

# FOLIA

## PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA

Vedecký časopis  
UNIVERZITY VETERINÁRSKEHO LEKÁRSTVA  
A FARMÁCIE V KOŠICIACH

ISSN 2585-9609

ISSN 2729-790X



4  
VI • 2024



**FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA** je vedecký časopis vydávaný Univerzitou veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice, Slovenská republika. Časopis je vydávaný štvrťročne s príspevkami v slovenskom, českom alebo anglickom jazyku s abstraktom v angličtine.

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

Šéfredaktorka/Editor-in-Chief:

Výkonná redaktorka/Deputy/Managing Editor:

Redakčná rada/Editorial Board:

*Jozef Nagy*

*Jana Koščová*

*Abu-Darwish, M. S. (Shoubak, Jordan), Boknik, P. (Münster, Germany), Castejon, A. M. (Fort Lauderdale, Florida, USA), Csöllei, J. (Brno, Czech Republic), Deelman, L. E. (Groningen, Netherlands), Devinyak, O. (Uzhhorod, Ukraine), El Naggat, El M. B. A. (Damanhour, Egypt), Getova, D. (Plovdiv, Bulgaria), Kyselovič, J. (Košice, Slovak Republic), Leddy, J. J. (Ottawa, Canada), Mojžiš, J. (Košice, Slovak Republic), Klimas, J. (Bratislava, Slovak Republic), Mučaji, P. (Bratislava, Slovak Republic), Opatřilová, R. (Brno, Czech Republic), Pirník, Z. (Bratislava, Slovak Republic), Pistl, J. (Košice, Slovak Republic), Roh, J. (Hradec Králové, Czech Republic). Şekeroğlu, N., (Turkey, Kilis), Šimůnek, T. (Hradec Králové, Czech Republic), Zitterl, K. (Vienna, Austria)*

Vydavateľ/Publisher:

© Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, 2019

Adresa redakcie/Editor Address:

Komenského 73, 041 81 Košice, Slovenská republika, e-mail: [folia.pharma@uvlf.sk](mailto:folia.pharma@uvlf.sk)

Technická redaktorka/Technical Editor:

Holečková, Z., tel.: +421 917 729 873, e-mail: [zuzana.holeckova@uvlf.sk](mailto:zuzana.holeckova@uvlf.sk)

Grafická úprava/graphic design:

Báštiová, I.

ISSN: 2585-9609

EVČ: EV 5741/18

IČO: 00 397 474

On-line verzia časopisu sa nachádza na web sídle Univerzity veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach: <http://www.uvlf.sk/univerzitie-casopisy/folia-pharmaceutica-cassoviensia-vytlacky>.

December 2024

# FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA

VYDÁVA  
UNIVERZITA VETERINÁRSKEHO LEKÁRSTVA A FARMÁCIE V KOŠICIACH  
SLOVAKIA



FOLIA  
PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA  
VI., 4, 2024

PUBLISHED BY  
THE UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE AND PHARMACY IN KOŠICE  
2024



# FOLIA PHARMACEUTICA CASSOVIENSIA, VI., 4, 2024

## O B S A H

### **Malinovská, Zuzana; Rostecká, Lea:**

ANALÝZA FARMAKOTERAPIE OCHORENÍ UCHA ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF EAR DISEASES .....	5
---	---

### **Megyesy Eftimová, Zuzana:**

MISPERCEPCIA – SKRESLENÝ POHLAD RODIČOV NA DETSKÚ OBEZITU MISPERCEPTION – PARENTS' DISTORTED VIEW ON CHILDHOOD OBESITY .....	15
---	----

### **Mudroňová, Dagmar; Lipková, Mária; Bartkovský, Martin; Marcinčák, Slavomír:**

VPLYV HUMÍNOVÝCH LÁTOK A PROBIOTICKÝCH BAKTÉRIÍ MLIEČNEHO KVASENIA NA BUNKOVÚ IMUNITNÚ ODPOVEĎ BROJLEROV INFLUENCE OF HUMIC SUBSTANCES AND PROBIOTIC LACTIC ACID BACTERIA ON THE CELLULAR IMMUNE RESPONSE OF BROILERS .....	29
--	----

### **Kolesárová, Mária; Kolesárová, Dominika; Laca Megyesi, Štefánia:**

POROVNANIE PRESKRIPCIE ANTIDEPRESÍV V KLINICKEJ PRAXI COMPARISON OF ANTIDEPRESSANTS IN CLINICAL PRACTICE .....	39
---	----

### **Faixová, Zita; Faixová, Dominika; Gašparová, Michaela; Kyselovič, Ján:**

INOVATÍVNE POSTUPY PRI LIEČBE LOŽISKOVEJ ALOPÉCIE THE INNOVATIONS IN ALOPECIA AREATA TREATMENT .....	50
---	----

### **Takáč, Peter; Baslárová, Zuzana:**

NOVÉ PYROLIDÍNOVÉ DERIVÁTY S ANTIPROLIFERATÍVNÝMI ÚČINKAMI NA NÁDOROVÉ BUNKY NEW PYRROLIDINE DERIVATIVES WITH ANTIPROLIFERATIVE PROPERTIES AGAINST TUMOUR CELLS .....	60
--	----

### **Šimičeková, Anna:**

ANALÝZA FARMAKOTERAPIE ŽILOVÝCH OCHORENÍ ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF VENOUS DISEASES .....	68
--	----

### **Váci, Peter; Sedrovič, Peter:**

ANALÝZA FARMAKOTERAPIE PACIENTOV S INFARKTOM MYOKARDU V KLINICKEJ PRAXI ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN CLINICAL PRACTICE .....	75
---	----

### **Marcinčáková, Dana; Kolesárová, Mária; Legáth, Jaroslav:**

HODNOTENIE BIOLOGICKÝCH VLASTNOSTÍ VYBRANÝCH DRUHOV MEDU EVALUATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF SELECTED TYPES OF HONEY .....	87
--	----

### **Imrichová, Erika; Hudáková, Nikola; Beňová, Katarína:**

ŠTÚDIUM ÚČINKU <i>MELISSA OFFICINALIS</i> NA <i>ARTEMIA FRANCISCANA</i> A STUDY OF THE EFFECT OF <i>MELISSA OFFICINALIS</i> ON <i>ARTEMIA FRANCISCANA</i> .....	96
--	----

Pokyny pre autorov .....	103
--------------------------	-----





## ANALÝZA FARMAKOTERAPIE OCHORENÍ UCHA ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF EAR DISEASES

Malinovská, Zuzana; Rostecká, Lea

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

zuzana.malinovska@uvlf.sk

### ABSTRAKT

Ucho je zmyslový orgán, ktorý pozostáva z vonkajšieho, stredného a vnútorného ucha. Ucho má dve hlavné funkcie, je to orgán sluchu a orgán rovnováhy. Medzi najtypickejšie ochorenia ucha patria zápal, bakteriálne a plesňové infekcie, Menierova choroba a vertigo. V našej štúdii sme analyzovali 1091 preskripčných záznamov týkajúcich sa ochorení ucha vo vybranej lekárni počas jedného roka. Piatimi najčastejšie predpísanými liekmi boli betahistín (21,4 %); extrakt z ginkga biloby (18,1 %); kombinácia butándiónu, cinchokaínu a dexametazónu vo forme ušných kvapiek (11,0 %); vinpocetín (9,3 %) a ofloxacín podávaný lokálne (5,6 %). Ušné infekcie boli najčastejšie liečené lokálnou terapiou (24,3 %); pri zápale vonkajšieho ucha prevládala ofloxacín a pri zápale stredného ucha kombinácia butándiónu, cinchokaínu a dexametazónu. V celkovej liečbe ušných infekcií bola zo všetkých antibiotík najčastejšie

predpisovaná kombinácia amoxicilínu s kyselinou klavulánovou (41,0 %).

**Kľúčové slová:** antibiotiká; otitída; otologiká; terapia; ucho

### ABSTRACT

The ear is a sensory organ that consists of the outer ear, the middle ear, and the inner ear. The ear has two main functions, it is the organ of hearing and the organ of balance. Among the most typical diseases of the ear are inflammations, bacterial and fungal infections, Menier's disease and vertigo. In our study, we analyzed 1091 prescription records in a selected pharmacy for all ear diseases over a period of one year. The five most frequently prescribed drugs were betahistine (21.4 %), ginkgo biloba extract (18.1 %), the combination of butanedione, cinchocaine and dexamethasone in the form of ear drops (11.0 %), vinpocetine

**(9.3 %) and ofloxacin administered locally (5.6 %). Ear infections were most often treated with local therapy (24.3 %), ofloxacin was the predominant treatment for *otitis externa* and the combination of butanedione, cinchocaine and dexamethasone for *otitis media*. In the overall treatment of ear infections, the combination of amoxicillin with clavulanic acid (41.0 %) was the most frequently prescribed of all antibiotics.**

**Key words: antibiotics; ear; otitis; ontological; therapy**

## ÚVOD

Ucho je zmyslový orgán, ktorý sa skladá z vonkajšieho, stredného a vnútorného ucha. Ucho má dve hlavné funkcie, ktoré sú zabezpečené dvoma odlišnými a nezávisle od seba pracujúcimi systémami. Je orgánom sluchu (zmyslu) a orgánom rovnováhy. Vonkajšie ucho (*auris externa*) je zložené z ušnice (*auricula*), vonkajšieho zvukovodu (*meatus acusticus externus*) a bubienka (*membrana tympanica*) (Chrobok a kol., 2022). Vonkajší zvukovod má tvar trubice, ktorá zabezpečuje prechod zvukových vln z vonkajšieho prostredia k stredoušnej dutine (Mráz a kol., 2021). Chráni bubienok pred priamym poškodením tým, že tvorí tupý uhol chrupavkovou a kostnou časťou (Hahn a kol., 2019). Kostnú časť tvoria mediálne dve tretiny steny vonkajšieho zvukovodu (Mráz a kol., 2021). Dĺžka vonkajšieho zvukovodu je približne 2,5 – 3,5 cm. V koži zvukovodu sa nachádzajú potné a mazové žľazy, ktoré sú zodpovedné za tvorbu ušného mazu (cerumen) (Čihák, 2016). Bubienok je dôležitou časťou, ktorá oddeľuje vonkajšie ucho od stredného. Bubienok je tenký a priehľadný, vďaka čomu je možné pozorovať útvary v stredoušnej dutine. Bubienok je tvorený z vrstiev: *stratum cutaneum* – kožný epitel a *stratum mucosum* – slizničný povrch stredoušnej plochy bubienka. Tretia vrstva je zložená zo *stratum radiatum* a *stratum circulare* a je uložená medzi kožnou a slizničnou vrstvou (Čihák, 2016). Poloha a tvar pruhu svetla, tzv. reflex, určujú

funkčný stav bubienka pri vyšetrení lekárom špecialistom (Mráz a kol., 2021).

Stredné ucho je zložené zo stredoušnej dutiny, sluchových kostičiek a sluchovej trubice. V stredoušnej dutine sú umiestnené sluchové kostičky: kladivko, nákovka a strmienok (Mráz a kol., 2021); ktoré sú spojené pomocou dvoch malých kĺbov a dvoma svalmi. Sluchové kostičky pomocou spojov prenášajú chvenie z bubienka, ktoré spôsobujú zvukové vlny. Chvenie sa šíri do perilymfatického priestoru na jeho obsah – perilymfu, ktorá sa nachádza vo vnútornom labyrinte (Čihák, 2016). Sluchová trubica (Eustachova trubica) spája dutinu stredného ucha s nosohltanom a slúži na vyrovnávanie tlaku medzi týmito časťami (Mráz a kol., 2021).

Vnútorné ucho je zložené z kosteného labyrintu – *labyrinthus osseus* (predsieň, polkruhové kanály, kostený slimák), perilymfatického priestoru, blanitého labyrintu – *labyrinthus membranaceus* (predsieňové bludisko, vačkovo-vrecúškový kanál, endolymfatický kanál, vačok a vrecúško, bludisko slimáka, Cortiho orgán) a vnútorného zvukovodu – *meatus acusticus internus* (Mráz a kol., 2021).

Z morfológického hľadiska obsahuje ucho receptory rovnováhy a sluchové receptory. Orgán rovnováhy funguje dvomi spôsobmi. Jeden reaguje na pohyb celého tela v rámci gravitačného poľa a druhý na základe pohybu endolymfy v polkruhových kanáloch. Za prenos vzruchov je zodpovedných približne 20 000 neurónov, pričom vzruchy sa prenášajú ďalej pomocou *n. vestibularis*. Orgán sluchu slúži na rozlíšenie zvukových vln. Zvukové vlny, ktoré ucho zachytí rozkmitajú bubienok, ktorý ich premieňa na pohyb mechanický. Chvenie dráždi zmyslové bunky, ktoré sú v Cortiho orgáne. Na tomto mieste sa menia mechanické podnety na nervové vzruchy, ktoré sa ďalej šíria do centra zodpovedného za sluch v mozgu (Mráz a kol., 2021).

Ochorenia ucha sa vyskytujú v medzinárodnej klasifikácii chorôb pod kapitolou číslo VIII. Ochorenia ucha tvorí skupina diagnóz od H60 až po H95, ktoré sú rozdelené do niekoľkých skupín: od H60 po H62 – choroby vonkajšieho ucha, od H65 po H75



– choroby stredného ucha a hlávkového výbežku, od H80 po H83 – choroby vnútorného ucha a od H90 po H95 – iné choroby ucha [Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI) 2023]. K ochoreniam ucha sa zaraďujú aj ďalšie, ktoré sú súčasťou iných diagnóz: od A00 po B99 – infekčné a parazitárne choroby s kódom, od C00 po D48 – nádory s kódom, od E00 po E90 – endokrinné, nutričné a metabolické choroby s kódom, od O00 po O99 – komplikácie gravidity, pôrodu a šestonedelia, od P00 po P96 – určité choroby vzniknuté v perinatálnom období s kódom, R00 po R99 – subjektívne a objektívne príznaky, abnormálne klinické a laboratórne nálezy nezatriedené inde, od S00 po T98 – poranenia, otravy a niektoré iné následky vonkajších príčin a od Q00 po Q99 – vrodené chyby, deformity a chromozómové anomálie (NCZI, 2023).

S vonkajším a stredným uchom sa najčastejšie spájajú zápalové ochorenia. Zápal ucha môžu byť infekčného alebo neinfekčného pôvodu. Infekčný zápal môže byť spôsobený bakteriálnou infekciou, mykotickou infekciou alebo vírusovou infekciou (Schaefer a Baugh, 2012). Zápal sa rozlišuje aj na základe rozšírenia do okolia na zápal ohraničený alebo difúzny (Klozar a kol., 2021). Zápal sa rozdeľujú na akútne, trvajúce maximálne do šiestich týždňov, alebo chronické, ktorých doba trvania prevyšuje tri mesiace (Profant a kol., 2021). S vnútorným uchom sa spájajú prevažne ochorenia týkajúce sa poruchy sluchu a rovnováhy (Musazzi a kol., 2018).

## MATERIÁL A METÓDY

Do analýzy farmakoterapie ochorení ucha boli zaradené preskripčné záznamy, ktoré obsahovali diagnózy podľa MKCH10 od H60 – H95 a R42. Preskripčné záznamy boli poskytnuté lekárnou v Stropkove za obdobie 2.11.2022 až 2.11.2023. V preskripčných záznamoch boli sledované nasledovné údaje: vek pacienta, pohlavie, kód diagnózy a kód vydaného lieku. Jednotlivé skupiny liekov boli rozdelené do charakteristických skupín a následne analyzované. Pri analýze preskripčných záznamov boli informácie týkajúce sa

osobných údajov pacientov spracované v zmysle zákona č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov.

## VÝSLEDKY

Celkový počet analyzovaných preskripčných záznamov bol 1091, z ktorých bolo zaznamenaných celkovo 51 rôznych diagnóz v súvislosti s ochorením ucha. Niektoré diagnózy sa vyskytovali veľmi často, najviac zastúpená bola diagnóza H81.8 (iná porucha vestibulárnej funkcie), ktorá bola zachytená až v 236 prípadoch (21,6 %). Z ďalších nasledovali diagnózy: H93.1 (zvonenie v ušiach), H65.9 (nehnisavý zápal stredného ucha, bližšie neurčený), H81.4 (vertigo centrálného pôvodu) a H60.9 (zápal vonkajšieho ucha, bližšie neurčený). Najčastejších 15 diagnóz je zobrazených v grafe 1.

Vekové zastúpenie pacientov bolo široké (viď graf 2). Najrozsiahlejšiu skupinu tvorili pacienti vo veku nad 65 rokov (43 %). Druhú najväčšiu skupinu tvorili dospelí jedinci nad 18 rokov, ktorí predstavovali až 40 %. Deti do 3 rokov, deti od 3 rokov do 5 rokov a deti od 6 rokov do 11 rokov boli zastúpené v rovnakom množstve, všetky tri skupiny dosiahli úroveň 5 %. Najmenšiu skupinu tvorili dorastenci vo veku 12 až 17 rokov (2 %).

V rámci monitorovanej skupiny (1091 preskripčných záznamov) bolo na liečbu ochorení ucha použitých 60 rôznych liečiv. Zo všetkých predpisovaných liečiv bol najčastejším betahistín, ktorý tvoril 21,4 % zo všetkých preskripčných záznamov. Extrakt z ginka dvojzlaločnatého bol predpísaný v 18,1 %. Kombinácia účinných látok butándiol, cinchokaín a dexame-tazón nachádzajúcich sa v ušných kvapkách tvorila v preskripčných záznamoch 11,0 %. Štvrtým najčastejšie predpisovaným liečivom bol vinpocetín a piatym bol ofloxacín. V grafe 3 je znázornených 15 najčastejšie predpisovaných liečiv.

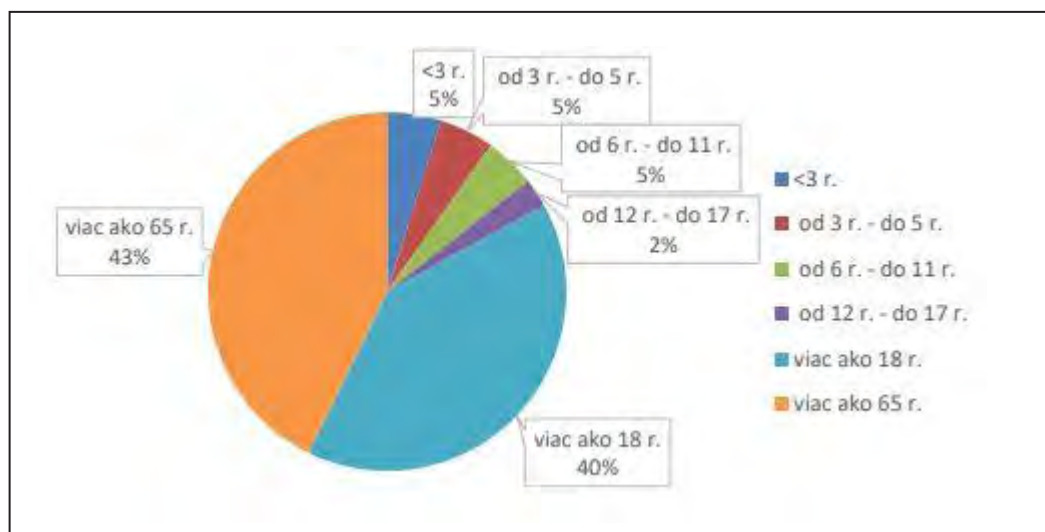
Zápalové ochorenia infekčného pôvodu patria medzi veľmi časté ochorenia ucha. Antibiotiká a chemoterapeutiká patria k indikovaným liekom pri liečbe týchto ochorení. V tabuľke 1 sú znázornené najčas-

**Graf 1: Pätnásť najčastejších diagnóz z 1091 vyhodnotených preskripčných záznamov**



H818 – iná porucha vestibulárnej funkcie; H931 – zvonenie v ušiach; H659 – nehnisavý zápal stredného ucha, bližšie neurčený; H814 – vertigo centrálného pôvodu; H609 – zápal vonkajšieho ucha, bližšie neurčený; R42 – vertigo; H650 – akútny sérový zápal stredného ucha; H680 – zápal sluchovej trubice; H608 – iný zápal vonkajšieho ucha; H82 – závratový syndróm pri chorobách zatriedených inde; H603 – iný infekčný zápal vonkajšieho ucha; H903 – obojstranná perцепčná strata sluchu; H810 – Menierova choroba; H819 – porucha vestibulárnej funkcie, bližšie neurčená; H920 – bolesť v uchu.

**Graf 2: Vekové zastúpenie pacientov s ochorením ucha**

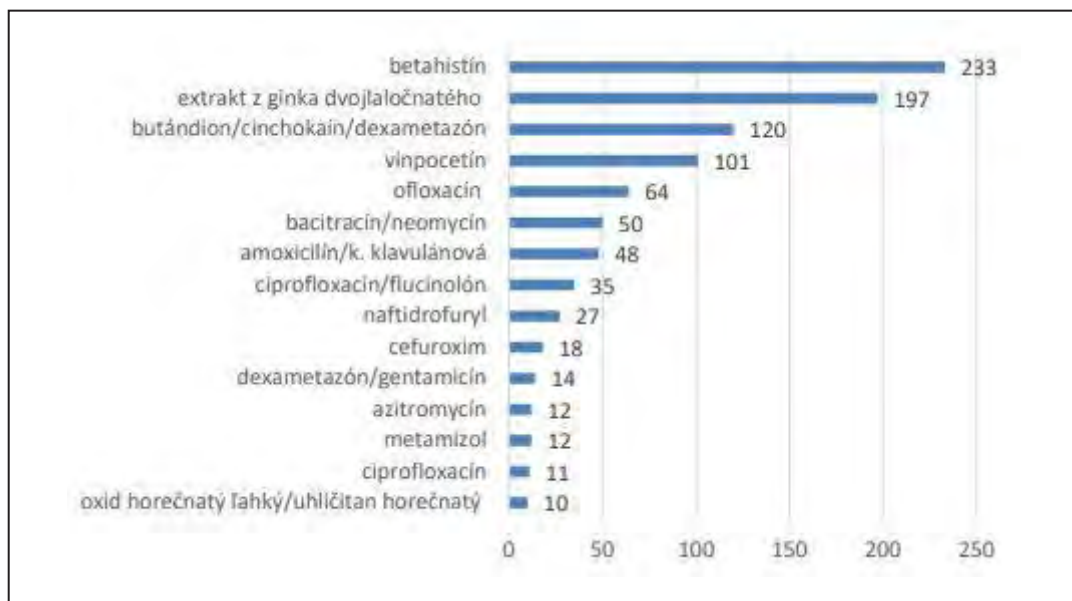


tejšie predpisované antibiotiká a chemoterapeutiká na zápalové ochorenia vonkajšieho, stredného, ale aj vnútorného ucha a pri iných ochoreniach ucha, ktoré sa využili pri celkovej liečbe (10,7 %). Najčastejšie predpísanou bola kombinácia  $\beta$ -laktámového antibiotika amoxicilínu s kyselinou klavulanovou (41,0 %). Kombinácia amoxicilínu s kyselinou klavulanovou bola preferovaná najmä pri postihnutí stredného ucha. Ďalšími v zostupnom poradí predpísanými boli cefu-

roxím, azitromycín, ciprofloxacín, cefixím, cefprozil, klaritromycín, klindamycín, cefadroxil, sulfametoxazol a trimetoprim. V rámci analýzy sa zistilo, že zápal a infekcie najčastejšie postihovali stredné ucho (62,4 %) a v menšej miere vonkajšie ucho (26,5 %).

Lokálna terapia, ktorá sa často používa samostatne alebo ako podporná liečba pri celkovej liečbe zápalov ucha bola najčastejšie zastúpená vo forme ušných instilácií, a to v počte 265 vydaných antibiotických ale-

**Graf 3: Pätnást' najčastejšie vydaných liečiv alebo ich kombinácií pri ochorení ucha**



bo kombinovaných prípravkov, čo predstavuje 24,3 % zo všetkých preskripčných záznamov (viď tab. 2). Na lokálnu liečbu bola najčastejšie predpísaná kombinácia cinchokaínu, butándiolu a dexametazónu, a to až v 120 prípadoch (45 %), z toho v 91 prípadoch (73,3 %) pri ochorení stredného ucha. Druhým najčastejšie predpisovaným liečivom zo skupiny lokálne aplikovaných instilácií bol ofloxacín (23 %), ktorý bol najčastejšie použitý pri ochoreniach vonkajšieho

ucha (53,2 %). Bacitracín v kombinácii s neomycínom bol vo forme ušných kvapiek predpísaný v 49 prípadoch (18,5 %); z toho najčastejšie v prípadoch zápalu stredného ucha (49 %). Kombinácia liečiv ciprofloxacín a flucinolón tvorila 12,0 % lokálnej liečby (35 preskripčných záznamov). V menšej miere boli predpisované kvapky s kombináciou dexametazónu a gentamicínu (4,8 %); tobramycínu a dexametazónu (2,1 %) a octanu hlinitého (1 %).

**Tab. 1: Zoznam perorálne podávaných antibiotík a chemoterapeutík**

Systémové chemoterapeutiká	Vonkajšie ucho	Stredné ucho	Vnútorne ucho	Iné ochorenie ucha	Spolu
Amoxicilín/kys. klavulanová	10	34	1	3	48
Cefuroxim	4	13	0	1	18
Azitromycín	3	4	4	1	12
Ciprofloxacín	4	7	0	0	11
Cefixím	2	4	3	0	9
Cefprozil	1	7	0	0	8
Klaritromycín	2	1	0	0	3
Klindamycín	2	1	0	0	3
Cefadroxil	1	1	0	0	2
Ofloxacín	1	1	0	0	2
Sulfametoxazol/trimetoprim	1	0	0	0	1
<b>Spolu</b>	<b>31</b>	<b>73</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>117</b>

**Tab. 2: Zoznam najčastejšie predpísaných antibiotík a ich kombinácií s inými účinnými látkami v ušných instiláciách na lokálnu liečbu**

Účinná látka	Vonkajšie ucho	Stredné ucho	Vnútorne ucho	Iné choroby
dexametazón/cinchokaín/ butándiol	22 (18,3 %)	91 (73,3 %)	1 (0,83 %)	6 (6 %)
ofloxacín	32 (53,2 %)	21 (34,9 %)	1 (0,6 %)	7 (11,3 %)
neomycín/bacitracín	14 (28,6 %)	29 (59,2 %)	0	6 (12,2 %)
ciprofloxacín/ fluocinolón	22 (62,9 %)	10 (28,6 %)	1 (2,9 %)	2 (5,7 %)

V rámci všetkých preskripčných záznamov boli masti a krémy zaznamenané len v 1,8 %. Išlo o liečivá obsahujúce kortikosteroidy (betametazón, mometazón, prednizolón, hydrokortizón), antimykotiká (klotrimazol, kyselina fusidová, nystatín), antibiotiká (gentamycín, mupirocín) a antiseptiká (hexamidín), ktoré boli v liekoch zastúpené samostatne alebo v synergických kombináciách.

Liečivá zo skupiny vazodilátantných látok, ktoré boli zaznamenané v preskripčných záznamoch pacientov sa podávali najčastejšie perorálne, ale u niektorých pacientov bola indikovaná injekčná aplikácia. V grafe 4 sú znázornené liečivá s vazodilátantným, najmä vazodilátantným účinkom a ich zastúpenie. Najčastejšie predpisovaným liečivom v úlohe vazodilátans bol betahistín, ktorý bol zároveň najpredpisovanejším liečivom (21,4 %) zo všetkých predpísaných liečiv v analyzovanej skupine preskripčných záznamov. Zo skupiny vazodilátantných látok tvoril 61,5 %. Predpisoval sa o sile 16 mg (9,0 %) alebo 24 mg (91,0 %) v baleniach s rôznym počtom tabliet. Liečivo betahistín bolo predpísané až 76,4 % pri diagnózach ochorení vnútorného ucha (najmä poruchy vestibulárnej funkcie); 8,6 % tvorili iné choroby ucha; 13,7 % závraty a 0,9 % ochorenia stredného ucha. Najširšiu skupinu tvorili pacienti starší ako 65 rokov (67,0 %) a nasledovali pacienti starší ako 18 rokov (30,5 %). Aj keď liečivo betahistín nie je často indikované pacientom mladším ako 18 rokov, zaznamenali sme preskripčné záznamy aj u pacientov mladších ako 18 rokov (2,6 %).

Extrakt z listov ginka dvojlaločného bol predpisovaný v rôznych silách, celkovo tvoril 18,1 % zo všet-

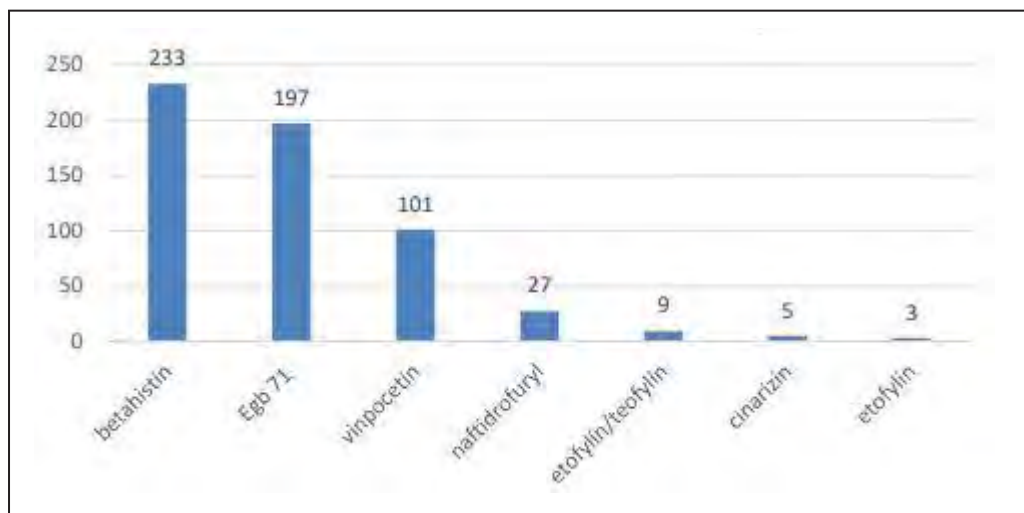
kých zaznamenaných preskripcií. Z predpísaných prípravkov bol extrakt z listov ginka vydaný o sile 40 mg (31,5 %); 120 mg (67,5 %) a 240 mg (1,0 %). Až 48,2 % liekov s obsahom extraktu z ginka dvojlaločného bolo indikovaných pri chorobách vnútorného ucha, 40,6 % pri iných ochoreniach ucha; 7,1 % pri závratoch; 1,5 % pri ochoreniach stredného ucha a 0,5 % pri ochoreniach vonkajšieho ucha. Až 60,0 % tvorili pacienti starší ako 65 rokov; 37,1 % tvorili dospelí vo veku 18 – 65 rokov a 3,0 % pacientov tvorili pacienti mladší ako 18 rokov.

Vinpocetín patrí medzi vazodilátanciá, ktoré majú aj popredné nootropné účinky. Tvoril 9,3 % zo všetkých predpísaných liečiv. V skupine vazodilátancií predstavuje 26,6 %. Lieky obsahujúce vinpocetín sa nachádzajú v preskripčných záznamoch pacientov o sile 5 mg (19,8 %) a 10 mg (80,2 %). Najčastejšie boli predpisované u dospelých (51,5 %); nasledovali pacienti starší ako 65 rokov (46,5 %). Ako ďalšie vazodilátanciá boli súčasťou preskripcií liečivá naftidrofuryl (7,1 %); etofylín a teofylín (2,4 %); cinarizín (1,3 %); etofylín (0,8 %) a pentoxifylín (0,3 %).

## DISKUSIA

Ucho je komplexný orgán, ktorý zabezpečuje jeden zo zmyslov, sluch a súčasne je zodpovedný za rovnováhu. Aj ucho, tak ako iné orgány a orgánové sústavy, býva postihnuté rôznymi ochoreniami. K najtypickejším patria zápaly, bakteriálne a mykotické infekcie, Menierova choroba a vertigo. Liečivá používané pri terapii nepatria do jednej špecifickej skupiny, ale sú z rôznych farmakoterapeutických skupín. Pri lieč-

**Graf 4: Zastúpenie vazodilatancií a vazoaktívnych látok v súbore 1091 preskripčných záznamov**



be sa využívajú antibiotiká, vazoaktívne látky, anti-mykotiká, kortikosteroidy, antiseptiká, NSAID a iné (Emmett a kol., 2018).

Liečba zápalov a infekcií je podobná, resp. rovnaká ako pri zasiahnutí infekciou iných systémov, spočíva v potlačení šírenia infekcie a jej zastavení a zmiernení zápalu. Najtypickejším postupom pri bakteriálnej infekcii ucha (vonkajšieho ucha, stredného ucha) je predpis lokálnej terapie v podobe ušnej instilácie. Ak je lokálna liečba nedostatočná, tak sa lekár prikloní k predpisu systémových antibiotík, a to *per os*. Zápal uší postihujú širokú populáciu rôznej vekovej kategórie, od detí cez dospelých až po geriatrických pacientov (Emmett a kol., 2018; Wiegand a kol., 2019).

Z analýzy 1091 preskripčných záznamov sme zistili, že lokálna liečba zápalov ucha bola použitá až v 24,3 %. Najčastejšie bola predpísaná v podobe ušnej instilácie s kombináciou účinných látok cinchokainu, butándiolu a dexametazónu (45 %), ďalej ofloxacinu (23 %) a bacitracínu s neomycínom (18,5 %). Pri analýze preskripcie týkajúcej sa zápalov vonkajšieho ucha (zvukovodu) sa zistilo, že najčastejšie predpisovanými boli ušné kvapky s obsahom ciprofloxacínu/flucinolónu (62,9 %) a očné kvapky (s indikáciou na použitie v uchu) s 0,3 % obsahom

ofloxacinu (53,2 %). V našej analýze boli perorálne antibiotiká s indikáciou na vonkajšie ucho predpísané v 26,5 %. Viacero autorov vo svojich štúdiách v rámci terapie zápalov a infekcií vonkajšieho ucha uvádza, že liečbou prvej voľby by mala byť lokálna terapia. Lokálne sa aplikujú antiseptické, antiflogistické, anestetické a antimikrobiálne liečivá (Wiegand a kol., 2019; Traglia a kol., 2023). Autori Jackson a Geer (2023) uvádzajú, že neexistujú presne stanovené liečivá, ktoré sú viac alebo menej účinné pri zápaloch vonkajšieho ucha. Typ liečby pacienta je založený skôr na faktoroch a pridružených komplikáciách zdravotného stavu. Perorálne antibiotiká sú indikované, ak sa infekcia rozšíri mimo zvukovodu alebo u pacientov so slabo kontrolovaným *diabetes mellitus* alebo imunosupresiou. Špecifickými skupinami pacientov sú aj malé deti a geriatrickí pacienti. Volia sa najmä aminopenicilíny alebo cefalosporíny, ale pri precitlivenosti môžu byť voľbou aj makrolidové antibiotiká. Traglia a kol. (2023) vo svojej meta-analýze uviedli, že žiadna konkrétna látka (ako napr. kortikosteroid alebo antibiotikum) nemá menší, alebo väčší účinok pri zápale. Všeobecne sa uprednostňujú kombinácie týchto skupín pre synergický účinok. Otorinolaringológ musí zhodnotiť prítomné a možné

komplikácie pacientovho stavu, ale aj riziká zvolenej liečby. Dôležité je hneď na začiatku ochorenia zvoliť účinnú cielenú liečbu, aby sa predišlo komplikáciám a menej prípadov prešlo do chronického ochorenia (Wiegard a kol., 2019). V našej analýze boli častejšie predpísané lieky určené na lokálnu liečbu.

Pri infekčných zápalových ochoreniach stredného ucha bolo zistené, že najčastejšou voľbou lekárov bola v rámci lokálnej liečby kombinácia účinných látok butándiol, cinchokaín a dexametazón (73,3 %) a kombinácia bacitracínu s neomycínom (59,2 %). V našej analýze boli perorálne antibiotiká podávané v 62,4 % prípadov infekcií stredného ucha. Predpis perorálne podávaných antibiotík bol v porovnaní s infekciami vonkajšieho ucha vyšší. V usmerneniach od talianskych autorov Marchisio a kol. z roku 2019 je uvedené, že pri akútnom zápale stredného ucha u detí mladších ako 2 roky je vždy indikovaná antibiotická liečba perorálne, najmä kombinácia amoxicilínu a kyseliny klavulánovej. Pri terapii je potrebné zohľadniť aj vek z dôvodu, že liečba detí a geriatrických pacientov má svoje špecifiká. Corbeel (2007) zhodnotil, že amoxicilín je prvou voľbou najmä kvôli veľmi dobrému prechodu liečiva do stredného ucha, pričom kombinácia s kyselinou klavulánovou zvyšuje bakteriálne spektrum účinnosti. V rámci nášho výskumu sa potvrdilo, že kombinácia amoxicilínu a kyseliny klavulánovej bola najčastejšou voľbou doktorov (29,1 %) nielen pri bakteriálnych ochoreniach stredného, ale aj vonkajšieho ucha. Preskripciu samotného amoxicilínu sme nezaznamenali.

Z ochorení vnútorného ucha sme najčastejšie zaznamenali ochorenia alebo symptómy súvisiace s poruchou vestibulárnej funkcie, tinitom, vertigom, závratovým syndrómom, poruchami a stratou sluchu a Menierovou chorobou. Pri ochoreniach postihujúcich vnútorné ucho, ktoré sa dajú liečiť alebo zmierniť symptómy, sa využívajú najmä vazoaktívne liečivá (betahistín, EGb 761, vinpocetín a iné). Veková kategória sa často pri týchto diagnózach posúva vyššie (65 a viac rokov). V rámci vazodilatancií bol najpredpisovanejším betahistín (61,5 %); ktorý bol zároveň aj najviac predpísaným liečivom zo všetkých

preskripčných záznamov (21,4 %). Medzi najčastejšie diagnózy, na ktoré bol betahistín predpísaný, bola zistená až v 41,2 % iná porucha vestibulárnej funkcie, menej vertigo centrálneho pôvodu (16,7 %); vertigo (13,7 %) a benígny záchvatový závrat – vertigo (8,9 %). Až v 91,0 % bol betahistín predpísaný o sile 24 mg. V štúdiu zaoberajúcej sa vertigom bolo zistené, že Epleyov manéver je najúčinnější pri benígnom záchvatovom závrate – vertigo, ale užívanie betahistínu ako podpornej liečby má pozitívne výsledky na stav pacienta (Sazin a kol., 2022). V štúdiu o liečbe primárneho tinitu z roku 2023, Castilo a kol. vykonali kontrolovanú štúdiu účinnosti betahistínu vo forme betahistín-dihydrochlorid súčasne s použitím placebo. Bolo zistené, že betahistín-dihydrochlorid je neúčinný pri liečbe primárneho tinitu (Castilo a kol., 2023). V našej analyzovanej vzorke bol extrakt z ginka dvojlaločného súčasťou 197 receptov, z nich 23,9 % bolo indikovaných na inú poruchu vestibulárnej funkcie a 23,5 % bolo predpísaných na tinitus. Zistilo sa, že užívanie EGb 761 je naozaj účinné pri tinite a výrazne prispieva k zlepšeniu tohto symptómu (Radunz a kol., 2020). V meta-analýze z roku 2023 boli prezentované výsledky o bezpečnosti ginka dvojlaločného u pacientov, ktorí trpeli závratmi. Pridanie ginka malo výraznú klinickú účinnosť u ochorení spojených s vertigom, ale pri Menierovej chorobe a pri benígnom záchvatovom závrate boli neúčinné. Nežiaduce účinky EGb 761 neboli významné s kontrolnou skupinou (Gao a kol., 2023). Vinpocetín je kognitívum, ktoré bolo súčasťou 101 receptov, ktoré obsahovali vybrané diagnózy (H60 – H95). Najčastejšie bol indikovaný na iné poruchy vestibulárnej funkcie (48,5 %). Štúdia na 139 pacientoch odporúča dlhodobé podávanie vinpocetínu (najmenej 5 mesiacov) na liečbu vertiga a kognitívnych porúch, ktoré môžu byť následkom chronickej cerebrálnej insuficiencie. Podávanie vinpocetínu výrazne znížilo intenzitu závratov a jeho užívanie nebolo spojené so závažnými nežiaducimi účinkami (Samartsev a kol., 2019).

## ZÁVER

Ochorenia ucha sa vyskytujú u pacientov v každom veku, aj keď niektoré špecifické ochorenia ucha sa viažu na určité vekové skupiny. Niektoré nezávažné diagnózy môže liečiť obvodný lekár, ale väčšina diagnóz patrí do rúk otorinolaringológa. Vonkajšie a stredné ucho býva najčastejšie postihnuté zápalmi a infekciami. Pri bakteriálnej infekcii vonkajšieho ucha sa najčastejšie využívajú lokálne antibiotiká, ale pri zápale stredného ucha je vo väčšine prípadov potrebná kombinácia celkovej a lokálnej terapie. Liečbu je potrebné začať čo najskôr, aby sa zabránilo komplikáciám. Nesprávne liečená infekcia bakteriálneho pôvodu má za následok vznik chronických zápalov a v horších prípadoch aj stratu sluchu. Medzi najčastejšie choroby vnútorného ucha, ktorými trpeli pacienti, boli iné poruchy vestibulárnej funkcie, tinitus a závraty. Indikované boli najmä lieky s obsahom vazodilatívnych látok (vazodilatanciá). Na predpisoch bol najčastejšie betahistín, extrakt z ginka dvojlaločnatého a vinpocetín.

## ZOZNAM LITERATÚRY

Castilho, G. L., Dias, N. H., Martins, R. H. G.: A triple blind, placebo controlled, randomised controlled trial of betahistine dihydrochloride in the treatment of primary tinnitus. *Clin. Otolaryngol.*, 2023, 48 (1), 50 – 57.

Corbeel, L.: What is new in otitis media? *Eur. J. Pediatr.*, 2007, 166 (6), 509 – 511.

Čihák, R.: *Anatomie 3* [Anatomy III]. Praha: Grada, 2016. 232 s.

Emmett, S. D., Kokesh, J., Kaylie, D.: Chronic Ear Disease. *Med. Clin. North. Am.*, 2018, 102 (6), 1063 – 1079.

Gao, X., Cheng, Y., Liu, F., Han, X., Liu, Ch.: The clinical efficacy and safety of *Ginkgo biloba* in vertigo patients: A meta-analysis. *Adv. Integr. Med.*, 2023, 10 (4), 158 – 166.

Hahn, A. a kol.: *Otorinolaryngologie a foniatrie v současné praxi* [Otorhinolaryngology and Phoniatrics in Current Practice]. Praha: Grada, 2019. 440 s.

Chrobok, V., Komínek, P., Plzák, J., Čelakovský, P., Zeleník, K. a kol.: *Otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku* [Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery]. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2022. 584 s.

Jackson, E. A., Geer, K. Acute otitis externa: rapid evidence review. *AFP*, 2023, 107 (2), 145 – 151.

Klozar, J. a kol.: *Speciální otorinolaryngologie* [Special Otorhinolaryngology]. Praha: Galén, 2021. 136 s.

Marchisio, P., Galli, L., Bortone, B., Ciarcia, M., Motisi, M. A., Novelli, A., Pinto, L., Bottero, S., Pignataro, L., Piacentini, G., Mattina, R., Cutrera, R., Varicchio, A., Luigi Marseglia, G., Villani, A., Chiappini, E.: Updated guidelines for the management of acute otitis media in children by the Italian society of pediatrics: treatment. *Pediatr. Infect. Dis.*, 2019, 38 (12), 10 – 21.

Mráz, P., Belej, K., Beňuška, J., Holomáňová, A., Macková, M., Šteňová, J.: *Anatómia ľudského tela 2* [Anatomy of the Human Body II]. Bratislava: SAP, 2021. 496 s.

Musazzi, U. M., Franzé, S., Cilurzo, F.: Innovative pharmaceutical approaches for the management of inner ear disorders. *Drug Deliv. Transl. Res.*, 2018, 8 (2), 436 – 449.

NCZI. *Medzinárodná klasifikácia chorôb* [International Classification of Diseases]. Bratislava: Národné centrum zdravotníckych informácií, 2023. <https://www.nczisk.sk/>. [cit. 2024-3-27].

Profant, M.: *Otolaryngológia – Vol 1.: Otológia* [Otolaryngology]. Bratislava: Univerzita Komenského, 2021. 162 s.

Radunz, C. L., Okuyama, C. E., Branco-Barreiro, F. C. A., Pereira, R. M. S., Diniz, S. N.: Clinical randomized trial study of hearing aids effectiveness in association with *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on tinnitus improvement. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2020, 86 (6), 734 – 742.

Samartsev, I. N., Zhivolupov, S. A., Butakova, Y. S., Morozova, M. V., Barsukov, I. N.: Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, 2019, 11 (1), 36 – 47.

Sayin, I., Koç, R. H., Temirbekov, D., Guner, S., Cirak, M., Yazici, Z. M.: Betahistine add-on therapy for treatment of subjects with posterior benign paroxysmal positional vertigo: a randomized controlled trial. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2022, 88 (3), 421 – 426.

Schaefer, P., Baugh, R. F.: Acute otitis externa: an update. *AFP*, 2012, 86 (11), 1055 – 1061.

Traglia, R. D., Tudor-Green, B., Muzaffar, J., Borsetto, D., Smith, M. E.: Antibiotics versus non-antibiotic treatment for acute otitis externa: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.*, 2023, 48 (6), 841 – 862.

Wiegand, S., Berner, R., Schneider, A., Lundershausen, E., Dietz, A.: *Otitis Externa*. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2019, 116 (13), 224 – 234.





## MISPERCEPCIA – SKRESLENÝ POHLAD RODIČOV NA DETSKÚ OBEZITU

## MISPERCEPTION – PARENTS' DISTORTED VIEW ON CHILDHOOD OBESITY

Megyesy Eftimová, Zuzana

Katedra hygieny, technológie a zdravotnej bezpečnosti potravín  
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice  
Slovenská republika

[zuzana.megyesy.eftimova@uvlf.sk](mailto:zuzana.megyesy.eftimova@uvlf.sk)

### ABSTRAKT

Jedným s najrozšírenejších civilizačných neinfekčných ochorení je detská obezita. Obezita má na ľudský organizmus fatálne následky, nejde iba o estetický problém, ale prináša veľmi vysoké riziko chronických metabolických, kardiovaskulárnych, nádorových ochorení. Nadváha/obezita v detskom veku nepredstavuje len zdravotný problém, ale hrozí zvýšené riziko, že sa plne rozvinie v dospelosti. Cieľom predloženej štúdie bolo pomocou dotazníka vykonať prieskum identifikácie miery mispercepce hmotnosti detí v školskom veku ich rodičmi a zistiť misperpepciu kvality stravy detí. Prieskumnú vzorku respondentov tvorilo 150 rodičov detí vo veku 10 až 13 rokov na základnej škole v Košiciach. Prieskumnou metódou bol 34-položkový dotazník vlastnej konštrukcie. Návratnosť dotazníkov bola 100 %. V uvedenej inštitúcii sme mali povolenie vykonávať prieskum

na základe ústnej dohody s riaditeľkou školy. V prieskume sme zistili, že 37,3 % rodičov skreslene vnímalo vlastnú hmotnosť, kým hmotnosť dieťaťa neadekvátne posúdilo 43,0 % rodičov (z toho 19,3 % podhodnocovalo a 24,7 % nadhodnocovalo hmotnosť). Výraznejšiu mieru mispercepce sme zistili u rodičov detí s vyššou hmotnosťou (71,9 %) a nižšou hmotnosťou (70,0 %). U rodičov, ktorých detí mali fyziologickú hmotnosť, bola miera chybného vnímania hmotnosti iba 19,2 %. Obdobné výsledky sme zaznamenali pri hodnotení vlastnej hmotnosti rodičov, kde sme zaznamenali vysokú mieru mispercepce (72,2 %) u rodičov s nižšou hmotnosťou a vyššou hodnotou BMI (88,0 %). Naopak, nízku mieru mispercepce (19,6 %) sme zaznamenali u rodičov s fyziologickou telesnou hmotnosťou. Naše prieskumné výsledky poukazujú na to, že rodičia detí s vyššou hmotnosťou majú tendenciu vnímať hmotnosť ako nižšiu (68,7 % z 71,9 %); kým rodičia detí s nižšou hmot-

nost'ou majú tendenciu vnímať hmotnosť ako vyššiu (70,0 % z 70,0 %). Môžeme konštatovať, že rodičia skreslene vnímajú vlastnú hmotnosť, ale vo výraznejšej miere skresľujú hmotnosť svojho dieťaťa, s tendenciou vyššiu hmotnosť podhodnocovať a nižšiu nadhodnocovať. Súčasťou prieskumu bolo identifikovať mispercepciu kvality stravy detí, kde sme zistili výraznú mieru nesprávneho posúdenia kvality stravy detí, a to u 11-tich skupín potravín z 19-tich skúmaných. Pohľad rodičov na detskú obezitu/nadváhu zohráva v prevencii a v správnej farmakologickej liečbe obezity dôležitú úlohu. Ak si rodičia dostatočne neuvedomujú, že ich dieťa s nadváhou/obezitou má nadváhu alebo obezitu, potom je málo pravdepodobné, že preventívne činnosti zamerané na riešenie obezity ich dieťaťa budú pozitívne vnímať. Z tohto hľadiska potom mispercepcia hmotnosti dieťaťa môže predstavovať bariéru v prevencii detskej obezity/nadváhy.

**Kľúčové slová:** detská obezita; kvalita stravy; mispercepcia; nadváha

## **ABSTRACT**

One of the most widespread civilized non-infectious civilisation diseases is childhood obesity. It could have fatal consequences for the human body, and it is not only an aesthetic problem, but obesity is the cause of various chronic diseases. Obesity in childhood is not only a health problem, but also an increased risk that obesity will fully develop in adulthood. The aim of the present study was to use a questionnaire to conduct a survey to identify the extent of weight misperception of school-age children by their parents and to determine the misperception of the quality of children's diet. The survey sample consisted of 150 parents of children aged 10 to 13 at an elementary school in Košice. The research method was a 34-item self-constructed questionnaire. The return rate of the questionnaires was 100 %. The approval was

granted by the Headmistress of the School to conduct study in their departmental site, based on a verbal agreement. Misperception of own weight, i. e. of respondents weight, was identified in 37.3 %, while 43.0 % of parents assessed the child's weight inadequately (of which 19.3 % underestimated and 24.7 % overestimated the weight). We found that a more pronounced misperception was found in parents of children with higher weight (71.9 %) and lower weight (70.0 %). Parents, whose children have a physiological weight, the erroneous perception of weight was found only in 19.2 %. We also found similar results for misperceptions of one's own weight – i. e. it is particularly high among parents with a lower (72.2 %) and higher Body Mass Index (BMI) value (88.0 %), while among parents with a physiological body weight, misperception was the lowest – found in only 19.6 % of parents. Our survey results showed that parents of children with higher weight tend to perceive this weight as lower (68.7 % of 71.9 %), while parents of children with lower weight tend to perceive weight as higher (70.0 % of 70.0 %). Therefore, we can conclude that parents have a distorted perception of their own weight, but to a more significant degree the weight of their child, with a tendency to underestimate higher weight and overestimate lower weight. Part of the survey was to identify the misperception of the quality of the children's diet, where we found a significant rate of misjudgment of the quality of the children's diet, namely for 11 food groups out of 19 examined. Parents' perception of childhood obesity/overweight plays an important role in prevention and proper treatment of the obesity. If parents are not sufficiently aware that their overweight/obese child is overweight or obese, then it is unlikely that preventive activities aimed at addressing their child's obesity will be positively perceived. From this point of view, the misperception of a child's weight can represent a barrier in the prevention of childhood obesity/overweight.

