „medicínskych“ mušich lariev do rán za účelom debridementu, dezinfekcie a nakoniec zhojenia rany. (Sherman 2009) Maggot debridement therapy rany sa v súčasnosti uplatňuje v mnohých krajinách ako alternatíva chirurgického ošetrovania, ktorá poskytuje rýchly a efektívny debridement rany a prispieva tak

k procesu hojenia a k znižovaniu celkových nákladov na liečbu. (Thomas 2001, Wollina 2002)

1.2 Prehľad ochorení, na ktoré sa aktuálne využíva, alebo je potenciálne možné využiť larvoterapiu

Slovenskí autori (Čambal et al. 2012, s. 14 – 21) uvažujú o štyroch hlavných efektoch larválnej terapie:

- debridement
- dezinfekcia
- zlepšenie hojenia
- inhibícia a likvidácia biofilmov rôznych baktérií

(Nasledujúci opis terapeutických účinkov larválnej terapie preberáme z citovanej publikácie.)

Debridement

Primárnym cieľom debridementu je transformácia rany z chronického do akútneho štádia pomocou vhodných materiálov a menežmentu liečby rany pomocou materiálov a technológií, ktoré zlepšujú hojivý proces. Toto je prvý, základný krok pred začatím hojenia chronickej rany. Odstránenie nekrotického tkaniva odstráni aj množstvo baktérií v rane a tiež redukuje zápach z rany. Nekrotické tkanivo pôsobí ako živný substrát pre baktérie a jeho odstránenie zároveň redukuje riziko infekcie.

Počas zápalovej fázy hojenia rany hrajú leukocyty hostiteľa pomocou uvoľňovaných proteáz dôležitú úlohu v debridemente degradovaním poškodeného extracelulárneho matrix. Defekt je spočiatku vyplnený provizórnym extracelulárnym matrix pozostávajúcim predovšetkým z fibrínu a z fibronektínu. Z neutrofilov, makrofágov, fibroblastov, epitelových a endotelových buniek sú uvoľňované ďalšie proteolytické enzýmy a poškodený extracelulárny matrix je týmito proteázami odstraňovaný. Pokračovaním hojenia sú syntetizované nové zložky extracelulárneho matrix ako kolagén, elastín a proteoglykány. Barnard (Barnard 1977) predpokladal, že larválny debridement vzniká na základe ich mechanického krúživého pohybu. Larvy používajú na pohyb a prichytenie sa pár mandibulárnych háčikov. Predpokladalo sa, že skúmanie funkcie

háčikov môže uľahčiť debridement rany. Až neskôr sa pristúpilo k analyzovaniu sekrétov / exkrétov lariev (ES), pričom boli identifikované tri skupiny proteolytických enzýmov. Tieto enzýmy efektívne degradujú zložky extracelulárneho matrix vrátane laminínu a fibronektínu. Sekréty preto môžu asistovať pri trávení matrix rany, čo vedie k efektívnemu debridementu.

V súčasnosti sa aktívne skúma akými presnými mechanizmami larvy odstraňujú devitalizované nekrotické tkanivo z rany. Výskumy mechanizmov účinku debridementu larválnej terapie odhalili, že larvy produkujú celý koktail digestívnych enzýmov, ktorý obsahuje aj karboxypeptidázy A a B, leucín-aminopeptidázu, kolagenázu a viaceré serínové proteázy. Boli detekované štyri proteolytické enzýmy obsahujúce dve serínové proteázy, metaloproteinázu a aspartyl proteinázu s molekulárnou hmotnosťou od 20 do 40 kDa s aktivitou v širokom rozsahu pH. Vynikajúcu degradáciu ECM komponentu laminínu, fibronektínu a kolagénu typu I a III preukázala chymotripsínu podobná serín-proteináza, ktorá môže hrať významnú úlohu v trávení matrix rany a v efektívnom debrimente.

Mechanické pôsobenie lariev pohybujúcich sa v rane pokrytej nekrotickým tkanivom bolo považované za pomocný faktor pri ranovom debrimente. Larvy majú jeden pár mandibulárnych háčikov, ktorý im pomáha v pohybe a vo fixácii v tkanive. Barnard predpokladal, že sondovanie rany a rozpúšťanie tkaniva rany mandibulárnymi háčikmi lariev môže zlepšiť debridement. Tieto háčiky sú používané počas kŕmenia na rozrušovanie membrán a tým sa uľahčuje prienik proteolytických enzýmov do nekrotického tkaniva. (Barnard 1977) Mechanické dráždenie spolu so sekréciou účinných proteolytických enzýmov môžu byť vysvetlením účinného debridementu nekrotického tkaniva.

Dezinfekcia

Za účelom hojenia rany, respektíve pokračovania hojenia cez štádium deštrukcie a proliferácie do štádia dozrievania, musí byť z rany eliminovaná infekcia. Väčšina rán je polymikrobiálne osídlená, hostí spektrum aeróbnych a anaeróbnych baktérií. Antimikrobiálna liečba klinicky infikovanej a nehojacej sa rany by teda mala zahŕňať široké spektrum antimikrobiálnych látok, ktoré by boli schopné ranu efektívne vyčistiť.

Spôsob akým larvy v ranách bojujú proti klinickej infekcii sa intenzívne študuje už mnoho rokov. Bolo navrhnutých niekoľko teórií, od jednoduchého mechanického vypláchnutia rany zvýšením množstva exsudátu či zriedením výtoky z rany a lavážou rany vlastnými sekrétmi lariev. Exkrécia amoniaku (odpadového produktu larvy *L. sericata*) sa tiež považovala za zodpovednú v boji proti bakteriálnej infekcii, nakoľko amoniak zvyšuje pH v rane s následnou alkalizáciou ranového pH, ktoré nevyhovuje mnohým bakteriálnym kmeňom.

V strednom čreve larvy *L. sericata* hostuje komenzál *Proteus mirabilis*. Tento komenzál produkuje účinné látky, ako napríklad kyselina fenylactová (PAA) a fenylacetaldehyd (PAL), ktoré sú známe svojimi antibakteriálnymi vlastnosťami. *Proteus mirabilis* je endosymbiozant lezúcich lariev a niektorých mäsiarov a môže sa zúčastňovať kontroly flóry v čreve a zároveň i v rane. pH larválnej sekrécie je medzi 8–8,5. Erdmann zistil, že pri alkalickom pH je antibakteriálny potenciál PAA nízky a PAL je nestabilný a preto je v baktericídnosti limitovaný. (Erdmann 1986) Pravdepodobnejším vysvetlením akým spôsobom larvy bojujú proti infekcii je, že larvy požírajú baktérie ktoré sú počas pasáže larválnym tráviacim traktom účinne zabíjané. Takáto deštrukcia požitých mikróbov bola publikovaná Robinsom a Nortwoodom už v roku 1934, keď objavili, že žalúdok larvy bol silno kontaminovaný životaschopnými baktériami a koncové črevo larvy bolo sterilné. Toto neskôr potvrdil Mumcuoglu, ktorý sledoval osud fluorescenčne označených *E. coli* v tráviacom trakte *L. sericata*. Vyšlo najavo, že proximálny alimentárny kanál bol oveľa viac zamorený, až so 67% v pažeráku usídlenými živými baktériami. Posunom baktérií v tráviacom kanáli distálnym smerom ich počet dramaticky klesal. Živé baktérie obsahovalo len 18% sledovaných zadných častí tráviacej sústavy larvy *L. sericata*. (Mumcuoglu 2001)

Štúdia Simmonsa (Simmons 1935, cit. v Mumcuoglu 2001) o antibakteriálnej aktivite eliminačných produktov získaných zo živých lariev odhalila v larválnych sekrétoch prítomnosť účinných antibakteriálnych látok. Sterilita zadného čreva viedla Simmonsa k názoru, že tieto antibakteriálne aktívne látky by mali byť prítomné v substanciiach vylučovaných v stolici lariev. Simmons zbieral externú sekréciu 3-dňových nesterilných lariev *L. sericata* kŕmených rozkladajúcim sa hovädzím mäsom. Materiál bol autoklávovaný, tepelná stabilita antibakteriálnej substancie umožnila použitie nesterilných lariev. Mimochodom, Simmons sa pokúšal pracovať so sterilnými larvami, ale zistil, že sekréty sterilných lariev boli menej

účinné ako sekréty nesterilných lariev. Tento jeho záver sme pri našich testoch nepotvrdili. Pri testoch autoklávovaných exkrétov na baktérii *Staphylococcus aureus* zistil, že táto baktéria vystavená pôsobeniu exkrétov in vitro na 5-10 minút nevytvárala kolónie na agarových platniach ani po 7 dňoch inkubácie. Larválne sekréty teda spôsobujú silnú a rýchlu dezinfekciu.

Pri pokusoch in vitro Simmons navyše zistil antibakteriálnu aktivitu larválnych exkrétov proti *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus mitior*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris* a *Salmonella typhi*.

Larvami indukovaná dezinfekcia rany je komplexná, ale nie je do detailov dobre vysvetlená. V tridsiatych rokoch mnohí autori verili, že likvidácia mikróbov vychádza z jednoduchého požitia a strávenia baktérií. Súčasné štúdie potvrdzujú účinnú likvidáciu mikroorganizmov mimo čreva lariev. Greenberg dokázal, že metabolické produkty *Proteus mirabilis*, komezála v čreve lariev, ktorý produkuje potentné antimikrobiálne faktory, môžu byť toxické pre ostatné požitie mikroorganizmy. (Greenberg 1968) Erdmann a Khalil pokračovali v identifikácii dvoch antimikrobiálnych substancií, kyseliny fenylactovej a fenylacetaldehydu, produkovaných kolóniami *Proteus mirabilis* izolovaných z čreva larvy *C. hominivorax*. (Erdmann, Khalil 1986) Zo sekrétov a hemolymfy mäsiarky *Phormia Terraenovae* a z larvy *Lucilia (Phaenicia) sericata* boli izolované účinné antimikrobiálne peptidy. (Friedman et al. 1998)

Skúmaním antimikrobiálnej aktivity larválnych sekrétov sa zaoberá množstvo autorov. Bexfield separoval použitím ultrafiltrácie larválne exkréty podľa molekulovej hmotnosti do troch skupín (>10 kDa, 0,5-10 kDa, <500 Da). Frakcia >10kDa bola bez antibakteriálnej aktivity a zvyšné skupiny mali významnú antibakteriálnu aktivitu proti *S. aureus*. (Bexfield 2004)

Larvy disponujú repertoárom vonkajšej obrany proti mikróbov, ktorá vyplýva z podmienok prostredia v ktorom sa vyvíjajú – v mŕtvych tkanivách kolonizovaných množstvom patogénnych mikroorganizmov. Tu musia týchto bakteriálnych konkurentov obmedziť a zabezpečiť si tak dostatok vhodnej potravy potrebnej k vlastnému rastu. Mnohé z mikroorganizmov môžu larvy ohrozovať priamo aj nepriamo. Larvy sú preto vybavené obrannými mechanizmami, ktoré im umožňujú presadiť sa v konkurenčnom prostredí. Toto pôsobenie v súčasnosti len objavujeme.

Prítomnosť účinných antimikrobiálnych substancií podporujú klinické nálezy a pretrvávajúce používanie lariev v medicínskych indikáciách. Izolácia, identifikácia a syntéza larvami produkovaných antibakteriálnych látok môže tiež umožniť, aby výhody larválnej terapie boli aplikované v širšom klinickom použití, napríklad v liečbe systémových infekcií.

Aplikácia lariev do infikovanej rany vyústi do rýchlej eliminácie infikujúcich mikroorganizmov. (Thomas et al. 2000, Courtenay 1999, Hinshaw 2000) Najčastejšie izolovaným patogénom z akútnych i chronických rán je *Staphylococcus aureus*. Nepoznanými nosičmi *S. aureus* je tretina populácie, 40–70% nemocničného personálu. Mikrób sa zvyčajne nachádza vo vlhkej sliznici nosa, axíl a perinea. *S. aureus* sa môže stať patogénnym keď je schopný vstúpiť do poškodenej kože. V súčasnosti spôsobuje veľké obavy, pretože je schopný získavať rezistenciu na množstvo antibiotík. V roku 1948, štyri roky po širokom uvedení penicilínu do klinickej praxe, bolo viac ako 50% nozokomiálnych *S. aureus* vďaka produkcii penicilinázy (β -laktamázy), enzýmu ktorý inaktivuje β -laktámové antibiotiká, penicilín rezistentnými. V súčasnosti je väčšina izolovaných kmeňov *S. aureus* na penicilín rezistentná. Štruktúrna modifikácia penicilínu zaviedla v roku 1960 syntetickú produkciu methicilínu, ktorý bol aktívny voči penicilín rezistentným kmeňom *S. aureus*. Spustenie používania methicilínu však nezvládlo kontrolu proliferácie rezistentných kmeňov baktérie a prvá klinická izolácia *Methicilín rezistentného Staphylococcus aureus (MRSA)* bola zaznamenaná už v roku 1961. Odvtedy MRSA rýchlo pokračuje v diseminácii a spôsobuje ťažké nemocničné a spoločenské nákazy po celom svete s globálnym stúpaním morbidity i mortality. Súčasná izolácia vankomycín rezistentného kmeňa *S. aureus (VRSA)* v Japonsku ďalej významne redukuje repertoár liekov dostupných na liečenie infekcií spôsobených rezistentnými kmeňmi *S. aureus*.

V odbornej literatúre je zrejmý stúpajúci trend podporujúci klinické použitie lariev na liečenie rán infikovaných MRSA. Toto úsilie bolo zosilnené prípadovými štúdiami a takmer súčasne silnými laboratórnymi dôkazmi, že larvy majú schopnosť zabíjať klinické izoláty MRSA.

Zlepšenie hojenia rán

Medzi základné charakteristiky larválnej terapie patrí rýchlosť hojenia liečenej rany a skoré objavenie sa nového zdravého extracelulárneho matrix – granulačného tkaniva.

Hojenie rán je komplexný a interaktívny proces. Dôležitými regulátormi hojenia rán sú tri skupiny bioaktívnych molekúl: rastové faktory, cytokíny a chemokíny. Všetky tri sú polypeptidy alebo proteíny syntetizované a uvoľňované lokálne.

Proces hojenia rany začína bezprostredne po poškodení tkaniva. Je iniciovaný množstvom rozpustných mediátorov uvoľňovaných trombocytmí počas hemostázy. Medzi inými sa uplatňujú i rastové faktory, ktoré sú dôležitými mitogénmi stimulujúcimi proliferáciu a chemotaxiu ranových buniek (epiteliálne bunky, fibroblasty a vaskulárne endoteliálne bunky). Rastové faktory tiež regulujú funkciu uvedených buniek. (Schultz et al. 2003) Pri zrážaní krvi sú v mieste rany okamžite produkované rastové faktory ako napríklad Platelet-derived growth factor (PDGF), Epidermal growth factor (EGF), Fibroblast growth factor (FGF) či Transforming growth factor (TGF) za účelom rýchleho privolania zápalových buniek do poškodenej oblasti. Cytokíny sú zahrnuté do chemotaxie, proliferácie a diferenciácie leukocytov a chemokíny počas zápalu priamo priťahujú a aktivujú leukocyty. Prítomnosť rastových faktorov, cytokínov a chemokínov umožňuje významnú vazodilatáciu a zvýšenú kapilárnu permeabilitu v mieste rany. To umožňuje dodanie privolaných polymorfonukleárných leukocytov a makrofágov. Tieto bunky hrajú dôležitú úlohu v debridemente rany a tiež nadväzujú na kaskádu sekrécie ďalších rastových faktorov zahrňujúcich TGF- α a TGF- β a základných FGF.

V chronickej rane sa však niektoré z normálnych štádií hojenia nevyskytujú tak, ako ich poznáme z priebehu normálneho hojenia rany. Dochádza v nej k nadprodukcii určitých zložiek extracelulárneho matrix (napríklad fibrínu), ktorý môže vychytávať rastové faktory a signálne molekuly zahrnuté do začatia hojenia rany. (Falanga et al. 1994) Na stagnácii hojenia sa môžu tiež podieľať redukované hladiny TGF- α a TGF- β .

Čo v takomto prostredí môžu larvy rane poskytnúť? Pomáhajú hojivému procesu (ako už bolo uvedené) proteolytickým rozložením nekrotického tkaniva a dezinfekciou. Existujú tiež vedecké predpoklady, že larvy

prejavujú ďalšie priamejšie mechanizmy, ktoré sa zúčastňujú zrýchleného hojenia rán (Wollina et al. 2002, Sherman 2003).

Od čias Williama Baera sa mnoho výskumníkov pokúša izolovať ranu hojace molekuly, ktoré tvoria základ proteolytickej, antimikrobiálnej a rast urýchľujúcej aktivity larválnej terapie. Niektorí autori predpovedajú, že tieto zlúčeniny jedného dňa nahradia samotné larvy. Na otázku larválneho debridementu bez lariev Baer zvykol povedať: „*Whether we can get the active principle, whether this is an enzyme, whether we can get out that enzyme and treat without maggots, I do not know; but I do know that [maggot therapy] is the most successful and easiest way of curing chronic osteomyelitis that I have yet had*“. „Či sa nám podarí dosiahnuť aktívnu podstatu, či je to enzým, či môžeme tento enzým izolovať a liečiť bez lariev, ja neviem. Ale čo viem je, že larválna terapia je najviac úspešná a najľahšia cesta vyliečenia chronickej osteomyelitídy, ktorú som kedy mal.“ (Baer 1929, cit. Sherman 2009)

Staršie teórie o mechanizmoch pôsobenia lariev na hojenie rán sa zameriavali na schopnosť lariev fyzicky stimulovať životaschopné tkanivá v rane krúživými pohybmi. Jednou z teórií bola predstava mechanického dráždenia rany podporená pozorovaním, že larvy zlepšujú oxygenáciu v ranách. (Wollina 2000) Vylučovaná zmes digestívnych molekúl je komplexná a synergická. Fyzikálne pohyby samotných lariev tiež prispievajú k debridementu „rašpl'ovaním“ nekrotického tkaniva a pohyby lariev tiež pomáhajú enzýmom dostať sa k hlbším tkanivám. Vedomá si tohto faktu, nastavila FDA medicínske larvy ako zdravotnícku pomôcku, nie ako liek.

Iní vedci predpokladali, že účinok alantoínu (2,5-dioxo-4-imidazolidinyl urea) alebo bikarbonátu amónneho by mohol byť zodpovedný za výdatný rast granulačného tkaniva. V exkrétoch múch *Lucilia sericata* je vylúčený dusíkatý odpad tvorený v 10% alantoínom (ktorý sa používa v kozmetickom a farmaceutickom priemysle) a v 90% amoniakom. Tieto dve látky v experimente podporujú rast granulačného tkaniva. Množstvo amoniaku produkovaného asepticky vyrastenými larvami sa ukázalo ako dostatočné na zvýšenie pH rany z kyslého na neutrálne alebo ľahko zásadité – pH 7–8.

Prete sledoval na ľudských fibroblastoch efekt tráviacich enzýmov a hemolymfy muchy bzučivky zelenej stimulujúci rast. Zistil, že oba extrakty signifikantne podporovali rast fibroblastov. To viedlo k predpokladu že

larválne extrakty môžu buď stimulovať fibropláziu iným mechanizmom ako epidermoidný rastový faktor alebo môžu mať synergický efekt (Prete 1997). Mumcuoglu publikoval nálezy vysokých hladín interferónu gamma a IL-10 v larválnych sekrétoch. (Mumcuoglu et al. 2001) Nibbering dokázal, že endotelové bunky inkubované spolu s larválnymi sekrétmi produkovali zvýšené množstvá cytokínov, zahŕňajúc IL-8, IL-10 a rastový faktor β -FGF. (Nibbering 2004)

Medicínske larvy ranu nielen vyčistia a dezinfikujú, ale tiež podporujú hojenie rany.

Mnoho čistých rán, nevyžadujúcich ďalší debridement sa hojí rýchlejšie, keď sú liečené larvami. (Sherman et al 1998) V larvami liečených ranách sa vyvinie bujné granulačné tkanivo. Zdá sa, že *L. sericata* produkuje rôzne cytokíny (Mumcuoglu et al. 2001) a tkanivové rastové faktory. (Prete 1997) Terapia larvami je tiež spájaná so zvýšenou tkanivovou oxygenáciou, vznikajúcou pravdepodobne ako výsledok vazodilatácie. (Wollina et al. 2000) V larvami indukovanom hojení rán hrajú úlohu pravdepodobne rôzne mechanizmy.

Verilo sa, že zlepšenie rastu tkaniva bolo spôsobené zvýšenou proliferáciou fibroblastov spôsobenou účinkom sekrétov. (Prete 1997) Horobin a kol. demonštrovali, že exkréty / sekréty (E/S) pozmenili adhéziu fibroblastov ku kolagénu a fibronektínu a následne poukázal, že E/S zvyšujú migráciu (ale nie proliferáciu) fibroblastov. To sa pripisuje najmä účinku serínu a metaloproteinázam. (Horobin et al. 2006) Títo bádatelia, aby lepšie simulovali ľudskú ranu, vyvinuli trojdimenzionálny model. Ich výsledky zodpovedali predchádzajúcim štúdiám a neskôr boli podporené ďalšími vedcami. (Smith et al. 2006)

Tiež bola detekovaná up-regulácia fosforylácie tyrozínu, ktorá pravdepodobne zosilňuje motilitu fibroblastov. V E/S boli objavené vysoké hladiny gamma-interferónu a interleukínu 10 (IL-10), ale odpoveď na otázku, či sú tieto cytokíny skutočne zodpovedné za zvýšenie rastu granulácií, vyžaduje ďalšie štúdium.

Otázkou pre budúcnosť ostáva, či syntetické molekuly extrahované z medicínskych lariev niekedy nahradia MDT v dezinfekcii, debridemente a hojení rán. Možno. Ale ak sa vyčistené molekuly samotné prejavia menej efektívne ako živé larvy, určite niekto vyvinie robotické larvy na doručenie týchto molekúl do cieľových oblastí rany. (Sherman 2009)

Biofilm

Baktérie v ranách rastú v rôznych formách. Podľa definície je biofilm vo svojej podstate sieť – sesilná komunita mikróbov, charakterizovaná bunkami ireverzibilne pripojenými k substrátu, interferujúcimi jedna s druhou. Mikrobiálne bunky sú zakotvené v matrici extracelulárnych polymérnych substancií ktoré vyprodukovali a vykazujú zmenený fenotyp s neporušenou schopnosťou rastu a transkripcie génov. (Donlan, Costerton 2002) Bakteriálne biofilmy rastú v sesilnej alebo v adherujúcej forme, ktorá sa líši od planktonických – voľne žijúcich foriem baktérií. Biofilm je často asociovaný s chronickou infekciou a je rezistentný voči antimikrobiálnym činidlám. (Bello et al. 2001) Bolo dokázané, že patogénny biofilm v chronických ranách je vo všeobecnosti polymikrobiálny so širokým spektrom baktérií s rôznymi fyziologickými a fenotypovými potrebami. Bakteriálne biofilmy pozostávajú približne z 80% z extracelulárnych polymérnych substancií zložených z polysacharidov, proteínov a nukleových kyselín a asi z 20% bakteriálnych buniek. (Costerton 2001) Bakteriálna komunikácia medzi bunkami je kritickou funkciou zaisťujúcou prežitie v nehostinných podmienkach.

Medzi spôsoby, pre ktoré sú biofilmy rezistentné voči rôznym antimikrobiálnym pôsobkom, patrí neschopnosť antimikrobiálnych látok penetrovať do štruktúry biofilmu, pomalší rast baktérií v biofilmoch spôsobený limitovanými nutričnými podmienkami alebo privlastnenie si odlišných bakteriálnych fenotypov ako odpoveď na rast na povrchu. (Costerton et al. 1999) Antibiotická terapia poškodzuje len vitálne bunky bez poškodenia biofilmu. Stratégie na kontrolu biofilmu v starostlivosti o ranu zahŕňajú fyzikálne (manuálny a ultrazvukový debridement), chemické (ióny striebra, jódu, gálium a EDTA) a biologické (xylitol, dispersin B, quorum sensing inhibitors, lactoferrin a med) prístupy. (Fuqua 2010)

Bakteriálny biofilm je v súčasnosti vážny problém. Existuje viacero štúdií, ktoré sa pokúšajú vysvetliť efekt larválnych exkrétov / sekrétov na schopnosť baktérií vytvárať biofilmové spoločenstvá a potenciál použitia larválnych E/S ako činiteľa na rozrušenie existujúceho bakteriálneho biofilmu. Prvou štúdiou zaoberajúcou sa efektom larválnych E/S bola štúdia Van der Plas-a. (Van der Plas et al. 2008) Zrelý biofilm *S. aureus* a *Ps. aeruginosa* bol liečený E/S získanými zo sterilných larev. Štúdia dokázala, že potenciálny anti-biofilmový efekt značne závisí od bakteriálnych druhov prítomných v biofilme. Dostatočné množstvo E/S, ktoré

zabránilo formovaniu biofilmu *S. aureus* bolo 0,2 mg, zatiaľ čo aktívna koncentrácia E/S zo sterilných lariev schopná rozrušiť už vybudovaný biofilm bola u *S. aureus* 2 mg. Naopak, E/S zo sterilných lariev spoiatku podporovali formovanie biofilmu u *Ps. aeruginosa*, ale po desiatich hodinách biofilm skolaboval. Degradácia biofilmu *Ps. aeruginosa* začala po desiatich hodinách a vyžadovala 20 mg E/S. Varom sa zrušil účinok E/S na biofilm *S. aureus*, ale nie na biofilm *Ps. aeruginosa* čo indikuje, že za pozorovaný efekt sú zodpovedné rozdielne molekuly. Modulácia biofilmu pomocou E/S nezahŕňala zabíjanie baktérií alebo efekt na quorum sensing systémy.

Podobne Cazander (Cazander et al. 2010) skúmal efekty E/S sterilných lariev na produkciu biofilmu na povrchoch bežne používaných v medicínskej praxi. V tejto práci autori testovali biofilmy rôznych bakteriálnych kmeňov, ako *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Klebsiella oxytoca*, *Ent. faecalis* a *Ent. cloacae* na polyetyléne, titáne a nehrdzavejúcej oceli. Následne bolo porovnávané množstvo biofilmu jednotlivých kmeňov na rôznych materiáloch. Najsilnejšie biofilmy vytvárali *S. aureus* a *S. epidermidis* na polyetyléne a najslabšie na titáne. Prítomnosť E/S redukovala vytváranie biofilmu na všetkých biomateriáloch až do 92%.

Cazander (Cazander et al. 2009) tiež testoval anti-biofilmovú aktivitu E/S lariev prvého a tretieho instaru proti *Ps. aeruginosa*. Zistil, že oba druhy E/S boli schopné pôsobiť preventívne na formovanie biofilmu a degradáciu existujúcich biofilmov *Ps. aeruginosa*, pričom larvy tretieho instaru produkujú efektívnejšie E/S ako larvy v prvom instare.

Podľa ďalšej štúdie Van der Plas-a (Van der Plas et al. 2010), kombinácia larválnych E/S s antibiotikami môže mať veľký terapeutický efekt. Dokázal, že použitie kombinácie antibiotík ako vankomycín, klindamycín a daptomycín s larválnymi E/S v závislosti od dávky zvýšilo formovanie biofilmu, zatiaľ čo klindamycín redukoval množstvo biomasy biofilmu *S. aureus*. Pridanie E/S ku klindamycínu spôsobilo kompletný rozpad biofilmu. S určitým časovým odstupom boli baktérie derivované z biofilmu citlivejšie na vankomycín a klindamycín. Daptomycín v závislosti od dávky okamžite eliminoval baktérie derivované z biofilmu. Ďalej bol signifikantne oveľa efektívnejší voči baktériám derivovaným z biofilmov vystaveným larválnym E/S ako voči baktériám z kontrolných biofilmov. Táto štúdia ozrejmuje, že larválne E/S majú potenciál zvýšiť efektivitu antibiotík.

Larválne E/S môže pôsobiť preventívne, môžu inhibovať a zlikvidovať biofilm rôznych baktérií na všeobecne používaných protetických materiáloch a preto môžu v budúcnosti umožniť novú liečbu v biofilme-asociovaných infekciách ortopedických biomateriálov. (Cazander 2009)

V protiklade k uvedenému, antimikrobiálny efekt sa zdá byť limitovaný proti pseudomonádovému biofilmu. In vitro štúdia dokázala redukovaný antimikrobiálny efekt proti kontrolovanej skupine faktorov virulencie *Pseudomonas aeruginosa*. (Andersen 2010) Štúdia porovnávala prežívanie lariev *L. sericata* v prostredí s divým typom (wild type) *Ps. aeruginosa* s tzv. quorum-sensing (QS) regulovanou virulenciou a *Ps. aeruginosa* QS-deficientnými mutantmi v rôznych koncentráciách. Larvy boli zabíjané v prítomnosti divých typov PAO1, zatiaľ čo v prostredí s QS mutantami bola dokázaná redukcia prežívania približne o 25% v porovnaní s negatívnou kontrolou. Príjem – požitie baktérií bolo nižšie v prítomnosti WT PAO1 *Ps. aeruginosa* v porovnaní s PAO1 DRR mutantmi. Larválne E/S boli hodnotené z hľadiska prítomnosti QS inhibítorov, **len vysoké dávky E/S vykazovali inhibíciu QS** u *Ps. aeruginosa*. Ukazuje sa teda, že *Ps. aeruginosa* je pre larvy *L. sericata* toxický. Záverom uvedenej práce je konštatovanie, že uvedené fakty spolu s pozorovaním preferencie potravy larvami a redukovaným požívaním *Ps. aeruginosa* môžu vysvetliť zlyhanie larválnej terapie v ranách osídlených *Ps. aeruginosa* a zároveň by rany masívne osídlené *Ps. aeruginosa* mali byť kontraindikáciou larválnej terapie, pokiaľ v terapii pred liečbou MDT nebolo lokálne použité iné protipseudomonádové činidlo.

Využitie larvoterapie

Larvoterapia alebo Maggot debridement therapy (MDT) sa celosvetovo úspešne využíva pri liečbe chronických rán rozličnej etiológie. Ešte v 60-tych rokoch 20. storočia bola MDT používaná len ako záchranná metóda pre niekoľko typov závažných rán. S rastúcou incidenciou rezistencie na antibiotiká v 90-tych rokoch 20. storočia pozorujeme obnovu záujmu o larvy a ich potenciál v menežmente chronických rán (Mumcuoglu 2001, Beasley 2004). Preto v poslednom desaťročí pozorujeme obrozenie používania Maggot debridement therapy. Pre pochopenie tohto fenoménu je potrebné uvážiť epidemiológiu chronických rán. V Spojených štátoch amerických postihuje chronická žilová insuficiencia a jej najťažšie

štádium – venózný vred predkolenia, 600 000 obyvateľov s ročnými liečebnými nákladmi 2–2,5 miliardy amerických dolárov. Polovica týchto rán sa po roku terapie nezhojí. U takmer 15% diabetikov sa na dolnej končatine vyvinie jeden alebo viac ulkusov a 15-25% z nich si nakoniec vyžiada amputáciu. Na účet diabetickej nohy pripadá len v Spojených štátoch amerických 60 000 – 70 000 amputácií za rok a toto číslo postupne narastá.

Prevalencia dekubitov je pri akútnych hospitalizáciách okolo 15%. Dekubity signifikantne zvyšujú trvanie a náklady na hospitalizáciu a u niektorých pacientov 4–6 násobne zvyšujú riziko smrti.

Chronické rany znamenajú napriek mnohým pokrokom v starostlivosti a v liečbe signifikantný zdravotný problém. Výsledkom je návrat mnohých lekárov k larválnej terapii.

Chronické rany majú zvyčajne vlastný skrytý patologický podnet (diabetes mellitus, vaskulárnu insuficienciu a pod.), ktorý produkuje opakujúci sa a prolongovaný inzult vedúci k ťažkému poškodeniu. Chronická rana neprogreduje normálnym hojivým procesom, často ostáva v zápalovom, infikovanom štádiu a spôsobuje pacientovi dyskomfort a utrpenie. Chronické rany sú teda typicky charakterizované prolongovaným zápalom, inhibíciou bunkovej proliferácie (Bucalo et al. 1993, Agren et al. 1999), inkompletnou remodeláciou extracelulárneho matrix a zlyhaním epitelizácie. Neúspešný debridement komponentov extracelulárneho matrix (napríklad fibronektínu a fibrínu) tiež prispieva k zlyhávaniu hojenia chronických rán. Aby sa chronická rana mohla zahojiť, musí byť zmenené jej celé prostredie, a to je bez vonkajšieho zásahu nepravdepodobné. Uvedené môže byť jedným z vysvetlení prečo chronická rana perzistuje mnoho rokov.

Chronická rana je v podstate sekundárne sa hojaca rana, ktorá vzniká v teréne predchádzajúcim ochorením troficky zmenených tkanív, doba hojenia je značne predĺžená a samotný proces hojenia je narušený.

Česká spoločnosť pre liečbu rán definuje chronickú ranu ako „sekundárne sa hojacu ranu, ktorá i napriek adekvátnej terapii nevykazuje po dobe 6-9 týždňov tendenciu k hojeniu. (Stryja 2008)

Najbežnejšou chronickou ranou dolnej končatiny je vredová choroba zapríčinená chronickou venóznou insuficienciou. Toto ochorenie zapríčiňuje 40 – 70% chronických rán dolných končatín. (Margolis 2012)

Druhou veľkou skupinou pacientov s nehojacou sa ranou dolnej končatiny sú pacienti s diagnózou diabetes mellitus. Treťou významnou skupinou sú pacienti s preležaninami (dekubitmi).

Mekkes J.R. et al. (2003) uvádza tieto spoločné príčiny chronických rán dolných končatín:

- venózna insuficiencia (posttrombotický syndróm)
- ochorenia periférnych artérií (arterioskleróza)
- Diabetes mellitus (neuropatia a/alebo arteriálna oklúzia - uzáver)
- Dekubity
- Infekcia (najčastejšie streptococcus haemolyticus)
- Vaskulitída (kapilárna leukoklastická vaskulitída)

Mekkes J.R. et al. (2003) tiež uvádza podrobnejšie klasifikované príčiny chronických rán dolných končatín:

Venózna insuficiencia

- Venózna valvulárna insuficiencia/inkompetencia hlbokého (obvykle posttrombotická) alebo povrchového žilového systému
- Insuficiencia venae communicantes (spojovací žilový systém)
- Kongenitálna hypoplázia/aplázia venózných chlopní
- Oslabenie žilovej steny (poruchy kolagénu)
- Arteriovenózna anastomóza, angiodysplázia
- Kompresia alebo obštrukcia žíl (tumor, zväčšené lymfatické uzliny, trombóza panvových žíl)
- Ulceratívna tromboflebitída, ruptúra varixov
- Syndrómy závislosti/odkázanosti (Imobilizačný syndróm, artróza, reumatoidná artritída, paréza, plégia, paralýza, ortopedické malformácie)

Arteriálna oklúzia

- Ochorenia periférneho arteriálneho systému (arteriosclerosis)
- Arteriálna trombóza/makrotromboembolizácia a mikrotromboembolizácia)
- Tuková embolizácia (hypercholesterolémia, hyperlipidémia)
- Uvoľnenie plakov obsahujúcich cholesterol z aorty, aneuryzmy alebo atrie (atriálna fibrilácia)
- Thromboangiitis obliterans (Buergerova choroba)
- Arteriovenózna anastomóza (kongenitálna/traumatická)
- Trauma, ruptúra, infekcia, zákroky na cievach
- Fibromuskulárna dysplázia

Poruchy mikrocirkulácie

- Raynaudov fenomén, sklerodermia
- Hypertenzia: ulcus hypertensivum (Martorellov vred)
- Hyperviskozita krvi (hyperfibrinogénia, paraneoplastický syndróm, leukémia)
- Potransfúzne reakcie

Fyzikálne alebo chemické úrazy

- Dekubity, otlaky (tlak obuvi), sadrová fixácia, ortopedické pomôcky, kompresívne bandáže
- Popáleniny, omrzliny, zásah elektrickým prúdom
- Choroby z ožiarenia, intraartikulárna aplikácia Yttria - 90
- Chemikálie (žieraviny), skleroterapia
- Sebapoškodzovanie - zmrzačenie

Infekčné ochorenia

- Erysipelas bullosa, ecthyma, nekrotizujúca fasciitída (streptococcus haemolyticus), ulceratívna pyoderma (S. aureus) plynová gangréna (Clostridium), ecthyma gangrenosum (Pseudomonas), septická embolizácia (Meningococcus a iné), bakteriálna endokarditída, antrax (Bacillus anthracis)
- Diphtheria (Corynebacterium diphtheriae)
- Osteomyelitis (niekoľko mikroorganizmov)
- Komplikácie sekundárnymi infekciami
- Toeweb infection
- Herpes, cytomegalovirus, syfylis (III št., gumma)
- Lepra, framboesia, ulcerujúca kožná tuberkulóza, lupus vulgaris, atypické mykobaktérie, ulcer ulcus (Mycobacterium ulcerans), papulonekrotická tuberkulitída
- Tularémia (Franciscella tularensis)
- Leišmaniáza
- Tropický vred (Bacteroides, Borrelia vincenti a iné)
- Madura foot, Maduramycosis (eumycetoma/mycetoma), chromoblastomycosis, coccidiomycosis, sporotrichosis, granuloma trichophyticum
- Amebiáza
- Histoplazmóza
- Bacilárna angiomatóza

Neuropatie

- Diabetes, Lepra, alkoholová neuropatia, tabes dorsalis, syringomyelia, spina bifida, paraplégia, paréza, roztrúsená skleróza, poliomyelitída

Vaskulitídy

- Malé cievy: kapilárna leukoklastická vaskulitída, mikroskopická polyangiitída, Wegenerova granulomatóza, alergická granulomatóza, Henoch – Schonleinova purpura), esenciálna kryoglobulinemická vaskulitída, livedo reticularis, livedo vasculitis a Snedgov syndróm
- Stredné cievy: polyarteritis nodosa, Kawasakiho choroba
- Veľké cievy: gigantocelulárna arteriitída (polymyalgia rheumatica, Takayasuova arteritída)

Hematologické ochorenia

- Kosáčikovitá anémia, ostatné formy anémií, Thalasémia, hereditárna sférocytóza, deficit glukózo-6 fosfát dehydrogenázy, esenciálna trombocytémia, trombotická trombocytopenická purpura, granulocytopénia, polycytémia, leukémia, monoklonálna dysproteínémia (m.Waldenström, myelóm), polyklonálna dysproteínémia, (kryofibrinogénémia, purpura, hyperglobulinémia)

Koagulopatie

- Factor V Leiden, lupus anticoagulans, anticardiolipín (antiphospholipid syndróm), poruchy fibrinolýzy, factor XIII deficiencia
- (asociácia s colitis ulcerosa), antithrombin III deficiencia, protein C alebo S deficiencia, Marcoumar nekróza, rozsiahle hematómy,
- fulminantná purpura, difúzna intravaskulárna koagulácia

Metabolické ochorenia

- Diabetes mellitus, necrobiosis lipoidica, porphyria cutanea tarda, dna, calciphylaxis, calcinosis cutis, homocysteinuria, prolidase deficiency
- hyperoxaluria

Ulcerujúce tumory

- Bazocelulárny karcinóm, squamocelulárny karcinóm, malígny melanóm, metastázy, pseudoepiteliomatózna hyperplázia, epitelióm, lymfóm, leukémia, kožný T-, B- bunkový lymfóm, m. Hodgkin, sarkóm, lymfosarkóm, rabdomyosarkóm, haemangiosarkóm, lymfangiosarkóm, Kaposiho sarkóm, pseudo-Kaposiho sarkóm.

