

**OBSAH:**

- 2 DIETARY FIBRE IN VEGETABLES AND FRUITS - A REVIEW OF PROBLEMATIC ASPECTS  
Maksymilian Malka, Alžbeta Hegedúsová, Ondrej Hegedús, Alena Andrejiová, Radoslav Kobilka, Oleg Paulen
- 9 FIBRILÁCIA PREDISIENÍ AKO RIZIKOVÝ FAKTOR VZNIKU ISCHEMICKEJ CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY  
Štefan Madarász
- 28 ANTIKOAGULANCIA V PREVENCIÍ STROKU PRI NEVALVULÁRNEJ FIBRILACIÍ PREDISIENÍ - NEPRIAME INHIBÍTORE FAKTORA Xa A PRIAME INHIBÍTORE TROMBÍNU  
Štefan Madarász
- 55 PROTILÁTKY PROTI ŠTÍTNEJ ŽLÁZY U PRIMÁRNE DEPRESÍVNYCH ŽIEN  
Jana Vančíková, Aneta Bednářová, Gabriela Šedivá, Ivan Dóci
- 62 ANALÝZA ROZVOJA SILY A POHYBLIVOSTI NA SUCHU A PLAVECKEJ VYTRVALOSTI PLAVCOV NA DLHÉ TRATE  
Peter Berlanský, Ján Luha, Radoslav Suchánek
- 74 SKÚSENOSTI SO VZDELÁVANÍM ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV V PROBLEMATIKE HYGIENY RÚK  
Leon Lanšádl
- 124 SELÉNOVÝ STATUS A ÚMRTNOSŤ VO VÝSLEDKOCH OBSERVAČNÝCH ŠTÚDIÍ  
Milan Luliak

## DIETARY FIBRE IN VEGETABLES AND FRUITS - A REVIEW OF PROBLEMATIC ASPECTS

### POTRAVINOVÁ VLÁKNINA V ZELENINE A OVOCÍ - PREHLAD PROBLEMATICKÝCH ASPEKTOV

<sup>1</sup> Maksymilian Malka, <sup>1</sup> Alžbeta Hegedúsová, <sup>2</sup> Ondrej Hegedús,  
<sup>1</sup> Alena Andrejiová, <sup>3</sup> Radoslav Kobilka, <sup>3</sup> Oleg Paulen

*Mgr Ing. Maksymilian Malka*

*prof. RNDr. Alžbeta Hegedúsová, PhD.*

*Ing. Radoslav Kobilka*

*doc. Ing. Ondrej Hegedús, PhD.*

*Ing. Alena Andrejiová, PhD.*

*doc. Ing. Oleg Paulen, PhD.*

<sup>1</sup> *Department of Vegetable Production, Faculty of Horticulture and Landscape Engineering,  
Slovak University of Agriculture in Nitra*

<sup>2</sup> *Department of Public Health, Institute the Physiotherapy Balneology and Therapeutic Rehabilitation, University of SS Cyril and Methodius Trnava*

<sup>3</sup> *Department of Fruit Production, Viticulture and Enology, Faculty of Horticulture and Landscape Engineering, Slovak University of Agriculture in Nitra*

**Abstrakt:** Trendy stravovacích zvyklostí v ostatných rokoch naznačujú posun smerom k takej tvorbe stravy, ktorá obsahuje väčšie množstvo potravín rastlinného pôvodu, čím sa podieľajú na udržanie, resp. podpore zdravia. Intenzívny výskum sa sústredil na sledovanie účinkov potravín bohatých na vlákninu a izolovaných zložiek vlákniny. Vláknina je prirodzene prítomná v obilí, zelenine, ovocí a v orechoch, a jej množstvo a zloženie sa líši v závislosti od rastlinného druhu. Zdravotné prínosy vlákniny zahŕňajú prevenciu a zmierňovanie diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne ochorenia a rakoviny hrubého čreva. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odhaduje, že každý rok 2,7 milióna úmrtí možno pripísať konzumácii stravy s nízkym obsahom ovocia a zeleniny.

Cieľom tejto práce je zhodnotiť otázku vlákniny v kontexte jeho vplyvu na ľudské zdravie a pre zvýraznenie naliehavej potreby vývoja účinných on-line odborných programov pre deti, mladých, dospelých, starších ľudí vrátane telesne i duševne postihnutých osôb a pre tých, ktorí trpia rôznymi chorobami, stimulovať informovanosť spotrebiteľov smerom k zdravej výžive.