**Key words: diet quality; childhood obesity; misperception; overweight**

## ÚVOD

Prevenencia civilizačných ochorení by mala byť celospoločenskou záležitosťou, podieľať by sa na nej by mali všetci (vláda, poisťovne, občania). Pri prevencii je však najdôležitejší náš postoj k odporúčaniam ako zdravo žiť (Bršiak, 2012). Jedným z najzávažnejších problémov verejného zdravia v 21. storočí sa stala obezita u detí, dospelujúcich a dospelých. Celosvetová prevencia detskej obezity sa za posledné 3 desaťročia výrazne zvýšila (Han a kol., 2010; Karnik a Kanekar, 2012). WHO odhaduje, že do roku 2025 bude približne 167 miliónov ľudí – dospelých a detí – menej zdravých, pretože majú nadváhu alebo obezitu (URL1, 2022). Podľa správ s IOSO je prevencia obezity a nadváhy na Slovensku k dnešnému dňu nasledovná: chlapci trpia obezitou v 11,4 % a nadváhou v 16,9 % a dievčatá obezitou v 10,3 % a nadváhou v 15,6 % (údaje sa týkajú detí od 7 do 17 roku života) (URL2, 2024).

WHO definuje obezitu ako chronické ochorenie, postihujúce deti a dospelých v rozvinutých a rozvojových krajinách (URL1, 2022). Nadváha a obezita sú definované ako abnormálne alebo nadmerné hromadenie tuku, v dôsledku pozitívnej energetickej bilancie, keď dôjde k porušeniu energetickej rovnováhy a energetický príjem prevýši energetický výdaj, ktorý predstavuje riziko pre zdravie (Fábryová, 2015; Vourdoumpa a kol., 2023). V dôsledku obezity dochádza k vzniku kardiovaskulárnych, respiračných, gastrointestinálnych, reprodukčných ochorení, vznikajú metabolické komplikácie, osteoporóza, inkontinencia moču, rakovina ako aj psychosomatické ochorenia. Obezita si vyžaduje dlhý a komplexný charakter liečby (Fábryová a Holécszy, 2019). Najčastejšie sa obezita definuje pomocou Body Mass Index (BMI), čo je index telesnej hmotnosti. Ide o matematický vzorec, pri ktorom sa telesná hmotnosť v kilogramoch vydeli výškou v metroch na druhú ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Na definovanie nadváhy a obezity sa u detí používali percentilové

krivky BMI špecifické pre vek. Deti a dospelujúci s BMI > ako 85, ale < 95. percentil pre vek a pohlavie sa považujú, že majú nadváhu. Obezita je definovaná ako BMI > 95. percentil vzhľadom na vek a pohlavie. Deti a dospelujúci s BMI > ako 99. percentil sa považujú za ťažko obéznych (Lustig, 2005; Lustig a Weiss, 2008; Hubbard, 2000; URL3, 2024).

Detská obezita je multifaktorálne ochorenie, ktoré je výsledkom viacerých genetických a negenetických faktorov a komplexných interakcií medzi nimi (Bishop a kol., 2005; Albataineh a kol., 2019). Odborná literatúra uvádza niekoľko kritických období, ktoré sa podieľajú na vzniku obezity, ako napr. prenatálne obdobie, obdobie dospievania predovšetkým u dievčat a obdobie rebound adipozity, a súčasne poukazuje na množstvo rizikových faktorov vedúcich k nadváhe až obezite. Ide predovšetkým o nesprávnu výživu, nedostatočnú pohybovú aktivitu, sedavý spôsob života, vplyv genetických a psychologických faktorov, dopad rodiny, spolužiakov a socioekonomických javov, prudký prírastok na hmotnosti medzi 4 až 6 mesiacom života u detí s umelou výživou, vzostup BMI za posledných 5 rokov, kolísanie váhy v detstve a adolescencii, zlý životný štýl v období dospievania, používanie liekov, ktoré podporujú neprimeraný vzostup telesnej hmotnosti. Tieto faktory pritom zvyčajne pôsobia v kombinácii (Hainer, 2003; Hainerová, 2009; Biesma a Hanson, 2017). Špecifické príčiny zvýšenia prevencie detskej obezity nie sú jasné a stanovenie kauzality je ťažké, pretože dlhodobý výskum v tejto oblasti je obmedzený (Karra a kol., 2009). Viacerí autori uvádzajú, že vysoká energetická bilancia, nízka úroveň fyzickej aktivity, viac hodín televízie alebo pred obrazovkou PC v rannom detstve, ako aj nekvalitný a krátky spánok môžu byť spojené s rizikom detskej obezity (Owen a kol., 2005; Kramer a kol., 2007; Moreno a Rodríguez, 2007; Al Mamun, 2007; Vourdoumpa a kol., 2023).

Obezita spojená s výskytom mnohých chronických ochorení môže významne ovplyvniť kvalitu života, ale aj skrátiť jeho priemernú dĺžku (Hainerová, 2009; Weihrauch-Blüher a kol., 2019). Preto je dôležitá skorá diagnostika a liečba tohto ochorenia. Liečba u

detí spočíva v zmene životného štýlu, a to najmä z hľadiska výživy a fyzickej aktivity, v indikovaných prípadoch sa odporúča farmakoterapia a bariatrická chirurgia (Hainer a kol., 2011). Ak nie je obezita v detstve a období dospievania liečená, je vysoko pravdepodobné, že pretrvá až do dospelosti (Simmonds a kol., 2016).

## MATERIÁL A METÓDY

### Hlavný cieľ prieskumu

Cieľom našej štúdie bolo identifikovať mieru misperpcie hmotnosti detí v školskom veku ich rodičmi a identifikovať mieru misperpcie kvality stravy detí v školskom veku.

### Metodológia prieskumu

Prieskum sme realizovali dotazníkovou formou, osobným zberom na ZŠ v Košiciach na vzorke 150 respondentov. V uvedenej inštitúcii sme mali povolenie vykonávať prieskum na základe podania písomnej žiadosti. Zvolenou prieskumnou metódou bol dotazník. Návratnosť dotazníkov bola 100 %.

Respondentmi bolo 150 rodičov detí vo veku 10 – 13 rokov, ktorí boli vopred informovaní o anonymite dotazníkov. Dotazník pozostával z 34 položiek prevažne uzatvoreného charakteru. Jeho súčasťou boli: identifikačné položky týkajúce sa respondentov (vek respondentov, ich výška, hmotnosť, najvyššie dosiahnuté vzdelanie, bydlisko) a detí respondentov (pohlavie dieťaťa, jeho výška, hmotnosť, vek), položky, ktorými sme posudzovali vnímanie hmotnosti respondenta, vnímanie hmotnosti ich dieťaťa. Ďalej to boli položky, ktorými respondenti hodnotili kvalitu stravy a pohybovej aktivity u svojho dieťaťa, položku, v ktorej respondenti vyjadrili svoj postoj k vnímaniu „bučťaťého“ dieťaťa ako zdravého, položky, ktorými sme posudzovali frekvenciu vybraných skupín potravín (ovocie, zelenina, mlieko, mliečne výrobky, sladkosti, sladké nápoje, slané pochutiny, biely chlieb, celozrnný chlieb, sladké a slané biele pe-

čivo, cestoviny, ryžu, strukoviny, chudé a červené mäso, údeniny, ryby, vajce).

Na vyhodnotenie BMI sme využili percentilové grafy pre deti od 3 – 18 rokov pre chlapcov a dievčatá a pre rodičov sme použili kalkulačku BMI (indexu telesnej hmotnosti). Rodičia detí hodnotili známku (od „1“ do „5“) kvalitu stravy svojich detí. Pri posudzovaní frekvencie konzumácie skupín potravín sme použili nasledovnú škálu: 1: nikdy, 2: 1x mesačne, 3: 2 – 3x mesačne, 4: 1 – 2x týždenne, 5: 3 – 4x týždenne, 6: 5 – 6x týždenne, 7: 1x denne, 8: 2 – 3x denne, 9: 4 – 5x denne, 10: 6x denne a viac.

Pre potreby štatistického spracovania zistených údajov sme využili funkcie programu Microsoft Office Excel 2007. Deskriptívna štatistika skupín nám poskytla informácie o mierach centrality (početnosť – n, percentuálne zastúpenie – %, priemer/priemerné hodnoty – M). Výsledky prieskumu sú spracované v tabuľkách s uvedením celkového počtu (n), percentuálneho zastúpenia (%), pri spracovaní frekvencie konzumácie potravín sme použili výpočet priemernej hodnoty (M). Prieskumný problém: aké sú stravovacie návyky respondentov s ohľadom na ich pracovné zaradenie.

## VÝSLEDKY

### Charakteristika prieskumnej vzorky

Prieskumnú vzorku tvorilo 150 respondentov (rodičia detí), ktorých sme charakterizovali na základe identifikačných položiek (vek respondentov, najvyššie dosiahnuté vzdelanie, BMI, bydlisko) a výsledky uvádzame v tabuľke 1 – 3.

### Vnímanie vlastnej hmotnosti a hmotnosti dieťaťa

Misperpciu vlastnej hmotnosti/hmotnosti dieťaťa sme zisťovali porovnávaním aktuálnej hodnoty BMI rodiča, resp. dieťaťa a vnímania vlastnej hmotnosti alebo hmotnosti dieťaťa jeho rodičom a uvádzame v tab. 4 – 5.

Misperpciu hmotnosti dieťaťa jeho rodi-

**Tab. 1: Vekové kategórie respondentov**

vekové kategórie	n	%
39 rokov a menej	60	40,0
40 – 49 rokov	82	54,7
50 rokov a viac	8	5,3
<b>spolu</b>	150	100,0

**Tab. 2: Vzdelanie respondentov**

vzdelanie	n	%
základné	0	0,0
učňovské	1	0,7
stredoškolské bez maturity	6	4,0
stredoškolské s maturitou	39	26,0
vysokoškolské	104	69,3
<b>spolu</b>	150	100,0

**Tab. 3: BMI respondentov**

BMI kategórie	n	%
podváha (BMI pod 18,4)	18	12,0
eutrofia (BMI 18,5 – 24,9)	107	71,3
nadváha (BMI 25,0 – 29,9)	19	12,7
obezita I. a II. stupňa (BMI 30,0 – 39,9)	6	4,0
<b>spolu</b>	150	100,0

**Tab. 4: Mispercepcia vlastnej hmotnosti rodiča**

klasifikácia mispercepce	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti	94	62,7
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti	56	37,3
podhodnocovanie hmotnosti	29	19,3
nadhodnocovanie hmotnosti	27	18,0
<b>spolu</b>	150	100,0

**Tab. 5: Mispercepcia hmotnosti dieťaťa**

klasifikácia mispercepce	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	84	56,0
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	66	43,0
podhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	29	19,3
nadhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	37	24,7
<b>spolu</b>	150	100,0

**Tab. 6: Mispercepcia hmotnosti dieťaťa v skupine detí s nižšou hmotnosťou**

klasifikácia mispercepce	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	12	30,0
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	28	70,0
podhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	0	0,0
nadhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	28	70,0
<b>spolu</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>

**Tab.7: Mispercepcia hmotnosti dieťaťa v skupine detí s vyššou hmotnosťou**

klasifikácia mispercepce	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	9	28,1
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	23	71,9
podhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	22	68,8
nadhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	1	3,1
<b>spolu</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>

**Tab. 8: Mispercepcia hmotnosti dieťaťa v skupine detí s fyziologickou hmotnosťou**

klasifikácia mispercepce	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	63	80,8
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	15	19,2
podhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	7	9,0
nadhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	8	10,2
<b>spolu</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

**Tab. 9: Rozdiely v misperpcii hmotnosti dieťaťa vzhľadom k BMI rodiča**

BMI rodiča	podváha		eutrofia		nadváha/ obezita	
	n	%	n	%	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	12	66,7	61	57,0	11	44,0
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	6	33,4	46	43,0	14	56,0
podhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	1	5,6	22	20,6	6	24,0
nadhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	5	27,8	24	22,4	8	32,0
<b>spolu</b>	<b>18</b>	<b>100,0</b>	<b>107</b>	<b>100,0</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Podváha – BMI pod 18,4; eutrofia – BMI 18,5 – 24,9; nadváha/obezita – BMI nad 25,0

čom sme sledovali aj po rozdelení detí do skupín (s nižšou, vyššou, fyziologickou hmotnosťou) a uvádzame v tab. 6 – 8.

Mispercepciu hmotnosti dieťaťa jeho rodičom sme sledovali aj v závislosti k BMI rodiča a uvá-

dzame v tab. 9.

#### **Faktory ovplyvňujúce mieru mispercepce hmotnosti dieťaťa respondentmi**

V nasledujúcej časti práce uvádzame prieskumné

**Tab. 10: Rozdiely v misperpcii hmotnosti dieťaťa vzhľadom ku vzdelaniu rodiča**

vzdelanie	nižšie		stredné		vyššie	
	n	%	n	%	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	4	57,1	24	61,5	56	53,8
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	3	32,9	15	38,5	48	46,1
podhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	1	14,3	11	28,2	17	16,3
nadhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	2	28,6	4	10,3	31	29,8
<b>spolu</b>	7	100,0	39	100,0	104	100,0

Nižšie vzdelanie – učňovské, stredoškolské bez maturity, stredné – stredoškolské s maturitou, vyššie – vysokoškolské

**Tab. 11: Rozdiely v misperpcii hmotnosti dieťaťa vzhľadom k veku rodiča**

vek rodiča	39 rokov a menej		40 – 49 rokov		50 rokov a viac	
	n	%	n	%	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	13	52,0	23	50,0	3	60,0
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	12	48,0	23	50,0	2	40,0
podhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	8	32,0	9	19,6	1	20,0
nadhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	4	16,0	14	30,4	1	20,0
<b>spolu</b>	25	100,0	46	100,0	5	100,0

**Tab.12: Rozdiely v misperpcii hmotnosti dieťaťa vzhľadom k bydlisku rodičov**

bydlisko	mesto		dedina	
	n	%	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	68	60,2	16	43,2
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	45	39,8	21	56,7
podhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	24	21,2	5	13,5
nadhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	21	18,6	16	43,2
<b>spolu</b>	113	100,0	37	100,0

**Tab. 13: Rozdiely v misperpcii hmotnosti dieťaťa vzhľadom ku vnímaniu kvality pohybovej aktivity dieťaťa**

vnímanie kvality pohybovej aktivity dieťaťa	výborná		dobrá		priemerná	
	n	%	n	%	n	%
SPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	43	51,8	39	60,9	2	66,7
NESPRÁVNE hodnotenie hmotnosti dieťaťa	40	48,2	25	39,1	1	33,3
podhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	21	25,3	8	12,5	0	0,0
nadhodnocovanie hmotnosti dieťaťa	19	22,9	17	26,6	1	33,3
<b>spolu</b>	83	100,0	64	100,0	3	100,0

výborná – skupina rodičov, ktorí ohodnotili kvalitu pohybu u svojho dieťaťa známkou „1“, dobrá – rodičia, ktorí hodnotili kvalitu pohybu známkou „2“ alebo „3“, priemerná – hodnotenie kvality pohybu známkou „4“

**Tab. 14: Frekvencia konzumácie jednotlivých druhov potravín**

potraviny	mikdy	1 x mesačne	2 – 3 x mesačne	1 – 2 x týždenne	3 – 4 x týždenne	5 – 6 x týždenne	1 x denne	2 – 3 x denne	4 – 5 x denne	6 x denne a viac
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ovocie	1 (0,7)	4 (2,7)	7 (4,7)	19 (12,7)	23 (15,3)	20 (13,3)	29 (19,3)	37 (24,7)	9 (6,0)	1 (0,7)
zelenina	2 (1,3)	12 (8,0)	1 (0,7)	21 (14,0)	31 (20,7)	13 (8,7)	25 (16,7)	36 (24,0)	9 (6,0)	0 (0,0)
mlieko	15 (10,0)	7 (4,7)	7 (4,7)	21 (14,0)	18 (12,0)	18 (12,0)	31 (20,7)	22 (14,7)	4 (2,7)	7 (4,7)
mliečné výrobky	0 (0,0)	5 (3,3)	8 (5,3)	19 (12,7)	22 (14,7)	19 (12,7)	33 (22,0)	32 (21,3)	7 (4,7)	5 (3,3)
sladkosti	1 (0,7)	10 (6,7)	12 (8,0)	25 (16,7)	18 (12,0)	16 (10,7)	42 (28,0)	17 (11,3)	5 (3,3)	4 (2,7)
sladké nápoje	11 (7,3)	13 (8,7)	30 (20,0)	37 (24,7)	19 (12,7)	11 (7,3)	13 (8,7)	9 (6,0)	5 (3,3)	2 (1,3)
slané pochutiny	15 (10,0)	32 (21,3)	35 (23,3)	32 (21,3)	16 (10,7)	4 (2,7)	10 (6,7)	5 (3,3)	0 (0,0)	1 (0,7)
biely chlieb	9 (6,0)	9 (6,0)	6 (4,0)	13 (8,7)	18 (12,0)	21 (14,0)	38 (25,3)	30 (20,0)	4 (2,7)	2 (1,3)
sladké biele pečivo	22 (14,7)	25 (16,7)	25 (16,7)	41 (27,3)	18 (12,0)	2 (1,3)	12 (8,0)	4 (2,7)	1 (0,7)	0 (0,0)
slané biele pečivo	28 (18,7)	43 (28,7)	28 (18,7)	30 (20,0)	9 (6,0)	2 (1,3)	4 (2,7)	5 (3,3)	1 (0,7)	0 (0,0)
celozrnný chlieb	17 (11,3)	14 (9,3)	14 (9,3)	33 (22,0)	22 (14,7)	7 (4,7)	28 (18,7)	13 (8,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
cestoviny	5 (3,3)	15 (10,0)	38 (25,3)	62 (41,3)	15 (10,0)	4 (2,7)	4 (2,7)	15 (3,3)	1 (0,7)	1 (0,7)
ryža	8 (5,3)	24 (16,0)	45 (30,0)	48 (32,0)	8 (5,3)	7 (4,7)	6 (4,0)	3 (2,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
strukoviny	9 (6,0)	34 (22,7)	44 (29,3)	46 (30,7)	7 (4,7)	3 (2,0)	6 (4,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
chudé mäso	6 (4,0)	16 (10,7)	36 (24,0)	41 (27,3)	33 (22,0)	5 (3,3)	8 (5,3)	5 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
červené mäso	42 (28,0)	55 (36,7)	23 (15,3)	20 (13,3)	7 (4,7)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
údeniny	27 (18,0)	49 (32,7)	25 (16,7)	28 (18,7)	7 (4,7)	2 (1,3)	7 (4,7)	2 (1,3)	2 (1,3)	1 (0,7)
ryby	35 (23,3)	55 (36,7)	28 (18,7)	25 (16,7)	3 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
vajce	17 (11,3)	39 (26,0)	37 (24,7)	38 (25,3)	10 (6,7)	3 (2,0)	6 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)



**Tab. 15: Priemerné hodnoty frekvencie konzumácie sladkostí, sladkých nápojov a slaných pochutín vzhľadom ku kvalite stravy posúdenej rodičmi detí**

kvalita stravy	sladkosti	sladké nápoje	slané pochutiny
	M	M	M
známka „1“	5,46	4,28	3,43
známka „2“	5,82	4,41	3,75
známka „3“	6,11	4,74	3,26
známka „4“	4,00	5,50	2,50
<b>spolu</b>	5,72	4,43	3,57

**Tab. 16: Priemerné hodnoty frekvencie konzumácie chleba a pečiva vzhľadom ku kvalite stravy posúdenej rodičmi detí**

kvalita stravy	biely chlieb	sladké biele pečivo	slané biele pečivo	celozrnný chlieb
	M	M	M	M
známka „1“	6,37	4,00	3,00	4,39
známka „2“	5,65	3,39	3,02	4,81
známka „3“	5,68	3,68	3,16	4,42
známka „4“	2,50	1,50	1,50	2,50
<b>spolu</b>	5,83	3,59	3,01	4,60

**Tab. 17: Priemerné hodnoty frekvencie konzumácie mäsa, rýb a vajec vzhľadom ku kvalite stravy posúdenej rodičmi detí**

kvalita stravy	chudé mäso	červené mäso	údeniny	ryby	vajcia
	M	M	M	M	M
známka „1“	4,22	2,43	3,09	2,48	3,30
známka „2“	3,88	2,39	2,94	2,59	2,96
známka „3“	4,00	2,42	3,26	2,00	3,42
známka „4“	4,50	1,50	2,50	3,50	2,50
<b>spolu</b>	4,01	2,39	3,02	2,49	3,12

údaje, ktorými sme posudzovali vplyv rôznych faktorov (vzdelanie, vek, bydlisko) na mieru misperpcie hmotnosti dieťaťa ich rodičmi (vid' tab. 10 – 12).

Rozdiely v misperpcii hmotnosti dieťaťa vzhľadom na hodnotenie rodiča – kvality pohybu u svojho dieťaťa (vid' tab. 13).

### **Identifikácia miery misperpcie kvality stravy detí v školskom veku**

#### **Misperpcia kvality stravy detí**

Súčasťou prieskumu bolo posúdiť kvalitu stravovania detí formou identifikácie frekvencie príjmu vybraných skupín potravín a následne zistiť mieru misperpcie kvality stravy (vid' tab. 14 – 17). Rodičia detí hodnotili známku (od „1“ do

„5“) kvalitu stravy ich detí. Škála hodnotenia: 1: nikdy, 2: 1x mesačne, 3: 2 – 3x mesačne, 4: 1 – 2x týždenne, 5: 3 – 4x týždenne, 6: 5 – 6x týždenne, 7: 1x denne, 8: 2 – 3x denne, 9: 4 – 5x denne, 10: 6x denne a viac.

## DISKUSIA

Pri hodnotení identifikačných položiek týkajúcich sa respondentov (vek respondentov, najvyššie dosiahnuté vzdelanie, BMI) sme zistili, že priemerný vek respondentov bol 40,5 roka (M – 40,65); pričom minimálna hodnota bola 32 rokov (n – 1) a maximálna hodnota bola 54 rokov (n – 1). Vo vekovej kategórii 40 – 49 rokov bolo 54,7 % respondentov a 40,0 % bolo vo veku 39 rokov a menej (viď tab. 1). Vysokoškolské vzdelanie uviedlo 69,3 % respondentov a stredoškolské vzdelanie s maturitou 26,0 % respondentov (viď tab. 2).

Respondenti uvádzali svoju aktuálnu hmotnosť a výšku. Na základe týchto antropometrických údajov sme vypočítali BMI. U 71,3 % sme identifikovali fyziologické rozmedzie BMI (viď tab. 3). Chybné klasifikovalo vlastnú hmotnosť 37,3 % respondentov (rodičov detí), z toho 19,3 % respondentov svoju hmotnosť podhodnocovalo a 18,0 % nadhodnocovalo (viď tab. 4). Podobne hmotnosť dieťaťa neadekvátne posúdilo 43,0 % rodičov detí (z toho 19,3 % podhodnocovalo a 24,7 % nadhodnocovalo hmotnosť) (viď tab. 5). Vysokú mieru mispercepcie sme zistili v skupine rodičov, ktorých deti majú vyššiu hmotnosť (71,9 %) a v skupine rodičov, ktorých deti majú hmotnosť nižšiu (70,0 %). V 19,2 % bolo zistené chybné vnímanie hmotnosti u rodičov, ktorých deti majú fyziologickú hmotnosť (viď tab. 5 – 8). Pri rozdieli v misperpeccii hmotnosti dieťaťa vzhľadom k BMI rodiča sme zistili, že správne vnímanie hmotnosti dieťaťa malo 66,7 % rodičov s podváhou; 57,0 % rodičov s eutrofiou a 44,0 % rodičov s nadváhou/obezitou (viď tab. 9).

U respondentov sme taktiež zisťovali mispercep-

ciu vlastnej hmotnosti (rodičov detí) a zistili sme (obdobné výsledky), že vysoká miera mispercepce je najmä u rodičov s nižšou (72,2 %) a vyššou hodnotou BMI (88,0 %); kým u rodičov s fyziologickou telesnou hmotnosťou bola mispercepčia najnižšia – zistená iba u 19,6 % rodičov. Môžeme teda konštatovať, že zistené výsledky poukazujú na to, že rodičia detí s vyššou hmotnosťou majú tendenciu vnímať túto hmotnosť ako nižšiu (68,7 % z 71,9 %); kým rodičia detí s nižšou hmotnosťou majú tendenciu vnímať hmotnosť ako vyššiu (70,0 % z 70,0 %). To znamená, že rodičia majú skreslené vnímanie vlastnej hmotnosti, ale aj hmotnosti svojho dieťaťa, s tendenciou vyššiu hmotnosť podhodnocovať a nižšiu nadhodnocovať. Najvyššie rozdiely miery chybného vnímania hmotnosti detí sme zistili u rodičov s nadváhou/obezitou (56,0 %) v porovnaní s rodičmi s fyziologickou hmotnosťou (43,0 %) alebo podváhou (33,4 %). Chaparro a kol. (2011) identifikovali vyššiu hodnotu BMI ako rizikový faktor mispercepce u detí v predškolskom veku. De La a kol. (2009) uvádzajú, že častejšia chybná klasifikácia hmotnosti u chlapcov bola preukázaná aj u amerických detí vo veku 5 – 12 rokov. V inom výskume (opätovne u amerických detí, pričom ich rodičia boli výlučne s nízkym ekonomickým príjmom) sa nezistili rozdiely vzhľadom k pohlaviu dieťaťa (Hager a kol., 2012). Prehľadová štúdia (zahrňovala 17 výskumov o misperpeccii hmotnosti dieťaťa) poukázala na to, že najvýznamnejšie rizikové faktory chybného vnímania hmotnosti dieťaťa rodičom sú vek dieťaťa, jeho pohlavie a etnická príslušnosť (Townson a D'Auria, 2009). Aj v iných výskumoch bola zistená najnižšia miera mispercepce v kategórii detí s fyziologickou hmotnosťou. V kanadskej štúdii nesprávne hodnotilo hmotnosť dieťaťa v skupine detí s fyziologickou hmotnosťou 16,0 % rodičov, v skupine detí s podváhou 55,0 % a v skupine detí s nadváhou/obezitou 77,0 % rodičov (Mathieu a kol., 2010).

K podobným výsledkom dospela Mrosková (2012), ktorá vo svojom prieskume zistila, že naj-

menšia miera nesprávneho posúdenia hmotnosti dieťaťa bola u detí predškolského veku (11,7 %) s fyziologickou hmotnosťou v porovnaní s deťmi s nižšou (71,1 %) a vyššou hmotnosťou (69,4 %) (Mrosková, 2012). De La a kol. (2009) uvádzajú, že americké matky majú tendenciu podhodnocovať hmotnosť svojich detí, práve v skupine detí s nadváhou a obezitou.

Okrem toho sme posúdili vplyv rôznych faktorov (vek, vzdelanie rodičov, bydlisko, BMI rodičov, vnímanie kvality pohybovej aktivity detí) na mispercepciu hmotnosti detí respondentmi. Na základe hodnotenia ako ovplyvňuje vzdelanie mieru mispercepce hmotnosti dieťaťa respondentmi sme zistili, že nesprávne hodnotilo hmotnosť dieťaťa 46,1 % rodičov s vysokoškolským vzdelaním; 38,5 % rodičov so stredoškolským vzdelaním s maturitou a 32,9 % rodičov s nižším vzdelaním (stredoškolským bez maturity a učňovským vzdelaním) (viď tab. 10).

Pri hodnotení ako ovplyvňuje vek mieru mispercepce hmotnosti dieťaťa respondentmi sme zaznamenali nesprávne hodnotenie hmotnosti dieťaťa u 48,0 % rodičov vo veku 39 a menej rokov; 50,0 % rodičov vo veku 40 – 49 rokov a 40,0 % rodičov vo veku 50 rokov a viac (viď tab. 11). Zistili sme, že väčšiu tendenciu mispercepce hmotnosti (56,7 %) majú rodičia detí žijúci na dedine v komparácii so skupinou rodičov bývajúcich v meste (39,8 %) (viď tab. 12). Autori Wang a Lobstein (2006) uvádzajú, že deti, ktoré žijú v mestských oblastiach majú väčšiu pravdepodobnosť obezity ako deti žijúce vo vidieckych oblastiach v mnohých krajinách, vrátane krajín s vysokými a nízkymi/strednými príjmami. Výraznejšie rozdiely sme zaznamenali pri hodnotení hmotnosti dieťaťa vzhľadom ku vnímaniu kvality pohybovej aktivity dieťaťa. Rodičia, ktorí posúdili pohybovú aktivitu dieťaťa známku „1“ (výborná), v najvyššej miere chybné hodnotili hmotnosť dieťaťa (48,4 %) v porovnaní s rodičmi, ktorí posúdili pohybovú aktivitu dieťaťa horšou známku. Taktiež bola misperpécia hmotnosti vyššia u chlapcov (54,8 %) ako u dievčat

(43,4 %) (viď tab. 13).

Súčasťou prieskumu bolo identifikovať frekvenciu konzumácie nami stanovených potravín. Z výsledkov uvádzaných v tabuľke 14 vyplynulo, že deti konzumujú málo ovocia (denný príjem zistený u 50,7 % detí) ako aj zeleniny (denný príjem zistený u 46,7 % detí). Iba u 18,7 % detí sme zistili týždenný príjem rýb, čo je veľmi málo. Uspokojivý výsledok sme nezistili ani pri týždennej konzumácii strukovín (37,4 %). Neprekvapilo nás ani zistenie, že deti častejšie preferujú konzumáciu bieleho pečiva a chleba pred celozrnným (denný príjem 49,3 % verzus 28,8 %). Naopak, takmer polovica detí (45,3 %) denne konzumuje sladkosti. Potešilo nás však zistenie, že deti častejšie jedia mliečne výrobky (denne 51,3 %) a pijú mlieko (42,8 %) (viď tab. 14). Očakávali sme vyšší príjem konzumácie slaných pochutín a sladkých nápojov, ale tento predpoklad sa nám nepotvrdil, práve naopak. Zeleňáková (2011) uvádza, že zdravá plnohodnotná výživa povzbudzuje intenzitu ľudskej činnosti a zabraňuje vzniku ochorení ovplyvnených nesprávnou výživou. Výživa je plnohodnotná vtedy, keď sú prijímané všetky nevyhnutné živiny v potrebnom množstve, ktoré vychádzajú z obsahu výživových faktorov, podľa odporúčaných výživových dávok pre jednotlivé vekové skupiny obyvateľstva (Zeľňáková, 2011).

V prieskume sme zisťovali identifikáciu mispercepce kvality stravy. Chybné vnímanie kvality stravy sme posudzovali porovnávaním medzi na jednej strane hodnotením kvality stravy detí rodičmi (známkou „1“ až „5“), a na druhej strane frekvenciou konzumácie jednotlivých potravín. Známkou „1“ ohodnotilo kvalitu stravy 46 respondentov, známku „2“ 83 respondentov, známku „3“ 19 a známku „4“ dvaja respondenti. Najhoršiu známku „5“ si ne zvolil žiaden respondent. Celkovo sme posudzovali 19 skupín potravín, pričom u 11 z nich sme zistili mispercepciu. Je možné predpokladať, že deti rodičov, ktorí hodnotia kvalitu stravy ich dieťaťa známku „1“, budú v najvyššej miere alebo najnižšej (v závislosti od druhu

potravín) prijímať skúmané potraviny. Výsledky prieskumu však boli odlišné.

Z tabuľky 15 vyplýva, že v najvyššej miere konzumujú sladkosti (M – 6,11) deti, ktorých kvalita stravy bola hodnotená známkou „3“, kým sladké nápoje v najvyššej miere pijú deti, ktorých rodičia posúdili kvalitu ich stravy známkou „4“ (M – 5,50). Priemernú hodnotu 3,75 (frekvencia konzumácie 1 – 2-krát týždenne) sme identifikovali u detí, ktorých rodičia hodnotili kvalitu stravy známkou „2“. Z tabuľky vyplýva, že deti rodičov, ktorí ohodnotili kvalitu stravy známkou „1“ konzumovali sladkosti častejšie (M – 5,46) ako deti rodičov, ktorí hodnotili kvalitu stravy známkou „4“ (M – 4,00). V najvyššej miere konzumujú biely chlieb (M – 6,37) deti, ktorých kvalita stravy bola hodnotená známkou „1“, kým celozrnný chlieb v najvyššej miere prijímajú deti, ktorých rodičia posúdili kvalitu ich stravy hodnotením „2“ (M – 4,81). Najvyššiu frekvenciu príjmu sladkého bieleho pečiva (M – 4,00) a slaného bieleho pečiva (M – 3,00) sme zistili u skupiny detí, ktorých rodičia ohodnotili kvalitu stravy u svojho dieťaťa známkou „1“. Výsledky prieskumu boli odlišné, pretože obdobne deti rodičov, ktorí ohodnotili kvalitu stravy známkou „4“, konzumovali sladké biele pečivo vo výrazne nižšej miere (M – 1,50) v porovnaní s deťmi rodičov, ktorí hodnotili kvalitu stravy známkou „1“ (M – 4,00) (viď. tab. 16).

Z tab. 17 vyplynulo, že v najvyššej miere konzumujú chudé mäso (M – 4,50) deti, ktorých kvalita stravy bola hodnotená známkou „4“, kým červené mäso v najvyššej miere prijímajú deti, ktorých rodičia posúdili kvalitu ich stravy hodnotením „1“ (M – 2,43). Najvyššiu frekvenciu príjmu údenín (M – 3,26) sme zistili u skupiny detí, ktorých rodičia ohodnotili kvalitu stravy svojho dieťaťa známkou „3“. V najvyššej miere prijímajú ryby (M – 3,50) deti, ktorých kvalita stravy bola hodnotená známkou „4“, kým vajcia v najvyššej miere konzumujú deti, ktorých rodičia posúdili kvalitu ich stravy hodnotením „3“ (M – 3,42) (viď. tab. 17). Domnievali sme sa, že deti rodičov,

ktorí ohodnotili kvalitu stravy známkou „1“, budú konzumovať ryby vo vyššej miere (M – 2,48) ako deti rodičov hodnotiacich kvalitu stravy známkou „4“ (M – 3,50). Uvedené priemerné hodnoty však tento predpoklad nepotvrdili, a tým poukázali na neadekvátnosť medzi subjektívnym hodnotením stravy dieťaťa rodičom a samotnou frekvenciou príjmu jedla. Kourlaba a kol. (2009) vo svojej štúdií uvádzajú, že až 83 % matiek nesprávne posúdilo (nadhodnotilo) kvalitu stravy detí predškolského veku. V prieskume sme zistili, že rodičia majú tendenciu pri hodnotení stravy vlastných detí „prikresľovať“ jej reálny charakter. Tento rozdiel môže byť spôsobený aj tým, že rodič nedokáže alebo nevie správne zhodnotiť stravovanie dieťaťa. Jaballas a kol. (2011) uvádzajú, že „Vnímanie alebo vnímanie hmotnosti dieťaťa rodičom určite majú významnú úlohu v tom, či rodičia rozvinú a udržia zdravý životný štýl v rodine.“

## ZÁVER

Obezita patrí k závažným civilizačným neinfekčným ochoreniam, má stúpajúci charakter epidémie už aj u detí školského veku a stáva sa fenoménom modernej doby. Najväčší vplyv na vznik obezity má zlý životný štýl. Rodina je faktor, ktorý na dieťa vplyva už od narodenia. Formovanie stravovacích návykov a výživových preferencií začína už v prenatálnom období, kde má najvýznamnejší vplyv matka a neskôr otec. Okrem rodinného vplyvu má na stravovanie dieťaťa veľký vplyv ekonomická situácia rodiny, ale aj médiá. Priamy vplyv má však samotné správanie rodičov vo vzťahu k strave – ako k strave dieťaťa, tak aj k ich vlastným stravovacím návykom. Za stúpajúcou incidenciou obezity môže byť aj vysoká miera mispercepcie – teda chybného vnímania hmotnosti detí ich rodičmi. Rodičia, ktorí nesprávne posudzujú hmotnosť svojho dieťaťa, nevidia ani samotný problém. V mnohých prípadoch sa s týmto chybným vnímaním stretávame u rodičov detí, ktorí sami trpia nadváhou alebo obezitou. Preto je veľmi dôležité,

aby rodičia detí s nadváhou a obezitou boli poučení o správnom identifikovaní stavu výživy svojho dieťaťa. Ak si rodičia toto neuvedomujú, potom je pravdepodobné, že ani preventívne činnosti zamerané na riešenie obezity nebudú vnímané správne. Z tohto hľadiska mispercepcia hmotnosti dieťaťa môže predstavovať bariéru v prevencii detskej obezity.

## ZOZNAM LITERATÚRY

Albataineh, R S., Badran, F E., Tayyem, F R.: Overweight and obesity in childhood: dietary, biochemical, inflammatory and lifestyle risk factors. *Obesity Medicine*, 2019, 15, 100–112. Doi: 10.1016/j.obmed.2019.

Al Mamun, A., Lawlor, D. A., Cramb, S., O'Callaghan, M., Williams, G., Najman, J.: Do childhood sleeping problems predict obesity in young adulthood? Evidence from a prospective birth cohort study. *Am. J. Epidemiol.*, 2007, 166, 1368 – 1373. Doi: 10.1093/aje/kwm224.

Biesma, R., Hanson, M.: Childhood obesity. *The Lancet*, 2010, 375 (9727), 1737 – 1748. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60171-7.

Bishop, J., Middendorf, R., Babin, T., Tilson, W.: Childhood obesity. *ASPE Childhood Obesity White Paper*, 2005. [http://aspe.hhs.gov/health/reports/child\\_obesity/](http://aspe.hhs.gov/health/reports/child_obesity/). Accessed May 9, 2024.

Bršiak, W.: *Paths to Health*. Žilina: GEORG, 2012, 65 s.

Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., Dietz, W. H.: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*, 2000, 320, 1240 – 1243. Doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240.

De La, O., A., Jordan, C. K., Ortiz, K., Moyer-Mileur, J. L., Stoddard, G., Friedrichs, M., Cox, R., Carlson, C. E., Heap, E., Mihalopoulos, L. N.: Do parents accurately perceive their child's weight status? *Journal of pediatric health care*, 2009, 23 (4), 216 – 221. Doi: 10.1016/j.pedhc.2007.12.014.

Fábryová, E., Holécszy, P.: Diabesita [Dia-

betesity]. *Facta medica*, 2019, 19 (38), 84 – 89, 336 s.

Fábryová, E.: Epidemiológia a zdravotné dôsledky obezity [Epidemiology and health consequences of obesity]. *Solen*, 2015, 12 (1), 8 – 114. <https://www.solen.sk/storage/file/article/f5c87f2dff-c7acc14ca813b06b8d8b4e.pdf>. Accessed December 7, 2022.

Han, J. C., Lawlor, A. D., Kimm, S. Y.: Childhood Obesity. *Lancet*, 2010, 375, 1737–1748. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60171-7.

Hainerová, I.: *Detská obezita* [Childhood Obesity]. 1.vyd. Praha: Maxdorf, 2009, 144 s.

Hainer, V.: *Obesita* [Obesity]. 2. vyd. Praha: Triton, 2003. 117 s.

Hainer, V. a kol.: *Basics of Clinical Obesitology*. 2. vyd. Praha: Grada, 2011, 448 s.

Hager, E. R., Candelaria, M., Hurley, M. K.: Maternal perceptions of toddler body size: accuracy and satisfaction differ by toddler weight status. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 2012, 166 (5), 417 – 422. Doi: 10.1001/archpediatrics.2011.1900.

Hubbard, V. S.: Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72 (5), 1067 – 1068. Doi: 10.1093/ajcn/72.5.1067.

Chaparro, M. P., Langellier, B. A., Kimm P. L., Vhaley, S. E.: Predictors of accurate maternal perception of their preschool child's weight status among Hispanic WIC participants. *Obesity* (Silver Spring), 2011, 19 (10), 2026 – 2030. Doi: 10.1038/oby.2011.105.

Jaballas, E., Clark-Ott, D., Clasen, C., Stolfi, A., Urban, M.: Parents' perceptions of their children's weight, eating habits, and physical activities at home and at school. *Journal of Pediatric Health Care*, 2011, 25 (5), 294 – 301. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2010.05.003>. Accessed September 12, 2024.

Karnik, S., Kanekar, A.: Childhood obesity: a global public health crisis. *Int. J. Prev. Med.*, 2012, 3 (1), 1 – 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278864/>. Accessed July 7, 2024.

Karra, E., Chandarana, K., Batterham, R. L.: The role of peptide YY in appetite regulation and

obesity. *J. Physiol.*, 2009, 587, 19 – 25. Doi: 10.1113/jphysiol.2008.164269.

Kourlaba, G., Kondaki, K., Grammatikaki, E., Roma-Giannikou, E., Manios, Y.: Diet quality of preschool children and maternal perceptions/misperceptions: The GENESIS study. *Public Health*, 2009, 123 (11), 738 – 742. Doi: 10.1016/j.puhe.2009.10.005.

Kramer, M. S., Matush, L., Vanilovich, I., Platt, R. W., Bogdanovich, N., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Shishko, G., Collet, J.-P., Martin, R. M., Smith, G. D., Gillman, M. W., Chalmers, B., Hodnett, E., Shapiro, S.: Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 86, 1717 – 1721. Doi: 10.1093/ajcn/86.5.1717.

Lustig, R. H.: Pediatric endocrine disorders of energy balance. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2005, 6, 245 – 260. Doi: 10.1007/s11154-005-6183-1.

Lustig, R. H., Weiss R.: Pediatric Endocrinology. In Sperling, M. A. (Ed.). *Disorders of energy balance*. Philadelphia PA: *Saunders Elsevier*, 2008, 788 – 838.

Mathieu, M.-E., Drapeau, V., Tremblay, A.: Parental misperception of their child's body weight status impedes the assessment of the child's lifestyle behaviors. *International Journal of Pediatrics*, 2010, 2010, 306 703. Doi: 10.1155/2010/306703.

Moreno, L.A, Rodríguez, G.: Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2007, 10 (3), 336 – 341. Doi:10.1097/MCO.0b013e3280a94f59.

Mrosková, S.: *The nurse's role in the field of psycho-social aspects of children's diet with a focus on obesity*. Rigorózná práca, 2012. Prešovská univerzita v Prešove: Fakulta zdravotníckych odborov. 147 s.

Owen, C. G., Martin, R. M., Whincup, P. H., Smith, G. D., Cook, D. G.: Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*, 2005, 115, 1367–1377. Doi: 10.1542/peds.2004-1176.

Simmonds, M., Liewellyn, A., Owen, C. G., Wollacott, F. N.: Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 2016, 17 (2), 95 – 107. Doi: 10.1111/obr.12334.

Towns, N., D'Auria, J.: Parental perceptions of their child's overweight: an integrative review of the literature. *Journal of pediatric nursing*, 2009, 24 (2), 115 – 130.

Vourdoumpa, A., Paltoglou, G., Charmandari, E.: The genetic basis of childhood obesity: a systematic review. *Nutrients*, 2023, 15 (6), 1416. Doi: 10.3390/nu15061416.

Wang, Y., Lobstein, T.: Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int. J. Pediatr. Obes.*, 2006, 1, 11 – 25. Doi: 10.1080/17477160600586747.

Weihrauch-Blüher, S., Schwarz, P., Klusmann, H. J.: Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*, 2019, 92, 147 – 152. Doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.001.

Zeleňáková, L.: *Nutrition and Food Hygiene*. 1.vyd. Nitra: Slovenská poľnohospodárska univerzita, 2011, 180 s.

URL 1. <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>. Accessed July 7, 2024.

URL 2. <https://www.worldobesity.org/training-and-events>. Accessed July 7, 2024.

URL 3. BMI curves. <http://www.cdc.gov/growthcharts>. Accessed July 7, 2024.



## VPLYV HUMÍNOVÝCH LÁTOK A PROBIOTICKÝCH BAKTÉRIÍ MLIEČNEHO KVASENIA NA BUNKOVÚ IMUNITNÚ ODPOVEĎ BROJLEROV

### INFLUENCE OF HUMIC SUBSTANCES AND PROBIOTIC LACTIC ACID BACTERIA ON THE CELLULAR IMMUNE RESPONSE OF BROILERS

Mudroňová, Dagmar<sup>1</sup>; Lipková, Mária<sup>1</sup>; Bartkovský, Martin<sup>2</sup>; Marcinčák, Slavomír<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra mikrobiológie a imunológie

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

<sup>2</sup>Katedra hygieny, technológie a zdravotnej bezpečnosti potravín

Univerzita Veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice  
Slovenská republika

dagmar.mudronova@uvlf.sk

#### ABSTRAKT

Antibiotiká sa v chovoch hospodárskych zvierat používajú na zvýšenie produkcie a zároveň zlepšenie zdravia, avšak od roku 2006 je v EU ich používanie ako rastových stimulátorov zakázané kvôli ich negatívnemu vplyvu na rozvoj rezistencie patogénnych baktérií, čím sa do popredia dostal výskum možných alternatívnych stimulátorov rastu. Medzi najčastejšie používané alternatívy antibiotík patria probiotiká a humínové látky (HL). Cieľom tejto štúdie bolo sledovať vplyv diéty obohatenej o HL a probiotické baktérie mliečneho kvasenia na vybrané imunitné parametre brojlerov. Pre účely experimentu bolo použitých 160 kusov brojlerových kurčiat COBB 500, rozdelených do štyroch skupín po 40 kurčiat. Kurčatám v kontrolnej skupine (K) boli podávané len základné krmné zmesi. Prvej experimentálnej skupine (P) bol do vody od 1. dňa

podávaný probiotický kmeň *Limosilactobacillus fermentum* 2I3, v dávke 1 ml/kura/deň. Kurčatám v druhej experimentálnej skupine (H) boli do krmnej zmesi primiešané HL v dávke 0,6 %, vo forme prípravku Humac Natur AFM Mycotoxisorb. V tretej experimentálnej skupine (H + P) boli kurčatám podávané oba uvedené komponenty v horeuvedenej forme a dávke. Kým probiotiká signifikantne zvýšili pohlcovaciu kapacitu fagocytov v porovnaní s kontrolou, v skupinách, kde boli aplikované HL (H a H + P) došlo k významnému zníženiu nielen pohlcovacej kapacity fagocytov, ale aj percenta aktívnych fagocytov. Oxidatívne vzplanutie fagocytov však bolo významne stimulované vo všetkých experimentálnych skupinách. Suplementácia probiotík signifikantne zvýšila zastúpenie T-cytotoxických a dvojitopozitívnych T-lymfocytov. V skupine H + P bolo zaznamenané signifikantne vyššie percento Bu-1+ B-lymfocytov oproti ostatným skupinám.

HL neovplyvnili ostatné sledované subpopulácie lymfocytov. Výsledky experimentu ukázali, že probiotiká stimulovali imunitu brojlerov, predovšetkým cez aktiváciu fagocytov a T-bunkovú odpoveď, čím zvyšujú obranyschopnosť brojlerov. Dlhodobá aplikácia HL naopak fagocytárnu aktivitu znižovala a bunkovú získanú imunitu ovplyvňovala minimálne, čo potvrdzujú aj predošlé výsledky štúdií, kde vplyv HL na imunitu hydiny bol závislý od dávkovania a dĺžky podávania.

**Kľúčové slová:** brojler; humínové látky; imunita; probiotické laktobacily

## ABSTRACT

Antibiotics are used in livestock farming to increase production and at the same time improve health, but since 2006 their use as growth stimulators has been banned in the EU due to their negative impact on the development of resistance in pathogenic bacteria, thus bringing research into possible alternative growth stimulators to the fore. Probiotics and humic substances (HS) are among the most frequently used alternatives to antibiotics. The aim of this study was to study the effect of a diet enriched with HS and probiotic lactic acid bacteria on selected immune parameters of broilers. For the experiment, 160 COBB 500 broiler chickens were used, divided into four groups of 40 chickens. Chickens in the control group (K) were fed only basic feed mixtures. The first experimental group (P) was supplemented with the probiotic strain *Limosilactobacillus fermentum* 2I3 in the water from the 1<sup>st</sup> day, at a dose of 1 ml/chicken/day. Chickens in the second experimental group (H) were supplemented with HS in the feed mixture at a dose of 0.6%, in the form of the preparation Humac Natur AFM Mycotoxisorb. In the third experimental group (H + P), chickens were given both components in the above form and dose. While probiotics significantly increased the engulfing capacity of phagocytes compared to the

control, in the groups where HS were applied (H and H + P) there was a significant decrease not only in the engulfing capacity of phagocytes, but also in the percentage of active phagocytes. However, the oxidative burst of phagocytes was significantly stimulated in all experimental groups. Probiotic supplementation significantly increased the representation of T-cytotoxic and double-positive T-lymphocytes. A significantly higher percentage of Bu-1+ B-lymphocytes was recorded in the H + P group compared to the other groups. HS did not affect the other observed lymphocyte subpopulations. The results of the experiment showed that probiotics stimulated the broilers' immunity, primarily through the activation of phagocytes and the T-cellular response, thus increasing the broiler's defense capacity. Long-term application of HS, on the other hand, reduced phagocytic activity and minimally affected cellular acquired immunity, which is also confirmed by previous results of studies where the effect of HS on poultry immunity was dependent on dosage and duration of administration.

**Key words:** broilers; humic substances; immunity; probiotic lactobacilli

## ÚVOD

Moderný chov hydiny kladie čoraz vyššie nároky na produkciu a zároveň zvyšovanie zdravia zvierat, keďže tie sú chované na malom priestranstve s obmedzeným pohybom. Za týmto účelom sa do stravy pridávajú stimulatory rastu, ktorých najpoužívanejšími sú antibiotiká. V nedávnej dobe sa však začínali objavovať dôkazy o negatívnom vplyve antibiotík na rozvoj rezistencie patogénnych baktérií a tým pádom o negatívnom vplyve antibiotík na zdravie zvierat aj ľudí, čo postupne viedlo k hľadaniu alternatívnych možností (Van a kol., 2020). V roku 2006 Európska únia zaviedla zákaz používania antibiotík v chovoch hospodárskych zvierat, k čomu sa po čase pridali aj ďalšie krajiny, a to len urýchlilo nasadenie alternatív-



nych stimulátorov rastu.

Medzi najčastejšie používané alternatívy antibiotík patria probiotiká. Jedná sa o nepatogénne mikroorganizmy, ktorých účinok spočíva v stabilizácii črevnej mikrobioty pomocou prevencie množenia patogénnych baktérií. Hlavné účinky probiotík je možné pozorovať v čreve, keďže dokážu pozitívne ovplyvniť zdravie čreva, čo má následne vplyv na vstrebávanie živín, rast a zdravie. Boli tiež pozorované účinky na imunitný systém a imunitnú odpoveď (Krysiak, Konkol, Koreczyński, 2021). Ďalšie pozitívne účinky, ktoré boli pozorované v súvislosti s probiotikami v strave hydiny sú vplyv na vlastnosti mäsa a vajec, či zlepšenie znášky v prípade nosníc. Výhodou probiotík je, že sa vo všeobecnosti považujú za bezpečné a až na výnimky nepredstavujú významné riziko, čo z nich robí vhodnú alternatívu k antibiotikám.

Ďalšou alternatívou k antibiotikám sú humínové látky (HL). Jedná sa o zlúčeniny vznikajúce humifikáciou, ktoré predstavujú najrozšírenejší zdroj neživého organického materiálu v prírode. Z pohľadu rozpustnosti sa delia na humínové kyseliny, fulvové kyseliny a humín. HL majú v súčasnosti široké využitie v mnohých odvetviach, no najviac sa využívajú v poľnohospodárstve, vďaka ich pozitívnemu vplyvu na zlepšenie rastu rastlín (Engel a Macko, 1993). Používajú sa však aj v priemysle a environmentálnom hospodárstve. V nedávnej dobe sa začalo experimentovať s využitím HL v chove zvierat, keďže sa ukázal ich pozitívny vplyv na imunitu a využitie živín zo stravy. Viacero výskumov ukazuje pozitívny efekt HL na konverziu krmiva, čo z nich robí perspektívnu náhradu za antibiotiká v chovoch zvierat (Arafat a kol., 2015).