Ulcerujúce kožné ochorenia

- Pyoderma gangrenosum, pemphigoid a iné bullózne ochorenia, panniculitis, periarteritis nodosa, erythema induratum (Bazin), malignant
- atrophic papulosis (Degos), erythema exudativum multiforme, sarcoidosis, erythema elevatum diutinum, Behçetova choroba, cutaneous discoid
- lupus erythematosus, sclerodermia, lichen planus, keratosis actinica, kontaktná dermatitída, tuková nekróza
- zákopová noha, bodnutie hmyzom, lymfedém, lipoedema, myxoedema, erythermalgia, erytromelalgia, omrzliny, hemangiom, Stewart-Bluefarb syndróm

Liekové reakcie

- Steroidný ulcus, Vakcinačný ulkus (BCG), Steroid ulcus (intralesional injection), vaccination ulcer (BCG), halogens, ergotamin, methotrexate, hydroxyureum,
- paravazálne podanie cytostatík eventuálne iných liečiv, granulocyty stimulujúci faktor

Zmiešané

- Cudzie teleso, ortopedické fixačné materiály
- Klinefelterov syndróm,
- Rheumatoidná artritída, Feltyho syndróm
- Ulcus phagedenicum

- Acro-osteopathia ulceromutilans (Bureau–Barriere)
- Complement C3 deficiencia
- Histiocytóza
- TAP 1 mutation

Na základe prieskumu medzi lekármi, ktorí na Slovensku používali (používajú) MDT sme stanovili tieto **typy chronických rán predovšetkým dolných končatín**:

- Diabetické ulkusy
- Venózne ulkusy
- Neuropatické (nediabetické) ulkusy
- Dekubity
- Thrombangoitis obliterans
- Posttraumatické rany / ulkusy
- Nekrotizujúca fasciitída
- Pyoderma gangraenosum
- Excidované abscesy na malleole
- Pilonidálny sínus
- Výrazne infikovaný palec
- Osteomyelitída
- Infikované rany po replantácii predlaktia
- Rany po protéze kolena
- Infekcia v rane po operácii prsníkov
- Infikované strelné rany
- Malígne rany
- Popáleniny
- Nehojace sa chirurgické rany
- Rany infikované Methicilín rezistentným *S. aureus* (MRSA)
- Zmiešané arteriálno-venózne ulkusy
- Subakútna mastoiditída

Vo všeobecnosti možno hovoriť o týchto **indikáciách** použitia MDT:

Otvorená rana mäkkých tkanív po zlyhaní dvoch a viacerých konvenčných terapií, z nich najmä:

- Neuropatické alebo ischemické ulkusy na dolných končatinách
- Venózne ulcerácie
- Dekubity
- Popáleniny tretieho stupňa
- Otvorené pooperačné rany

Absolútnymi kontraindikáciami použitia MDT sú:

- Rapídne postupujúca infekcia
- Nemožnosť dosiahnuť informovaný súhlas pacienta alebo rodiny

Relatívnymi kontraindikáciami použitia MDT sú:

- Osteomyelitída
- Arteriálna insuficiencia
- Suchá rana
- Masívna infekcia *Ps. aeruginosa*

Ďalšie zriedkavé aplikácie Maggot debridement therapy uvádza štúdia (Sherman, Shapiro, Yang 2007):

- stimulácie epitelizácie v čistých, ale nehojajúcich sa ranách
- dezinfekcia
- kontrola zápachu a drenáže
- determinácia životaschopnosti tkanív
- debridement akútnych popálenín
- debridement nekrotizujúcich tumorov
- debridement ischemických ulcerácií
- debridement špecifických oblastí (glans penis, oblasti kĺbov, pleurálny priestor a peritoneálna dutina)

V dostupnej medicínskej literatúre sú uvedené i ďalšie **kontraindikácie** MDT. Ronald Sherman (2009) na základe prehľadu literatúry uvádza, že u približne 5 - 30% pacientov sa pri MDT objavuje zvýšená bolestivosť, či diskomfort. Zdá sa však, že vo všetkých pozorovaných prípadoch pacienti udávali bolestivosť rany už pred začatím larválnej terapie. Bolestivosť sa v týchto prípadoch dá dobre kontrolovať nasadením analgetík. Ak bolesť pretrváva MDT sa dá okamžite prerušiť.

Sherman uvádza, že odmietanie MDT z dôvodu strachu, obáv či "fuj faktoru" zo strany pacientov nie je natoľko bežné ako by sa mohlo zdať. Pacienti s nehojacimi sa ranami vo veľkej väčšine takúto terapiu akceptujú a problémy s ňou má paradoxne častejšie zdravotnícky personál. V inej štúdii (Petherick et al 2006) založenej na dotazníkovom prieskume sa uvádza, že iba približne 25% pacientov s chronickou ranou dolnej končatiny odmieta MDT.

Podobné kontraindikácie ako lekári z nášho slovenského výskumu uvádza i ďalšia štúdia (Claxton, Armstrong, Short, Vasquez, Boulton 2003): život alebo končatinu ohrozujúca infekcia, nedokrvená rana, alergie, hlboká rana, psychologické problémy s liečbou a hypersenzitivita na pohyb lariev.

1.3 Sociálny dopad ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou larvoterapie

Pre analýzu sociálnych dopadov ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou maggot debridement therapy (MDT) sú kľúčové epidemiologické údaje. Bohužiaľ pre najčastejšie ochorenie liečiteľné MDT - chronickú, nehojajúcu sa ranu dolnej končatiny – nemáme za Slovensko k dispozícii údaje o prevalencii a preto sa pokúsime tieto údaje stanoviť na základe zahraničných epidemiologických štúdií.

Liečba chronických rán dolných končatín je dôležitou súčasťou zdravotníckych systémom na celom svete. David J. Margolis (2012) uvádza, že náklady na takúto liečbu sú celosvetovo vyššie ako jedna miliarda dolárov, pričom len v USA je to približne 12 miliónov dolárov ročne.

Ronald A. Sherman (2009) zasa uvádza náklady na liečbu nehojajúcich sa rán celosvetovo až 20 miliárd dolárov, v čom nie je započítaná strata dvoch miliónov pracovných dní.

Chronické rany sa väčšinou spájajú s venóznymi insuficienciami, diabetom a preležaninami. Na vznik chronických rán vplývajú faktory ako vyšší vek či diabetes mellitus. Vzhľadom na narastajúci priemerný vek dožitia v populácii ako i zvyšujúcu sa prevalenciu diabetes mellitus v populácii je odôvodnený predpoklad, že narastať bude i prevalencia chronických rán v populácii.

David J. Margolis (2012) uvádza, že najčastejšie sa vyskytujúcimi ranami na dolných končatinách sú rany súvisiace s ochorením žíl. Vredy predkolení súvisiace s ochorením žilového systému predstavujú 40-70% chronických rán dolných končatín s nerovnomerným percentuálnym zastúpením u jednotlivcov s vredmi predkolenia u starších jedincov alebo u žien. Odhaduje sa, že venózne vredy predkolení má 500 000 až 2 milióny Američanov. Avšak množstvo epidemiologickej literatúry o tomto type rán je chudobnejšie v porovnaní s literatúrou o diabetických vredoch nohy.

Problematické je jednotné definovanie tejto problematiky. U jedincov s venóznymi vredmi predkolení sa predpokladá chronická venózna hypertenzia. Klinicky diagnóza venózných vredov predkolení je obvykle stanovená pri akejkolvek chronickej rane v oblasti predkolení s klinickými príznakmi kompatibilnými s abnormalitami žilového systému (napr. varixy, začervenanie, lipodermatoskleróza atď.). Zatiaľ čo niektorí sa domnievajú, že zlatým diagnostickým štandardom pre tento stav je duplexná ultrasonografia, tento test nie je vždy konzistentný s klinickým vyšetrením. Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti často určia diagnózu venózných vredov predkolení založenú na prítomnosti chronickej rany v *predilekčnej* oblasti DK a u pacientov s ostatnými klinickými príznakmi kompatibilnými s abnormalitami žilového systému (varixy, začervenanie, lipodermatoskleróza atď.). Pacienti s chronickými ranami v tejto oblasti majú neporušenú funkciu arteriálneho systému DK a abnormality žilového systému dolnej končatiny. V skutočnosti klinická diagnóza venózneho vrelu predkolenia pravdepodobne reprezentuje spektrum ochorení, ktoré sa prejavujú ako skupina, pri ktorých prevencia a liečba môže byť realizovaná podobnými postupmi. V skutočnosti, niektorí autori argumentujú, že keďže u väčšiny pacientov nie je meraný venózny tlak počas chôdze, vhodnejšie by bolo používať termín len „vred predkolenia“ u pacientov, ktorí majú primeraný arteriálny prietok na končatinách. Tieto vredy majú tendenciu vyskytovať sa na predkoleniach, zatiaľ čo diabetický vred nohy sa vyskytuje na nohe – chodidle.

Ako už bolo uvedené, venózne vredy predkolení sú často asociované s klinickými nálezmi konzistentnými s ochorením žilového systému. Kŕčové žily majú prevalenciu najmenej 50% v dospeljej populácii. Závažnejšie nálezy chronickej venózne insuficiencie sú prítomné u približne 10% dospeljej populácie. Celkovo je výskyt venózneho vrodu predkolení medzi 0,6% až 2%. Všeobecne sa uvádza prítomnosť venózných vredov predkolení približne u 1-2% populácie nad 65 rokov. Vrchol prevalencie tohto ochorenia je po 60. roku veku. Tieto rany sa častejšie vyskytujú u žien. Navyše, približne 15-45% pacientov má anamnézu hlbokaj žilovej trombózy a u viac než polovice je prítomný hlboký venózny reflux. U týchto pacientov sa vyskytuje mnoho ďalších zdravotných problémov (komorbidít). Napríklad 20% z nich trpí depresiami, 30% hypertenziou, 25% osteoartrózou a 10% diabetom. V konečnom dôsledku významný počet pacientov s venóznym vredom predkolenia má zníženú kvalitu života pre poruchu mobility, depresie, pocity sociálnej izolácie, strach, hnev, úzkosť, negatívne vnímanie vlastnej osoby, zníženie času stráveného v práci až strata práce s nepriaznivým dopadom na finančnú situáciu pacienta.

Asi 170 miliónov ľudí na svete v súčasnosti trpí diabetom. Odhaduje sa, že v roku 2025, 300 miliónov ľudí na celom svete bude mať cukrovku a do roku 2030 až 360 miliónov osôb, čo zodpovedá celosvetovej prevalencii viac ako 4%. U pacientov s diabetom sa očakáva výskyt pridružených zdravotných komplikácií ako sú choroby obličiek, srdca, retinopatia. Na dôvažok 10-15% pacientov s diabetes mellitus (DM) môže očakávať vývoj vrodu chodidla, amputácia dolnej končatiny je zriedkavejšia, ale v extrémnych prípadoch je komplikáciou asociovanou s DM a vredom chodidla.

Výskyt vrodu chodidla, ako aj nutnosť amputácie sa celosvetovo líšia podľa geografickej polohy. Diabetický vred chodidla sa môže vyvinúť ako dôsledok akútneho alebo chronického poškodenia kože, arteriálnej insuficiencie, periférnej neuropatie alebo ako kombináciou týchto faktorov. Približne 20% diabetikov s vredmi chodidiel má nedostatočné arteriálne prekrvenie dolných končatín. Navyše u 50% týchto diabetikov s vredmi chodidiel sa preukáže periférna neuropatia a u 30% z nich má kombináciu oboch (t. j. neuroischémia). Výskyt periférnej arteriálnej poruchy (PAP) u pacientov s vredom chodidla má v súčasnosti stúpajúcu tendenciu a existujú domnienky, že PAP je v súčasnosti hlavnou príčinou

vredu chodidla u pacientov s DM či už primárne alebo v kombinácii s neuroischémiou.

U diabetikov sú pravdepodobne najviac skúmané chronické rany. Bolo publikovaných mnoho štúdií o epidemiológii tejto častej komplikácie. Každoročná incidencia vredu chodidla je okolo 2% u DM II typu a prevalencia sa pohybuje medzi 2 až 12% v závislosti od geografickej polohy.

Pre existujúci vred chodidla je hlavným rizikovým faktorom amputácie DK u tohto typu diabetikov. 40% až 80% amputácií DK u diabetikov predchádza vred chodidla. U diabetikov každoročná incidencia amputácií DK sa v USA pohybuje medzi 2-30 na 1000 ochorení, opäť v závislosti na lokalite, etniku a rase. Prevalencia vysokých amputácií v roku 2008 v USA bola 1,3% a prevalencia nízkych amputácií bola 0,46% (hranica je členkový kĺb).

Na Slovensku žije takmer 350 000 pacientov s diagnózou diabetes mellitus a ako následok zlej kompenzácie cukrovky sa u 19.000 z nich vyskytuje komplikácia nazývaná diabetická noha, pričom v roku 2010 bolo zaznamenaných 7 663 prípadov diabeticko nohy s léziou. (NCZI 2011) Diabetická noha je najčastejšou príčinou hospitalizácie pacientov s diabetom, predstavuje najväčšie náklady pri liečbe diabetu. U 14 až 24% pacientov s diabetickou nohou je nutná amputácia dolnej končatiny. Až 50% diabetikov zomrie do 3 rokov po prvej amputácii končatiny. Ďalšia amputácia do 1 až 3 rokov je potrebná u 42% pacientov. Na Slovensku sa vykoná ročne 3997 amputácií (rok 2010) z dôvodu diabeticko nohy. (NCZI 2011)

Najčastejšie chronické rany pri diabeticko nohe sú vredy alebo žilové vredy predkolenia, ktoré zhoršujú mobilitu pacienta, majú negatívny dopad na kvalitu jeho života a môžu viesť až k amputácii končatiny. Dobrou klasickou liečbou pozostávajúcou z čistenia, liečenia infekcií a vonkajšej kompresie sa rany môžu zaceliť. No až u tretiny chronických rán klasická liečba nestačí a je nutné zvoliť sofistikovanejší postup. Vredy predkolenia sa podľa štatistík vyskytujú až u 1% populácie. Pacientov pribúda s vekom, týmto ochorením trpí až 3,5% obyvateľov nad 65 rokov. Najčastejšou príčinou vredov predkolenia sú choroby cievneho, žilového a tepnového systému.

Prehľad prevalencií chronických (nehojácich sa) rán dolných končatín

Na základe prehľadu relevantnej literatúry sme zostavili Tabuľku č. 1 v ktorej uvádzame odhady prevalence a incidence chronických (nehojácich sa) rán.

Tabuľka č. 1: **Prehľad odhadovaných prevalencií a incidencií chronických rán**

Zdroj	Poznámka	Prevalencia
Pospíšilová A., 2012	Prevalencia ulcerácií v civilizovaných krajinách	1-2%
Kopal T., Kopalová I., 2010	Vred predkolenia, dospelá populácia	0,7%
Margolis D. J., 2012	Prevalencia chronických rán dolných končatín, dospelá populácia	0,18-1,3%
Mekkes J. R. et al.: 2003	Prevalencia ulcerácií dolných končatín, dospelá populácia	1%
Mekkes J. R. et al.: 2003	Prevalencia ulcerácií dolných končatín, 65+	3-5% 1-2%
Nelzen O. 2008	Prevalencia otvorených ulcerácií dospelaj populácie	0,8%
	Prevalencia otvorených ulcerácií, 65+	1,9%
Fife C. E. et al, 2012	Prevalencia chronických rán	2%
Ruckley C. V. 1997	Prevalencia ulcerácií v civilizovaných krajinách	1%
Anderson, I., 2006	Incidencia venózných ulcerácií, celá populácia	0,15 – 0,2%
Posnett, J., 2008	Incidencia chronických rán, celá populácia	0,3%
Harrison M. et al, 2001	Incidencia chronických rán dolných končatín, mestská populácia	0,18%

K tomuto prehľadu azda treba dodať, že väčšina v ňom odkazovaných textov spomína narastajúcu prevalenciu chronických rán v poslednom období.

Na základe prehľadu prevalencií a incidencií chronických rán dolných končatín sa pokúsime odhadnúť i slovenské prevalence tohto ochorenia. Zdá sa, že západoeurópske prevalence oscilujú okolo hodnoty 1% v dospeljej populácii. V odbornej literatúre je však popísané, že prevalence jednej z hlavných príčin chronických rán dolných končatín – ochorenia diabetes mellitus (DM) – sa geograficky značne odlišujú. Zatiaľ čo v stredomorských a juhoeurópskych štátoch je prevalence DM približne 6 – 10%, v západo- a severoeurópskych štátoch iba približne 3,5% – 4,5%. Podľa najnovších výskumov (Mokán et al, 2008) sa zdá, že slovenská prevalence DM sa približuje hodnotám v stredomorských a juhoeurópskych štátoch a je na úrovni približne 7%. Ak teda budeme uvažovať o prevalencii chronických rán dolných končatín dospeljej populácie na odhadovanej západoeurópskej úrovni 1%, vzhľadom na vyššie prevalence DM na Slovensku pôjde o konzervatívny odhad.

Keďže však ide iba o odhad a exaktnejšie údaje o prevalencii chronických rán dolných končatín na Slovensku nie sú k dispozícii, použijeme odporúčanie Metodickéj pomôcky Ministerstva zdravotníctva (Ministerstvo zdravotníctva 2012a), ktoré hovorí, že „....*pomocou analýzy senzitivity sa overí vplyv neurčitých faktorov na konečné výsledky efektívnosti nákladov a tieto výsledky sa uvedú kvantitatívnym spôsobom. Ak sú vstupné údaje použité v rozbere neurčité, je nevyhnutné vykonať analýzu senzitivity, aby sa zistilo ako sa konečná efektívnosť nákladov mení pri odlišných predpokladoch. Premenné, ktoré sú zdrojom neistoty, je potrebné meniť v celom teoreticky možnom intervale, minimálne $\pm 30\%$.*“ V našom prípade teda budeme s minimálnym a maximálnym odhadom prevalence chronických rán dolných končatín, teda 0,7% až 1,3% dospeljej populácie (15+, v zahraničných prevalenčných štúdiách sa za dospelú populáciu väčšinou považuje 15 ročné a staršie obyvateľstvo).

Stredný odhad je teda **1% dospeljej populácie** čo na Slovensku znamená podľa údajov z posledného sčítania (Juhaščíková et al. 2012) **45 692 ľudí postihnutých chronickými ranami dolných končatín.**

Minimálny odhad je teda 0,7% dospeljej populácie, čo na Slovensku znamená 31 984 ľudí postihnutých chronickými ranami dolných končatín.

Maximálny odhad je teda 1,3% dospeljej populácie, čo na Slovensku znamená 59 400 ľudí postihnutých chronickými ranami dolných končatín.

Tento odhad môžeme porovnať s už uvedenými údajmi zo zdravotníckej štatistiky (NCZI 2011) o prevalencii diabetickej nohy s léziou, ktorá bola v roku 2010 7 663 prípadov. Z nášho vypočítaného stredného odhadu celkového počtu 45 692 ľudí postihnutých chronickými ranami dolných končatín je to podiel 16,8% pacientov s diabeticou nohou s léziou. Tieto údaje približne korešpondujú s americkou štúdiou, ktorá udáva 13,7% podiel pacientov s diabeticou nohou s léziou na celkovom počte skúmaných pacientov 5 240 s chronickou ranou dolnej končatiny (Fife et al. 2012). Takto vypočítaný mierne vyšší slovenský podiel sa dá vysvetliť i tým, že sme automaticky počítali každú léziu diabetickej nohy za chronickú ranu, čo v skutočnosti nemusí byť pravda.

Takisto môžeme náš odhad porovnať so štatistikou, ktorá sleduje pacientov s vredom predkolenia v lekárskom ošetrovaní. Takých eviduje NCZI v roku 2011 27 660 (NCZI, 2012), teda 60,5% z nášho odhadu všetkých prípadov chronických rán dolných končatín čo súhlasí s v literatúre uvedeným odhadom 40 – 70% podielu takýchto rán na celkovom chronických rán dolných končatín. (Margolis 2012)

Pre potenciálne využitie Maggot debridement therapy (MDT) však môžeme počítať i so skromnejším počtom pacientov.

Podľa odhadu Nelzena (2008) sú v odhadovaných prevalenciách chronických rán dolných končatín zahrnutí i trpiaci, o ktorých zdravotný systém nevie, pretože nie sú v kontakte s lekárom. Podľa Nelzena je iba približne polovica postihnutých v kontakte s lekármi, v našom prípade je to 22 846 pacientov, ktorí sa liečia na chronické rany dolných končatín.

Môžeme tiež napríklad uvažovať iba o ranách, pri ktorých zlyhal doterajší spôsob liečby. Rippon et al. (2007) na základe prehľadu literatúry udáva, že približne 10-20% chronických rán sa nehojí ani po dvojročnej terapii s použitím najnovších metód. Prediktorom pre takto ťažko sa hojace rany môže byť veľkosť rany ($> 10 \text{ cm}^2$) a dĺžka jej trvania (dlhšie ako 12 mesiacov). Ak by sme teda uvažovali o takomto obmedzení MDT, tak počet jej potenciálnych pacientov za rok je 2 284 – 4 569.

1.4 Analýza kvality života pacientov postihnutých chronickou ranou

Sociálno-ekonomické aspekty chronických rán sú posudzované z hľadiska kvality života a z hľadiska ekonomických nákladov. Ruckley (1997) konštatuje, že spoľahlivé sociálnoekonomické údaje v tejto oblasti sú skúpe. Chronické rany dolných končatín navyše nie sú dostatočne zdravotníctvom podchytené. Pacienti ich často skrývajú a to nielen oblečením, ale i zámerne pred lekármi, pretože im nedôverujú, obávajú sa sociálnej stigmatizácie, majú strach, rozpaky alebo sa obávajú nákladov spojených s liečbou.

Hodnotenie kvality života a socioekonomická analýza sa stali súčasťou klinického výskumu až prednedávnom. Chronické rany sú často vnímané ako choroba starších ľudí, pretože vrchol ich prevalencie je medzi šesťdesiatym a osemdesiatym rokom veku, ale je zrejmé, že začiatok ich ochorenia možno situovať do ich produktívneho veku.

Medzi prvými na rozsah dopadov chronických rán nielen na pacientovo zdravie ale i jeho pracovný život upozornili Widmer a kol. (1978).

Ak uvažujeme o kvalite života pacientov s chronickou ranou, nemôžeme mať pochybnosti o ich diskomforte, spoločenských nepríjemnostiach, problémoch s mobilitou, zápachom, o ich nákladoch na liečbu a pod. Ak máme posúdiť vplyv terapeutických intervencií na chronické rany mali by sme hodnotiť nielen samotný proces liečby a hojenia, ale mali by sme byť schopní merať i samotnú kvalitu života.

Phillips et al. (1994) zozbieral dáta pomocou štandardizovaných rozhovorov od 73 pacientov s chronickou ranou dolnej končatiny. Značný počet týchto pacientov trpeli stredne ťažkými až závažnými symptómami (prevažne bolesťou), ktoré spôsobovalo ochorenie. Až 81% udávalo zníženu mobilitu. Chronická rana dolnej končatiny významne korelovala s dĺžkou práceneschopnosti, stratou zamestnania a mala negatívny vplyv na pacientovu finančnú situáciu. Štúdia preukázala silnú koreláciu medzi dĺžkou obdobia liečby chronickej rany a pocitmi strachu a zatrpknutosti. Autori tejto štúdie konštatujú, že chronické rany predstavujú významné ohrozenie rozličných dimenzií kvality života pacientov.

Dôsledky chronických rán môžeme skúmať i pomocou skóre kvality života. Franks et al. (1994) použil „Symptom Rating Test“ pre 185 pacientov. Pacienti pred liečbou vykazovali znaky úzkosti, depresie,

hostility a kognitívnych deficitov. Po dvanástich týždňoch terapie, keď bolo 52% rán zahojených, sa tieto znaky signifikantne redukovali. Štúdia dokumentovala i iné aspekty zlepšenia kvality života. Bolesť, ktorú na začiatku terapie udávalo 78% pacientov, sa po dvanástich týždňoch terapie zredukovala na 22% pacientov. Obavy a strach z ochorenia klesli z 15% na 1% a problémy s voľnočasovými a spoločenskými aktivitami klesli z 42% na 30%. V tejto štúdii autori demonštrovali preukázateľný pokrok v mnohých dimenziách kvality života ako dôsledok komunitnej liečby na špecializovanej klinike.

K dispozícii však máme i novší prehľad štúdií, ktoré sa zaoberali posudzovaním vplyvu chronických rán dolných končatín na kvalitu života súvisiacu so zdravím (health-related quality of life – HRQoL). Súčasný koncept HRQoL je založený na tom, že subjekt posudzuje svoju aktuálnu situáciu vo vzťahu k osobným očakávaniam. Tá sa môže v čase meniť a reagovať na vonkajšie vplyvy, ako je dĺžka a závažnosť ochorenia, podpora rodiny atď.. HRQoL je v súčasnosti hodnotené pomocou patientskych dotazníkov. Tie sú často multidimenzionálne a zahŕňajú fyzické, sociálne, emočné, kognitívne, pracovné a prípadne duchovné aspekty. Posudzuje sa široká paleta príznakov ochorenia, vedľajšie účinky terapie a tiež aj finančný dopad zdravotného stavu.

Prehľadovú štúdiu o vplyve chronických rán dolných končatín na health-related quality of life (HRQoL) vypracovali Green J., Jester R. 2009, 2010, ktoré analyzovali 21 štúdií (14 kvantitatívnych a 8 kvalitatívnych).

Fyzické dôsledky chronických rán

Bolesť

Bolesť je najčastejším hláseným symptómom chronických rán dolných končatín a je spomínaná v každej z analyzovaných štúdií bez ohľadu na jej výskumný dizajn. Na rozdiel od starších výskumov sa ukazuje, že bolesť je prítomná aj pri venózných ulceráciách. Bolesť sa často zhoršuje pri prevážoch a zo štúdií vyplýva, že niekedy býva i nesprávne manažovaná. (Holinworth, Collier 2000, Douglas 2001)

Kvalitatívne štúdie dávajú pacientom možnosť slobodne hovoriť o symptómoch ochorenia a takéto vyjadrenia nám ozrejmujú závažnosť bolestivosti ako dôsledku chronických rán. Walshe (1995) uskutočnil semištrukturované rozhovory s trinástimi pacientmi trpiacimi na venóznou

ulceráciu a konštatoval, že bolesť zdruvujúcou súčasťou ich života. Respondenti opísali bolesť ako stálu súčasť ich ochorenia. Bolesť je nepretržitá a privádza ich k pocitu straty kontroly. Problémy s kontrolou bolesti prispievajú k presvedčeniu, že analgetiká sú pri manažovaní bolesti spôsobenej chronickou ranou málo účinné. Vzhľadom na rozsah a krátke obdobie, ktoré táto štúdia mapuje, však môže byť validita jej výsledkov diskutabilná.

Chase et al. (1997) uskutočnil pomerne veľký kvalitatívny výskum (37 pacientov) trpiacich na venóznou ulceráciu. Výskum sledoval 12 mesačné obdobie pomocou zúčastneného pozorovania každotýždenných preväzov. Štúdia opísala špecifickú povahu chronickej bolesti zapríčinennej venóznou ulceráciou, pričom podobne ako Walshe (1995) upozorňuje na skutočnosť, že takáto bolesť je pre pacienta kontinuálnym pripomínaním chorobného procesu.

Ebbeskog a Ekman (2001) uskutočnili hermeneutickú a fenomenologickú štúdiu 15 starších pacientov vo Švédsku, ktorí trpeli venóznou ulceráciou. Krátke trvanie štúdie síce môže obmedzovať platnosť jej výsledkov avšak štúdia i napriek tomu preukázala, že bolesť ústredným bodom v živote pacientov, kontrolovala ich existenciu, robila ich nešťastnými, nahnevanými či ich dokonca v zúfalstve rozplakala.

Komplexná štúdia (Hamer, Roe 1994) bola zameraná na starších pacientov (n = 158) z ktorých malo 88 chronickú ranu predkolenia a 70 bolo v dobrom zdravotnom stave. Viac ako tretina respondentov vypovedala o tom, že bolesť bola najhoršou súčasťou ich ochorenia, ktorá bola podľa nich navyše často prehliadaná.

Chase et al (2000) v svojej pomerne malej štúdii (n = 20) ambulantných pacientov s venóznou ulceráciou nohy v USA prišiel oproti predchádzajúcej štúdii trochu odlišnými výsledkami, keď iba 10% pacientov hovorilo o silnej bolesti, 19% o stredne silnej bolesti, 38% o bolesti miernej až strednej závažnosti a 33% pacientov nepociťovalo žiadnu bolesť. V tejto štúdii sa preukázala pozitívna korelácia medzi liečením rany a ústupom bolesti.

Podobné výsledky dosiahla i ďalšia štúdia (Charles 2004) s väčšou vzorkou (n = 65), ktorá demonštrovala zásadné deficity v HRQoL u pacientov s chronickými ranami dolných končatín, čo bolo priamo zapríčinené bolesťou. Charles (2004) uvádza, že po dvanástich týždňoch

liečby hlásili zlepšenie bolestivosti všetci respondenti. Najvýraznejšie zlepšenie nastalo u pacientov, ktorým sa chronická rana zahojila. Takéto závery podporujú i ďalšie štúdie. (Franks et al. 2001, 2003, Walters et al. 1999)

Pomerne veľká štúdia (n = 758) (Franks et al. 1998) bola zameraná na rodové rozdiely v pociťovaní bolesti pri chronických ranách. Štúdia preukázala, že muži udávali väčšie deficity v oblasti kvality života spôsobené bolestivosťou chronickej rany.

Výsledky, ktoré konštatujú bolesť ako významný faktor pri znížení HRQoL v dôsledku chronickej rany dolnej končatiny prinášajú i ďalšie štúdie. Iglesias et al (2005) v svojej štúdii demonštrovali, že spomedzi všetkých symptómov pri venózne ulcerácii dolnej končatiny má bolesť najväčší dopad na zníženie HRQoL, pričom až 12 – 21% pacientov hovorilo o krutej bolesti. Podobné výsledky priniesla i ďalšia štúdia (Hareendran et al 2005), ktorá naznačila, že až pre 38% respondentov je bolesť súvisiaca s ochorením najvýznamnejším obmedzením v spoločenskom živote.

Mobilita a každodenný život

Walshe (1995) uvádza ako hlavné obmedzenie mobility respondentov predovšetkým bolesť, ktorá je dôsledkom chronickej rany. Takto obmedzená mobilita je často komplikovaná únikom exsudátu z obväzového materiálu a s tým súvisiaci zápach. V tejto štúdii bola väčšina pacientov prakticky pripútaná na lôžko a to či už priamo, kvôli chronickej rane, alebo nepriamo a dobrovoľne, kvôli strachu z recidívy zahojenej rany.

Douglas (2001) v svojej štúdii na ôsmich pacientoch použil „grounded theory“. Participanti výskumu absolvovali semištrukturované interview, v ktorom hovorili o svojich obmedzeniach v udržiavaní osobnej hygieny, čo ovplyvňuje ich pohodu a prispieva k ich spoločenskej izolácii. Tieto ťažkosti súvisiace s udržiavaním osobnej hygieny sú popísané v mnohých štúdiách, kde pacienti reflektujú kedy si naposledy mohli umyť nohy, kedy sa mohli okúpať a hovoria o problémoch a ťažkostiach, ktoré im dodržiavanie osobnej hygieny spôsobuje. (Ebbeskog, Ekman 2001)

Častý je tiež problém nájsť primerané a pohodlné oblečenie a obuv, ktoré by dokázali skryť obväzy. (Rich, McLachlan 2003) Hyde et al. (1999) v austrálskej štúdii žien s chronickými ranami predkolenia opisujú

respondentky, ktoré museli zmeniť svoje oblečenie aby mohli skryť svoje rany. Táto štúdia opisuje tiež ďalšie obmedzenia životného štýlu, ktoré vedú k erózii ich ženskosti. Takéto single-gender štúdie sú síce nezvyčajné, ale podstata výpovedí respondentov poskytuje informatívne bohatý a poučný pohľad.

Chase et al (2000) v svojej štúdii uvádza, že respondenti mali v porovnaní s bežnou populáciou významné deficit, ktoré obmedzovali ich bežné fyzické aktivity ako kúpanie, obliekanie, chôdzu, stúpanie do schodov alebo zdvíhanie. Niektoré štúdie skúmali i rodové špecifiká takýchto obmedzení, ale nepriniesli homogénne zistenia. (Charles 2004, Franks, Moffat 1998)

Dve štúdie (Walters et al. 1999, Hamer, Roe 1994) zaznamenali, že 50% a 30,7% ich respondentov trpí na významné problémy s mobilitou v dôsledku chronických rán dolných končatín. Franks et al. (2006) v longitudinálnej štúdii uvádza, že problémy s mobilitou sú dominantným a narastajúcim deficitom hlavne u pacientov u ktorých sa nedarí dosiahnuť hojenie chronickej rany.

Obmedzenia fyzických aktivít v súvislosti s chronickými ranami dolných končatín sú často konštatované i v ďalších štúdiách, pričom niekedy sú tieto obmedzenia pripisované predovšetkým bolestivosti rany. Hyland et al. (1994) uvádza, že 29 z 50 participantov jeho výskumu bolo pripútaných na lôžko, pričom 16 respondentov pripisovalo toto obmedzenie chronickej rane. Iglesias et al (2005) zistil, že všetci jeho respondenti (n = 387) hovorili o zlom fyzickom zdraví v porovnaní s všeobecnou populáciou, pričom ich hodnotenie fyzického zdravia sa zlepšilo ak sa chronická rana zahojila. Price a Harding (2004) píše o podobných problémoch s mobilitou a každodennými aktivitami a osobnou hygienou. Palfreyman (2008) uvádza špecifické symptómy chronických rán dolných končatín: 75% respondentov uvádza problémy spojené s exsudátom, 56% problémy spojené so zápachom a 65% uvádza nespavosť ako dôsledok bolestivosti rany. Podobne ako v iných štúdiách i tu sa ukázalo, že tieto symptómy miznú po vyliečení rany. Hareendran et al. (2005) uvádza podobné výsledky: 80% pacientov pociťuje bolesť, 66% svrbenie rany a 57% nespavosť.

Mnohé štúdie teda naznačujú, že obmedzenia mobility a problémy vo vykonávaní denných aktivít predstavujú významné komplikácie pre mnohých pacientov trpiacich na chronické rany dolných končatín.