**Kľúčové slová:** Zelenina a ovocie, príjem vlákniny, on-line vzdelávanie výživy.

**Abstract:** Recent tendencies suggest a move towards diets that include higher amount of plant foods as they seem to be implicated in keeping and/or improving our health. Intensive research has been carried out in relation to the effects of foods rich in dietary fibre (DF) and isolated fibre components. Dietary fibre is naturally present in cereals, vegetables, fruits, and nuts, and the amount and composition of fibres differ from food to food. The health benefits of DFs include the prevention and mitigation of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. The World Health Organization (WHO) estimates that 2.7 million deaths are attributable to a diet low in fruit and vegetable every year. The aim of this paper is to review the DF issue in the context of its impact on human health and to highlight an urgent need of the development of effective online professional programmes for children, the young, adults, elderly people inc. physically / mentally disabled persons and for those suffering from various diseases to stimulate consumers' awareness towards a healthy diet.

**Keywords:** Vegetables and fruits, intake of dietary fibre, online nutrition education.

### Importance of dietary fibre definition

Given the confusion which is generated by conflicting definitions, and the potentially important role of fibre in protecting against and managing a wide range of diseases, an important consensus was reached at a meeting in South Africa of the Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses (CCNFSDU) in November 2008. A Codex definition is particularly important since Codex sets standards for food for the world and this definition will be used as the basis for analytical methods, food labelling, setting of nutrient reference values and health claims (Mann and Cummings 2009). The following Codex definition of DF was established by the CCNFSDU in 2008:

Dietary fibre means carbohydrate polymers with ten or more monomeric units, which are not hydrolysed by the endogenous enzymes in the small intestine of humans and belong to the following categories:

- Edible carbohydrate polymers naturally

occurring in the food as consumed,

- Carbohydrate polymers, which have been obtained from food raw material by physical, enzymatic or chemical means and which have been shown to have a physiological effect of benefit to health as demonstrated by generally accepted scientific evidence to competent authorities,
- Synthetic carbohydrate polymers which have been shown to have a physiological effect of benefit to health as demonstrated by generally accepted scientific evidence to competent authorities (WHO/FAO 2007 and WHO/FAO 2008).

### Intake of dietary fibre

Recent tendencies suggest a move towards diets that include higher amount of plant foods as they seem to be implicated in keeping and/or improving our health. According to the results from the European Cost-92 Programme there are significant differences in the consumption of fruits and vegetables between European coun-

tries (Cummings, 1996). So, the intake of DF is much lower in Scandinavian countries than in South European countries such as France, Italy and Spain (Saura-Calixto & Goñi, 1993). The recommendations about which must be the intake of DF are not the same in all countries; while UK proposes 18 g/day of DF expressed as non-starch polysaccharides (NSP), this amount is increased to 30 g/d in Germany, and in USA is specified that the intake should be 38 g/d for men and 26 g/d for women (Miller, 2004). A Mediterranean diet, typical in Spain, Italy and Greece, provides a significant content of DF as it is rich in vegetables, cereals, fruits and legumes; the recommended intake in these countries being 20 g/d for men and 15.7 g/d for women (Capita & Alonso-Calleja, 2003).

Various factors affect DF intake. Empirical results of Nayga (1996) indicated that height, region, sex, diet status, household size, age, and income significantly affect dietary fiber intake away-from-home. On the other hand, weight, urbanization, region, race, ethnicity, sex, diet status, household size, day of consumption, age, and income significantly affect dietary fiber intake-at-home. Knowledge of the influence of sociodemographic factors provides food policy makers with information necessary for the design and implementation of nutrition programs dealing with dietary fiber intake (Nayga 1996). Recommended daily intake of fibre in different countries is listed below (Table 1).

### **Dietary fibre content in food**

Intensive research has been carried out in relation to the effects of foods rich in dietary fibre and isolated fibre components (Mälkki, 2004). Dietary fibre is naturally present in cereals, vegetables, fruits, and nuts, and the amount and composition of fibres differ from food to food

(Desmedt & Jacobs, 2001). Several non-starch foods provide up 20–35 g of fibre/100 g dry weight and other those containing starch about 10 g/100 g of dry weight; and the content of fibre of fruits and vegetables is 1.5–2.5 g/100 g of dry weight (Selvendran & Robertson, 1994). Among the different rich in fibre-foods, cereals are one of the main sources of DF, contributing to about 50% of the fibre intake in western countries (Lambo, Öste, & Nyman, 2005); 30–40% DF may come from vegetables, about 16% from fruits and the remained 3% from other minor sources (Gregory, Foster, Tyler, & Wiseman, 1990; Cummings, 1996).

Dietary fibre content in fruits, nuts and vegetables is summarized in Table 2.