V tejto práci sme skúmali vplyv suplementácie probiotík a HL v krmive hydiny na imunitnú odpoveď organizmu. Keďže neexistuje veľa výskumov, ktoré sa venujú vplyvu kombinovaného podávania probiotík a zároveň HL, tento experiment sa snaží odpovedať na otázku ich spoločného pôsobenia na bunkovú imunitu a porovnať ho so samostatnou suplementáciou probiotík, respektíve HL.

## MATERÁL A METÓDY

### Dizajn experimentu

Experiment sa uskutočnil v súlade so Smernicou Európskeho parlamentu a Rady 2010/63/EÚ o ochrane zvierat používaných na vedecké účely a protokolom o zvieratách schváleným Etickou komisiou pre starostlivosť o zvieratá na Univerzite veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach.

Pre účely experimentu bolo chovaných 160 kusov brojlerových kurčiat COBB 500 – mäsový hybrid. Jeden deň staré kurčatá boli privezené priamo od dodávateľa (Hydina Slovensko, s. r. o.) a rozdelené do štyroch skupín, pričom v každej skupine sa nachádzalo rovnako 40 kurčiat. Všetky skupiny boli kŕmené dvakrát denne, rovnakými priemyselne vyrábanymi zmesami BR1 (1. – 10. deň), BR2 (11. – 30. deň) a BR3 (31. – 37. deň) od výrobcu De Heus (Bučovice, ČR). Boli dodržiavané odporúčané požiadavky pre kŕmenie, výživu a welfare pre COBB 500 kurčatá. Kurčatá mali zabezpečený prístup k vode *ad libitum*.

Kurčatám v kontrolnej skupine (K) boli podávané len základné kŕmne zmesi. Prvej experimentálnej skupine (P) bol do vody od 1. dňa podávaný probiotický kmeň *Limosilactobacillus fermentum* 2I3, v dávke 1 ml/kura/deň. Kurčatám v druhej experimentálnej skupine (H) boli v kŕmnej zmesi podávané HL v dávke 0.6%, vo forme prípravku Humac Natur AFM Mycotoxsorb (Humac, s. r. o., Košice), pričom množstvo kŕmnej zmesi bolo znížené o dané množstvo. V tretej experimentálnej skupine (H + P) bol kurčatám podávaný probiotický kmeň (*L. fermentum* 2I3) vo vode v dávke 1 ml/kurča/deň a zároveň aj HL (Humac Natur AFM Mycotoxsorb) v krmive v dávke 0,6 %. Množstvo kŕmnej zmesi bolo znížené o množstvo HL.

Na 38. deň výkrmu boli 10 náhodne vybraným kurčatám odobrané vzorky periférnej krvi z jugulárnej vény do skúmavky s heparínom pre následné imunologické analýzy.

### Príprava probiotického kmeňa *L. fermentum* 2I3

Probiotický kmeň *L. fermentum* 2I3 bol izolovaný z črevného obsahu zdravej kury domácej na Kated-

re mikrobiológie a imunológie UVLF v Košiciach. Kmeň bol testovaný vo viacerých *in vitro* aj *in vivo* experimentoch, ktoré potvrdili jeho probiotické vlastnosti (Mudroňová a kol., 2006; Koščová a kol., 2006; Englerová, Nemcová, Styková, 2018; Harčárová a kol., 2021). Kmeň *L. fermentum* 2I3 bol kultivovaný v MRS bujóne (Merck, Nemecko) 18 h pri 37 °C v trepacom vodnom kúpeli. Čerstvá 18-h kultúra sa centrifugovala 15 min pri 900 x g. Sediment sa resuspendoval vo vode a ešte raz centrifugoval. Premytý sediment sa resuspendoval opäť vo vode tak, že výsledná koncentrácia baktérií bola 10<sup>9</sup> v 1 ml vody.

### Fagocytárna aktivita a fenotypizácia lymfocytov

Na analýzu fagocytárnej aktivity z heparinizovanej krvi bola použitá testovacia súprava Phagotest® (ORPEGEN Pharma, Nemecko) a na analýzu respiračného vzplanutia fagocytov testovacia súprava Phagobursttest® (ORPEGEN Pharma, Nemecko). Oba testy boli robené podľa návodu výrobcu a následne vyhodnocované na prietokovom cytometri BD FACS Canto™ (Becton Dickinson Biosciences, USA). V prvom kroku cytometrickej analýzy bola určená poloha fagocytujúcich buniek. Následne sa do analýzy na základe väčšieho množstva DNA zaradili len eukaryotické bunky (tu leukocyty). Nakoniec bolo stanovené množstvo aktívnych fagocytov v percentách pomocou fluorescencie zelenej farby emitovanej fagocytmi, ktoré pohltili baktérie *E. coli* značené fluoresceín-izotiokyanátom (FITC). Výsledkom je okrem percenta aktívnych fagocytov aj pohlcovacia kapacita fagocytov, ktorá je vyjadrená ako priemerná intenzita fluorescencie (mean fluorescence intensity – MFI), čo odzrkadľuje priemerný počet baktérií *E. coli* pohltých jedným fagocytom.

Testovacia súprava Phagobursttest® je založená na princípe aktivácie fagocytózy neznačenými baktériami *E. coli* a na následnom pridaní farbiva dihydrorodamín 123, ktoré je štiepené enzýmami aktívanými pri respiračnom vzplanutí fagocytov (najmä NADPH oxidáza) na rodamín 123 emitujúci zelenú fluorescenciu. Výsledkom testu Phagobursttest® je jednak počet oxidatívne vzplanutých fagocytov, ktoré

produkujú reaktívne kyslíkové deriváty, a taktiež aj index metabolickej aktivity (IMA). Následne prebieha cytometrická analýza, ktorej priebeh je podobný ako pri použití testu Phagotest®. V prvom kroku sa určí poloha fagocytov a v nasledujúcom kroku sa do analýzy zaradia len eukaryotické bunky. Na histograme (zelená fluorescencia oproti počtu buniek) sa určí percento vzplanutých buniek a MFI vyjadruje úroveň oxidatívneho vzplanutia (alebo index metabolickej aktivity).

Za účelom fenotypizácie lymfocytov boli pomocou nasledovného postupu z heparinizovanej krvi izolované mononukleáry: 600 µl krvi bolo zriedených pomerom 1 : 1 s použitím fosfátového fyziologického roztoku (phosphate buffered saline – PBS) (MP Bio-medicals, Francúzsko) a 2 ml média pre separáciu lymfocytov LSM 1077 (PAA Laboratories GmbH, Rakúsko) bolo opatrne podvrstvených. Vzorky sa centrifugovali po dobu 30 minút pri 600 g. Aspiráciou z medzivrstvy medzi plazmou a separačným médiom LSM boli získané mononukleárne leukocyty, ktoré boli dvakrát premyté a centrifugované po dobu 5 minút pri 250 g. Pre cytometrickú analýzu subpopulácií lymfocytov boli bunky značené v jednej skúmavke trojicou protilátok (SouthernBiotech, USA), konkrétne v týchto kombináciách: anti-CD4 značené pomocou FITC, anti-CD8 značené R-PE a anti-CD45 značené APC, v druhej skúmavke kombináciou: anti-CD3 značené FITC, anti-IgM značené R-PE a anti-Bu-1 značené APC. Na priame imunofluorescenčné farbenie boli použité protilátky: anti-CD4 v množstve 2 µl (klon CT-4, izotyp IgG1, κ), 1 µl anti-CD8a (klon CT-8, izotyp IgG1, κ), 5 µl anti-CD45 (klon LT-40, izotyp IgM, κ), 2 µl anti-CD3 (klon CT-3, izotyp IgG1, κ), 1 µl anti-IgM (klon M-1, izotyp IgG2b, κ) a 0,5 µl anti-Bu-1 (klon AV20, izotyp IgG1, κ) na cca 1.10<sup>6</sup> buniek v 50 µl suspenzie mononukleárov. Monoklonové protilátky sa izolovanými bunkami inkubovali 20 minút v tme pri laboratórnej teplote. V nasledujúcom kroku sa pomocou 1 ml PBS skúmavky dvakrát premyli, centrifugovali sa po dobu 5 minút pri 250 g a potom bolo do všetkých skúmaviek pridaných 100 µl PBS. Vzorky boli analyzované na

horeuvedenom prietokovom cytometri. Na následnú analýzu údajov bol použitý softvér BD FACS Diva™. Poloha lymfocytov bola vymedzená na bodovom grafe (FSC-A oproti SSC-A) a do analýzy boli zaradené len jednotlivé bunky (bodový graf SSC-A oproti SSC-H). Následne boli do analýzy zaradené iba leukocyty (CD45+) a tie boli na bodovom grafe FL-1 (detektor pre FITC; 530/30 nm) oproti FL-2 (detektor pre R-PE; 575/26 nm) rozdelené na CD4+ a CD4 + CD8<sup>low</sup> bunky, ktoré pri kurčatách reprezentujú T-pomocné (Th) lymfocyty, CD4-CD8<sup>high</sup> bunky, ktoré reprezentujú T-cytotoxické (Tc) lymfocyty a dvojitopozitívne lymfocyty s charakteristikou CD4 + CD8<sup>high</sup>. Pri analýze druhej kombinácie boli bunky na bodových grafoch identifikované ako celkové T-lymfocyty – bunky s expresiou CD3 molekuly a dve subpopulácie B-lymfocytov – s expresiou molekúl Bu-1 a IgM.

### Štatistická analýza

Získané dáta boli vyhodnocované v štatistickom programe GraphPadPrism pomocou jednorozmernej analýzy rozptylu (ANOVA). Pre porovnanie rozdielov medzi skupinami bol použitý doplnkový *post-hoc* Tukeyho test. Za štatisticky významné rozdiely sa považujú tie, keď hladina významnosti je  $p < 0,05$ . Výsledky sú vyjadrené ako priemer  $\pm$  smerodajná odchýlka.

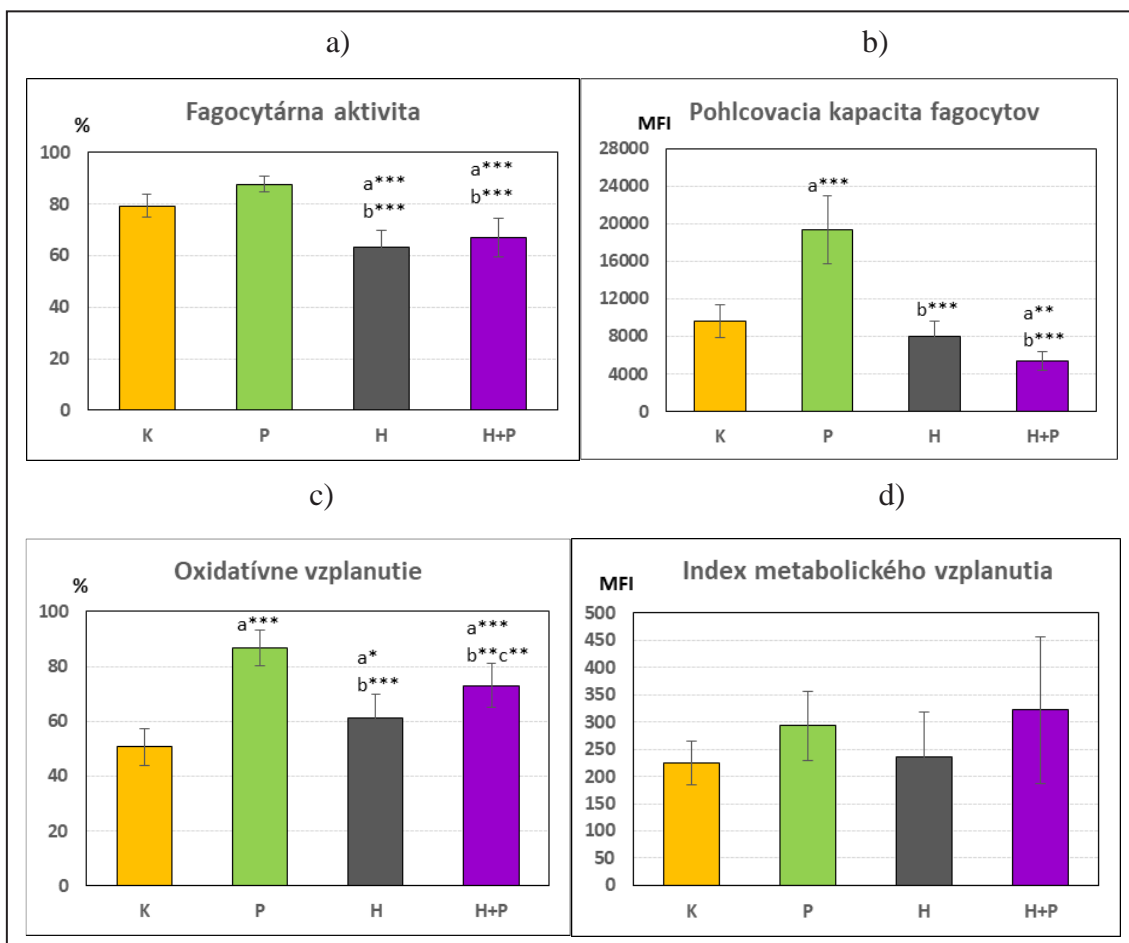
## VÝSLEDKY

Prídavok probiotík v krmive nemal signifikantný vplyv na fagocytárnu aktivitu fagocytov. Naopak, prídavok HL v krmive mal výrazný vplyv na fagocytárnu aktivitu, ktorá bola v skupine H aj v skupine H + P výrazne znížená v porovnaní s kontrolou (K), ako aj s experimentálnou skupinou P (viď graf 1a). Aplikácia probiotík v krmive významne zvýšila pohlcovaciu kapacitu fagocytov oproti kontrolnej skupine. Samotné HL v krmive významne neovplyvnili pohlcovaciu kapacitu oproti kontrole, no v skupine s kombinovaným podávaním probiotík a HL je možné pozorovať zníženie pohlcovacej kapacity oproti kontrole. Obe

skupiny s prídavkom HL ukázali signifikantné zníženie pohlcovacej kapacity oproti skupine s probiotikami, ako je možné vidieť v grafe 1b. Vo všetkých experimentálnych skupinách došlo k signifikantnému nárastu oxidatívneho vzplanutia, teda percenta fagocytov, v ktorých došlo k vzplanutiu, v porovnaní s kontrolou (viď graf 1c). Prídavok probiotík ani HL v krmive kurčiat nemal signifikantný vplyv na úroveň oxidatívneho vzplanutia (IMA), ako ukazuje graf 1d.

Suplementácia probiotík a HL v krmive nemala významný vplyv na subpopuláciu Th-lymfocytov v porovnaní s kontrolnou skupinou, len v kombinovanej skupine H + P bola zaznamenaná tendencia k poklesu (viď graf 2a). V skupine s prídavkom probiotík v krmive došlo k signifikantnému nárastu množstva Tc-lymfocytov. V experimentálnych skupinách s podávanými HL (H a H + P) sa nepreukázal významný vplyv na cytotoxické T-lymfocyty oproti kontrole. Počet Tc-lymfocytov v týchto skupinách bol však výrazne nižší v porovnaní so skupinou P, ako je možné vidieť na grafe 2b. Vplyvom suplementácie probiotík došlo k signifikantnému nárastu subpopulácie dvojitopozitívnych T-lymfocytov oproti kontrole. V skupinách s podávanými HL (H a H + P) došlo oproti skupine P k výraznému poklesu počtu CD4 + CD8<sup>high</sup> T-lymfocytov, zatiaľ čo pri týchto skupinách nebola zaznamenaná výrazná zmena oproti kontrole (viď graf 2c). V experimentálnych skupinách so samostatne podávanými probiotikami, respektíve HL, nedošlo k výraznej zmene počtu subpopulácie celkových (CD3+) T-lymfocytov oproti kontrolnej skupine. V skupine s kombinovaným podávaním probiotík a HL bolo zaznamenané mierne zníženie (viď graf 2d). Suplementácia probiotík a HL v krmive nemala významný vplyv na percentuálne zastúpenie IgM+ subpopulácie B-lymfocytov (viď graf 2e). Ukázalo sa, že kombinované podávanie probiotík a HL (H + P) malo signifikantný vplyv na počet Bu-1+ subpopulácie B-lymfocytov. Pri podávaní samotných probiotík, respektíve samotných HL sa nepreukázal významný vplyv na Bu-1+ lymfocyty, ako zobrazuje graf 2f.

**Graf 1: Vplyv aplikácie probiotického kmeňa *L. fermentum* 2I3 a humínových látok na: a) percento aktívnych fagocytov; b) pohlcovaciu kapacitu fagocytov; c) percento oxidatívne vzplanutých fagocytov; d) úroveň oxidatívneho vzplanutia u brojlerov (n = 10)**



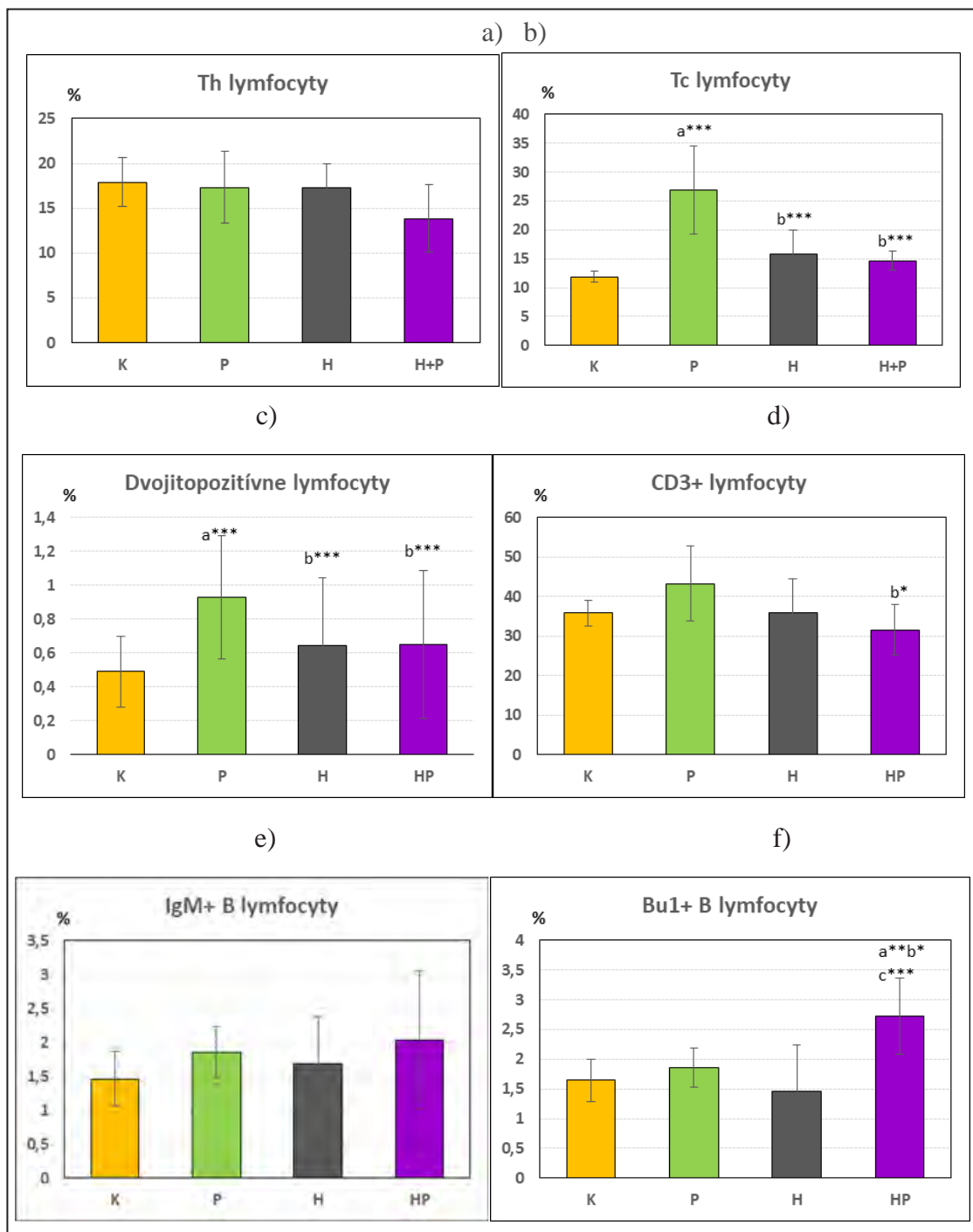
a – signifikantný rozdiel oproti kontrole (K); b – signifikantný rozdiel oproti probiotickej skupine (P); c – signifikantný rozdiel oproti humínovej skupine (H); \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

## DISKUSIA

V tomto experimente sa skúmal vplyv podávania HL a probiotík do krmiva hydiny na vybrané parametre bunkovej imunitnej odpovede. V oboch skupinách, v ktorých boli podávané HL bolo zaznamenané signifikantné zníženie fagocytárnej aktivity v porovnaní s kontrolnou skupinou a so skupinou, ktorej boli podávané probiotiká. To je v rozpore so štúdiou, ktorá skúmala vplyv humínových kyselín (HA) na Sasso kurčatá. V tejto štúdii sa ukázalo, že prídanie HA do krmiva významne zvyšuje ako fagocytárnu aktivitu, tak aj index fagocytárnej aktivity. Táto štúdia skú-

mala podávanie HA v strave v troch odlišných skupinách, v množstve 0,1 %; 0,2 %; a 0,4 %; pričom skupina s podielom 0,1 % HA v krmive dosiahla výraznejšie zvýšenie fagocytárnej aktivity (Elnaggar a El-Kelawy, 2018). V našej práci sa oproti danej štúdii použila vyššia dávka HL v krmive, až 0,6 % a použili sa komplexné HL, nie iba izolované HA. Ďalším prvkom, ktorý môže mať vplyv na fagocytárnu aktivitu pri suplementácii HL v krmive, je dĺžka ich aplikácie. Výskum na nosniciach ukázal, že prídavok HL do krmiva v prvých fázach výkrmu zvyšoval index fagocytárnej aktivity, no ku koncu experimentu bol index fagocytárnej aktivity v experimentálnej skupine ešte

**Graf 2: Vplyv aplikácie probiotického kmeňa *L. fermentum* 2I3 a humínových látok na zastúpenie: a) T-pomocných lymfocytov; b) T-cytotoxických lymfocytov; c) dvojitopozitívnych lymfocytov; d) T-lymfocytov; e) IgM+ B-lymfocytov; f) Bu-1+ B-lymfocytov u brojlerov (n = 10)**



a – signifikantný rozdiel oproti kontrole (K); b – signifikantný rozdiel oproti probiotickej skupine (P); c – signifikantný rozdiel oproti humínovej skupine (H); \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

nižší ako v kontrolnej skupine (Sanmiguel a Rondón, 2016). Pri skupine s podávanými probiotikami nebol zaznamenaný významný vplyv na fagocytárnu aktivitu, no bolo zaznamenané signifikantné zvýšenie pohlcovacej kapacity fagocytov, reprezentovanej MFI. Pohlcovacia kapacita fagocytov bola u oboch skupín s pridanými HL v porovnaní s probiotickou skupinou výrazne znížená. Vplyv na pohlcovaciu kapacitu fagocytov je v súlade so štúdiou, ktorá skúmala vplyv probiotických baktérií *L. fermentum* na japonské prepelice. Štúdia zaznamenala signifikantné zvýšenie ako fagocytárneho indexu, tak aj fagocytárnej aktivity v porovnaní s kontrolou (Strompfova a kol., 2005).

Experiment potvrdil vplyv probiotík na oxidatívne vzplanutie, keďže v oboch skupinách, v ktorých boli podávané probiotiká došlo v porovnaní s kontrolou k signifikantnému nárastu oxidatívneho vzplanutia. Tieto výsledky potvrdzuje aj štúdia, ktorá skúmala vplyv probiotických baktérií na funkciu heterofilov. V štúdiu bolo sliepкам podávaných viacero probiotických baktérií, pričom u viacerých kmeňov týchto baktérií bol zaznamenaný signifikantný nárast oxidatívneho vzplanutia a degranulácie heterofilov (Farnell a kol., 2006). Index metabolického vzplanutia, vyjadrený ako MFI, nebol v experimente výrazne ovplyvnený ako probiotikami, tak ani HL. To je v rozpore so štúdiou skúmajúcou podávanie probiotických baktérií *Bifidobacterium longum* PCB133 moriakom. V tejto štúdiu bola intenzita metabolického vzplanutia v skupine s podávanými probiotikami výrazne zvýšená, no efekt na ostatné parametre vrodenej imunitnej odpovede (fagocytóza, % oxidatívne vzplanutých fagocytov) nebol zaznamenaný (Seifert a kol., 2011). Štúdia vplyvu dvoch probiotických kmeňov na ľudoch taktiež zaznamenala zvýšenie fagocytárnej aktivity a množstva fagocytujúcich buniek po aplikácii probiotík, čo poukazuje na dôležitosť dĺžky aplikácie, ktorá môže mať vplyv na celkový výsledok. V danej štúdiu bol efekt na fagocytózu vyšší po dvoch týždňoch podávania probiotík ako po štyroch týždňoch, čo naznačuje adaptáciu imunitného systému na aplikované imunomodulátory (Olivares a kol., 2006).

Tento experiment bol ďalej zameraný na sledovanie

vplyvu probiotík a HL látok na zastúpenie vybraných subpopulácií lymfocytov v krvi kurčiat. Zatiaľ čo v skupinách s HL (H a H + P) nedošlo k významnému ovplyvneniu ani jednej zo sledovaných subpopulácií T-lymfocytov, aplikácia samotného probiotického kmeňa signifikantne zvýšila percento cytotoxických ako aj dvojitopozitívnych T-lymfocytov oproti kontrole. Následne bolo preto v skupinách s HL zastúpenie oboch uvedených subpopulácií štatisticky významne nižšie oproti skupine s probiotikami. V prípade celkových T-lymfocytov (CD3+) bola v probiotickej skupine zaznamenaná iba tendencia k zvýšeniu. Tieto výsledky sú v súlade so štúdiou, ktorá skúmala vplyv dvoch probiotických kmeňov baktérií rodu *Bacillus* sp. na T- a B-lymfocyty kurčiat. Cytotoxické CD8+ T-lymfocyty boli vplyvom probiotík zvýšené a v kontraste s týmto experimentom bol v danej štúdiu zaznamenaný aj pozitívny vplyv na pomocné CD4+ T-lymfocyty, počty ktorých boli takisto zvýšené. V danej práci boli okrem iného skúmané aj CD3+ T-lymfocyty, pri ktorých sa však nepreukázal signifikantný efekt oproti kontrole, čo tiež súhlasí s výsledkami nášho experimentu (Larsberg a kol., 2023). Štúdie, ktoré by skúmali vplyv HL na jednotlivé populácie T- a B-lymfocytov sú zriedkavé. Štúdia na nosniciach ukazuje inhibičný efekt prídavku HL do krmiva na T-lymfocyty (Mudroňová a kol., 2021), čo však podobne ako pri tomto experimente môže byť závislé od dávky HL a hlavne od dĺžky podávania HL do krmiva.

Okrem T-lymfocytov bol v práci skúmaný aj vplyv probiotík a HL na B-lymfocyty. Kombinované podávanie probiotík a HL malo signifikantný vplyv na Bu-1+ subpopuláciu B-lymfocytov, ktoré boli v tejto experimentálnej skupine v porovnaní s ostatnými skupinami výrazne zvýšené. Subpopulácia IgM+ B-lymfocytov nebola signifikantne ovplyvnená, avšak v kombinovanej skupine bola pozorovateľná tendencia k zvýšeniu. Existuje viacero štúdií, ktoré sa venovali vplyvu probiotík na imunitu hydiny a potvrdzujú ich pozitívny efekt na zastúpenie B-lymfocytov, ako aj protilátky. Zo štúdie skúmajúcej vplyv probiotík na protilátkovú imunitnú odpoveď kurčiat vplynuli ne-

jednoznačné závery, keď došlo k zvýšeniu protilátok IgM a IgG v reakcii na bunkové antigény, čo však neplatilo v prípade rozpustných antigénov, pri ktorých neboli hladiny protilátok ovplyvnené (Haghighi a kol., 2005). Probiotické baktérie nemali signifikantný vplyv na množstvo B-lymfocytov v štúdiu na kurčatách, ktorú realizoval Larsberg a kol. (2023). Ďalší experiment skúmal vplyv HA na priebeh a zotavenie sa brojlerov z infekcie baktériou *Salmonella enterica*. V tomto experimente nebol zaznamenaný významný vplyv HA na protilátky IgA ani na rýchlosť zotavenia sa z infekcie (Maguey-Gonzalez a kol., 2018).

## ZÁVER

V našom experimente sa ukázal stimulačný vplyv probiotík na viaceré imunitné parametre, vrátane pohlcovacej kapacity fagocytov, oxidatívneho vzplanutia a zastúpenia T-cytotoxických lymfocytov, čím zvyšujú obranyschopnosť brojlerov. Probiotiká ani pri parametroch, na ktoré nemali stimulačný vplyv, nepôsobili inhibične, na základe čoho môžeme odporučiť aj ich dlhodobú aplikáciu, napríklad počas celej doby trvania výkrmu brojlerov.

Na druhej strane, nielen výsledky tejto štúdie, ale aj výsledky ďalších štúdií zameraných na aplikáciu HL hydine ukazujú, že ich vplyv na imunitný systém závisí od dávky a dĺžky aplikácie. Počas nášho experimentu boli HL kurčatám podávané počas celej doby výkrmu, čo môže mať za následok adaptáciu imunitného systému na HL, pričom stimulačný vplyv HL je zaznamenávaný predovšetkým po krátkodobej aplikácii, a to najmä ako stimulácia fagocytózy. Vzhľadom na schopnosť HL viazať na molekuly HA veľké množstvo rôznych látok, je potrebné brať do úvahy aj fakt, že môžu vychytávať okrem rôznych toxínov aj biogénne látky, čo môže spôsobiť karencie počas intenzívneho výkrmu brojlerov. Z týchto dôvodov je potrebný ďalší výskum na určenie správnej koncentrácie a dĺžky suplementácie HL pre dosiahnutie optimálneho efektu.

## POĎAKOVANIE

*Táto práca vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Dopytovo-orientovaný výskum pre udržateľné a inovatívne potraviny, Drive4SIFood 313011V336, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja (100 %).*

## ZOZNAM LITERATÚRY

Arafat, R. Y., Khan, S. H., Abbas, G., Iqbal, J.: Effect of dietary humic acid via drinking water on the performance and egg quality of commercial layers. *Am. J. Biol. Life Sci.*, 2015, 3, 26 – 30.

Elnaggar, A. S., El-Kelawy, M. I.: Effect of humic acid supplementation on productive performance, blood constituents, immune response and carcass characteristics of Sasso chicken. *Egyptian J. Anim. Prod.*, 2018, 55 (1), 75 – 84.

Engel, M. H., Macko, S. A.: *Organic Geochemistry: Principles and Applications*. 1st edn. New York: Springer, 1993. 861 p.

Englerová, K., Nemcová, R., Styková, E. Biosurfaktanty a ich úloha v inhibícii biofilm tvoriacich patogénnych baktérií [Biosurfactants and their role in the inhibition of the biofilmforming pathogens]. *Čes. Slov. Farm.*, 2018, 67 (3), 107–112.

Farnell, M. B., Donoghue, A. M., de Los Santos, F. S., Blore, P. J., Hargis, B. M., Tellez, G., Donoghue, D. J.: Upregulation of oxidative burst and degranulation in chicken heterophils stimulated with probiotic bacteria. *Poultry Sci.*, 2006, 85 (11), 1900 – 2006.

Haghighi, H. R., Gong, J., Gyles, C. L., Hayes, M. A., Sanei, B., Parvizi, P., Gisavi, H., Chambers, J. R., Sharif, S.: Modulation of antibody-mediated immune response by probiotics in chickens. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2005, 12 (12), 1387 – 1392.

Harčárová, M., Čonková, E., Naď, P., Váczi, P., Proškovcová, M.: *In vitro* inhibitory activity of cell-free supernatants of *Lactobacillus* spp. and *Bacillus* spp. against *Fusarium graminearum*. *Folia*

*Vet.*, 2021, 65 (3), 9 – 14.

Krysiak, K., Konkol, D., Korczyński, M.: Overview of the use of probiotics in poultry production. *Animals*, 2021, 11 (6), 1620. <https://doi.org/10.3390%2Fani11061620>. Accessed October 12, 2022.

Larsberg, F., Spreichert, M., Hesse, D., Loh, G., Brockmann, G. A., Kreuzer-Redmer, S.: Probiotic *Bacillus* strains enhance T-cell responses in chicken. *Microorganisms*, 2023, 11 (2), 269.

Maguey-González, J. A., Gómez-Rosales, S., Angeles, M. L., López-Hernández, L. H., Rodríguez-Hernández, E., Solís-Cruz, B., Hernández-Patlán, D., Merino-Gúzman, R., Téllez-Isaías, G.: Effects of humic acids on the recovery of different bacterial strains in an *in vitro* chicken digestive model. *Res. Vet. Sci.*, 2022, 145, 21 – 28.

Mudroňová, D., Karaffová, V., Semjon, B., Nad', P., Koščová, J., Bartkovský, M., Makiš, A., Bujňák, L., Nagy, J., Mojžišová, J.: Effects of dietary supplementation of humic substances on production parameters, immune status and gut microbiota of laying hens. *Agriculture*, 2021, 11, 744.

Mudroňová, D., Nemcová, R., Lauková, A., Koščová, J., Strompfová, V., Györyová, K., Szunyogová, E.: Effect of *Lactobacillus fermentum* alone, and in combination with zinc(II) propionate on *Salmonella enterica* serovar Düsseldorf in Japanese quails. *Biologia*, 2006, 61, 797 – 801.

Olivares, M., Díaz-Ropero, M. P., Gómez, N., Lara-Villoslada, F., Sierra, S., Maldonado, J. A., Martín, R., Rodríguez, J. M., Xaus, J.: The consumption of two new probiotic strains, *Lactobacillus gasseri* CECT 5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. *Int. Microbiol.*, 2006, 9 (1), 47 – 52.

Sanmiguel, R., Rondón, I. B.: Supplementation with humic substances affects the innate immunity in layer hens in postfasting phase. *Revista MVZ Córdoba*, 2016, 21 (p), 5198 – 5210.

Seifert, S., Fritz, C., Carlini, N., Barth, S. W., Franz, C. M., Watzl, B.: Modulation of innate and adaptive immunity by the probiotic *Bifidobacterium longum* PCB133 in turkeys. *Poultry Sci.*, 2011, 10, 2275 – 2280.

Strompfova, V., Marcinakova, M., Gancarikova, S., Jonecova, Z., Scirankova, L., Guba, P.: New probiotic strain *Lactobacillus fermentum* AD1 and its effect in Japanese quail. *Vet. Med.-Czech.*, 2005, 50 (9), 415 – 420.

Van, T. H., Yidana, Z., Smooker, P. M., Coloe, P. J.: Antibiotic use in food animals worldwide, with a focus on Africa: pluses and minuses. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2020, 20, 170 – 177.





## POROVNANIE PRESKRIPCIE ANTIDEPRESÍV V KLINICKEJ PRAXI

### COMPARISON OF ANTIDEPRESSANTS IN CLINICAL PRACTICE

Kolesárová, Mária<sup>1</sup>; Kolesárová, Dominika<sup>1</sup>; Laca Megyesi, Štefánia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmakológie a toxikológie

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

<sup>2</sup>Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie

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

maria.kolesarova@uvlf.sk

#### ABSTRAKT

Depresívna porucha (DP) je najčastejšie sa vyskytujúcou psychiatrickou poruchou vo svetovej populácii a najčastejšou duševnou poruchou v primárnej zdravotnej starostlivosti. Depresia výrazne ovplyvňuje schopnosť fungovať v rodinnom, spoločenskom a pracovnom živote. Cieľom štúdie bolo porovnať vývoj spotreby antidepresív v dvoch lekárňach v Prahe v Českej republike za obdobie 5 rokov (2018 – 2022). Ďalším cieľom bola podrobnejšia analýza preskripcie antidepresív za rok 2022 v obidvoch lekárňach. Preskripčné záznamy (PZ) boli vyselektované na základe diagnóz F32 – F33.9 Depresívna epizóda a Recidivujúca depresívna porucha podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10) pomocou informačného systému Farmis. Za obdobie piatich rokov bolo celkovo vyexpedovaných 11 772 antidepresív v prvej lekárni (L1) a 6 092 antidepresív v druhej

lekárni (L2). Spotreba antidepresív mala za sledované obdobie rastúci trend v obidvoch lekárňach. Podrobnejšia analýza preskripcie za rok 2022 bola vyhodnotená z 2 486 PZ pre 364 pacientov v L1 lekárni a z 1 004 PZ pre 219 pacientov v L2 lekárni. Z výsledkov vyplýva, že antidepresíva častejšie užívali ženy v L1 (69 %) aj L2 (58 %). Najčastejší výskyt depresívnych porúch bol zaznamenaný vo vekovej kategórii 50 – 59 rokov (23,07 % v L1 a 28,31 % v L2). Najčastejšou diagnózou bola v obidvoch lekárňach F32.1 Epizóda stredne ťažkej depresie. V preskripcii antidepresív dominovali inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) (52,53 % v L1 a 50,69 % v L2), najmä sertralín a citalopram. V terapii depresie dominovala monoterapia (66,4 % v L1 a 67,12 % v L2). Väčšina PZ bolo predpísaných psychiatrami (77,27 % v L1 a 61,94 % v L2).

**Kľúčové slová:** antidepresíva; depresia; farmakoterapia; preskripcia

## ABSTRACT

Depressive disorder (DD) is the most common psychiatric disorder in the world population and the most common mental disorder in primary care. Depression significantly affects the ability to function in family, social and work life. The aim of the study was to compare the trend of antidepressant consumption in two pharmacies in Prague, Czech Republic, over a 5-year period (2018 – 2022). Another aim was a more detailed analysis of antidepressant prescriptions for the year 2022 in both pharmacies. Prescribing records (PRs) were selected based on the diagnoses F32 – F33.9 Depressive episode and Recurrent depressive disorder according to the International Classification of Diseases 10 (ICD-10) using the Farmis information system. Over the five-year period, a total of 11,772 antidepressants were dispensed in the first pharmacy (L1) and 6,092 antidepressants in the second pharmacy (L2). The consumption of antidepressants had an increasing trend in both pharmacies over the period under review. A more detailed analysis of prescribing for 2022 was evaluated from 2,486 PZs for 364 patients in the L1 pharmacy and from 1,004 PZs for 219 patients in the L2 pharmacy. The results showed that antidepressants were more commonly used by women in both L1 (69 %) and L2 (58 %). The highest prevalence of antidepressive disorders was observed in the age of 50 – 59 years (23.07 % in L1 and 28.31 % in L2). The most common diagnosis in both pharmacies was F32.1 Episode of moderate depression. The prescription of antidepressants was dominated by serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (52.53 % in L1 and 50.69 % in L2), especially sertraline and citalopram. Monotherapy dominated in the treatment of depression (66.4 % in L1 and 67.12 % in L2). Most of the PZs were prescribed by psychiatrists (77.27 % in L1 and 61.94 % in L2).

**Key words:** antidepressants; depression; pharmacotherapy; prescription

## ÚVOD

Depresia patrí medzi afektívne poruchy, to znamená, že v popredí klinického obrazu je porucha nálady. Depresia je závažné psychické ochorenie, ktoré predstavuje nielen medicínsky, ale aj spoločenský a ekonomický problém. Ide o jedno z najčastejších psychických ochorení, keďže nejakú formu depresívnej poruchy zažije aspoň raz v živote takmer 15 % obyvateľstva na celom svete. Depresia prináša chorému mimoriadne psychické utrpenie a má tendenciu sa vracat', či prebiehať chronicky. Na Slovensku sa podľa štúdie EPID zistila 6-mesačná prevalencia depresie v širšom chápaní u 12,8 % dospelého obyvateľstva (Heretik a kol., 2003). Depresívne poruchy sú častejšie u žien ako u mužov (v pomere približne 2 : 1). Najčastejšie sa vyskytuje vo vekovej skupine 40 – 55 rokov. Dané ochorenie prináša so sebou riziko suicídia a riziko zhoršenia, či vznik závažných ochorení, napr. kardiovaskulárnych, ale aj riziko fungovania pacienta v jeho každodennom živote (Králová a kol., 2020).

Na vzniku depresívnych stavov sa podieľajú biologické, psychologické a sociálne faktory ako napríklad genetické abnormality, poruchy mikrobiómu, zápalové faktory, stres a dysfunkcie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA). Existuje niekoľko biologických teórií na vysvetlenie nástupu depresie. Najčastejším biochemickým, neurofyziologickým vysvetlením depresie je deficit monoamínov (serotón, noradrenalín, dopamín) v synaptickej štrbine medzi dvoma neurónmi, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu v dôležitých život-regulačných funkciách (chuť do jedla, spánok, pamäť, učenie, regulácia teploty, sociálne správanie). Nedostatočnosť týchto monoamínových neuromodulátorov v určitých štruktúrach centrálného nervového systému je zodpovedná za rozvoj depresívnych porúch (Dobrek a Glowacka, 2023). Liečba týchto porúch je náročná a finančne nákladná (Cuijpers a kol. 2019). Cieľom terapie depresie je zlepšenie kvality života chorých, prevencia vzniku relapsov alebo dosiahnutie remisie symptómov. Terapia depresie pozostáva z kombinácie farmakologických a nefarmakologických prístupov. Medzi nefarmakolo-

gickú terapiu patrí hlavne špecifická alebo podporná psychoterapia, elektrokonvulzívna terapia, repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia (rTMS), stimulácia *nervus vagus* (VNS), fototerapia a niektoré ďalšie postupy (Králová a kol., 2020). Základným pilierom farmakoterapie sú antidepresíva, ktoré zvyšujú v synaptických spojeniach neurónov dostupnosť a obrat neurotransmiterov (noradrenálín, serotonín a dopamín), ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu pri ovplyvňovaní nálady (Švihovec a kol., 2018). Podľa mechanizmu účinku sa antidepresíva delia do troch skupín: 1. inhibítory spätného vychytávania monoamínov, 2. antidepresíva priamo ovplyvňujúce receptory, 3. inhibítory enzýmov podieľajúcich sa na biodegradácii neurotransmiterov (Marko, 2009). Liek prvej voľby predstavujú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Keďže pandémia COVID-19 priniesla zvýšenú prevalenciu úzkostných a depresívnych porúch (Liu a kol., 2023); cieľom štúdie bolo vyhodnotiť spotrebu antidepresív za obdobie piatich rokov (2018 – 2022) a podrobnejšie analyzovať preskripciu antidepresív za rok 2022 v dvoch lekárňach v Prahe v Českej republike.

## MATERIÁL A METÓDY

Zber dát sa uskutočnil v dvoch verejných lekárňach v Prahe. Obidve lekárne boli situované v nákupných centrách, pričom v okolí druhej lekárne sa nachádzala ambulancia praktického lekára. Celkovo bolo za obdobie 5 rokov (2018 – 2022) v lekárni 1 (L1) zaznamenaných **11 772** preskripcných záznamov (PZ) s antidepresívami, kým v lekárni 2 (L2) bolo evidovaných **6 092** PZ antidepresív. Spotreba antidepresív bola vyhodnotená za každý jednotlivý rok sledovaného obdobia pomocou informačného systému Farmis. Podrobnejšia analýza farmakoterapie depresie bola sledovaná prostredníctvom preskripcie antidepresív za rok 2022 v obidvoch lekárňach tiež pomocou informačného systému Farmis. V L1 za rok 2022 (1.1.2022 do 31.12.2022) bolo pre 364 pacientov vyselektovaných **2 486 PZ** s depresívnou poruchou v rozmedzí diagnóz F32 Depresívna epizóda až F33.9 Recidivujúca depresívna porucha podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10).

V druhej lekárni (L2) bolo zaznamenaných **1 004 PZ** s diagnózou F32 – F33.9 pre 219 pacientov. Z PZ bolo vyhodnotené pohlavie, vek pacientov, typy depresívnych porúch, predpísané konkrétne antidepresívne liečivá, monoterapia a kombinovaná liečba a odbornosť lekárov predpisujúcich danú terapiu. Výsledky boli spracované formou tabuliek a grafov prostredníctvom programu Microsoft Excel. Pri spracovaní a analýze získaných údajov boli rešpektované predpisy zákona o ochrane osobných údajov.

## VÝSLEDKY

### Spotreba antidepresív za obdobie 5 rokov (2018 – 2022)

Celkový počet PZ antidepresív za obdobie 5 rokov bol na úrovni **11 772 PZ** v L1 a **6 092 PZ** v L2. Ako znázorňuje graf 1, spotreba antidepresív má stúpajúcu tendenciu v obidvoch lekárňach. V L1 bol zaznamenaný nárast počtu PZ antidepresív z **2261** v roku 2018 na **2 486** v roku 2022. V L2 bol zaznamenaný nárast PZ antidepresív z **899** v roku 2018 na **1004** v roku 2022 (vid' graf 1).

### Analýza preskripcie za rok 2022

#### Pohlavie pacientov

V prvej lekárni, z celkového súboru 364 sledovaných pacientov predstavovali ženy 69 % (251 pacientok) a muži 31 % (113 pacientov). V druhej lekárni, z celkového počtu 219 pacientov tvorili ženy 58 % (129 pacientok) a muži 41 % (90 pacientov).

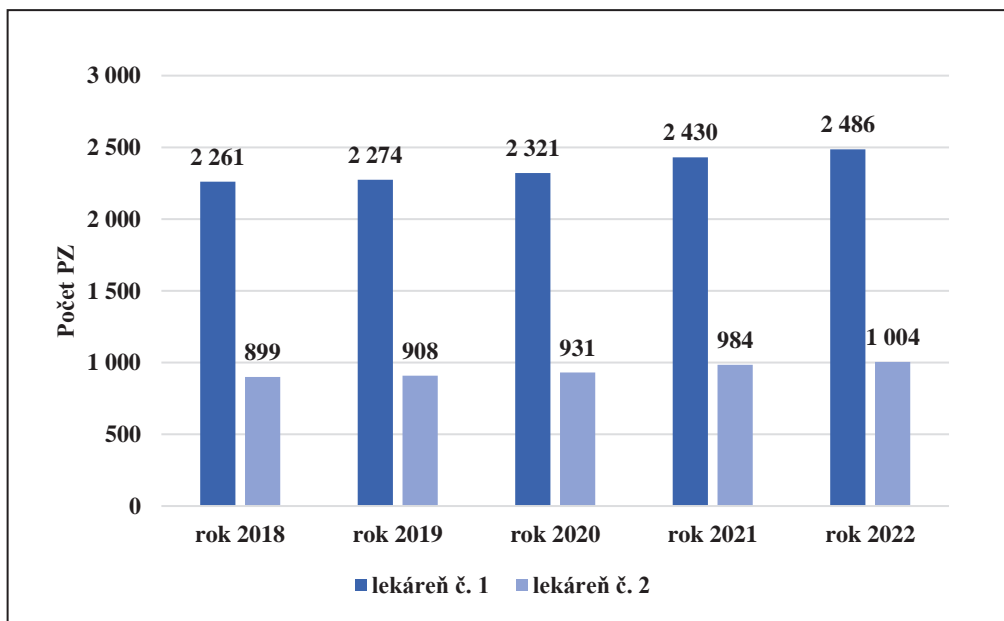
#### Vek pacientov

Pacienti s depresívnymi poruchami boli najčastejšie zastúpení vo vekovej skupine 50 až 59 rokov v obidvoch lekárňach (L1 23,07 %; L2 28,31 %). Ďalšie vekové kategórie pacientov znázorňuje graf 2.

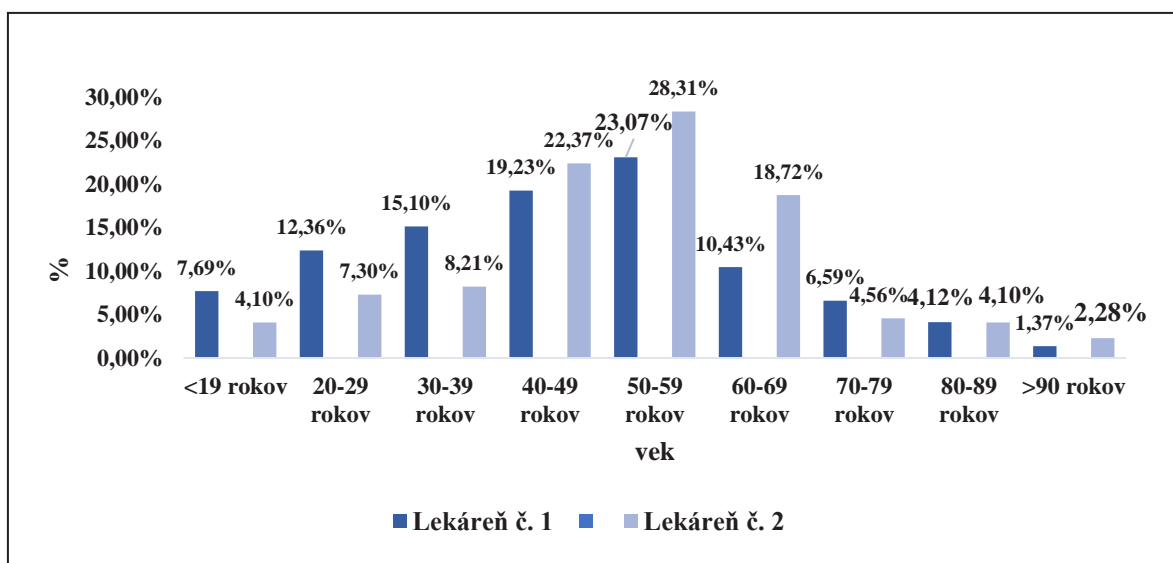
#### Typy diagnóz depresívnych porúch

Najčastejšie bola u pacientov stanovená diagnóza **F32.1** – Epizóda stredne ťažkej depresie v obidvoch lekárňach (L1 35,71 %; L2 38,35 %). Druhou najčas-

Graf 1: Počet preskripčných záznamov antidepresív za obdobie 5 rokov



Graf 2: Vyhodnotenie vekových kategórií pacientov



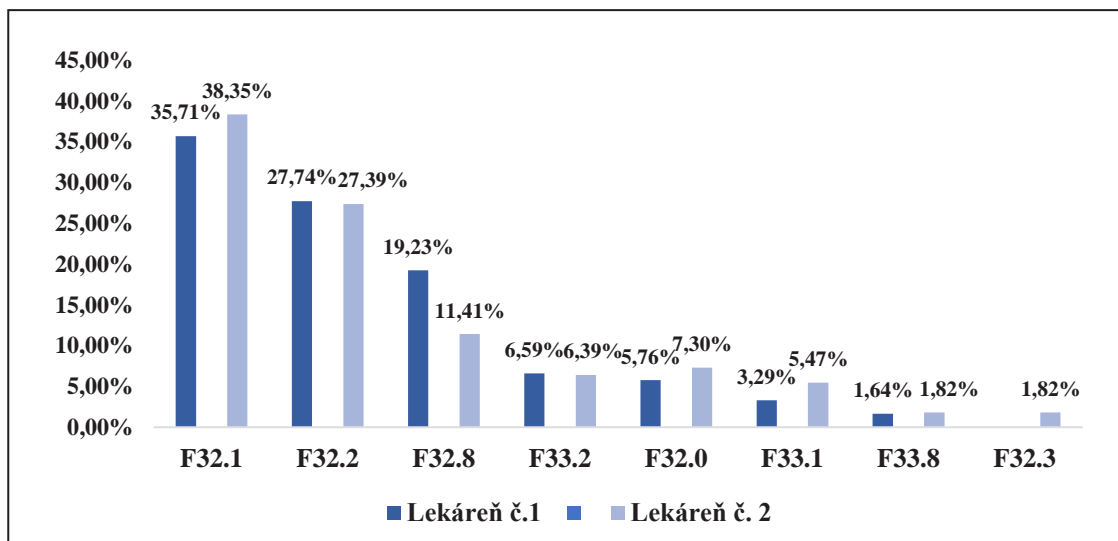
tejšou depresívnou poruchou bola **F32.2** – Epizóda ťažkej (hlbokej) depresie bez psychotických príznakov (L1 27,74 %; 27,39 %) (vid' graf 3).