Vitalita

Rôznu mieru redukcie vitality udávajú viaceré štúdie na pacientoch s chronickými ranami dolných končatín. Franks, Moffart 2001 upozorňujú na zlepšovanie vitality v súvislosti s hojením rán. Podobné výsledky prináša i ďalšia štúdia. (Franks et al. 2006)

Chase et al (2000) konštatuje veľký deficit energie pre pacientov trpiacich na chronickú ranu dolnej končatiny a to i v prípade porovnania s dvoma typmi diabetu a kardiovaskulárnymi ochoreniami.

Ďalšia štúdia (Franks, Moffart 1998) konštatuje zhoršenú celkovú kvalitu zdravotného stavu respondentov v porovnaní s celou populáciou. Podobné výsledky priniesla i ďalšia štúdia. (Walters et al. 1999)

Spánok

Walshe (1995) uvádza, že poruchy spánku sú bežnou súčasťou života pacientov s chronickou ranou dolnej končatiny. Tieto poruchy spánku sú zapríčinené predovšetkým bolestivosťou rany. Pacienti vo výskume často uvádzali, že celonočný spánok je pre nich raritnou udalosťou. Douglas (2001) v tejto súvislosti upozornil i na to, že takto limitovaný spánok hrá významnú úlohu i pre úspešnú regeneráciu tkaniva. Ebbeskog a Ekman (2001) tiež píše o problémoch s nespavosťou, ktorá je zapríčinená bolestivosťou rany. Takáto nespavosť má za dôsledok dennú únavu ako i nedostatok sily a energie.

Exsudát a zápach

Exsudát a zápach sú spomínané ako dôležité symptómy chronickej rany dolnej končatiny, ktoré však bývajú často prehliadané. Rich a McLachlan (2003) v svojej rozsahom malej (n = 8) fenomenologickej štúdii založenej na hĺbkových semištrukturovaných rozhovoroch píše o tom, že pacienti považujú svoj exsudát za výdatný a nezniesiteľný, a že s tým súvisiaci zápach sa len ťažko dá zvládať. Štúdia obsahuje výpovede o mokrej obuvi, mokrej podstielke a o obavách čo si o tom môžu myslieť iní ľudia. Problém bol o to väčší ak takto postihnutí ľudia pracovali. (Douglas 2001, Hyde et al. 1999)

Pacienti uvádzali, že metódy, ktoré mali zvládnuť vylučovanie exsudátu boli často nedostatočné a zápach opisovali ako „najhoršiu vec“ súvisiacu s ranou. Zápach viedol k obmedzeniu spoločenských kontaktov k nárastu

nesmelosti a k pocitu, že ich súkromie sa stáva verejným. (Walshe 1995) Chase et al. uvádza podobné výpovede, ktoré svedčia o tom, že zápach z rany obmedzuje pacientove možnosti mať spoločenské kontakty. Uvádza tiež „objektivizáciu“ nohy pacienta, ktorý sa správa ako keby mu rana a niekedy i celá noha nepatrila.

Jones et al, (2008) v svojej štúdii uvádzajú prepojenie medzi depresiou, exsudátom a chronickou venóznou ulceráciou nohy. Štúdia preukázala priamu koreláciu medzi problematickým exsudátom a s ním spojeným zápachom s depresiou a úzkosťou pacientov.

Spoločenské dôsledky chronických rán

Hopkins (2004) v svojej štúdii demonštroval, že chronické rany nôh, najmä v dôsledku exsudátu a zápachu, majú významný vplyv na spoločenský život pacientov. Pacienti hovorili o tom, že len ťažko kontrolovali tieto znepokojujúce symptómy a obávali sa reakcií svojho bezprostredného okolia. Výsledkom týchto obáv a rozpakov bolo dobrovoľné sociálne vylúčenie pacientov a rezignácia na spoločenské kontakty. (Rich, McLachlan 2003) Ebbeskog a Ekman (2001) v svojej štúdii tiež píše o obmedzených sociálnych kontaktoch pacientov. Walshe (1995) uvádza podobné problémy a píše o tom, že pacienti tešia na vyliečenia rany, pretože to pre nich znamená nový začiatok spoločenských interakcií. Obdobie ochorenia pacienti označili ako „stratené dni“.

Chase et al. (1997) opisujú situácie, keď rana, exsudát a zápach obmedzili pacientovu schopnosť pracovať. Chronická rana tak môže obmedziť pacientovu slobodu ale i jeho živobytie. Takéto obmedzenia sa často v odbornej literatúre ignorujú, pretože sa predpokladá, že chronické rany sú záležitosťou predovšetkým pacientov v postproduktívnom veku. (Franks, Moffat 2007)

Charles (2004) konštatuje významné deficit v oblasti spoločenského fungovania, ale píše tiež o zlepšení v tejto oblasti po 12 týždňoch liečby. Franks et al (2006) zistili, že pacienti boli v dôsledku svojej choroby sociálne izolovaní. Franks a Moffat (1998) konštatujú, že spoločenská izolácia je významnou súčasťou chronickej rany dolnej končatiny a z hľadiska gendrovej analýzy sa ukázalo, že najväčšími obmedzeniami v spoločenskom fungovaní trpeli mladší muži.

Hyland et al. (1994) uvádza, že pacienti často redukovali svoje spoločenské aktivity hlavne kvôli obavám z ďalšieho poškodenia dolnej končatiny a ako prevenciu vzniku recidívy ochorenia. V tejto štúdii 38% respondentov uviedlo, že sa vyhýba preľudneným miestam ako sú napríklad nákupné centrá.

Hareendran et al (2005) uvádza, že 97% respondentov pociťuje nejaké obmedzenia vzhľadom na ich fyzické fungovanie. Hovoria tiež o tom, ako ochorenie ovplyvnilo ich rodinný život a o svojej závislosti na partnerskej starostlivosti. Spoločenský život býva obmedzený bolesťou, zápachom, neschopnosťou primerane sa obliecť a viditeľnosťou obväzu.

Psychologické dôsledky chronických rán

Hopkins (1994) v svojej štúdii odhalil koncept „biografického prerušenia“, kde pacienti jasne rozlišovali medzi životom pred ochorením chronickou ranou a po ňom, kedy sa prejavil výrazný dopad na ich fyzický a spoločenský život. Napriek takýmto pocitom straty pacienti často pociťovali nádej do budúcnosti. Hyde et al. (1999) upozorňujú na vnútornú silu pacientov, ich odhodlanie, vyrovnanosť, stoicizmus, odolnosť a nádej do budúcnosti, pretože veria, že ich chronické rany sa zahoja.

Mnohí pacienti trpia nezdravou posadnutosťou svojou ranou, ktorá je konštantnou súčasťou ich myšlienok. Niektorí pacienti sa v snahe žiť normálny život pokúšajú zámerne normalizovať ranu, teda ignorovať ju v snahe žiť normálny život. (Hopkins 2004) Walshe (1995) píše o problémoch pacientov s vlastnou identitou a o ich pocitoch znechutenia a pesimizmu. Chase et al. (1997) opísal zdĺhavý proces hojenia ako „večné liečenie“. Chronická povaha ochorenia má svoje dôsledky v každodennom utrpení a v túžbe skryť svoje choré telo.

Douglas (2001) upozornil na skúsenosti mnohých pacientov, ktorí boli pred ochorením hlavou rodiny so zodpovednosťou za ostatných, ale po vypuknutí ochorenia sa stali závislými od ostatných členov rodiny.

Negatívne psychologické dôsledky nehojacich sa rán, zapríčinené bolesťou a nespavosťou môžu mať negatívny vplyv na pacientov pocit pohody, čo vedie k „naučenej bezmocnosti“. Takéto pocity môžu viesť i k zvýšenej frustrácii, čo zasa môže narúšať proces hojenia rany. (Charles 1995).

Franks et al (2003) na základe dvanásťtýždňového výskumu jasne demonštroval, že ulcerácia dolnej končatiny má signifikantný dopad na psychické zdravie pacienta, pričom proces hojenia má na psychický stav priaznivý dopad. Charles (2004) preukázal zlepšenie psychického zdravia participantov, ale zistil tiež zmeny v schopnostiach zvládať každodenné problémy a obmedzenia súvisiace s ochorením.

Hyland (1994) opísal pocity ľútosti, úzkosti, straty sily, bezmocnosti a nedostatku čistoty. Z 50 respondentov 32% cítilo, že rana dominuje ich telu, 24% uviedlo epizódy plaču ako dôsledku ich chronickej rany a niektoré výpovede hovorili o tom, že pacienti denne až dve hodiny rozmýšľajú o svojej rane. Výsledky tejto Hylandovu štúdie neskôr sa neskôr potvrdili v ďalšej štúdii. (Iglesias et al. 2005)

Palfreyman (2008) uvádza, že 65% (n = 266) respondentov hlásili pocity depresie, najčastejšie v dôsledku bolesti spojennej s ulceráciou. Táto štúdia tiež v súlade so zisteniami iných výskumov poukazuje na zlepšenie psychického zdravia ako pridruženému výsledku úspešného liečenia rany.

Pre jednotlivcov je psychické a fyzické zdravie neoddeliteľne spojené, ale veľmi často sa stáva, že liečba sa zameriava iba na fyzické aspekty ochorenia. Každodenné vysilujúce symptómy zapríčinené chronickou ranou dolnej končatiny majú negatívny vplyv na psychické zdravie pacienta, čo zasa môže ovplyvňovať proces hojenia rany. European Wound Management Association (EWMA) konštatovala väzbu medzi psychickou pohodou pacienta a základnými fyziologickými procesmi pri hojení rán. (Moffat et al. 2008) Zlý psychický stav zhoršuje hojenie rany čo môže vyústiť do bludného kruhu s významnými negatívnymi zdravotnými dôsledkami pre pacienta.

Ekonomické aspekty chronických rán dolných končatín

I keď nie je preukázané, že príslušnosť k sociálnej triede súvisí s predispozíciou k chronickým ranám dolných končatín, niektoré výskumy tvrdia, že dĺžka ochorenia a počet jej epizód sú dlhšie v nižších sociálnych vrstvách. (Callam, Harper, Dale 1988) Tento výskum zároveň tvrdí, že 50% zo skúmanej populácie 600 pacientov bolo v produktívnom veku a 21% z nich uvádzalo významné obmedzenia súvisiace s ochorením či dokonca úplnú práceneschopnosť.

Na základe udávaných prevalencií ochorenia a skutočnosti, že odborná literatúra tvrdí, že vrchol prevalence chronických rán dolných končatín možno situovať predovšetkým do veku 65 – 80 rokov, v našej analýze použijeme konzervatívny odhad, že približne 20% slovenských pacientov trpiacich na chronické rany dolných končatín je v produktívnom veku, teda vo veku do 65 rokov. Z celkového odhadovaného počtu 45 692 ľudí postihnutých chronickými ranami dolných končatín uvažujeme teda približne o 9 138 v produktívnom veku do 65 rokov. Z nich je podľa odhadu Nelzena (2008) iba približne polovica v kontakte s lekármi, teda ide o 4569 pacientov v produktívnom veku.

Ak budeme uvažovať v súlade s citovanou štúdiou (Callam, Harper, Dale 1988) s ich približne 20% práceneschopnosťou, tak približne 914 ľudí v produktívnom veku je na Slovensku v dôsledku chronickej rany dolnej končatiny práceneschopných.

Podľa údajov Eurostatu bola priemerná produktivita práce na Slovensku v roku 2010 asi 30 500 €. Ročný výpadok v produktivite práce v dôsledku ochorenia na chronickú ranu dolnej končatiny tak na Slovensku môže dosahovať až 27 877 000 €.

Ďalšie náklady súvisiace s liečbou tohto ochorenia sa pokúsime vyčíslit v nasledujúcich kapitolách.

Záver

Hlavné sociálne dopady ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou MDT

- Najčastejším ochorením na ktoré možno použiť MDT je chronická rana dolnej končatiny.
- V súlade so zahraničnou literatúrou odhadujeme, že slovenská prevalencia tohto ochorenia je 1%, čo znamená 45 692 ľudí postihnutých chronickými ranami dolných končatín. (Minimálny odhad 31 984, maximálny odhad 59 400), pričom asi polovica z nich (22 846) sa na toto ochorenie lieči.
- Ak by sme uvažovali o obmedzení použitia MDT iba na takých pacientov, ktorým sa chronická rana nehojí ani po dvojročnej terapii tak ich počet odhadujeme na 2 284 – 4 569.

- Odhadujeme, že približne 914 ľudí v produktívnom veku je na Slovensku v dôsledku chronickej rany dolnej končatiny práceneschopných a preto ročný výpadok v produktivite práce v dôsledku ochorenia na chronickú ranu dolnej končatiny tak na Slovensku môže dosahovať až 27 877 000 €.
- Medzi fyzickými dôsledkami chronických rán je azda najdôležitejšou bolesť, ktorá často negatívne ovplyvňuje nielen psychický stav pacienta, ale obmedzuje aj ich spoločenský život.
- S bolesťou často súvisí i obmedzenie mobility pacientov a poruchy spánku .
- Problémy vo vykonávaní denných aktivít predstavujú významné komplikácie pre mnohých pacientov trpiacich na chronické rany dolných končatín.
- Boli zaznamenané tiež významná strata energie a nedostatočná vitalita.
- Exsudát a zápach rany spôsobujú, že pacienti sa cítia byť spoločensky vylúčení.
- Sociálna izolácia je významným sprievodným znakom tohto ochorenia.
- Podľa klinických štúdií je u pacientov s chronickou ranou veľmi časté i zhoršenie psychického zdravia, depresie a úzkosť. Zlý psychický stav zhoršuje hojenie rany čo môže vyústiť do bludného kruhu s významnými negatívnymi zdravotnými dôsledkami pre pacienta.

Príklad úspešnej liečby pomocou larválnej terapie

53-ročný pacient, hypertonik prijatý na kliniku za účelom MDT pre 3 mesiace trvajúcu diabetickú gangrénu v oblasti Achilovej šľachy vľavo. Diabetes mellitus na PAD asi 10 rokov, lieky užíval nepravidelne, v rájonnej nemocnici odporučená amputácia







V spinálnej anestézii vykonaná nekrektómia a excízia časti Achilovej šľachy vľavo, následne 4 cykly MDT s priamou aplikáciou do defektu, pacient sa počas larválnej terapie sťažoval na stredne silné bolesti.

Uvedenou liečbou došlo k zhojeniu defektu, ktorý spontánne vygranuloval, preepitelizoval. Po zhojení u pacienta pozorujeme obmedzenie plantárnej flexie.

V júli 2006 sme pre septický stav a diabetickú gangrénu pravej nohy vykonali amputáciu pravého predkolenia.

1.5 Analýza nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť larválnou terapiou

Analýzu nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť bioterapeuticky začneme prehľadom podobných analýz vykonaných v zahraničí.

Treba však konštatovať, že údaje, ktoré hovoria o nákladoch na liečbu chronických rán dolných končatín nie sú veľmi konzistentné a sú závislé od primárneho ochorenia, typu zdravotného systému v krajine a od spôsobu evaluácie nákladov. Podľa rôznych štúdií sú ročné náklady na ročnú liečbu chronickej rany dolnej končatiny v rozsahu približne od 1 332 € do 30 000 € na jedného pacienta. (Olin et al. 1999, Harrington et al. 2000, Apelqvist et al. 1995, Van Acker et al. 2000, Holzer et al. 1998, Ramsey 1999, Ragnarson et al. 2005, Lévy – Lévy 2001) V nedávnej nemeckej štúdii boli ročné náklady na chronickú ranu dolnej končatiny vyčíslené na 10 000 €. (Purwins et al. 2010) V tejto štúdii boli za hlavné náklady vyčíslené náklady na hospitalizáciu, náklady na ošetrovateľskú starostlivosť a obväzový materiál.

Najnovšia retrospektívna multicentrická štúdia „Wound Care Outcomes and Associated Cost Among Patients Treated in US Outpatient Wound Centers: Data From the US Wound Registry“ (Fife et al. 2012) monitorovala 5 rokov (2005-2010) výsledky ambulantnej liečby pacientov s chronickou ranou. Boli analyzované dáta 5 240 pacientov (s celkom 7 099 ranami) z 59 centier špecializovaných na liečbu rán z 18 štátov po celom území USA. Prevalencia chronických nehojajúcich sa rán v severoamerickej populácii je podľa autorov okolo 2% a na ich liečbu sa minie ročne odhadom 50 miliárd dolárov. Táto štúdia využívala dáta zo zdravotnej dokumentácie zaznamenané v systéme EHR (electronic health record). Oproti iným farmakoekonomickým štúdiám neboli zo

sledovania vylúčení polymorbidní pacienti, pre ktorých je typická prítomnosť radu komorbidít. Do nákladov na liečbu boli zahrnuté platby za návštevy u lekára, poplatky vyúčtované zdravotníckym zariadením, náklady na výkony vykonané pri ošetrovaní rán, náklady na terapeutickú kryciu a preväzy, náklady na domácu starostlivosť, podtlakovú terapiu rán a Hyperbarickú oxygenoterapiu.

5 240 sledovaných chorých bolo uskutočnilo v päťročnom období 119 786 návštev lekára (priemerne 16,8 návštevy u lekára na 1 ranu). Priemerný vek pacientov bol 61,7 rokov. Medzi najčastejšie sledované komorbidity patrili diabetes mellitus (46,8%), nadváha a obezita (19,2%), kardiovaskulárne a periférne cievne ochorenia (51,3%), chronické zlyhanie obličiek nutnosťou s dialýzou alebo transplantácie obličiek (7,5%), 8,5% pacientov bralo kortikoidy. Nehojace sa chirurgické rany tvorili 20,8% všetkých kožných defektov, dekubity 19,2%, syndróm diabetickej nohy 13,7%, nasledované traumatickými ranami a inými chronickými vredmi. Vredy predkolenia žilového pôvodu malo 7,8% pacientov a ischemické rany sa vyskytovali u 3% pacientov. Priemerná veľkosť plochy rany bola 19,5 cm². Celkové náklady na ambulantnú liečbu pacientov dosiahli 29 249 500 dolárov. Priemerné náklady potrebné ku kompletnému zahojeniu rany predstavovali 3 927 dolárov, priemerné náklady na liečbu jedného dekubitu potom dosiahli 3 349 dolárov. Vredy u pacientov so syndrómom diabetickej nohy patrili medzi najnákladnejšie sledované diagnózy (priemerne 5 391 dolárov).

Takmer 2/3 rán sa za dobu sledovania zahojila s tým, že priemerná doba potrebná na zahojenie rany bola 15 týždňov. Aj napriek tomu u 10% rán trval proces hojenia viac ako 33 týždňov. Amputáciu bolo potrebné vykonať u 1,38% rán (najvyšší počet amputácií bolo zaznamenaných u diabetikov so syndrómom diabetickej nohy – 6,4%) a 1,63% chorých po dobu ich sledovania zomrelo. Ku zahojeniu 51% rán stačila iba lokálna terapia s využitím prostriedkov tzv. vlhkého hojenia (algináty, hydrokoloidy, hydrofiber, antimikrobiálne krytie a krytie s kolagénom). Použitie pokročilých prostriedkov hojenia rán (hyperbarická oxygenoterapia – u 19,7% pacientov, syntetické a semisyntetické kožné náhrady – u 5,3% pacientov, podtlaková terapia rany – u 34,4% pacientov) viedlo k významnému zvýšeniu nákladov na celkovú liečbu. Z analýzy nákladov na úspešnú liečbu ulcerácií vyplýva, že najviac prostriedkov bolo vynaložených na platby zdravotníckym zariadeniam a lekárom za úkony spojené s ambulantnou liečbou rán (42,5%). 18,4% nákladov bolo

vynaložených za domácu starostlivosť a podobná suma bola zaplatená aj za Hyperbarickú oxygenoterapiu (17,9%). Náklady na liečbu rán kontrolovaným podtlakom dosahovali 13,1% celkových nákladov a výdavky za terapeutická krytie na rany tvorili len 7,7% celkových nákladov. Asi 1/3 zúčastnených pacientov sa rany nezahojili ani po dlhšej dobe ich sledovania. Ambulantná liečba pacientov, u ktorých zahojenie rany nebolo dosiahnuté, trvala v centrách zapojených do sledovania priemerne 16 týždňov, pričom 10% týchto pacientov dochádzalo ku kontrolám po dobu až 39 týždňov.

Sledovanie a štatistické spracovanie údajov potvrdilo, že náklady na liečbu pacientov s chronickou ranou rastli lineárne v závislosti na jej celkovom trvaní. Preložené výsledky tak potvrdzujú už známy fakt, že liečba ulcerácií je u pacientov s väčším počtom pridružených ochorení výrazne drahšie než u pacientov bez komorbidít. Vzhľadom k rozdielnosti systémov poskytujúcich zdravotnú starostlivosť v USA a v Slovenskej republike nemožno publikované údaje jednoducho extrapolovať na slovenské prostredie. Podhodnotenie výkonovej časti úhrad za zdravotnú starostlivosť je u nás známe a niektoré použité metódy (terapia rán kontrolovaným podtlakom, syntetické a semisyntetické kožné náhrady) u nás nie sú rozšírené. Aj napriek tomu sú publikované výsledky zaujímavé, pretože nám umožňujú sa zamerať na tie faktory, ktoré bývajú spojené s najväčšou spotrebou financií. Zo štúdie tiež vyplýva fakt, že náklady na domácu starostlivosť boli v USA v porovnaní s nákladmi odborných ambulancií menej ako polovičné. K úspore financií by tak mohlo viesť aj väčšie využívanie vyškolených sestier z agentúr domácej starostlivosti.

Podobná najnovšia štúdia z nemeckého prostredia (Augustin et al. 2012) sa snaží vyčíslieť náklady na chronickú ranu dolnej končatiny v metropolitnej oblasti Hamburgu. Na štúdiu participovalo 147 inštitúcií poskytujúcich starostlivosť pacientom s týmto ochorením a 502 pacientov s pomerne vysokým priemerným vekom 71,4 roka. Veľká väčšina pacientov trpela na venózne ulcerácie (78,5%), menší podiel potom na arteriálne ulcerácie (9,8%) a posttraumatické rany (10%). Priemerná doba trvania chronickej rany bola 107 mesiacov (takmer 9 rokov). Medzi komorbiditami sa najčastejšie vyskytovali arteriálna hypertenzia (55,4%), obezita (24,3%) a diabetes (22,1%). Hlavnú medicínsku starostlivosť poskytovali najviac pacientom všeobecní lekári (26,3%), dermatológovia (25,5%), špecializované centrá pre liečbu chronických rán (17,2%) a

chirurgovia (13,6%). Priemerná týždenná frekvencia prevázov bola 4,6 a priemerný počet hospitalizácií kvôli chronickej rane dolnej končatiny bol 0,5 za posledných 12 mesiacov s priemernou dĺžkou trvania 8,4 dňa.

Priemerné ročné zdravotné náklady na pacienta v tejto štúdii vyšli na 9 060 €. Priemerné náklady na ambulantnú liečbu boli vyčíslené na 4 300 € v čom boli zarátané náklady na liečbu okrem liekov (2 100 €), náklady na lieky (900 €) a náklady na mzdy ambulantného personálu (1 300 €). Priemerné náklady na hospitalizáciu boli 3 400 €, takže priemerné náklady zákonného zdravotného postenia boli 7 680 € na pacienta a rok. Približne 610 € boli náklady samotného pacienta na liečbu, takže priame ročné náklady spolu na liečbu chronických rán boli vyčíslené na 8 288 €, pričom nepriame náklady vyšli na 775 €.

Britskí autori (Rippon et al. 2007) podrobne analyzujú predovšetkým tú časť chronických rán, ktoré sa nevyyliečia ani po dvoch rokoch. Odhadujú, že takýchto 20% pacientov z extrémne ťažko sa hojacimi chronickými ranami generuje až 80% celkových nákladov na liečbu chronických rán. Ako autori upozorňujú, práve títo pacienti majú s chorobou najhoršie skúsenosti, pociťujú najväčšiu bolesť a najvýraznejšie sa ich dotýkajú spoločenské obmedzenia a izolácia. Často sú po mnohých hospitalizáciách odkázaní na dlhodobú zdravotnú starostlivosť spojenú s pobytom v nemocnici.

Výpočet nákladov na liečbu chronických rán dolných končatín na Slovensku

Ročné náklady štandardnej liečby pacientov s chronickými ranami (s pooperačnými ranami, dekubitmi, diabetickými nohami, vredmi predkolenia a ostatnými dlhodobými sa nehojacimi ranami) odhadla slovenská analýza pre účely kategorizácie zdravotnej pomôcky na 3 500 €. (Rupcová 2012)

Keďže k tejto problematike neexistuje na Slovensku iná relevantná štúdia, ktorá by na dostatočne veľkej vzorke a za dostatočné obdobie vyčíslila priemerné celkové náklady na liečbu chronických rán dolných končatín za stanovené obdobie pokúsime sa takéto náklady odhadnúť na základe údajov zo zahraničných štúdií a dostupných slovenských štatistík.

Vo vyspelých krajinách sa náklady na chronické rany dolných končatín odhadujú na 2-5% z celkového rozpočtu na zdravotníctvo. (Van Den Oever 1997) Ďalšia štúdia zasa udáva odhad 1,5-2%. (Jantet 2002) Podobný odhad: 2-4% z celkového rozpočtu na zdravotníctvo v škan-dinávskych krajinách uvádza i štúdia Gottrupa et al (2001). Na Slovensku by dolná hranica tohto odhadu, **teda 2% výdavkov na zdravotníctvo**, znamenalo **27 525 200 € ako náklady na chronické rany dolných končatín v roku 2011**. (Podľa Štátneho záverečného účtu SR v roku 2011 sa na zdravotníctvo, ktoré zahrnuje činnosti ako je ústavná a ambulantná zdravotná starostlivosť, verejné zdravotné služby (prevádzka krvnej banky, zisťovanie chorôb, zber epidemiologických údajov) a pod. sa vynaložilo 1 376 260 000 €. (9,0% celkových výdavkov štátneho rozpočtu.))

Pri použití analýzy citlivosti ($\pm 30\%$) je to od 19 267 640 do 35 782 760 €.

Najjednoduchším výpočtom je vychádzať z odhadovanej sumy na liečbu chronických rán dolných končatín ako 2% podielu na celkových ročných výdavkoch na zdravotníctvo a vydeliť ho odhadovaným počtom pacientov za rok. Podľa našich odhadov (pozri vyššie) ide o sumu 27 525 200 € a 45 692 pacientov. Tu je však nutné upozorniť na skutočnosť, že nami odhadovaný počet 45 692 ľudí postihnutých chronickými ranami dolných končatín na Slovensku vychádza z epidemiologických údajov zo zahraničných štúdií, kde sa autori snažia započítať všetkých postihnutých týmto ochorením a nie iba tých pacientov, ktorí sú v kontakte s lekárom. Dá sa predpokladať, že nie každý človek trpiaci chronickou ranou DK je zároveň pacientom, ktorému je poskytovaná zdravotná starostlivosť. Celkový počet liečených pacientov s chronickou ranou DK na Slovensku je teda nižší ako náš odhad chorých s touto diagnózou. Nelzen (2008) v svojej metodologicky zameranej štúdii uvažuje o tom, že iba polovica dospeléj populácie s týmto ochorením je v kontakte s lekármi, pričom tento podiel logicky narastá s vekom pacienta.

Ak prijmem tento Nelzenov záver, tak v prípade Slovenska treba uvažovať o 22 846 pacientoch liečených ročne na Slovensku na chronické rany dolných končatín. Pri použití analýzy citlivosti ($\pm 30\%$) ide o 15 992 až 29 700 pacientov.

Priemerné ročné náklady zo zdravotného poistenia na jedného pacienta potom vychádzajú na 1 204,82 €.

Pri použití analýzy citlivosti ($\pm 30\%$ na počet pacientov ako aj na ročné náklady) potom rozpätie priemerných ročných nákladov na jedného pacienta vychádza od 648,7 do 2 237,5 €.

Náš stredný odhad (1 204,82 €) na rok a pacienta považujeme za vcelku primeraný slovenským podmienkam. Nižšiu sumu oproti zahraničným analýzám ročných nákladov môžeme vysvetliť dvoma faktormi:

- V nami vypočítanej sume (1 204,82 €.) sú zarátané iba náklady zo zdravotníckej kapitoly štátneho rozpočtu, teda v podstate náklady zdravotných poisťovní a nie celkové náklady na liečbu.
- Odhady podielu nákladov na mzdu za prácu zdravotníckeho personálu na celkových nákladoch kolíšu od 30% (iba ambulantní pacienti, (Augustin et al. 2012)) až po 80%. (Franks, Posnett 2003) Pri výške nákladov na prácu v zdravotníctve vo Veľkej Británii či v Nemecku môžeme počítať s tým, že slovenské náklady sú menej ako polovičné.

Záver

- Ročné náklady štandardnej liečby pacientov s chronickými ranami (s pooperačnými ranami, dekubitmi a ostatnými dlhodobou sa nehojacimi ranami) odhadla slovenská analýza pre účely kategorizácie zdravotnej pomôcky na 3 500 €. (Rupcová 2012)
- Zahraničné štúdie na základe rozličnej metodológie vypočítali ročné náklady na liečbu chronickej rany dolnej končatiny v rozsahu od 1 332 € do 30 000 € na jedného pacienta.
- Najnovšia štúdia z Nemecka (Augustin et al. 2012) vyčíslila celkové ročné náklady na liečbu chronických rán na 9 060 €, pričom náklady zdravotného poistenia boli 7 680 €.
- Najnovšia americká štúdia (Fife et al. 2012) odhaduje priemerné náklady na liečbu jednej chronickej rany na 3 927 \$.
- Tri zahraničné štúdie odhadujú náklady na chronické rany dolných končatín v intervale od 1,5 do 5% z celkového rozpočtu na zdravotníctvo.
- Ak na základe týchto odhadov počítame s 2% podielom výdavkov slovenského zdravotníctva, v roku 2011 to znamená 27 525 200 € ako náklady na chronické rany dolných končatín na Slovensku.

Pri použití analýzy citlivosti ($\pm 30\%$) vychádzajú celkové ročné náklady od 19 267 640 do 35 782 760 €.

- Pri 2% podiele výdavkov a odhadovanom počte pacientov 22 846 potom ročné priemerné náklady na pacienta vychádzajú na 1 204,82 €. Pri použití analýzy citlivosti ($\pm 30\%$ na počet pacientov ako aj na ročné náklady) potom rozpätie priemerných ročných nákladov na jedného pacienta vychádza od 648,7 do 2 237,5 €.
- Náklady na liečbu pacientov s chronickou ranou rastú lineárne v závislosti od dĺžky jej celkového trvania. Liečba chronických rán je u pacientov s väčším počtom pridružených ochorení výrazne drahšie než u pacientov bez komorbidít.
- Podľa odhadu britských autorov (Rippon et al. 2007) 20% pacientov s extrémne ťažko sa hojacimi chronickými ranami generuje až 80% celkových nákladov na liečbu chronických rán. V podmienkach Slovenska ide o 4 573 pacientov ročne, ktorých liečba stojí priemerne 4 815,3 €.

1.6 Analýza ceny za liečbu ochorení, ktoré sa liečia alebo by sa mohli liečiť s využitím larválnej terapie

Analýzu ceny za liečbu ochorení pomocou MDT uskutočníme pomocou porovnania nákladov, účinnosti, efektívnosti MDT a štandardnej liečby chronických rán dolnej končatiny. Pri analýzach účinnosti a efektívnosti MDT však treba upozorniť na skutočnosť, že komparácia ako i samotná analýza je tu nesmierne sťažená, pretože sa pri chronických ranách nedajú zabezpečiť rovnaké podmienky. Rany sa môžu líšiť nielen veľkosťou, ale i množstvom nekrotického tkaniva či mierou infekčnosti. Všetky tieto faktory sa pri štúdiách účinnosti a efektivity nedajú úplne kontrolovať.

Analýza účinnosti a efektivity MDT

Účinnosť a efektivita MDT bola preskúmaná vo viacerých štúdiách. Na nasledujúcich riadkoch sa pokúsime o stručný prehľad doteraz publikovaných výsledkov vedeckých štúdií zameraných na vyhodnotenie účinnosti a efektivity MDT.

Randomizované kontrolované štúdie

V rokoch 2004 až 2007 bola realizovaná multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, zaslepená, otvorená štúdia s cieľom zhodnotiť účinnosť MDT v porovnaní so štandardnou terapiou s použitím hydrogelu. (Dumville et al. 2009) Celkovo 267 pacientov s najmenej jednou venóznou alebo zmiešanou arteriálno-venóznou ulceráciou s plochou 5 cm² alebo menej, s minimálne 25% pokrytím nekrotickým tkanivom boli náhodne rozdelení na aplikáciu voľných lariev, lariev vo vrecku alebo hydrogelu. Aplikácia prebiehala 3-4 dni s možnosťou opakovania, ak by bola nevyhnutná dodatočná aplikácia larválnej terapie podľa hodnotenia službukonajúcich sestier.

Pacientom v kontrolnej skupine bol aplikovaný hydrogel a kompresia. Randomizovaná liečba bola aplikovaná v debridement fáze, ktorá skončila v momente, kedy bolo dosiahnuté debridement podľa posúdenia prítomných sestier, alebo keď bola liečba zastavená pred vyčistením na žiadosť pacienta. Debridement bol definovaný ako kozmeticky čistá rana a bol dodatočne zaznamenaný nezávislými hodnotiteľmi s využitím digitálnych fotografií. V post-debridement fáze dostávali pacienti štandardné obväzové krytie s alebo bez kompresie. Doba sledovania bola 6-12 mesiacov. Zo 180 pacientov zaradených v skupine, v ktorej sa aplikovali voľné larvy alebo larvy vo vreckách, desiatich pacientov nedostali pridelenú liečbu z dôvodu úmrtia, prepustenia z nemocničnej starostlivosti, zlepšenia stavu rany, alebo odmietnutia aplikácie MDT. Zo zvyšných 170 pacientov, 75 (44%) odstúpilo z/od liečby z rôznych dôvodov.

Z 87 pacientov zaradených na aplikáciu hydrogelu, deväť nedostalo pridelenú liečbu, a zvyšných 78 pacientov, 34 (44%) odstúpilo z rôznych dôvodov.

Autori nezistili nijaký dôkaz, že čistenie rany prostredníctvom larválnej terapie pomocou voľných lariev alebo lariev vo vreckách prebieha rýchlejšie a skracuje dobu hojenia vredov predkolenia v porovnaní s aplikáciou hydrogelu. Stredná doba hojenia v skupine liečenej prostredníctvom larválnej terapie bola 236 dní (95% CI: 147-292) a hydrogelovej terapie bola 245 dní (95% CI: 166, horný limit nie je odhadnuteľný). Avšak, čas čistenia rany sa významne medzi oboma skupinami líšil. Stredná doba hojenia bola kratšia s použitím voľných lariev (14 dní, 95% CI: 10-17), v porovnaní s larvami vo vreckách (28 dní, 95% CI: 13-55)

a hydrogélom (72 dní, 95% CI: 56-131). Rozdiel medzi voľným larvami a larvami vo vreckách nebol štatisticky významný.

Celkovo bolo nahlásených 340 nežiaducich účinkov u 131 pacientov. Z týchto 13,8% bolo klasifikovaných ako závažné, čo zodpovedá 14,6% prípadov s použitím voľných lariev, 13,5% s larvami vo vreckách a 13,5% s hydrogélom. Zaznamenalo sa viac nežiaducich účinkov v kombinovanej larválnej skupine než v skupine s hydrogélom (51,7% verzus 43,7%), ale tento rozdiel nebol štatisticky významný. Hoci výraznejšia bolesť bola hlásená u pacientov v oboch skupinách s použitím lariev ako u hydrogélovej skupiny, autori nezaznamenali nijaký rozdiel medzi skupinami v kvalite života súvisiacej so zdravím.

Randomizovaná, kontrolovaná štúdia Waymana et al. (2000) hodnotila efektivitu nákladov larválnej terapie. Celkom 12 pacientov s otvoreným vredom predkolenia vyžadujúcim debridement, boli randomizovaní do dvoch skupín – do skupiny s MDT a do skupiny s hydrogelovou terapiou. Ak existovali dôkazy o arteriálnej insuficiencii, alebo ak predchádzajúca terapia zlyhala, pacienti boli vylúčení zo sledovania. Obe skupiny boli porovnateľné z hľadiska veku, pohlavia, veľkosti rany a trvania ochorenia. Voľné sterilné *L. Sericata* boli použité v skupine pacientov zaradených na larválnu terapiu po dobu max. 72 hodín. Všetci pacienti boli kontrolovaní každých 72 hodín, kým nedošlo k vyčisteniu rany, maximálna doba sledovania bola 1 mesiac. Výslednou mierou efektivity bolo, či došlo k debridementu rany v priebehu mesiaca a čas debridementu. Rany boli považované za vyčistené, ak výsledné percento plochy povlaku bolo menej ako 5%. Autori uvádzajú, že k debridementu došlo rýchlejšie v skupine MDT, kde sa vyžadovala len jedna aplikácia lariev. V hydrogélovej skupine bolo vyčistenie rany dosiahnuté len u dvoch pacientov v priebehu mesiaca. Autori tiež uvádzajú, že priemerný počet kontrol u pacientov s aplikovaným hydrogélom bol 19 v porovnaní s 3 kontrolami v skupine MDT, ale neboli žiadne referencie dokumentujúce absolútny čas na debridement rany.