### Farmakoterapia depresívnych porúch

Vyhodnotenie farmakoterapie ukazuje, že najčastejšie boli u pacientov predpisované antidepresíva zo skupiny SSRI v priemere na úrovni 50 % v oboch lekárňach.

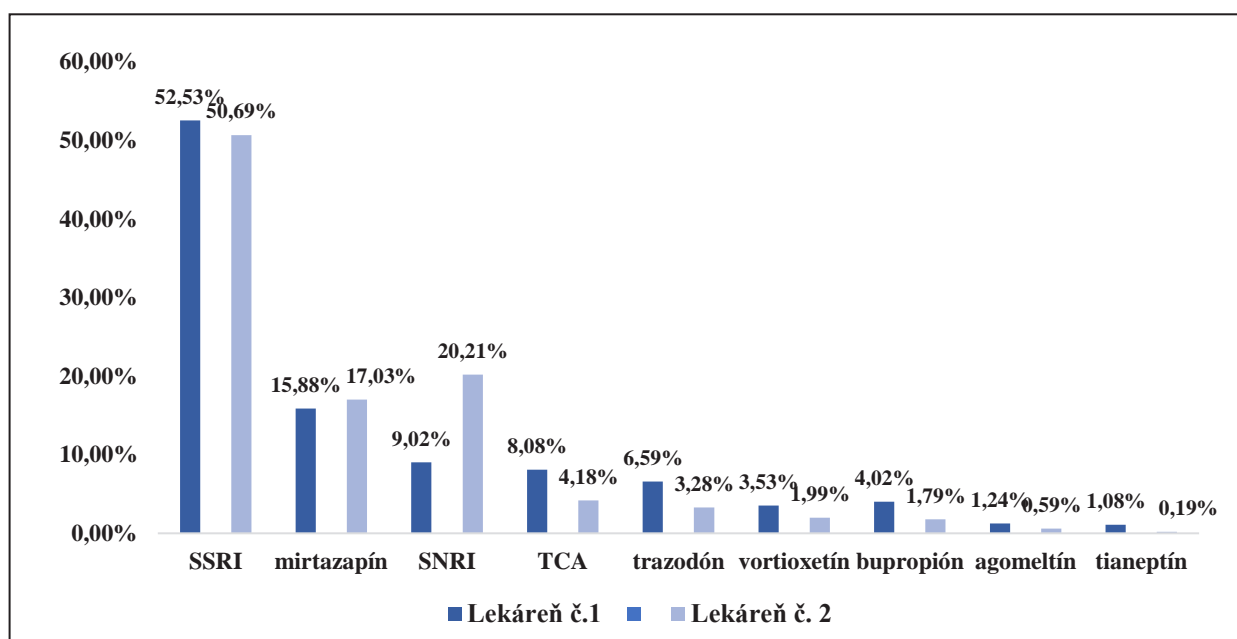
Druhým najčastejšie predpisovaným antidepresívom bol mirtazapín v prvej lekárni (15,88 %) a liečivá zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI) (20,21 %); predovšetkým venlafaxín (16,12 %) a duloxetín (4,08 %). Treťou najčastejšie predpisovanou skupinou antidepresív boli tricyklické antidepresíva (TCA), hlavne klomipramín a dosulepín. Ďalšie zastúpenie antidepresív

Graf 3: Zastúpenie rôznych typov diagnóz depresívnych porúch podľa MKCH-10



F32.1 – Epizóda stredne ťažkej depresie, F32.2 – Epizóda ťažkej (hlbokej) depresie bez psychotických príznakov, F32.8 – Iné depresívne psychózy, F 32.0 – Mierna depresia, F33.1 – Recidivujúca depresívna porucha, terajšia stredne ťažká epizóda, F33.2 – Recidivujúca depresívna porucha, terajšia epizóda ťažkého stupňa bez psychotických príznakov, F33.8 – Iné recidivujúce depresívne poruchy, F32.3 – Epizóda ťažkej (hlbokej) depresie s psychotickými príznakmi

Graf 4: Zastúpenie farmakoterapeutických skupín antidepresív a jednotlivých liečiv



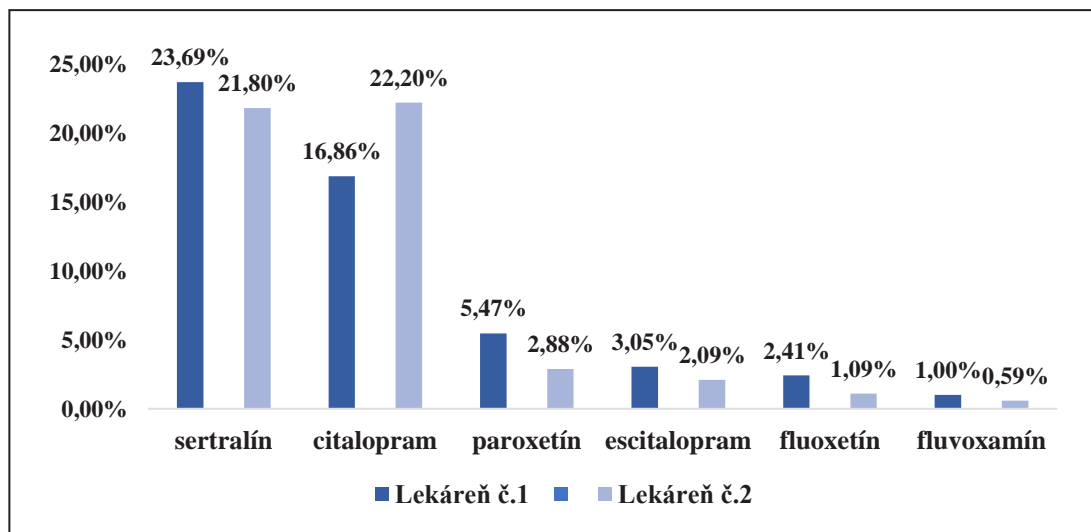
SSRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, SNRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a serotonínu, TCA – tricyklické antidepresíva

znázorňuje graf 4.

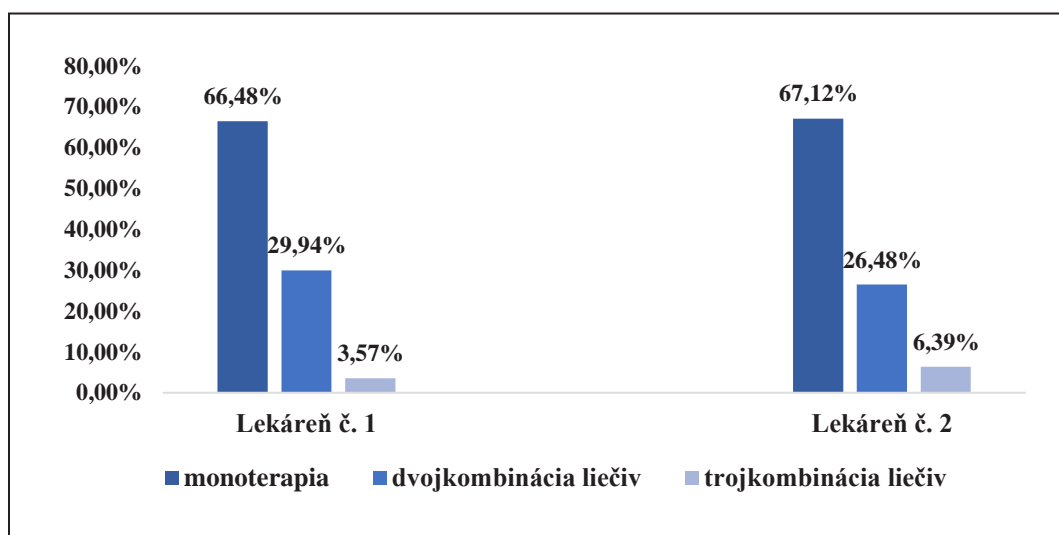
#### Analýza preskripcie liečiv zo skupiny SSRI

Zo skupiny SSRI antidepresív bolo predpisovaných šesť liečiv. Z nich najčastejšie bol predpisovaný sertra-  
lín (23,69 % L1; 21,8 % L2) a citalopram (16,86 % L1;

Graf 5: Zastúpenie jednotlivých liečiv v rámci skupiny SSRI v percentách



Graf 6: Porovnanie monoterapie a kombinovanej terapie u pacientov



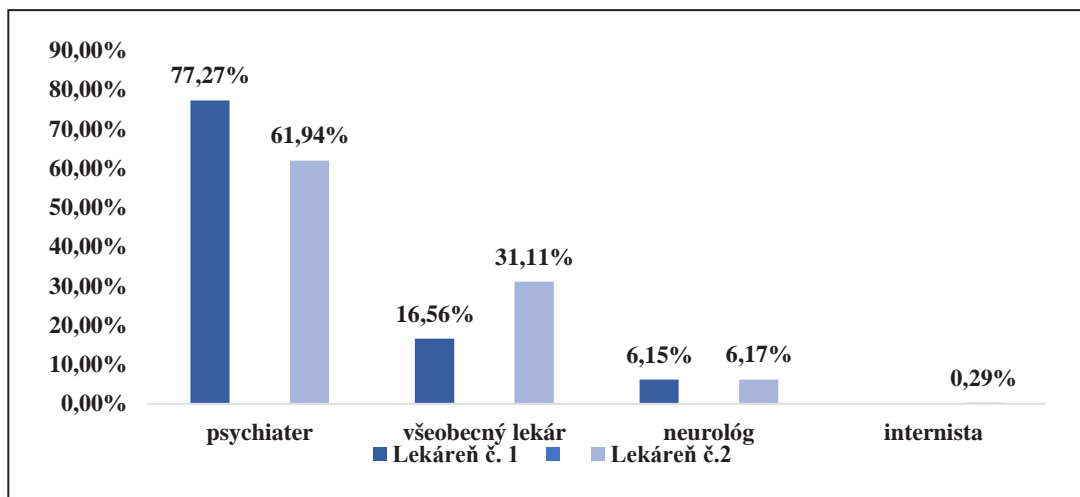
22,2 % L2) (viď graf 5).

### Monoterapia a kombinovaná terapia

Z vyhodnotenia monoterapie a kombinovanej terapie z obidvoch lekární vyplýva, že pacienti mali najčastejšie predpisovanú monoterapiu (66,48 % L1; 67,12 % L2), v ktorej dominovali SSRI. Dvojkombinovaná liečba antidepresívami bola zaznamenaná u 29,94 % pacientov

v L1 a 26,48 % pacientov v L2. V rámci dvojkombinácie boli použité antidepresíva s rôznym mechanizmom účinku. Najčastejšie bol predpisovaný sertralín v kombinácii s mirtazapínom (5,49 % L1; 6,39 % L2). Najmenej bola u pacientov s depresívnymi poruchami predpisovaná trojkombinácia liekov (3,57 % L1; 6,39 % L2) (viď graf 6).

Graf 7: Vyhodnotenie odbornosti lekárov



### Vyhodnotenie odbornosti lekára

Antidepresíva boli najčastejšie predpisované psychiaterom (77,27 % L1; 61,94 % L2). V menšej miere sa na preskripcii antidepresív podieľal všeobecný lekár (16,56 % L1; 31,11 % L2) a neuroológ (6,15 % L1; 6,17 % L2) (vid' graf 7).

### DISKUSIA

Depresia je jednou z najčastejších psychických porúch a vedie k signifikantnému obmedzeniu schopnosti vykonávať bežné denné činnosti. Odhaduje sa, že depresiu prežíva 3,8 % obyvateľstva. Medzi dospelými je to 5 % (4 % mužov a 6 % žien), a medzi staršími ako 60 rokov až 5,7 %. Približne 280 miliónov ľudí na svete má depresiu (Institute of Health Metrics and Evaluation, 2023). Ročne príde o život viac ako 700 000 ľudí v dôsledku samovraždy, pričom táto skutočnosť predstavuje štvrtú najčastejšiu príčinu úmrtia vekovej skupiny od 15 do 29 rokov. Napriek existencii známych účinných liečebných metód pre duševné poruchy, viac ako 75 % ľudí v krajinách s nízkymi a strednými príjmami nemá prístup k žiadnej forme liečby (Evans-Lacko a kol., 2018). Medzi prekážky efektívnej starostlivosti patrí nedostatok investícií do duševného zdravia, nedostatok odbornej

zdravotnej starostlivosti a spoločenská stigma spojená s duševnými poruchami (WHO, 2024). Podľa európskych štatistík trpel duševnými problémami každý šiesty obyvateľ EÚ pred vypuknutím pandémie COVID-19. Počas pandémie sa situácia ešte zhoršila – nedávne svetové udalosti výrazne ovplyvnili ich duševné zdravie (NCZI, 2023). V Českej republike sa medzi rokmi 2010 a 2021 dramaticky zvýšil počet ľudí s duševnými poruchami. Celkový nárast za toto desaťročie predstavuje alarmujúcich 22 %. Tento nárast je znepokojivý a poukazuje na naliehavú potrebu riešiť problematiku duševného zdravia v Česku (NZIP, 2020). Podobne aj na Slovensku stúpa spotreba liekov na liečbu ochorení duševných porúch za posledné roky (Vrbiková a Polakovičová, 2022). Výdavky na duševné zdravie na Slovensku tvoria 3,1 – 3,3 % všetkých výdavkov na zdravotnú starostlivosť a 0,2 % HDP (NCZI, 2020). Počet distribuovaných balení antidepresív sa zvýšil o 2,7 %; a náklady na verejné zdravotné poistenie vzrástli o 2,5 % (NCZI, 2022).

Podobné výsledky zaznamenala aj naša štúdia, ktorá poukazuje na nárast preskripcie antidepresív v oboch sledovaných lekárňach v priebehu posledných 5 rokov. V prvej lekárni vzrástol počet PZ antidepresív z 2261 na 2486, zatiaľ čo v druhej lekárni bol zaznamenaný

nárast z 899 na 1004 PZ. Tento trend naznačuje zvyšujúcu sa potrebu liečby depresívnych stavov v populácii. Naše zistenia sú v súlade s výsledkami štúdie Winklera a kol. (2020), ktorá poukázala na alarmujúci dvojnásobný nárast prevalencie závažných depresívnych porúch v porovnaní s obdobím pred pandémiou COVID-19. Táto štúdia tiež zdôraznila znepokojujúci fakt, že riziko samovrážd sa v dôsledku pandémie dokonca strojnásobilo. Podľa údajov Národného zdravotníckeho informačného portálu (NZIP) z roku 2020 možno pozorovať konštantný rast počtu pacientov s psychiatrickými diagnózami. Každoročne sa počet ľudí s duševnými poruchami zvyšuje v priemere o 2 %. Naše výsledky potvrdzujú, že tento vplyv sa mohol prejavíť aj na zvýšenej potrebe farmakologickej liečby, konkrétne na náraste preskripcie antidepresív.

Analýza ukázala, že v obidvoch lekárňach boli antidepresíva predpisované prevažne pre ženy. Tieto zistenia korešpondujú so štúdiou Shi a kol. (2021), ktorá poukazuje na všeobecne vyšší výskyt depresívnych porúch u žien v porovnaní s mužmi naprieč rôznymi kultúrami. Depresia je výrazne častejšie diagnostikovaná u žien v reprodukčnom veku, dokonca až takmer dvojnásobne v porovnaní s mužskou populáciou (Bains a Abdijaid, 2023). Najpočetnejšiu vekovú kategóriu tvorili pacienti od 50 do 59 rokov, a to v obidvoch sledovaných lekárňach, kým iné štúdie uvádzajú, že najvyššia miera výskytu depresie sa pozoruje približne v období 40. až 55. roku života jedinca (Králová a kol., 2020). Potvrdilo sa, že frekvencia výskytu depresívnych porúch stúpa s vyšším vekom pacienta (Marko, 2009). Najčastejšou diagnózou medzi sledovanými depresívnymi poruchami (F32 – F33.9) bola F32.1 Epizóda stredne ťažkej depresie, ktorou trpelo 35,71 % pacientov v L1 a v L2 38,35 %. Celosvetovo patrí veľká depresívna porucha medzi najčastejšie duševné poruchy.

Antidepresíva zo skupiny SSRI predstavujú najpoužívanejšiu skupinu liekov. Miestom ich pôsobenia sú najmä presynaptické a postsynaptické sérotonínové receptory. Majú širšie spektrum účinku, vrátane anxiolytického, s dávkovaním 1-krát denne. Majú tiež nízku akútnu toxicitu pri predávkovaní a užšie spektrum

nežiaducich účinkov vrátane agitácie, akatázie, poruchy sexuálnych funkcií, nauzey a hnačky (Marko, 2009). Naše výsledky korešpondujú s touto skutočnosťou. V obidvoch sledovaných lekárňach sa SSRI antidepresíva ukázali ako najfrekvencovanejšie predpisované lieky na liečbu depresívnych porúch. V L1 tvorili SSRI antidepresíva 52,53 % všetkých PZ na depresiu, kým v L2 predstavovali 50,69 % PZ. Tieto antidepresíva majú rýchly nástup účinku (Štetkářová a kol., 2018). V L1 bol zo skupiny SSRI najčastejšie predpisovaný sertralín (23,69 %). Sertralín bol pôvodne uvedený na trh na liečbu veľkej depresívnej poruchy a v súčasnosti je schválený aj na liečbu panických porúch, obsedantno-kompulzívnych porúch a posttraumatickej stresovej poruchy. Tak, ako ostatné SSRI, je sertralín dobre tolerovaný v terapeutických dávkach a pomerne bezpečný pri predávkovaní (DeVane a kol., 2002). V L2 sa poradie odlišovalo, keďže z 50,69 % PZ SSRI antidepresív viedol citalopram s 22,20 % podielom. Citalopram nachádza terapeutické využitie pri liečbe depresie, obsedantno-kompulzívnej poruchy, panickej poruchy, generalizovanej úzkostnej poruchy (Sharbat Shoar a kol., 2023).

V rámci skupiny SNRI patrili medzi často predpisované antidepresíva venlafaxín a duloxetín v obidvoch lekárňach. Štúdie naznačujú, že antidepresívny účinok venlafaxínu sa spája so zvýšením serotonergnej neurotransmisie už pri nízkych dávkach. Venlafaxín sa javí ako jedna z najúčinnějších foriem liečby ťažkej depresie (Coutens, 2022). Je schválený na terapiu veľkej depresívnej poruchy, generalizovanej úzkostnej poruchy, sociálnej úzkostnej poruchy a panických porúch u dospelých (Fagiolini a kol., 2023). Ďalším často predpisovaným antidepresívom bol aj mirtazapín, ktorý blokuje  $\alpha$ 2-adrenoreceptory na noradrenergických neurónoch, čím zvyšuje syntézu a uvoľňovanie noradrenalínu a súčasne blokuje  $\alpha$ 2- adrenoreceptory na sérotonínových neurónoch, čím zvyšuje uvoľňovanie serotonínu (Švihovec a kol., 2018). Hlavnou indikáciou mirtazapínu je liečba závažnej depresívnej poruchy, ale používa sa aj pri ďalších stavoch, ako sú úzkostné poruchy a nespavosť. Jeho zastúpenie v obidvoch sledovaných lekárňach bolo podobné, čo svedčí o konzistentnom



používaní tohto liečiva v rámci liečby depresívnych porúch. Naša štúdia poukázala, že TCA predstavovali malý podiel v preskripcii antidepresív. Tricyklické antidepresíva inhibujú spätné vychytávanie noradrenalinu a serotonínu (Švihovec a kol., 2018). V L1 boli TCA ordinované v 8,08 % PZ a v L2 dokonca len v 4,18 % PZ. Trend poklesu preskripcie TCA možno pripísať ich nepriaznivému profilu nežiaducich účinkov. Hlavnými nevýhodami TCA sú riziko závažných kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov, vysoká letalita pri predávkovaní a značný potenciál liekových interakcií (Marko, 2009; Švihovec a kol., 2018). Napriek celkovo nízkemu zastúpeniu TCA v našom súbore bol spomedzi nich najčastejšie predpisovaný klomipramín, a to v 3,25 % PZ v L1 a v 1,69 % PZ v L2. Aj keď sa klomipramín radí medzi staršie antidepresíva, niektoré štúdie a klinické skúsenosti naznačujú, že môže byť účinnejší ako moderné antidepresíva u pacientov s ťažkými, na liečbu rezistentnými formami depresie (Volz a Lux, 2022).

Výsledky ukázali, že v terapii depresívnych porúch prevláda u pacientov monoterapia, ktorá predstavuje štandardný postup pri liečbe miernych až stredne ťažkých depresíí (Kořínková a kol., 2011). Farmakoterapia antidepresívami býva podporená aj psychoterapiami. Terapeutický účinok antidepresíva sa hodnotí až po 3-týždňovom trvaní liečby terapeutickými dávkami antidepresív. Avšak nedostatočná účinnosť iniciálne zvoleného antidepresíva je stále častým problémom. V akútnej fáze liečby sa to týka 35 – 40 % pacientov, pri dlhodobej liečbe približne 20 % pacientov, kde časťou príčinou je nedostatočná spolupráca (compliance) pacienta (Kořínková a kol., 2011). V takom prípade sa zvýši dávka antidepresíva. Ak táto zmena neprinesie želaný terapeutický účinok, vymení sa liečivo za iné antidepresívum. Ak ani tento krok nie je terapeuticky účinný, pristúpi sa ku kombinácii liečiv (Králová a kol., 2020). Z našej vyhodnotenej preskripcie vyplýva, že cca cez 30 % pacientov malo predpísanú kombinovanú antidepresívnu liečbu (L1 33,51 %; L2 32,87 %). Kombinácia viacerých antidepresív sa používa v prípade, že pacient nereaguje dostatočne na užívanie len jedného antidepresíva. Výhodou kombinácie antidepresív je zachovanie terapeutického účinku, resp. rozšírenie jeho

profilu a použitie nižších dávok antidepresív. Zvyčajne sa kombinujú dve antidepresíva s rozdielnym mechanizmom účinku. Ďalším dôvodom kombinovanej antidepresívnej terapie môže byť korekcia nežiaduceho účinku pôvodného antidepresíva (Kořínková a kol., 2011). Naša analýza preukázala, že pri predpisovaní antidepresív zohrávajú kľúčovú úlohu psychiatri, čo svedčí o ich nezastupiteľnej úlohe v manažmente depresívnych stavov.

## ZÁVER

Depresívna porucha predstavuje jednu z najzávažnejších duševných porúch, ktorá postihuje viac ako 35 miliónov ľudí na celom svete. Nedávna pandémia COVID-19 ešte viac zhoršila situáciu v oblasti duševného zdravia. Údaje z roku 2020 o Globálnom bremene chorôb z 204 krajín naznačujú, že počas celého roka 2020, pandémia COVID-19 a s ňou súvisiace obmedzenia viedli k 27,6 % nárastu výskytu depresívnych porúch (Liu a kol., 2023). Rastúci trend preskripcie antidepresív potvrdila aj naša štúdia, ktorá ukázala zvýšený nárast spotreby antidepresív počas 5 rokov (od roku 2018 až 2022) v obidvoch verejných lekárňach v ČR. Tento trend naznačuje zvyšujúcu potrebu liečby depresívnych stavov v populácii. Výsledky ukázali, že depresívnymi poruchami trpeli viac ženy ako muži. Ochorenie najčastejšie postihovalo pacientov vo vekovej skupine 50 – 59 rokov. U pacientov dominovala monoterapia s antidepresívami zo skupiny SSRI, ktoré predstavujú liek prvej voľby. K úspešnej terapii depresívnych stavov je nevyhnutná aj compliance pacienta a dodržiavanie odporúčaní od lekára.

## ZOZNAM LITERATÚRY

Bains, N., Abdijadid, S.: Major depressive disorder. *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2024. PMID: 32644504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>. Accessed October 14, 2024.

Coutens, B., Yrondi, A., Rampon, C., Guiard, B. P.: Psychopharmacological properties and

therapeutic profile of the antidepressant venlafaxine. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2022, 239 (9), 2735 – 2752.

Cuijpers, P., Quero, S., Dowrick, C., Arroll, B.: Psychological treatment of depression in primary care: recent developments. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2019, 21 (12), 129.

DeVane, C. L., Liston, H. L., Markowitz, J. S.: Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin. Pharmacokinet.*, 2002, 41 (15), 1247 – 1266.

Dobrek, L., Glowacka, K.: Depression and its phytopharmacotherapy – A narrative review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24, 4772. <https://doi.org/10.3390/ijms24054772>. Accessed October 14, 2024.

Evans-Lacko, S., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Benjet, C., Bruffaerts, R., Chiu, W. T., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hu, C., Karam, E. G., Kawakami, N., Lee, S., Lund, C., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Navarro-Mateu, F., Pennell, B. E., Sampson, N. A., Scott, K. M., Tachimori, H., Ten Have, M., Viana, M. C., Williams, D. R., Wojtyniak, B. J., Zarkov, Z., Kessler, R. C., Chatterji, S., Thornicroft, G.: Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol. Med.*, 2018, 48 (9), 1560 – 1571.

Fagiolini, A., Cardoner, N., Pirildar, S., Ittsakul, P., Ng, B., Duailibi, K., El Hindy, N.: Moving from serotonin to serotonin-norepinephrine enhancement with increasing venlafaxine dose: clinical implications and strategies for a successful outcome in major depressive disorder. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2023, 24 (15), 1715 – 1723.

Heretik, A. a kol.: *EPID – epidemiológia depresie na Slovensku* [EPID – Epidemiology of depression in Slovakia]. Nové Zámky: Psychoprof, 2003. 200 s.

*Institute of Health Metrics and Evaluation*. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. Accessed March 4, 2023.

Kořínková, V., Novotný, V., Vavrušová, L.: *Štandardný diagnostický a terapeutický postup*, 49. *Metodický list racionálnej farmakoterapie: Racionálna liečba depresie* [Standard diagnostic and therapeutic procedure, 49. Rational Pharmacotherapy Method Sheet: Rational Treatment of Depression]. Bratislava: Vydavateľstvo Herba, 2011, 14 (1 – 2), 1 – 8.

Kráľová, M., Kubašová, K., Vavrušová, L.: *ŠP Depresívna epizóda – diagnosticko-liečebný štandard* [SP Depressive episode – diagnostic-treatment standard]. 2020. č. ŠP 0092.

Liu, L., Wang, H., Chen, X., Zhang, Y., Zhang, H., Xie P.: Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBio-Medicine*, 2023, 90, 104 527.

Marko, P.: Depresívne poruchy v praxi všeobecného lekára pre dospelých – 1. časť [Depressive disorders in adult general practice – Part 1]. *Via pract.*, 2009, 6 (10), 407 – 413.

NCZI: *Duševné zdravie Slovákov sa zhoršuje*, [The mental health of Slovaks is deteriorating] 2023. <https://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/NCZI-Dusevne-zdravie-Slovakov-sa-zhorsuje.aspx>. [cit.14.10.2024].

NCZI: *Spotreba humánnych liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín v SR 2021* [Consumption of human medicines, medical devices and dietetic foods in the Slovak Republic 2021], 2022. [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/spotreba\\_liekov/Spotreba\\_liekov\\_a\\_zdravotnickych\\_pomocok\\_v\\_SR\\_2021\\_Sprava\\_k\\_publikovanym\\_vystupom.pdf](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/spotreba_liekov/Spotreba_liekov_a_zdravotnickych_pomocok_v_SR_2021_Sprava_k_publikovanym_vystupom.pdf) [cit.14.10.2024].

NZIP: *Duševní onemocnění v Česku*, 2020. <https://www.nzip.cz/infografika-dusevni-onemocneni-v-cesku>. [cit.14.10.2024].

Shi, P., Yang, A., Zhao, Q., Chen, Z., Ren, X., Dai, Q.: A Hypothesis of gender differences in self-reporting symptom of depression: implications to solve under-diagnosis and under-treatment of depression in males. *Front Psychiatry*, 2021, 12, 589 687.

Sharbaf Shoar, N., Fariba, K. A., Padhy, R. K.: Citalopram. 2023 *StatPearls. Treasure Island*

(FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID: 29489221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482222/>. Accessed October 14, 2024.

Štetkářová, I., Javurková, A., Raudenská, J.: Výskyt deprese u roztroušené sklerózy [The incidence of depression in multiple sclerosis]. *Neurol. praxi*, 2018, 19 (2), 114 – 122.

Švihovec, J. a kol.: *Farmakologie* [Pharmacology]. Grada Publishing, a. s., 2018, 1008s.

Volz, H. P., Laux, G.: *Tricyclics: Imipramine, Clomipramine, Trimipramine (Dibenzazepines)*. In Riederer, P., Laux, G., Nagatsu, T., Le, W., Riederer, C. (Eds.): *NeuroPsychopharmacotherapy*. Springer, Cham., 2022. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-62059-2\\_385](https://doi.org/10.1007/978-3-030-62059-2_385). Accessed October 14, 2024.

Vrbíková, M., Polakovičová, M.: *Psychiatrická starostlivosť v slovenskej republike z pohľadu štatistiky* [Psychiatric care in the Slovak Republic from the point of view of statistics]. XV. Psychiatrický zjazd, jún 23 – 25, Bratislava, 2022.

Winkler, P., Formanek, T., Mlada, K., Kagstrom, A., Mohrova, Z., Mohr, P., Csemy, L.: Increase in prevalence of current mental disorders in the context of COVID-19: analysis of repeated nationwide cross-sectional surveys. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.*, 2020, 29, e173.

WHO: *Depressive disorder (depression)*, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed October 14, 2024.



## INOVATÍVNE POSTUPY PRI LIEČBE LOŽISKOVEJ ALOPÉCIE

### THE INNOVATIONS IN ALOPECIA AREATA TREATMENT

Faixová, Zita<sup>1</sup>; Faixová, Dominika<sup>2</sup>; Gašparová, Michaela<sup>1</sup>; Kyselovič, Ján<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Katedra biológie a fyziológie

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

<sup>2</sup>Katedra farmaceutickej technológie, farmakognózie a botaniky

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

<sup>3</sup>Katedra farmakológie a toxikológie,

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

<sup>4</sup>Jednotka klinického výskumu V. internej kliniky,

Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitnej nemocnice, Bratislava  
Slovenská republika

zita.faixova@uvlf.sk

#### ABSTRAKT

*Alopecia areata* (AA) je chronické autoimunitné zápalové nejazviace ochorenie, ktoré sa prejavuje vo forme jedného alebo viacerých okrúhlych ložísk bez výskytu vlasov. Najčastejšie sa ochorenie prejaví v oblasti kapilícia, no je možná strata vlasov aj na inej časti tela. Ochorenie je z dôvodu nejazviacej formy čiastočne reverzibilné, no počas života u pacientov dochádza k častým epizódam remisií a relapsom ochorenia. Dostupná liečba AA, ako sú kortikosteroidy a iné imunomodulátory, minoxidil a kontaktná imunoterapia majú obmedzenú účinnosť s vysokým rizikom nežiaducich účinkov a vysokou mierou recidívy, najmä u pacientov s ťažkou AA. Nové poznatky o patogenéze AA viedli k vývoju nových liečebných stratégií, ako sú inhi-

bítory Janusovej kinázy (JAK) a biologické látky. Okrem toho sú dobre preskúmané moderné terapie AA, vrátane antihistaminík, injekcií plazmy bohatej na krvné doštičky a iných nových terapií. Cieľom práce bolo porovnať súčasné liečebné postupy u troch pacientov s AA. V kazuistikách sme potvrdili, že terapia pacienta nespočíva v monoterapii, ale častejšie sa uprednostňuje kombinovaná terapia. Výsledky našich kazuistík naznačujú, že AA je asociovaná s ďalšími autoimunitnými chorobami. Na základe získaných poznatkov môžeme predpokladať mierne vyššiu prevalenciu ochorenia u žien.

**Kľúčové slová:** *alopecia areata*; liečba; vypadávanie vlasov

## ABSTRACT

***Alopecia areata* (AA) is a chronic autoimmune inflammatory non-scarring disease that manifests as one or more round patches of hair loss. The condition most commonly affects the scalp, but hair loss can also occur on other parts of the body. Due to its non-scarring nature, AA is partially reversible; however, patients often experience frequent episodes of remissions and relapses throughout their lives. Available treatments for AA, such as corticosteroids, immunomodulators, minoxidil, and contact immunotherapy, offer limited efficacy and carry a high risk of adverse effects, along with a high recurrence rate, particularly in patients with severe AA. Recent advancements in understanding the pathogenesis of AA have led to the development of new treatment strategies, such as Janus kinase (JAK) inhibitors and biologics. Additionally, modern therapies, including antihistamines, platelet-rich plasma injection, and other novel approaches, have been well explored. The aim of this study was to compare current treatment approaches in three patients with AA. Our case studies confirmed that the patient therapy often involves a combination of treatment therapy rather than monotherapy. The results also suggest that AA is associated with other autoimmune diseases. Based on our findings, we can infer a slightly higher prevalence of AA in women.**

**Key words:** *alopecia areata*; hair loss; therapy

## ÚVOD

*Alopecia areata* (AA) je chronické autoimunitné, nejzviace a reverzibilné ochorenie vlasového folikulu. Prejavuje sa najčastejšie na kapilíciu, ale aj v iných oblastiach tela, kde tvorí jedno alebo viacero okrúhlych ohraničených ložísk bez výskytu vlasov (Štěpánková a kol., 2022). V závažných prípadoch AA dokáže progredovať aj do straty vlasov na celom kapilíciu (*alopecia totalis*) (AT) alebo straty vlasov

na celom tele (*alopecia universalis*) (AU). Toto ochorenie postihuje približne 1,7 % bežnej populácie a jeho celosvetová prevalencia sa pohybuje v rozmedzí 0,1 – 0,2 % (Zhou a kol., 2021).

AA je spôsobené imunitným kolapsom vo vlasovom cykle a poškodením vlasového folikulu T-lymfocytmi. Kolaps imunitného privilégia spôsobí potlačenie imunitných mechanizmov a tvorbu autoantigénov, čo vedie k poškodeniu vlasových folikulov zápalovými bunkami (Suchonwanit a kol., 2021).

Faktory prostredia, psychický stres a genetické aspekty majú vplyv na vývoj ochorenia. Kľúčovú úlohu v genetickej náchylnosti na AA hrajú práve gény HLA (ľudský leukocytový antigén). Je pravdepodobné, že faktory prostredia môžu interferovať so vznikom ochorenia rôznymi bakteriálnymi, vírusovými infekciami a alergiami narušením imunitných funkcií. Kaskádu imunitných dejov môže narušiť nedostatok stopových prvkov a mikroživín ako zinok, selén, kyselina listová a vitamín D (Suchonwanit a kol., 2021). Vypadávanie vlasov môže zapríčiniť aj užívanie niektorých liekov, najčastejšie sa stretávame so stratou vlasov po chemoterapii. V prípade úspešného ukončenia liečby má pacient šancu na opätovné zarastanie vlasov. Agresívne používanie prípravkov na vlasy, vrátane farieb, chemikálií alebo nešetrnej úpravy vlasov pomocou tepla môžu tiež zapríčiniť tiež straty vlasov dôsledkom oslabenia vlasového folikulu (Simon, 2019).

AA je často asociovaná s niekoľkými autoimunitnými chorobami, najčastejšie s ochoreniami štítnej žľazy, vitiligom, celiakiou, psoriázou, reumatoidnou artritídou a *lupus erythematosus* (Lintzeri a kol., 2022). Vyskytuje sa aj u anemických pacientov a zvýšené riziko je aj u pacientov s *diabetes mellitus* 1. typu (Yazan, 2023). Medzi ďalšie komorbidity patrí metabolický syndróm a rozšírené sú aj atopické prejavy.

V súčasnosti neexistuje žiadny spoľahlivý liek na AA, ktorý by pacientovi zabezpečil úplné vyliečenie a zabránil by vzniku relapsov. Je to najmä z dôvodu nejasnej etiológie ochorenia, variabilnému priebehu a mnohých potencionálnych spúšťačov ochorenia

(Xing a kol., 2014).

Odporúčaná liečba lekárom závisí od veku pacienta, klinického nálezu, rozsahu ochorenia a už podstupenej terapie. Cieľom liečby je vždy prevencia progresie blokádou nadmernej agresívnej reakcie imunitného systému alebo pomocou zvýšenia stimulácie opätovného rastu vlasov (NAAF, 2024).

Pri menej závažných nálezoch medikáciu začíname najprv zvýšenou stimuláciou rastu vlasov lokálnou liečbou. Vlasové toniká, šampóny, séra a roztoky majú schopnosť podporiť vlasové folikuly a kmeňové bunky. Aplikácia lokálnych kortikosteroidov, inhibítorov kalcineurínu, minoxidilu, latanoprostu alebo kofeínu môže taktiež podporiť opätovný rast vlasov (Vernarská, 2023).

Celkovú systémovú liečbu pacienta imunosupresívi, kortikosteroidmi alebo inhibítormi Janusových kináz (JAK) zvažujeme pri rýchlom chronickom vypadávaní vlasov, pri ktorom je zásah výpadu viac ako 20 % (Health Jade, 2017).

Do terapie môžeme zahrnúť aj intralezionálne podanie kortikosteroidov, plazmaterapiu, mezoterapiu alebo terapiu kmeňovými bunkami. Ďalšou možnosťou pri liečbe AA je fyzikálna liečba nízkoúrovňovou laserovou terapiou (low level laser therapy, LLLT) a ultrafialovou (UV) terapiou (Duchoňová, 2018).

Alternatívnou terapiou môže byť akupunktúra alebo homeopatia. Eventuálnou možnosťou môže byť transplantácia vlasov alebo maskovanie pomocou parochní, umelých rias a microbladingu obočia. Užívanie výživových doplnkov vo forme vitamínov, aminokyselín a rastlinných extraktov môže taktiež pozitívne ovplyvniť rast vlasov (Vernarská, 2023).

Cieľom práce je analyzovať súčasné možnosti liečby ložiskovej alopecie na Slovensku na základe kazuistik pacientov kožnej ambulancie v rôznych vekových kategóriách.

## MATERIÁL A METÓDY

Prezentujeme tri kazuistiky pacientov s AA z obdobia rokov 2019 až 2022. Všetky dôležité anonymizované informácie o pacientoch trpiacich *alopeciou*

*areata* nám prostredníctvom zdravotných výpisov poskytla MUDr. Gabriela Takáčová z Pedi-Derma s. r. o. – kožnej ambulancie pre deti a dospelých so sídlom v Košiciach. Získané údaje zahŕňali pohlavie a vek pacienta, rodinnú anamnézu, prekonané alebo asociované ochorenia a liekovú anamnézu pacienta. Hodnotili sme celkový priebeh, úspešnosť a výsledky jednotlivých odporúčaných liečebných postupov.

## VÝSLEDKY

### Kazuistika 1

Prezentujeme kazuistiku 58-ročnej pacientky s histologicky potvrdenou diagnózou *alopecia areata* (viď tab. 1). Prvé prejavy ochorenia začali v roku 2021, šesť mesiacov po prekonaní ochorenia COVID-19 so stredne ťažkým priebehom. V tom čase spozorovala oválne, ostro ohraničené ložiská v oblasti vertexu a záhlavia. Koža bola bez patologického nálezu. Subjektívne nemala žiadne ťažkosti, bez svrbenia kože hlavy. Pre uvedené prejavy bola vyšetrená dermatovenerológom, ktorý na základe klinického a trichoskopického vyšetrenia stanovil diagnózu AA. Diagnóza bola následne u pacientky verifikovaná histopatologickým vyšetrením po priebojníckej biopsii z alopetického ložiska. U pacientky klinický nález rapídne progredoval, pribúdali nové alopetické ložiská, s postihnutím viac ako 50 % ovlasenej časti hlavy, pridružil sa aj výpad mihalnic a obočia. Ochĺpenie na ostatných častiach tela bolo bez patologického nálezu. Pacientka bola odoslaná aj na endokrinologické vyšetrenie, ktoré potvrdilo subklinickú hypotyreózu a celková liečba zatiaľ indikovaná nebola.

Liečba alopecie bola zahájená perorálnym kortikosteroidom (metylprednizolón) v úvodnej dávke 32 mg denne, s pomalým znižovaním na dávku 16 mg denne, no pri uvedenej dávke udávala pacientka výraznú retenciu tekutín s priberaním na hmotnosti, hoci s dobrým efektom na rast vlasov. Vzhľadom na udávané ťažkosti bola dávka kortikosteroidu retrainovaná na 4 mg denne, do liečby bol perorálne pridaný cyklosporín A v dávke 200 mg denne. U pacientky

**Tab. 1: Základné anamnestické údaje pacienta 1**

<b>Pohlavie</b>	žena
<b>Vek pacienta</b>	58 rokov
<b>Rodinná anamnéza</b>	Rodinný výskyt straty vlasov neguje, udáva <i>diabetes mellitus</i> I. typu u matky
<b>Osobná anamnéza</b>	Pacientka prekonala bežné detské ochorenia, lieči sa už 20 rokov na arteriálnu hypertenziu, operácie a úrazy neudáva, prekonala ochorenie COVID-19 (rok 2021, 2022), alergická rinitída, atopická konštitúcia
<b>Lieková anamnéza</b>	amlodipín 5 mg 1-0-0
<b>Alergická anamnéza</b>	peľová alergia, alergiu na lieky, potraviny neudáva

**Tab. 2: Základné anamnestické údaje pacienta 2**

<b>Pohlavie</b>	žena
<b>Vek pacienta</b>	60 rokov
<b>Rodinná anamnéza</b>	v rodine sa vyskytoval karcinóm hrubého čreva
<b>Osobná anamnéza</b>	Pacientka prekonala bežné detské ochorenia, lieči sa na <i>diabetes mellitus</i> I. typu, diabetická nefropatia
<b>Lieková anamnéza</b>	krátkodobý inzulín
<b>Alergická anamnéza</b>	alergia na penicilín

vzhľadom na anamnézu arteriálnej hypertenzie bol pravidelne monitorovaný krvný tlak a realizovaný laboratórny skrining. Pacientka je na uvedenej liečbe dlhodobo stabilizovaná, alopetické ložiská sú takmer kompletne zarastené.

### Kazuistika 2

Prezentujeme kazuistiku 60-ročnej pacientky s histologicky potvrdenou diagnózou AA. Prvé prejavy spozorovala pred piatimi rokmi po stresovom období. V tom čase mala ložiská prevažne v záhlaví, uzavreté ako AA typu ofiázy (viď tab. 2).

V tom čase bola pacientke aplikovaná lokálna terapia kortikosteroidovým krémom s obsahom betametazónu. Lézie parciálne zarástli, v priebehu života sa objavilo opakovane niekoľko nových lézií. Pacientka bola opäť liečená topickým steroidom v kombinácii s kryoterapiou. V kožnej ambulancii pre deti a dospelých bola pacientka vyšetrená v roku 2021 pre vznik početných alopetických lézií v oblasti kapilícia. U pacientky bola realizovaná biopsia s následným histologickým vyšetrením, ktorá diagnózu AA potvrdila.

Vzhľadom na komorbidity pacientky a jej nesúhlas so systémovou terapiou bola u pacientky zahájená intralezionálna a fyzikálna liečba. Do ložisk bol aplikovaný depotný preparát s obsahom betametazónu intradermálne v dávke 0,2 ml/cm<sup>2</sup> lieku rovnomerne injikovaných tuberkulínovou striekačkou a ihlou s kalibrom 26 s mesačným odstupom. Súbežne bola pacientke aplikovaná fyzikálna liečba hrebeňom emitujúcim nízkoúrovňovú laserovú terapiu (low-level laser therapy, LLLT). Pacientka pokračuje v terapii, väčšina lézií zarástla, intermitentne dochádza aj k novotvorbe drobných nových alopetických ložisk.

### Kazuistika 3

Prezentujeme kazuistiku 16-ročnej pacientky s histologicky potvrdenou diagnózou AA. Prvé prejavy ochorenia rodičia spozorovali v roku 2022, vo forme oválneho alopetického ložiska v oblasti vertexu (viď tab. 3).

V krátkom čase bola vyšetrená u ambulatného dermatovenerológa, ktorý na základe klinického a dermatoskopického vyšetrenia vyjadril podozrenie

**Tab. 3: Základné anamnestické údaje pacienta 3**

<b>Pohlavie</b>	žena
<b>Vek pacienta</b>	16 rokov
<b>Rodinná anamnéza</b>	matka pacientky má <i>alopecia areata</i>
<b>Osobná anamnéza</b>	prekonala bežné detské ochorenia, iné ochorenia, operácie, úrazy neudáva
<b>Lieková anamnéza</b>	žiadna
<b>Alergická anamnéza</b>	lanolín

na diagnózu AA. U pacientky vzhľadom na solitárnu léziu bol do liečby pridaný fexofenadín v dávke 180 mg denne. Rodičia pacientky nesúhlasili s celkovou ani s topickou terapiou kortikosteroidmi, preto bol pacientke predpísaný krém s obsahom pimekrolimu ( $10 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ) s odporúčanou aplikáciou jedenkrát denne. Topická liečba bola doplnená o dermálnu penu s obsahom kofeínu a minoxidilu. Po dohode s rodičmi pacientky a po súhlase samotnou pacientkou sa začala terapia intralezionálna – aplikácia plazmaterapie v mesačných intervaloch. Po štyroch mesiacoch liečby alopetické ložisko kompletne zarástlo.

## DISKUSIA

Na základe anamnestických údajov pacientky 1 pozorujeme častú asociáciu AA s viacerými ochoreniami. Ide o atopické prejavy, alergie a opakované prekonanie infekčného ochorenia COVID-19. Po infekčných ochoreniach, vrátane COVID-19, dochádza k zvýšenej tvorbe zápalových cytokínov, čo môže negatívne ovplyvniť vlasový folikul (Nestorová, 2023). Vypadávanie vlasov po prekonaní ochorenia COVID-19 sa vyskytovalo až u 24,1 % pacientov (Takáčová a Jautová, 2022). Podľa Rastaghi a kol. (2023) môžu mať pacienti, ktorí sú liečení metylprednizolónom nižšiu mieru odpovede na liečbu, ak sa v ich anamnéze objavujú atopické ťažkosti.

Denné podávanie perorálnych kortikosteroidov môže viesť k významným vedľajším účinkom, ako je osteoporóza, prírastok hmotnosti, hyperglykémia a hypertenzia (NAAF, 2024). Následkom užívania

systémových kortikosteroidov vo vysokých dávkach u pacientky došlo k nárastu telesnej hmotnosti. Rapíd-nemu napredovaniu zvyšovania hmotnosti pacientky zabránila pulzná terapia metylprednizolónom, čo znamená zníženie počiatkovej liečebnej dávky na polovičné hodnoty.

Vo Vietname sa uskutočnila štúdia na 45 pacientoch s AA, kde hodnotili účinnosť perorálne podávaného metylprednizolónu. Väčšina pacientov vykazovala zlepšenie ochorenia už po troch mesiacoch. Po pol-roku malo veľmi dobré výsledky až 82,2 % a dobré výsledky 17,8 % pacientov. Miera recidív sa vyskytla len u 2,2 % pacientov. Táto štúdia naznačuje vysokú mieru bezpečnej a účinnej možnosti využitia tejto minipulznej terapie (Thi a kol., 2019).

Sledovaná pacientka sa dlhodobo lieči na hypertenziu amfodipínom, a preto je nutný pravidelný monitoring krvného tlaku, keďže pri dlhšej dobe užívania systémových kortikosteroidov riziko hypertenzie môže eskalovať.

Cyklosporín sa používa u dospelých pacientov pri ťažkej AA a dĺžka liečby nesmie presiahnuť obdobie 6 – 12 mesiacov (Fatani a kol., 2023). Systémové podanie cyklosporínu zvyšuje riziko dlhodobých nežiaducich účinkov ako nefrotoxicita a artériová hypertenzia. Cyklosporín sa môže použiť aj v monoterapii, ale lepší výsledok má v spojení so systémovými alebo intralezionálnymi kortikosteroidmi, kde úspešnosť liečby dosahuje rozmedzie od 25 % – 76,6 % (Ramos a kol., 2020). Z toho vyplýva, že aj cyklosporín pri dlhodobom užívaní môže mať vplyv na kolísanie tlaku krvi smerom nahor.



Výskyt *diabetes mellitus* môže naznačovať častú spojitosť s ochorením AA (Yazan, 2023). Tento údaj je potvrdený aj v kazuistike 2. Pacientka trpí ochorením AA s typom ofiázy, pričom k tomuto stavu vypadávaní vlasov došlo po stresovej reakcii organizmu.

Spúšťačom môžu byť stresové faktory, pri ktorých vznikajú ďalšie zápalové mediátory. Nastáva apoptóza keratinocytov, inhibícia rastu vlasov v anagénnej fáze a predčasné potlačenie vlasového folikulu v katagénnej fáze. Vlas sa predčasne dostane do fázy telogénu a vypadáva (Suchonwanit a kol., 2021).

Na začiatku liečby v inej ambulancii bol pacientke lokálne aplikovaný betametazón, po ktorom síce nastal ústup ochorenia, no vyskytli sa aj recidívy alopetických lézií. Druhým spôsobom liečby bola kryoterapia.

Kortikosteroidy s lokálnou aplikáciou majú obvykle dobrú účinnosť v miernych až stredných formách AA. Napríklad, betametazón vo forme topickej 0,1 % peny aplikovaný dvakrát denne dosiahol počas troch mesiacov úspešnosť opätovného zrástu ložísk až 75 %. V závažnejších formách ako AU alebo AT je ale potrebné siahnuť po iných možnostiach liečby (Alhanshali a kol., 2023).

Niektoré liečebné metodológie uvádzali aj kombináciu kryoterapie s lokálnymi a intralezionálnymi kortikosteroidmi. Významný rozdiel v účinnosti pozorovaný nebol, no pri liečbe tekutým dusíkom dochádzalo menej často k relapsom (Kaiser a kol., 2023).

Messenger a kol. (2012) sledovali liečbu s 308 nm excimerovým laserom, ktorý bol aplikovaný dvakrát týždenne počas troch mesiacov u pacientov s 42 alopetickými ložiskami. Pozitívne výsledky terapie boli pri 17 ložiskách.

U pacientky sa počas terapie intralezionálne podávaným betametazónom a fyzikálnou liečbou LLLT striedali epizódy remisií s recidívami ochorenia.

Pacientka 3 je typickým príkladom nástupu AA v skorom veku. Z rodinnej anamnézy vyplýva, že ochorením AA trpí matka pacientky.

U 40 % jedincov sa prvé symptómy vyskytnú do 20. roku života a až 80 % vykazuje príznaky ochore-

nia pred 40. rokom života (NAAF, 2024). Podľa Benákovéj (2023) sa dedičná incidencia pohybuje medzi 10 – 42 %. V prípade blízkych príbuzných sa riziko zvyšuje a u jednovaječných dvojčiat je pravdepodobnosť vzniku ochorenia 55 % (NAAF, 2024).

Proti šíreniu zápalu v pokožke bola pacientke indikovaná terapia nesesdatívnym H<sub>1</sub> – antihistaminikom III. generácie (fexofenadínom) a inhibítorom kalcineurínu (pimekrolimom). Následne bola doplnená o lokálne podanie kofeínu a minoxidilu vo forme peny. Poslednou voľbou liečby bola terapia plazmou bohatou na krvné doštičky (platelet rich plasma, PRP). Po všetkých týchto kombinovaných terapiách došlo k pozitívnemu výsledku a úplnému opätovnému rastu vlasov v alopetických častiach kapilícia.