V roku 2000, Markevich et al. referovali výsledky randomizovanej, kontrolovanej štúdie hodnotiacej účinnosť MDT porovnaní s hydrogelovou terapiou u pacientov so syndrómom diabetickej nohy. (Markevich et al. 2000) Autori identifikovali diabetickú neuropatiu ako primárny etiologický faktor, ale neurobili ďalšie odkazy na zaraďujúce a vylučujúce kritériá. Sto štyridsať pacientov bolo randomizovaných do 2 skupín –

MDT (nie je známe, či voľné larvy alebo larvy vo vreckách) po dobu 72 hodín a hydrogelová skupina. Autori uvádzajú trvanie štúdie 30 mesiacov, zatiaľ čo follow-up bol len 10 dní. Odhliadnuc od krátko follow-up, bol podiel úplne zahojených vredov vybraný ako primárny výsledok. V skupine MDT, 7% (5/70) dosiahlo úplné uzdravenie, v porovnaní s 3% (2/70) v skupine hydrogél. Tento rozdiel nebol štatisticky významný. Avšak redukcia rany o viac ako 50% bola dosiahnutá u 51% (36/70) pacientov MDT v porovnaní s 27% (19/70) v skupine hydrogelu, čo naznačuje významný rozdiel v úspešnosti oboch metód.

Nerandomizované kontrolované štúdie

V roku 2005, Armstrong et al. referovali výsledky nerandomizovanej, nezaslepanej, otvorenej, retrospektívnej analýzy pacientov s neuroischaemickými diabetickými ulceráciami na nohách, ktorí boli liečení buď MDT alebo konvenčnou terapiou. (Armstrong et al 2005) Boli použité lekárske záznamy nechodiacich pacientov so syndrómom diabetickej nohy, ktorí trpeli periférnymi vaskulárnou insuficienciou (ICHDK) so záznamom minimálne 6 mesiacov a bola im poskytnutá MDT. Tridsať pacientov spĺňalo kritériá na zaradenie do štúdie. Ich údaje boli porovnané s kontrolnou skupinou 30 pacientov s podobným rozložením, ktorým bola podaná súčasná moderná terapia v rovnakej inštitúcii. Autori uvádzajú, že obe skupiny boli liečené štandardizovaným spôsobom v súlade s protokolom a boli sledovaní na vysoko špecializovanej klinike, ale nie sú uvádzané žiadne ďalšie odkazy na liečebné postupy, ktoré boli označené ako konvenčná terapia. Celkovo 27 pacientov (45%) bolo vyliečených v priebehu 6 mesiacov pričom za vyliečenie sa považovala kompletná epitelizácia. Podiel pacientov vyliečených pomocou MDT bol 57% v porovnaní s 33% vyliečenými pomocou konvenčnej terapie. Tento rozdiel nebol štatisticky významný. U vyliečených pacientov bol čas liečby $18,5 \pm 4,8$ týždňov v skupine MDT oproti $22,4 \pm 4,4$ týždne v konvenčnej skupine. Autori tiež zaznamenali významne viac dní bez ATB terapie počas 6 mesiacov sledovania u pacientov, ktorí dostávali MDT (127 ± 30 dní versus 82 ± 42 dní).

V roku 2002, Sherman publikoval výsledky nerandomizovanej, nezaslepanej, otvorenej, retrospektívnej analýzy prípadov zameraných na hodnotenie účinnosti MDT u pacientov s dekubitmi. (Sherman 2002) Lekárske záznamy boli hodnotené u 103 pacientov so 145 dekubitmi, ktorí

podstúpili MDT v rokoch 1990 a 1995. Celkovo 61 lézií u 50 pacientov bolo liečených pomocou MDT, zatiaľ čo 84 rán u 70 pacientov nedostalo larválnu terapiu. 51 pacientov nedostalo MDT na žiadnu z rán. MDT nebola aplikovaná u týchto pacientov z rôznych dôvodov: pacientov lekár nesúhlasil s MDT (11 pacientov), stav rán sa zlepšil pôsobením konvenčnej terapie počas základného pozorovania (8 pacientov), pacienti (2 prípady), alebo ich zákonní zástupcovia (2 prípady) nesúhlasili s terapiou, a pacienti boli prepustení, zomreli alebo neprišli na kontrolu – stratili sa zo sledovania (24 prípadov), pred ukončením terapie. V 4 prípadoch nebol uvedený nijaký dôvod.

Voľné sterilné *L. sericata* boli použité v dvoch 48-hodinových cykloch počas 1 týždňa. Konvenčná terapia zahŕňala lokálnu antimikrobiálnu terapiu (35%), acemannan hydrogél (10%), chemický debridement (8%), vysušujúce obvazy (8%), hydrokoloidy a calcium algináty (6%), rastové faktory (4%) a kombinácie nechirurgickej liečby (12%). Z konvenčne liečenej skupiny, 17% absolvovalo chirurgický debridement na lôžku alebo peroperačne.

Hodnotenie debridementu a hojenia rán boli vykonané pomocou digitálnych fotografií a nákresov. Analýza zahŕňala 70% (43/61) rán liečených MDT a 59% (43/84) rán liečených konvenčnou terapiou. Rany v skupine MDT boli o 60% väčšie a larvami liečení pacienti boli častejšie diabetici s poranením miechy.

Autor uvádza, že 80% (95% CI: 65-95) larvami liečených rán bolo úplne vyčistených po 4,8 týždňoch, zatiaľ čo v skupine pacientov liečených konvenčnou terapiou to bolo 48% (95% CI: 26-70). Úplne zahojených rán v priebehu 12 týždňov MDT bolo 39% a pri konvenčnej terapii 21%. Tento rozdiel nebol štatisticky významný. Priemerná doba úplného zahojenia rán bola 12 týždňov (95% CI: 8-19) v MDT skupine v porovnaní s 13,4 týždňami (95% CI: 7-17) v skupine liečenej konvenčnou terapiou. Bolesť bola referovaná u 4% larvami liečených pacientov.

V roku 2003 boli publikované výsledky nerandomizovanej, nezaslepanej, otvorenej, prípadovej štúdie, ktorá hodnotila účinnosť MDT na syndróm diabetickej nohy a vredy predkolenia. (Sherman 2003) V rokoch 1990 až 1995, bolo 26 pacientov so syndrómom diabetickej nohy a s vredmi predkolení vyhodnotených ako vhodní kandidáti na MDT. Z nich osem bolo vylúčených pre nedostatok základných údajov. Z 20 rán u zvyšných 18 pacientov, bolo šesť rán liečených výlučne konvenčnou terapiou, šesť

rán prostredníctvom larválnej terapie a osem rán bolo liečených konvenčnou liečbou s nasledujúcou MDT. V prípade 6 rán neliečených MDT, jeden pacient podstúpil amputáciu predkolenia pred zahájením larválnej terapie a u štyroch pacientov nebol získaný súhlas s terapiou. Konvenčná liečba zahŕňala suché obväzy alebo gázu namočenú do fyziologického roztoku (štyri rany), lokálne aplikované antimikrobiálne látky (tri rany), Acemannan hydrogél (jeden rana), hydrokoloidy (jeden rana), nešpecifikované chirurgické postupy (dve rany) a chirurgický debridement na lôžku (tri rany).

MDT bol podávaný použitím voľnej sterilnej *L. sericata* na ranu v cca 48 hodinových cykloch. Jeden alebo dva cykly boli podané každý týždeň. Autori uvádzajú, že 50% redukcia nekrotickej plochy bola dosiahnutá po 9 dňoch MDT, zatiaľ čo konvenčne ošetrované rany nedosiahli tento stav do 29. dňa. Tento rozdiel bol štatisticky významný. Do 4 týždňov boli rany liečené pomocou MDT úplne vyčistené, zatiaľ čo rany liečené konvenčnou liečbou v priemere 5 týždňov, boli stále pokryté nekrotickým tkanivom na ploche viac ako 33%. MDT bola tiež spojená s urýchlenným rastom granulačného tkaniva počas 4 týždňov (19% pri vstupe), čo viedlo k 56% pokrytiu povrchu plochy granulačným tkanivom, vzhľadom k tomu, zatiaľ čo 15% pokrytie granulačným tkanivom bolo dosiahnuté v konvenčnej terapeutickej skupine (18% baseline). Priemerná doba uzavretia rany v MDT skupine bola 15 týždňov (95% CI: 3-26) v porovnaní s 18 týždňami (95% CI: 2-33) v skupine liečenej konvenčne. Dvaja larvami liečení pacienti sa sťažovali na bolesti v priebehu liečby, ale bolesť nebola natoľko závažná, aby musela byť ukončená liečba.. Autori uviedli, že obaja pacienti sa sťažovali na bolesti aj pri bežných prevážoch.

Ďalšia prípadová štúdia hodnotila účinnosť MDT na hojenie dekubitov u pacientov s poranením miechy. (Sherman 1995) Konvenčné liečebné postupy zahŕňali trikrát denne podanie sterilného fyziologického roztoku (dvaja pacienti), 0,5% natrium hypochloridu (dvaja pacienti), povidón jód obväzy (dvaja pacienti), lokálne ATB masť (jeden pacient) a obväzové krytie s acetát celulórou napustené petrolátu emulzií (jeden pacient). Pacienti boli potom liečení s voľnými sterilnými larvami *L. sericata*. Rany boli hodnotené vizuálne a fotograficky každý týždeň. Autori uvádzajú, že u rán s 20% a väčšou nekrotickou bázou sa u žiadneho pacienta nevyskytol viac ako 50% debridement v priebehu 3-4 týždňov pred MDT. U všetkých týchto rán bolo zaznamenané kompletne vyčistenie počas 1-2 týždňov po začatí MDT. Priemerná zmena v povrchovej oblasti rany

pred MDT bol nárast rozsahu o 22% v priebehu týždňa, zatiaľ čo po začatí aplikácie MDT to bola 22% redukcia rozsahu za týždeň. Neboli zaznamenané žiadne komplikácie súvisiace s aplikáciou MDT.

Použitie MDT bolo hodnotené v britskej štúdii, ktorá sledovala 70 pacientov. (Courtenay et al. 2000) Táto štúdia bola prospektívna a sledovala pacientov po dobu 6 mesiacov. Väčšina pacientov trpela chronickými ranami dolných končatín. Larvy boli aplikované v priemere počas troch dní a pre dokončenie liečby bola aplikácia v priemere trikrát zopakovaná. Po aplikácii MDT bol dosiahnutý kompletný debridement u takmer 43% všetkých liečených rán, takmer 5% priemerná redukcia veľkosti rany, 26% nárast plochy granulačného tkaniva, zápach rany bol redukovaný o 81% a u pacientov s bolesťou sa táto bolesť redukovala v priemere o 69%. Po ukončení MDT nebolo u žiadneho pacienta nevyhnutné nasadiť antibiotickú liečbu. Zdravotnícky personál v tejto štúdii konštatoval, že použitie MDT významne prispieva k celkovému zlepšeniu stavu rany až v 90% zo všetkých rán.

V holandskej štúdii sa hodnotila účinnosť MDT na 101 pacientoch s celkovo 117 ranami rôzneho typu, najmä však ranami dolných končatín, ktoré boli natoľko závažné, že hrozili amputáciou či sepsou. (Steen Voorde et al. 2007) Štúdia bola prospektívna a nerandomizovaná. MDT bola aplikovaná dvakrát do týždňa ambulantne. V priemere bol počet aplikácií MDT 2,4, pričom 64,1% rán bolo liečených menej ako tromi aplikáciami MDT. Výstupné dáta boli dostupné pre 99,1% liečených rán. MDT mala pozitívny výsledok u 67,2% liečených rán, pričom 32,8% rán nereagovalo pozitívne na MDT. Úspešné výsledky zahŕňali úplný debridement rany, uzavretie rany, rany bez výskytu infekcie a redukcii plochy rany. Zo 117 rôznych typov rán v tejto štúdii bolo 25 rán dôsledkom traumy a 13 rán dôsledkom septickej artritídy. Na konci štúdie boli dostupné údaje o 24 traumatických ranách a o všetkých ranách v dôsledku septickej artritídy. Zatiaľ čo pri ranách spájaných s traumou mala liečba pomocou MDT pozitívne výsledky, pri žiadnej z rán so septickou artritídou MDT nevykázala pozitívne výsledky a v niektorých prípadoch bola nutná amputácia.

Po vykonaní štatistickej analýzy dospeli autori k záveru, že existuje niekoľko faktorov, ktoré negatívne ovplyvňujú úspešnosť liečby pomocou MDT: vek vyšší ako 60 rokov, rany ktoré nie sú spôsobené traumou či chronickou ischémiou dolných končatín, staršie rany (ktoré vznikli

najmenej 3 mesiace pred aplikáciou MDT), hlboké rany a prítomnosť septickej artritídy. Autori tiež konštatovali, že účinnosť liečby pomocou MDT s larvami vo vreckách bola štatisticky významne nižšia.

Bowling F.L. et al. (2007) hodnotili účinnosť MDT vo Veľkej Británii na 13 diabetických pacientoch, ktorí mali methicillinresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) v chronickej rane dolnej končatiny. Štúdia bola prospektívna a nerandomizovaná. Dĺžka jednej aplikácie MDT bola štyri dni. Po v priemere troch aplikáciách MDT na jednu ranu bola v 92% MRSA kolonizácia rán odstránená. Zaznamenala sa tiež zmenšená veľkosť plochy rany aj keď tento rozdiel nedosiahol štatistickú významnosť. I keď sa v tejto štúdii autori špeciálne nevenovali posudzovaniu efektivity MDT, výsledky dokazujú, že MDT môže v tomto špecifickom prípade slúžiť ako lacnejšia a efektívnejšia liečba v porovnaní s tradičnou a drahšou antibiotickou liečbou.

Švédska štúdia (Wolff, Hansson 2007) posudzovala účinnosť MDT u 74 pacientov s chronickými ranami. MDT bola aplikovaná po dobu 1-3 dní, počet aplikácií bol 1-4, pričom až 72% pacientov absolvovalo iba jednu aplikáciu MDT. Po aplikácii MDT bol pozorovaný dvojtretinový až úplný debridement u 86% rán a v pôvodne zápachajúcich ranách sa zápach znížil o 58%. Z pacientov, ktorí pôvodne mali bolesť, udávalo po aplikácii MDT 25% zníženie bolesti, 41% nepociťovalo žiadnu zmenu a 34% uviedlo nárast bolestivosti počas liečby. Autori dospeli k záveru, že MDT účinkovala rýchlo a bola efektívna pre debridement chronických rán.

Pre lepšiu prehľadnosť výsledkov publikovaných štúdií o efektivite MDT, uvádzame ich zhrnutie i v Tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: **Prehľad výsledkov klinických štúdií skúmajúcich účinnosť MDT**

Štúdia	Design	Kohorta	Počet participantov	Výsledky
Dumville et al. 2009	RCT	Venózne a arteriálne chronické rany	248	V porovnaní s hydrogelom podobná doba hojenia avšak významne kratší čas na dosiahnutie debridementu.
Wayman et al. 2000	RCT	Venózne r.	12	V porovnaní s hydrogelom významne kratší čas na dosiahnutie debridementu.
Markevich et al. 2000	RCT	Diabetické r.	140	V porovnaní s hydrogelom významnejšia redukcia plochy rany.
Armstrong et al. 2005	NCT	Diabetické r.	60	V porovnaní s konvenčnou terapiou viac vyliečených a kratšia doba liečby avšak nie štatisticky významne. Štatisticky významne viac dní bez ATB terapie.
Sherman 2002	NCT	Dekubity	103	V porovnaní s konvenčnou terapiou štatisticky významný výraznejší debridement avšak nie doba úplného hojenia.
Sherman 2003	NCT	Dekubity, vredy predkolenia	26	V porovnaní s konvenčnou terapiou rýchlejší debridement.

Štúdia	Design	Kohorta	Počet participantov	Výsledky
Sherman 1995	NCT	Dekubity, poranenie miechy	8	22% redukcia plochy rany za týždeň.
Courtenay et al. 2000	NCT	nešpecifikovaná	70	Celkové zlepšenie stavu rany v 90% prípadoch. Kompletný debridement v 43% prípadoch.
Steen Voorde et al. 2007	NCT	nešpecifikovaná	101	MDT mala pozitívny výsledok u 67,2% liečených rán.
Bowling et al. 2007	NCT	Diabetické r., MRSA	13	Po troch aplikáciách MDT bola v 92% prípadoch MRSA kolonizácia rán odstránená
Wolff, Hansson 2007	NCT	nešpecifikovaná	74	Po aplikácii MDT bol pozorovaný dvojtretinový až úplný debridement u 86% rán.

Vysvetlivky:

RCT – Randomized clinical trial

NCT – Non randomized clinical trial

Pre lepšiu informovanosť môžeme uviesť i závery prehľadových štúdií, ktoré skúmali výsledky výskumov zaoberajúcich sa efektivitou a účinnosťou MDT. Uvedené štúdie analyzovali práce, ktoré sme už vyššie predstavili.

Najnovšia prehľadová štúdia (Zarchi, Jemec 2012) sa zamerala na hodnotenie účinnosti larválnej terapie na debridement rany (larvy ako debriding agens) so zameraním na vplyv na rýchlosť debridementu a rýchlosť hojenia. Autori konštatujú, že kontrolované štúdie, a najmä randomizované kontrolované štúdie skúmajúce účinnosť MDT, sú zriedkavé. Systematický prehľad literatúry ukázal 3 randomizované kontrolované (RCTs) a päť non randomizovaných klinických štúdií (NCTs) hodnotiacich účinnosť sterilnej *L. Sericata* aplikovanej na rany rôzneho pôvodu. Z nich sedem štúdií malo debridement rany a/alebo vyliečenie rany ako výstupnú premennú. Účinnosť lariev (debriding agensov) bola sledovaná v dvoch RCTs a štyroch NCTs. Výsledky naznačujú, že MDT je účinnejšia ako hydrogel a tiež účinnejšia než kombinovaná terapia zahŕňajúca hydrogel, hydrocolloid a gázu namočenú vo fyziologickom roztoku. Avšak kvalita údajov v štúdiách popisujúcich MDT je nízka a závery môžu byť preto spochybiteľné. Kvalita týchto štúdií je diskutabilná z nasledujúcich dôvodov: krátky čas sledovania, obmedzený počet pacientov, nepresne definované zaradujúce a vylučujúce kritériá, nejasnosti ohľadom toho či liečba v kontrolnej skupine bola vedená adekvátne, nedostatočné zaslepenie testujúcich vyšetrujúcich a nedostatočná randomizácia.

Štúdia Dumville et al. je jediná randomizovaná klinická štúdia, sledujúca pacientov dlhšie ako 1 mesiac. Sledovanie dlhšie ako 1 mesiac musí byť považované za závažné ak je hodnotiacim parametrom premenná „čas uzdravenia“. V štúdiu Wayman et al. sa autori zamerali predovšetkým na nákladovej efektívnosti terapie a sledovali pacientov maximálne 1 mesiac, zatiaľ čo čas sledovania v štúdiu Markevich et al je len 10 dní. Aj keď, štúdia Dumville et al. mala zodpovedajúcu dĺžku sledovania, autori vykonali štúdiu na pacientoch s ulceráciami venózne alebo arteriálnej etiológie (ABPI > 0,6), u ktorých musí byť kompresia považovaná za základ terapie. Posúdenie základných údajov ukazuje, že 70% pacientov liečených hydrogélom dostalo silnú kompresiu v porovnaní s 53% v MDT skupine. Súborné boli teda asymetrické, a závery tejto štúdie týkajúce sa MDT a jeho vplyvu na hojenie preto musia byť spochybňované. Bohužiaľ,

zostávajúce štúdie majú obmedzenú hodnotu, hoci aj oni môžu hrať dôležitú úlohu v poukázaní na niektoré tendencie.

Akceptujúc premisu, že debridement je predpokladom pre liečenie, je ťažké vyvodiť záver, že existujú dôkazy o tom, že MDT skracuje čas na uzdravenie. Tieto štúdie poukazujú na potrebu väčšieho počtu ďalších sledovaní a stanovenie lepších určujúcich faktorov v tejto oblasti so štandardizovanými hodnotiacimi parametrami, ktoré umožňujú porovnanie medzi rôznymi štúdiami.

Ďalšia prehľadová štúdia (Davydov 2011) na rozdiel od predchádzajúcej citovanej však naopak konštatuje, že larválna terapia je účinná, dobre tolerovaná nákladovo efektívna, čo bolo dokázané v množstve menších štúdií. Potom čo FDA (Food and Drug Administration) zaradilo larválnu terapiu medzi medicínske pomôcky, je tu potenciál na väčšie rozšírenie larválnej terapie v USA. Zvlášť účinná môže byť táto liečba v prípadoch na antibiotickú liečbu rezistentných nehojajúcich sa rán pri ktorých zlyhala štandardná liečba.

Podobné závery konštatuje i ďalšia prehľadová štúdia. (Sherman 2009) Autor tu na základe prehľadu relevantnej literatúry tvrdí, že vedecké poznanie spoľahlivo preukázalo účinnosť a bezpečnosť larválnej terapie pre celú škálu chronických rán.

Náklady na larválnu terapiu

Už citovaná štúdia (Wayman et al. 2000) sa zamerala okrem hodnotenia účinnosti MDT i na posúdenie jej nákladovej efektivity. Britskí autori skúmali personálne a materiálne náklady na liečbu nekrotizujúcich venózných ulcerácií a porovnávali náklady na liečbu pomocou MDT a hydrogelom. Náklady na MDT boli v porovnaní s hydrogelom približne polovičné, medián nákladov na MDT bol 78,64 £ zatiaľ čo na hydrogelovú terapiu 136,23 £ ($p < 0.05$).

Štúdia, ktorá sa venovala priamemu porovnaniu efektivity liečby chronických rán dolných končatín pomocou MDT a hydrogelu bola publikovaná v roku 2009 a analyzovala náklady na liečbu vo Veľkej Británii. (Soares 2009) Táto štúdia analyzovala 267 pacientov a arteriálnou či venóznou ulceráciou, pričom rana obsahovala najmenej 25% nekrotického tkaniva. Náklady boli prepočítané na 12 mesiacov a sú relevantné pre britský zdravotnícky systém (UK National Health Service).

Štúdia bola multicentrická a randomizovaná. V štúdii sa porovnávali tri druhy liečby: voľné larvy, larvy v biovrecúškach a hydrogel. Efektivita a užitočnosť nákladov boli sledované pomocou dní bez otvorenej chronicknej rany a pomocou nárastu kvality života.

Ročná liečba pomocou MDT v tejto štúdii vyšla asi o 109,61 € drahšie ako ročná liečba hydrogelom. Pacienti liečení larválnou terapiou boli vyliečení v priemere o 2,42 dňa skôr ako pacienti liečení hydrogelom a udávali tiež o niečo lepšiu kvalitu života. Žiadny z týchto rozdielov však nebol štatisticky významný. Štúdia v závere konštatuje, že liečba larválnou terapiou má v sledovanej populácii podobné zdravotné benefity ako i podobné náklady na liečbu ako liečba hydrogelom.

Pre porovnanie so slovenskými podmienkami sú však veľmi zaujímavé vyčíslené náklady na jednu aplikáciu lariev či hydrogelu. V prípade voľných lariev to bolo 81,27 €, v prípade lariev vo vrecku 126,83 € a v prípade hydrogelu 1,7 €. Autori tiež upozorňujú na skutočnosť, že hlavnou zložkou celkových nákladov na liečbu boli ošetrovateľská a lekárska práca. V prípade voľných lariev to bolo až 85%, v prípade lariev vo vrecku 77% a v prípade hydrogelu 82% z celkových nákladov.

Ceny lariev

Zisťovali sme tiež ceny lariev (či už voľných alebo vo vrecku) na Slovensku a v niektorých iných krajinách.

V Českej republike hradí od 1. 11. 2008 aplikáciu lariev zdravotná poisťovňa. Výkon je uvedený pod číslom kódu 13071 (537 bodov). Kód je možné vykázať u odbornosti 103 diabetológia a 501 všeobecná chirurgia. Podmienkou je aspoň jednodenná hospitalizácia pacienta. Použitie lariev na liečbu rán je zamerané na nekrotické a nehojace sa defekty pri syndróme diabetickej nohy. Set pre aplikáciu lariev – dávka cca 300 lariev stojí 3 222 Kč, dávka cca 150 lariev 2 466 Kč. (<http://www.larvy.cz/index.html>)

Európska spoločnosť BioMonde ponúka vrecúško s larvami BioBag 2,5 x 4 cm za 131,9 € a BioBag 6 x 12 cm za 189,2 €, cena 200 kusov lariev a retenčnú sieťku je 107,93 €. (<http://www.biomonde.com/>)

Americká firma Monarch Labs ponúka štandardnú flaštičku s 250-500 larvami za 119 \$ a veľkú flaštičku s 500-1 000 larvami za 179 \$.

Slovenská nezisková organizácia Medicínska alternatíva (MEDALT) ponúka sadu 200 kusov lariet na ranu rozmerov 5 x 4 cm za 50 € a sadu 100 kusov lariet v biosáčku rozmerov 5 x 4 cm za 30 €.

1.7 Medicínsko-ekonomický rozbor zdravotníckej pomôcky

Pokúsime sa tiež vykonať medicínsko-ekonomický rozbor zdravotníckej pomôcky tak, ako ho definuje „Vyhláška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o podrobnostiach medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky: (Predpis č. 423/2011 Z. z., pozri prílohu č. 1) a tiež „Metodická pomôcka pre vykonávanie farmako-ekonomického rozboru lieku, medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky a medicínsko-ekonomického rozboru dietetickej potraviny“. (Ministerstvo zdravotníctva 2012) (Pozri prílohu č. 2)

Účel určenia zdravotníckej pomôcky:

Používa sa na liečbu chronických (nehojajúcich sa) rán rozličnej etiológie.

Indikácie, ktoré sú predmetom tohto medicínsko-ekonomického rozboru:

Nehojace sa chronické rany rozličnej etiológie. Kontraindikácie: rapídne postupujúca infekcia, nemožnosť dosiahnuť informovaný súhlas pacienta alebo rodiny. Relatívne kontraindikácie: osteomyelitída, arteriálna insuficiencia, suchá rana, masívna infekcia Ps. Aeruginosa.

Epidemiologické údaje

Incidencia a prevalencia choroby na Slovensku:

Údaje o incidencii a prevalencii chronických rán na Slovensku nie sú známe. Na základe údajov zo zahraničných štúdií odhadujeme bodovú prevalenciu chronických rán na 1% a ročnú incidenciu chronických rán na 0,2% populácie.

Opis cieľovej skupiny pacientov, prípadných podskupín pacientov a ich charakteristika:

MDT je určená pre pacientov s chronickými ranami (predovšetkým dolných končatín). Preferované terapeutické nasadenie MDT je pri ranách, ktoré sa pri štandardnej terapii dlhodobo nehoja a pri ranách

s nutnosťou debridementu. Odhadovaný ročný počet pacientov s takýmito ranami na Slovensku je 3 427.

Predpokladaný počet pacientov v roku, v ktorom sa medicínsko-ekonomický rozbor predkladá:

50

Predpokladaný počet pacientov v nasledujúcich piatich rokoch:

250

Klinický prínos používania zdravotníckej pomôcky:

Skvalitnenie života pacienta počas jeho liečby s vyliečením rany. Debridement rany. Dezinfekcia rany. Anti-biofilm efekt. Zlepšenie hojenia rany.

Porovnanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia s odhadovanými nákladmi pri používaní iných medicínskych metód:

Pre potreby medicínsko-ekonomického rozboru budeme porovnávať liečbu chronických, kriticky kolonizovaných rán pomocou MDT a štandardnou liečbou preväzovaním a prekryvaním rán sterilným obvazom a dezinfekciou a podpornou antimikrobiálnou terapiou.

Analýza efektívnosti nákladov:

Analýza bola vypracovaná na základe požiadaviek zákona,. Metodiku medicínsko-ekonomického rozboru vyberáme na základe zmysluplnosti porovnania s porovnateľnou štandardnou nechirurgickou liečbou, ktorá pozostáva z preväzovania a prekryvania rán sterilným obvazom a dezinfekciou a podpornou antimikrobiálnou terapiou.

Výsledkom CEA je prírastkový pomer nákladov a efektívnosti (ICER, incremental cost-effectiveness ratio), ktorý možno definovať ako dodatočné náklady vynaložené na dodatočnú jednotku zlepšenia zdravotného stavu, ktoré možno dosiahnuť zvolením navrhovaného efektívnejšieho variantu liečby. $ICER = \Delta C / \Delta E = (C_n - C_p) / (E_n - E_p)$ kde: C_p – náklady pôvodnej liečby, C_n – náklady navrhovanej liečby, E_p – účinok pôvodnej liečby, E_n – účinok navrhovanej liečby.

Analýza CEA porovnáva náklady a prínosy MDT pri liečbe chronických rán v ročnom časovom horizonte.

Náklady na štandardnú liečbu vyčíslila Rupcová (2012) na 3 500 € ročne. Náš výpočet vychádza z modelovej situácie dlhodobu stagnujúcej kriticky kolonizovanej chronickej rany s veľkosťou 100 cm². Týždenné náklady na liečbu takejto rany vychádzajú na 80 € týždenne (z toho cena zdravotníckych pomôcok 50 €, cena za preväzy a ošetrovanie rany 30 €), ročné náklady na 4 160 €. Zároveň počítame i s dvoma hospitalizáciami do roka, náklady na jednu hospitalizáciu sú 600 €. Celkové ročné náklady tak vychádzajú na 5 360 €.

Pri liečbe pomocou MDT modelovo predpokladáme úplné zahojenie rany po štyroch aplikáciách MDT a troch mesiacoch štandardnej liečby u 20% pacientov. U ostatných pacientov predpokladáme síce zlepšenie stavu rany a debridementu, ale nie jej úplné zahojenie. Cena za biovrecúško s 400 ks larvami 10 x 10 cm je 100 €, náklady na aplikáciu MDT sú podobné ako náklady na štandardný preväz. Priemerné ročné náklady na liečbu pomocou MDT potom vychádzajú:

5 360 € (štandardná terapia) + 400 € (4 x MDT) = 5 760 € (pri predpoklade, že sa úplne nezahojí ani jedna rana)

Pri predpoklade, že sa úplne zahojí 20% rán do troch mesiacov:

Trojmesačné náklady na štandardnú terapiu pre 20% vyliečených pacientov: $446,67 \text{ €} \times 0,2 = 89,33 \times 3 \text{ mesiace} = 268 \text{ €}$

Náklady na MDT pre 20% vyliečených pacientov: $400 \times 0,2 = 80 \text{ €}$

$5 760 \times 0,8 = 4 608 + 268 + 80 = 4 956 \text{ €}$ – ročné priemerné náklady pri použití MDT a štandardnej terapie, pri predpoklade vyššej účinnosti MDT

Pri liečbe larvoterapiou uvažujeme na základe vyššie prezentovaného prehľadu literatúry o vyššej účinnosti takejto metódy v porovnaní so štandardnou liečbou, ktorú z troch randomizovaných kontrolovaných štúdií potvrdzujú dve (Wayman et al. 2000, Markevich et al. 2000), jedna štúdia štúdia konštatuje o niečo menšiu dobu liečby pri použití larvoterapie, tento rozdiel ale nie je štatisticky významný. (Dumville et al. 2009) I táto štúdia však naznačuje, že larvoterapia je oproti štandardnej terapii (hydrogel) účinnejšia prinajmenšom v čistení rany. Ďalšia nerandomizovaná štúdia (Armstrong et al. 2005) konštatuje nielen vyššiu účinnosť MDT v porovnaní s konvenčnou terapiou (podiel vyliečených pacientov 57% oproti 33%), ale i významne viac dní bez ATB terapie

počas 6 mesiacov sledovania u pacientov, ktorí dostávali MDT (127 ± 30 dní versus 82 ± 42 dní).

Na základe uvedených štúdií (a tiež štúdií uvedených v kapitole „Analýza ceny za liečbu ochorení, ktoré sa liečia alebo by sa mohli liečiť s využitím larvoterapie“) teda usudzujeme, že MDT je oproti štandardnej terapii účinnejšia minimálne o 40%.

Výsledky analýzy:

Ep (účinnosť pôvodnej liečby) = 10

En (účinnosť navrhovanej liečby) = 14

Cp (cena pôvodnej liečby) = 5 360 €

Cn (cena navrhovanej liečby) = 4 956 €

ICER = -101 €

Vzhľadom na to, že niektoré údaje v rámci MER boli získané extrapoláciou, bola vykonaná analýza citlivosti ICER na zmeny hodnôt neurčitých parametrov v rozsahu -30 až +30%.

Faktory	Rozsah	Premenné	ICER závislé od premenných
účinnosť navrhovanej liečby	30%	18,2	-49,3
	-30%	9,8	2020
účinnosť pôvodnej liečby	30%	13	-404
	-30%	7	-57,7
náklady navrhovanej liečby	30%	6442,8	270,7
	-30%	3469,2	-472,7
náklady pôvodnej liečby	30%	6968	-503
	-30%	3752	301

Výsledky analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia v roku, v ktorom sa medicínsko-ekonomický rozbor predkladá a v nasledujúcich piatich rokoch:

rok 2013: 200 ks biosáčkov 10 x 10 cm so 400 ks larvami po 100 €

nasledujúcich 5 rokov: 1000 ks biosáčkov 10 x 10 cm so 400 ks larvami po 100 €

Výsledky analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia pri použití diskontnej sadzby 5%, 50 pacientov, 4 x MDT:

2013	2014	2015	2016	2017	2018
- 20 200 €	- 19 238 €	- 18 322 €	- 17 450 €	- 16 619 €	- 15 827 €

Pri vyššie navrhnutom scenári predpokladáme za šesť rokov používania MDT úsporu pre rozpočet verejného zdravotného poistenia v celkovej výške **107 656 €**.

2. Ichtyoterapia



Garra rufa (Foto P. Hudák)



Ichtyoterapeutické vane (foto P. Hudák)



2.1 Úvod

Názov ichthyoterapia pochádza z gréckeho mena pre ryby – Ichthys. História tejto liečebnej metódy je v tradičnej medicíne málo zdokumentovaná. Najznámejšou formou používania ichthyoterapie pri liečbe kožných ochorení je využitie ryбки *Garra rufa*, bežne známa ako „doktor ryba“, alebo okusovacia ryba na čistenie poškodených miest pokožky. Táto ryba sa normálne živí fyto a zoo planktónom, ale pri jej terapeutickom nasadení sa živí šupinami kože pacientov s kožnými chorobami, akým je napríklad psoriáza.

Ryby *Garra rufa* žijú v prostredí, ktoré im neposkytuje dostatok živín, takže hľadajú aj taký zdroj potravy ako je napríklad odumretá koža u ľudí. Treba však zdôrazniť, že tento typ liečby spôsobuje len dočasnú úľavu a nie je liek na kožné ochorenia. Najlepšie výsledky ichthyoterapie boli doteraz dosiahnuté u pacientov s psoriázou, a tak sa rybie kúpele rozmohli v mnohých krajinách Európy, Ázie, Japonsku a Singapure. V rokoch 2002 a 2004 bola vykonaná pilotná štúdia zameraná na stanovenie účinnosti rýb *Garra rufa* na liečbu psoriázy ambulantnou liečbou v Rakúsku. Vedúci riešiteľ prof. M. Grassberger retrospektívne analyzoval 67 pacientov s psoriatickou diagnózou, ktorí podstúpili 3 týždňovú ichthyoterapeutickú liečbu. Štúdia účinku ichthyoterapie pri liečbe psoriázy pod kontrolným dohľadom dermatológov posúdila jej efektívnosť

a bezpečnosť v kombinácii s krátkodobým ultrafialovým žiarením (311 nm).

2.2 Prehľad ochorení, na ktoré sa aktuálne využíva, alebo je potenciálne možné využiť ichtyoterapiu

Na základe prehľadu literatúry a konzultácií s expertmi sme stanovili tieto **indikácie** pre ichtyoterapiu:

- Psoriatická artropatia
- Lichen planus
- Hyperkeratóza
- Ichtyóza
- Infantilný ekzém
- Atopická dermatitída
- Rosacea
- Chronický ekzém
- Pliesňové choroby
- Akné

Na základe prehľadu literatúry a konzultácií s expertmi sme stanovili tieto **kontraindikácie** pre ichtyoterapiu:

- Psoriatická erythroderma
- Thrombophlebitis
- Lupus erythematosus
- pacienti s otvorenými ranami
- pacienti s krvácajúcimi ranami
- pacienti s infekčnou hepatitídou B, C
- pacienti s HIV
- pacienti s hypertenziou
- pacienti s obehovými ťažkosťami

2.3 Sociálny dopad ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou ichtyoterapie

Najvýznamnejšou diagnózou na ktorú sa používa ichtyoterapia je psoriáza. Na toto ochorenie sa teda sústredíme i pri analýze sociálnych dopadov ochorení, ktoré je možné riešiť ichtyoterapiou.