Retrospektívna štúdia skúmala 148 pacientov od roku 2012 – 2018. Pacienti boli liečení lokálnymi kortikosteroidmi, kryoterapiou a antihistaminikami. Dospelí užívali ako antihistaminiká fexofenadín v dávke 180 mg denne a deti 30 mg fexofenadínu alebo 10 mg ebastínu denne. Po siedmich mesiacoch došlo k zarastaniu lysých ložísk u 79,3 % pacientov bez adjuvantnej terapie antihistaminikami a až u 100 % pacientov s antihistaminikami. Výsledky tejto štúdie naznačujú lepšiu a rýchlejšiu účinnosť, ak sa do terapie zahrnú práve antihistaminiká (Lee a Lee, 2021).

Účinnosť pimekrolimového krému dokázaná nebola. Podľa doterajších štúdií sa zatiaľ takrolimus, ani pimekrolimus nejavia dostatočným terapeutickým efektom pre AA, predovšetkým u jedincov, ktorí boli rezistentní už na iné možnosti terapie (Ramos a kol., 2020).

Stimulačný efekt kofeínu sa predpokladá hlavne pri androgénnej alopecii. Pri AA tento účinok nie je potvrdený, no jeho mechanizmus môže naznačovať podporu vlasového folikulu v anagénnej fáze rastu (Peřinová, 2018).

Minoxidil je v dostupný na trhu najmä v 2 % a v 5 % koncentracii. Štúdia sledovala 65 pacientov s AA užívaním lokálneho minoxidilu 5 % dvakrát denne. Aj keď v konečnom dôsledku došlo len u 18 % pacientov k viditeľnej zmene po približne 9 mesiacoch liečby minoxidilom v monoterapii, bol zaznamenaný

zlepšený a rýchlejší opätovný rast vlasov na alopetických ložiskách. V kombináciách s inými metódami terapie sa účinok minoxidilu podstatne zvyšuje (Suchonwanit a kol., 2019).

Intralezionálna metóda PRP bola úspešná u 46-ročného pacienta s AA v troch aplikáciách po mesačnom odstupe. Táto možnosť terapie sa javí ako bezpečná (Todorova a Abadjieva, 2023).

AA patrí medzi nejzviazanejšie typy alopecie, a tak nedochádza k deštrukcii a ireverzibilnému poškodeniu tkaniva. Napriek tomu, že doposiaľ presne nevieme prečo sa imunitný systém zameriava práve na vlasové folikuly, je toto ochorenie v princípe reverzibilné, no je možný častý výskyt recidív (MedlinePlus, 2018). Variabilný priebeh ochorenia predstavujú remisie, ale aj exacerbácie AA. Do jedného roka dôjde k zlepšeniu takmer u polovice pacientov (Lintzeri a kol., 2022). Relaps pri individuálnom ložisku je očakávaný až u 70 % a exacerbácie AT a AU predstavuje 7 %.

Negatívne faktory prognózy zahŕňajú predovšetkým nástup ochorenia v detstve, závažnosť a trvanie klinických prejavov. Neliečená AA v rozmedzí 5 – 10 rokov môže mať veľmi závažné následky. Liečba bude o to náročnejšia a šance na úspešnú terapiu oveľa nižšie. Prognózu zhoršuje ofiáza, vypadávanie mihalníc, obočia aj vlasov mimo kapilícia. Nebezpečenstvo rozširovania do AT alebo AU majú pacienti s trachyonychiou nechťov a jamkovaním. Zvýšená prevalencia je pri pozitívnej rodinnej anamnéze a taktiež pri asociovaných ochoreniach, najmä pri autoimunitných a atopických stavoch. Trizómia 21. chromozómu pri Downovom syndróme predstavuje riziko vzniku AA a až 40 % dokáže prejsť do úplnej straty vlasov na kapilíciu alebo na celkom tele (Fatani a kol., 2023). U všetkých našich sledovaných pacientov sa vyskytli stavy spojené s alergickými prejavmi, na čo odkazuje aj NAAF (2024).

Všetci traja pacienti v našich kazuistikách predstavovali ženské pohlavie, čo môže naznačiť mierne zvýšenú prevalenciu ochorenia *alopecia areata* práve u žien.

Štúdia Sy a kol. (2023) z USA sledovala prevalenciu ochorenia AA medzi pohlaviami. Táto štúdia

bola realizovaná na veľkom počte pacientov, kde pozitívny klinický nález bol u 1812 pacientov z celkových 1 093 176 pacientov. Prevalencia ochorenia sa pohybovala v rozmedzí 0,10 % – 0,18 %. Na ochorenie AA z celkového počtu 1812 pozitívnych nálezov trpelo 1216 žien (67 %) a 596 (33 %) mužov. Tento výskum naznačuje, že ženy majú mierne vyššiu pravdepodobnosť vzniku AA ako muži.

Stav vypadávania vlasov u žien podlieha psychosociálnej záťaži a sťaženej akceptácii, často z dôvodu nízkeho sebavedomia. Ochorenie je spájané s úzkostnými epizódami, pocitmi menejcennosti a častejším výskytom depresí. Dôležitou súčasťou liečebného procesu je podpora blízkych a spolupráca dermatológov s psychológmi a psychiatrami (Hudáková a kol., 2018).

## ZÁVER

Včasné začatie liečby predstavuje vyššiu mieru úspešnej odpovede pacienta. Zámerom riadenej kontroly ochorenia a zlepšenia zdravotného stavu pacienta sú rozsiahle možnosti terapie. Tie zahŕňajú celkovú, lokálnu, intralezionálnu a fyzikálnu aplikáciu. Implementácia týchto liečebných metód prináša určité výhody, ale aj riziká. Najpoužívanejšie sú možnosti liečby založené na imunosupresívnom a protizápalovom účinku. Do popredia sa čoraz viac dostávajú aj fyzikálne možnosti liečby. Ďalšie alternatívy liečby predstavujú rôzne nefarmakologické možnosti. Mierne zlepšenie stavu vypadávania vlasov môže zabezpečiť aj užívanie niektorých výživových doplnkov s obsahom vitamínov, minerálov a iných prospešných látok. Z dôvodu frekvencovaného výskytu úzkostí a depresí by dôležitou súčasťou terapie mala byť dostatočná psychologická podpora pacientov.

V kazuistikách sme poukázali na vyššiu prevalenciu ochorenia *alopecia areata* u ženského pohlavia. V anamnéze pacientov boli pomerne časté korelácie s inými ochoreniami. Na jednotlivých kazuistikách sme potvrdili používanie viacerých typov terapie naraz, nakoľko sa ukázalo, že iba v monoterapii ich účinnosť preukazuje oveľa nižšiu mieru úspešnosti.

Kombinácia jednotlivých terapií teda môže výrazne ovplyvniť urýchlenie kladnej odpovede pacienta na ciele liečbu.

Záruka žiadneho výskytu relapsov ochorenia počas života pacienta s ložiskovou alopeciou zatiaľ nie je možná kvôli variabilnému priebehu ochorenia, nedostatočne známej patogenéze a dostupných súčasných liečebných postupov. V súčasnosti prebieha vývoj nových liečiv a uskutočňujú sa aj klinické skúšky na ďalšie možnosti terapie.

## POĎAKOVANIE

*Autori ďakujú pani MUDr. Gabriele Takáčovej z Pedi-Derma s. r. o. – kožnej ambulancie pre deti a dospelých v Košiciach za poskytnutie internej dokumentácie pacientov.*

## ZOZNAM LITERATÚRY

Alhanshali, L., Buontempo, G. M., Lo Sicco, K. I., Shapiro, J.: *Alopecia Areata: burden of disease, approach to treatment, and current unmet needs. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2023, 16, 803 – 820. Accessed May 3, 2024. Doi:10.2147/CCID.S376096.

Benáková, N.: *Moderní farmakoterapie v dermatologii. [Modern Pharmacotherapy in Dermatology]*. 2. doplněné vydání. Praha: Maxdorf, 2023. 340 s.

Duchoňová, M.: Poruchy rastu vlasov [Hair growth disorders]. *Česká dermatovenerologie*, 2018, 8 (3), 158 – 172. <<https://www.dermanet.cz/files/casopisy2/CDV-03-2018.pdf>>. Accessed February 22, 2024.

Fatani, M. I. A., Alkhalifah, A., Amaal Farhan Salman Alruwaili, A. F. S., Alharbi, A. H. S., Alharithy, R., Khardaly, A. M., Almudaiheem, H. Y., Al-Jedai, A., Eshmawi, M. T. Y.: Diagnosis and management of *alopecia areata*: A Saudi Expert Consensus Statement (2023). *Dermatology and Therapy*, 2023, 13, 2129 – 2151. Accessed February 25, 2024. Doi:10.1007/s13555-023-00991-3.

Health Jade. What is hair? *Health Jade*, 2017. <<https://healthjade.net/what-is-hair/>>. Accessed February 19, 2024.

Hudáková, A., Majerníková, E., Kuriplachová, G., Sabolová, V.: Problémy alopecie u mladých žen [The problems of alopecia in young women]. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2018, 32 (3), 38 – 42. <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2018/03/08.pdf>. [cit. 2024-1-18]. DOI: 10.36290/far.2018.021.

Kaiser, M., Issa, N., Yaghi, M., Jimenez, J. J., Issa, N. T.: Review of superficial cryotherapy for the treatment of *alopecia Areata*. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2023, 22 (8), 802 – 809. Accessed March 12, 2024. Doi:10.36849/JDD.7431.

Lee, Y. B., Lee, W.-S.: Efficacy of antihistamines in combination with topical corticosteroid and superficial cryotherapy for treatment of *alopecia areata*: a retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology [JAAD]*, 2021, 84 (4), 1152 – 1154. Accessed March 11, 2024. Doi:10.1016/j.jaad.2020.06.1026.

Lintzeri, D. A., Constantinou, A., Hillmanová, K., Ghoreschi, K., Vogh, A., Blume-Peytavi, U.: *Alopecia areata* – current understanding and management. *Journal of the German Society of Dermatology*, 2022, 20 (1), 59 – 90. Accessed February 25, 2024. Doi:10.1111/ddg.14689.

*MedlinePlus*. National Library of Medicine, National Institutes of Health: *Alopecia areata*. *MedlinePlus*, 2018. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/alopecia-areata/#causes>. Accessed February 24, 2024.

Messenger, A. G., Mc Killop, J., Farrant, P., Mc Donagh, A. J., Sladden, M.: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of *alopecia areata* 2012. *British Journal of Dermatology*, 2012, 166 (5), 916 – 926. Accessed February 26, 2024. Doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10955.x.

*National Alopecia Areata Foundation [NAAF]*. *Alopecia Areata: what is Alopecia Areata?*, 2024. <https://www.naaf.org/alopecia-areata/>. Accessed February 23, 2024.

Nestorová, A.: Postcovidové zmeny vlasov [Post-covid hair changes]. *InVitro: časopis o laboratórnej diagnostike*. Martin: Unilabs Slovensko, 2023, 11 (1), 68 – 73. [https://issuu.com/alphamedicalinvitro/docs/invitro\\_1-2023\\_web\\_small-final](https://issuu.com/alphamedicalinvitro/docs/invitro_1-2023_web_small-final). [cit. 2024-02-25].

Peřinová, M.: Volně prodejné přípravky proti vypadávání vlasů [Over-the-counter drugs against hair loss]. *Dermatologie pro praxi*, 2018, 12 (1), 43 – 46. <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2018/01/10.pdf>. [cit. 2024-03-11].

Ramos, P. M., Anzai, A., Duque-estrada, B., Melo, D. F., Sternberg, F., Santos, L. D. N., Alves, L. D., Mulinari-Brenner, F.: Consensus on the treatment of alopecia areata – Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2020, 95 (1), 39 – 52. Accessed March 11, 2024. Doi:10.1016/j.abd.2020.05.006.

Rastaghi, F., Kaveh, R., Yazdanpanah, N., Sahaf, A. S., Ahramyapour, N.: The efficacy and adverse effects of corticosteroid pulse therapy in Alopecia Areata: a review article. *Dermatology Practical & Conceptual*, 2023, 13 (4), 255. Accessed March 11, 2024. Doi:10.5826/dpc.1304a255.

Simon, I. B.: Ultimate guide to hair replacement. *Vegas Valley Hair Restoration*, 2019. <https://vegasvalleyhair.com/ultimate-guide-to-hair-replacement/>. Accessed February 26, 2024.

Suchonwanit, P., Kositkuljorn, Ch., Pomsoong, Ch.: Alopecia areata: an autoimmune disease of multiple players. *Immunotargets Ther.*, 2021, 10, 299 – 312. Accessed February 22, 2024. Doi:10.2147/ITT.S266409.

Sy, N., Mastacouris, N., Strunk, A., Garg, A.: Overall and racial and ethnic subgroup prevalences of alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *JAMA Dermatology*, 2023, 159 (4), 419 – 423. Accessed February 23, 2024. Doi:10.1001/jamadermatol.2023.0016.

Štěpánková, E., Boháčová, P., Arenbergrová, M.: Alopecia areata – základní charakteristika onemocnění a přehled současných a nových možností terapie [Alopecia areata – basic characteristics of the

disease and an overview of current and new therapy options]. *Dermatologie pro praxi*, 2022, 16 (1), 9 – 12. [https://www.dermatologiepropraxi.cz/artkey/der2022010001\\_alopecia\\_areata\\_zakladni\\_charakteristika\\_onemocneni\\_a\\_prehled\\_soucasnych\\_a\\_novych\\_moznosti\\_terapie.php](https://www.dermatologiepropraxi.cz/artkey/der2022010001_alopecia_areata_zakladni_charakteristika_onemocneni_a_prehled_soucasnych_a_novych_moznosti_terapie.php). [cit. 2024-1-18]. Doi: 10.36290/der.2022.001.

Takáčová, G., Jautová, J.: Klinicko-patologický a dermatoskopický nález zriedkavej jazviacej postcovidovej alopecie u detského pacienta [Clinical-pathological and dermatoscopic findings of rare post-covid scarring alopecia in a pediatric patient]. *Pediatric pro praxi*, 2022, 23 (4), 274 – 277. [cit. 2024-02-25]. Doi:10.36290/ped.2023.006.

Thi, P. T., Lan, A. T., Ha, P. T. T., Van, T. N., Minh, P. P. T., Trong, H. N., Van, T. Ch., Huu, N. D., Cam, V. T., Huyen, M. L., Hau, K. T., Gandolfi, M., Satolli, F., Feliciani, C., Tirant, M., Vojvodic, A., Lotti, T.: The effectiveness of oral mini-pulse methylprednisolone in – the treatment of alopecia areata in Vietnam. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2019, 7 (2), 291 – 292. Accessed March 11, 2024. Doi:10.3889/oamjms.2019.097.

Todorova, L. N., Abadjieva, T. I.: Platelet-rich plasma in alopecia areata: a case report with a mini review of literature. *Cureus*, 2023, 15 (5). Accessed March 14, 2024. Doi:10.7759/cureus.38751.

Vernarská, J.: Vypadávanie vlasov [Hair loss]. *Teória a prax – Farmaceutický laborant: odbornovo-informačný časopis farmaceutických laborantov v SR*. Lehota pod Vtáčnikom: PhDr. Anna Kmet'ová – Vydavateľstvo Jana, 2023, 12 (64), 10. [https://szsbb.eu/dok/Casopis\\_Farmaceuticky\\_Laborant/2023/2023\\_64.pdf](https://szsbb.eu/dok/Casopis_Farmaceuticky_Laborant/2023/2023_64.pdf). [cit. 2024-3-12].

Xing, L., Dai, Z., Jabbari, A., Cerise, J. E., Higgins, C. A., Gong, W., de Jong, A., Harel, S., De Stefano, G. M., Rothman, L., Singh, P., Petukhova, L., Mackay-Wiggan, J., Christiano, A. M., Clynes, R.: Alopecia areata is driven by cytotoxic T-lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat. Med.*, 2014, 20 (9), 1043 – 1049. Accessed February 24, 2024. Doi:10.1038/nm.3645.

Yazan, Y.: Alopecia areata: the complete gu-

ide. *Longevita*, 2023. <https://www.longevitahairtransplant.com/guides/what-is-alopecia-areata/>. Accessed February 24, 2024.

Zhou, Ch., Li, X., Wang, Ch., Zhang, J.: *Alopecia areata*: an update on etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2021, 61, 403 – 423.



## NOVÉ PYROLIDÍNOVÉ DERIVÁTY S ANTIPROLIFERATÍVNÝMI ÚČINKAMI NA NÁDOROVÉ BUNKY

### NEW PYRROLIDINE DERIVATIVES WITH ANTIPROLIFERATIVE PROPERTIES AGAINST TUMOUR CELLS

Takáč, Peter<sup>1</sup>; Baslárová, Zuzana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmakológie a toxikológie  
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice  
<sup>2</sup>Lekáreň Dr. Max, Dr. Max 155 s. r. o., Moldavská cesta 8/A, 040 11 Košice  
Slovenská republika

peter.takac@uvlf.sk

#### ABSTRAKT

Celosvetová miera úmrtnosti na karcinóm je stále vysoká, čo z nej robí jednu z hlavných príčin úmrtí. V našej štúdii sme sa zamerali na možný farmakologický potenciál pyrolidínových derivátov pri liečbe rôznych nádorových ochorení. Teoretická časť poskytuje prehľad o progresii nádorových ochorení a vysvetlení mechanizmov bunkovej smrti. V praktickej časti sme sa zamerali na antiproliferatívnu aktivitu novo syntetizovaných pyrolidínových derivátov voči viacerým nádorovým bunkovým líniam v *in vitro* podmienkach v porovnaní s nenádorovou bunkovou líniou. Cieľom bolo posúdiť antiproliferatívne vlastnosti týchto zlúčenín, a to prostredníctvom testu metabolickkej aktivity buniek (MTT test). Najvyššiu antiproliferatívnu aktivitu sme namerali pri zlúčenine JR-18 na nádorovej bunkovej línii A2780

s hodnotou  $IC_{50}$  ( $1,56 \pm 0,95 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ). V ďalšej časti našej práce sme určovali vplyv testovaných zlúčenín na percentuálne prežívanie nádorových bunkových línii. Najnižšie prežívanie nádorových bunkových línii (A2780) sme namerali pri látke TP-1. Preživalo len  $5,75 \pm 0,014 \%$  nádorových buniek pri koncentracii  $50 \mu\text{mol.l}^{-1}$ . Zistili sme, že so znižujúcim sa alkylovým reťazcom na chemickej štruktúre danej zlúčeniny sa znižuje aj jej antiproliferatívna aktivita a dochádza tak k zvyšovaniu prežívania bunkových línii. Na základe našich zistení možno dospieť k záveru, že pyrolidínové deriváty vykazujú sľubné antiproliferatívne vlastnosti *in vitro*, čo naznačuje ich potenciál na ďalšie skúmanie v experimentoch ako *in vitro*, tak aj *in vivo*.

**Kľúčové slová:** antiproliferatívny účinok; nádorové ochorenia; pyrolidínové deriváty

## ABSTRACT

**Cancer mortality for all cancers is still high making it one of the leading causes of death worldwide. In our study we focused on the possible pharmacological potential of pyrrolidine derivatives in the treatment of various cancer diseases. The theoretical part provides an overview of the progression of cancer diseases and an explanation of the mechanisms of the deaths of cells. In the practical part, we focused on the antiproliferative activity of newly synthesized pyrrolidine derivatives against several tumor cell lines *in vitro* in comparison with a non-tumor cell line. The goal was to assess the antiproliferative properties of these compounds through the cell metabolic activity test (MTT test). We measured the highest antiproliferative activity with the compound JR-18 on the tumor cell line A2780 with an  $IC_{50}$  value ( $1.56 \pm 0.95 \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ ). In the next part, we determined the effect of the tested compounds on the survival of tumor cell lines. We measured the lowest survival of tumor cell lines (A2780) with the substance TP-1. Only  $5.75 \pm 0.014$  % of tumor cells survived at concentrations of  $50 \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ . We found that with a mixed alkyl chain on the chemical structure of the given compound, its antiproliferative activity will also decrease and thus the survival of cell lines will increase. Based on our findings, it can be concluded that pyrrolidine derivatives present promising antiproliferative properties *in vitro*, implying their potential for further investigation in both *in vitro* and *in vivo* experiments.**

**Key words: antiproliferative effect; cancer; pyrrolidine derivatives**

## ÚVOD

Neoplastické ochorenia sú charakterizované viacstupňovým procesom vedúcim k nekontrolovanému a náhlemu deleniu buniek. Je všeobecne známe, že klasická konvenčná liečba je spojená s mnohými

vážnymi nepriaznivými účinkami, takže hľadanie nových molekúl s priaznivejšími vlastnosťami neustále napreduje. Napriek obrovskému pokroku v diagnostike a liečbe zostáva rakovina jednou z hlavných príčin úmrtí na celom svete. V súčasnosti môžeme pozorovať stúpajúci záujem o štúdium mechanizmov ovplyvňujúcich progresiu rakoviny a aplikáciu nových terapeutických prístupov v praxi (Huang a kol., 2018).

Chemoterapia je jednou z možností liečby a zahŕňa použitie prírodných a syntetických látok, ktoré zastavia rýchlo rastúce nádorové bunky. Najbežnejším prístupom k vývoju a hľadaniu nových protinádorových liečiv je skrining potenciálnych cytotoxických látok na niekoľkých ľudských nádorových bunkových líniiach (Lucescu a kol., 2019).

K zlúčeninám s antiproliferatívnymi účinkami patria aj pyrrolidíny. Jednotlivé modifikácie chemickej štruktúry pyrrolidínu a syntéza nových derivátov môžu predstavovať zdroje nových látok s potenciálnymi protinádorovými účinkami. Pyrrolidíny ovplyvňujú progresiu rakoviny prostredníctvom viacerých mechanizmov. Môžu zastaviť bunkový cyklus v určitom štádiu (Ji a kol. 2020; Tilekar a kol., 2020); čím inhibujú rast a proliferáciu nádorových buniek, alebo sa priamo podieľajú na iniciácii apoptózy (Ji a kol., 2020; Kumar a kol., 2020).

Vývoj nových chemoterapeutických látok na liečbu nádorových ochorení, ktoré sú selektívnejšie pre nádorové bunky a majú nízku alebo žiadnu toxicitu pre zdravé bunky, je trvalou témou vedeckého výskumu. Pyrrolidíny sú potenciálne zlúčeniny s protinádorovou aktivitou.

## MATERIÁL A METÓDY

V našej štúdií sme testovali antiproliferatívnu aktivitu nových pyrrolidínových derivátov. Látky boli syntetizované na Katedre organickej chémie PF UPJŠ v Košiciach pod vedením doc. RNDr. Miroslavy Martinkovej, PhD. Experimenty týchto derivátov boli realizované na Ústave farmakológie LF UPJŠ v Košiciach. Látky boli uskladňované pri teplote  $20^\circ\text{C}$

a následne rozpustené v dimetylsulfoxide (DMSO) s finálnou koncentráciou látok 50 mmol.l<sup>-1</sup>. Koncentrácia DMSO v médiu bola menšia ako 0,2 % a nevykazovala cytotoxický účinok.

#### Zoznam testovaných látok:

- JR17 - (3R,4R,5S)-4-amino-5-tetradecylpyrolidín-3-ol dihydrochlorid
- JR18 - (3R,4R,5R)-4-amino-5-tetradecylpyrolidín-3-ol dihydrochlorid
- SS14 - (2S,3S,4R)-2-tetradecylpyrolidín-3,4-diolhydrochlorid
- MF101 - (2R,3R,4S)-2-tetradecylpyrolidín-3,4-diolhydrochlorid
- TP1 - (2R,3R,4S)-2-pentadecylpyrolidín-3,4-diolhydrochlorid
- TP2 - (2R,3R,4S)-2-tridecylpyrolidín-3,4-diolhydrochlorid
- TP3 - (2R,3R,4R)-2-tetradecylpyrolidín-3,4-diolhydrochlorid
- TP4 - (2R,3R,4R)-2-nonylpyrolidín-3,4-diolhydrochlorid

#### Experimenty s testovanými látkami prebiehali na viacerých bunkových líniách:

Nádorové bunkové línie:

A549 (bronchogénny karcinóm)

A2780 (adenokarcinóm vaječníkov)

HEP62 (karcinóm pečene)

MDA-MB-231 (adenokarcinóm prsníka)

PATU (adenokarcinóm pankreasu)

Nenádorová bunková línia: MCF10-A (epiteliálne ľudské bunky prsníka)

Bunkové línie boli získané z ATCC – American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA). Bunky A2780 a HEP62 boli kultivované v rastovom médiu RPMI 1640 (Biosera, Kansas City, MO, USA) a bunkové línie A549, MDA-MB-231, PATU v médiu DMEM s pyruvátom (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA). Kultivačné média boli použité s prídavkom roztoku obsahujúceho 10 % fetálneho bovinného séra (FBS; Gibco, Thermo Scientific, Rockford, IL,

USA) a antibiotika, antimykotika (Merck, Darmstadt, Nemecko). Na kultiváciu MCF-10A sa použilo rastové médium s vysokým obsahom glukózy DMEM F12 (Biosera), ktoré okrem aditív uvedených vyššie obsahuje aj inzulín (10 µg.ml<sup>-1</sup>), EGF (20 µg.ml<sup>-1</sup>) a hydrokortizón (0,5 µg.ml<sup>-1</sup>).

Bunky sa udržiavali za štandardných kultivačných podmienok (zvlhčená atmosféra obsahujúca 5 % CO<sub>2</sub>) v termostate (37 °C).

Pred každým experimentom sa médium odsalo z bunkových línií v kultivačných fľašiach (75 cm<sup>2</sup>), potom sa premylo PBS (fyziologický roztok pufovaný fosfátmi) a pridalo sa 5 ml trypsínu. Štiepenie trypsinom sa prerušilo po 5 minútach médiom obsahujúcim FBS, nasledovala centrifugácia pri 1200 otáčkach za minútu (5 minút, 25 °C). Viabilita buniek bola overená farbením trypanovou modrou a nebola nižšia ako 95 %.

#### MTT test

Kolorimetrická skriningová metóda (MTT test) meria bunkovú metabolickú aktivitu. Test je založený na redukcii žltej tetrazólovej soli 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenylnitrotetrazóliumbromidu (MTT) na purpurové kryštály formazánu metabolicky aktívnymi bunkami. Životaschopné bunky obsahujú oxidoreduktázy (enzýmy) závislé od NAD(P)H, ktoré redukujú MTT na formazán. Pomocou solubilizačného roztoku SDS (10 % sodium dodecyl sulfát) sa rozpustia kryštály formazánu. Pred experimentom sme urobili rastové krivky použitých bunkových línií, aby sa určil optimálny počet buniek na jamku v 96-jamkovej platni (SARSTEDT, Nümbrecht, Nemecko), pri ktorom si bunky zachovávajú schopnosť proliferácie počas celej doby experimentu (72 h). Bunky sa kultivovali 24 hodín pred pridaním testovanej zlúčeniny. Na skrining sme použili rôzne koncentrácie látok (100, 50, 10, 5, 1 µmol.l<sup>-1</sup>) s celkovým objemom 100 µl na jamku. Po 72 hodinách inkubácie pri 37 °C, 95 % atmosfére, 5 % CO<sub>2</sub> sme do každej jamky pridali 10 µl žltej rozpustnej tetrazólovej soli MTT (5 mg.ml<sup>-1</sup>, Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Nemecko). Po ďalších 4 hodinách inkubácie pri 37 °C



v tme sa pridalo 100  $\mu\text{l}$  roztoku SDS (10 %), aby sa rozpustili vytvorené kryštály formazánu a následne sa opäť inkubovalo 24 hodín. Potom sme vyhodnotili farebné zmeny spektrofotometricky pri 540 nm na Cytation™ 3 Cell Imaging Multimode Reader (Bio-tek, Winooski, VT, USA). Nameraná absorbancia sa prepočíta na % prežívajúcich buniek v porovnaní s kontrolou (bunky bez prítomnosti testovanej látky). Stanovili sme hodnotu  $\text{IC}_{50}$  pre každú testovanú látku z troch nezávislých experimentov.

## VÝSLEDKY

### Analýza metabolickej aktivity buniek

Testovali sme antiproliferatívnu aktivitu novosyntetizovaných pyrolidínových derivátov proti vybraným nádorovým bunkovým líniam a jednej nenádorovej bunkovej línii v podmienkach *in vitro* prostredníctvom MTT testu. Pozorované hodnoty  $\text{IC}_{50}$  (inhibičná koncentrácia, ktorá potláča proliferáciu nádorových buniek o 50 %) daných zlúčenín a ich výpočty sú odvodené z troch nezávisle od seba vykonaných experimentov.

Z výsledkov našich meraní získaných z metabolického MTT testu po 72 h (viď tab. 1) sme určili najvyššiu antiproliferatívnu aktivitu pri testovanej zlúčenine JR-18 na nádorovej bunkovej línii A2780 s hodnotou  $\text{IC}_{50}$   $1,56 \pm 0,95 \mu\text{mol.l}^{-1}$ . Zlúčenina ne-

pôsobí selektívne len na nádorové bunky, ale pôsobí aj na zdravé, v našom prípade na nenádorovú bunkovú línii MCF10-A ( $\text{IC}_{50}$   $2,73 \pm 0,25 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), ktorej hodnota nebola príliš vysoká, čo nie je pre nás úplne výhodné. Táto zlúčenina efektívne inhibovala proliferáciu aj nádorových buniek A549 ( $3,88 \pm 2,06 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), HEPG2 ( $3,16 \pm 0,07 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), MDA-MB-231 ( $6,28 \pm 2,64 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), PATU ( $5,21 \pm 1,17 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ).

Veľmi zaujímavý výsledok vyšiel aj pri látke TP-4, ktorá pôsobila na nádorovú bunkovú línii A2780, kde nameraná hodnota  $\text{IC}_{50}$  ( $17,5 \pm 6,62 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) bola síce o dosť vyššia ako pri JR-18, ale toxicita voči epitelálnej nenádorovej bunkovej línii MCF-10A ( $\text{IC}_{50}$   $43,06 \pm 0,11 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) bola o dosť nižšia. Čo by pre nás znamenalo, že je to potencionálne vhodná látka s dobrou antiproliferatívnou aktivitou, ale pre toto tvrdenie je potrebné vykonať ešte ďalšie testy a štúdie.

V našej práci všetky testované zlúčeniny potláčali proliferáciu nádorových bunkových línii. Antiproliferatívna aktivita sa pohybovala s hodnotami  $\text{IC}_{50}$  v rozmedzí od  $3,32 \pm 0,51$  do  $73,17 \pm 5,33 \mu\text{mol.l}^{-1}$ .

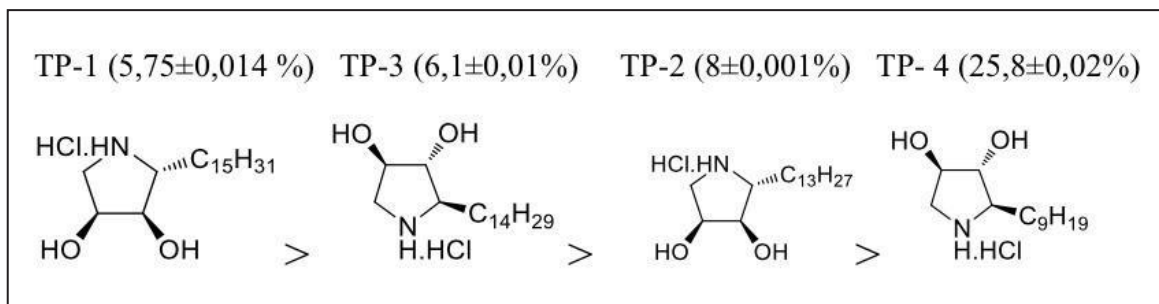
Najmenej efektívna inhibícia proliferácie bola pri látke TP-4 na nádorovej bunkovej línii MDA-MB-231 s hodnotou  $\text{IC}_{50}$  ( $70,87 \pm 7,31 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) a PATU s hodnotou  $\text{IC}_{50}$  ( $73,17 \pm 5,33 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ).

Najväčšia toxicita bola pri látke S-S-14 na epitelálnej nenádorovej bunkovej línii s hodnotou  $\text{IC}_{50}$  ( $0,81 \pm 0,05 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ).

Tab. 1: Hodnoty  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) testovaných látok

Testované látky	Bunkové línie					
	A549	A2780	HEPG2	MCF10-A	MDA MB-231	PATU
JR-17	$5,87 \pm 3,08$	$5,62 \pm 1,91$	$6,14 \pm 2,87$	$5,13 \pm 3,08$	$8,52 \pm 0,02$	$6,37 \pm 2,25$
JR-18	$3,88 \pm 2,06$	$1,56 \pm 0,95$	$3,16 \pm 0,07$	$2,73 \pm 0,25$	$6,28 \pm 2,64$	$5,21 \pm 1,17$
S-S-14	$4,68 \pm 2,34$	$3,32 \pm 0,51$	$8,845 \pm 7,05$	$0,81 \pm 0,05$	$4,06 \pm 0,71$	$5,6 \pm 1,97$
MF-101	$5,59 \pm 4,67$	$4,77 \pm 3,43$	$9,39 \pm 3,94$	$5,83 \pm 3,91$	$8,66 \pm 3,87$	$7,22 \pm 4,21$
TP-1	$5,02 \pm 4,96$	$5,75 \pm 5,72$	$11,34 \pm 4,18$	$6,43 \pm 4,62$	$10,7 \pm 2,82$	$6,72 \pm 3,86$
TP-2	$9,69 \pm 1,87$	$10,24 \pm 4,46$	$29,92 \pm 4,34$	$15,69 \pm 4,81$	$22,09 \pm 4,39$	$11,22 \pm 2,79$
TP-3	$8,65 \pm 0,47$	$4,05 \pm 0,48$	$7,2 \pm 1,09$	$2,2 \pm 1,78$	$12,74 \pm 4,18$	$8,1 \pm 1,6$
TP-4	$53,66 \pm 3,27$	$17,5 \pm 6,62$	$41,39 \pm 2,87$	$43,06 \pm 0,11$	$70,87 \pm 7,31$	$73,17 \pm 5,33$

Obr. 1: Antiproliferatívna aktivita podľa chemickej štruktúry pyrrolidínových derivátov



### Vplyv testovaných zlúčenín na percentuálne prežívanie bunkových línií

V tejto časti štúdie sme určovali percentuálne prežívanie bunkových línií po pôsobení testovaných látok s piatimi rôznymi koncentraciami (1, 5, 10, 50, 100  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ). Vypočítané výsledky boli z troch nezávisle od seba vykonávaných experimentov jednotlivých zlúčenín.

Z výsledkov našich meraní sme zistili, že najnižšie prežívanie bunkových línií (A2780) je pri látke TP-1. Preživalo len  $5,75 \pm 0,014 \%$  nádorových buniek pri koncentrácii 50  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ .

Prežívanie bunkových línií pri koncentrácii 100  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  bolo o niečo málo vyššie ( $6,45 \pm 0,013 \%$ ). Antiproliferatívny účinok bol najvyšší spomedzi všetkých testovaných látok, avšak prežívanie buniek pri koncentrácii 50  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  na nenádorovej línii bolo veľmi nízke ( $17,15 \pm 0,04 \%$ ). Podobné percentuálne prežívanie vyšlo aj pri koncentrácii 100  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ . Zistili sme, že so znižujúcim sa alkylovým reťazcom na chemickej štruktúre danej zlúčeniny, sa znižuje aj ich antiproliferatívna aktivita a dochádza tak k zvyšovaniu prežívania bunkových línií (vid' obr. 1).

Po pôsobení niektorých zlúčenín na bunkové línie dochádzalo k ich  $> 100 \%$ -nému prežívaniu. Bolo to pri zlúčenine JR-17 s koncentraciou 1  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  na epitelialnej nenádorovej bunkovej línii MCF-10A. Pri zlúčeninách MF-101, TP-1 a TP-4 po pôsobení na MCF-10A, ale aj na nádorovej HEPG2 pri koncentrácii 1  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ . Jedinou zlúčeninou s  $> 100 \%$ -tným prežívaním nenádorových bunkových línií bola TP-2 pri koncentrácii 1 a 5  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ .

### DISKUSIA

Prevalencia nádorových ochorení v 21. storočí neustále narastá. Karcinóm je jedna z najviac obávaných chorôb a po kardiovaskulárnych ochoreniach je druhou najčastejšou príčinou smrti vo vyspelých krajinách. Závažnosť situácie je zrejma zo skutočnosti, že každý štvrtý človek čelí celoživotnej náchylnosti na rozvoj karcinómu. Podľa databázy GLOBOCAN bolo v roku 2020 na celom svete približne 19,3 milióna nových prípadov rakoviny a takmer 10,0 milióna úmrtí (Sung a kol., 2021).

Chemoterapia, široko používaná liečba rakoviny, ponúka v určitých prípadoch množstvo výhod, ale prichádza aj s radom vedľajších účinkov. Chemoterapeutická liečba je vysoko toxická pre všetky bunky v tele, nielen pre rakovinové. Okrem toho sa u pacientov môže vyvinúť rezistencia na chemoterapiu, čo si vyžaduje použitie alternatívnych kombinácií liekov na účinnú liečbu. Vzhľadom na mnohostrannú povahu malígnych ochorení, ktoré si vyžadujú zacielenie na rôzne typy buniek a signálne dráhy, sa výrazná pozornosť zamerala na výskum a vývoj nových cytotoxických látok, ktoré majú väčšiu selektivitu pri zasahovaní do týchto dráh (Iksen, Pongrakhananon, Pothongsrisit, 2021).

V našej práci sme študovali antiproliferatívnu aktivitu ôsmich nosyntetizovaných pyrrolidínových derivátov na vybraných nádorových bunkových líniách v *in vitro* podmienkach. Z výsledkov MTT testu sme určili najvyššiu antiproliferatívnu aktivitu pri deriváte JR-18 na nádorovej bunkovej línii A2780 s hodno-

tou  $IC_{50}$   $1,56 \pm 0,95 \mu\text{mol.l}^{-1}$ .

Toxicita tejto látky bola 1,75 násobne nižšia voči epiteliálnej nenádorovej bunkovej línii MCF10-A ( $IC_{50}$   $2,73 \pm 0,25 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ). Nie je to pre nás zlý výsledok, ale v súčasnej chemoterapii je dôležité, aby zlúčenina pôsobila čo najviac selektívne voči nádorovým bunkám v porovnaní s nenádorovými bunkami. Je to veľmi dôležitou podmienkou pre vývoj nových liečiv proti nádorovým ochoreniam. Táto zlúčenina inhibovala proliferáciu aj nádorových buniek A549 ( $3,88 \pm 2,06 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), HEPG2 ( $3,16 \pm 0,07 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), MDA-MB-231 ( $6,28 \pm 2,64 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) a PATU ( $5,21 \pm 1,17 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), ale s porovnaním toxicity na nenádorovej bunkovej línii ( $2,73 \pm 0,25 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) nie je tento výsledok selektívny.

Veľmi zaujímavý výsledok vyšiel pri látke TP-4 po pôsobení na nádorovú bunkovú líniu A2780 s hodnotou  $IC_{50}$  ( $17,5 \pm 6,62 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), ktorá bola síce o niečo vyššia ako pri zlúčenine JR-18, ale toxicita tejto látky voči nenádorovej epiteliálnej bunkovej línii bola 2,5 násobne nižšia. Skúmaná zlúčenina je vhodným kandidátom pre ďalšie štúdiá. Účinok tohto derivátu pôsobil už selektívnejšie na nádorové bunky, čo je veľmi dôležité pre vývoj nových cytostatík a v protinádorovej liečbe, ako už bolo spomínané. Antiproliferatívne vlastnosti syntetických pyrolidínových derivátov boli potvrdené aj v iných štúdiách.

Testovanie novosyntetizovaného pyrolidínu SS13 *in vitro* na HCT116 a Caco-2 nádorových bunkách kolorektálneho karcinómu ukázal, že testovaná zlúčenina významne inhibovala proliferáciu buniek nádorových bunkových línii (Nosalova a kol., 2023).

Nádorové bunky sú charakteristické zvýšenou proliferáciou a schopnosťou nepodliehať programovanej bunkovej smrti – apoptóze. Indukcia apoptózy je cieľom pri liečbe rakoviny, pretože mnohé protinádorové lieky dosahujú svoj terapeutický účinok spustením apoptózy (Kim a kol., 2002). Kaspázovo-závislú apoptózu sú schopné indukovať protinádorové liečivá používané v chemoterapii ako napríklad doxorubicín, daunorubicín, mitomycín C alebo etopozid (Wesselborg a kol., 1999). Pyrolidínové deriváty odvodené od pyrolidín-karboxamidu majú schopnosť spúšťať

apoptózu v bunkách hepatocelulárneho karcinómu (HCC). K tomuto procesu dochádza prostredníctvom aktivácie exekučných kaspáz-3 a -7, ktoré môžu byť aktivované vnútornou aj vonkajšou dráhou apoptózy, čo v konečnom dôsledku vedie k bunkovej smrti (Omar a kol., 2017).

Veľmi zaujímavý bol výsledok porovnania antiproliferatívnych vlastností medzi rôznymi pyrolidínovými derivátmi navzájom. Každý pyrolidín obsahoval pyrolidínové jadro so zreteľnou substitúciou alkylových reťazcov, ako je znázornené na obrázku 1. Látka so substitúciou alkylovej skupiny (pentadecyl) vykazovala najvyššiu antiproliferatívnu aktivitu spomedzi vybraných testovaných zlúčenín. Predĺženie reťazca a zvýšenie počtu uhlíkov zlepšilo cytotoxické vlastnosti a inhibičný účinok na bunkové línie. Tieto zistenia zdôrazňujú význam priestorového usporiadania a množstva funkčných skupín pri určovaní biologickej aktivity výslednej molekuly. Preto by skúmanie vzťahu medzi štruktúrou a účinkom (QSAR) pre jednotlivé zlúčeniny malo byť integrálnou súčasťou pri hľadaní nových a účinných možností protinádorovej chemoterapie.

Spomedzi týchto zlúčenín je pyrolidínový analóg JR-18 a TP-1 sľubný v oblasti liečby rakoviny. Aby sa však získalo komplexné pochopenie antiproliferatívnych účinkov molekúl, musia sa vykonať ďalšie experimenty na úrovniach *in vitro* a *in vivo*.

## ZÁVER

Hlavným cieľom tejto práce bolo študovať antiproliferatívne vlastnosti pyrolidínových derivátov, keďže boli v tomto smere identifikované ako potenciálne účinné látky. Vďaka svojej jednoduchej syntéze a sľubným účinkom sa pyrolidíny ukázali ako vhodní kandidáti na protinádorové liečivá. Zameranie našej štúdie sa sústredilo na hodnotenie aktivity ôsmich novosyntetizovaných pyrolidínových derivátov. Naš výskum zahŕňal skúmanie ich vplyvu na špecifické nádorové bunkové línie v kontrolovanom prostredí *in vitro*.

Antiproliferatívnu aktivitu pyrolidínových derivá-

tov sme určovali prostredníctvom kolorimetrického MTT testu. Zistili sme, že derivát JR-18 účinne potláča rast malígnych buniek na nádorovej bunkovej línii A2780 s hodnotou  $IC_{50}$   $1,56 \pm 0,95 \mu\text{mol.l}^{-1}$ . Toxicita tejto látky bola 1,75 násobne nižšia voči epiteliálnej nenádorovej bunkovej línii MCF10-A ( $IC_{50}$   $2,73 \pm 0,25 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ). Nie je to pre nás zlý výsledok, ale v súčasnej chemoterapii je dôležité, aby zlúčenina pôsobila čo najviac selektívne voči nádorovým bunkám. Vývoj nového účinného lieku si vyžaduje selektivitu ako rozhodujúci faktor, pretože konvenčná liečba často predstavuje značné riziko pre zdravé bunky a tkanivá pre svoje vysoko toxické účinky. Táto zlúčenina potláčala aj rast malígnych buniek A549 ( $3,88 \pm 2,06 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), HEPG2 ( $3,16 \pm 0,07 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), MDA-MB-231 ( $6,28 \pm 2,64 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) a PATU ( $5,21 \pm 1,17 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ), ale s porovnaním toxicity na nenádorovej bunkovej línii ( $2,73 \pm 0,25 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) nie je tento výsledok selektívny.

Zaujímavý výsledok vyšiel aj pri látke TP-4, ktorá pôsobila na nádorovú bunkovú líniu A2780, kde nameraná hodnota  $IC_{50}$  ( $17,5 \pm 6,62 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) bola síce o dosť vyššia ako pri JR-18, ale toxicita voči epiteliálnej nenádorovej bunkovej línii MCF-10A ( $IC_{50}$   $43,06 \pm 0,11 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) bola o dosť nižšia. Čo by pre nás znamenalo, že je to potenciónálne vhodná látka s dobrou antiproliferatívnou aktivitou, ale pre toto tvrdenie je potrebné vykonať ešte ďalšie testy a štúdie.

V ďalšej časti práce sme určovali percentuálne prežívanie bunkových línii po pôsobení testovaných látok s piatimi rôznymi koncentraciami.

Z výsledkov našich meraní sme zistili, že najnižšie prežívanie nádorových bunkových línii (A2780) je pri látke TP-1. Preživalo len  $5,75 \pm 0,014$  % nádorových buniek pri koncentrácii  $50 \mu\text{mol.l}^{-1}$ . Prežívanie bunkových línii pri koncentrácii  $100 \mu\text{mol.l}^{-1}$  bolo nepatrne o niečo vyššie  $6,45 \pm 0,013$  %. Antiproliferatívny účinok bol najvyšší spomedzi všetkých testovaných látok, avšak prežívanie buniek pri koncentrácii  $50 \mu\text{mol.l}^{-1}$  na nenádorovej línii bolo veľmi nízke ( $17,15 \pm 0,04$  %). Zistili sme, že účinok medzi jednotlivými zlúčeninami TP-1 až TP-4 sa líši v závislosti so znižujúcim alkylovým reťazcom na chemickej štruktúre

danej zlúčeniny, kedy sa znižuje aj ich cytotoxicita.

Naše nové zistenia o pyrrolidínových derivátoch potvrdzujú ich antiproliferatívnu aktivitu a môžu slúžiť ako zdroj pre ďalšie skúmanie v tejto oblasti.

## ZOZNAM LITERTÚRY

Huang, T., Song, X., Yang, Y., Wan, X., Alvarez, A. A., Sastry, N., Feng, H., Hu, B., Cheng, S.Y.: Autophagy and hallmarks of cancer. *Crit. Rev. Oncog.*, 2018a, 23 (5 – 6), 247 – 267. Doi: 10.1615/CritRevOncog.2018027913.

Iksen, Pongrakhananon, V., Pothongsrisit, S.: Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in lung cancer: an update regarding potential drugs and natural products. *Molecules*, 2021, 26 (13), 4100.

Ji, J., Sajjad, F., You, Q., Xing, D., Fan, H., Reddy, A. G. K., Hu, W., Dong, S.: Synthesis and biological evaluation of substituted pyrrolidines and pyrroles as potential anticancer agents. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2020, 353 (12), e2000136, 10.1002/ardp.202000136.

Kim, R., Tanabe, K., Uchida, Y., a kol., 2002. Current status of the molecular mechanisms of anticancer drug-induced apoptosis. The contribution of molecular-level analysis to cancer chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 50 (5), 2002, 343 – 352. Doi: 10.1007/s00280-002-0522-7.

Kumar, K., Mishra J. P. N., Singh, R. P.: Usnic acid induces apoptosis in human gastric cancer cells through ROS generation and DNA damage and causes up-regulation of DNA-PKcs and gamma-H2A. X phosphorylation. *Chem. Biol. Interact.*, 315, 2020, 108 898. Doi: 10.1016/j.cbi.2019.108898.

Lucescu, L., Ghinet, A., Shova, S., Magnez, R., Thuru, X., Farce, A., Rigo, B., Belei, D., Dubois, J., Bîcu, E.: Exploring isoxazoles and pyrrolidino-nes decorated with the 4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine unit as human farnesyltransferase inhibitors. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2019, 352 (5), e1800227. Doi: 10.1002/ardp.201800227.

Nosalova, N., Majirska, M., Keselakova, A.,

Martinkova, M., Fabianova, D., Mirossay, A., Pilatova, M.B., Kello, M.: Oxidative stress mediated by pyrrolidine SS13 is involved in autophagic cell death induction in colorectal cancer cells. PREPRINT (Version 1). *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3054623/v1>. Accessed May 11, 2024.

Omar, H. A., Zaher, D. M., Srinivasulu, V., Hersi, F., Tarazi, H., Al-Tel, T. H.: Design, synthesis and biological evaluation of new pyrrolidine carboxamide analogues as potential chemotherapeutic agents for hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 139, 804 – 814. Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.08.054.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F.: Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2021, 71, 209 – 249.

Tilekar, K., Upadhyay, N., Meyer-Almes, F. J., Loiodice, F., Anisimova, N. Y., Spirina, T. S., Sokolova, D. V., Smirnova, G. B., Choe, J. Y., Pokrovsky, V. S., Lavecchia, A., S. Ramaa, C.: Synthesis and biological evaluation of pyrazoline and pyrrolidine-2,5-dione hybrids as potential antitumor agents. *Chem. Med. Chem.*, 2020, 15 (19), 1813 – 1825. Doi: 10.1002/cmdc.202000458.

Wesselborg, S., Engels, I. H., Rossmann, E., Los, M., Schulze-Osthoff, K.: Anticancer drugs induce caspase-8/FLICE activation and apoptosis in the absence of CD95 receptor/ligand interaction. *Blood*, 1999, 93 (9), 3053 – 3063.



## ANALÝZA FARMAKOTERAPIE ŽILOVÝCH OCHORENÍ

### ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF VENOUS DISEASES

Šimičková, Anna

MIRAKL a. s., Moldavská cesta 8/A, 040 11 Košice  
Slovenská republika

anna.pentekova@gmail.com

#### ABSTRACT

Práca sa zaoberá farmakoterapiou venózných ochorení. V praktickej časti sme zistili výskyt žilových ochorení a ich farmakoterapiu v praxi. Pomocou dotazníkového prieskumu, ktorý sme použili u pacientov angiologickej ambulancie sme zistili ich základné demografické údaje a životný štýl, zastúpenie jednotlivých žilových ochorení a ďalších pridružených ochorení, príznaky žilových ochorení, užívané liečivá a výživové doplnky a úspešnosť liečby jednotlivými liečivami. Získané údaje z našich výskumov sme následne štatisticky spracovali na základe vopred stanovených hypotéz. Touto prácou sme získali prehľad o najvhodnejších farmakoterapeutických možnostiach žilových ochorení v porovnaní s farmakoterapiou uplatňovanou v praxi.

Spracovaním týchto údajov sme zistili, že väčšinu pacientov tvorili ženy (nad 70 %). Najviac pacientov bolo vo vyššom veku (nad 60 rokov).

Väčšia časť pacientov v našom výskume viedla sedavý spôsob života a mali len zriedkavú športovú aktivitu. Najviac sa u pacientov vyskytovala chronická venózna insuficiencia, trombóza a flebitída. U žien sa vyskytoval priemerne vyšší počet žilových ochorení ako u mužov. Rodinný výskyt venózných ochorení sa potvrdil u 76,5 % pacientov. Najčastejším príznakom bola bolesť (64 %) a opuchy nôh (61 %). U 51,5 % pacientov prebiehalo žilové ochorenie bez zhoršovania stavu a bez komplikácií. Najviac pacientov malo chronickú venóznou insuficienciu v štádiu C3 (32,1 %; edémy) a C4 (30,2 %; trofické zmeny na pokožke). Až 81 % pacientov malo aj iné ochorenia okrem žilových ochorení, pričom v najväčšej miere išlo o hypertenziu (108 respondentov dotazníka). Najčastejšie užívaným výživovým doplnkom bol aescín.