Prevalencia psoriázy

V odbornej literatúre sa udávajú rôzne odhady prevalencie na ochorenie psoriázou. Svetové odhady sa pohybujú okolo 3%, pričom toto ochorenie nie je rozšírené geograficky rovnomerne. Stredoeurópske odhady sa pohybujú na úrovni 1,5 – 2%. (Szép 2005) (Benáková 2005) Ak by sme uvažovali o dvojpercentnej bodovej prevalencii, tak na Slovensku trpí týmto ochorením asi 107 941 obyvateľov.

V odbornej literatúre sa však píše, že asi iba polovica psoriatikov sa na toto ochorenie lieči u lekára. Tento fakt potvrdzuje i štatistika Národného centra zdravotníckych informácií, ktorá v roku 2011 na Slovensku evidovala 66 994 chorých na psoriázu v ambulantnej liečbe. (NCZI 2012)

Táto štatistika zároveň udáva i počet pacientov v jednotlivých vekových kohortách, takže na základe tejto štatistiky vieme odhadnúť, že počet pacientov liečiacich sa na psoriázu v produktívnom veku na Slovensku je 53 659. (Tento údaj vychádza z vekového rozpätia 20 - 65 rokov, správnejší by bol údaj 18 - 65, ale ten nie je dostupný).

Ročná incidencia psoriázy sa pohybuje na úrovni 11 000 - 15 000 nových ochorení.

Okolo 20% pacientov trpiacich na psoriázu má jej stredne ťažkú alebo ťažkú formu. Na Slovensku teda ide o približne 13 399 liečených pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou.

Fyzické dôsledky ochorenia

Psoriáza je nepríjemné a bolestivé ochorenie. Už samotné nosenie oblečenia môže byť nepríjemné a bolestivé. Psoriatické ložiská môžu uviaznuť na hrubších vláknach tkanín, čo môže spôsobiť ďalšie porušenie kože a krvácanie a otvorené rany sú zasa náchylné na infekciu. Pot zasa spôsobuje podráždenie kože a zhoršuje ochorenie. Ochorenie spôsobuje, že pacienti sa vyhýbajú činnostiam pri ktorých sa

môžu potiť a nosia voľné oblečenie, ktoré zakrýva čo najväčšiu časť ich pokožky. Podľa mnohých štúdií je veľa psoriatických pacientov, ktorí na sebe nemali šortky či tričko s krátkym rukávom viac ako 10, 20 ale i 40 rokov.

Psoriáza môže spôsobovať extrémne svrbenie, ale psoriatickí pacienti by sa nemali škriabať, pretože by si mohli ešte viac poškodiť pokožku a spôsobiť infekciu. Škriabanie teda môže zhoršiť psoriázu, spôsobiť krvácanie a poškodiť hlbšie vrstvy pokožky, čo môže viesť až k tzv. Koebner fenoménu.

Psoriáza môže mať negatívny dopad na väčšinu denných aktivít (používanie rúk, chôdza, dlhodobé sedenie a státie). Psoriáza má negatívny vplyv na sexuálny život. (Ramsay et al. 1988) Svrbenie a bolesť zapríčiňujú nespavosť. Psoriáza sťažuje spoločenské aktivity a to predovšetkým také, pri ktorých sa očakáva fyzická aktivita. (Finlay et al. 1990)

Psoriázu často sprevádza celý rad nebezpečných komorbidít. Až u 20 až 30% pacientov sa vyvinie psoriatická artritída, ktorá je chronickým zápalovým reumatickým ochorením a prejavuje sa zápalom kĺbov. Dlhšie trvajúci neliečený zápal môže viesť napríklad k strate úchopovej funkcie ruky a pacient je v bežnom živote odkázaný na pomoc inej osoby. Závažné a často veľmi bolestivé sú tiež postihnutia kĺbov (psoriatická artritída).

Psoriáza je spájaná s významne zvýšeným výskytom kardiovaskulárnych ochorení, diabetu, hypertenzie a cievnych mozgových príhod. Pacienti s psoriázou majú v porovnaní s bežnou populáciou tiež vyššiu prevalenciu aterosklerózy, Crohnovej choroby, rakoviny, metabolického syndrómu a obezity.

Psychické dôsledky ochorenia

Odhaduje sa, že až 52% psoriatických pacientov má klinicky významné psychiatrické symptómy. Približne polovica pacientov popisuje silný pocit hnevu, frustrácie, nesmelosti a trápnosti. Ďalej tiež popisujú pocity hanby a izolácie a zažívajú spoločenskú diskrimináciu a poníženie.

Podľa dostupných štúdií až približne 10% psoriatických pacientov sa už niekedy zaoberalo myšlienkami na samovraždu, čo je v porovnaní s inými pacientmi (3%) pomerne vysoký podiel. (Gupta – Gupta 1998, Coterill – Cunliffe 1997) Podľa americkej štúdie psoriatickí pacienti myslia

na samovraždu dvakrát častejšie v porovnaní s pacientmi trpiacimi na iné chronické ochorenie. Myšlienky na vlastnú smrť a samovraždu sú spojené so signifikantne väčšou mierou depresie, pričom depresivita je vyššia pri závažnejších formách psoriázy. (Gupta et al. 1993)

Asi rozsahom najväčšia štúdia o dopadoch psoriázy na kvalitu života sa uskutočnila na vzorke 18 386 európskych pacientov trpiacich na toto ochorenie. (Dubertret et al. 2006) V tejto štúdii až 77% pacientov uviedlo, že psoriáza je v ich živote problémom a za najvýznamnejšie obmedzenia kvality života psoriatickí pacienti považovali:

- ťažkosti pri výbere oblečenia
- obmedzené možnosti na kúpanie a plávanie
- nutnosť často sa umývať a meniť si oblečenie
- nedostatok športových aktivít
- obmedzený spánok
- obmedzenia v pracovných alebo školských aktivitách
- sexuálne problémy
- dôsledky v spoločenských vzťahoch

Príklad hojivého účinku ichtyoterapie na psoriázu

pred terapiou



po terapii





Dôsledky na kvalitu života

Prehľadová štúdia (de Korte et al. 2004), ktorá analyzovala až 118 rozličných publikácií o kvalite života psoriatických pacientov konštatovala, že i keď štúdií, ktoré hodnotili psychologické a spoločenské aspekty ochorenia nebolo veľa, závery týchto štúdií jednoznačne hovoria o tom, že pacienti trpia pocitmi trápnosti, hanby a vnímajú negatívne svoje telo. Štúdie tiež dokazujú, že spoločenské aktivity na verejnosti sú ochorením ovplyvnené viac ako aktivity a vzťahy s priateľmi a príbuznými.

Socioekonomické dôsledky ochorenia

Švédska štúdia konštatuje, že ochorenie na psoriázu významne limituje možnosti zamestnať sa a spôsobuje vážne znevýhodnenie na trhu práce. (IFPA 2007) Každý štvrtý respondent si myslí, že psoriatik si ťažšie nájde prácu a je pri výbere povolania diskriminovaný. Štúdia tiež hovorí o pomerne vysokej práceneschopnosti vyvolanej ochoreniami súvisiacimi

s psoriázou a o tom, že pacienti postihnutí psoriatickou artritídou často pracujú iba na čiastočný úväzok.

Tieto údaje potvrdzujú i ďalšie štúdie, ktoré konštatujú dopady tohto ochorenia na produktivitu práce. Americká štúdia (Wu et al. 2009) preukázala, že psoriatickí pacienti majú významne viac vymeškaných hodín v práci ako kontrolná skupina, pričom strata produktivity je vyššia pri závažnejšie postihnutých pacientoch.

Ďalšia štúdia (Fowler et al. 2008) vyčíslila priemerné mesačné náklady na psoriatického pacienta spôsobené práceneschopnosťou a zníženou produktivitou na 229 \$ čo bolo v porovnaní s kontrolnou skupinou o 129 \$ mesačne viac. Ročná strata produktivity práce zapríčinená psoriázou tak v tejto štúdii vyšla na jedného pacienta na 1 548 \$.

Podobná kanadská štúdia (Levy et al. 2012), ktorá bola zameraná na pacientov postihnutých ložiskovou psoriázou (strednej až silnej závažnosti) vyčíslila priemerné ročné náklady psoriatického pacienta spôsobené práceneschopnosťou na 1 391 Kanadských dolárov.

Španielska multicentrická štúdia (Carrascosa et al. 2006) zahŕňala 797 psoriatických pacientov (s celou škálou závažnosti ochorenia, teda s miernym až ťažkým postihnutím) a vyčíslila straty v produktivite práce zapríčinené práceneschopnosťou na 188,5 €, pričom štúdia vyčíslila i priemernú ročnú dĺžku práceneschopnosti zapríčinenú psoriázou a tá bola 2,3 dňa.

Nemecká štúdia (Berger et al. 2005) zahŕňala 192 pacientov postihnutých chronickou ložiskovou psoriázou (strednej až silnej závažnosti). Táto štúdia vyčíslila nepriame ročné náklady (zahŕňajúce predovšetkým invalidizáciu a nezamestnanosť) na toto ochorenie na 1 440 €, pričom z toho náklady na práceneschopnosť boli vyčíslené na 118 €.

Ďalšia rozsiahla nemecká štúdia (Augustin et al. 2012) založená na údajoch poisťného kmeňa zo zdravotnej poisťovne (Gmünder Ersatzkasse) skúmala celkom 913 145 poistencov, pričom 34 728 z nich (ročná prevalencia 2,3 - 2,5%) malo diagnostikovanú psoriázu. Štúdia dokázala, že zamestnaní psoriatickí pacienti mali v rokoch 2004 – 2007 priemerne ročne o 1,67 dňa dlhšiu práceneschopnosť ako poistenci bez tohto ochorenia.

Ak by sme na základe týchto prieskumov uvažovali i pri slovenských psoriatických pacientoch o priemernej dvojdňovej práceneschopnosti za

rok, tak na základe ročnej slovenskej produktivity práce (podľa údajov Eurostatu bola priemerná produktivita práce na Slovensku v roku 2010 asi 30 500 €) je ročný výpadok v produktivite práce môže dosahovať **na jedného pacienta 167 €**. Ročný výpadok v produktivite práce v dôsledku ochorenia na psoriázu vyčíslený iba na základe odhadu práceneschopnosti, tak na Slovensku môže dosahovať až **27 877 000 €**.

2.4 Analýza nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť ichtyoterapiou

Analýzu nákladov na liečbu psoriázy, teda ochorenia, ktoré je možné liečiť bioterapeuticky – ichtyoterapiou, začneme prehľadom podobných analýz vykonaných v zahraničí. Pri štúdiách, ktoré vyčíslujú náklady na liečbu psoriázy a ktoré prezentujeme nižšie sú niektoré zamerané iba na závažnejšie prípady tohto ochorenia, kde sú náklady v porovnaní s miernejšími prípadmi náklady na liečbu niekoľkonásobne vyššie.

Americká štúdia (Fowler et al. 2008) sa zamerala na vyčíslenie priamych medicínskych ale i nepriamych nákladov (týkajúcich sa straty produktivity práce) psoriázy. V tejto štúdii sa porovnávali náklady psoriatických pacientov s nákladmi kontrolnej skupiny. Zdrojom dát boli údaje zdravotnej poisťovne, pričom predmetom analýzy bolo 12 280 psoriatických pacientov, kontrolná skupina obsahovala 36 840 poistencov.

Základným výsledkom tejto analýzy bolo zistenie, že priame ročné náklady na psoriatického pacienta sú v porovnaní s kontrolnou skupinou o 900 \$ vyššie, nepriame náklady o 600 \$ vyššie v porovnaní s kontrolnou skupinou. Celkovo sú tak náklady odhadované ročné náklady na psoriatického pacienta o 1 500 \$ väčšie v porovnaní s kontrolnou skupinou. Ak sa však k nákladom na psoriázu pripočítajú i náklady na komorbidity súvisiace s týmto ochorením, tak sa náklady vyšplhajú až na 5 508 \$.

Kanadská štúdia (Levy et al. 2012) skúmala 90 pacientov so strednou a silne závažnou ložiskovou psoriázou z troch dermatologických kliník. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že psoriatickí pacienti mali v porovnaní s celou populáciou ročne približne o 7 dní práceneschopnosti viac. V tejto štúdii sú vyčíslené i priemerné ročné náklady na liečbu psoriázy (4 557 \$), ktoré v sebe zahŕňali náklady na prácu zdravotníckeho personálu (235 \$), laboratórne testy a procedúry (50 \$), liečbu (farma-

koterapia a fototerapia) (4 185 \$) a komplementárnu a alternatívnu liečbu (86 \$).

Španielska multicentrická štúdia (Carrascosa et al 2006) posudzovala priame a nepriame náklady na psoriázu, pričom skúmala vzorku 797 pacientov. Priemerné priame ročné náklady v tejto štúdii vyšli na 890,5 €, z toho 372,2 € boli náklady na medicínske aktivity (predovšetkým lekárske vyšetrenia) a 502,9 € boli náklady na terapiu (lieky, fototerapia a pod.).

Náklady na 227 pacientov postihnutých stredne až ťažko závažnou psoriázou skúmala nemecká štúdia (Berger et al. 2005). Pri v priemere 7,2 návštevách lekára za rok boli priame náklady na ročnú liečbu 1 460 €, pričom z toho náklady poisťovne boli 864 € a pacient platil sám za liečbu v priemere 596 €. Najväčšiu časť týchto nákladov (60%) zahŕňali lieky, nasledované hospitalizáciami (20%).

Švajčiarska štúdia (Navarini et al. 2010) vyčíslila náklady na liečbu psoriázy v roku 2005 na 312 - 458 miliónov CHF ročne, čo znamená 0,6 -1,1% všetkých priamych nákladov zdravotných poisťovní vo Švajčiarsku.

Ak by sme aplikovali dolný odhad švajčiarskej štúdie na slovenské pomery (autori tejto štúdie počítajú s percentným podielom), teda budeme uvažovať, že náklady na liečbu psoriázy na Slovensku tiež dosahujú 1% zdravotníckeho rozpočtu, tak **ročné náklady na liečbu psoriázy odhadujeme na 13 762 600 €** (Podľa Štátneho záverečného účtu SR v roku 2011 sa na zdravotníctvo, ktoré zahŕňa činnosti ako je ústavná a ambulantná zdravotná starostlivosť, verejné zdravotné služby (prevádzka krvnej banky, zisťovanie chorôb, zber epidemiologických údajov) a pod. sa vynaložilo 1 376 260 000 € (9,0% celkových výdavkov štátneho rozpočtu).

Pri použití analýzy citlivosti ($\pm 30\%$) vychádzajú ročné náklady od 9 633 820 do 17 891 380 €.

Priemerné ročné náklady slovenského zdravotníctva na jedného psoriatického pacienta potom vychádzajú na 205,4 €, pri použití analýzy citlivosti ($\pm 30\%$) 143,8 - 267 €.

2.5 Cena liečby psoriázy s použitím ichtyoterapie

V prípade ichtyoterapie nemá význam porovnávať jej cenu s cenou štandardnej liečby, keďže ide o doplnkovú liečbu. Na Slovensku na komerčnej báze poskytuje ichtyoterapiu niekoľko subjektov.

Na základe prieskumu trhu s komerčným poskytovaním ichtyoterapie uvádzame platné ceny v niektorých zariadeniach.

Centrum zdravia a krásy Adria, Vajnorská 76, 831 03 Bratislava, www.ichtyoterapia.sk:

Trvanie	Cena	Cena za hodinu
1 deň, 1 hodina	39	39
1 deň, 2 hodiny	56	28
1 deň, 3 hodiny	72	24
3 dni, 2 hodiny	132	22
7 dní, 2 hodiny	280	20
14 dní, 2 hodiny	532	19
21 dní, 2 hodiny	756	18

Ichtyoterapia, Na úvrati 25, 821 04 Bratislava, www.zdravakoza.sk:

Trvanie	Cena	Cena za jeden kúpeľ
1 deň, neobmedzený čas	20	20
5 dní, neobmedzený čas	85	17
10 dní, neobmedzený čas	170	17
21 dní, neobmedzený čas	340	16,2

Ponteo, s. r. o., Starorímska 1a, 851 05 Bratislava – Rusovce,
www.ponteo.sk :

Trvanie	Cena	Cena za hodinu
1 deň, 30 minút	15	30
1 deň, 1 hodina	25	25
5 dní, 1 hodina	100	20
10 dní, 1 hodina	400	40
20 dní, 1 hodina	700	35

Garra Fish SPA s.r.o., Hany Meličkovej 33, 841 05 Bratislava,
www.garrafishspa.sk :

Trvanie	Cena	Cena za hodinu
1 deň, 1 hodina	23	53
1 deň, 2 hodiny	80	40
5 dní, 1 hodina	250	50
5 dní, 2 hodiny	350	35
10 dní, 1 hodina	480	48
10 dní, 2 hodiny	700	35
21 dní, 2 hodiny	1000	23,8

Environment s.r.o., Dubovany 283, 922 08, www.doktor-ryba.sk :

Trvanie	Cena	Cena za hodinu
1 deň, 1 hodina	49	49
2-7 dní, 2 hodiny		39,5

Prírodná krása, Škarninclovská 2, 909 01 Skalica, <http://prirodna-krasa.webnode.sk> :

Trvanie	Cena	Cena za hodinu
30 minút	10	20
1 hodina	15	15

Garra Centrum Partizánske, Mostová 381, 958 04 Partizánske, www.garracentrum.sk :

Trvanie	Cena	Cena za hodinu
1 hodina	30	30

Knabberfische-Behandlung, Gularas GmbH, Perchtoldsdorfer Straße 14-16, 1230 Wien, <http://www.dr-fisch.at> :

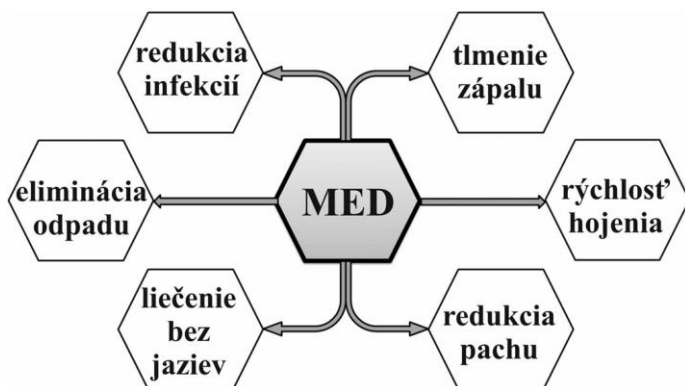
Trvanie	Cena	Cena za hodinu
1 hodina	82	82
1-7 dní, 2 hodiny	107	53,5

Z uvedeného prehľadu cien vyplýva, že cena za hodinový celotelový kúpeľ s rybičkami Garra Rufa sa na Slovensku pohybuje od 15 € do 53 €.

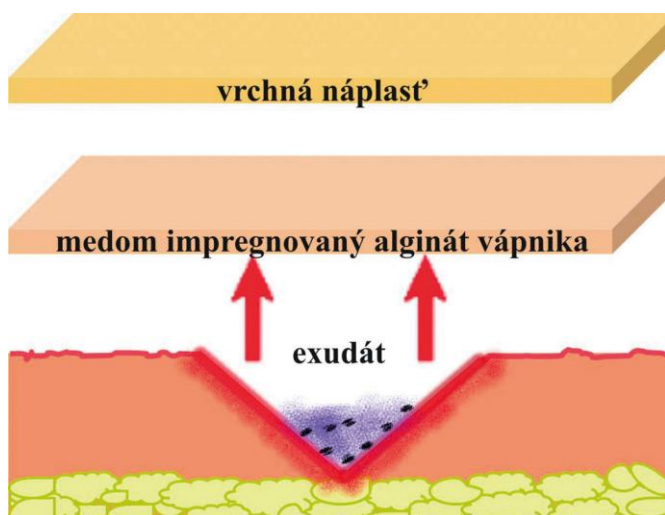
3. Apiterapia



Včela medonosná *Apis mellifera*



Schematické znázornenie účinkov medu pri liečení chronických rán



Medom impregnovaný alginátový nosič predlžuje dobu pôsobenia medu pri liečení rán

3.1 Úvod

Včelí med ako aj ostatné včelie produkty (propolis a materská kašička) sa od nepamäti využívajú nielen pri liečení rôznych ochorení a infekcií, ale predstavujú účinné imunostimulátory, t. j. aktivujú bunky a mechanizmy imunitného systému. Používanie včelieho medu a propolisu ako liečiv s výraznými antimikrobiálnymi vlastnosťami bolo potlačené do úzadia a nahradené komfortnou antibiotickou liečbou. Spotreba antibiotík celosvetovo stále stúpa, čím sa priamo úmerne zvyšuje aj výskyt bakteriálnych kmeňov, ktoré sa stávajú odolné voči antibiotikám.

Med sa už od nepamäti používa ako sladidlo, ale už starovekí Gréci a Egypťania ho používali aj na hojenie rán. Práve používanie včelieho medu v procese hojenia predovšetkým ťažko hojácich sa rán sa čoraz častejšie etabluje v renomovaných klinikách vo vyspelých štátoch (UK, USA a Austrália). Pri používaní prírodných produktov v zdravotníctve sa veľký dôraz kladie najmä na bezpečnosť a z tohto dôvodu sa začal používať tzv. medicínsky med. Včelie medy môžu byť rezervoárom bakteriálnych spór, ktoré by mohli spôsobiť problém pri hojení rán najmä pri hlbokých ranách v anaeróbných podmienkach. Certifikovaný medicínsky med eliminuje potenciálne bakteriálne spóry ako aj ich

vegetatívne formy pomocou gama žiarenia bez negatívneho vplyvu na samotný hojaci účinok medu.

Za posledné roky bolo vykonaných niekoľko kontrolovaných klinických štúdií za účelom overenia účinnosti včelieho medu v procese hojenia chronických rán v porovnaní so štandardnou terapiou. Hlavným výsledkom väčšiny klinických skúšok je skrátenie doby hospitalizácie u pacientov ošetrovaných medom, čo priamo súvisí s finančnými nákladmi na hospitalizáciu a ošetrovanie.

3.2 Prehľad ochorení, na ktoré sa aktuálne využíva alebo je potenciálne možné využiť apiterapiu.

Prehľad ochorení na ktoré sa aktuálne využíva alebo je potenciálne možné využiť apiterapiu sme spracovali predovšetkým podľa publikácie „Apiterapia a jej využitie v klinickej praxi“. (Majtán et al. 2012)

S narastajúcim výskytom rezistentných mikroorganizmov na používané antibiotiká v klinickej praxi sa vynára problém úspešnosti a efektívnosti liečenia infekcií. Rutinné používanie antibiotík pri liečení a prevencii bakteriálnych infekcií a prežitie pôsobenia inhibičných koncentrácií príslušného antibiotika zvyšuje selekciu rezistentných kmeňov a rozsiahly horizontálny transfer mobilných genetických elementov, tzv. transpozómov. Za rezistenciou patogénnych baktérií sa neskrývajú iba nadmerné a často nepotrebné dávky antibiotík ale aj samotná schopnosť patogénov agregovať do komplexu, nazývajúceho sa biofilm. Správanie baktérií v takto vytvorených biofilmoch je odlišné od baktérií voľne sa vyskytujúcich. Za zmienku stojí skutočnosť, že niektoré antibiotiká v ich sub-inhibičných koncentráciách sú schopné zvyšovať tvorbu biofilmu u nozokomiálnych patogénov. (Majtán et al, 2007) Infekcie charakterizované tvorbou biofilmu sú zväčša chronického charakteru, tým liečenie predstavuje náročný a zdĺhavý proces. Viac ako 50% nozokomiálnych infekcií je asociovaných tvorbou biofilmu. (Mah, O'Toole 2001) Zvýšenú pozornosť sa venuje najmä nozokomiálnym patogénom, ako sú meticilin-rezistentný *Staphylococcus aureus* (MRSA), multirezistentným kmeňom *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, gentamicin-rezistentný *Escherichia coli* a *Klebsiella* spp. Spomenuté nozokomiálne patogény komplikujú okrem iného aj hojenie chronických rán, kde často krát antibiotická liečba nie je dostatočne účinná.

Čoraz častejšie sa preto do pozornosti dostávajú alternatívne biomedicínske stratégie, ktorých cieľom nie je snaha vytlačiť antibiotickú liečbu, ale priniesť účinnú bioalternatívu v komplikovaných prípadoch. Medzi takéto terapie patrí aj používanie medicínskeho medu v procese hojenia chronických rán.

Med ako prírodný produkt včely medonosnej *Apis mellifera* je už od nepamäti používaný nielen ako sladidlo ale aj antimikrobiálny agens, ktorý opäť získava popularitu a má svoje uplatnenie pri procese hojenia chronických rán ako sú vredy predkolenia, preležaniny (dekubity) a rôzne komplikovane sa hojace operačné a iné rany. Podstata účinku medu je odlišná od účinku antibiotík, ktoré atakujú bakteriálnu stenu alebo inhibujú vnútrobunkový metabolizmus. Med je vysoko hygroskopický, t. j. pohlcuje vlhkosť z okolitého prostredia a tým dehydratuje baktérie, navyšom vysoký obsah cukornej zložky medu zabraňuje rastu mikroorganizmom. Na druhej strane, samotný zvýšený obsah cukru v mede nie je nositeľom jeho antibakteriálnych vlastností. Keďže med je včelím produktom, obsahuje látky ktoré sú včele vlastné ako sú proteíny a peptidy. Zastúpenie molekúl bielkovinového charakteru v mede sa pohybuje v rozmedzí 0,1– 0,5%, pričom dominantným proteínom je hlavný proteín materskej kašičky – MRJP 1 (Simuth et al. 2004). Dôležité zastúpenie v mede má enzým glukozooxidáza, ktorý katalyzuje produkciu kyseliny glukónovej a malého množstva peroxidu vodíka, ktorý predstavuje ďalší antibakteriálny potenciál medu. Koncentrácia hydroxidu vodíka v mede nie je cytotoxická, a pravdepodobne sa uplatňuje ako posol pri podpore procesu hojenia a môže stimulovať fibroblasty a epitelálne bunky. (Lusby et al. 2005) Niekoľko štúdií zaoberajúcich sa antibakteriálnym účinkom včelieho medu dokázalo, že aj po blokování aktivity peroxidu vodíka a osmotického účinku medu, vybraté medy, tzv. manuka medy vykazovali výrazné antibakteriálne účinky. (Allen et al. 1991, Russel et al. 1990) Med z kríka manuka (*Leptospermum* spp.), ktorý rastie na Novom Zélande, sa preto dostal do pozornosti vedcov na celom svete a tvorí základ tzv. medicínskeho medu, ktorý sa priamo využíva na terapeutické a vedecké účinky. Stupeň antibakteriálneho účinku je u manuka medom vyjadrený tzv. „unikátnym manuka faktorom“ alebo „UMF“. Doposiaľ sa nepodarilo vedcom identifikovať látku, resp. látky, ktoré sú zodpovedné za výrazný antimikrobiálny účinok medu aj keď, metylglyoxál má spomedzi viac ako 100 potencionálnych kandidátov najbližšie byť právoplatným UMF (Mavric et al 2008). Zastúpenie

metylglyoxálu v manuka medoch bolo výrazne vyššie v porovnaní s medmi z iných rastlinných druhov a vykazuje antibakteriálnu aktivitu. Bolo dokázané, že metylglyoxál je schopný inhibovať rast baktérií *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli* už pri koncentrácii 1.1 mM. Manuka med sa ukázal vysoko efektívny voči rôznym patogénom, zahrňujúc MRSA, vankomycín-rezistentné enterokoky a *Campylobacter* spp. (Cooper et al. 2002, Lin et al. 2009) Na druhej strane, med sa ukázal neúčinný voči *Candida albicans* a *Serratia marcescens*. (Lusby et al. 2005)

Nespornou výhodou medu je skutočnosť, že patogénne baktérie sa nemôžu stať rezistentné na med, resp. jeho bioaktívne zložky, čo robí med atraktívnym pre vedecký výskum v spojitosti s rastúcou rezistenciou baktérií na antibiotiká.

Liečba chronických rán

Okrem vyššie uvedených antibakteriálnych účinkov, ktoré sú nevyhnutné pri liečení chronických infekčných rán, med sa vyznačuje aj protizápalovými účinkami, stimuluje imunitné funkcie a protinádorové aktivity. (Fukuda et al. 2011, Majtán et al. 2006, Tonks et al. 2003) [13–15] Účinky ako redukcia pachu, eliminácia bunkového odpadu pri hojení rán predstavujú špecifické účinky medu, ktoré len dokazujú uplatnenie medu v liečení rán.

Med v procese hojenia vystupuje ako imunomodulátor so zápalovými a protizápalovými účinkami. V prvom štádiu aktivuje zápalový proces a neskôr po odstránení baktérií a odumretých buniek zabráňuje opätovnému zápalu, resp. tlmí chronický zápal.

Biologické účinky medu umožnili jeho využitie v klinickej praxi ako medicínsky med pri liečení chronických infekčných rán. Medzi najznámejšie medicínske medy patria manukový med a Revamil. Manukový med je zmes dvoch druhov medov z Austrálie a Nového Zélandu obsahujúce glukózooxidázu a bioaktívne zložky z kríku manuka. Med sa stal objektom niekoľkých klinických štúdií, ktoré sa snažili dokázať efektívnosť medu pri liečení chronických rán, pričom sa sledovali parametre ako dĺžka procesu hojenia a redukcia infekcií. Hlavným výsledkom všetkých klinických štúdií je skrátenie času hojenia, odstránenie infekcie, zníženie používania antibiotík a v neposlednom rade skrátenie času hospitalizácie. Navyše Simon et al. (2009) analýzou 17

klinických kontrolovaných štúdií zahrňujúc 1965 účastníkov, 5 klinických štúdií zahrňujúc 95 účastníkov a 16 štúdií na 533 experimentálnych zvieratách zistili, že med jednoznačne podporuje proces hojenia tam kde ostatné alternatívne liečby zlyhali.

Účinky medicínskeho medu môžu naplno využívať pacienti v Austrálii a USA. V Európe je manukový med deklarovaný ako medicínsky produkt. Použitie a výmena krytia je bezbolestná, bez akéhokoľvek poškodenia zregenerovaného tkaniva. Med je zvyčajne aplikovaný na kalcium-alginátový matrix, ktorý predstavuje vode odolný nosič. Medové krytie by sa malo aplikovať aspoň na 12 h, ale prevažne na 24 h. Výmena krytia v rane záleží od štádia samotného hojenia. V prvých štádiách sa vymieňa dvakrát denne, neskôr v stabilizovaných štádiách môže byť ponechaný v rane až do 7 dní.

Liečivé účinky medu

Diabetes mellitus

Cukrovka je chronická porucha metabolizmu uhľohydrátov, ktorá je spôsobená nedostatočnou funkciou slinivky brušnej, žľazy súvisiacej s tráviacim traktom, ktorá nevytvára dostatok hormónu inzulínu. Je to spôsobené slabosťou alebo vyčerpaním žľazy. Med a rafinované cukry sa líšia nielen v chemických vlastnostiach, ale tiež vo fyziologických účinkoch. Med obsahuje invertné cukry a ušetrí zoslabeným zažívacím orgánom prácu s inverznými cukrami, je to dôležitý faktor a významná výhoda. Nedávna klinická štúdia odhalila, že počas 8 týždňovej konzumácie prírodného medu u diabetických pacientov sa neznížila iba hodnota BMI (body mass index), ale aj hodnoty niektorých biochemických parametrov, konkrétne cholesterolu a triglyceridov. (Bahrami et al. 2009) Zaujímavé výsledky dosiahli aj Munstedt *et al.* (2008), ktorí zistili, že med má v porovnaní s roztokom monosacharidov a disacharidov nižší účinok na zvyšovanie koncentrácie glukózy v krvi. Med by tak mohol nahradiť rafinovaný cukor a stať sa tak dostupným pacientom s diabetom.

Respiračné ochorenia

Niekoľko klinických štúdií sa zaoberalo využitím medu pri liečení respiračných ochorení a kašľa u detskej populácie. Tím Dr. Paula (Paul et al. 2007) z Pensylvánskeho štátneho ústavu medicíny zistila, že med môže

ponúknuť rodičom efektívnu a bezpečnú alternatívu v boji proti kašľu ich detí. Zistilo sa, že už malé množstvo medu podané pred spánkom, pôsobí lepšie proti kašľu a ním narušenému spánku ako liečba štandardne používaného dextrometorfanomu (DM), ktorý obsahujú tradičné lieky proti kašľu, bežne dostupné v lekárňach. Štúdia na zaistenie objektivity získaných výsledkov využila tzv. princíp dvojitého zaslepenia, čo znamená, že ani zdravotníci a ani rodičia detí nevedeli, či podávajú deťom sirup, ktorý vyzeral, voňal a chutil ako med, pričom obsahoval DM, alebo išlo o pravý včelí med. Jednotlivé ampulky boli označené tak, aby len výskumníci vedeli priradiť ku konkrétnemu dieťaťu účinnú látku, ktorú užilo.

Výskumu sa podrobilo 105 detí vo veku 2 až 18 rokov. Všetky deti mali kašeľ spôsobený prechladnutím. V prvú noc deti nedostali žiadnu liečbu. Ich rodičia zodpovedali na 5 otázok týkajúcich sa kašľa a kvality spánku ich detí. Polhodinu pred spánkom niektorým deťom ich rodičia podali dávku medu a ďalším zase sirup s DM. Na ďalší deň rodičia opäť hodnotili odpoveďami na 5 otázok kašeľ svojich detí a ním ovplyvňovanú kvalitu spánku. Rodičia, ktorí svojim deťom podali med zaznamenali vo svojich výpovediach významnejší ústup kašľa ako tí rodičia, ktorí im dali sirup s DM. Aj vďaka tejto štúdii sa opäť potvrdilo, že med takto prináša vhodnú alternatívu oproti drahším liekom, ktoré so sebou prinášajú viacero nežiaducich účinkov.

Použitie materskej kašičky v medicíne

Počas výskumu materskej kašičky sa preukázalo, že výrazne ovplyvňuje funkcie organizmu. Na základe výsledkov získaných z laboratórnych a klinických štúdií, MK ma nasledujúce vlastnosti:

1. má vplyv na centrálny a periférny nervový systém
2. vplyv na prekrvenie periférneho krvného riečiska
3. vplyv na morfológické zložky krvi, najmä jej účinok na hemopoézu a tvorbu hemoglobínu
4. liečebný účinok na bronchioly a bronchy, ktorý sa prejavuje dilatáciou i zvýšenou expektoráciou
5. vplyv na metabolické procesy v organizme

6. nešpecifický gonádotropný a estrogény účinok, ako i stimulačný účinok na iné žľazy s vnútorným vylučovaním
7. priaznivý účinok MK na zápalové procesy a degeneratívne zmeny na sliznici ústnej dutiny, ako i na ďalšie indikácie v stomatológii
8. pozitívny vplyv na negatívne trofické pochody, prejavujúci sa ovplyvňovaním trofiky kože a jej derivátov, trofiky ochlpenia atď.

Významné je použitie MK najmä pri ochoreniach kardiovaskulárneho systému. Cievne ochorenia patria do skupiny chorôb, ktoré majú stúpajúcu tendenciu a sú najčastejšou príčinou invalidity a úmrtnosti. MK bola použitá ako alternatívna liečba pri niektorých ochoreniach srdcovo-cievneho aparátu, pričom veľká pozornosť sa venovala ochoreniam, ako sú infarkt myokardu, Buergerova choroba, ale najviac arterioskleróza ciev. (Vittek, Janci 1968)

Štúdie s pokusnými zvieratami odhalili, že podaná MK sa podieľa na znižovaní koncentrácie cholesterolu a celkových lipidov v krvnom sére zajacov a potkanov. (Vittek 1995) Podobne bola vykonaná aj humánna klinická štúdia kde sa MK ukázala ako účinná látka v redukcii cholesterolu a celkových lipidov a zároveň došlo k normalizovaniu hladín HDL a LDL cholesterolu, a to znížením koncentrácie beta/alfa lipoproteínov. (Vittek 1995)

Pozitívne výsledky sa dosiahli, aj keď pri malom počte jedincov, v terapii endarteritíd dolných končatín a pri Buergerovej chorobe. (Vittek, Janci 1968)

Treba však zdôrazniť, že MK, používaná ako výživový a medicínsky doplnok, nedosiahla trvalé zlepšenie pri ochoreniach srdcovo-cievneho aparátu.

Použitie propolis v medicíne

Propolis je využívaný v ľudovom liečiteľstve už stáročia v rôznej forme. Laboratórne experimenty využívajúce propolis demonštrovali široké spektrum biologických a farmakologických vlastností ako sú imuno-modulačné, protirakovinové, protizápalové, antioxidačné, antibakteriálne, antifungálne. (Sforcin JM 2000, Sforcin et al. 2001, Gekker et al. 2005, Orsi et al. 2005, Orsi et al. 2006, Freitas et al. 2006, Bufalo et al. 2009) Tieto in vitro pozitívne biologické výsledky podporili aj klinický výskum.

Väčšia časť vykonaných klinických testov využívali zvierací model. Podľa štúdie McLennan et al. (2008), propolis urýchľuje proces hojenia u diabetických potkanov. Propolis normalizoval počet proliferčných buniek v ranovom tkanive u diabetických zvierat a tiež normalizoval počty neutrofilov pravdepodobne cez antioxidačný účinok. Je veľmi nepravdepodobné, že antibakteriálny účinok propolisu je zodpovedný za tento účinok. Na druhej strane, 5% extrakt zo zeleného propolisu z Brazílie zvyšoval počty leukocytov, makrofágov a fibroblastov po 72 h stanovené histologickým pozorovaním v ranách potkanov. (Staak et al. 2011) Podobne, propolis vplýval na proces hojenia cez stimuláciu proliferácie keratinocytov. (Sehn et al. 2009)

V štúdií vykonanej Bernardom a kol. (1990), 10 pacientov s chronickými ranami ako sú ischemické ulkusy a venózne ulkusy boli liečení s 30% vodným roztokom propolisu. Po 1 týždni liečby, autori pozorovali debriedement a tvorbu granulačného tkaniva. Podobne, propolis eliminoval zápach rán a znižoval citlivosť na bolesť. Po 60 dňoch liečby s propolisom sa zaznamenala redukcia ranových patogénov *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* spp. a *Citrobacter* spp. Autori štúdie zdôrazňujú, že účinnosť hojenia rán závisí od koncentrácie extraktu propolisu použitého na liečbu. V ďalšej štúdií (Santos et al. 2007), 22 pacientov s chronickými ranami (venózne ulkusy, dekubity a diabetické vredy) sa podrobilo liečbe s extraktom propolisu. Propolis odstránil nekrotické tkanivo a 74,1% vredov bolo úspešne preliečených po 20 týždňoch liečby. Navyše, všetci pacienti s chronickými vredmi zaznamenali redukciiu bolesti po liečbe s propolisom. Autori štúdie zistili, že propolis znížil čas potrebný na hojenie, urýchlil regeneráciu tkaniva a poskytoval ochranu voči mikrobiálnej kolonizácii.

Bola vykonaná iba jedna kontrolovaná klinická štúdia využívajúca propolis (Gregory et al. 2002). Autori štúdie porovnali hojacie účinky Brazílskeho zeleného propolisu s produktom na báze striebornej soli sulfadiazínu pri liečbe popálenín II. stupňa. Autori nezaznamenali signifikantný rozdiel v mikrobiálnej kolonizácii medzi popáleninami liečených s propolisom a striebornou soľou sulfadiazínu. Avšak popáleniny liečené propolisom vykazovali menej zápalových znakov. Tieto výsledky korelujú s výsledkami inej štúdie, kde zmes propolisu/medu sa ukázala byť účinná v liečbe diabetických vredov. (Lofty et al. 2006)

Včelí jed

Ak sa dostane včelí jed do organizmu človeka pichnutím, alebo injekciou, prebehne v organizme množstvo reakcií. Závisí od spôsobu, akým sa dostal jed do organizmu, tiež od pohlavia a veku človeka. Zatiaľ čo vysoké dávky včelieho jedu môžu vyvolať celkovú nežiaducu reakciu, v liečebných tzv. terapeutických dávkach sa včelí jed stáva cenným liečebným prostriedkom pri rôznych, dokonca závažných ochoreniach. (Dobrovoda 1986) Liečba pri ktorej sa podávajú preparáty včelieho jedu v injekciách sa nazýva – apikoterapia.

Včelí jed má charakteristické otravné účinky:

- neurotoxické – ochrnutie nervovej sústavy
- hemorrhagické – zvýšenie priestupnosti krvných vlásočníc
- hemolytické – rozpad červených krviniek

Na prvom mieste je pôsobenie včelieho jedu na nervový systém. Včelí jed blokuje prenos nervového vzruchu v tzv. sympatických gangliách vegetatívneho nervového systému.

Medzi jeho ďalšie pozitívne farmakologické účinky patrí neurotoxické pôsobenie, hypotenzívny účinok, povzbudzujúci účinok na srdce, stimulačný vplyv na systém hypofýza (kôra nadobličky), protizápalový a rádioprotektívny účinok. (Dobrovoda 1986)

Jeho praktické využitie je aj pri liečení zápalových ochorení typu, reumatoidná artritída. Iba niekoľko zložiek včelieho jedu bolo testovaných na prípadné protizápalové účinky, kde adolapin a peptid degranulujúci bunky mastocytov preukázali protizápalové účinky (Lariviere, Melzack 1996) spomedzi všetkých testovacích zložiek. Oba peptidy sú vo včelom jede prítomné len v nízkych koncentráciách (1–2%).

Významným objavom je aj skutočnosť, že včelí jed by sa mohol využiť ako potencionálny agens pri liečbe malárie. Malária je parazitické ochorenie vyskytujúce sa vo viac ako 100 krajinách spôsobené parazitom *Plasmodium falciparum*. Enzým fosfolipáza A_2 nachádzajúci sa vo včelom jede má anti-parazitické vlastnosti. (Deregnaucourt, Schrevel 2000)

Včelí jed sa pri liečení podáva vo forme už vopred pripravenej masti alebo sa na postihnuté miesto prikladá živá včela, ktorej žihadlo sa nasmeruje na miesto vpichu.

Včelí jed sa aplikuje pri nasledujúcich ochoreniach:

- reumatické ochorenia kĺbov, svalov, vrátane srdcového svalu
- reumatoidná artritída
- deformujúca spondylartróza (choroba spôsobená degeneráciou medzistavcových zhybov)
- ochorenia periférnej nervovej sústavy
- nehojace sa rany
- cievne chirurgické ochorenia
- zápalové infiltráty
- priedušková astma
- migréna
- hypertonická choroba 1. a 2. stupňa
- očné zápalové ochorenia

Ako kontraindikácie liečenia včelími žihadlami sa uvádzajú:

- precitlivenosť na včelí jed
- infekčné ochorenia
- tuberkulóza
- duševné choroby
- choroby pečene a podžalúdkovej žľazy
- choroby obličiek, najmä spojené s hematóriou
- choroby kôry nadobličiek, predovšetkým Addisonova choroba
- sepsa a akútne hnisavé ochorenia
- dekompenzácia srdcovocievnej sústavy
- organické ochorenia centrálného nervového systému
- celkové opotrebovanie organizmu
- choroby krvi a tvorby krvi so sklonom ku krvácaniu

Včelí peľ

Peľ má podobné vlastnosti ako materská kašička, teda vplýva na psychiku človeka a má aj omladzujúce účinky pri vyčerpanosti organizmu. Priaznivo pôsobí na zníženie vysokého krvného tlaku, u porúch obličiek v kombinácii s medom a materskou kašičkou. Peľ má priaznivé účinky pri chorobách prostaty, používa sa aj pri podvýžive a telesnom oslabení spolu s medom a materskou kašičkou. Preventívne sa dávkuje 10 g peľu denne na celkové povzbudenie organizmu, pri liečebných procedúrach až 20 g denne. Optimálne je užívanie niekoľko krát za rok, hlavne na začiatku ročného obdobia. Niekedy treba pokračovať aj dlhšiu dobu napr. aj celý rok pri zanedbanom ochorení prostaty. Aj v týchto prípadoch je nutné z času na čas urobiť si 5 dennú prestávku a pokračovať ďalej.

Budúcnosť apiterapie

Antibiotická liečba je veľmi významnou terapiou v medicínskej praxi, ktorá umožnila výrazne znížiť úmrtnosť aj na bežné ochorenia v minulom storočí a preniesla tak určitý bezpečný komfort v prevencii infekcií. Antibiotiká vytlačili osvedčené prírodné bioterapeutické metódy, ktoré si vyžadovali väčšie nároky na ich prevedenie a realizáciu (larválna terapia a apiterapia). Avšak nekontrolovateľné používanie antibiotík umožnilo šírenie rezistencie u baktérii. V priebehu niekoľkých rokov boli hlásené prípady rezistencie na bežne používané antibiotiká u nozokomiálnych kmeňov, ktoré predstavujú najväčšie riziko pre pacientov v nemocničných zariadeniach.

Nekontrolovateľné šírenie rezistencie medzi baktériami by mohlo spôsobiť vážne problémy a ohroziť tak ľudské zdravie. Východisko z tejto situácie by mohlo predstavovať aj opätovné používanie bioterapeutických metód. Jeden z najdynamickejších pokrokov zaznamenali včelie produkty. Dnes už na trhu môžeme nájsť početné medicínske produkty, ktorých základ tvoria práve včelie produkty ako sú med a včelí jed. Nespornou výhodou včelieho medu sú jeho rôznorodé účinky vrátane antibakteriálnych a imunomodulačných, čím sa med stáva komplexným produktom s rozsiahlym medicínskym využitím.

O to aby sa med dostal opäť do povedomia pacientov, ktorí by vždy mali mať právo voľby, je nevyhnutná dobrá informovanosť lekárskeho zariadenia.

V súčasnosti už aj na Slovensku prebieha proces registrácie medových náplastí určených pre hojenie rán. Okrem toho, pomerne veľké spektrum výživových a imunostimulačných produktov je založené na včelích produktoch (propolis, med a peľ).

Záverom treba zdôrazniť, že včelie produkty obsahujú prírodné látky, ktoré nie sú kompletne charakterizované, ale sú mimoriadne účinné a ďalší základný výskum je potrebný pre identifikáciu a charakterizáciu týchto látok.

Príklad úspešnej liečby medom

Perianálne fistuly sú častým ochorením, ktoré postihujú konkrétne pacientov so zápalovým ochorením čriev. Tu popisujeme pacienta s pretrvávajúcimi fistulami, u ktorých konvenčná lekárska a chirurgická liečba zlyhala. V tomto prípade bola väčšina fistúl v gluteofemorálnom regióne, ktoré sa úplne uzdravili a zavreli po 6 mesiacoch liečby s medom. Okrem toho, konkrétne u tohto pacienta med znižoval zápal, bolesť a induráciu z postihnutej oblasti. Tento lekársky prístup pozitívne ovplyvnil psychický stav pacienta a tiež zlepšil jeho kvalitu života



3.3 Sociálny dopad ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou apiterapie

Za najrozšírenejšiu, najviac preskúmanú a najdôležitejšiu liečbu pomocou včelích produktov považujeme liečbu chronických rán. V tejto kapitole ako i v nasledujúcej kapitole teda uvádzame zhrnutie týkajúce sa chronických rán, ktoré bolo záverom rozsiahlejšej analýzy v kapitole o larvoterapii.

- Najčastejším ochorením na ktoré možno použiť apiterapiu je chronická rana dolnej končatiny.
- V súlade so zahraničnou literatúrou odhadujeme, že prevalencia tohto ochorenia na Slovensku je 1%, čo znamená 45 692 ľudí postihnutých chronickými ranami dolných končatín. (Minimálny odhad 31 984, maximálny odhad 59 400), pričom asi polovica z nich (22 846) sa na toto ochorenie lieči.
- Ak by sme uvažovali o obmedzení použitia apiterapie iba na takých pacientov, ktorým sa chronická rana nehojí ani po dvojročnej terapii tak ich počet odhadujeme na 2 284 – 4 569.
- Odhadujeme, že približne 914 ľudí v produktívnom veku je na Slovensku v dôsledku chronickej rany dolnej končatiny práceneschopných, a preto ročný výpadok v produktivite práce v dôsledku ochorenia na chronickú ranu dolnej končatiny tak na Slovensku môže dosahovať až 27 877 000 €.
- Medzi fyzickými dôsledkami chronických rán je azda najdôležitejšou bolesť, ktorá často negatívne ovplyvňuje nielen psychický stav pacienta, ale obmedzuje aj ich spoločenský život.
- S bolesťou často súvisí i obmedzenie mobility pacientov a poruchy spánku .
- Problémy vo vykonávaní denných aktivít predstavujú významné komplikácie pre mnohých pacientov trpiacich na chronické rany dolných končatín.
- Bola zaznamenaná tiež významná strata energie a nedostatočná vitalita.
- Exsudát a zápach rany spôsobujú, že pacienti sa cítia byť spoločensky vylúčení.

- Sociálna izolácia je významným sprievodným znakom tohto ochorenia.
- Podľa klinických štúdií je u pacientov s chronickou ranou veľmi časté i zhoršenie psychického zdravia, depresie a úzkosť. Zlý psychický stav zhoršuje hojenie rany čo môže vyústiť do bludného kruhu s významnými negatívnymi zdravotnými dôsledkami pre pacienta.

3.4 Analýza nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť apiterapiou

- Ročné náklady štandardnej liečby pacientov s chronickými ranami (s pooperačnými ranami, dekubitmi a ostatnými dlhodobými nehojajúcimi ranami) odhadla slovenská analýza pre účely kategorizácie zdravotnej pomôcky na 3 500 €. (Rupcová 2012)
- Zahraničné štúdie na základe rozličnej metodológie vypočítali ročné náklady na liečbu chronickej rany dolnej končatiny v rozsahu od 1 332 € do 30 000 € na jedného pacienta.
- Najnovšia štúdia z Nemecka (Augustin et al. 2012) vyčíslila celkové ročné náklady na liečbu chronických rán na 9 060 €, pričom náklady zdravotného poistenia boli 7 680 €.
- Najnovšia americká štúdia (Fife et al. 2012) odhaduje priemerné náklady na liečbu jednej chronickej rany na 3 927 \$.
- Tri zahraničné štúdie odhadujú náklady na chronické rany dolných končatín v intervale od 1,5 do 5% z celkového rozpočtu na zdravotníctvo.
- Ak na základe týchto odhadov počítame s 2% podielom výdavkov slovenského zdravotníctva, v roku 2011 to znamená 27 525 200 € ako náklady na chronické rany dolných končatín na Slovensku. Pri použití analýzy citlivosti ($\pm 30\%$) vychádzajú celkové ročné náklady od 19 267 640 do 35 782 760 €.
- Pri 2% podiele výdavkov a odhadovanom počte pacientov 22 846 potom ročné priemerné náklady na pacienta vychádzajú na 1 204,82 €. Pri použití analýzy citlivosti ($\pm 30\%$ na počet pacientov ako aj na ročné náklady) potom rozpätie priemerných

ročných nákladov na jedného pacienta vychádza od 648,7 do 2 237,5 €.

- Náklady na liečbu pacientov s chronickou ranou rastú lineárne v závislosti od dĺžky jej celkového trvania. Liečba chronických rán je u pacientov s väčším počtom pridružených ochorení výrazne drahšie než u pacientov bez komorbidít.
- Podľa odhadu britských autorov (Rippon et al 2007) 20% pacientov s extrémne ťažko sa hojacimi chronickými ranami generuje až 80% celkových nákladov na liečbu chronických rán. V podmienkach Slovenska ide o 4 573 pacientov ročne, ktorých liečba stojí priemerne 4 815,3 €.

3.5 Analýza ceny za liečbu ochorení, ktoré sa liečia alebo by sa mohli liečiť s využitím apiterapie

Analýzu ceny za liečbu apiterapiou začneme hodnotením jej účinnosti pri liečbe chronických rán.

Juhoafrická štúdia (Ingle et al. 2006) porovnávala efektívnosť IntraSite Gelu a medu pri liečbe chronických rán. Autori konštatujú, že neexistuje skutočný rozdiel medzi medom a IntraSite Gelom ako liečebným agensom. Med je podľa záverov štúdie bezpečný, uspokojivý a efektívny prostriedok na liečbu chronických rán a navyše je mimoriadne nákladovo efektívny. V štúdii sa totiž ukázalo, že v porovnaní s IntraSite Gelom stála liečba medom iba 4% nákladov.

Írska štúdia (Gethin, Cowman 2008) porovnávala účinnosť Manuka medu a hydrogelu pri liečbe venózných ulcerácií. Med v tejto štúdii oproti hydrogelu dosiahol po štvrtýždňovej liečbe lepšie výsledky v debridemente rany (67% vs. 53%), v redukcii veľkosti rany (34% vs. 13%) v celkovom vyliečení rany (po 12 týždňoch 44% vs. 33%) ako i v infekčnosti rany. Autori konštatujú, že Manuka med má i v porovnaní so štandardnou liečbou významné terapeutické účinky.

Multicentrická štúdia z desiatich nemocníc v Rakúsku a Nemecku (Biglari et al. 2012) sledovala 121 rán rozličnej etiológie. Výsledky liečby Manuka medom naznačili nielen významné zlepšenie stavu rán, ale i zlepšenie kvality života pacientov a s tým spojenú menšiu bolestivosť rán. Autori v štúdii zdôrazňujú predovšetkým výbornú schopnosť debridementu rany a antibakteriálne účinky, ktorým sa med vyznačuje.

Súčasnú cenu medicínskeho Manuka medu pochádzajúceho z Nového Zélandu alebo Austrálie sa pohybujú na úrovni od 15 € do 24 € za 50 gramov. Napríklad medicínsky Manuka med Activon Tube™ 25g (firma Bioxa Therapeutics) je plne hrađený zdravotnou poisťovňou a jeho predajná cena je 7,66 €. Activon Tulle™ 10 x 10 cm 5 ks (Trojvrstvé neprilnavé gázové krytie napustené antimikrobiálnym medom) je čiastočne hrađený zdravotnou poisťovňou (doplatok pacienta je 3,10 €, úhrada zdravotnej poisťovne 5,22 €) a jeho predajná cena je 8,32 €.

Slovenský medicínsky medovicový med je oproti Manuka medu výrazne lacnejší (5,6 € za 50g) a navyše dosahuje v porovnaní s Manuka medom vyššiu antibakteriálnu aktivitu a je teda na medicínske účely vhodnejší. (Majtán et al. 2011)

Pri v súčasnosti registrovanom gázovom krytí Activon Tulle™ 10 x 10 cm a uvažovanej výmene 1 x denne vychádza denná cena na ošetrovanie chronickej rany na 1,67 €, týždenná cena na 11,65 € a ročná cena na 607,36 €. Pri akútnych ranách sa dá uvažovať o dvoch až troch prevázoch denne, čo vychádza na 3,33 - 4,99 € denne, alebo 23,3 - 34,94 € týždenne.

Môžeme porovnať cenu liečby Manuka medom (registrované krytie Activon Tulle™ 10 x 10 cm) a štandardnou liečbou. Predajná cena krytia TenderWet 24 Kompres 10 x 10 cm 10 ks (výrobca Hartman Rico) je 9,52 €. Denná cena liečby je teda 0,95 € (Manuka med 1,67 €), týždenná cena 6,66 € (Manuka med 11,65 €) a ročná cena 347,48 € (Manuka med 607,36 €). V súčasných podmienkach je teda liečba Manuka medom nákladnejšia ako štandardná liečba. Pri predpokladanom medicínskom využití slovenského medovicového medu sa však vzhľadom na jeho oveľa nižšiu cenu dajú predpokladať i nižšie náklady na liečbu v porovnaní so štandardnou liečbou pri jej porovnateľnej či dokonca vyššej účinnosti

4. Hirudoterapia



Pijavica lekárska – *Hirudo medicinalis* (podľa Nowak & SCHROR 2007)



b

Pijavice *Hirudo medicinalis* (a) a *Hirudo verbana* (b) (podľa SIDDALL et al. 2007)



Lokálna aplikácia pijavíc na dolnej končatine (foto L. Kuplevska)

4.1 Úvod

Hirudoterapia – liečba s využitím pijavíc – patrí k najstarším bioterapeutickým metódam. Zmienky o používaní hirudoterapie nachádzame vo forme malieb v egyptských hrobkách z obdobia Strednej ríše. Pijavice sú spomínané v biblii, ale tiež vo všetkých významnejších lekárskych dokumentoch staroveku, a to nielen v Európe, ale aj na Blízkom Východe, v Indii alebo v Číne. Svoj vrchol dosiahla hirudoterapia koncom 18. a začiatkom 19. storočia, keď sa v Európe ročne použilo na terapeutické účely niekoľko desiatok miliónov pijavíc. Pijavice sa stali dôležitou exportnou komoditou, ba dokonca strategicky významným komponentom medicíny a ekonomiky viacerých krajín. Masívny zber pijavíc v prírode mal za následok prudký pokles až vyhubenie ich prírodných populácií. Situácia došla tak ďaleko, že niektoré európske vlády vyhlásili pijavice za strategicky významný artikel, ktorého zber a export podliehal prísny predpisom.

Názory na hirudoterapiu sa rôznili už v staroveku a tento stav pretrváva dodnes. Zatiaľ čo nemalá časť lekárskej komunity považuje hirudoterapiu za prežitok minulosti, ktorý nemá v modernej medicíne miesto, iná časť poukazuje na množstvo extrémne farmakologicky účinných molekúl prítomných v slinách pijavíc a možný potenciál ich využitia či už priamou aplikáciou pijavíc alebo farmák pripravených ako na báze biologických molekúl izolovaných z pijavíc. Hirudín, látka s mimoriadne silným

antikoagulačným účinkom patrí k prvým biologickým molekulám, ktorej štruktúru a funkciu poznáme už niekoľko desiatok rokov. Dodnes bolo izolovaných vyše dvadsať rôznych molekúl zo slín viacerých druhov pijavíc, ktoré majú sľubný farmakologický potenciál. Pijavice sa úspešne využívajú najmä v rekonštrukčnej mikrochirurgii pri obnove obehu krvi v postihnutej oblasti. Na viacerých svetových pracoviskách prebiehajú klinické testy priamej aplikácie pijavíc pre riešenie niektorých zdravotných problémov.

4.2 Prehľad ochorení, na ktoré sa aktuálne využíva, alebo je potenciálne možné využiť hirudoterapiu

Prehľad ochorení na ktoré je možné využiť hirudoterapiu spracovali slovenskí autori. (Kozánek et al. 2012)

Terapia medicínskymi pijavicami v súčasnosti zaznamenáva vysokú všeobecnú a odbornú pozornosť v mnohých indikáciách tejto už „historickej“ metódy. Pôvodné úspechy liečby pijavicami v plastickej a rekonštrukčnej chirurgii a v súčasnosti najmä jej efektívnosť v liečbe chronickej bolesti asociovej s degeneratívnymi ochoreniami pomohli hirudoterapii získať akceptáciu v modernej medicíne. (Whitaker et al. 2011)

Použitie pijavíc na záchranu voľných mikrovaskulárnych lalokov postihnutých venóznou kongesciou

Terapia pijavicami bola v minulosti používaná na substitúciu venózneho odtoku v replantovaných tkanivách hlavy a krku, najčastejšie po replantácii ušnice. Concannon a Pucket (1998) popísali prípad replantácie ušnice bez vytvorenia venózneho odtoku pri použití pijavíc celkovo až 12 dní po replantácii. Podobný prípad s terapiou pijavicami popísali Cho a Ahn (1999), ktorý ušnicu po replantácii bez obnovenia venózneho odtoku liečili pijavicami 6 dní. Podobné literárne popísané prípady nachádzame v prácach Crawforda a Ahertyho (1991) – uvedenou liečbou zachránili hornú peru, či Frodela a kol. (2004), ktorý popísal záchranu čiastočnej avulzie nosa, skalpu, pery a ucha.

Na základe viacerých štúdií, terapia pijavicami slúži ako životaschopná možnosť pri pokuse o záchranu voľných mikrovaskulárnych lalokov a replantovaných tkanív vykazujúcich venóznou kongesciou a u ktorých

zlyhala chirurgická revízia alebo venózný odtok nebol úspešne obnovený. Chirurgická revízia zostáva štandardným postupom v liečbe venózne kongescie, avšak mikrovaskulárni chirurgovia by si mali ponechať pijavice vo svojom inštrumentáriu na liečbu refraktérnych prípadov. (Koch et al. 2011)

Analgetický účinok hirudoterapie

Analgetický benefit terapie pijavicami nie je plne objasnený. Úľava od bolesti môže byť spôsobená aktívnymi substanciami uvoľnenými z pijavice do ľudského tela počas kŕmenia pijavice alebo silným očakávaním pacienta od tejto nezvyčajnej tradičnej metódy. Potenciál terapie pijavicami v liečbe refraktérnej karcinómovej bolesti a špeciálne jej skrytých mechanizmov vyžadujú ďalšie preskúmanie. (Kalender et al. 2010)

Analgetický efekt aplikácie pijavíc bol študovaný hlavne pri osteoartritickej bolesti. Andereya a kol. (2008) v randomizovanej štúdii preukázali efekt pijavíc pri symptomatickej osteoartróze. Do štúdie zahrnuli 113 pacientov s pokročilou osteoartritídou kolena, u ktorých zaznamenali významnú úľavu od bolesti a zlepšenie VAS (Visual analog scale) po aplikácii pijavíc. Podobný výsledok dosiahol Michalsen a kol. (2008), ktorý efekt terapie pijavicami sledoval v skupine 32 žien so symptomatickou bolestivou osteoartrózou karpometakarpálneho kĺbu rozdelenej do dvoch skupín – jedna skupina bola liečená lokálnym diclofenacom a druhá dvomi až tromi lokálne aplikovanými pijavicami.

Hirudoterapia v liečbe posttrombotického syndrómu

Mnohí pacienti používajú pijavice v liečbe chronickej venózne insuficiencie a jej prejavov – opuchov, bolestí a kŕčov dolných končatín, varixov či najťažšieho prejavu chronickej venózne insuficiencie – venózneho vredu predkolenia. Cieľom hirudoterapie u týchto pacientov je dekongescia postihnutej končatiny, ozdravenie kožnej mikrocirkulácie a lokálne pôsobenie antihemostatických, vazodilatačných a protizápalových účinných látok zo slín pijavice. (Rigbi et al. 1996) Eldor a kol. (1996) popísali liečbu 40 pacientov s ťažkým posttrombotickým syndrómom, ktorým aplikovali 7–12 pijavíc na postihnutú končatinu každé 3–4 týždne v priebehu 1–25 sedení. Dosiahli pozoruhodné výsledky: 21 pacientov zaznamenalo ústup bolestí v končatine a menej

ťažké končatiny, 28 pacientov pozorovalo zlepšenú mobilitu s lepšou schopnosťou chôdze. Efekt liečby pijavicami bol najlepší bezprostredne po cyklehirudoterapie a pretrvával asi 3 týždne. Všetci na štúdiu zúčastnení pacienti považovali hirudoterapiu za výrazne efektívnejšiu ako ostatné terapeutické možnosti, ktoré skúsili v minulosti. Autori zaznamenali objektívne benefity u 16 pacientov, a síce zlepšenú kožnú cirkuláciu a farbu kože, u siedmich pacientov vyliečenie kožných ulcerácií, u piatich pacientov znižovanie sa obvodu liečenej opuchnutej končatiny (o 1–2 cm). Ako prevenciu infekcie prenesenej z pijavice bol všetkým pacientom 2 dni profylakticky podávaný tetracyklín v dávke 2 g/deň. U žiadneho z liečených pacientov sa nevyvinula horúčka alebo kožná infekcia v miesta pohryznutia, systémové krvácanie či pokles hladiny hemoglobínu.

Príklad úspešnej liečby chronickej venózne insuficiencie



Aplikácia pijavíc pozdĺž postihnutej žily (foto L. Kuplevska)

Ďalšie indikácie hirudoterapie

Štúdia amerických autorov (Porshinsky et al. 2011) uvádza tieto ďalšie diagnózy, ktoré sa môžu liečiť hirudoterapiou:

- hematómy mäkkých tkanív
- rekonštrukcia lalokov
- rekonštrukčná chirurgia mäkkých tkanív
- replantácia penisu

Štúdia indického autora (Singh 2009) uvádza tieto použitia hirudoterapie:

- venózne obštrukcie
- sialadenitis
- sialadenosis
- osteoartritída

Kontraindikácie hirudoterapie

Patrí k nim **hereditárna predispozícia ku krvácaniu**, pretože aj malá nezreteľná ranka spôsobená pijavicou môže spôsobiť fatálne krvácanie. Ďalej k nim zaraďujeme **diff ériu a erysipelas**, ktoré patria skôr medzi relatívne kontraindikácie, i keď v minulosti boli indikáciami hirudoterapie. Potenciálnym problémom je totiž infekcia z opakovane použitej pijavice. Pijavica môže byť vektorom *Trypanosoma cruzi* a tiež môže poskytnúť útočisko určitým vírusom, ktoré zostávajú nezmenené v jej tráviacom trakte dlhú dobu. Preto by **pijavica nemala byť opakovane použitá pre potenciálne riziko skríženej infekcie**. Medzi ďalšie riziká hirudoterapie patrí únik pijavíc do telesných dutín a už spomínané alergické a kožné reakcie, jazvy či hypochrómna anémia. (Eldor et al.1996)

Relatívne kontraindikácie terapie pijavicami zahŕňajú arteriálnu insuficienciu, imunosupresiu, pacientov s hemoragickou diatézou, nesúhlas s krvnou transfúziou (svedkovia Jehovovi), predchádzajúcu alergickú reakciu na pijavice a neschopnosť spolupráce z psychologických dôvodov (Eldor et al. 1996) Indikácia u pacientov s diabetes mellitus a u fajčiarov má byť pozorne zvážená pre teoreticky zvýšené riziko infekcie a zlyhania liečby. (Whitaker et al. 2011)

4.3 Sociálny dopad ochorení, ktoré je možné liečiť pomocou hirudoterapie

Vzhľadom na veľký počet rôznorodých ochorení, na ktoré sa hirudoterapia dá využiť a ktoré sú popísané v predchádzajúcej kapitole (uviedli sme iba medicínsky testované použitia a nie využitie pijavíc v tradičnej či ľudovej medicíne) nemá význam analyzovať ich sociálny dopad.

4.4 Analýza nákladov na liečbu ochorení, ktoré je možné liečiť hirudoterapiou

Vzhľadom na veľký počet rôznorodých ochorení, na ktoré sa hirudoterapia dá využiť a ktoré sú popísané v predchádzajúcej kapitole (uviedli sme iba medicínsky testované použitia a nie využitie pijavíc v tradičnej či ľudovej medicíne) nemá význam analyzovať náklady na ich liečbu.

4.5 Analýza ceny za liečbu ochorení, ktoré sa môžu liečiť hirudoterapiou

Ceny pijavíc na slovenskom trhu:

<http://www.pijavicalekarska.wbl.sk>

1 pijavica 4 €

<http://www.pijavica-lekarska-na-domace-pouzitie.com/>

1 pijavica 8,3 €

ALTERMEDIC s.r.o.

Mierová 1960

026 01 Dolný Kubín

1 pijavica 8,3 €

Prírodná krása, Škarniclovská 2, Skalica 90901

<http://prirodna-krasa.webnode.sk/kontakt/>

1 pijavica – 8 €

Aplikácia – 7 €

Matejovič Dušan, Topoľčany, ul. Tovarnícka 2104-19, 955 01

<http://www.masazedusan.sk/kontakty.html>

1 pijavica – 8 €

Aplikácia – 10 €

Jozef Bizoň, Traktorová 589/1, 058 01 Poprad

<http://www.mobilmaser.sk/kontakt.html>

1 pijavica - 8,3 €

Anima - centrum zdravia a pohybu , Jašíkova 22, 821 03 Bratislava

<http://www.anima-centrum.sk/kontakt.html>

1 pijavica – 8,3 €

Ošetrenie – 13,3 €

Liečba kŕčových žíl pijavicou lekárskou za 149,50 €, 5 sedení po 2 pijavice v rozmedzí 5–7 dní.

Na slovenských inzertných internetových stránkach sa cena za pijavicu pohybovala od 3 € do 8 € za kus.

Z nášho krátkeho prehľadu vyplýva, že cena pijavíc sa na pohybuje od 3 € po 13,3 €, pričom najčastejšie sa ceny pohybujú okolo 8 €. Ceny za aplikáciu pijavíc sa pohybujú od 7 do 13,3 €.

Samotné terapeutické využite pijavíc (frekvencia aplikácií, počet aplikácií, počet pijavíc na jednu aplikáciu) je závislé od liečenej diagnózy (ochorenia). Preto sa nedá univerzálne stanoviť cena hirudoterpie.

Literatúra

- Agren M.S., Steenfoss H.H., Dabelsteen S., Hansen J.B., Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic leg ulcers is ulcer-dependent. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 463 – 469.
- Allen K.L. et al.: A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. 1991, *J. Pharm. Pharmacol.* 43, 817 – 822.
- Andereya M. et al.: Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis: A randomized study. *Acta Orthop*, 79: 235 – 243.
- Andersen A.S., Joergensen B., Bjarnholt T., et al.: Quorum-sensing-regulated virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* are toxic to *Lucilia sericata* maggots. *Microbiology*. 2010;156:400 – 7.
- Anderson I.: Aetiology, assessment and management of leg ulcers. *Wound Essentials*, 2006, 1: 20 – 36
- Apelqvist J., Ragnarson-Tennvall G., Larsson J., Persson U.: Long-term costs for foot ulcers in diabetic patients in a multidisciplinary setting. *Foot Ankle Int*, 1995; 16: 388 – 94.
- Armstrong D.G., Salas P., Short B., Martin B.R., Kimbriel H.R., Nixon B.P., Boulton A.J.: Maggot therapy in “lower-extremity hospice” wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2005; 95: 254 – 7.
- Augustin et al.: Processes of psoriasis health care in Germany – long-term analysis of data from the statutory health insurances. *JDDG*; 2012, 10: 648 – 655.
- Augustin M., Brocatti L.K., Rustenbach S.J., Schäfer I., Herberger K. Cost-of-illness of leg ulcers in the community. *Int Wound J*, 2012; doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01089.x
- Baer W.S.: The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg* 1931; 13: 438 – 475.
- Bahrami et al.: Effects of natural honey consumption in diabetic patients: an 8-week randomized clinical trial. 2008, *Int. J. Food Sci. Nutr.* 60, 618 – 626.

- Barnard D.R.: Skeletal-muscular mechanisms of the larva of *Lucilia sericata* (Meigen) in relation to feeding habit. *Pan-Pac Entomol* 1977; 53: 223-229.
- Beasley W.D., Hirst G.: Making a meal of MRSA-the role of biosurgery in 9. hospital-acquired infection. *J Hosp Infect* 2004; 56: 6-9.
- Bello Y.M., Falabella A.F., DeCarvalho H., Nayyar G., Kirsner R.S.: Infection and wound healing. *Wounds* 2001;13:127 – 131.
- Benáková N.: Psoriáza a současné léčebné možnosti. 2005, 2, 88 – 91
- Berger et al.: Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany. *JDDG*, 2005, 3: 511 – 518.
- Bernardo C.L.E. et al.: Propolis: cicatrizante a antibiotico natural. 1990, *Rev. Bras. Enferm.* 43, 101 – 116.
- Bexfield A., Nigam Y., Thomas S., Ratcliffe N.A.: Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secrections of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbes Infect* 2004; 6: 1297 – 1304.
- Biglary B. et al.: Multicentre prospective observational study on professional wound care using honey (Medihoney™). 2012, *IntWound J*; doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.00970.x
- Bowling F.L., Salgami E.V., Boulton A.J.: Larval therapy: a novel treatment in eliminating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from diabetic foot ulcers. *Diabet Care.*, 2007; 30(2): 370 – 371.
- Bucalo B., Eaglstein W.H., Falanga V.: Inhibition of cell proliferation by 17. chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993; 1: 181 – 186.
- Bufalo M.C. et al.: In vitro cytotoxic effect of Brazilian green propolis on human laryngeal epidermoide carcinoma (HEp-2) cells. 2009, *eCAM.* 6, 483 – 487.
- Callam M.J., Harper D.R., Dale J.J., et al.: Chronic leg ulceration: Socioeconomic aspects. *Scott Med J*, 1988, 33:358 – 360.
- Carrascosa et al.: A prospective evaluation of the cost of psoriasis in Spain. (EPIDERMA project: Phase II). *JEADV*, 2006, 20, 840 – 845

- Cazander G., van de Veerdonk M.C., Vandenbroucke-Grauls C.M., Schreurs M.W., Jukema G.N.: Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials. *Clin Orthopaed Rel Res* 2010;468:2789 – 2796.
- Cazander G., van Veen K.E., Bouwman L.H., Bernards A.T., Jukema G.N.: The influence of maggot excretions on PAO1 biofilm formation on different biomaterials. *Clin Orthopaed Rel Res* 2009;467:536 – 545.
- Claxton J., Armstrong D., Short B., Vasquez J., Boulton, A.: Questions – and Answers – about Maggot Debridement Therapy. *Advances in Skin & Wound Care*, Mar/Apr 2003, 16, 2.
- Concannon M.J., Puckett C.L.: Microvascular replantation of an ear in a child without venous repair. 1998, *Plast Reconstr Surg*, 102: 2088 – 2093.
- Cooper R.A. et al.: The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. 2002, *J. Appl. Microbiol.* 93, 857 – 863.
- Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P.: Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318 – 1322.
- Costerton J.W., Stewart P.S.: Battling biofilms. *Scientific American*, 2001;285:74 – 81.
- Cotterill J.A., Cunliffe W.J.: Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol* 1997;137:246 – 250.
- Courtenay M., Church J.C., Ryan T.J.: Larva therapy in wound management. *J R Soc Med*, 2000; 93(2): 72 – 74.
- Courtenay M.: The use of larval therapy in wound management in the UK. *J Wound Care* 1999; 8: 177 – 179.
- Crawford C.R., Hagerty R.C.: Survival of an upper lip aesthetic complex using arterial reanastomosis only. 1991, *Ann Plast Surg*, 27: 77 – 79.
- Čambal M. et al.: Larvoterapia a jej využitie v klinickej praxi. Vysokoškolské učebné texty. Ústav zoológie SAV, Lekárska fakulta UK, Bratislava, 2012.