**Kľúčové slová:** farmakoterapia; chronické venózne ochorenie; trombóza; varixy; žily

## ABSTRACT

The subject of this study is pharmacotherapy of venous diseases. In the practical part we determined occurrence of venous diseases and their pharmacotherapy in practice. Based on the questionnaire research from an angiological surgery we determined patients' basic demographic data and lifestyle, representation of specific venous diseases and other associated diseases, symptoms of venous diseases, used drugs and supplements, and success rate of specific drug treatments. Subsequently, we statistically processed the outcome data from our research based on predetermined hypothesis. By this study we gained overview of the most suitable pharmacotherapeutic options for venous diseases in comparison with pharmacotherapy used in practise. By processing these data, we found that the majority of patients were women (over 70 %). Most patients were older (over 60 years). The majority of patients in our study led a sedentary lifestyle and had only rare sports activity. The most common diseases in patients were chronic venous insufficiency, thrombosis and phlebitis. Women had in average higher number of venous diseases than men. Familial occurrence of venous diseases was confirmed in 76.5 % of patients. The most common symptoms were pain (64 %) and swelling of the legs (61 %). In 51.5 % of patients, venous disease progressed without worsening of the condition and without complications. Most patients had chronic venous insufficiency in stages C3 (32.1%; edema) and C4 (30.2%; trophic changes in the skin). Up to 81 % of patients had other diseases besides venous diseases, the most common of which was hypertension (108 respondents to the questionnaire). The most frequently used nutritional supplement was aescin.

**Key words:** chronic venous disease; pharmacotherapy; thrombosis; varices; veins

## ÚVOD

Pojem žilové ochorenia zahŕňa patologické zmeny venózneho systému, ktoré sa objektívne prejavujú te-leangiektáziami, varixami, kožnými zmenami aj edémami končatín. Na ich vzniku sa podieľajú vnútorné (dedičné) aj vonkajšie faktory. Vznikajú v dôsledku oslabenia žilovej steny, stratou elasticity a následným rozšírením žily. To môže spôsobiť nedovieravosť žilových chlopní so stázou krvi v dolných končatinách, čím vzniká žilová hypertenzia. Niektoré žily, najmä na nohách, sú vystavené vysokému tlaku v dôsledku gravitačnej sily a často sú deformované (Brouillard a kol., 2020). Chronickým zápalom poškodené žilové steny prepúšťajú lymfu v nadmerných množstvách, čo spôsobuje opuch.

Nedostatočná liečba alebo jej absencia vyúsťujú k zmenám na pokožke až k vzniku vredu predkolenia. Včasná liečba je veľmi dôležitá, pretože žilové ochorenia v súčasnosti patria k najčastejším chronickým ochoreniam vo vyspelých krajinách. Sú záťažou nielen pre samotných pacientov, ale pre celú spoločnosť kvôli vysokým finančným nákladom na ich liečbu. Nevyhnutná je adekvátne medikamentózne liečba. V terapii žilových ochorení používame venofarmaká a antitrombotiká.

Dôležité miesto v terapii má aj používanie kompresie a dodržiavanie režimových opatrení zahrňujúcich dostatok pohybu. Vo vyšších štádiách je niekedy nutný operačný zásah cievneho chirurga. Tieto ochorenia sú často zanedbávané hlavne preto, že sú ešte stále vnímané ako estetický a nie zdravotný problém. Pokročilé formy ochorenia u mnohých spôsobujú zhoršenú kvalitu života, pracovnú neschopnosť až invaliditu. Nebezpečenstvom je vznik hlbokoj žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie, ktoré môžu spôsobiť smrť pacienta (Byrnes a Wolberg, 2017).

Cieľom práce bolo zhodnotiť terapiu a rizikové faktory žilových ochorení pacientov v praxi v porovnaní s literatúrou. Význam tejto práce spočíva v prínose prehľadu informácií o pacientoch a liečbe ich žilových ochorení z praxe, čo je dôležité z hľadiska potreby správnej liečby tohto závažného celosvetového problému.

## MATERIÁL A METÓDY

Hodnotenou skupinou boli pacienti angiologickej ambulancie s diagnostikovaným minimálne jedným venóznym ochorením, a to chronickou venóznou insuficienciou, varixami, flebitídou, trombózou a hemoroidmi. Výskum bol realizovaný metódou dotazníkového prieskumu, ktorý v ambulancii vyplnilo 200 respondentov v období od februára do apríla 2021.

Dotazník bol zostavený z 23 otázok, ktorých znenie je uvedené nižšie:

1. Uveďte svoje pohlavie.
2. Uveďte Váš vek.
3. Uveďte Vašu hmotnosť.
4. Aké je Vaše pracovné zaradenie?
5. Strávite väčšinu dňa sedením/státím?
6. Venujete sa športovej aktivite?
7. Označte všetky Vaše diagnózy.
8. Vyskytuje sa dané ochorenie vo Vašej rodine?
9. Ak ide o viacero z uvedených ochorení, vpište, ktoré z nich majú rodinný výskyt.
10. Ako dlho sa na dané ochorenie liečite?
11. Ak máte viacero žilových ochorení, vpište na ktoré sa ako dlho liečite.
12. Označte príznaky Vášho ochorenia.
13. Ak máte viacero žilových ochorení, uveďte príznaky jednotlivých ochorení.
14. V akom štádiu je Vaše ochorenie?
15. Ak máte viacero žilových ochorení, uveďte ich štádiá.
16. Máte iné ochorenia okrem žilových ochorení?
17. Ak áno, vpište aké ochorenia.
18. Označte všetky lieky, ktoré dlhodobo užívate.
19. Uveďte dávkovanie Vašich liekov.
20. Ak máte viacero žilových ochorení, uveďte aké lieky užívate na jednotlivé ochorenia a ich dávkovanie.
21. Označte všetky výživové doplnky, ktoré dlhodobo užívate.
22. Uveďte dávkovanie Vašich výživových doplnkov.
23. Zmenila sa niekedy Vaša liečba?

Vypracované hypotézy boli sformulované na základe odbornej literatúry, predchádzajúcich štúdií a z toho vyplývajúcich vlastných predpokladov. Pre účel vyhodnotenia hypotéz boli z dotazníka vyhodnotené základné demografické údaje o pacientoch, frekvencii športovej aktivity a komorbiditách. Okrem toho boli dotazníkom zisťované údaje o výskyte a príznakoch venózných ochorení, užívaných liečivách a výživových doplnkoch, progresii ochorení a úspešnosti liečby jednotlivými liečivami. Dáta boli analyzované pomocou deskriptívnej štatistiky a štatistických testov, aby sa dospelo k verifikácii stanovených hypotéz. Pre vyhodnotenie bol použitý neparametrický Mann-Whitneyho U test pre dva nezávislé výbery a Chí-kvadrát. Získané výsledky boli kvantitatívne spracované a štatisticky vyhodnotené pomocou počítačového programu SPSS 16.00 vo forme tabuliek. Anonymita pacientov bola zachovaná.

## VÝSLEDKY

Spracovaním údajov získaných z dotazníkového prieskumu sme dospeli k viacerým zisteniam. Zo žilových ochorení sa u respondentov najčastejšie vyskytovala chronická venózna insuficiencia (47,5 %); trombóza (44 %), flebitída (35 %), varixy (21,5 %); hemoroidy (1,5 %). Z pociťovaných príznakov žilových ochorení bola najčastejšia bolesť (64 %), opuchy nôh (61 %), pocit ťažkých nôh (43 %), svrbenie (32 %) a 5 % respondentov nepociťovalo žiadne príznaky. Celkovo najčastejšie dlhodobo užívaným liekom pri žilových ochoreniach bol Detralex (Les Laboratoires Servier, Francúzsko) s obsahom diosmínu a hesperidínu (44 %). Najčastejšie bol užívaný pri chronickej venóznej insuficiencii a pri trombóze, pričom pri trombóze bolo druhým najčastejšie užívaným liekom Xarelto (Bayer AG, Nemecko) s obsahom rivaroxabánu. Pacienti s varixami najčastejšie užívali samostatný diosmín v lieku Flebaven (KRKA, d. d., Novo mesto, Slovinsko). Pri flebitíde bola najčastejšie užívaná kyselina acetylsalicylová. Najčastejšie dlhodobo užívaným výživovým doplnkom bol aescín (59,3 %). Na základe odpovedí respondentov o užíva-



**Tab. 1: Údaje pre výpočet Chí-kvadrátu pre overenie hypotézy 1 u žien a mužov podľa vekových skupín**

Pohlavie		30 – 39 rokov	40 – 49 rokov	50 – 59 rokov	60 r. a viac	Spolu
Žena	Počet	2	5	41	100	148
	Očakávaný počet	4,4	11,1	39,2	93,2	
	Štandardizované rezíduum	-1,2	-1,8	0,3	0,7	
Muž	Počet	4	10	12	26	52
	Očakávaný počet	1,6	3,9	13,8	32,8	
	Štandardizované rezíduum	2,0	3,1	-0,5	-1,2	
	Spolu	6	15	53	126	200

**Tab. 2: Výsledky Mann-Whitney U testu pre overenie hypotézy 2 podľa frekvencie športovej aktivity**

Mann-Whitney U test	3,038
Z-skóre	-2,329
P	0,020

ných liekoch a progresii ochorenia bola vyhodnotená úspešnosť liečby. Najlepším liečivom bol rivaroxabán, pri ktorom 56,67 % respondentov uviedlo zlepšený zdravotný stav. Nasleduje diosmín + hesperidín (36,36 %); sulodexid v lieku Vessel Due F (Alfasigma S. p. A., Taliansko; 35,71 %) a diosmín (33,87 %).

Štatisticky sa verifikovali tieto 3 sformulované hypotézy:

1. Predpokladáme, že žilové ochorenia sa vyskytujú častejšie u žien vo vyššom veku ako u mužov.
2. Predpokladáme, že žilové ochorenia sa vyskytujú častejšie u pohlavia s nižšou športovou aktivitou.
3. Predpokladáme, že ženy so žilovým ochorením majú priemerne viacero komorbidít ako muži so žilovým ochorením.

### Verifikácia hypotézy 1

Až 63 % (126 respondentov) tvorili pacienti vo veku 60 a viac rokov; 26,5 % (53 respondentov) vo veku 50 až 59 rokov; 7,5 % (15 respondentov) vo veku 40 až 49 rokov a 3 % (6 respondentov) vo veku 30 až 39. Vo veku 29 rokov a menej nebol žiaden respondent (viď tab. 1).

V prvej hypotéze bol predpoklad štatisticky významného rozdielu vo výskyte žilových ochorení u žien vo vyššom veku v porovnaní s výskytom u mužov. Porovnával sa výskyt žilových ochorení u žien a mužov rozdelených do štyroch vekových skupín. Na analýzu získaných dát sa použil Chí-kvadrát test. Podľa výsledkov v tabuľke 1 vidíme, že v mladšej vekovej skupine od 30 do 49 rokov prevažuje výskyt u mužov a v staršej vekovej skupine nad 50 rokov prevažuje výskyt u žien. Zistilo sa, že medzi testovanými skupinami existuje štatisticky významný rozdiel p (hodnota pravdepodobnosti) < 0,001 vo výskyte žilových ochorení (výsledky sú signifikantné). Hypotéza 1 je teda potvrdená, žilové ochorenia sa vyskytujú častejšie u žien vo vyššom veku ako u mužov.

### Verifikácia hypotézy 2

Najväčšia časť 30 % (60 respondentov) sa venovalo športovej aktivite iba zriedkavo. Občas športovalo 27,5 % (55 respondentov). 20 % (40 respondentov) športovalo často a o trochu menšia časť (17,5 %, 35 respondentov) nešportovala vôbec. Pravidelne športovalo iba 5 % (10 respondentov). Zisťovali sme rozdiel vo frekvencii športovej aktivity u mužov a žien. Pre získanie p-hodnoty sme použili Z-skóre (viď tab. 2).

V druhej hypotéze bol predpoklad, že ženy so žilovými ochoreniami sa športovej aktivite venujú menej ako muži. Na štatistickú analýzu bola použitá neparametrická metóda Mann-Whitneyho U test pre dva nezávislé výbery. Na základe výsledkov

**Tab. 3: Údaje pre výpočet Chí-kvadrátu pre overenie hypotézy 3 u žien a mužov podľa výskytu komorbidít**

Komorbidity		Muž	Žena	Spolu
Áno	Počet	41	121	162
	Očakávaný počet	42,1	119,9	
Nie	Počet	11	27	38
	Očakávaný počet	9,9	28,1	
	Spolu	52	148	200

uvedených v tabuľke 2 sa zistilo, že existuje štatisticky významný rozdiel ( $p = 0,020$ ) medzi skupinou žien a mužov vo frekvencii športovej aktivity. Športová aktivita bola meraná pomocou škály od 1 (pravidelne) po 5 (vôbec). Čím vyššie skóre jednotlivec dosiahol, tým nižšia bola frekvencia jeho športovej aktivity. Priemerné skóre športovej aktivity u mužov bolo 3,0385 (stredná odchýlka = 1,23608) a u žien 3,4730 (stredná odchýlka = 1,07188); čo znamená, že muži so žilovým ochorením sa športovej aktivite venujú častejšie ako ženy so žilovým ochorením. Hypotéza 2 je týmto potvrdená.

### Verifikácia hypotézy 3

Až 81 % (162 respondentov) malo diagnostikované aj iné ochorenia okrem venózných ochorení. 19 % (38 respondentov) neuvádzalo iné ochorenia (viď tab. 3). V najväčšej miere išlo o hypertenziu (108 respondentov), periférne artériové ochorenie dolných končatín (47 respondentov), *diabetes mellitus* 2. typu (43 respondentov), ischemickú chorobu srdca (25 respondentov), dyslipoproteinémiu (17 respondentov).

V tretej hypotéze bol predpoklad, že ženy so žilovým ochorením majú priemerne viacero komorbidít ako muži so žilovým ochorením. Na analýzu získaných dát bol použitý Chí-kvadrát. Zistilo sa, že medzi pozorovanými a očakávanými hodnotami neexistuje žiadny štatisticky významný rozdiel ( $p = 0,645$ ) a výsledky sú teda nesignifikantné (viď tab. 3). Hypotéza 3 sa teda nepotvrdila, čo znamená, že neexistuje štatisticky významný rozdiel vo výskyte komorbidít medzi mužmi a ženami so žilovými ochoreniami.

### DISKUSIA

Na základe výsledkov praktickej časti práce sa dotazníkového prieskumu zúčastnilo 148 žien (74 %) a 52 mužov (26 %). Podľa Štvrtinovej a kol. (2014) trpí chronickým venóznym ochorením (CVD) v populácii takmer 60 % žien a 30 % mužov. Ženské pohlavie je pre výskyt CVD neovplyvniteľným rizikovým faktorom a vyšší výskyt u žien sa potvrdil aj v našom prieskume.

Podľa niekoľkých štúdií je vyšší vek najdôležitejším rizikovým faktorom pre vznik varixov a chronickej venózneho insuficiencie. Štúdia, ktorú vykonal Zolotukhin a kol. (2017) poukázala na vyšší vek ako negatívny rizikový faktor pre vznik varixov ( $p < 0,001$ ). V našom dotazníkovom prieskume bolo 63 % respondentov s venóznymi ochoreniami vo veku nad 60 rokov.

Borch a kol. (2010) vo svojej štúdií zistili, že mierne športová aktivita (1 až 2,9 hodiny týždenne) významne znížila riziko venózneho tromboembolizmu.

Podľa Beebe-Dimmer a kol. (2005) sa prevalencia venózných ochorení veľmi líši podľa geografickej polohy, pričom najvyšší zaznamenaný výskyt je v západných krajinách. Odhady prevalencie varixov sú od 1 % do 73 % u žien a 2 % až 56 % u mužov. V našich prieskumoch sa varixy taktiež vyskytovali častejšie u žien.

Rabe a kol. (2020) v ich výskume uvádzajú, že väčšinu pacientov s CVD tvorili staršie ženy s obezitou a vyšším počtom komorbidít oproti bežnej populácii. Bežné príznaky, ktoré sa vyskytovali na začiatku ochorenia boli únava, pocit ťažkých nôh, bolesť,

opuchy nôh a nočné kŕče. Naše výsledky sa zhodujú s výsledkami výskumov iných autorov v najčastejších subjektívnych príznakoch pacientov, ktoré predstavujú bolesť, opuch a pocit ťažkých nôh.

V našom dotazníkovom prieskume až 81 % respondentov uvádzalo, že majú diagnostikované aj iné ochorenia okrem CVD. V najväčšej miere išlo o hypertenziu (108 respondentov). Matic a kol. (2015) skúmali vzťah medzi komorbiditami a CVD. Výsledky v počte komorbidít u žien a mužov so žilovým ochorením boli podobné.

Detralex vo forme mikronizovanej purifikovanej flavonoidnej frakcie (MPFF), ktorý najčastejšie užívajú pacienti podľa našich prieskumov, je liekom s najvyšším stupňom dôkazu (1B) podľa medzinárodných odporúčaní pre liečbu CVD (Štvrtinová a kol., 2014). Autorka tiež uvádza, že diosmín obsiahnutý v lieku Flebaven, ktorý je tiež často užívaným liekom v našich prieskumoch, má stupeň dôkazu 2C. Podľa autorov Perrin a Geroulakos (2007) je MPFF najdôležitejšia v liečbe chronickej venózne insuficiencie. Chen (2017) uvádza MPFF ako liečivo vhodné na liečbu varixov. Bauersachs a kol. (2017) uvádza, že na liečbu flebitídy sa využívajú antiflogistiká, kde v našich prieskumoch bola užívaná kyselina acetylsalicylová, ktorá má protizápalový účinok pri dávke 500 mg. Podľa Streiff a kol. (2016) patria rivaroxabán a nízkomolekulárny heparín medzi látky, ktoré sa využívajú v liečbe hlbokaj žilovej trombózy, čo sa potvrdilo aj v našich prieskumoch. Misra a Imlitemsu (2005) tiež uvádzajú MPFF ako liečivo prvej voľby na vnútorné použitie pri hemoroidoch.

Aescín patrí medzi venofarmaká uvedené v odporúčaníach pre liečbu CVD so stupňom dôkazu 2B. Používa sa pre ústup príznakov v klinických triedach C0 až C6, predovšetkým proti edémom (Štvrtinová a kol., 2014).

## ZÁVER

Výsledky výskumu boli získané prostredníctvom dotazníkového prieskumu. Zistilo sa, že Detralex je najčastejšie dlhodobo užívaným liekom na venózne

ochorenia, čo na základe našich poznatkov z výskumu predstavuje správny výber lieku.

Žilové ochorenia patria medzi civilizačné ochorenia s vysokým výskytom v populácii, ktoré môžu mať až fatálne následky. Je potrebná edukácia pacientov o prevencii a liečbe žilových ochorení vo väčšom rozsahu už od skorých štádií týchto ochorení, kedy sa ešte progresia ochorenia dá odvrátiť.

## ZOZNAM LITERATÚRY

Bauersachs, R., Gerlach, H., Heinken, A., Hoffmann, U., Langer, F., Noppenev, T., Pittrow, D., Klotsche, J., Rabe, E.: Rationale, design, and methodology of the observational INSIGHTS-SVT study on the current state of care and outcomes of patients with superficial vein thrombosis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2017, 5 (4), 553 – 560.

Beebe-Dimmer, J. L., Pfeifer, J. R., Engle, J. S., Schottenfeld, D.: The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology*, 2005, 15 (3), 175 – 184.

Borch, K. H., Hansen-Krone, I., Braekkan, S. K., Mathiesen, E. B., Njolstad, I., Wilsgaard, T., Hansen, J. B.: Physical activity and risk of venous thromboembolism. The Tromsø study. *Haematologica*, 2010, 95 (12), 2088 – 2094.

Brouillard, P., Limaye, N., Boon, L. M., Vikkula, M.: Disorders of the venous system. In Pyeritz, R., Korf, B., Grody, W. (Eds.). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics (Seventh Edition)*. Brussels: Université catholique de Louvain, 2020. 251 – 260.

Byrnes, J. R., Wolberg, A. S.: Red blood cells in thrombosis. *Blood*, 2017, 130 (16), 1795 – 1799.

Chen, J. C.: Current therapy for primary varicose veins. *British Columbia Medical Journal*, 2017, 59 (8), 418 – 423.

Matic, P., Jolic, S., Tanaskovic, S., Soldatovic, I., Katsiki, N., Isenovic, E., Radak, D. J.: Chronic Venous Disease and Comorbidities. *Angiology*, 2015,

66 (6), 539 – 544.

Misra, M. C., Imlitemsu: Drug treatment of haemorrhoids. *Drugs*, 2005, 65 (11), 1481 – 1491.

Perrin, M., Geroulakos, G.: Pharmacological treatment of chronic venous disorders. *Phlebology*, 2007, 14 (1), 23 – 30.

Rabe, E., Régnier, C., Goron, F., Salmat, G., Pannier, F.: The prevalence, disease characteristics and treatment of chronic venous disease: an international web-based survey. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2020, 9 (17), 1205 – 1218.

Streiff, M. B., Agnelli, G., Connors, J. M., Crowther, M., Eichinger, S., Lopes, R., McBane, R. D., Moll, S., Ansell, J.: Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2016, 41 (1), 32 – 67.

Štvrtinová, V., Šefránek, V., Foltán, V., Makara, P.: Racionálna diagnostika a liečba chronickej žilovej choroby [Rational diagnostics and treatment of chronic venous disease]. *Štandardný diagnostický a terapeutický postup: 61. metodický list racionálnej farmakoterapie*, 2014, 17 (7 – 8), 1 – 8.

Zolotukhin, I. A., Seliverstov, E. I., Shevtsov, Y. N., Avakiants, I. P., Nikishkov, A. S., Tatarintsev, A. M., Kirienko, A. I.: Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2017, 54 (6), 752 – 758.



## ANALÝZA FARMAKOTERAPIE PACIENTOV S INFARKTOM MYOKARDU V KLINICKEJ PRAXI

### ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN CLINICAL PRACTICE

Váczi, Peter; Sedrovič, Peter

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

peter.vaczi@uvlf.sk

#### ABSTRAKT

Ischemická choroba srdca je hlavnou príčinou smrti na celom svete, pričom najčastejšou klinickou manifestáciou tohto ochorenia je infarkt myokardu. Je zodpovedný za viac ako 15 % úmrtí každý rok. Na Slovensku v roku 2020 figuroval v rebríčku incidencie chorôb na 6. mieste.

Cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť liečebné postupy pri diagnóze I21.0 – Infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) u 58 pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu (PKI) hospitalizovaných na Oddelení koronárnej jednotky 1. Kardiologickej kliniky Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v Košiciach. U pacientov so STEMI boli vyhodnotené rizikové faktory v rámci anamnézy pacientov a komorbidít. Indikovaná farmakoterapia u pacientov bola porovnávaná s odporúčaniami Eu-

rópskej kardiologickej spoločnosti.

Z výsledkov štúdie bolo zistené, že základ farmakoterapie u pacientov po infarkte myokardu podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu predstavuje duálna protidoštičková liečba, v zastúpení kyseliny acetylsalicylovej a jedného z inhibítorov P2Y<sub>12</sub> receptora (tikagrelor, prasugrel, klopido-grel). V stabilizácii pacienta zohrávajú dôležitú súčasť liečby látky ovplyvňujúce hladinu krvného tlaku, kde liekom prvej voľby sú kardio-selektívne beta-blokátory (predovšetkým bisoprolol a metoprolol). Zo skupiny antihypertenzív sú tiež vo veľkej miere využívané lieky zo skupiny ACE-inhibítorov. Súčasť sekundárnej kardiovaskulárnej prevencie ďalej tvoria lieky zo skupiny hypolipidemík, s prioritným zastúpením atorvastatínu. Z dôvodu zvýšenej náchylnosti pacientov ku krvácaným stavom z gastrointestinálneho traktu sa k liečbe pridávajú inhibítory protónovej

pumpy. Dôležitú úlohu v sekundárnej prevencii infarktu myokardu okrem farmakoterapie a compliance pacienta zohráva aj nefarmakologická terapia v podobe zdravého životného štýlu.

**Kľúčové slová:** hospitalizácia; infarkt myokardu; liečba

## ABSTRACT

Ischemic heart disease is the leading cause of death worldwide, with myocardial infarction being the most common clinical manifestation of the disease. It is responsible for more than 15 % of mortality each year. In Slovakia, it ranked 6th in the incidence of diseases in 2020.

The practical part of this study evaluates the treatment procedures of the occupational diagnosis ST elevation myocardial infarction (STEMI) in 58 patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) hospitalized at the 1st Clinic of cardiology, Coronary unit of East Slovak Institute of Heart and Vascular Diseases. In patients with STEMI, the risk factors were evaluated as part of patient history and comorbidity. The indicated pharmacotherapy in patients was compared with the recommendations of the European Society of Cardiology.

Our results show that the basis of myocardial infarction pharmacotherapy is dual antiplatelet therapy, represented by acetylsalicylic acid and one of the P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors (ticagrelor, prasugrel, clopidogrel). Blood pressure regulators play an important part in the stabilization of the patient, with cardioselective beta-blockers (especially bisoprolol and metoprolol) being the drugs of choice. From the group of antihypertensives, drugs from the group of ACE-inhibitors are also widely used. Lipid-lowering drugs, with atorvastatin priority, also form part of secondary cardiovascular prevention. Proton pump inhibitors are added to the treatment due to the increased susceptibility of patients to gastrointestinal bleeding.

In addition to pharmacotherapy and patient compliance, non-pharmacological therapy in the form of a healthy lifestyle plays an important role in the secondary prevention of myocardial infarction.

**Key words:** hospital stay; myocardial infarction; treatment

## ÚVOD

Akútny koronárny syndróm (AKS) je súborom klinických a laboratórnych symptómov, ktoré vznikajú v dôsledku akútnej ischémie myokardu, najčastejšie v dôsledku aterosklerotického zúženia koronárnej cievy (Studenčan a Kamenský, 2021). V roku 2019 pribudlo v 57 členských krajinách Európskej kardiologickej spoločnosti asi 5,8 milióna nových prípadov ischemickej choroby srdca. Priemerná incidencia predstavovala 293,3 prípadov na 100 000 ľudí (Timmis a kol., 2021).

AKS je spojený so širokým spektrom klinických prejavov, od pacientov, ktorí sú bez symptómov, až po pacientov s pretrvávajúcim hrudným dyskomfortom a pacientov so zástavou srdca, elektrickou/hemodynamickou nestabilitou alebo kardiogénnym šokom (Byrne a kol., 2023). Väčšinou vzniká ako následok ruptúry alebo erózie aterosklerotického plátu v koronárnej cieve s rozdielnym stupňom nasadzujúcej trombozy a distálnej embolizácie. V prípade úplnej koronárnej oklúzie sa klinický priebeh zväčša manifestuje ako infarkt myokardu s eleváciou ST na elektrokardiograme (STEMI), v prípade neúplného uzáveru ako infarkt myokardu bez elevácie ST (NSTEMI) alebo nestabilná *angina pectoris* (NAP) (Studenčan a Kamenský, 2021). Na vrchole rebríčka hlavných globálnych príčin smrti je ischemická choroba srdca (ICHS), ktorá je zodpovedná za 16 % z celkového počtu úmrtí na svete. Infarkt myokardu je jeden z piatich hlavných prejavov ischemickej choroby srdca (Mendis a kol., 2011). Je definovaný prejavom nekrózy kardiomyocytov v dôsledku významnej a pretrvávajúcej ischémie. Príčinou ischémie je náhly uzáver koronárnej tepny alebo jej extrémne progredujúce zúženie (Widimský a kol., 2009). Zablokovanie

vencovitej (koronárnej) cievy vzniká väčšinou v dôsledku prasknutia aterosklerotického plátu v cievach, následkom čoho dochádza k prerušeniu dodávky krvi do určitej oblasti srdcového svalu (myokardu). Jedná sa o závažný, akútny, život ohrozujúci stav, ktorý je potrebné riešiť v čo najkratšom čase. Správne organizačné a liečebné opatrenia v tomto kritickom období môžu zásadným spôsobom ovplyvniť prognózu pacientov, pričom každá minúta je dôležitá. Zmyslom všetkých aktivít musí byť úsilie o maximálne skrátenie celkového ischemického času a minimalizácia rozsahu poškodenia myokardu. Túto úlohu možno splniť iba úzkou spoluprácou vysoko kvalifikovanej záchranej zdravotnej služby, centier perkutánnej koronárnej intervencie (PKI), koronárnych jednotiek, ale aj ostatných zdravotníkov. Jednu z najdôležitejších úloh v reťazci záchrany má sám pacient, ktorý by mal byť dostatočne vzdelaný a pri typických príznakoch infarktu si bez váhania privolať zdravotnícku pomoc (Studenčan a kol., 2013). Histologická smrť buniek myokardu nenastáva ihneď po nástupe ischemie, ale s časovým odstupom približne 20 minút. K úplnej nekróze buniek myokardu dochádza do 2 až 4 hodín. Tento časový interval závisí od viacerých faktorov, ako sú prítomnosť kolaterálneho cievneho zásobenia ischemickej oblasti, citlivosť myocytov na ischemiu, adaptácia (preconditioning) myokardu na prísun živín a kyslíka, a aj od toho, či ide o perzistujúcu, alebo intermitentnú oklúziu koronárnej artérie (Thygesen a kol., 2007). Medzinárodné skúsenosti ukazujú, že ciele opatrenia zamerané na primárnu prevenciu, ako aj na liečbu pacientov s akútnymi formami ICHS, či opatrenia sekundárnej prevencie, môžu zásadným spôsobom ovplyvniť prognózu pacientov (Studenčan a kol., 2013).

Farmakoterapia infarktu myokardu podľa štandardných postupov je zväčša zahájená už posádkou rýchlej zdravotníckej pomoci (predhospitalizačná fáza) a zahŕňa podanie opioidového analgetika, prípadne anxiolytika a perorálnej protidoštičkovej liečby. Terapia počas hospitalizácie si vyžaduje podanie kyslíka, antihypertenzíva (napr. betablokátor), prípadne far-

makologickú reperfúziu (fibrinolytikum) alebo mechanickú reperfúziu formou perkutánnej koronárnej intervencie, či koronárneho bypassu. Po prepustení pacienta z nemocnice liečba pokračuje užívaním antihypertenzív, antitrombotík, statínov a taktiež úpravou životného štýlu (Ibanez a kol., 2018; Studenčan a Kamenský, 2021).

## MATERIÁL A METÓDY

Údaje o aktuálnej farmakoterapii infarktu myokardu v klinickej praxi boli získané z Východoslovenského ústavu srdcovo cievnych chorôb v Košiciach (VÚSCH), kde nám boli sprístupnené k nahliadnutiu prepúšťacie správy pacientov hospitalizovaných na Oddelení koronárnej jednotky. Získaniu informácií predchádzalo podanie žiadosti o prístup k zdravotným dokumentáciám pacientov na právne oddelenie VÚSCH a následné schválenie tejto žiadosti. Čerpanie informácií z prepúšťacích správ pacientov bolo v súlade so zákonom č.18/20018 Z. z, o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Súbor tvorilo 58 pacientov, ktorí boli hospitalizovaní v období od 1.8.2021 do 1.11.2021 s diagnózou I21.0 Infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI). Z poskytnutých zdravotných dokumentácií sme sa zamerali na: 1. objektívnu anamnézu, 2. abúzy, 3. terajšie (súčasnú) ochorenia, 4. farmakoterapiu, 5. odporúčania následnej liečby.

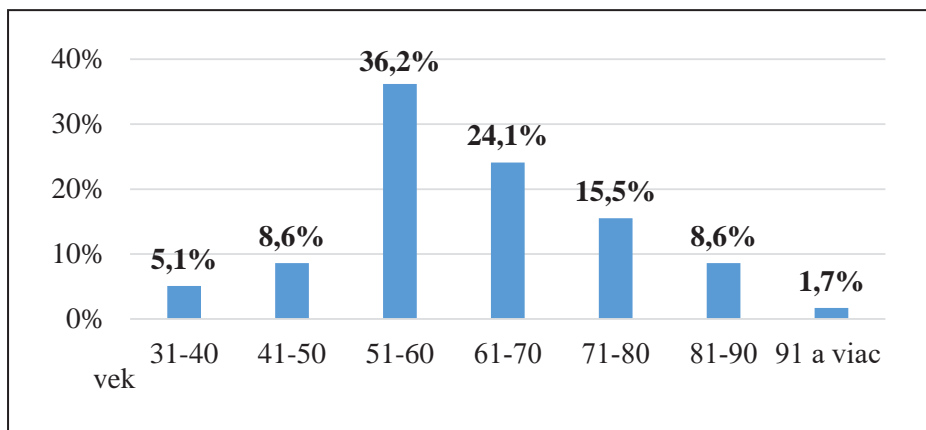
Výsledky boli vyhodnotené prostredníctvom programu Microsoft Excel.

## VÝSLEDKY

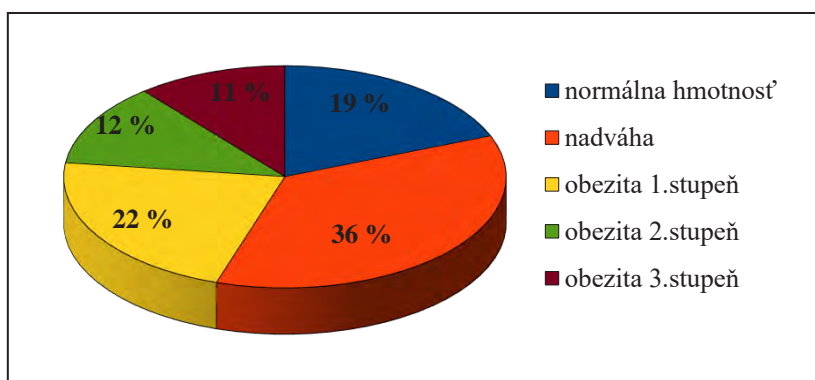
### Pohlavie pacientov a ich vek

V období od 1.8.2021 do 1.11.2021 bolo hospitalizovaných na jednotke koronárnej jednotky 58 pacientov, pričom túto skupinu tvorilo 42 mužov (72,5 %) a 16 žien (27,5 %). Najväčšiu skupinu tvorili pacienti vo veku 51 – 60 rokov, pričom najmladší pacient mal 37 a najstarší 92 rokov (vid' graf 1).

**Graf 1: Vekové zastúpenie hospitalizovaných pacientov**



**Graf 2: Hmotnosť pacientov na základe BMI**



### **Prognóza úspešnosti liečby hospitalizovaných pacientov**

Z celkovej skupiny pacientov sa IM úspešne podarilo stabilizovať u 95 % pacientov, 5 % pacientov zomrelo a 7 % pacientov už prekonalo v minulosti IM (reinfarkt).

### **Objektívna anamnéza a zhodnotenie rizikových faktorov**

#### **Obezita**

Jedným zo základných rizikových faktorov je obezita. Z celkového súboru pacientov malo po vyhodnotení indexu telesnej hmotnosti (BMI) normálnu hmotnosť 19 %, zvyšných 81 % malo zvýšenú hmotnosť,

pričom nadváhou trpelo 36 %, obezitou 1. stupňa 22 %, obezitou 2. stupňa 12 % a obezitou 3. stupňa 11 % (viď graf 2).

#### **Fajčenie**

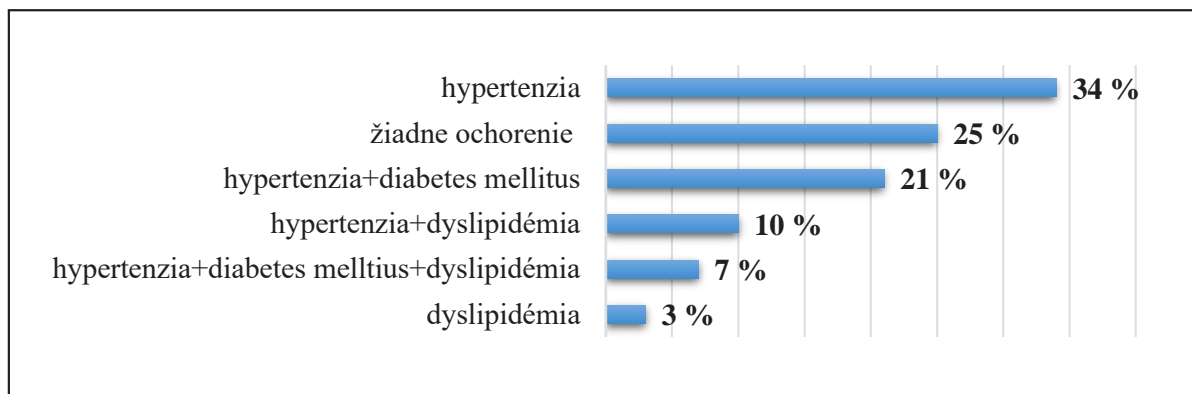
Zo skupiny sledovaných pacientov tvorili 50 % fajčiari (40 % mužov a 10 % žien), 40 % nefajčiari (24 % mužov a 16 % žien) a 10 % pacientov fajčilo v minulosti (9 % mužov a 1 % žien).

#### **Komorbidity**

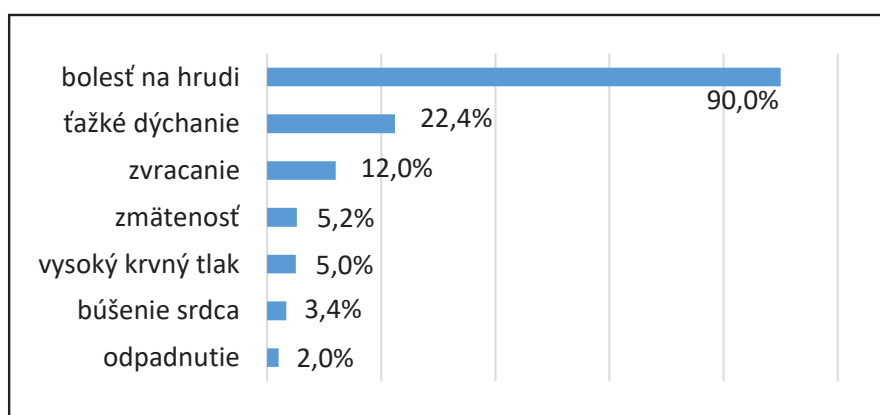
Kardiovaskulárne riziko sa priamo úmerne zvyšuje s prítomnosťou pridružených ochorení. V rámci nášho súboru trpelo pridruženým ochorením 75 % pacientov, 25 % pacientov bolo bez akejkoľvek ko-



Graf 3: Pridružené ochorenia hospitalizovaných pacientov



Graf 4: Objektívne príznaky u hospitalizovaných pacientov



morbidity. Zo všetkých pacientov trpelo 34 % hypertenziou, 21 % pacientov sa liečilo na hypertenziu a *diabetes mellitus*, 10 % tvorili pacienti s hypertenziou a dyslipidémiou, v 7 % išlo o pacientov liečených na hypertenziu, *diabetes mellitus* a dyslipidémiu, 3 % tvorili pacienti s dyslipidémiou (viď graf 3).

#### Klinický obraz

Z celkovej skupiny pacientov pociťovalo 90 % bolesť na hrudi; 22,4 % pacientov malo sťažené dýchanie, 12 % pacientov zvracalo, psychickú zmätenosť pociťovalo 5,2 % pacientov, u 5 % sa vyskytol zvýšený krvný tlak; u 3,4 % pacientov sa vyskytlo búšenie srdca a 2 % malo závraty s následným odpadnutím (viď graf 4).

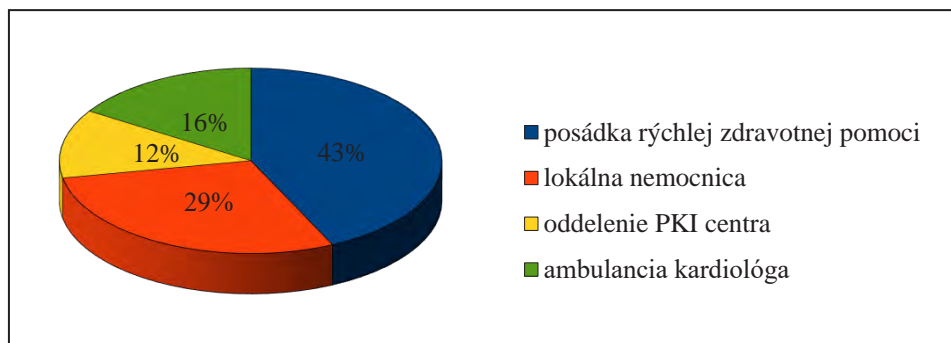
#### Terapia STEMI v predhospitalizačnej fáze

##### Transport pacienta a miesto diagnostiky EKG

Z celkového súboru pacientov bolo posádkou rýchlej zdravotnej pomoci transportovaných 55 % pacientov, zvyšných 45 % pacientov zvolilo iný spôsob dopravy.

Kľúčovým úvodným vyšetrením je EKG. V rámci nášho súboru pacientov bol IM diagnostikovaný pomocou EKG u 43 % posádkou rýchlej zdravotnej pomoci, u 29 % pacientov v lokálnej nemocnici, u 16 % pacientov došlo k diagnostike v ambulancii kardiológa a 12 % pacientom diagnostikovali IM na oddelení PKI centra (viď graf 5).

**Graf 5: Miesto EKG diagnostiky infarktu myokardu**



**Tab. 1: Medikamentózna liečba podaná posádkou RZP**

skupina	liečivo	dávka	percentuálne zastúpenie
perorálna protidoštičková terapia	kyselina acetylsalicylová	200 mg	100 %
	tikagrelor	180 mg	66 %
	prasugrel	60 mg	13 %
	klopidogrel	300 mg	16 %
antikoagulanciá	heparín	nezistené	78 %
analgetiká – anodyná	morfín	nezistené	25 %
vazodilatanciá pri srdcových chorobách	izosorbiddinitrát	nezistené	19 %

### Farmakoterapia podaná posádkou RZP

Jednou z výhod transportu pacienta do nemocnice posádkou RZP je možnosť podania skoršej medicíny. Z celkového súboru pacientov transportovaných posádkou RZP bola všetkým v rámci perorálnej protidoštičkovej liečby podaná kyselina acetylsalicylová (100 %). U 66 % pacientov sa k tejto liečbe pridal tikagrelor, u 13 % prasugrel a u 16 % klopidogrel, ako základ duálnej protidoštičkovej liečby. Zároveň 78 % pacientov dostalo heparín, u 25 % sa pristúpilo k tíšaniu bolesti morfínom a u 19 % pacientov sa posádka RZP snažila znížiť vysoký tlak krvi podaním izosorbiddinitrátu (viď tab. 1).

### Farmakoterapia počas hospitalizácie

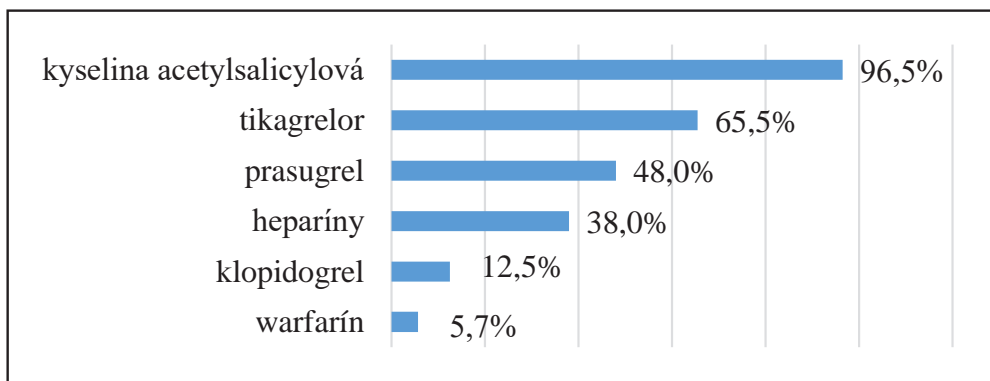
V rámci perorálnej protidoštičkovej liečby bola v našom súbore pacientov v 96,5 % použitá kyselina acetylsalicylová v dávke 200 mg; 65,5 % dostalo ti-

kagrelor (180 mg), 48 % pacientov prasugrel (60 mg); 12,5 % klopidogrel (300 mg) a u 5,7 % pacientov bol použitý warfarín (viď graf 6).

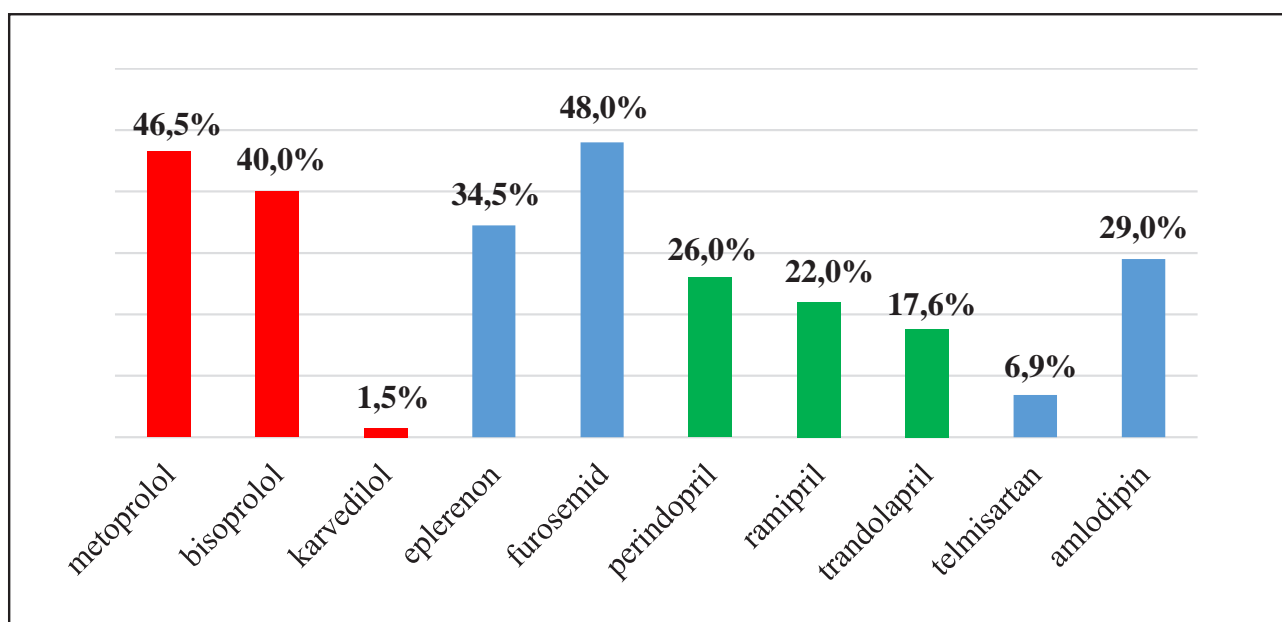
Graf 7 zobrazuje liečivá použité v rámci antihypertenzívnej liečby. Zo skupiny beta-blokátorov bol najčastejším liečivom metoprolol, ktorý dostalo 46,5 % pacientov, bisoprolol bol indikovaný 40 % pacientom, nasledoval kardvedilol, ktorý dostalo 1,5 % pacientov. Zo skupiny slučkových diuretík bol indikovaný ako jediný zástupca furosemid (48 %) a zo skupiny draslík šetriacich diuretík bol indikovaný v 34,5 % eplerenon. Najčastejšie indikovaným liečivom zo skupiny ACE-inhibítorov bol peridnopril, ktorý užívalo 26 % pacientov, nasledoval ramipril (22 % pacientov) a potom trandolapril, ktorý bol indikovaný 17,6 % pacientom. Telmisartan bol indikovaný u 6,9 % pacientov a amlodipín u 29 % pacientov.

V rámci skupiny inhibítorov syntézy cholesterolu bol jediným liečivom atorvastatín (95 %). Z inhibíto-

**Graf 6: Liečivá ovplyvňujúce krvnú zložku použité počas hospitalizácie**



**Graf 7: Zastúpenie antihypertenzívnych liečiv použitých v terapii pacientov**

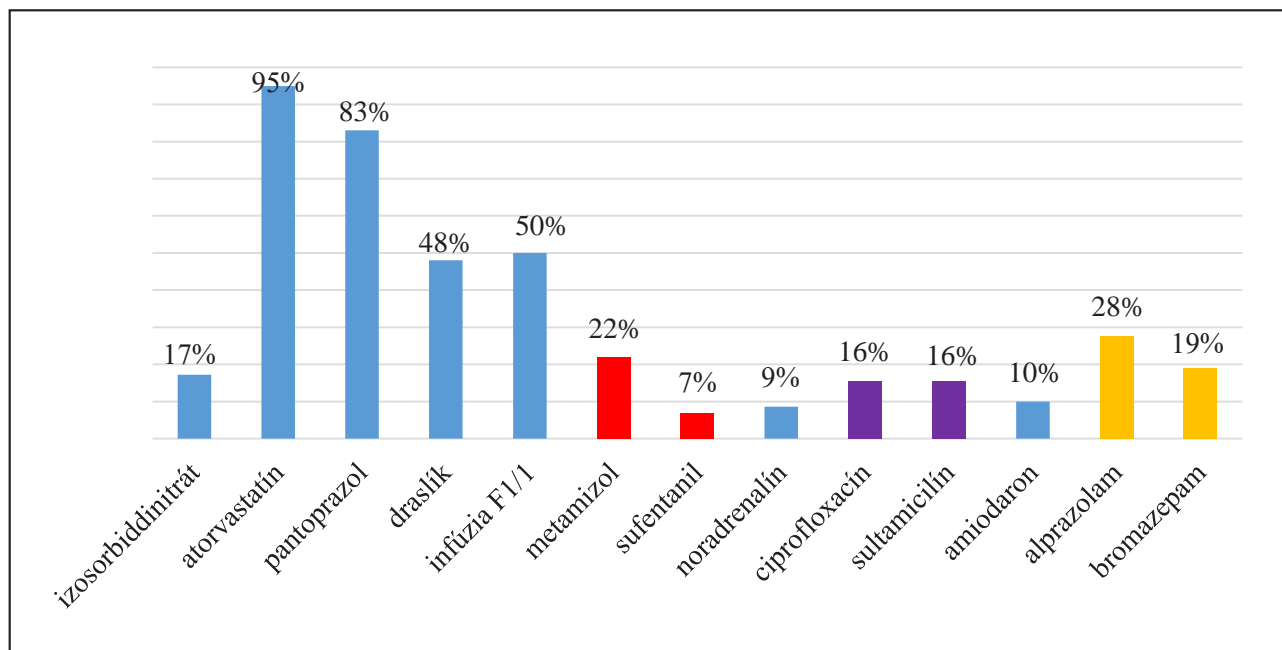


rov protónovej pumpy bol v 85 % indikovaný pantoprazol, zo skupiny analgetík bol v 22 % použitý metamizol a v 7 % sufentanil. Jediným zástupcom zo skupiny minerálnych doplnkov bol draslík, podaný 48 % pacientom, zo skupiny antiarytmík išlo o amiodarón (10 %), zo skupiny sympatomimetík bol indikovaný noradrenalín (8,6 %). V rámci liečby bakteriálnej infekcie boli indikované liečivá ciprofloxacín a sulfamocilín v rovnakom zastúpení u 15,5 % pacientov (viď graf 8).