- Davidov L.: Maggot Therapy in Wound Management in Modern Era and a Review of Published Literature. *Journal of Pharmacy Practice*, 2011, 24(1) 89 – 93.
- de Korte et al.: Quality of Life in Patients with Psoriasis: A Systematic Literature Review. 2004, *J Investig Dermatol Symp Proc* 9:140 – 147
- Deregnaucourt C., Schrevel J.: Bee venom phospholipase A2 induces stage-specific growth arrest of the intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* via modifications of human serum components. 200, *J. Biol. Chem.* 275, 39973 – 39980.
- Dobrovoda I.: Včelie produkty a zdravie, Príroda, Bratislava, 1986.
- Doerler M. et al.: Impact on wound healing and efficacy of various leg ulcer debridement techniques. *JDDG*; 2012, 10: 624 – 631.
- Donlan R.M., Costerton J.W.: Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microb Rev* 2002;15:167-193.
- Douglas V.: Living with a chronic leg ulcer: an insight into patients' experiences and feelings. *Journal of Wound Care*, 2001, 10(9): 355 – 60
- Dubertret L. et al.: European Patient Perspectives on the Impact of Psoriasis: the EUOPSO Patient Membership Survey. *The British Journal of Dermatology*, 2006, Vol. 155 Issue 4, Pages 729 – 736.
- Dumville J.C., Worthy G., Bland J.M., Cullum N., Dowson C., Iglesias C., Mitchell J.L., Nelson E.A., Soares M.O., Torgerson D.J., VenUS II.team: Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial. *BMJ*, 2009; 338: b773.
- Ebbeskog B., Ekman S.: Elderly people's experiences: the meaning of living with venous leg ulcer. *European Wound Management Association Journal*. 2001, 1 (1): 21-23
- Franks, et al: Community leg ulcers. *Phlebology* 83 – 86, 1994.
- Eldor A. et al.: The role of the leech in medical therapeutics. 1996, *Blood Reviews*, 10: 201 – 209.
- Erdmann G. R. & Khalil, S. K.: Isolation and identification of two anti-bacterial agents produced by a strain of *Proteus mirabilis* isolated from larvae of the screwworm (*Cochliomyia hominivorax*) (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol*. 1986; 23, 208 – 211.

- Falanga V., Grinnell F., Gilchrist B., Maddox Y.T., Moshell A.: Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 125 – 127.
- Fife C.E., Carter M.J., Walker D., Thomson B.: Wound Care Outcomes and Associated Cost Among Patients Treated in US Outpatient Wound Centers: Data From the US Wound Registry. *Wounds*, 2012; 24(1) :10 – 17.
- Finlay A.Y., Khan G.K., Luscombe D.K., Salek M.S.: Validation of sickness impact profile and psoriasis disability index in psoriasis. *BMJ* 1990;123:751 – 6.
- Fowler et al.: The impact of psoriasis on health care costs and patient work loss. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 59: 772 – 80.
- Franks P., McCullagh L., Moffatt C.: Assessing quality of life in patients with chronic leg ulceration using the medical outcomes short form-36 questionnaire. *Ostomy Wound Management*. 2003, 49(2) 26 – 37.
- Franks P., Moffatt C.: Health related quality of life in patients with venous ulceration: Use of the Nottingham health profile. *Quality of Life Research*, 2001 10: 693 – 700.
- Franks P., Moffatt C.: Who suffers most from leg ulceration? *Journal of Wound Care*, 1998, 7(8): 383 – 85
- Franks P., Posnett J: Cost-effectiveness of compression therapy. In: Calne, S et al eds. *European Wound Management Association Position Document: Understanding Compression Therapy*. Medical Education Partnership, London, 2003: 8 – 10.
- Freitas S.F. et al.: In vitro effects of propolis on *Giardia duodenalis* trophozoites. 2006, *Phytomedicine*. 13, 170 – 175.
- Friedman E., Shaharabany M., Ravin S., et al.: Partially purified antibacterial agent from maggots displays a wide range of antibacterial activity (Abstract). Third International Conference on Biotherapy, Jerusalem, Israel, May 24-27,1998.
- Frodel J.L. et al.: Salvage of partial facial soft tissue avulsion with medicinal leeches. 2004, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 131: 934 – 939.

- Fukuda M. et al.: Jungle Honey Enhances Immune Function and Antitumor Activity, eCAM. 2011 (2011) Article ID 908743.
- Fuqua C.: Passing the baton between laps: adhesion and cohesion in *Pseudomonas putida* biofilms. *Molecular Microbiology* 2010;77:533 – 536.
- Gekker G. et al.: Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4(+) lymphocyte and microglial cell cultures. 2005, *J. Ethnopharmacol.* 102, 158 – 163.
- Gethin G., Cowman S.: Manuka honey vs. hydrogel – a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. 2008, *Journal of Clinical Nursing*, 18, 466 – 474.
- Gottrup F., Holstein P., Jorgensen B., Lohmann M., Karlsmar T.: A new concept of a multidisciplinary wound healing center and a national expert function of wound healing. *Arch Surg*, 2001; 136: 765 – 72.
- Grassberger M., Hoch W.: Ichthyotherapy as alternative treatment for patients with psoriasis: A pilot study. *Evid.-Based Compl.* 2006. Alt. 3: 483 – 488.
- Green J., Jester R.: Health-related quality of life and chronic venous leg ulceration: part 1. *Wound Care*, December 2009.
- Green J., Jester R.: Health-related quality of life and chronic venous leg ulceration: part 2. *Wound Care*, March 2010.
- Greenberg B.: Model for destruction of bacteria in the midgut of blow fly maggots. *J Med Entomol.* 1968;5, 31 – 38.
- Gregory S.R. et al.: Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine: a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns. 2002, *J. Altern. Complement. Med.* 8, 77 – 83.
- Gupta M.A. et al.: Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol* 1993; 32:188 – 190.
- Gupta M.A., Gupta A.K.: Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846 – 850.
- Hamer C., Roe B.: Patients' perceptions of chronic leg ulcers. *Journal of Wound Care*, 1994, 3(2): 99 – 101

- Hareendran A., Bradbury A., Budd J., Geroulakos G., Hobbs R., Kenkre J., Symonds T.: Measuring the impact of venous leg ulcers on quality of life. *Journal of Wound Care*, 2005, 14(2): 53 – 7.
- Harrington C., Zagari M.J., Corea J., Klitenic J.: A cost analysis of diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes Care*, 2000; 23: 1333 – 8.
- Harrison M., Graham I., Friedberg E., Lorimer K., Vandeveld-Coke S.: Assessing the population with leg and foot ulcers. *Canadian Nurse*. 2001;97(2):18 – 23.
- Hinshaw J.: Larval therapy: a review of clinical human and veterinary studies. Available at: www.worldwidewounds.com/20001oct/janet-hinshaw/larval-therapy-human-and-veterinary.html.
- Hollinworth H., Collier M.: Nurses' views about pain and trauma at dressing changes: results of a national survey. *Journal of Wound Care*. 2000, 9(8): 369 – 73.
- Holzer S.E., Camerota A., Martens L., Cuerdon T., Crystal-Peters J., Zagari M.: Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther*, 1998; 20: 169 – 81.
- Hopkins A.: Disrupted lives: investigating coping strategies for non-healing leg ulcers. *British Journal of Nursing*. 2004, 13(9): 556 – 63.
- Horn E.J., Jennifer C.C.: Psoriasis Affects Daily Activities. National Psoriasis Foundation Survey Panels, 2007.
- Horobin A.J., Shakesheff K.M., Pritchard D.I.: Promotion of human dermal fibroblast migration, matrix remodelling and modification of fibroblast morphology within a novel 3D model by *Lucilia sericata* larval secretions. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1410 – 1418.
- Hyde C., Ward B., Horsfall J., Winder G.: Older women's experience of living with chronic leg ulceration. *International Journal of Nursing Practice*. 1999, 5: 189 – 98.
- Hyland M.: Quality of life of leg ulcer patients: questionnaire and preliminary findings. *Journal of Wound Care*. 1994, 3(6): 294 – 98.
- Charles H.: Does leg ulcer treatment improve patients' quality of life? *Journal of Wound Care*, 2004, 13(6): 209 – 13.
- Charles H.: The impact of leg ulcers on patients' quality of life. *Professional Nurse*. 1995, 10(9): 571-73.

- Chase S., Melloni M., Savage A.: A forever healing: The lived experience of venous ulcer disease. *Journal of Vascular Nursing*. 1997, 15: 73 – 78
- Chase S., Whitemore R., Crosby N., Freney D., Howes P., Phillips T.: Living with chronic venous leg ulcers: a descriptive study of knowledge and functional status. *Journal of Community Health Nursing*, 2000, 17(1): 1 – 13.
- Cho B.H., Ahn H.B.: Microsurgical replantation of a partial ear, with leech therapy. 1999, *Ann Plast Surg*, 43: 427 – 429.
- IFPA: Summary of the Swedish Psoriasis Association's 2006 Membership Survey. *IFPA Newsletter*, Jan/Feb 2007, Vol. 12, No 1.
- Iglesias C.P., Birks Y., Nelson E.A., Scanlon E., Cullum N.A.: Quality of life of people with venous leg ulcers: A comparison of the discriminative and responsive characteristics of two generic and a disease specific instruments. 2005, *Quality of Life Research* 14: 1705 – 18.
- Ingle R. et al.: Wound healing with honey - a randomised controlled trial. *South African Medical Journal* Vol. 96(9) 2006: 831 – 835.
- Jantet G., RELIEF Study Group: Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF Study. *Angiology* 2002; 53: 245 – 56.
- Jeffrey A.E., Echazarreta C.M.: Medical uses of honey. 1996, *Rev Biomed*; 7: 43 – 49.
- Jones J., Robinson J., Carlisle C.: Impact of exudates and odour from chronic venous leg ulceration. *Nursing Standard*. 2008, 22(45): 53 – 61.
- Juhaščíková I., Škápik P., Štukovská Z.: Obyvateľstvo v Slovenskej republike a krajoch SR. Vybrané výsledky sčítania obyvateľov, domov a bytov 2011. Štatistický úrad Slovenskej republiky, 2012.
- Koch A.C. et al.: Use of medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck. 2012. *Am J Otolaryngol*. Jan-Feb; 33(1):26 – 30.
- Kozánek M. et al.: Hirudoterapia a jej využitie v klinickej praxi. Vysokoškolské učebné texty. Ústav zoológie SAV, Lekárska fakulta UK, Bratislava, 2012.

- Lariviere W.R., Melzack R.: The bee venom lest: a new tonic-pain test. 1996, *Pain*. 66, 271 – 277.
- Lévy E., Lévy P.: Les attitudes thérapeutiques des médecins français face à l'ulcère veineux de jambe: diversité et coûts induits: analyse d'une étude prospective médico-économique d'observation. *Journal Des Maladies Vasculaires*, 2001 Feb; Vol. 26 (1), pp. 39 – 44.
- Levy et al.: Economic burden of moderate to severe plaque psoriasis in Canada. *International Journal of Dermatology* 2012, 51, 1432 – 1440.
- Lin S.M. et al.: The in vitro susceptibility of *Campylobacter spp.* to the antibacterial effect of manuka honey. 2009, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 28, 339 – 344.
- Lofty M. et al.: Combined use of honey, bee propolis and myrrh in healing a deep, infected wound in a patient with diabetes mellitus. 2006, *Biomedical Science in Brief*. 63, 171 – 173.
- Lusby P.E. et al.: Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. 2005, *Arch. Med. Res.*, 36, 464 – 467.
- Mah T.F., O'Toole G.A.: Mechanisms of biofilm resistance to anti-microbial agents. 2001, *Trends Microbiol.* 9, 34 – 39.
- Majtán J. et al.: Apiterapia a jej využitie v klinickej praxi. Ústav zoológie SAV, Lekárska fakulta UK v Bratislave, Bratislava, 2012.
- Majtán J. et al.: Honeydew honey as a potent antibacterial agent in eradication of multi-drug resistant *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cancer patients. 2011, *Phytotherapy research* 25: 584 – 587
- Majtán J. et al.: In vitro effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on biofilm formation by clinical strains of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated in Slovakia, 2007. *J. Appl. Microbiol.* 104, 1294 – 1301.
- Majtan J. et al.: The immunostimulatory effect of the recombinant apalbumin 1-major honeybee royal jelly protein-on TNF α release. 2006, *Int. Immunopharmacol.* 6, 269 – 278.
- Margolis D. J.: Epidemiology of Wounds. In: Mani R. et al. (eds.), *Measurements in Wound Healing*, Springer-Verlag London 2012.

- Markevich Y.O., McLeod-Roberts J., Mousley M., Melloy E.: Maggot therapy for diabetic neuropathic foot wounds. *Diabetologia*, 2000; 43 Suppl 1: A15.
- Mavric E. et al.: Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. 2008, *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 483 – 489.
- McLennan et al.: The anti-inflammatory agent propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. 2008, *Wound Repair Regen.* 16, 706 – 713.
- Mekkes J. R. et al.: Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *British Journal of Dermatology*, 2003, 148, 388 – 401.
- Michalsen A. et al.: Effectiveness of leech therapy in women with symptomatic arthrosis of the first carpometacarpal joint: A randomized controlled trial. 2008, *Pain*, 137: 452 – 459.
- Ministerstvo zdravotníctva, 2012a: Metodická pomôcka pre vykonávanie farmako-ekonomického rozboru lieku, medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky a medicínsko-ekonomického rozboru dietetickej potraviny. http://www.health.gov.sk/Zdroje?/kategorizacia/Metodicka_pomocka_FE_a_ME_rozbor_2012_01.rtf.
- Mokán M., Galajda P., Prídavková D., Tomásková V., Sutarík L., Krucinská L., Bukovská A., Rusnáková G.: Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Aug;81(2):238 – 42.
- Molan P.C.: The Evidence Supporting the Use of Honey as a Wound Dressing. 2006, *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2006, 5: 40.
- Mumcuoglu K., Miller J., Mumeuoglu M., Friger F., Tarshis M.: Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol* 2001; 38: 161 – 166.
- Münstedt K. et al.: Effects of basswood honey, honey-comparable glucose-fructose solution, and oral glucose tolerance test solution on serum insulin, glucose, and C-peptide concentrations in healthy subjects. 2008, *J. Med. Food.* 11, 424 – 428.

- National Psoriasis Foundation. "Psoriasis and Mental Health Issue Brief." February 2007.
- Navarini et al.: Estimation of cost-of-illness in patients with psoriasis in Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 2010 ; 140 (5–6): 85 – 91.
- NCZI: Ambulantná dermatologickovenerologická starostlivosť v SR 2011. Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava 2012.
- NCZI: Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2010. Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava 2011.
- Nelzen O.: Prevalence of venous leg ulcer: the importance of the data collection method. *Phlebology*. 2008; 15 (4): 143 – 150.
- Nibbering P. Effects of Maggot Excrete on Human Endothelial Cells. *Livesymposium Biotherape Conference*. 2004 Neu-Ulm, Germany.
- Olin J.W., Beusterien K.M., Childs M.B., Seavey C., McHugh L., Griffiths R.I.: Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. *Vasc Med*, 1999;4:1.
- Orsi R.O. et al.: Radionuclides in honeybee propolis (*Apis mellifera* L.). 2006, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 76, 637 – 640.
- Orsi R.O. et al.: Susceptibility profile of Salmonella against the antibacterial activity of propolis produced in two regions of Brazil. 2005, *J. Venom. Anim. Tox. incl. Trop. Dis.* 11, 109 – 116.
- Palfreyman S.: Assessing the impact of venous ulceration on quality of life. *Nursing Times*, 2008, 104(41): 34 – 7.
- Paul I.M. et al.: Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. 2008, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 161, 1140 – 1146.
- Petherick et al.: Patient acceptability of larval therapy for leg ulcer treatment: a randomised survey to inform the sample size calculation of a randomised trial. *BMC Med Res Methodol.* 2006; 6: 43.
- Phillips T., Stanton B., Provan A., et al.: Study of the impact of leg ulcers on quality of life: Financial social and psychological implications. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 31:49 – 53.
- Porshinsky B.S. et al.: Clinical uses of the medicinal leech: A practical review. 2011, *J Postgrad Med*; 57: 65 – 71.

- Posnett J., Franks P.J.: The burden of chronic wounds in the UK. *Nursing Times*, 2008, 104:3, 44 – 45.
- Pospíšilová A.: Programy kvality a standardy léčebných postupů. Hojení chronických ran. Online. Citované 8. november 2013, dostupné: www.cslr.cz/download/hojeni-ran-standard.pdf.
- Prete P.E.: Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. *Life Sci* 1997; 60: 505 – 510.
- Price P., Harding K.: Cardiff wound impact schedule: the development of a condition-specific questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic wounds of the lower limb. *International Wound Journal*, 2004, 1(1): 10 – 17.
- Purwins S., Herberger K., Debus E.S., Rustenbach S.J., Pelzer P., Rabe E., Schafer E., Stadler R., Augustin M.: Cost-of-illness of chronic leg ulcers in Germany. *Int Wound J*, 2010; 7: 7 – 102.
- Ragnarson Tennvall G., Hjelmgren J.: Annual costs of treatment for venous leg ulcers in Sweden and the United Kingdom. *Wound Repair Regen*, 2005. 13(1): 13 – 8.
- Ramsay B., O'Reagan M.: A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 195 – 201.
- Ramsey S.D., Newton K., Blough D., McCulloch D.K., Sandhu N., Reiber G.E., Wagner E.H.: Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 1999; 22: 382 – 7.
- Rigbi M. et al.: Platelet aggregation and coagulation inhibitors in leech saliva and their roles in leech therapy. 1996, *Semin Thromb Hemostas*, 22: 273 – 278.
- Rich A., McLachlan L.: How living with a leg ulcer affects people's daily life: a nurse-led study. *Journal of Wound Care*. 2003, 12(2): 51 – 54.
- Rippon M., Davies P., White R., Bosanquet N.: The economic impact of hard-to-heal leg ulcers. *Wounds*, 2007, vol 3, No2, 58 – 69.
- Ruckley C. V.: Socioeconomic Impact of Chronic Venous Insufficiency and Leg Ulcers. *Angiology*, January 1997, vol. 48, no. 1, 67 – 69.
- Rupcová S.: Medicínsko-ekonomický rozbor zdravotníckej pomôcky. P89745, Promogran Plus, unikátna patentovaná aktívna terapia rán

urýchľujúca prirodzené hojenie u kriticky kolonizovaných a stagnujúcich ranách, 28 cm. <http://kategorizacia.mzsr.sk/Pomocky/Common/Details/1806>.

Russel K.M. et al.: Identification of some antibacterial constituents of New Zealand manuka honey. 1990, J. Agric. Food Chem. 38, 10 – 13.

Santos M.J. et al.: Avaliacao da eficacia da pomada de propolis em portadores de feridas cronicas. 2007, Acta Paulista de Enfermagem. 20, 199 – 204.

Sehn E. et al. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. 2009, Anal. Chim. Acta. 635, 115 – 120.

Sforcin J.M. et al.: Seasonal effect of Brazilian propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. 2001, J. Venom. Anim. Tox. incl. Trop. Dis. 7, 139 – 144.

Sforcin J.M. et al.: Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. 2000, J. Ethnopharmacol. 73, 243 – 249.

Sherman R.A., Shapiro C.E., Yang R.M.: Maggot therapy for problematic wounds: uncommon and off-label applications. Adv Skin Wound Care. 2007 Nov; 20 (11): 602-10.

Sherman R.A., Wyle F., Vulpe M.: Maggot therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients. J Spinal Cord Med, 1995; 18: 71 – 4.

Sherman R.A.: Maggot Therapy Takes Us Back to the Future of Wound Care: New and Improved Maggot Therapy for the 21st Century. J Diab SccTech. Volume 3, Issue 2, March 2009 © Diabetes Technology Society.

Sherman R.A.: Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. Diabetes Care, 2003; 26: 446 – 51.

Sherman R.A.: Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. Wound Repair Regen, 2002; 10: 208 – 14.

Sherman R.A.: Maggot debridement in modern medicine. Infect Med 74. 1998; 15: 651 – 656.

- Schultz G.S., Sibbald R.G., Falanga V., Ayello B.A., Dowsett C., Harding K., 78. et al.: Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 1 – 28.
- Simmons, S. W.: A bactericidal principle in excretions of *surgi*79. *cal* maggots which destroys important aetiological agents of pyogenic infections. *J Bacteriol* 30, 1935, 253 – 267.
- Simon et al.: Medical honey for wound care – still the „latest resort“? 2009, *eCAM*. 6, 165 – 173.
- Simuth J. et al.: Immunochemical approach to detection of adulteration in honey: physiologically active royal jelly protein stimulating TNF-alpha is a regular component of honey. 2004, *J. Agric. Food Chem.* 52, 2154 – 2158.
- Singh P.A.: Medicinal leech therapy (Hirudotherapy): A brief overview. 2009, *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 16, 213 – 21.
- Smith A.G., Powis R.A., Pritchard D.I., Britland S.T.: Greenbottle (*Lucilia sericata*) larval secretions delivered from a prototype hydrogel wound dressing accelerate the closure of model wounds. *Biotechnol Prog* 2006; 22: 1690 – 1696.
- Soares M.O. et al.: Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers. *BMJ*, 2009 Mar 19; Vol. 338, pp. b8250
- Staak M.C. et al.: Histological evaluation on Brazilian green propolis effect in tissue repair of wistar rats cutaneous wounds. 2011, *Latin American Journal of Pharmacy*. 30, 383.
- Steenvoorde P., Jacobi C.E., VanDL, et al.: Maggot debridement therapy of infected ulcers: Patient and wound factors influencing outcome - a study on 101 patients with 117 wounds. *Ann R Coll Surg Engl*, 2007; 89 (6): 596 – 602.
- Stryja, J.: Repetitorium hojení ran. 1. vyd. Semily: Geum s.r.o., 2008. 199s.
- Szép Z.: Psoriáza – novinky v patogenéze a v terapii. *Via pract.*, 2005, roč. 2 (3): 126 – 128.
- Thomas S., Jones M., Wynn K., Fowler T.: The current status of maggot therapy in wound healing. *Br J Nurs*. 2001;10(22 Suppl):S5–8, S10, S12.

- Thomas S., Jones M.: Maggots can benefit patients with MRSA. *Pract Nurse* 2000; 20: 101 – 104.
- Tonks A.J. et al.: Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. 2003, *Cytokine*. 21, 242 – 247.
- Van Acker K., Oleen-Burkey M., De Decker L., Vanmaele R., Van Schil P., Matricali G., Dys H., De Leeuw I.: Cost and resource utilization for prevention and treatment of foot lesions in a diabetic foot clinic in Belgium. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000; 50: 87 – 95.
- Van Den Oever R., Hepp B., Debbaut B., Simon I.: Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. *Int Angiol*, 1997; 19: 161 – 7.
- van der Plas M.J., Dambrot C., Dogterom-Ballering H.C., Kruithof S., van Diesel J.T., Nibbering P.H. Combinations of maggot excretions/secretions and antibiotics are effective against *Staphylococcus aureus* biofilms and the bacteria derived therefrom. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:917 – 923.
- van der Plas M.J., Jukema G.N., Wai S.W., Dogterom-Ballering H.C., Lagendijk E.L., van Gulpen C., van Diesel J.T., Bloemberg G.V., Nibbering P.H.: Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilm of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 117 – 122.
- Vitteck J., Janci J.: Včelia materská kašička, Slovenské vydavateľstvo pôdohospodárskej literatúry, Bratislava, 1968.
- Vitteck J.: Effect of royal jelly on serum lipids in experimental animals and humans with atherosclerosis. 1995, *Experientia (Basel)*. 51, 927-935.
- Walshe C.: Living with a venous leg ulcer: a descriptive study of patients' experiences. *Journal of Advanced Nursing*. 1995, 22: 1092 – 1100
- Walters S., Morrell C.J., Dixon S.: Measuring health-related quality of life in patients with venous ulceration. *Quality of Life Research*, 1999, 8: 327 – 36.
- Wayman J., Nirojogi V., Walker A., Sowinski A., Walker M.A.: The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers. *J Tissue Viability*, 2000; 10: 91–4. Erratum in: *J Tissue Viability* 2001;11:51.

- Whitaker et al.: Medicinal leeches and the microsurgeon: A four-year study, clinical series and risk benefit review. 2011, *Microsurgery*, 31: 281 – 287.
- Widmer et al.: *Peripheral Venous Disorders. Basle Study III*. Berne: Hans Huber, 1978.
- Wolff H., Hansson C.: Larval therapy—an effective method of ulcer debridement. *Clin Exp Dermatol.*, 2003; 28(2): 134 – 137.
- Wollina U., Karte K., Herold C., Looks A.: Biosurgery in wound healing—the renaissance of maggot therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:285 – 9.
- Wollina U., Liebold K., Schmidt W.D., et al.: Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds-clinical data and remittance spectroscopy measurement. *Int J Dermatol* 2002; 41: 635 – 639.
- Wu et al.: Impact of Psoriasis on Patients'Work and Productivity. A Retrospective, Matched Case-Control Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10 (6): 407 – 10.
- Zarchi K., Jemec, G. B.: The efficacy of maggot debridement therapy – a review of comparative clinical trials. *International Wound Journal*, 2012, 9: 469 – 477.

343

V YHLÁŠKA

Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky

zo 14. augusta 2008

o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 13 ods. 3 zákona č. 577/2004 Z. z. o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia a o úhradách za služby súvisiace s poskytovaním zdravotnej starostlivosti ustanovuje:

§ 1

Farmako-ekonomický rozbor lieku, ktorého liečivo je zatiaľ nezaraďené do platného Zoznamu liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia alebo ktorého liečivo je zaraďené, ale ide o novú liekovú formu, novú cestu podania, nové množstvo liečiva v liekovej forme alebo nové dávkovanie liečiva zaraďeného do platného Zoznamu liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia, obsahuje

a) tieto epidemiologické údaje:

1. incidencia a prevalencia ochorenia v Slovenskej republike, na liečbu ktorého je liek indikovaný,
2. opis cieľovej skupiny pacientov, ich charakteristiku a definovanie prípadných podskupín,
3. predpokladaný počet liečených pacientov v kalendárnom roku a v ďalších piatich nasledujúcich rokoch,

b) klinický prínos terapie,

c) porovnanie odhadovaných nákladov na navrhovanú liečbu liekom

1. s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré majú rovnaké liečivo, ale rozdielnu liekovú formu ako liek, ktorý je predmetom farmako-ekonomického rozboru na jeden liečebný cyklus alebo na určený časový úsek, napríklad na mesiac alebo na kalendárny rok a na ďalších päť nasledujúcich rokov,
2. s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré majú iné liečivo ako liek, ktorý je predmetom farmako-ekonomického rozboru na jeden liečebný cyklus alebo na určený časový

úsek, napríklad na mesiac alebo na kalendárny rok a na ďalších päť nasledujúcich rokov, alebo

3. s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu s inými postupmi, pri ktorých sa nepoužívajú lieky na jeden liečebný cyklus alebo na určený časový úsek, napríklad na mesiac alebo na kalendárny rok a na ďalších päť nasledujúcich rokov,

d) typ farmako-ekonomickej analýzy, zdôvodnenie jej výberu analýzy a jej výsledky,

e) výsledky analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia na kalendárny rok a na ďalších päť nasledujúcich rokov,

f) predpokladanú spotrebu lieku v kalendárnom roku a v ďalších piatich nasledujúcich rokoch vyjadrenú počtom a veľkosťou predpísaných balení,

g) zdroje dát vrátane metodiky a v prípade extrapolácie aj jej zdôvodnenie, diskontáciu a analýzu senzitivity,

h) výšku úhrady lieku na základe zdravotného poistenia v referenčných krajinách v zahraničí vyjadrenú v percentách.

§ 2

Pri porovnaní nákladov podľa § 1 písm. c), pri odhade celkových nákladov na navrhovanú liečbu liekom a odhade dosahov používania lieku sa vychádza z úradne určených cien¹⁾ liekov, zdravotníckych pomôcok, výrobkov, zdravotníckych výkonov a služieb.

§ 3

Zrušuje sa vyhláška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 395/2005 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku.

§ 4

Táto vyhláška nadobúda účinnosť 1. septembra 2008.

Richard Raši v. r.

¹⁾ Zákon Národnej rady Slovenskej republiky č. 18/1996 Z. z. o cenách v znení neskorších predpisov.

Zákon č. 577/2004 Z. z. o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia a o úhradách za služby súvisiace s poskytovaním zdravotnej starostlivosti v znení neskorších predpisov.

Príloha č. 2:

Metodická pomôcka

**pre vykonávanie farmako-ekonomického rozboru lieku,
medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky a
medicínsko-ekonomického rozboru dietetickej potraviny**

ÚVOD

Cieľom farmako-ekonomického rozboru lieku, medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky a medicínsko-ekonomického rozboru dietetickej potraviny alebo inej technológie (ďalej len „farmako-ekonomický rozbor“) je poskytnúť spoľahlivé informácie, ktoré môžu podporiť rozhodovací proces, aby sa dosiahla efektívnosť pri alokácii zdrojov. Farmako-ekonomický rozbor pomáha v rozhodovacom procese v zmysle komplexnosti informácií, na základe ktorých sa prijímajú rozhodnutia. Umožňuje tým, ktorí prijímajú rozhodnutia, vychádzať z overených poznatkov a informácií a prispieva k efektívnemu rozdeľovaniu zdrojov.

Táto metodická pomôcka poskytuje návod pre výrobcov, zadávateľov alebo poskytovateľov zdravotnej starostlivosti pripravujúcich farmako-ekonomický rozbor v zdravotníctve, aby si predkladanými návrhmi zabezpečili finančné krytie za lieky a iné technológie poskytované z verejných zdrojov riadených zdravotnými poisťovňami a Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „ministerstvo“).

Cieľom metodickej pomôcky je transparentné a efektívne využívanie dostupných zdrojov. Farmako-ekonomický rozbor vychádza z porovnania nákladov a účinkov dvoch alebo viacerých alternatívnych metód liečby. Farmako-ekonomický rozbor umožňuje definovať, či daná technológia poskytuje dodatočný farmako-ekonomický prínos (vyšší ako pri existujúcich alternatívach) dostatočne vysoký na to, aby oprávňoval jeho súčasné finančné krytie alebo zmenu úrovne aktuálneho krytia výdavkov.

Postupy v metodickej pomôcke sú navrhnuté tak, aby umožnili získanie spoľahlivých, porovnateľných a reprodukovateľných výsledkov, ktoré podporia prijímanie rozhodnutí. Ich cieľom je zdefinovať jednotnú

metodiku, ktorá umožní zainteresovaným subjektom štandardným spôsobom vypočítať, či liek alebo iná technológia, ktoré sú predmetom farmako-ekonomického rozboru, sú alebo nie sú nákladovo efektívne. Odporúčania uvedené v tejto metodickej pomôcke špecificky stanovujú, ktorú metódu hodnotenia zvoliť a tak maximalizujú možnosť porovnávania takýchto hodnotení, ako aj výrazne znižujú možnosť vytvárania chybných záverov.

II. PRINCÍPY UPLATNENÉ PRI PRÍPRAVE METODICKEJ POMÔCKY

Metodická pomôcka upravuje hlavné otázky, ktoré sa môžu vyskytnúť pri vykonávaní farmako-ekonomického rozboru. Uvedené postupy sú odporúčané na základe odborných poznatkov. Zároveň nevyklučujú flexibilitu v prípade, ak sú odchýlky v porovnaní s metodickou pomôckou odôvodnené.

Metodická pomôcka je vytvorená v súlade s najlepšou praxou získanou z celosvetovo uznávanej literatúry o farmakoekonomii zdravotnej starostlivosti a z medzinárodných smerníc.

Výsledky farmako-ekonomického rozboru poskytujú osobám prijímajúcim rozhodnutia spoľahlivé a presné informácie, ktoré minimalizujú riziko rozhodnutí prijatých na základe neurčitých alebo nesprávnych informácií o nákladovej efektívnosti liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín a iných technológií. Všetky údaje, ich zdroje a analýza/-y majú byť jasne uvedené a zdokumentované a má byť odôvodnená relevancnosť údajov a prístupov použitých pri hodnotení.

Hlavným cieľom metodickej pomôcky je uľahčiť rozhodovací proces poskytnutím kvalitných a porovnateľných farmako-ekonomických rozborov, ako aj podklady pre transparentné, objektívne a overiteľné rozhodovanie o alokácii verejných zdrojov.

III. PRAKTICKÁ ČASŤ PRE VYKONÁVANIE FARMAKO-EKONOMICKÉHO ROZBORU

Typ farmako-ekonomického rozboru

3.1 Spôsob farmako-ekonomického rozboru sa obvykle zvolí z troch typov analýz v závislosti na charakteristike sledovaného klinického problému:

- ❖ analýza minimalizácie nákladov (Cost-Minimization Analysis, CMA)
- ❖ Tento druh analýzy je prijateľný len v prípade intervencií s rovnakou účinnosťou.
- ❖ analýza efektívnosti nákladov (Cost-Effectiveness Analysis, CEA)
- ❖ Tento druh analýzy je prijateľný v prípade intervencií zameraných na rovnaké ochorenia a syndrómy.
- ❖ analýza užitočnosti nákladov (Cost-Utility Analysis, CUA)

3.2 Ďalšie analýzy, ktoré súčasná farmakoekológia rozlišuje, avšak ich použitie sa neodporúča pri vypracovaní farmako-ekonomického rozboru, sú:

- ❖ analýza nákladov a prínosov (Cost-benefit Analysis, CBA),
- ❖ štúdia nákladovosti (Cost of Illness, COI),
- ❖ analýza rozpočtového vplyvu (Budget Impact Analysis, BIA).

Tab. č. 1 Stručný prehľad využitia jednotlivých typov analýz:

Metódy farmako-ekonomických analýz a ich využitie

Metóda	Spôsoby merania nákladov	Spôsoby merania výnosov	Výstupy
CMA	hodnotové ukazovatele	žaden	Porovnanie nákladov dvoch technológií, ktoré majú identickú účinnosť (v praxi takmer nemožné nájsť takéto porovnanie)
CBA	hodnotové ukazovatele	peňažné jednotky	Vstupy a výstupy sú vyjadrené v peňažných jednotkách
CEA	hodnotové ukazovatele	naturálne jednotky napr. získané roky života	Cena/náklady za zachránený život, resp. klinickú jednotku
CUA	hodnotové ukazovatele	Užitočnosť napr. QALY, DALY	Vyjadruje potreby pacienta; cena/QALY

3.3 CMA

Analýza minimalizácie nákladov sa použije, ak sú celkové klinické výsledky (napr. účinnosť) medzi porovnávanými liečbami rovnaké. Tento typ analýzy sa má zvoliť vtedy, ak spoľahlivé vedecké dôkazy (napr. primerane veľká randomizovaná klinická štúdia) potvrdia, že prínosy a negatíva (napr. nežiaduce účinky) liekov alebo iných technológií sú rovnaké. V takomto prípade sa analýza zameria na porovnanie nákladov a na identifikáciu lacnejšej stratégie. Takáto skutočnosť je mimoriadne zriedkavá, čo sa odráža aj na veľmi málo frekventovanom používaní uvedenej metódy, ktorá sa radí medzi čiastkové ekonomické analýzy.

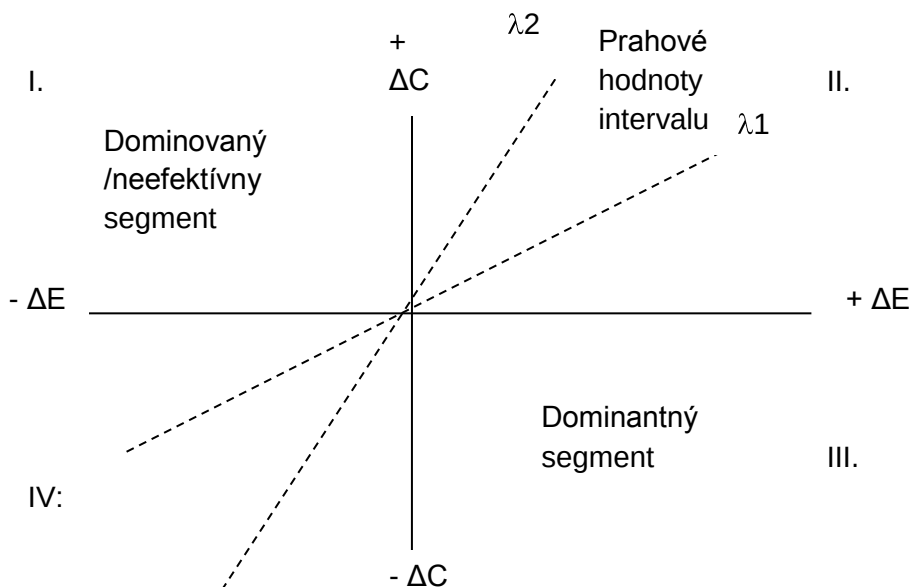
3.4 CEA

Analýza efektívnosti nákladov sa použije, ak sa účinnosť líši. Táto analýza sa prípadne môže doplniť analýzou užitočnosti nákladov. Typ farmako-ekonomického rozboru závisí na miere zlepšenia zdravia vo vzťahu k rôznym terapeutickým postupom. Analýza efektívnosti nákladov meria klinickú účinnosť v prirodzených jednotkách (napr. fyziologické parametre, čas bez príznakov ochorenia, vedľajšie účinky, počet zachránených rokov života a spokojnosť pacienta). Pri hodnotení sa porovnávajú náklady vyjadrené v peňažných hodnotách s prínosmi poskytovanej zdravotnej starostlivosti vyjadrenej v nepeňažných jednotkách. V analýze efektívnosti nákladov sa čoraz viac využíva meranie pre chorobu špecifickej a nie z užitočnosti vychádzajúcej kvality života (QoL), ktorá vyjadruje zlepšenie zdravia pomocou skóre alebo klinicky dôležitých minimálnych zmien. Ako sa napríklad v onkológii využíva Karnofského skóre.

Analýzy efektívnosti nákladov môžu stanoviť preferovanú dominantnú stratégiu. Ak je účinnejšia liečba zároveň lacnejšia môže byť považovaná za dominantnú. V takom prípade sa bude nachádzať v kvadrante III. podľa obrázku č.1. a v praxi po celkovom zhodnotení rozboru bude takýto liek alebo iná technológia uhrádzaná z verejného zdravotného poistenia.

V prípade, že sa liek alebo iná technológia nachádza v kvadrante I. znamená to, že má nižší klinický účinok a vyššie náklady, preto nie je nikdy uhrádzaná z verejného zdravotného poistenia.

Obrázok č. 1: Rovina/graf efektívnosti nákladov



Pri využívaní analýzy efektívnosti nákladov sa vypočíta prírastkový pomer nákladov a efektívnosti (ICER, incremental cost-effectiveness ratio). ICER je možné zadefinovať ako dodatočné náklady vynaložené na dodatočnú jednotku zlepšenia zdravotného stavu, ktoré možno dosiahnuť zvolením navrhovaného efektívnejšieho variantu liečby.

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_n - C_p}{E_n - E_p}$$

C_p – náklady pôvodnej liečby, C_n – náklady navrhovanej liečby,

E_p – účinok pôvodnej liečby, E_n – účinok navrhovanej liečby)

Prahové intervaly znamenajú, že liek alebo iná technológia s pomermi nákladov a efektívnosti pod dolnou krajnou hodnotou intervalu (λ_1) sú považované za pozitívne nákladovo efektívne, zatiaľ čo liek alebo iná technológia s pomermi nákladov a efektívnosti nad hornou krajnou hodnotou intervalu (λ_2) sa považujú za pozitívne neefektívne z hľadiska nákladov. Liek alebo iná technológia s pomermi nákladov a efektívnosti

medzi hornou a dolnou krajnou hodnotou intervalu (medzi λ_1 a λ_2) by mali byť podrobené ďalšiemu hodnoteniu. Využívanie štandardných smerníc nákladovej efektívnosti vedie k transparentnejšiemu procesu prideľovania zdrojov a môže v konečnom dôsledku prispieť k vytvoreniu ekonomicky životaschopného a udržateľného systému zdravotnej starostlivosti.

3.6. CUA

Analýza užitočnosti nákladov je založená na meraní prínosu jednotlivých terapeutických alternatív pomocou tzv. o kvalitu upravených rokov života (QALYs, Quality-Adjusted Life Years). Tieto upravujú predĺženie života, spôsobené danou terapeutickou alternatívou, kvalitou, v ktorom ho pacient prežije.

Napríklad – ak daný liek predĺži život pacienta s karcinómom o 5 rokov a pacient pokladá život s týmto druhom karcinómu za len polovične kvalitný (0,5) oproti plnému zdraviu (1), metóda predpokladá, že pacient vďaka liečbe získal $5 \times 0,5 = 2,5$ o kvalitu upravených rokov života (QALYs).

Odporúča sa, aby sa analýza efektívnosti nákladov doplnila analýzou užitočnosti nákladov vždy, keď sú k dispozícii alebo sa dajú získať vhodné údaje.

Napríklad analýza, ktorá hodnotí zmeny v očakávanej dĺžke života sa môže doplniť analýzou QALY (ak sú hodnoty známe z primárnej štúdie alebo z literatúry).

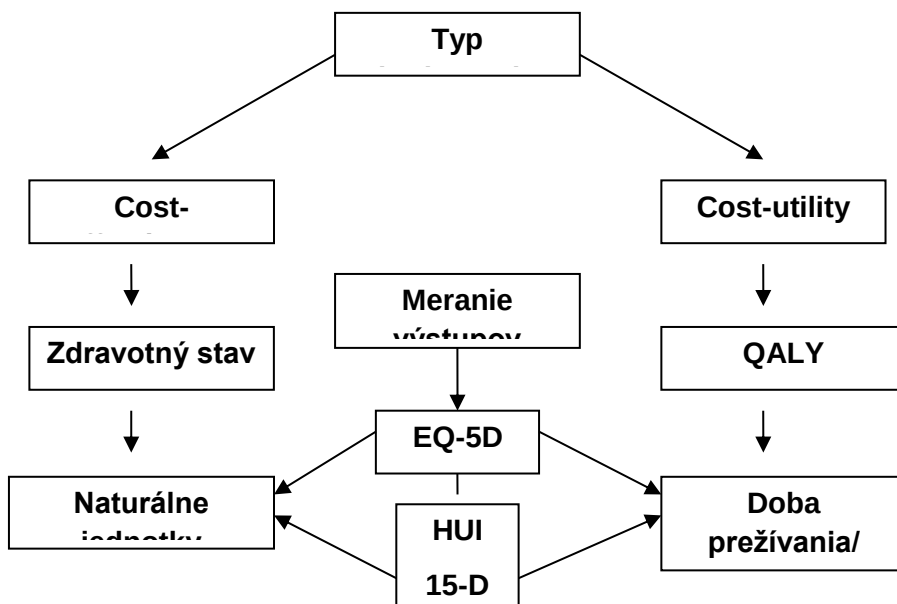
Existuje na to niekoľko dôvodov:

- Výpočty QALY berú okrem prežívania do úvahy aj kvalitu života, a tak reflektujú oba kľúčové rozmery dôležité pre jednotlivcov, teda v akej kvalite prežije pacient viac rokov.
- Výpočty QALY umožňujú porovnateľnosť údajov o efektívnosti nákladov medzi jednotlivými liečbami uplatňovanými pre rôzne ciele (ako to je pri rôznych ochoreniach v rôznych skupinách pacientov). Týmto sa môže podporiť nákladovo efektívne rozdeľovanie zdrojov v rámci celého systému zdravotnej starostlivosti.
- Výpočty QALY vo farmako-ekonomických rozboroch v zdravotníctve môžu prispieť k stanoveniu nákladového prahu (intervalu), ktorý odráža schopnosť krajiny platiť za dodatočné prínosy

vyjadrené v QALY, čím sa podporí jasné stanovenie priorít pri rozhodovaní o rozdelení zdrojov.

Pri analýzach užitočnosti nákladov sa zlepšenie zdravia štandardne vyjadruje v QALY. QALY ako jednotka merania prínosu pre zdravie kombinuje zlepšenie zdravia, ktoré sa odráža v očakávanej dĺžke života a v kvalite života (vychádzajúcej z užitočnosti). Pre meranie zdravotného stavu sa uprednostňuje odvodiť výpočty QALY z použitia na užitočnosti založených so zdravím súvisiacich dotazníkov QoL, pre ktoré sa preferenčné hodnoty zistili zo všeobecných populačných prieskumov. Medzinárodne odporúčané dotazníky zahŕňajú EQ-5D, Health Utilities Index, Quality of Well-Being Scale. Tieto dotazníky merajú so zdravím súvisiacu kvalitu života vo viacerých dimenziách. Každý možný zdravotný stav klasifikovaný dotazníkom sa spája s úrovňou užitočnosti. Tieto úrovne užitočnosti odrážajú sociálne preferencie, ktoré sa zisťujú pomocou všeobecných populačných prieskumov použitím jednej z dostupných priamych metód merania užitočnosti ako sú vizuálna analogická škála (VAS – visual analog scale), metóda časového kompromisu (TTO - time trade-off) a štandardná lotéria (SG – standard gamble). V prípade liekov alebo iných technológií zameraných na ochorenia, pre ktoré zvyčajné dotazníky QoL nie dosť citlivo odrážajú zmeny v zdravotnom stave pacientov, je možným variantom získanie hodnôt užitočnosti od pacientov pomocou priamych metód merania užitočnosti (hodnotiaci škála typu time trade-off alebo standard gamble). V prípade prispôbovania zahraničných štúdií na slovenské pomery sa popíše metóda výpočtu QALY použitá v pôvodnej štúdii.

Výstupy a typy ekonomického hodnotenia



IV. Popis zdravotnej starostlivosti, populácie pacientov a potrieb zdravotníckych služieb

4.1. Popis obsahuje nasledujúce prvky:

- ❖ (nenaplnené) potreby zdravotnej starostlivosti,
- ❖ demografiu, ak je to dôležité aj sociálne charakteristiky populácie pacientov; aktuálne dostupné možnosti liečby,
- ❖ indikácie, kde sa má použiť nový liek alebo iná technológia.

Pre jednoduchosť používania výsledkov rozboru sa odporúča jasne špecifikovať:

- indikácie lieku alebo inej technológie a skupiny (podskupiny) pacientov, na ktoré sa vzťahujú výsledky, popis aktuálnych možností liečby a úroveň zabezpečenia zdravotnej starostlivosti

(ako sú primárna starostlivosť, nemocničná starostlivosť, domáca starostlivosť),

- epidemiologický profil skupiny pacientov za predpokladu, že takéto údaje sú k dispozícii; typické údaje zahŕňajú incidenciu, prevalenciu a trendy v epidemiologických údajoch; v prípade, že takéto údaje nie sú k dispozícii, použije sa extrapolácia aj so zdôvodnením,
- kľúčové parametre povahy ochorenia (ako sú priemerné trvanie choroby, prognóza pre podskupiny pacientov, pridružené ochorenia, časy prežívania, počet relapsov a spolupráca pacientov), ktoré sú dôležité pre porozumenie efektívnosti nákladov na jednotlivé formy liečby.

4.2. Jasne sa popíše liek alebo iná technológia, ktoré sú predmetom farmako-ekonomického rozboru. Hlavným porovnávacím prvkom je v súčasnosti akceptovaná štandardná liečba/-y, ktorú mieni nový liek alebo nová technológia nahradiť. Iné referenčné postupy, pri ktorých sa nepoužívajú lieky alebo iné technológie sa môžu tiež použiť, avšak musia sa odôvodniť. Výber liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín alebo iných technológií sa musí v kontexte analýzy jasne uviesť a zdôvodniť. Referenčná liečba/-y je rutinne používaná štandardná liečba/-y v bežnej praxi (zlatý štandard), ktorá by mala byť nahradená novou potenciálne nákladovo efektívnou alternatívou. Ak existuje niekoľko často používaných alternatívnych spôsobov liečby s rovnakou účinnosťou, ako referenčná liečba sa použije najlacnejšia alternatíva. Ak existuje liečba, o ktorej sa vie, že je nákladovo efektívna (napr. v iných krajinách), ale nie je v domácich podmienkach bežne používaná, pridá sa do porovnávacej liečby. Ak sa na porovnanie vyberie akýkoľvek iný terapeutický postup, takýto výber sa zdôvodní. Výsledky farmako-ekonomického rozboru platia iba pre indikácie a skupiny pacientov definované na začiatku analýzy.

V. NÁKLADY

Farmako-ekonomický rozbor rutinne používajú verejné inštitúcie na hodnotenie prínosov pre spoločnosť, a preto sa môže uskutočňovať na základe spoločenského pohľadu, čo znamená že do rozboru **sa môžu** brať všetky náklady a všetky zdravotné prínosy vyplývajúce z liečby, bez ohľadu na to, kto uhrádza tieto náklady a kto má prospech z danej liečby.

V takom prípade je potrebné **oddelene preukázať** výsledky jednotlivých zložiek nákladov:

- priame medicínske náklady
- priame nemedicínske náklady
- náklady súvisiace so zmenou produktivity (nepriame).

Odporúča sa tiež oddeliť náklady hrazené z verejných a zo súkromných zdrojov.

Všeobecným princípom je, aby bola analýza prispôbená pohľadu cieľových skupín, ktoré chcú osloviť autori rozboru. Pre krytie výdavkov z verejných zdrojov je to pohľad zdravotných poisťovní.

VI. MERANIE ZLEPŠENIA ZDRAVIA

Zdravotný problém, ktorý je predmetom farmako-ekonomického rozboru je potrebné starostlivo zadefinovať. Problém sa popíše tak, aby poukázal na otázky, na ktoré chceme odpovedať. Na to, aby analýza bola dôveryhodná a transparentná, sa musia jednoznačne uviesť jej predpoklady, parametre a obmedzenia.

6.1. Meranie účinnosti liekov alebo iných technológií (effectiveness - t.j. zlepšenie zdravia dosiahnuté v reálnych podmienkach) sa odporúča viac ako meranie pôsobivosti/účinku (efficacy - t.j. zlepšenie zdravia dosiahnuté v prísne kontrolovaných klinických podmienkach). Tí, ktorí prijímajú rozhodnutia, sa zaujímajú najmä o to, ako bude príslušný terapeutický postup účinný v každodenných reálnych podmienkach. V mnohých prípadoch, najmä v prípade nových liekov alebo iných nových technológií, sú však k dispozícii iba výsledky pôsobivosti/účinku, ktoré majú tendenciu nadhodnocovať účinnosť. V takýchto prípadoch sa použije modelovanie alebo analýza senzitivity, aby sa extrapolovali údaje o pôsobivosti/účinku na podmienky reálneho života, a aby sa zistilo ako rozdielne predpoklady ovplyvnia konečný výsledok analýzy efektívnosti nákladov.

6.2. Výber miery účinnosti zodpovedá zvoleným podmienkam a zahŕňa konečné (dlhodobé) výsledky (morbidity, mortalita) a zmeny v kvalite života. Je potrebné sa vyhnúť publikovaniu iba „náhradných“ výsledných ukazovateľov. Údaje o zlepšení zdravia môžu pochádzať z rôznych zdrojov a výber použitých zdrojov je potrebné zdôvodniť. Relevantné klinické údaje používané pri farmako-ekonomických rozboroch sa majú

vyhľadať, zhodnotiť a prezentovať podľa princípov a metód medicíny založenej na dôkazoch a systematických prehľadoch literatúry. Uvedú sa všetky vyhľadané porovnávacie štúdie a súčasne sa zdôvodní výber porovnávaciej štúdie/-í pre farmako-ekonomický rozbor. V prípade, ak niektoré z dostupných štúdií nebudú do rozboru zaradené, uvedie sa aj dôvod nezariadenia. Ak je to možné, odporúča sa, aby informácie o užitočnosti pre zdravie vychádzali z (veľkých randomizovaných) klinických štúdií alebo systematického prehľadu randomizovaných klinických štúdií, ktoré priamo porovnávajú novú technológiu zdravotnej starostlivosti s aktuálne dostupnými technológiami. Ak to nie je možné, zdroj klinickej užitočnosti vychádza z klinických štúdií zahŕňajúcich rovnakú referenčnú technológiu zdravotnej starostlivosti (napr. placebo). Súčasne sa uvedie, že neexistujú žiadne randomizované klinické štúdie alebo systematický prehľad buď nového terapeutického postupu alebo hlavného porovnávacieho terapeutického postupu/-ov. V tomto prípade je potrebné urobiť zoznam všetkých relevantných nerandomizovaných klinických štúdií a odôvodniť výber štúdií zahrnutých vo farmako-ekonomickom rozbere. Výsledky zlepšenia zdravia môžu pochádzať z iných štúdií ako sú neexperimentálne štúdie alebo z odhadu vychádzajúceho z odborného posudku alebo z kombinácie rôznych zdrojov. Odborný posudok nie je náhrada za racionálne vedecké dôkazy, ale môže pomôcť pri interpretácii výsledkov štúdií a vytvoriť rámec pre farmako-ekonomický rozbor definovaním príslušného miesta novej technológie v liečbe (indikácia a porovnávacie technológie) ako aj predpovedať spôsob využitia zdrojov. Treba však poznamenať, že hore uvedené zdroje informácií majú iné miesto v „hierarchii dôkazov“, a preto z nich vychádzajúce rozhodnutia so sebou nesú inú úroveň rizika a neurčitosti, čo sa aj uvedie v analýze. Autori farmako-ekonomických rozborov môžu zhromaždiť svoje vlastné údaje alebo môžu zahrnúť výsledky zo štúdií vykonaných inými autormi. **Oba prístupy sú prijateľné, ale výber sa odôvodní a uvedú sa obmedzenia zvolených metód.** Pri kombinovaní výsledkov účinnosti z viac ako jednej existujúcej štúdie sa dodržiavajú metódy a odporúčania medicíny založenej na dôkazoch a systematických prehľadoch literatúry. Metódy použité pri syntéze údajov sa jasne popíšu. Vo farmako-ekonomických rozboroch sa môžu použiť „náhradné“ výsledné ukazovatele, ak je významná asociácia medzi predbežným a konečným výsledným ukazovateľom (morbidity, mortalita, kvalita života) alebo „náhradný“ výsledný ukazovateľ je klinicky významný a toto zlepšenie je dlho trvajúce.

6.3. Výsledky posudzovaných klinických štúdií sa prezentujú individuálne v tabuľkovej forme:

- ako zdroje dát vrátane roku štúdie,
- odkazu na literatúru,
- usporiadania štúdie, krajiny v ktorých sa štúdia vykonávala,
- popisu študovanej populácie vrátane počtu pacientov,
- meraných klinických výsledných ukazovateľov,
- popisu prirodzenej jednotky merania,
- veľkosti zmeny (redukcia relatívneho, absolútneho rizika, NNT – počet pacientov, ktorých je treba liečiť a NNH – počet pacientov, ktorých je potrebné vystaviť rizikovému faktoru, aby došlo k poškodeniu zdravia)
- štatistickej významnosti (uviesť bodové odhady a 95% intervaly spoľahlivosti).

Ak je viac ako jedna klinická premenná, tieto premenné sa uvádzajú v samostatných tabuľkách. Pre zovšeobecnenie výsledkov je dôležité, aby sa údaje uviedli jasne. Ak sa v klinických štúdiách meralo viacero výsledných ukazovateľov, všetky výsledné ukazovatele sa uvádzajú v tabuľkovej forme.

6.4. Použitie modelovania pri farmako-ekonomickom rozbere je prijateľné, ak sa model uvedie transparentným spôsobom, a ak skôr zahŕňa ako nahrádza vedecké poznatky.

Pri farmako-ekonomickom rozbere môže byť potrebné použitie modelovania pri rozhodovaní. Pre použitie modelovania je potrebné uviesť dôvody. Týmito dôvodmi zvyčajne sú:

- Extrapolácia údajov o vplyve na výsledky účinnosti.
- Extrapolácia krátkodobých alebo „náhradných“ klinických výsledných ukazovateľov na dlhodobé alebo konečné prínosy pre zdravie (napr. zníženie krvného tlaku na výsledky mortality a morbidity).
- Integrácia údajov z rôznych zdrojov alebo údajov vzťahujúcich sa na rozdielne výsledne ukazovatele komplexného rozboru.
- Syntéza údajov o nákladoch a klinických výsledných ukazovateľoch vzťahujúcich sa na liek alebo iné technológie.
- Ak nie sú k dispozícii randomizované klinické štúdie, ktoré priamo porovnávajú novú technológiu s aktuálne dostupnými technológiami.

Analýza senzitivity sa vykonáva na neurčité údaje zahrnuté v modeli, aby sa overila konečná efektívnosť nákladov. Z toho dôvodu, že farmako-ekonomické rozborý môžu byť veľmi zložité, je obzvlášť dôležité jasné udanie vstupných údajov a metód použitých pri modelovaní, čo napomôže porozumeniu a prijateľnosti výsledkov rozboru.

VII. MERANIE NÁKLADOV

7.1. Pohľad na stanovenie nákladov má byť rovnaký ako je pohľad rozboru. Rozsah nákladov zahrnutých v analýze farmako-ekonomického rozboru závisí na pohľade rozboru.

Napríklad - rozbor pripravený úzko zameraným nákupcom zdravotnej starostlivosti alebo poskytovateľom nemocničnej starostlivosti by nezobral do úvahy čas ľudí poskytujúcich opateru, zatiaľ čo rozbor pripravený zo širšieho spoločenského pohľadu by to zahrnul.

7.2. Výber cien použitých v analýze má byť v zhode s pohľadom (perspektívou) rozboru a vychádza z úradne určených cien v čase predkladania farmako-ekonomického rozboru. Ceny použité v analýze majú byť cenami relevantnými pre definovanú cieľovú skupinu rozboru.

7.3. Farmako-ekonomický rozbor v zdravotníctve uvádza údaje o použití finančných zdrojov a ceny samostatne. Je potrebné jasne uviesť zdroje údajov o financiách. Finančné zdroje použité počas liečby (počet návštev lekára a počet vyšetrení) a ceny zdrojov sa uvádzajú samostatne v tabuľkovej forme. To napomáha reprodukovateľnosti a jasnému porozumeniu analýzy. Toto je obzvlášť dôležité, ak sa pri hodnotení využíva modelovanie.

7.4. V prípade rozborov, ktoré prevezmú údaje o využívaní zdrojov zo zahraničných klinických štúdií alebo farmako-ekonomických rozborov v zdravotníctve, sa porovná klinická prax v zahraničných podmienkach so slovenskými podmienkami. Prípadová (base-case) analýza (výsledky analýzy efektívnosti nákladov, ktoré sú určené pri hlavných predpokladoch modelu) uvádza priamu úpravu údajov o využívaní zdrojov zo zahraničnej štúdie. Ak porovnanie preukáže, že medzi dvomi krajinami sa klinická prax líši, prípadová (base-case) analýza sa dopĺňa analýzou, ktorá upraví rozdiely v klinickej praxi. Zahraničné a slovenské klinické postupy v liečbe sa môžu líšiť a tieto rozdiely môžu zahŕňať rôzne vzory využívania zdrojov počas liečby.

Napríklad: typické vzory využívania zdrojov (ako sú počet návštev, priemerná dĺžka hospitalizácie) môžu byť na Slovensku vyššie alebo nižšie ako v zahraničí. Ak je situácia na Slovensku odlišná, prispôsobenie by sa malo prebrať v doplňujúcej analýze. Ak sa zdroje merajú v klinickej štúdii, je dôležité rozlišovať medzi zdrojmi využívanými v bežnej praxi a tými, ktoré sa využívajú v podmienkach klinickej štúdie.

7.5. Ak náklady spadajú pod rôzne rozpočty, uvedú sa podrobnosti o vplyve lieku alebo inej technológie na rôzne rozpočty na zdravotnú starostlivosť. Toto je dôležité pri porovnávaní rôznych foriem liečby, ktoré vedú k nákladom alebo úsporám v rôznych rozpočtoch.

Napríklad: test na antibiotiká môže spôsobovať dodatočné náklady pre nemocnicu alebo ambulantnú starostlivosť a môže viesť k úsporám v rozpočte na lieky. Preto je dôležité, aby analýza jasne určila, kde dochádza k vzniku nákladov alebo k ich úsporám. To umožňuje tým, ktorí prijímajú rozhodnutia urobiť tieto rozhodnutia pri lepšej informovanosti a plánovať rozpočty na zdravotnú starostlivosť berúc do úvahy úplné dôsledky zaradenia nových nákladovo efektívnych spôsobov liečby.

7.6. Ak sa rozbor vykonáva z pohľadu nákupcu zdravotnej starostlivosti, k údajom o využívaní zdravotných zdrojov sa viaže najnižšia možná cena. Podobne aj finančná spoluúčasť pacientov sa vypočíta ako potrebná minimálna finančná spoluúčasť, ktorú musí pacient zaplatiť, aby dostal príslušný typ lieku, inej technológie alebo zdravotnej starostlivosti. Nákupca zdravotnej starostlivosti sa snaží maximalizovať prínos pre zdravie pri limitovaných zdrojoch a preto má záujem nahradiť aktuálnu nákladovo najefektívnejšiu alternatívu novou technológiou. Zároveň sa nákupcovia zdravotnej starostlivosti snažia ovplyvniť správanie poskytovateľov, aby tak uľahčili dodržiavanie nákladovo efektívnych postupov.

7.7. Zo spoločenského pohľadu sa môžu brať do úvahy náklady na produktivitu. Náklady na produktivitu sa vo východiskovej/základnej (base-case) analýze vypočítajú ako hrubá priemerná mzda pacientov v aktívnom veku. Takisto sa môže overiť vplyv použitia iných metód výpočtu. Náklady na produktivitu spadajú mimo zdravotnú starostlivosť a súvisia s vplyvom výkonu zdravotnej starostlivosti na produktivitu jednotlivcov. Pri použití spoločenskej perspektívy sa náklady na produktivitu použijú iba vtedy, ak sú významné. V dôsledku neurčitosti metodológie výpočtu nákladov na produktivitu by sa mal vplyv použitia rôznych prístupov overiť v analýze senzitivity. Ak sú náklady na produktivitu vysoké, mali by sa uvádzať samostatne.

Napríklad: z dôvodu jednoduchosti a štandardizácie výsledkov sa v prípade aktívnej populácie odporúča vypočítať akúkoľvek absenciu v práci z oficiálnej hrubej (vrátane príspevkov na sociálne poistenie) domácej priemernej mzdy. V prípade, keď sa náklady na produktivitu považujú za dôležité, pomer nákladov a efektívnosti by sa mal vypočítať dvakrát, raz so zahrnutím nákladov na produktivitu a raz bez nich.

Ide o doplnkovú analýzu, ktorú predkladateľ môže doplniť ku farmako-ekonomickému rozboru, avšak výsledky sú uvedené samostatne.

7.8. Sociálne náklady ako sú nemocenské dávky, dávky v nezamestnanosti a iné dávky sa neberú do úvahy ako náklady nezávisle od perspektívy (pohľadu) rozboru. Avšak v prípadoch, keď ich cieľová skupina považuje za významný faktor (napr. pre účely plánovania alebo z hľadiska rovnosti), môže sa uviesť vplyv použitia lieku alebo iných technológií na sociálne náklady. Ak však nový liek alebo iná nová technológia podrobená farmako-ekonomickému rozboru má významný vplyv na sociálne náklady, čo môže byť obzvlášť zaujímavé pre cieľovú skupinu, je možné zdôrazniť to v doplnkovej analýze.

Ide o doplnkovú analýzu, ktorú predkladateľ môže doplniť ku farmako-ekonomickému rozboru, avšak výsledky sú uvedené samostatne.

VIII. VPLYV ČASU V ANALÝZACH FARMAKO-EKONOMICKÉHO ROZBORU

8.1. Časový horizont rozboru má byť dostatočne dlhý na obsiahnutie všetkých významných klinických dôsledkov ako aj dôsledkov na náklady, ktoré priamo súvisia s liekom alebo inou technológiou, ktorá podlieha rozboru. Je dôležité, aby sa vzali do úvahy všetky významné dôsledky pre zdravie a náklady priamo súvisiace s liekom alebo inou technológiou. To znamená, že časové obdobie použité v analýze je jeden liečebný cyklus alebo kalendárny rok a potom ďalších päť nasledujúcich rokov na obsiahnutie dlhodobých vplyvov, nie len krátkodobých následkov.

8.2. Ceny pri výpočte nákladov na lieky alebo inú technológiu vychádzajú z úradne určených cien v čase predkladania farmako-ekonomického rozboru.

8.3. V prípade rozboru s časovým horizontom dlhším ako jeden rok sa berú do úvahy princípy časovej preferencie a nákladov stratených príležitostí na investície cez korekciu podľa diskontnej sadzby. V týchto

prípadoch sa používa všeobecná ekonomická metóda korekcie podľa diskontnej sadzby.

Dôvodom korekcie budúcich nákladov podľa diskontnej sadzby na ich súčasnú hodnotu sú dva hlavné princípy:

- princípy časovej preferencie
- princíp oportunitných investičných nákladov

V praxi to znamená, že určitá suma peňazí v súčasnosti má väčšiu hodnotu ako rovnaká suma peňazí v budúcnosti, pretože peniaze v súčasnosti sú isté a môžu sa investovať na vytvorenie zisku v budúcnosti.

IX. KOMBINÁCIA ZDRAVOTNÝCH PRÍNOSOV A NÁKLADOV

9.1. Je potrebné uvádzať jasne výsledky celkových nákladov a celkových zdravotných prínosov porovnávaných liekov alebo iných technológií, pre reprodukovateľnosť a budúce využívanie údajov v iných farmako-ekonomických analýzach. Súčasne je potrebné jasne uvádzať výsledky celkových nákladov a celkových zdravotných prínosov porovnávaných alternatívnych liekov a iných technológií alebo iných liečebných postupov.

Nie je dostatočné uvádzať iba priemerné alebo prírastkové pomery nákladov a efektívnosti.

9.2. Ak existuje dominantná stratégia, jasne sa tento fakt uvedie a nie je potrebné uvádzať prírastkové pomery nákladov a efektívnosti a/alebo pomery účelnosti nákladov. Ak však analýza senzitivity preukáže, že liek alebo iná technológia, ktorá je predmetom farmako-ekonomického rozboru stráca v niektorých prípadoch svoju dominanciu, je potrebné uviesť prírastkový pomer nákladov a efektívnosti pre najhorší scenár.

Ak výsledky preukážu, že efektívnejšia liečba je takisto aj najlacnejšia, táto alternatíva sa považuje za nákladovo efektívnu. V prípade rovnakej efektívnosti by sa výkon s nižšími nákladmi mal považovať za nákladovo efektívny.

Prírastkový pomer nákladov a efektívnosti sa vypočíta ako rozdiel medzi celkovými nákladmi alternatívnych spôsobov liečby delený rozdielom medzi celkovými prínosmi pre zdravie získanými alternatívnymi spô-

sobmi liečby. Tento pomer udáva dodatočné náklady na jednotku zlepšenia zdravia, ktoré možno dosiahnuť výberom efektívnejšieho variantu liečby.

X. SILA A ZOVŠEOBECNITEĽNOSŤ VÝSLEDKOV ROZBORU

10.1. Pomocou analýzy senzitivity sa overí vplyv neurčitých faktorov na konečné výsledky efektívnosti nákladov a tieto výsledky sa uvedú kvantitatívnym spôsobom. Ak sú vstupné údaje použité v rozbere neurčité, je nevyhnutné vykonať analýzu senzitivity, aby sa zistilo ako sa konečná efektívnosť nákladov mení pri odlišných predpokladoch. Premenné, ktoré sú zdrojom neistoty, je potrebné meniť v celom teoreticky možnom intervale, minimálne $\pm 30\%$. Pomocou informácií získaných pri analýze senzitivity sa môžu lepšie posúdiť riziká týkajúce sa rozhodnutí na základe výsledkov rozboru. Ak sa použije modelovanie, vykonajú sa jednocestné analýzy senzitivity na všetky neurčité premenné pri použití krajných hodnôt.

10.2. Ak sa klinická účinnosť alebo efektívnosť nákladov v určitých podskupinách pacientov (ako sú vysoko rizikovní pacienti) výrazne odlišuje, je potrebná analýza podskupín.

V takomto prípade analýza podskupín pomôže nájsť spôsob (napr. liek alebo iná technológia prvej voľby, liek alebo iná technológia druhej voľby iba pre skupiny rezistentné na liečbu) ako maximalizovať zdravotné prínosy z dostupných zdrojov.

Vo výsledkoch rozboru sa uvedie zovšeobecniteľnosť a prenositeľnosť výsledkov analýzy. Vnútoraná a vonkajšia platnosť farmako-ekonomických rozborov zdravotnej starostlivosti je prinajmenšom tak dôležitá ako pri klinických štúdiách.

Napríklad: výsledky neskreslenej a vnútorne platnej ekonomickej analýzy vykonanej v skupine mladých pacientov nemusia byť platné pre skupinu starších pacientov. Na druhej strane štúdie alebo modely s vysokým stupňom vonkajšej platnosti môžu mať nízky stupeň vnútornej platnosti z dôvodu nedostatku spoľahlivých údajov. Okrem toho existujú veľké rozdiely v odhadoch jednotkových nákladov medzi krajinami a dokonca aj medzi rôznymi územnými celkami v tej istej krajine. Nákladová efektívnosť liečby sa takisto môže líšiť pri rôznych indikáciách, v rozdielnych podmienkach zdravotnej starostlivosti a v rôznych

krajinách. Preto je pri rozhodovacom procese potrebná opatrnosť pri interpretácii a používaní výsledkov farmako-ekonomických rozborov.

XI. Vplyv na zdravotnú starostlivosť

11.1. Možný rozpočtový vplyv na verejné výdavky na zdravotnú starostlivosť sa analyzuje. Do analýzy sa zahrnie vplyv použitia nového lieku alebo inej novej technológie na ročný rozpočet a kumulatívny vplyv počas päťročného obdobia. Odhady sa uvádzajú v prípade rôznych rýchlostí šírenia lieku alebo inej technológie a keď toto rozšírenie dosiahne plató. Na základe veľkosti relevantnej populácie pacientov a očakávanej rýchlosti rozširovania lieku alebo inej technológie sa odhadne aj vplyv na verejné výdavky na zdravotnú starostlivosť (v rámci rozličných rozpočtov na zdravotnú starostlivosť). Dôležité je zdôrazniť možné úspory alebo dodatočné potrebné zdroje, ak sa očakáva, že nový liek alebo iná nová technológia nahradí existujúci.

Výsledky sa uvádzajú v prirodzených ako aj peňažných jednotkách. To umožňuje osobám prijímajúcim rozhodnutia posúdiť, či je možné zníženie prirodzených jednotiek zdrojov (napr. nemocničné lôžka alebo čas ošetrovania) použiť v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti a tak docieľiť peňažné úspory. Transparentnosť analýzy vplyvov na rozpočet a prístup osôb prijímajúcich rozhodnutia k modelu im umožňuje špecifikujúce upraviť výpočty pre ich potreby.

V závislosti na povahe nového lieku alebo inej novej technológie je dôležité popísať, či zavedenie nového lieku alebo inej technológie bude viesť k zvýšeniu alebo zníženiu potreby na súvisiacu zdravotnú starostlivosť.

11.2. V rozbere sa vyhodnotia predpoklady efektívneho zavedenia a požiadavky na nákladovo efektívne rutinné používanie nového lieku alebo inej novej technológie. Diskusia o predpokladoch efektívneho zavedenia sa zameria na tie podmienky, ktoré sú potrebné na efektívne, nákladovo efektívne a sociálne prijateľné používanie nového lieku alebo inej novej technológie.

Typické predpoklady zahŕňajú napr. potrebu výcviku zdravotníckeho personálu, vytvorenia nových smerníc pre klinickú prax a existenciu diagnostických zariadení alebo efektívneho darcovského programu. Do predpokladov sa zahrnú aj finančné potreby na vytvorenie týchto predpokladov.

11.3. Analyzovať je súčasne potrebné aj rovnosť a etické otázky týkajúce sa zavedenia nového lieku alebo inej novej technológie vzťahujúce sa na metodológiu farmako-ekonomického rozboru v zdravotníctve. Ak zavedenie nového lieku alebo inej novej technológie ovplyvní rovnosť v oblasti zdravotníctva (napr. prístup k zdravotnej starostlivosti, využívanie zdravotnej starostlivosti alebo zníženie/zvýšenie nerovnosti v zdravotnom stave), uvedú sa tieto vplyvy rovnako, ako aj, ak cieľová skupina pacientov predstavuje znevýhodnenú cieľovú skupinu. Okrem toho sa zdôraznia etické aspekty, ktoré sú výslovne zahrnuté alebo predpokladané v metodológii farmako-ekonomického rozboru (napr. váha rovnosti).

XII. ZÁVERY

Rozbor obsahuje všetky závery analýzy v prehľadnej forme, ktoré sú v súlade s cieľmi a výsledkami uvedenými v rozbere.

XIII. Etický kódex pre vykonávanie a publikovanie výsledkov farmako-ekonomického rozboru lieku a inej technológie

Je dôležité, aby autori analýz disponovali adekvátnymi znalosťami (napr. znalosť metodológie, vysoká profesionálna etika). Analýzy sa vykonávajú v súlade so zákonmi a inými všeobecne záväznými predpismi.