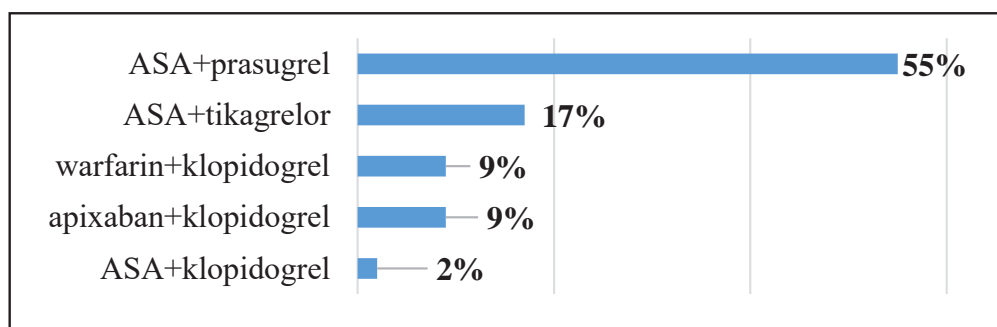
#### **Posthospitalizačná fáza – odporúčania**

Základom posthospitalizačnej fázy liečby IM sú liečivá znižujúce kardiovaskulárne riziko a možnosť recidív ochorenia. V rámci prevencie vzniku zrazenín bola u všetkých pacientov indikovaná duálna protidoštičková liečba. Najčastejšie predpísaným liečivom bola kyselina acetylsalicylová (74 %) v dávke 100 mg 1x denne, dlhodobo. V 55 % bol ku kyseline acetylsalicylovej indikovaný prasugrel v dávke 10 mg 1x denne po dobu 12 mesiacov. V 17 % bol indikovaný tikagrelor v dávke 2x denne 90 mg, po

**Graf 8: Zastúpenie ostatných liečiv v terapii infarktu myokardu**



**Graf 9: Antitrombotická liečba v posthospitalizačnej fáze**

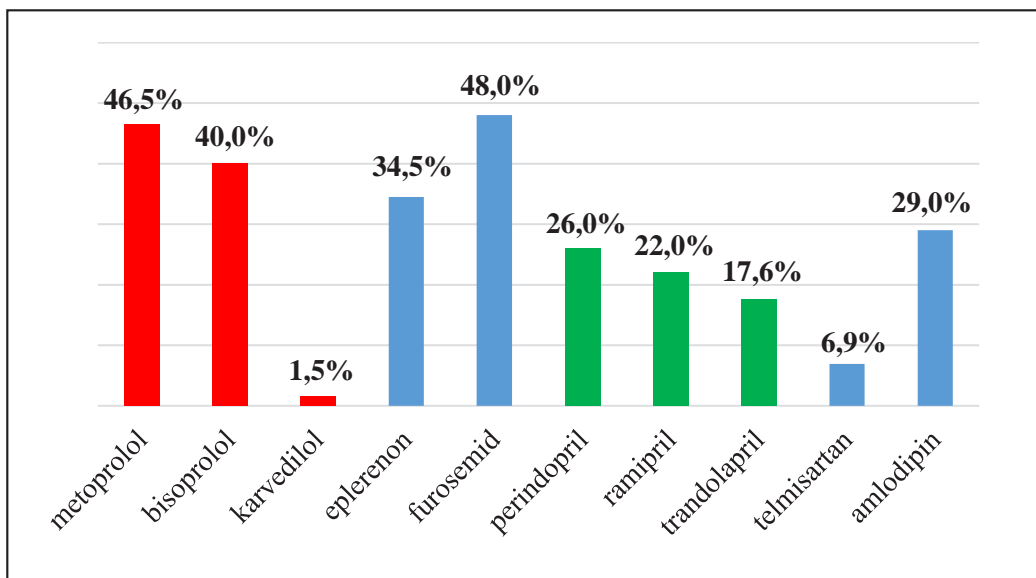


dobu 12 mesiacov a v 2 % klopidogrel v dávke 75 mg, tiež na obdobie jedného roka. Pre 9 % pacientov bol predpísaný warfarín a pre 9 % apixabán, pričom v obidvoch prípadoch bol k týmto liečivám podaný súčasne klopidogrel v dávke 75 mg, po dobu 12 mesiacov (viď graf 9).

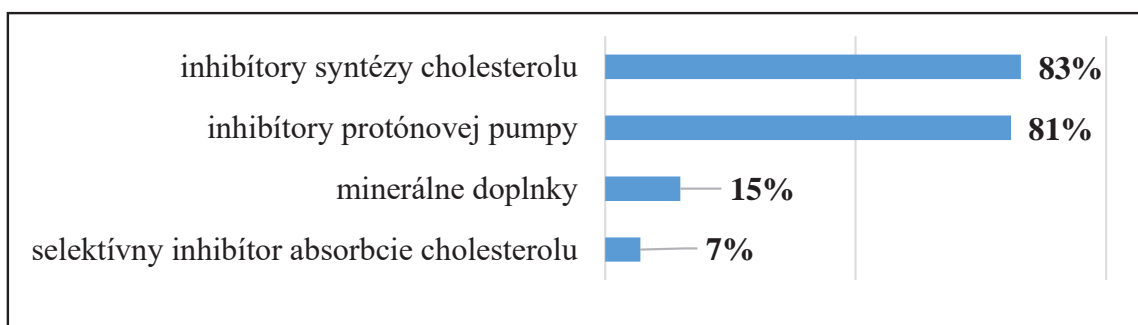
Dôležitou súčasťou liečby pacientov po IM sú liečivá zo skupiny antihypertenzív, ktoré pomáhajú optimalizovať hladinu krvného tlaku. V rámci našej skupiny pacientov boli najviac indikované antihypertenzíva zo skupiny beta-blokátorov (81 %), pričom

najčastejším liekom z tejto skupiny bol metoprolol, ktorý bol predpísaný 46,5 % pacientom, nasledoval bisoprolol (31 %) a nebivolol (3,5 %). ACE-inhibítory boli predpísané 64 % pacientov, pričom v najväčšom zastúpení bol indikovaný ramipril (24 %), nasledoval perindopril (21 %) a trandolapril (19 %). Súčasťou antihypertenzívnej liečby boli aj diuretiká. Zo skupiny slučkových diuretík bol jediným zástupcom furosemid, indikovaný u 43 % pacientov a zo skupiny draslík šetriacich diuretík bol predpisovaný eplerenon (40 %). Telmisartan zo skupiny antagonistov

**Graf 10: Zastúpenie antihypertenzív indikovaných po infarkte myokardu**



**Graf 11: Ostatné skupiny liekov odporúčané pacientom po infarkte myokardu**



tov AT1-receptora užívalo 5 % pacientov. Jediným predstaviteľom zo skupiny blokátorov kalciového kanála bol amlodipín, predpísaný 15,5 % pacientom (viď graf 10).

Nasledujúci graf zobrazuje ostatné liečivá, ktoré boli odporúčané pacientom po infarkte myokardu. Dôležitou súčasťou liečby zameranej k znižovaniu kardiovaskulárneho rizika predstavovali inhibítory syntézy cholesterolu, ktorých jediným predstaviteľom bol atorvastatín, predpísaný 83 % pacientom. Inhibítory protónovej pumpy, pantoprazol z dôvodu prevencie vzniku krvácajúcich stavov žalúdočnej steny užívalo 81 % pacientov. Za účelom zníženia

koncentrácie lipidov bol u 7 % pacientov predpísaný ezetimib. Suplementácia draslíkom bola odporúčaná 15,5 % pacientom (viď graf 11).

## DISKUSIA

V štúdií sme sa zamerali na zhodnotenie farmakoterapie STEMI v súčasnej klinickej praxi. Akútny koronárny syndróm je hlavnou príčinou úmrtnosti aj invalidizácie u pacientov s koronárnou chorobou srdca. Podkladom AKS je akútna ischémia myokardu (Studenčan a kol., 2013).

V krajinách s rozvinutým zdravotníctvom, vráta-

ne Slovenska, je možné dokumentovať systematický pokles hospitalizačnej letality na STEMI, čo pravdepodobne súvisí najmä s vyššou dostupnosťou reperúfúnej liečby, predovšetkým perkutánnej koronárnej intervencie a taktiež moderným antitrombotickým režimom (Studenčan a kol., 2013). Túto skutočnosť nám potvrdil aj náš prieskum, v ktorom letalita pacientov predstavovala 5 %.

Manažment, vrátane diagnózy a liečby STEMI začína od bodu prvého lekárskeho kontaktu. Najprv sa musí stanoviť pracovná diagnóza STEMI. Toto je zvyčajne založené na symptómoch a príznakoch zodpovedajúcich ischémii myokardu. Dôležitými kľúčovými úvodnými vyšetreniami sú anamnéza a EKG. Najčastejším príznakom je vyžarovanie bolesti, čo sa nám potvrdilo aj v rámci nášho prieskumu, keďže 90 % pacientov pociťovalo bolesť na hrudi. K menej častým prejavom patrí vomitus, zmätenosť, synkopa. Všetky tieto príznaky sa vyskytovali aj u našej skupiny pacientov. Kľúčové postavenie v diagnostike STEMI má elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie. U pacienta s podozrením na STEMI by sa malo 12-zvodové EKG natočiť a vyhodnotiť bezodkladne – do 10 minút od prvého medicínskeho kontaktu (odporúčanie Európskej resuscitačnej rady – ERC 2015). V rámci našej skupiny pacientov bol najčastejšie IM diagnostikovaný pomocou EKG posádkou rýchlej zdravotnej služby, a to v 43 %. Transport pacientov za pomoci RZP oproti laickému transportu významne zlepšuje prognózu pacientov. Podiel záchranného systému na transportoch STEMI v Európe v jednotlivých krajinách varíruje v rozpätí 18 – 85 % (Studenčan, 2018). V rámci našej štúdie tento podiel predstavoval 55 % pacientov. Prioritným aspektom liečby pacientov so STEMI je skoré spriechodnenie uzavretej koronárnej tepny.

Procedurálna antikoagulácia znižuje ischemické a trombotické komplikácie u pacientov so STEMI podstupujúcich primárnu PKI. Možnosti antikoagulácie pre primárnu PKI zahŕňajú nefrakcionovaný heparín (UFH), enoxaparín a bivalirudín (Wong a kol., 2019). V našom súbore pacientov bol v rámci predhospitalizačnej fázy antikoagulačnej liečby podaný v 78 %

heparín (UFH). V rámci hospitalizačnej fázy terapie pacientov dostalo heparín 38 % pacientov. Tento postup sa zhoduje aj s aktuálnymi odporúčaniami ECS.

Dôležitou súčasťou farmakoterapie pacientov so STEMI je perorálna protidoštičková liečba. Kyselina acetylsalicylová sa odporúča na neurčito u všetkých pacientov so STEMI. Na dlhodobú prevenciu sú indikované nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (75 – 100 mg) kvôli podobným antiischemickým a menším nežiaducim účinkom ako vyššie dávky, čo sa preukázalo v štúdiu CURRENT-OASIS 7 (Ibanez a kol., 2018). V rámci našej štúdie bola kyselina acetylsalicylová podaná celkovo 96,5 % pacientom v iniciálnej dávke 200 mg a v dlhodobej liečbe bola indikovaná 74 % pacientom. Dvojitá antiagregačná liečba (DAPT), ktorá kombinuje kyselinu acetylsalicylovú a inhibítora P2Y<sub>12</sub> (t. j. prasugrel, tikagrelor alebo klopidogrel), sa odporúča u pacientov so STEMI, ktorí podstupujú primárnu PKI po dobu 12 mesiacov. V rámci terapie infarktu myokardu bol najčastejším inhibítom P2Y<sub>12</sub> tikagrelor (65,5 %) v iniciálnej dávke 180 mg, druhým najčastejším liečivom z tejto skupiny bol prasugrel (48,0 %) v iniciálnej dávke 60 mg. V odporúčaníach následnej liečby bol v rámci duálnej protidoštičkovej liečby ku kyseline acetylsalicylovej najčastejšie pridaný prasugrel (55 %) v dávke 10 mg dlhodobo po dobu 12 mesiacov, druhým najčastejším liečivom bol tikagrelor (17 %) v dávke 2 x 90 mg tiež odporúčaný po dobu 12 mesiacov.

Usmernenia ESC pri liečbe STEMI odporúčajú liečbu inhibítormi protónovej pumpy (IPP) u pacientov liečených DAPT počas počiatkovej fázy akútneho koronárneho syndrómu (ACS) (odporúčanie ESC triedy 1A), najmä u pacientov s rizikom gastrointestinálneho krvácania alebo peptickým vredom v anamnéze (Ibanez a kol., 2018; Studenčan a Kamenský, 2021). V rámci našej štúdie bol inhibítor protónovej pumpy odporúčaný 81 % pacientom.

Počas štúdie o akútnom infarkte myokardu (METOCARD-CNIC) u pacientov podstupujúcich primárnu PKI sa preukázal priaznivý účinok metoprololu v kardioprotekcii. Veľmi skoré intravenózne podávanie metoprololu (15 mg) bolo spojené so znížením

veľkosti infarktu. Prínos dlhodobej liečby perorálnymi betablokátormi po STEMI sa preukázal z hľadiska zníženia úmrtnosti. Výsledky našej štúdie potvrdzujú odporúčania liečby beta-blokátormi. Najčastejšie liečivo použité v liečbe u našich pacientov predstavoval metoprolol, ktorý bol použitý u 46,5 % pacientov v rámci terapie infarktu myokardu a zároveň bol v rovnakom zastúpení indikovaný v dlhodobej liečbe pacientov po infarkte myokardu. Celkovo boli liečivá z tejto skupiny použité v terapii v 81 %. Prínosy statínov v sekundárnej prevencii boli jednoznačne preukázané. Štúdie potvrdili prínos včasnej a intenzívnej liečby statínmi v AKS.

Metaanalýza porovnávajúca intenzívnejšiu a menej intenzívnejšiu liečbu statínmi na zníženie LDL-C ukázala, že intenzívnejšia liečba statínmi spôsobila výraznejšie zníženie rizika kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu, ischemickej mozgovej príhody a koronárnej revaskularizácie. Statíny sa odporúčajú u všetkých pacientov s AMI bez ohľadu na koncentráciu cholesterolu. Liečba znižujúca lipidy sa má začať čo najskôr a má sa podávať ako liečba s vysokou intenzitou, pretože je to spojené so skorými a trvalými klinickými prínosmi (Ibanez a kol., 2018). Súbor našich pacientov mal predpísaný v 83 % atorvastatín v dávke 80 mg.

ACE inhibítory sa odporúčajú u pacientov s poruchou ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) ( $\leq 40$  %) alebo u pacientov, u ktorých sa v počiatočnej fáze vyskytlo srdcové zlyhanie. Systematický prehľad štúdií inhibície ACE na začiatku STEMI ukázal, že táto liečba je bezpečná, dobre tolerovaná a spojená s malým, ale významným znížením 30-dňovej úmrtnosti, pričom väčšina prínosu bola pozorovaná v prvom týždni (Pfeffer a kol., 2003). Celkovo boli v rámci našej štúdie liečivá zo skupiny ACE-inhibítorov predpísané 64 % pacientom.

## ZÁVER

Ischemické choroby srdca sú naďalej najčastejšou príčinou úmrtia vo svete. Zvyšujúca sa úspešnosť v liečbe kardiovaskulárnych ochorení sa podieľa na

starnutí populácie. Tento demografický trend starnúcej populácie so sebou prináša skutočnosť, že aj keď mortalita na kardiovaskulárne choroby klesá, prevencia ochorenia sa nemení alebo skôr má tendenciu stúpať (Studenčan a kol., 2013).

V rámci terapie pacientov so STEMI je dôležitým faktorom ovplyvňujúcim úspešnosť liečby a kvalitu následného života snaha o skrátenie celkového ischemického času. Nepatrnú úlohu v celom procese terapie zohrávajú samotní pacienti a ich blízke okolie. V mnohých prípadoch môžu rýchlou reakciou výrazne skrátiť interval od prepuknutia príznakov a doby prvého lekárskeho kontaktu. Základ farmakoterapie infarktu myokardu predstavuje duálna protidoštičková terapia, lieky zo skupiny antihypertenzív a hypolipidemiká. Z dôvodu intenzívnej antitrombotickej liečby a zvýšenému riziku krvácaných stavov sa k liečbe pridávajú inhibítory protónovej pumpy. V incidencii infarktu myokardu zohrávajú dôležitú úlohu aj pridružené ochorenia pacientov, predovšetkým *diabetess mellitus*, hypertenzia, hyperlipoproteinémia. Pacienti po prekonaní infarktu myokardu automaticky spadajú do kategórie s veľmi vysokým celkovým kardiovaskulárnym rizikom. Úprava životného štýlu zostáva naďalej najdôležitejšou súčasťou prevencie vzniku kardiovaskulárnych príhod vrátane infarktu myokardu.

Za poskytnutie údajov potrebných pre vypracovanie tejto štúdie a taktiež za odborné konzultácie ďakujeme MUDr. Róbertovi Novotnému z Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v Košiciach.

## ZOZNAM LITEARTÚRY

Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A. et al.: ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2023, 44 (38), 3720 – 3826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191.

Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., et al.: ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2018, 39 (2), 119 – 177. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.

Mendis, S., Thygesen, K., Kuulasmaa, K., Giampaoli, S., Mähönen, M., Blackett, K. N., Lisheng, L.: Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction, World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *International Journal of Epidemiology*, 2011, 40 (1), 139 – 146. DOI:10.1093/ije/dyq165.

Pfeffer, M. A., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., Rouleau, J. L., Køber, L., Maggioni, A. P. et al.: Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine*, 2003, 349 (20), 1893 – 1906. DOI:10.1056/NEJMoa032292.

Studenčan, M.: Manažment STEMI – situácia na Slovensku [STEMI management in Slovakia]. *Kardiológia pre Prax*, 2018, 16 (3), 137 – 141. <https://www.amedia.sk/?amediaController=magazine&amediaMethod=content&amediaId=7606>. Accessed January 10, 2024.

Studenčan, M., Hricák, V., Kovář, F., Dobiáš, V., Kurray P., Fridrich, V., Čenčarik, J., Mečiar, P.: Včasný manažment akútneho infarktu myokardu s eleváciami ST na EKG (STEMI). [Early management of acute myocardial infarction with ST elevations on ECG (STEMI)] *Cardiology Letter*, 2013, 22 (1), 85 – 93. [https://zona.fmed.uniba.sk/uploads/media/Manazment\\_STEMI\\_2013.pdf](https://zona.fmed.uniba.sk/uploads/media/Manazment_STEMI_2013.pdf). Accessed January 10, 2024.

Studenčan, M., Kamenský, G.: *Štandardný diagnostický a terapeutický postup na komplexný manažment pacienta s akútnym koronárnym syndrómom* [Standard diagnostic and therapeutic procedure for the complex management of a patient with acute coronary syndrome]. [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/15-5-2021/10\\_1\\_Komplexny-manazment-AKS-Kardiologia\\_1\\_revizia.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/15-5-2021/10_1_Komplexny-manazment-AKS-Kardiologia_1_revizia.pdf). Accessed January 10, 2024.

Timmis, A., Vardas, P., Townsend, N., Torbica, A., Katus, H., De Smedt, D. et al.: European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*, 2022, 43, 716 – 799. DOI:10.1093/eurheartj/ehab892.

Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D., Jaffe, A. S., Apple, F. S., Galvani, M. et al: White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, 2007, 28 (20), 2525 – 2538. DOI:10.1093/eurheartj/ehm355.

Widimský, P., Hlinomaz, O., Kala, P., Jirmář, J.: Diagnostika a léčba akútneho infarktu myokardu s eleváciami ST [Diagnosis and treatment of acute myocardial infarction with ST elevations.]. *Cor et Vasa*, 2009, 51 (10), 724 – 740. <http://www.e-coretvasa.cz/pdfs/cor/2009/10/17.pdf>. Accessed January 10, 2024.

Wong, G. C., Welsford, M., Ainsworth, C., Abuzeid, W., Fordyce, C. B., Greene, J. et al: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Guidelines on the Acute Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Focused Update on Regionalization and Reperfusion. *Canadian Journal of Cardiology*, 2019, 35 (2), 107 – 132. DOI:10.1016/j.cjca.2018.11.031.





## HODNOTENIE BIOLOGICKÝCH VLASTNOSTÍ VYBRANÝCH DRUHOV MEDU EVALUATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF SELECTED TYPES OF HONEY

Marcinčáková, Dana; Kolesárová, Mária; Legáth, Jaroslav

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

dana.marcincakova@uvlf.sk

### ABSTRAKT

Cieľom štúdie je porovnanie biologických účinkov dvoch druhov medu (repkového a lipového) v odlišných koncentráciách (1,25 – 10 mg.ml<sup>-1</sup>). Hodnotená bola ich antioxidantná aktivita a vplyv na aktivitu črevných buniek (IPEC-1), ktoré slúžili ako modelový organizmus. Antioxidantná aktivita bola hodnotená porovnaním schopnosti medov vychytávať voľné radikály DPPH a meraním celkového množstva fenolov metódou Folin-Ciocalteu. Vzorky vykazovali rastúce antioxidantné vlastnosti so stúpajúcimi koncentraciami, pričom lipový med preukázal vyššiu schopnosť vychytávať voľné radikály (34,44 ± 2,24 %) a aj vyššie hodnoty celkových fenolov (0,89 ± 0,01 mg.g<sup>-1</sup> GAE) v porovnaní s repkovým medom (28,19 ± 2,35 % a 0,79 ± 0,05 mg.g<sup>-1</sup> GAE).

Na sledovanie biologických účinkov na bunkách boli využité 2 metódy, MTS test a systém xCELLigence na monitorovanie zmien buniek v reálnom

čase (počas 48 hodín). Ako modelový organizmus bola použitá bunková línia epiteliálne bunky čreva prasiat (IPEC-1, CVCL 2245). Zvýšenie koncentrácie medu spôsobilo pokles bunkovej proliferácie (P < 0,05) a zvýšenie metabolickej aktivity (P < 0,05) oproti kontrolným bunkám bez pridania vzoriek medu. To dokazuje, že med môže byť účinný pri zastavení proliferácie buniek a zároveň pri správne zvolených koncentráciách môže pôsobiť ako podporná terapia. Na základe našich zistení môžeme potvrdiť, že obsah fenolov a flavonoidov zohráva rozhodujúcu úlohu v antioxidantnej aktivite. Med môže chrániť živé bunky znížením oxidačného poškodenia, zvýšiť metabolickú aktivitu buniek a navodiť zníženie proliferácie buniek prostredníctvom svojich antioxidantných a cytotoxických vlastností.

**Kľúčové slová:** antioxidant; bunková proliferácia; cytotoxicita; fenoly

## ABSTRACT

The aim of the study is to compare the biological effects of two types of honey – rapeseed and linden – at different concentrations (1.25 – 10 mg.ml<sup>-1</sup>). The antioxidant activity and effect on intestinal cell activity, used as a model organism, were evaluated. Antioxidant activity was assessed by comparing the ability of the honeys to scavenge DPPH free radicals and by measuring the total phenol content using the Folin-Ciocalteu method. The samples demonstrated increasing antioxidant capabilities with rising concentrations, with linden honey showing a higher radical-scavenging capacity (34.44 ± 2.24 %) and higher total phenol levels (0.89 ± 0.01 mg.g<sup>-1</sup> GAE) compared to rapeseed honey (28.19 ± 2.35 % and 0.79 ± 0.05 mg.g<sup>-1</sup> GAE).

To observe the biological effects on a living organism, two methods were used: the MTS test to evaluate metabolic activity and the xCELLigence system to monitor cell changes in real-time over 48 hours. The model organism was a porcine intestinal epithelial cell line (IPEC-1, CVCL 2245). Increasing the honey concentration led to a decrease in cell proliferation (P < 0.05) and an increase in metabolic activity (P < 0.05) compared to control cells without honey samples. This suggests that honey could be effective in limiting cell proliferation and, with carefully selected concentrations, could serve as supportive therapy. Based on our findings, we confirm that phenol and flavonoid content plays a crucial role in antioxidant activity. Honey may protect live cells by reducing oxidative damage, enhancing cell metabolic activity, and inducing reduced cell proliferation through its antioxidant and cytotoxic properties. Based on our findings, we can confirm that honey can protect living cells by reducing oxidative damage, enhance cellular metabolic activity, and induce cell proliferation through its antioxidant and cytotoxic properties.

**Key words: antioxidant; cell proliferation; cytotoxicity; phenols**

## ÚVOD

Med je prírodný produkt, ktorý včely vyrábajú z nektáru kvitnúcich rastlín. Použitie medu siaha až do roku 2100 pred Kristom, kedy sa používal na terapeutické účely ako prírodný prostriedok. Má množstvo výhod vďaka obsahu prírodných zlúčenín a jeho vlastnostiam. Med bol vnímaný ako liečivo na rany po tisíce rokov. Môže sa používať aj ako výživový produkt alebo ako med medicínskej kvality, napríklad med Manuka. Medicínske využitie medu je hlavne v oblasti hojenia popálenín, vďaka svojim antibakteriálnym vlastnostiam sa využíva ako antiseptická masť, potláča rast nádorových buniek, znižuje zápal a podporuje hojenie zjazveného tkaniva (Džugan a kol., 2018).

Med obsahuje vitamíny, bielkoviny, enzýmy a vyznačuje sa aj antibakteriálnymi vlastnosťami. Antioxidačné vlastnosti medu zabezpečuje vysoký obsah fenolov a flavonoidov, ktoré pomáhajú regulovať bunkovú aktivitu a bojovať proti voľným radikálom v dôsledku oxidačného stresu (Džugan a kol., 2018).

Koncentrácia fenolových antioxidantov, celkových flavonoidov, je významne ovplyvnená druhom medu, miestom a dátumom zberu medu. Množstvo vody, sacharidov, minerálov, peľov a polyfenolických zlúčenín v mede určuje jeho farbu a konzistenciu. Množstvo bioaktívnych fenolov v mede by mohlo byť dobrým zdrojom prírodných antioxidantov, ktoré pomáhajú predchádzať srdcovým chorobám, šedému zákalu, iným zápalovým procesom, rakovine a poklesu aktivity imunitného systému (Lachman a kol., 2010). Štúdie tiež ukázali, že najvýznamnejšími protirakovinovými zložkami medu sú flavonoidy (kaempferol, katechín a kvercetín) a fenolové kyseliny (kyselina kávová a kyselina galová) (Waheed a kol., 2019). Med bol dokonca považovaný za prírodný liek proti kardiovaskulárnym ochoreniam. Významný je obsah fenolov a flavonoidy; ako je kyselina kávová, kvercetín, kempferol a apigenín, ktoré

majú protidoštičkové a antioxidačné vlastnosti. Na druhej strane znižujú oxidačný stres a potláčajú aktiváciu krvných doštičiek v krvi (Olas, 2020).

Cieľom tejto štúdie je porovnať antioxidačnú aktivitu dvoch druhov medu (repkového a lipového) prostredníctvom hodnotenia schopnosti vychytávať voľné radikály a tiež priamym stanovením obsahu celkových fenolov. Pomocou modelovej bunkovej línie epitelových buniek z čreva prasťa (IPEC-1) bol vyhodnotený vplyv štyroch koncentrácií medu na bunkovú odpoveď v reálnom čase. Zmeny v metabolickej aktivite buniek 48 hodín po expozícii vzorkám medu boli stanovené MTS testom. Všetky výsledky boli štatisticky vyhodnotené pomocou programu GrafPad Prism.

## MATERIÁL A METODIKA

### Príprava vzoriek

Pre účely tejto štúdie boli zvolené 2 odlišné druhy medu (repkový a lipový), dodané zo súkromného včelína so sídlom v Košiciach (Slovensko). Kvetinový pôvod vzoriek upresnili včelári podľa umiestnenia úľa a dostupných zdrojov kvitnúcich rastlín. Med bol nariadený sterilnou vodou tak, aby výsledná testovaná koncentrácia bola 1,25 mg.ml<sup>-1</sup>; 2,5 mg.ml<sup>-1</sup>; 5 mg.ml<sup>-1</sup> a 10 mg.ml<sup>-1</sup>.

### Stanovenie antioxidačnej aktivity pomocou DPPH radikálu

Táto metóda je zameraná na meranie schopnosti vychytávania voľných radikálov DPPH z roztoku (2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl, Sigma Aldrich, Nemecko). Metodika bola vykonaná s miernou modifikáciou podľa Mišek a kol. (2022). V kvete sa vzorky nariadeného medu (v objeme 0,1 ml) zmiešali s 3,9 ml roztoku DPPH v metanole (0,0035 g/100 ml) (v troch opakovaniach). Po 5 minútach inkubácie v tme bola oproti slepej vzorke meraná absorbanca pomocou UV-spektrofotometra (Helios y 7.1, ThermoSpectronic, Veľká Británia). Na výpočet percenta inhibície/účinku vychytávania DPPH bol použitý nasledujúci vzorec:  $\% = A_0 - A_1 \times 100/A_0$ , pričom A0

je absorbanca kontroly (DPPH) a A1 – absorbanca vzorky (DPPH + vzorky medu).

### Hodnotenie celkového obsahu fenolov

Na stanovenie celkového obsahu fenolov v medových extraktoch bola použitá metodika Folin-Ciocalteu (FC), pri ktorej 5 ml FC činidla bolo zmiešaných s 1 ml vzorky a 4 ml roztoku hydrogénuhličitanu sodného (7,5 g/100 ml) po zriedení vodou v pomere 1 : 10. Zmes sa inkubovala v tme 30 minút, následne bola meraná absorbanca spektrofotometrom oproti slepej vzorke pri 765 nm. Vzorky boli merané trikrát a výsledky boli vyjadrené ako ekvivalenty kyseliny galovej (GAE) v mg.g<sup>-1</sup> použitého extraktu (Siddiqui a kol., 2017).

### Bunkové kultúry a médiá

Na tento *in vitro* experiment boli použité epitelové obličkové bunky prasiat (IPEC-1, CVCL 2245). Bunky boli kultivované v rastovom médiu (MEM, Minimum Essential Medium Eagle, Lonza, Valais, Switzerland) obohatenom o 10 % fetálneho bovinného séra, 1 % glutamínu a 0,1 % gentamicínu (Lonza, Valais, Switzerland). Kultivácia buniek prebiehala v inkubátore so zvlhčenou atmosférou 37 °C a 5 % CO<sub>2</sub>. Bunky boli pasážované každé 3 – 4 dni. Pravidelne bola kontrolovaná neprítomnosť kontaminácie mykoplazmami.

### Analýza buniek v reálnom čase

Sledovanie odozvy buniek po expozícii testovaným látkam sa uskutočňovalo pomocou systému xCELLigence (Real-Time Cell Analyzer, RTCA, Acea Biosciences Inc., San Diego, CA, USA). Systém umožňuje sledovanie správania sa buniek (adhézia, proliferácia, rast a morfológia) bez značenia počas celej doby liečby. Základným princípom je meranie impedancie na zlatých elektródach na dne jamiek mikroplatničky. Čím väčší je počet adherovaných buniek, tým vyššia je impedancia. Hodnoty boli vyjadrené ako bezrozmerný bunkový index (CI) a zaznamenávané sú v krivkách každú hodinu počas experimentu. Princíp experimentu bol popísaný

**Tab. 1: Hodnotenie antioxidačných vlastností vzoriek medu**

Koncentrácia (mg.ml <sup>-1</sup> )	Vychytávacia schopnosť (inhibícia DPPH v %)	
	Repkový med	Lipový med
1,25	7,19 ± 0,21 <sup>a</sup>	8,25 ± 0,12 <sup>b</sup>
2,5	9,24 ± 0,34 <sup>a</sup>	10,93 ± 0,13 <sup>b</sup>
5	15,45 ± 0,92 <sup>a</sup>	20,39 ± 1,54 <sup>b</sup>
10	28,19 ± 2,35 <sup>a</sup>	34,44 ± 2,24 <sup>b</sup>

<sup>a,b</sup> – hodnoty v riadku označené rôznymi hornými indexmi sú odlišné (P < 0,05)

**Tab. 2: Hodnotenie celkového množstva fenolov vzoriek medu**

Koncentrácia (mg.ml <sup>-1</sup> )	Množstvo celkových fenolov GAE (mg.g <sup>-1</sup> )	
	Repkový med	Lipový med
1,25	0,19 ± 0,02 <sup>a</sup>	0,29 ± 0,02 <sup>b</sup>
2,5	0,24 ± 0,04	0,27 ± 0,04
5	0,55 ± 0,02	0,65 ± 0,09
10	0,79 ± 0,05 <sup>a</sup>	0,89 ± 0,01 <sup>b</sup>

GAE – „gallic acid ekvivalent“ – ekvivalent kyseliny galovej (mg.g<sup>-1</sup>)

<sup>a,b</sup> – hodnoty v riadku označené rôznymi hornými indexmi sú odlišné (P < 0,05)

viacerými autormi (Milek a kol., 2019; Sowa a kol., 2020; Stefanowicz-Hajduk a Ochocka, 2020). V tomto experimente boli bunky napipetované v množstve 5000 buniek na jamku do troch 16-jamkových E-platní (Acea Bioscience, San Diego, CA, USA) a následne inkubované počas 22 hodín. Testované vzorky medov boli nariadené kultivačným médiom krátko pred pridaním k bunkám v pomere 1 : 10 tak, aby v jamke dosiahli finálne koncentrácie (1,25 mg.ml<sup>-1</sup> – 10 mg.ml<sup>-1</sup>). Bunky bez ošetrenia slúžili ako kontrola a ich proliferácia bola považovaná za 100 %. Percentuálna zmena v proliferačnej aktivite (PA) bola vypočítaná pomocou vzorca: % PA = (vzorka CI/kontrola CI) × 100.

#### Test metabolickej aktivity buniek (MTS test)

Na meranie metabolickej aktivity buniek po expozícii testovaným látkam bol vykonaný test MTS (CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega, Madison, WI, USA), v rovna-

kom čase ako RTCA s použitím buniek z rovnakej pasáže. Bunky boli nasadené do 96-jamkovej platne (Greiner-Bio-One, Kremsmünster, Rakúsko) s hustotou 8,6 × 10<sup>3</sup> buniek/jamku v konečnom objeme 100 μl média. Po 20 hodinách boli pridané testované vzorky v pomere 1 : 10 s médiom, aby bola dosiahnutá testovaná koncentrácia (1,25 mg.ml<sup>-1</sup> – 10 mg.ml<sup>-1</sup>). Ošetrovanie buniek trvalo 48 hodín. Na vykonanie MTS testu bolo do každej jamky napipetovaných 20 μl roztoku MTS a po 4 hodinách inkubácie bola meraná absorbancia (A) pri 490 nm (reader Synergy HT; Biotek, Winooski, VT, USA). Bunky bez ošetrenia boli považované za kontrolu so 100 % metabolickou aktivitou (MA). Zmena v MA bola vyjadrená percentuálne pomocou vzorca: % MA = (vzorka CI)/(kontrola CI) × 100

#### Štatistické hodnotenie

Výsledky sú prezentované ako priemer ± štandardná odchýlka (SD, n = 3). Získané dáta boli štatistic-

ky vyhodnotené softvérom GraphPad Prism 8.3.1 (USA). Na vyhodnotenie celkového obsahu fenolov a antioxidačnej aktivity testovaných vzoriek sa použila jednocestná analýza rozptylu (ANOVA) nasledovaná Tukeyho viacnásobným porovnávacím testom a na vyhodnotenie výsledkov získaných v MTS teste a analýzou RTCA bol použitý Dunnettov porovnávací test. Hladina významnosti bola nastavená na  $P < 0,05$ . Všetky experimenty sa uskutočnili v troch opakovaníach.

## VÝSLEDKY A DISKUSIA

### Antioxidačná aktivita

Antioxidačná aktivita medu je významným cieľom výskumu, najmä pokiaľ ide o rôzne druhy kvetov, ako je lipový a repkový med. Oba druhy medu vykazujú rôzne úrovne antioxidačných vlastností, ktoré sa primárne pripisujú ich jedinečnému chemickému zloženiu, vrátane fenolových zlúčenín, flavonoidov a vitamínu C (Olas, 2020).

Hodnotenie antioxidačnej aktivity bolo vykonávané pomocou dvoch metód. Výsledky merania schopnosti medov vychytávať voľný DPPH radikál sú uvedené v tabuľke 1. So zvyšujúcou sa koncentráciou vzoriek medu sa zvyšuje aj inhibícia DPPH, u repkového medu dosiahla hodnotu  $28,19 \pm 2,35$  % a u lipového medu  $34,44 \pm 2,24$  % pri najvyššej testovanej koncentrácii ( $10 \text{ mg.ml}^{-1}$ ). Obsah celkových fenolov je uvedený v tabuľke 2. Bol rovnako závislý od koncentrácie, stúpá s rastúcou koncentráciou vzoriek medu. Vyšší obsah celkových fenolov bol zaznamenaný u lipového medu ( $0,89 \pm 0,01 \text{ mg.g}^{-1} \text{ GAE}$ ) v porovnaní s repkovým medom ( $0,79 \pm 0,05 \text{ mg.g}^{-1} \text{ GAE}$ ).

Štúdie ukázali, že lipový med má vynikajúce antioxidačné vlastnosti v porovnaní s mnohými inými druhmi medu. Fratianni a kol. (2023) uviedli, že lipový med vykazoval najvyššiu antioxidačnú aktivitu medzi rôznymi citrusovými monoflorálnymi medmi, čo koreluje so zvýšenými hladinami polyfenolov a vitamínu C. Okrem toho Zieliński a kol. (2014) uvádzajú, že lipový med obsahuje značné množstvo špecifických fenolových zlúčenín, ktoré sú charakteristické

pre jeho antioxidačnú kapacitu. Porovnávací analýza ukázala, že antioxidačná aktivita lipového medu je výrazne vyššia ako u repkového medu, čo sa často spája s nižšími hladinami týchto prospešných zlúčenín (Atanacković-Krstonošić a kol., 2019).

Na rozdiel od toho bolo preukázané, že repkový med vykazuje nižšiu antioxidačnú aktivitu v porovnaní s inými odrodami medu, napríklad v porovnaní s pohánkovým a zmiešaným medom (Starowicz a kol., 2021). Toto zistenie potvrdzuje aj práca Džugan a kol. (2018) kde sa uvádza, že antioxidačná aktivita repkového medu je vo všeobecnosti menej výrazná, potenciálne v dôsledku nižšieho obsahu fenolov.

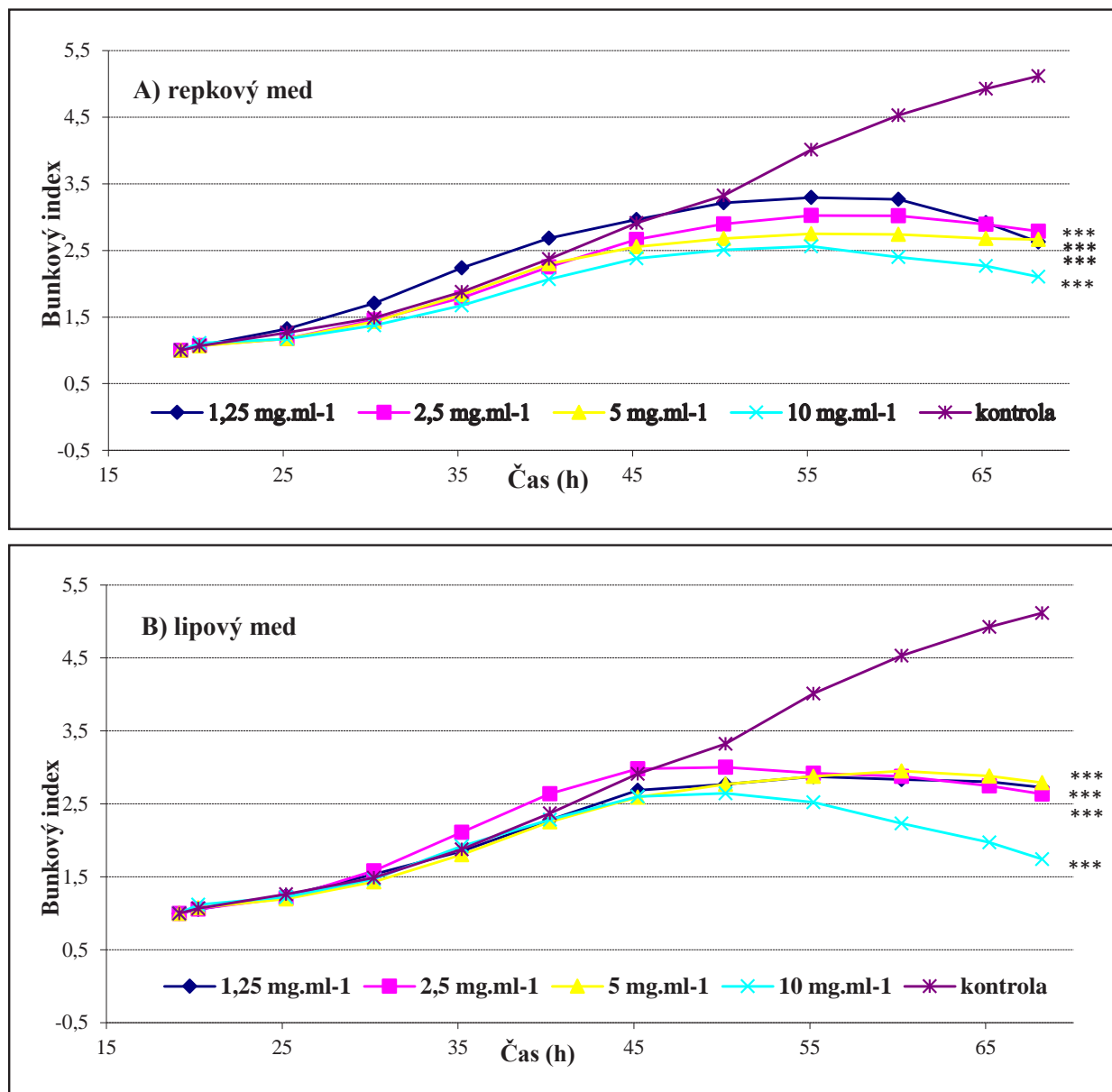
### Hodnotenie bunkovej odpovede po vystavení účinkom medu

Na hodnotenie biologických účinkov vzoriek medu na živé organizmy, modelovú bunkovú kultúru IPEC-1, boli použité dve metódy: MTS test a xCELLigence systém.

Na sledovanie bunkovej odpovede po expozícii testovaným vzorkám medov bol použitý systém xCELLigence alebo bunková analýza v reálnom čase (RTCA). Zmeny bunkového indexu, ktoré vyjadrujú zmeny v bunkovej proliferácii, počas 48 hodín ošetrovania buniek vzorkami medov sú zaznamenané v grafe 1A (repkový med) a v grafe 1B (lipový med). Po pridaní všetkých testovaných koncentrácií oboch medov môžeme pozorovať výrazný pokles bunkovej proliferácie ( $P < 0,001$ ). Trend proliferčných kriviek je u oboch medov podobný. Najvýraznejší pokles proliferácie spôsobila najvyššia koncentrácia oboch medov, zatiaľ čo proliferácia buniek ošetrovaných inými testovanými koncentraciami bola porovnateľná na konci sledovania (48 hodín po ošetrovaní).

Lipový med preukázal významné antiproliferatívne účinky proti rôznym nádorovým bunkovým líniam, inhibuje proliferáciu rakovinových buniek prostredníctvom apoptózy. Účinky boli potvrdené napríklad proti bunkám rakoviny prsníka (MCF7) a bunkám rakoviny krčka maternice (HeLa), čo naznačuje jeho potenciál protinádorového účinku (Sakač a kol., 2022). Aktívne zložky v lipovom mede okrem cukrov

Graf 1: Zmeny proliferácie buniek počas 48 h pôsobenia A) repkového medu a B) lipového medu



\*\*\* -  $P < 0.001$  – štatisticky odlišné v porovnaní s kontrolou, Zdroj: xCELLigence softvér

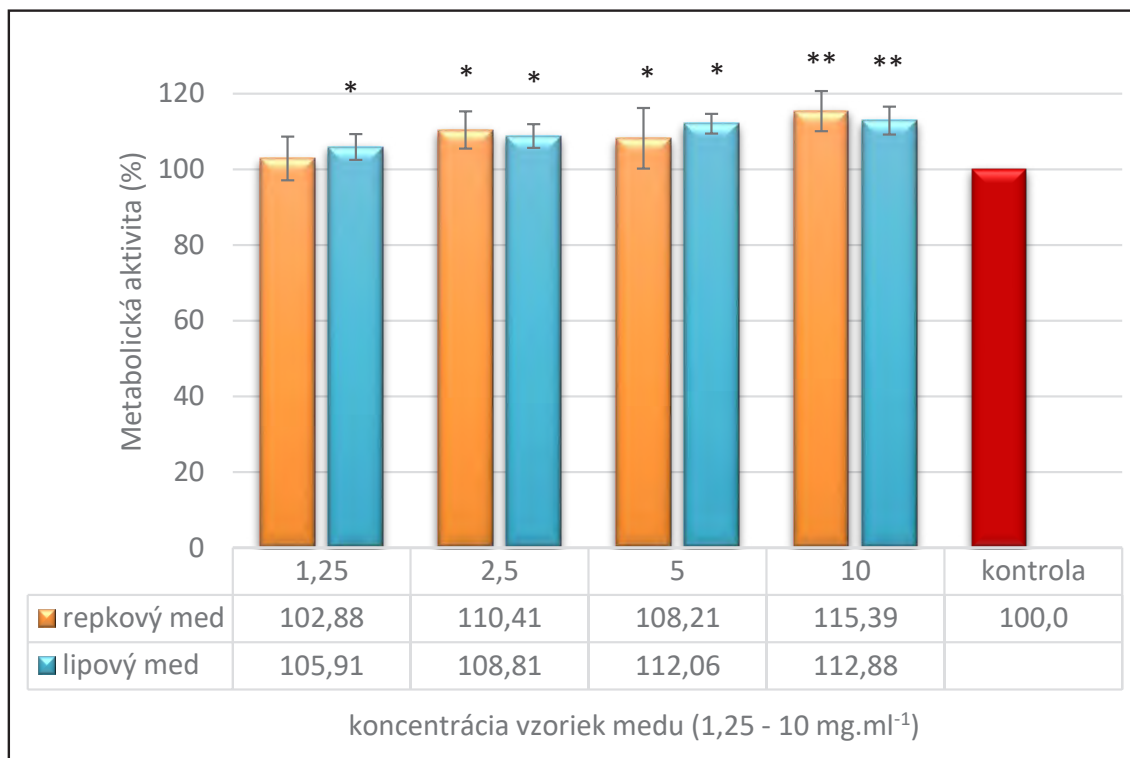
prispievajú k jeho schopnosti inhibovať rast buniek. Naopak, repkový med vykazuje nižší antiproliferatívny účinok, čo naznačuje slabšiu schopnosť inhibície proliferácie rakovinových buniek.

#### Hodnotenie metabolickej aktivity MTS testom

Zmeny v metabolickej aktivite ošetrovaných buniek boli merané pomocou MTS testu po 48 hodinách pôsobenia vzoriek medov na bunky (viď graf 3). Vyjad-

rené sú v percentách zmien v porovnaní s kontrolnými bunkami bez ošetrenia (100 %). Metabolická aktivita buniek sa menila v súlade s rastúcimi koncentraciami medov. Hodnoty sa menili podobne medzi všetkými testovanými vzorkami v závislosti od koncentrácie, pričom všetky zmeny boli významné ( $P < 0,05$ ) v porovnaní s kontrolou bez prídavku medu, okrem zmeny spôsobenej najnižšou koncentráciou repkového medu ( $P > 0,05$ ).

Graf 2: Zmeny metabolickej aktivity buniek po 48 h pôsobenia vzoriek medu (%)



\* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$  – štatisticky odlišné v porovnaní s kontrolou

Lipový med obsahuje vyššie hladiny fenolových zlúčenín v porovnaní s repkovým medom, čo zvyšuje jeho antioxidantnú kapacitu. To je kľúčové pre zníženie oxidačného stresu v bunkách, čím pozitívne ovplyvňuje metabolickú aktivitu (Sakač a kol., 2022; Pátruicá a kol., 2022).

Rôzne štúdie preukázali, že med obsahuje bioaktívne zlúčeniny, ktoré môžu inhibovať bunkovú proliferáciu a indukovať apoptózu v rôznych typoch buniek, vrátane rakovinových a normálnych buniek.

Jaganathan a kol. (2010) uviedli, že med s vyšším obsahom fenolov významne inhiboval proliferáciu buniek rakoviny hrubého čreva prostredníctvom mitochondriálnych a reaktívnych foriem kyslíka sprostredkovaných apoptotickými mechanizmami. Podobné mechanizmy by mohli byť navodené repkovým medom, čím by boli zabezpečené ochranné účinky proti abnormálnej proliferácii buniek v črevnom trakte.

Štúdia autorov Ahmad a kol. (2019) naznačila, že med môže indukovať apoptózu v malígnych bunkách, čo naznačuje potenciál pre podobné účinky na normálne črevné bunky, čím podporuje zdravé bunkové prostredie. Prítomnosť fenolových kyselín, ako sú kyselina kávová a kyselina galová v mede bola spojená s inhibíciou progresie bunkového cyklu a podporou apoptózy, čo by mohlo byť prospešné pri udržiavaní zdravia čriev (Cilla a kol., 2021).

Navyše, antioxidantné vlastnosti medu, vrátane lipového medu, sú spojené s ochrannými účinkami proti oxidačnému stresu, ktorý je známym prispievateľom k poškodeniu buniek a problémom s proliferáciou. Výskum autora Gavrilović a kol. (2023) potvrdil, že lipový med zvyšuje antioxidantnú aktivitu, čím môže chrániť črevné bunky pred oxidačným poškodením a následnou abnormálnou proliferáciou. Tento ochranný mechanizmus je rozhodujúci pri udržiavaní integrity črevného epitelu a pri prevencii vzniku stavov, ako je rakovina.

## ZÁVER

Lipový aj repkový med majú jedinečné vlastnosti, ktoré môžu významne ovplyvniť bunkovú proliferáciu a metabolickú aktivitu. Lipový med má vyššiu antioxidantnú aktivitu ako repkový, čo je spôsobené vyššími koncentraciami fenolových zlúčenín a flavonoidov. Tento rozdiel ukazuje, že kvetinový pôvod medu je dôležitý pre jeho zdravotné výhody, najmä v oblasti antioxidantných účinkov. Oba druhy testovaných medov majú potenciál podporovať bunkové zdravie a sú cennými doplnkami vo výžive za účelom zlepšenia zdravia.

Záverom možno skonštatovať, že repkový aj lipový med vykazujú antioxidantné schopnosti a antiproliferatívne účinky. Tieto vlastnosti zdôrazňujú potenciál medu ako funkčnej potraviny, ktorá by mohla prispieť k zdraviu čriev a prevencii nádorových ochorení.

## POĎAKOVANIE

*Táto práca vznikla vďaka podpore Národného referenčného centra pre pesticídy Univerzity veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach.*

## ZOZNAM LITERATÚRY

Ahmad, F., Seerangan, P., Mustafa, M., Osman, Z., Abdullah, J., Idris, Z.: Anti-cancer properties of heterotrigona itama sp. honey via induction of apoptosis in malignant glioma cells. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 2019, 26 (2), 30 – 39. Doi: 10.21315/mjms2019.26.2.4.

Atanacković-Krstonošić, M., Cvejić-Hogerstorst, J., Krstonošić, V., Mikulić, M.: Phenolic content and in vitro antioxidant capacity of mono- and polyfloral honeys originating from Serbia. *Food and Feed Research*, 2019, 46 (1), 83 – 89. Doi: 10.5937/ffr1901083a.

Cilla, A., López-García, G., Barberá, R., Frazzitta, A., Restivo, I., Tesoriere, L., Attanzio, A.: Antiproliferative effects of bioaccessible fractions of honeys from Sicilian black honeybee (*Apis mellifera*

*ssp. sicula*) on human colorectal carcinoma cells. *International Journal of Food Science & Technology*, 2021, 57 (5), 2636 – 2645. Doi: 10.1111/ijfs.15169.

Džugan, M., Tomczyk, M., Sowa, P., Grabek-Lejko, D.: Antioxidant activity as biomarker of honey variety. *Molecules*, 2018, 23 (8), 2069. Doi: 10.3390/molecules23082069.

Fратиани, F., Amato, G., d'Acerno, A., Ombrà, M., Feo, V., Coppola, R., Nazzaro, F.: *In vitro* prospective healthy and nutritional benefits of different citrus monofloral honeys. *Scientific Reports*, 2023, 13, ID 1088. Doi: 10.1038/s41598-023-27802-1.

Gavrilović, L.: Antioxidant status in the blood of psychosocially stressed rats treated with honey. *Acta Veterinaria*, 2023, 73 (4), 464 – 472. Doi: 10.2478/acve-2023-0035.

Jaganathan, S., Mondhe, D., Wani, Z., Pal, H., Mandal, M.: Effect of honey and eugenol on Ehrlich ascites and solid carcinoma. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, (1), ID 989163.

Lachman, J.: Evaluation of antioxidant activity and total phenolics of selected Czech honeys. *LWT – Food Science and Technology*, 2010, 43, 1.

Milek, M., Marcinčáková, D., Kolesárová, M., Legáthová, D., Džugan, M.: The effect of adding spices to green walnut tinctures on their polyphenolic profile, antioxidant capacity and action on renal cells. *Applied Sciences*, 2022, 12 (7), 3669.

Milek, M., Marcinčáková, D., Legáth, J.: Polyphenols content, antioxidant activity, and cytotoxicity assessment of *Taraxacum officinale* extracts prepared through the micelle-mediated extraction method. *Molecules*, 2019, 24 (6), 1025. Doi: 10.3390/molecules24061025.

Olas, B.: Honey and its phenolic compounds as an effective natural medicine for cardiovascular diseases in humans? *Nutrients*, 2020, 12 (2), 283.

Pătruică, S., Alexa, E., Obiștioiu, D., Cocan, I., Radulov, I., Berbecea, A., Lazăr, R. N., Simiz, E., Vicar, N. M., Hulea, A., Moraru, D.: Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of some types of honey from Banat region, Romania.



*Molecules*, 2022, 27 (13), 4179. Doi: 10.3390/molecules27134179.

Sakač, M., Jovanov, P., Marić, A., Četojević-Simin, D., Novaković, A., Plavšić, D., Škrobot, D., Kovač, R.: Antioxidative, antibacterial and anti-proliferative properties of honey types from the Western Balkans. *Antioxidants* (Basel), 2022, 6, 11 (6), 1120. Doi: 10.3390/antiox11061120.

Siddiqui, N., Rauf, A., Latif, A., Mahmood, Z.: Spectrophotometric determination of the total phenolic content, spectral and fluorescence study of the herbal Unani drug Gul-e-Zoofa (*Nepeta bracteata* Benth). *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 2017, 12 (4), 360 – 363.

Starowicz, M., Ostaszyk, A., Zieliński, H.: The relationship between the browning index, total phenolics, color, and antioxidant activity of polish-originated honey samples. *Foods*, 2021, 10, (5), 967. Doi: 10.3390/foods10050967.

Stefanowicz-Hajduk, J., Ochocka, J. R.: Real-time cell analysis system in cytotoxicity applications: usefulness and comparison with tetrazolium salt assays. *Toxicol. Reports*, 2020, 7, 335 – 344. Doi:10.1016/j.toxrep.2020.02.002.

Waheed, M., Hussain, M. B., Javed, A., Mushtaq, Z., Hassan, S., Shariati, M. A., Khan, M. U., Majeed, M., Nigam, M., Mishra, A. P., Heydari, M.: Honey and cancer: a mechanistic review. *Clinical Nutrition*, 2019, 38, (6), 2499 – 2503.

Wieczorek, J., Pietrzak, M., Pomianowski, J.; Wieczorek, Z.: Honey as a source of bioactive compounds. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 2014, 29, 275 – 285.

Zieliński, Ł., Deja, S., Jasicka-Misiak, I., Kafarski, P.: Chemometrics as a tool of origin determination of polish monofloral and multifloral honeys. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62 (13), 2973 – 2981. Doi: 10.1021/jf4056715.



## ŠTÚDIUM ÚČINKU *MELISSA OFFICINALIS* NA *ARTEMIA FRANCISCANA*

### A STUDY OF THE EFFECT OF *MELISSA OFFICINALIS* ON *ARTEMIA FRANCISCANA*

Imrichová, Erika<sup>1</sup>; Hudáková, Nikola<sup>2</sup>; Beňová, Katarína<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra biológie a fyziológie

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

<sup>2</sup>Katedra morfológických disciplín

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

nikola.hudakova@uvlf.sk

#### ABSTRAKT

V experimente sme skúmali toxicitu *Melissa officinalis* L. na *Artemia franciscana*. Po príprave záparov z čerstvej a sušenej rastliny v dvoch koncentráciách a tiež odvarov z čerstvých a sušených listov *Melissa officinalis* L. sme počas 96 hodín sledovali a vyhodnocovali letalitu *Artemia franciscana* vo všetkých experimentálnych skupinách. Po štatistickom spracovaní výsledkov sme potvrdili, že toxicita *Melissa officinalis* L. na *Artemiu franciscana* pri zápare zo sušených listov stúpa s koncentračným gradientom. Pri porovnaní záparov z čerstvej a sušenej rastliny vykazoval vyššiu toxicitu zápar zo sušenej rastliny. Ako skupinu s najtoxickejším efektom na *Artemiu franciscana* sme vyhodnotili odvar zo sušenej drogy *Melissa officinalis* L.

**Kľúčové slová:** *Artemia franciscana*; *Melissa officinalis*; toxický účinok

#### ABSTRACT

In the experiment, we investigated the toxicity of *Melissa officinalis* L. on *Artemia franciscana*. After preparing infusions from the fresh and dried plant in two concentrations, as well as decoctions from fresh and dried leaves of *Melissa officinalis* L., we had monitored and evaluated the lethality of *Artemia franciscana* in all experimental groups for 96 hours. After statistical processing of the results, we confirmed that the toxicity of *Melissa officinalis* L. on *Artemia franciscana* increases with the concentration gradient. When comparing infusions from fresh and dried plants, infusions from dried plants showed higher toxicity. The decoction of the dried drug *Melissa officinalis* L. was evaluated as the

group with the most toxic effect on *Artemia franciscana*.

**Key words:** *Artemia franciscana*; *Melissa officinalis*; toxicity

## ÚVOD

*Melissa officinalis* L. je trváca bylina, ktorá patrí do čeľade *Lamiaceae* Martinov, a je používaná v tradičnej medicíne na celom svete (Üstündağ a kol., 2023). Táto rastlina, známa ako medovka lekárska, sa prirodzene vyskytuje v oblasti Stredozemného mora a západnej Ázie a v súčasnosti je pestovaná po celom svete (Miraj a kol., 2017; Üstündağ a kol., 2023). *Melissa officinalis* L. je charakterizovaná obsahovými látkami, ktoré sú nositeľom jej biologického účinku. Hlavnými aktívnymi zložkami *Melissa officinalis* L. sú prchavé silice (geranial, neral, citronellal a geraniol), triterpény (kyselina ursolová a kyselina oleanolová), fenolové kyseliny (deriváty kyseliny škoricovej, ako kyselina rozmarínová, kyselina kávová a kyselina chlorogenová) a flavonoidy (kvercetín, ramnocitrín a luteolín) (Ghazizadeh a kol., 2020; Petrisor a kol., 2022). Podľa biologických štúdií esenciálny olej a extrakty z *Melissa officinalis* L. obsahujú bioaktívne látky, ktoré určujú mnohé farmakologické účinky s potenciálnym medicínskym využitím a vďaka obsahu silíc našla táto rastlina uplatnenie aj v kozmetike a potravinárstve (Salamon a kol., 2019; Ghazizadeh a kol., 2020; Carvalho a kol., 2021; Petrisor a kol., 2022). Väčšina štúdií sa zamerala na extrakty z listov *Melissa officinalis* L., pričom získané fenolické profily korelovali s antioxidantnými (Pereira a kol., 2009); anxiolytickými, antidepressívnymi (Ghazizadeh a kol., 2020); neuroprotektívnymi (Bayat a kol., 2012); antivírusovými (Astani a kol., 2014); antifungálnymi (Araújo a kol., 2019) a antibakteriálnymi (Ehsani a kol., 2017; Petrisor a kol., 2022) účinkami. Antioxidantnú aktivitu extraktov z *Melissa officinalis* L., čo je dôležitým indikátorom rôznych priaznivých účinkov na ľudský organizmus, preukázali mnohé štúdie (Pereira a kol., 2009; Petrisor a kol., 2022). Podľa Per-

reira a kol. (2009) by sa táto rastlina mohla použiť pri prevencii rôznych neurologických ochorení spojených s oxidačným poškodením, keďže v porovnaní s *Matricaria recutita* L. a *Cymbopogon citratus* L. vykazovala *Melissa officinalis* L. najlepšiu antioxidantnú aktivitu a najvyšší obsah antioxidantných látok (Petrisor a kol., 2022). *In vitro* štúdie popísali potenciálne farmakologické účinky extraktov *Melissa officinalis* L. na špecifické bunky alebo tkanivá, no na potvrdenie týchto účinkov sú potrebné aj *in vivo* štúdie. Výsledky *in vivo* experimentov na myšiach ukázali, že extrakt z *Melissa officinalis* L. možno považovať za preventívny prostriedok pri rôznych neurologických ochoreniach spojených s ischemickým poškodením mozgu (Bayat a kol., 2012) a môže inhibovať úzkosť a depresiu (Ghazizadeh a kol., 2020; Petrisor a kol., 2022).

Cieľom nášho experimentu bolo skúmanie vplyvu záparov a odvarov *Melissa officinalis* L. v rôznych koncentráciách na letalitu *Artemia franciscana* v časových intervaloch 24, 48, 72 a 96 hodín a stanovenie toxicity *Melissa officinalis* L.

## MATERIÁL A METÓDY

### Test akútnej toxicity

Na 96-hodinový experiment sme použili naupliové štádiá, ktoré sme získali z cýst *Artemia franciscana*. Cysty sme nechali liahnúť 24 hodín pred začiatkom biotestu. Dostatok kyslíka a stály pohyb cýst bol zabezpečený prostredníctvom vibračného membránového kompresora. Plávajúce naupliové štádiá sme sledovali v sklenenej nádobe s obsahom morskej vody po uplynutí 24 hodín.

### Experimentálne skupiny

Do experimentu bolo zaradených 7 skupín. Každá skupina obsahovala 5 misiek, pričom v každej miske bolo presne 10 kusov naupliových štádií *Artemia franciscana* v 10 ml skúmaného roztoku (viď tab. 1). V kontrolnej skupine bola použitá len morská voda. Rastlina *Melissa officinalis* L. na účely tohto experimentu bola získaná v obci Dlhá Lúka, okres Bardejov.

**Tab. 1: Experimentálne skupiny**

Pokusné skupiny	Príprava	Koncentrácia	Doba lúhovania/varenia
Kontrola	–	0 g.l <sup>-1</sup>	–
1	Zápar čerstvé listy	2,5 g.l <sup>-1</sup>	lúhovanie 10 minút
2	Zápar čerstvé listy	5 g.l <sup>-1</sup>	lúhovanie 10 minút
3	Zápar sušené listy	2,5 g.l <sup>-1</sup>	lúhovanie 10 minút
4	Zápar sušené listy	5 g.l <sup>-1</sup>	lúhovanie 10 minút
5	Odvar čerstvé listy	25 g.l <sup>-1</sup>	varenie 5 minút, lúhovanie 10 minút
6	Odvar sušené listy	25 g.l <sup>-1</sup>	varenie 5 minút, lúhovanie 10 minút

**Tab. 2: Letalita *Artemia franciscana* po vplyve záparov a odvarov zo sušenej a čerstvej rastliny *Melissa officinalis* L.**

Čas	24 hod		48 hod		72 hod		96 hod	
	x	S	x	S	x	S	x	S
<b>K</b>	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
<b>1</b>	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>8</b>	8,6
<b>2</b>	<b>0</b>	0	<b>4</b>	4,3	<b>6</b>	4,3	<b>18*</b>	8,6
<b>3</b>	<b>0</b>	0	<b>4</b>	4,3	<b>20*</b>	8,6	<b>36*</b>	12,9
<b>4</b>	<b>0</b>	0	<b>4</b>	4,3	<b>16*</b>	8,6	<b>38*</b>	12,9
<b>5</b>	<b>22*</b>	21,5	<b>38*</b>	43	<b>50*</b>	34,4	<b>86*</b>	12,9
<b>6</b>	<b>8</b>	8,6	<b>100*</b>	0	<b>100*</b>	0	<b>100*</b>	0

x – priemerná letalita v %, S – smerodajná odchýlka, \* – štatistická významnosť v porovnaní s kontrolnou skupinou, K – kontrolná skupina, 1 – zápar z čerstvých listov o koncentrácii 2,5 g.l<sup>-1</sup>, 2 – zápar z čerstvých listov o koncentrácii 5 g.l<sup>-1</sup>, 3 – zápar zo sušených listov o koncentrácii 2,5 g.l<sup>-1</sup>, 4 – zápar zo sušených listov o koncentrácii 5 g.l<sup>-1</sup>, 5 – odvar z čerstvých listov o koncentrácii 25 g.l<sup>-1</sup>, 6 – odvar zo sušených listov o koncentrácii 25 g.l<sup>-1</sup>

Počas 24, 48, 72 a 96 hodín sme zisťovali letalitu žiabronôžok v stanovených záparoch a odvaroch. Uhynuté žiabronôžky sme neodstraňovali z Petriho misiek, pretože nemali žiadny vplyv na výsledky testu toxicity. Žiabronôžky sme ráтали pod lupou, ale aj voľným okom. Biotest akútnej toxicity je účinný ak letalita kontroly nepresahuje 10 %.

### Štatistické spracovanie výsledkov

Pri experimente bolo použitých celkovo 350 rovnodých jedincov, ktorí boli rozčlenení do experimentálnych skupín a kontrolnej skupiny po 10 jedincov. Homogenita bola dodržiavaná u všetkých skupín.

Z 5 testovaných misiek v rámci jednej pokusnej skupiny bol vypočítaný aritmetický priemer ako

stredná hodnota úhynu v jednotlivých skupinách. Bola stanovená smerodajná odchýlka jedného merania (S) ako miera variácie.

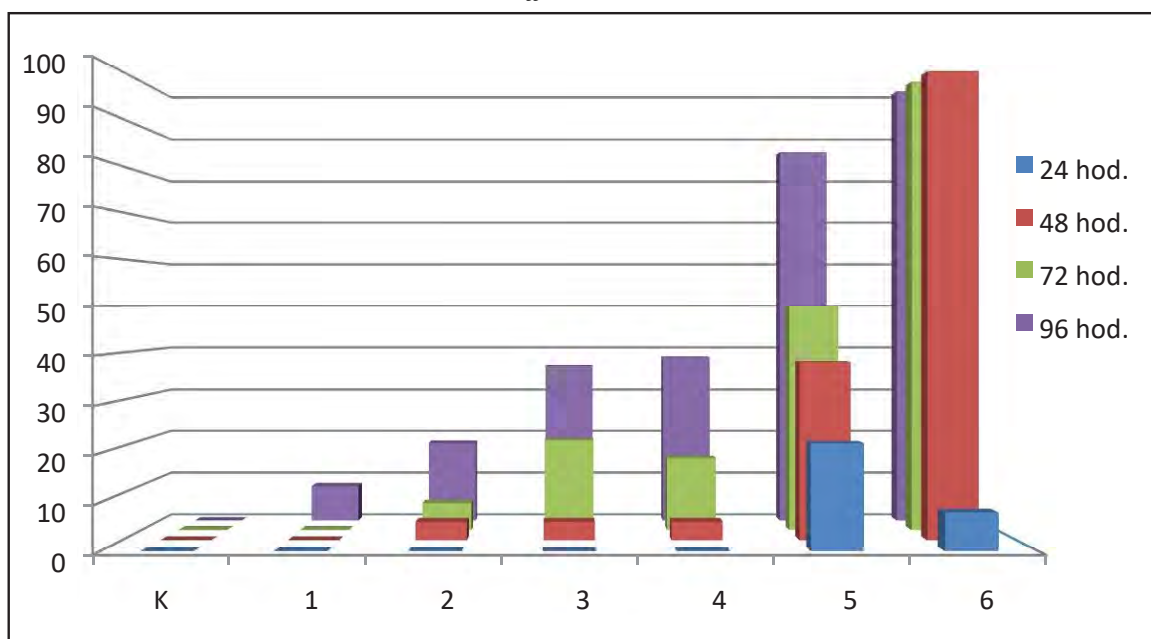
Rozdiely medzi priemerami jednotlivých pokusných objektov sme otestovali pomocou signifikantných rozdielov preukázateľnosti (Hayes a Laws, 1991).

### VÝSLEDKY

Na hodnotenie vplyvu záparov a odvarov pripravených z čerstvých a sušených listov *Melissa officinalis* L. na žiabronôžky sme použili 96-hodinový biotest založený na skúmaní akútnej toxicity (viď tab. 2 a obr. 1).

V 24. hodine bola sledovaná štatisticky významne

**Obr. 1: Letalita *Artemia franciscana* po vplyve záparov a odvarov zo sušených a čerstvých listov *Melissa officinalis* L.**



K – kontrolná skupina, 1 – zápar z čerstvých listov o koncentrácii 2,5 g.l<sup>-1</sup>, 2 – zápar z čerstvých listov o koncentrácii 5 g.l<sup>-1</sup>, 3 – zápar zo sušených listov o koncentrácii 2,5 g.l<sup>-1</sup>, 4 – zápar zo sušených listov o koncentrácii 5 g.l<sup>-1</sup>, 5 – odvar z čerstvých listov o koncentrácii 25 g.l<sup>-1</sup>, 6 – odvar zo sušených listov o koncentrácii 25 g.l<sup>-1</sup>

zvýšená letalita len v jednej experimentálnej skupine 5, a to pri odvare z čerstvých listov, na rozdiel od ostatných experimentálnych skupín a kontrolnej skupiny (viď obr. 1).

Od 48. hodiny sme zaznamenali štatisticky významne zvýšenú letalitu v skupinách 4, 5 a 6 v porovnaní s kontrolnou skupinou. V skupine 6 bola dokonca už od 48. hodiny zaznamenaná letalita 100 %.

Od 72. hodiny bola pozorovaná signifikantne zvýšená letalita v skupine 3 a 4 (sušené zápary s rozdielnymi koncentráciami), kde vyššiu letalitu vykazovala skupina, v ktorej mal zápar nižšiu koncentráciu.

Po 96 hodinách bola signifikantne zvýšená letalita takmer vo všetkých experimentálnych skupinách okrem skupiny 1 (zápar čerstvých listov s koncentraciou 2,5 g.l<sup>-1</sup>).

V závere sledovania letality artémií po pôsobení záparov a odvarov z rastliny *Melissa officinalis* L. sme zistili, že najvyššia letalita bola preukázaná pri odva-

re zo sušených listov, pričom 100 %-ná letalita bola sledovaná už v 48. hodine (viď obr. 1). V kontrolnej skupine nebola pozorovaná žiadna letalita.

Pri porovnaní záparov z čerstvých listov v rozdielnych koncentráciách z drogy *Melissa officinalis* L. sme zaznamenali, že vyššia letalita na *Artemia franciscana* bola preukázaná po vplyve záparu z čerstvých listov s vyššou koncentraciou. V 48. hodine bolo sledované mierne zvýšenie letality v skupine záparov s vyššou koncentraciou. Najvyššia letalita bola v 96. hodine.

Pri sledovaní letality po pôsobení záparov zo sušených listov v rozdielnych koncentráciách z drogy *Melissa officinalis* L. sme zaevidovali najvyššiu letalitu v 96. hodine pri zápare s koncentraciou 5 g.l<sup>-1</sup>, kde sa pohyb artémií mierne zrýchlil a letalita začala stúpať.

Pri sledovaní letality odvarov z čerstvých a sušených listov *Melissa officinalis* L. sme zaregistrovali, že letálnejší bol odvar pripravený zo sušených listov

na rozdiel od čerstvých listov, pretože 100 %-ná letalita bola dokázaná už pri 48. hodine. V 72. a 96. hodine sme zaznamenali zníženú letalitu pri odvare z čerstvých listov v porovnaní s odvarom zo sušených listov.

## DISKUSIA

Farmakologické štúdie *in vitro* a *in vivo* odhalili, že medovka lekárska a jej zložky dokážu modulovať niekoľko signálnych dráh v mozgu súvisiacich s GABAergným, cholinergným a serotonergným systémom (Mathews a kol., 2024). Viacero štúdií bolo sústredených na farmakologické účinky a mechanizmy účinku kyseliny rozmarínovej, ktorá je prevládajúcou aktívnou zložkou rastliny. Zistilo sa, že kyselina rozmarínová potláča proliferáciu buniek glyoblastómu a má antioxidantný účinok. Tiež bolo spozorované, že pri vyšších koncentráciách pôsobí antioxidantne a taktiež má cytotoxickú aktivitu a iniciuje bunkovú smrť prostredníctvom apoptózy. Biologický účinok extraktov z rastliny teda závisí najmä od koncentrácie kyseliny rozmarínovej (Ramanauskienė a kol., 2016).

Náš experiment sa zaoberal hodnotením vplyvu *Melissa officinalis* L. na toxicitu u modelového organizmu *Artemia franciscana*. Z výsledkov vyplýva, že toxicita záparov *Melissa officinalis* L. stúpa so zvyšujúcou sa koncentráciou pri záparoch pripravených z čerstvej drogy *Melissa officinalis* L. v oboch pozorovaných koncentráciách (2,5 a 5 g.l<sup>-1</sup>). Namerané hodnoty tiež ukázali, že v prípade záparov a odvarov sme ako skupiny s vyššou toxicitou vyhodnotili tie, ktoré boli pripravené zo sušených listov *Melissa officinalis* L. (viď obr. 1). Toto zistenie môže mať viacero dôvodov. Sušenie je jedným z najčastejšie využívaných spôsobov úpravy rastlín, no má veľký vplyv aj na sekundárny metabolizmus. Podľa Mandoulakani a kol. (2017) malo sušenie listov bazalky počas kvitnutia a počas vývojového štádia v bobuliach hrozna za následok zvýšené hladiny génovej expresie a zlúčenín zapojených do fenyylpropanoidných dráh.

Stojanović a kol. (2019) skúmali akútnu orálnu toxicitu u myši a preukázali, že éterický olej zložený

z monoterpenových aldehydov, citronellalu, neralu a geranialu rastliny *Melissa officinalis* L. vyvolal významné zmeny v správaní zvierat a zmenené biochemické parametre pri funkciách pečene a obličiek. Môžeme teda predpokladať, že letalita *Artemia franciscana* bola zapríčinená pôsobením kyseliny rozmarínovej, ale aj éterického oleja z týchto rastlín.

Na druhej strane, súhrnná štúdia zaoberajúca sa klinickou účinnosťou a znášanlivosťou rastliny *Melissa officinalis* L. udáva, že medovka lekárska sa javí ako účinná a bezpečná na potenciálnu liečbu miernych psychologických problémov bez klinických príznakov (Mathews a kol., 2024). Čo sa týka negatívneho účinku na pečeň, extrakt z medovky lekárskej nebol spojený so zvýšením sérových enzýmov, keď bolo uskutočnených len málo prospektívnych štúdií na ľuďoch. Podľa niekoľkých menších štúdií sú extrakty z medovky lekárskej dobre tolerované len s niekoľkými menšími nežiaducimi nešpecifickými účinkami (bolesť hlavy, závraty, nadúvanie), ktorých frekvencia bola často podobná aj u osôb užívajúcich placebo. Napriek širokému využitiu ako bylenný doplnok, nebol extrakt z medovky spájaný s publikovanými prípadmi klinicky zjavného poškodenia pečene (Lemon Balm, 2012).

Použitie medovky lekárskej sa zdá byť bezpečné a tolerovateľné aj u zraniteľných skupín obyvateľstva vrátane dojčiat a hospitalizovaných pacientov (Gromball a kol., 2014; Soltanpour a kol., 2019; Mathews a kol., 2024).

Esenciálny olej z medovky lekárskej a niekoľko jeho zložiek (citral, citronellal, geraniol, linalol) sú vo veľkej miere používané a ich bezpečnosť bola hodnotená niekoľkými regulačnými agentúrami [World Health Organization a kol., 2011; EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), 2013; Lobach a kol., 2024]. V Spojených štátoch amerických je medovka lekárska všeobecne uznávaná ako bezpečná na použitie ako dochucovadlo, adjuvans alebo zvýrazňovač chuti. Pokiaľ ide o terapeutické použitie, Európska lieková agentúra (EMA) hodnotila listy z *Melissa officinalis* L. a stanovila tradičné použitie na zákla-

de dostatočných údajov o bezpečnosti a hodnovernej účinnosti. Zistilo sa, že konvenčné údaje o klinickej bezpečnosti chýbajú, napriek tomu však dlhoročné medicínske využitie a skúsenosti s touto drogou boli v rámci EÚ zdokumentované. Počas tejto doby neboli zistené žiadne klinické príznaky preukazujúce, že použitie *Melissa officinalis* L., *folium* je za špecifikovaných podmienok použitia škodlivé (Assessment report on *Melissa officinalis* L., *folium*; Lobach a kol., 2024).

## ZÁVER

V experimentálnej štúdií sme sa zamerali na účinok *Melissa officinalis* L. na *Artemia franciscana* za pomoci testu akútnej toxicity, ktorý prebiehal 96 hodín. Z nameraných hodnôt letality po vystavení artémii záparom a odvarom *Melissa officinalis* L. v rôznych koncentráciách vyplýva, že odvar pripravovaný zo sušených listov vykazoval najvyššiu letalitu na *Artemia franciscana*, a taktiež pri zápare bola toxickejšia vyššia koncentrácia. Po spracovaní testov toxicity sme usúdili, že rastlina vykazuje pri vyšších koncentráciách a pri spracovaní sušením toxický účinok na *Artemia franciscana*.

## ZOZNAM LITERATÚRY

Abdollahi Mandoulakani, B., Eyvazpour, E., Ghadimzadeh, M.: The effect of drought stress on the expression of key genes involved in the biosynthesis of phenylpropanoids and essential oil components in basil (*Ocimum basilicum* L.). *Phytochemistry*, 2017, 139, 1 – 7.

Araújo, S. G., Lima, W. G., Amaral Pinto, M. E., Morais, M. Í., Pereira de Sá, N., Johann, S., Rosa, C. A., dos Santos Lima, L. A. R.: Pharmacological prospection *in-vitro* of *Lamiaceae* species against human pathogenic fungi associated to invasive infections. *Biocatal Agric Biotechnol.*, 2019, 21, 101 345.

Assessment report on *Melissa officinalis* L., *folium*. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/>

herbal-report/final-assessment-report-melissa-officinalis-l-folium\_en.pdf. Accessed November 7, 2024.

Astani, A., Heidary Navid, M., Schnitzler, P.: Attachment and penetration of acyclovir-resistant *Herpes simplex* virus are inhibited by extract. *Phytother. Res.*, 2014, 28, 1547 – 1552.

Bayat, M., Azami Tameh, A., Hossein Ghahremani, M., Akbari, M., Mehr, S. E., Khanavi, M., Hassanzadeh, G.: Neuroprotective properties of *Melissa officinalis* after hypoxic-ischemic injury both *in vitro* and *in vivo*. *DARU J. Pharm. Sci.*, 2012, 20, 42.

Carvalho, F., Duarte, A. P., Ferreira, S.: Antimicrobial activity of *Melissa officinalis* and its potential use in food preservation. *Food Biosci.*, 2021, 44, 101 437.

EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 06, Revision 4 (FGE.06Rev4): Straight- and branched-chain aliphatic unsaturated primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids and esters from chemical groups 1, 3 and 4. *EFSA*, 2013, 11, 3091.

Ehsani, A., Alizadeh, O., Hashemi, M., Afshari, A., Aminzare, M.: Phytochemical, antioxidant and antibacterial properties of *Melissa officinalis* and *Dracocephalum moldavica* essential oils. *Vet. Res. Forum*, 2017, 8, 223.

Ghazizadeh J., Hamedeyazdan S., Torbati, M., Farajdokht, F., Fakhari, A., Mahmoudi, J., Araj-khodaei, M., Sadigh-Eteghad, S.: *Melissa officinalis* L. hydro-alcoholic extract inhibits anxiety and depression through prevention of central oxidative stress and apoptosis. *Exp. Physiol.*, 2020, 105, 707 – 720.

Gromball, J., Beschorner, F., Wantzen, C., Paulsen, U., Burkart, M.: Hyperactivity, concentration difficulties and impulsiveness improve during seven weeks' treatment with valerian root and lemon balm extracts in primary school children. *Phytomedicine*, 2014, 21, 1098 – 1103.

Hayes, W. J. H., Laws, E. R.: *Handbook of Pesticide Toxicology: General principles*. Academic Press, 1991, p. 1576.

- Lemon Balm*. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK600583/>. Accessed November 7, 2024.
- Lobach, A. R., Schmidt, F., Fedrizzi, D., Müller, S.: Toxicological safety evaluation of an aqueous lemon balm (*Melissa officinalis*) extract. *Food Chem. Toxicol.*, 2024, 187, 114–125.
- Mathews, I. M., Eastwood, J., Lamport, D. J., Cozannet, R. L., Fanca-Berthon, P., Williams, C. M.: Clinical efficacy and tolerability of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) in psychological well-being: a review. *Nutrients*, 2024, 16, 3545.
- Miraj, S., Rafieian-Kopaei, K., Kiani, S.: *Melissa officinalis* L.: A review study with an antioxidant prospective. *J. Evid.-Based Complement. Altern. Med.*, 2017, 22, 385–394.
- Pereira, R. P., Fachineto, R., de Souza Prestes, A., Puntel, R. L., Santos da Silva, G. N., Heinzmann, B. M., Boschetti, T. K., Athayde, M. L., Bürger, M. E., Morel, A. F., Morsch, V. E., Teixeira Rocha, J. B.: Antioxidant effects of different extracts from *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* and *Cymbopogon citratus*. *Neurochem. Res.*, 2009, 34, 973–983.
- Petrisor, G., Motelica, L., Craciun, L. N., Oprea, O. C., Fikai, D., Fikai, A.: *Melissa officinalis*: composition, pharmacological effects and derived release systems – a review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23, 3591.
- Ramanauskienė, K., Raudonis, R., Majiene, D.: Rosmarinic acid and *Melissa officinalis* extracts differently affect glioblastoma cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016, 2016, 1–12.
- Salamon, I., Kryvtsova, M. V., Trush, K. I., Fandalyuk, A. I., Spivak, M. J.: Agro-ecological cultivation, secondary metabolite characteristics and microbiological tests of lemon balm (*Melissa officinalis*) – the variety Citronella. *Regul. Mech. Biosyst.*, 2019, 10, 264–268.
- Soltanpour, A., Alijaniha, F., Naseri, M., Kazemnejad, A., Heidari, M. R.: Effects of *Melissa officinalis* on anxiety and sleep quality in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur. J. Integr. Med.*, 2019, 28, 27–32.
- Stojanović, N. M., Randjelović, P. J., Mladenović, M. Z., Ilić I. R., Petrović, V., Stojiljković, N., Ilić, S., Radulović, N. S.: Toxic essential oils, part VI: acute oral toxicity of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) essential oil in BALB/c mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2019, 133, 110–119.
- Üstündağ, Ü., Macar, O., Kalefetoğlu Macar, T., Yağcı, E., Çavuşoğlu, K.: Effect of *Melissa officinalis* L. leaf extract on manganese-induced cytotoxicity on *Allium cepa* L. *Sci Rep.*, 2023, 13, 22110.
- World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting (73rd: 2010: Geneva, S: Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-third [73rd] report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2011, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241209601>. Accessed November 7, 2024.



## POKYNY PRE AUTOROV

### ZAMERANIE ČASOPISU

*Folia Pharmaceutica Cassoviensia* je vedecký časopis založený v roku 2019 a vydávaný Univerzitou veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, SR. Časopis je vydávaný štvrťročne a uverejňuje pôvodné štúdie prinášajúce najnovšie poznatky z farmaceutickej a biomedicínskej oblasti, prehľadové články a kazuistiky z lekárenskej a z klinickej praxe. Okrem toho sa v časopise publikujú aj krátke oznámenia zamerané na rýchle uverejnenie poznatkov o aktuálnych vedeckých problémoch a objavoch vo farmácii a medicíne. Časopis neuvverejňuje správy o vedeckých podujatiach a redakciou nevyžiadané recenzie.

Autori sú zodpovední za originalitu zaslaných príspevkov, správnosť ich obsahu a za to, že predkladaná práca alebo jej časti neboli publikované alebo zaslané na publikovanie inde.

Autori zasielajú príspevky elektronicky vo formáte textového procesora MS Word alebo vo formáte RTF. O zaradení príspevkov do časopisu rozhoduje redakčná rada na základe posudkov aspoň dvoch anonymných recenzentov. Príspevky schválené na publikovanie sa zasielajú autorovi spolu s recenznými posudkami na prípadné doplnenie alebo prepracovanie. Autor vráti redakcii upravený rukopis a pripojí písomné stanovisko k návrhom a pripomienkam recenzentov. Rozhodnutie redakčnej rady o prijatí alebo zamietnutí príspevku je konečné.

Za uverejnenie článku v časopise sa nevyžadujú žiadne poplatky.

### VŠEOBECNÉ ZÁSADY

Príspevky sa uverejňujú v slovenskom, českom alebo anglickom jazyku. Ak je príspevok písaný v inom ako anglickom jazyku, vyžaduje sa názov práce, abstrakt a kľúčové slová v angličtine.

Kompletný text rukopisu vrátane fotografií, obrázkov, tabuliek a grafov sa zasiela v elektronickej forme na nasledovnú adresu: **folia.pharma@uvlf.sk** alebo **zuzana.holeckova@uvlf.sk**. Ak rukopis nesplňa pokyny pre autorov, redakčná rada si vyhradzuje právo vrátiť rukopis autorom pred jeho posúdením recenzentmi.

Pri písaní príspevku (včítane grafov, tabuliek a pod.) je potrebné zachovávať jednotný štýl a formát práce (**Times New Roman**, veľkosť písma 12 bodov, riadkovanie 1,5, okraje 2,5 cm, zarovnanie podľa okrajov).

Pri zasielaní rukopisu autori pripájajú prehľadse-  
nie, že ich článok je pôvodný, nebol publikovaný ani zaslaný na publikáciu inde.

Ak štúdia hodnotí farmaceutický produkt, lekárske alebo vedecké zariadenie/pomôcku, alebo iný komerčný výrobok, autori informujú vydavateľa dôverným listom o akomkoľvek finančnom zainteresovaní, ktoré existuje v rámci spoločnosti, ktorá takýto produkt vyrába, alebo prípadnej konkurenčnej spoločnosti.

**Používanie jednotiek.** V texte sa zásadne používa medzinárodný systém jednotiek (SI). Iné jednotky je nevyhnutné vysvetliť a definovať.

**Skratky a symboly.** Pri voľbe fyzikálnych alebo fyzikálno-chemických symbolov je záväzný IUPAC Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units (Pergamon Press, Oxford, 1993). Používajú sa len štandardné skratky. Odporúča sa vyhýbať sa skratkám v názve a v abstrakte. Skratky by sa mali používať len pri ich častom opakovaní. Pri prvom použití skratky v texte sa pripojí jej vysvetlenie v zátvorke, pokiaľ sa nejedná o štandardnú jednotku merania.

**Názvoslovie a terminológia.** V texte je potrebné používať štandardné slovenské názvoslovie v zmysle platných odporúčaní IUPAC. Detailné inštrukcie pre

anglicky písaný text sa nachádzajú v publikáciách IUPAC *Brief Guide to the Nomenclature of Inorganic Chemistry IUPAC 2015, Pure App. Chem.* 87, 1039-1049, © IUPAC & De Gruyter 2015 and *Nomenclature of Organic Chemistry, IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013*, Royal Society of Chemistry, Cambridge 2014. Je vhodné vyhnúť sa novým triviálnym názvom. Nové zlúčeniny musia byť pomenované systémovým názvoslovím podľa IUPAC.

Pri uvádzaní látok izolovaných z prírodných zdrojov sa latinsky uvedie názov zdroja (napr. rodový a druhový názov rastliny) a príslušná čeľaď. Liečivá sa uvádzajú INN názvom v slovenskej, českej, resp. v anglickej mutácii a to podľa jazyka, v ktorom je rukopis napísaný. Ak je známy liekopisný názov, tak sa uprednostní, resp. prípustné sú obidva.

**Príklady:** paracetamol (nie acetaminofén), bisfosfonát (nie bifosfonát), adrenalin/liekopis (nie epinefrín/INN), hydroxykarbamin (nie hydroxyurea), kromoglykán (nie chromoglykán), cholestyramín (nie colestyramín, kolestyramín), lítium (lithium), manitol (nie mannitol).

Latinské termíny sa píše kurzívou.

V texte treba rozlišovať pojmy „liečivo“ a „účinná látka“. „Účinná látka“ je látka alebo zmes použitá ako vstupná surovina pri výrobe lieku, ktorá sa po skončení výrobného procesu lieku stane liečivom. „Liečivo“ je chemicky jednotná alebo nejednotná látka ľudského, rastlinného, živočíšneho alebo chemického pôvodu, ktorá je nositeľom biologického účinku využiteľného na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

Pre lieky sa uvádza firemný názov a držiteľ registrácie, resp. výrobca a krajina (pri ich prvom použití), *Príklad:* Panadol Junior (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o., Česká republika), IMMODIN (IMUNA PHARM, a.s., Slovensko), Azibiot (KRKA, d.d., Novo mesto, Slovinsko).

**Fotografie, obrázky, grafy.** Aby sa vyhlo

prípadným nepresnostiam či chybám, odporúčame zaslať fotografie, obrázky a grafy zvlášť v osobitnej prílohe (aj v prípade, že ich už autori majú v texte) a uviesť zdrojový program, v ktorom boli vypracované (napr. tabuľka – MS Word, graf – MS Excel). V texte sa uvádza odkaz na príslušnú fotografiu, obrázok a graf, napr. (viď obr. 1). Odkaz sa uvedie aj vtedy, keď autor zašle fotografie, obrázky a grafy iba v prílohe, aby bolo jasne označené miesto, kde sa má príslušná fotografia, obrázok alebo graf v texte nachádzať. Fotografie majú mať minimálne rozlíšenie na úrovni 300 dpi a musia byť jasné a ostré. Vzhľadom na technické komplikácie, ku ktorým môže dôjsť pri konvertovaní farebných obrázkov pre potreby čiernej tlače sa odporúča zaslať obrázky a ilustrácie vo verzii vhodnej pre takúto tlač. V časopise môžu mať obrázky a ilustrácie šírku len 8,5 cm a nachádzať sa na strane širokej 17,5 cm, preto by veľkosť písmen v legende mala zodpovedať týmto rozmerom (Times New Roman 10). Obrázky, fotografie a grafy majú byť orámované, priebežne očíslované a má k nim byť pripojený príslušný text týkajúci sa obsahu a prípadne aj zdroja. Číslo a text nemá byť súčasťou fotografie/obrázku/grafu. Číslo a názov obrázku, fotografie a grafu sa má umiestniť nad a príslušný text týkajúci sa obsahu a prípadne aj zdroja (legenda) sa má umiestniť pod nimi. Pri mikrofotografiách text obsahuje aj údaje o mierke a technike farbenia. Hlavné objekty, zmeny a zistenia sa v mikrofotografiách označujú šípkou alebo iným symbolom, ktorý je vysvetlený v legende.

Ak sa nejedná o vlastný obrázok/fotografiu, pre každý obrázok/fotografiu sa v legende uvádza zdroj.

**Tabuľky** je kvôli prípadným technickým komplikáciám potrebné vyhotoviť v programe MS Word (nesmú byť do textu vložené ako obrázok).

**Etické aspekty.** Pri popise experimentov vykonávaných na zvieratách sa uvádza, či boli schválené etickou komisiou a či boli dodržané príslušné aktuálne legislatívne opatrenia, ktoré sa vzťahujú na túto oblasť ako aj číslo povolenia Štátnej veterinárnej a potravinovej správy SR. Pri klinických štúdiách sa uvádza, či boli schválené príslušnou etickou komisiou.

**Štatistika.** Pri opise použitých štatistických metód sa uvádzajú informácie potrebné na to, aby si informovaný čitateľ mohol na základe pôvodných výsledkov overiť ich správnosť.

## ŠTRUKTÚRA PRÍSPEVKOV

Každý príspevok má byť tematicky kompletný. Odporúčaný rozsah pre odborný článok (pôvodnú štúdiu) je 12 strán, pre prehľadový článok 15 strán a pre kazuistiku 7 strán.

Hlavný text príspevku sa začína názvom príspevku v slovenskom alebo v českom jazyku a následne sa uvedie názov v jazyku anglickom, ktorý má byť stručný a výstižný (veľké tučné písmená, veľkosť písma 14, zarovnanie na stred). Pod názvom sa uvádzajú celé mená autorov (priezvisko, krstné meno/mená), pod nimi pracovné zaradenie autorov (inštitúcia) a štát a nakoniec e-mailová adresa prvého/korešpondujúceho autora (všetko zarovnané na stred). Pri empiricky orientovaných štúdiách je potrebné dodržať usporiadanie rukopisu do nasledovných častí: **ABSTRAKT, ÚVOD, MATERIÁL A METÓDY, VÝSLEDKY, DISKUSIA, ZÁVERY, (POĎAKOVANIE), ZOZNAM LITERATÚRY.**

Každý nadpis sa uvádza na osobitnom riadku (veľké tučné písmo, veľkosť 12). Nad ním a pod ním sa vynechá voľný riadok. Každý odsek začína zarážkou

### ABSTRAKT

Vyžaduje sa abstrakt v angličtine (tučné písmo, veľkosť 12). Jeho dĺžka by nemala presiahnuť 250 slov. Abstrakt stručne prezentuje cieľ a relevantnosť štúdie, základné postupy, hlavné zistenia a vyvedené závery. Zdôrazňuje nové a dôležité aspekty štúdie a pozorovaní.

**Key words:** Kľúčové slová (3–10) sa uvádzajú v slovenskom resp. českom a v anglickom jazyku v abecednom poradí pod abstraktom, od ktorého sú oddelené jedným voľným riadkom. Oddelujú sa bodkočiarkou.

## ÚVOD

Uvádza sa stručný prehľad problematiky. Namiesto podrobného literárneho prehľadu je vhodnejšie sústrediť sa na striktné relevantné zdroje bez zahrnutia podrobných údajov a záverov prezentovaných v týchto zdrojoch. Úvod sa má končiť cieľom, ktorý si autori vytýčili.

## MATERIÁL A METÓDY

Prezentuje sa podrobný popis a charakteristika objektov pozorovania/experimentov, vrátane kontrol. Identifikujú sa použité metódy, prístroje (meno a adresa výrobcu v zátvorke) a postupy s dostatočnými podrobnosťami na to, aby ich bolo možné reprodukovať. Citujú sa zavedené metódy a ich zdroje a stručne sa opisujú metódy, ktoré boli publikované, ale nie sú veľmi známe. Poskytuje sa kompletný opis nových alebo podstatne modifikovaných metód, dôvody ich použitia a ich prípadné obmedzenia. Presne sa identifikujú všetky použité liečivá a chemikálie vrátane ich generického názvu, dávky a spôsobu podávania.

Poskytujú sa kompletné informácie o štatistických metódach a opatreniach použitých vo výskume.

## VÝSLEDKY

Pri uvádzaní výsledkov sa používa medzinárodný systém jednotiek (SI).

Prezentácia výsledkov má byť výstižná, s logickou nadväznosťou a využívaním tabuliek a názorných grafov. V tabuľkách a grafoch je potrebné vyhnúť sa duplicitne prezentovaných výsledkov. V texte sa zdôrazňujú a sumarizujú len dôležité pozorovania. Tam, kde je to vhodné/potrebné, tabuľky majú obsahovať výsledky štatistickej analýzy (hladiny významnosti

## DISKUSIA

Zdôrazňujú sa nové a dôležité aspekty štúdie, ktoré vedú ku konečným záverom. Je potrebné sa vyhnúť podrobnému opakovaniu údajov už spomenutých v častiach Úvod a Výsledky. Diskusia má obsahovať zhrnutie prezentovaných zistení,

relevantné obmedzenia a význam týchto zistení pre ďalší výskum. Výsledky štúdie sú porovnávané s publikovanými výsledkami iných autorov.

## ZÁVERY

Dávajú sa do súvislosti závery s cieľom štúdie. Je potrebné sa vyhnúť nekvalifikovaným vyhláseniam a záverom, ktoré nie sú plne podporované získanými údajmi. Tam, kde je to vhodné, môžu sa uvádzať odporúčania.

## POĎAKOVANIE

(Kurzívou) Ak je to potrebné, uvádza sa poďakovanie (grant, špeciálne analýzy, technická podpora...).

## ZOZNAM LITERATÚRY

Všetky zdroje uvedené v zozname musia byť citované v texte.

Použité zdroje sa v zozname uvádzajú v abecednom poradí (podľa priezviska prvého autora), a každý z nich sa začína písať na nový riadok s odsadením. Zdroje musia obsahovať priezviská a iniciály všetkých autorov. Neodporúča sa použiť nadmerný počet citácií na podporu jedného vyhlásenia.

**Od autorov sa vyžaduje použitie iba overiteľných a recenzovaných zdrojov z celosvetovo akceptovaných vedeckých databáz.**

V texte sa cituje/ú autor/i priezviskom a rok publikovania. V slovenskom a českom jazyku sa používajú spojky „a“ a „a kol.“, ak je rukopis v anglickom jazyku spojky „and“ a „,et al.“. Viacnásobné citácie sa uvádzajú v chronologickom poradí (od najstaršej po najnovšiu).

Pri písaní zdrojov štýl a interpunkcia má zodpovedať príkladom uvedeným nižšie:

**Časopis** (vedecký/odborný): Priezvisko/á a iniciála/y autora /ov. Celý názov článku, názov časopisu (kurzívou), rok publikácie, ročník a príslušné strany. Číslo časopisu sa uvedie (v zátvorke) len vtedy, keď sa v časopise neuvádza ročník. Možno uviesť skrátený názov časopisu, ak sa takýto nachádza

v štandardnom ISO zozname skrátených názvov časopisov. ISSN číslo sa nevyžaduje:

Bagirova, V. L., Miřkina, L. I.: Determination of Tartrazine in drugs. *Pharm. Chem. J.* 2003, 37, 558 – 559.

Vetulani, J.: Drug addiction, part II. Neurobiology of addiction. *Pol. J. Pharmacol.*, 2001, 53 (4), 303 – 317.

Pri zdrojoch v slovenskom alebo českom jazyku je potrebné do hranatej zátvorky uviesť názov článku/knihy a i.

Zummerová, A., Kolesárová, M.: Adherencia pacientov k liečbe reumatoidnej artritídy [Adherence of patients to the therapy of rheumatoid arthritis]. *Folia Pharmaceutica Cassoviensia*, 2020, 2 (3), 69 – 78.

**Kniha** (editovaná, needitovaná):

Mená a iniciály autorov citovanej časti knihy, autori/editori knihy, názov knihy (kurzívou), miesto vydania, vydavateľ, rok vydania, celkový počet strán alebo citované strany (ISBN sa nevyžaduje):

Choi, C. K., Dong, M. W.: Chapter 5 – Sample preparation for HPLC analysis of drug products. In Ahuja, S., Dong, M. W. (Eds.). *Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC*. United Kingdom: Elsevier, 2005. 123–144.

Podczeczek, F., Jones, B. E.: Pharmaceutical Capsules, 2nd edn., *Pharmaceutical Press*, 2004. 66–67.

**Zborník z konferencie:** Mená a iniciály autorov. Celý názov článku. Názov zborníka/konferencie, miesto a dátum konania, rok publikácie, celkový počet strán alebo citované strany:

Canganella, F., Balsamo, R.: Isolation and selection of probiotic microorganisms with antagonistic activity against *Paenicibacillus larvae* and *Paenicibacillus alvei*. In *Proceedings of the International Probiotic Conference: Probiotics for the 3rd Millenium, High Tatras*, Slovakia, June 4 – 7, 2008, 28 – 29.

**Online časopis:**

Simon, J. A., Hudes, E. S.: Relationship of

ascorbic acid to blood lead levels. *JAMA* 1999, 281, 2289 – 2293. <http://url>. Accessed July 11, 2009.

Pri zdroji v slovenskom/českom jazyku sa uvádza [cit. 2021-01-30].

#### **Online website:**

King, M. W.: *The Medical Biochemistry Page*. <http://themedicalbiochemistrypage.org>. Updated July 14, 2009. Accessed July 14, 2009.

### **PREHLADOVÉ ČLÁNKY**

Publikujú sa aj články, ktoré prezentujú súhrnné informácie o významných aspektoch vo farmácii a medicíne s relevantnou historickou perspektívou. Odporúčaná štruktúra prehľadových článkov je nasledovná:

**NÁZOV/AUTORI** – názov (aj v angličtine) má byť stručný a informatívny.

**ABSTRAKT** (v angličtine) – uvádza ciele a výsledky prehľadu s kľúčovými slovami (3-10).

**ÚVOD** – poskytuje informácie o kontexte, indikuje motiváciu autora/autorov prehľadu, definuje príslušné zameranie a otázky pre výskum a vysvetľuje štruktúru textu.

**MATERIÁL A METÓDY** – opisuje/sumarizuje metódy použité pre lokalizáciu, získavanie, selekciu a syntetizovanie údajov.

**Hlavná časť prehľadového článku** – pre prehľadnosť sa používajú relevantné podnadpisy.

**ZÁVER** – Zodpovedanie otázok pre výskum, položených v úvode.

**ZOZNAM LITERATÚRY** – Potvrďuje práce iných vedcov – zabraňuje obvineniam z plagiátorstva. Neodporúča sa použiť viac ako 100 literárnych zdrojov.

### **KAZUISTIKY**

Publikujú sa aj články, ktoré prezentujú správy o výnimočnom prípade určitého liečiva, resp. substancie či zmesi a jej neobvyklého účinku alebo opis zaujímavého klinického prípadu, choroby a pod.

Odporúčaná štruktúra kazuistík je nasledovná:

**NÁZOV/AUTORI** – názov (aj v angličtine) má byť stručný a informatívny.

**ABSTRAKT** (v angličtine) – skrátaná verzia celého textu s kľúčovými slovami (3-10)

**ÚVOD** – vysvetľuje dôvody, pre ktoré bol daný prípad opísaný

**OPIS PRÍPADU/PRÍPADOV** – hlavná časť kazuistiky - uvádza sa priebeh, liečba, prognóza a ukončenie prípadu

**DISKUSIA** – zdôrazňujú sa zaujímavé aspekty prípadu

**ZÁVER** – opisujú sa súvislosti medzi hlavnými zisteniami/pozorovaniami a cieľom práce

### **ZOZNAM LITERATÚRY**

### **RECENZIA**

Publikujú sa aj kritické rozborov odborného diela (napr. knihy, článku), ktoré obsahujú odôvodnené hodnotenie. Odporúčaná štruktúra recenzie je nasledovná:

**ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE** – uvádza sa názov knihy (článku, časopisu), mená autorov (priezvisko, iniciály), miesto vydania a názov vydavateľstva, rok vydania, počet strán, odporúčaná cena, ISBN

**OBSAH KNIHY (ČLÁNKU, ČASOPISU)** – opisujú sa dôležité informácie, napr. čím kniha (článok, časopis) recenzenta zaujala/sklamala.

**VÝZNAM KNIHY (ČLÁNKU, ČASOPISU)** – uvádza sa jej využitie pre odbornú verejnosť.

*Redakčná rada*