### **Dietary fibre and functional food**

The International Life Science Institute – ILSI Europe (1999) established that “a food product can be considered as functional if it has satisfactorily been proved that it produces a beneficial effect on one or more physiological functions, besides its conventional nutritional effects, being this relevant for improving the human health and/or reducing the risk of suffering certain diseases”.

DF holds all the characteristics required to be considered as an important ingredient in the formulation of functional foods, due to its beneficial effects such as increasing the volume of faecal bulk, decreasing the time of intestinal transit, cholesterol and glycaemia levels, trapping substances that can be dangerous for the human organism (mutagenic and carcinogenic agents), stimulating the proliferation of the intestinal flora, etc. (Heredia et al., 2002).

The importance of food fibres has led to the development of a large and potential market for fibre-rich products and ingredients and, in re-

cent years, there is a trend to find new sources of dietary fibre that can be used as ingredients in the food industry (Chau & Huang, 2003).

The residual substances that remain after isolating the main component of the total sub-product are abundant, and represent an inexpensive material that has been undervalued until now, being only used as combustible or fertilizer (Grigelmo-Miguel & Martín-Belloso, 1999). There is an increasing interest in recovering that material, which may be used, among other uses, as source of DF destined to supplement low-in-fibre food products (Fernández-Bolaños et al., 2002). While a few years ago the subproducts generated during the processing of plant food constituted an economic and environmental problem, today they are considered a promising source of functional compounds (Carle et al., 2001).

### Health benefits of dietary fibre

DF is deemed to be a key component in healthy eating. The health benefits of DFs include the prevention and mitigation of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. By modulating food ingestion, digestion, absorption and metabolism, DFs reduce the risk of hyperlipidemia, hypercholesterolemia and hyperglycemia. If substantiated, DFs could also facilitate many biologic processes, including infection prevention and the improvement of mood and memory (Kaczmarczyk et al., 2012).

### Conclusion

We spend more and more time in cyberspace. The Internet is the prevailing source of information about goods and services and an essential way of communication by means of which we can buy favourite products. Nevertheless,

the WHO estimates that 2.7 million deaths are attributable to a diet low in fruit and vegetable every year (WHO 2004). Globally it is estimated to cause about 19% of gastrointestinal cancer, 31% of ischaemic heart disease, and 11% of strokes (WHO 2004), thus making it one of the leading preventable causes of death worldwide. Thus, there is an urgent need of the development of effective online professional programmes for children, the young, adults, and elderly people for those suffering from various diseases inc. physically and mentally disabled persons to stimulate consumers' awareness towards a healthy diet with an important vegetable and fruit components rich in dietary fiber, vitamins, phytochemicals and nutrients. This initiative requires a synergistic action of scientific and educational institutions, policy and decision-making bodies and the non-profit sector.

Table 1: Recommended daily intake of fibre in different countries according to the analytical method (Kováčiková et al., 2004).

Country	Recommended daily intake	Fibre type	Source
World	27 – 40 g 16 – 24 g	TDF NSP	WHO
France	25 – 30 g	DF	French gastroenterologist (nonpublished)
Belgium	26 – 38 g (male) 19 – 28 g (female)	DF DF	National Council for Nutrition (inofficial)
Great Britain	18 g	NSP	Department of Health Committee on Aspect of Food Policy, Department of Health Dietary Reference Values, report
Germany	30 g	DF	Germany Society of Nutrition
Italy	19 g T	DF	National Nutrition Institute
U.S.A.	25 g/ 2000 kcal (average) 3 – 20 y.o. 0,5 g /1 kg of weight or to 25 g/day (adolescents)	DF DF	American Health Foundation American Academy of Pediatrics
Japan	20 – 25 g	TDF	Ministry of Health and Welfare

DF – dietary fibre determined with undefined method

TDF– total dietary fibre  
NSP– non-starch polysaccharides

Table 2: Dietary fibre content in fruits, nuts and vegetables (Kopec, 1998)

Food	DF [g/100 g]	Food	DF [g/100 g]
<b>FRUIT TYPE</b>			
<b>pome</b>		<b>berry</b>	
Apples	1,8	Gooseberries	2,8
Pears	2,4	Red currants	4,7
Quinces	1,6	White currants	4,0
Rowan	2,9	Black currants	5,6
Black chokeberry	1,9	Raspberries	5,2
Medlars	9,2	Blackberries	4,0
<b>stone</b>		Blueberries	
Peaches	1,4	Cranberries	1,6
Nectarines	2,2	Cowberries	1,5
Apricots	1,0	Elderberry	6,0
Sweet cherries	0,5	Rose hips	22,4
Tart cherries	0,7	Mulberries	1,5
Mirabelle plums	1,0	Cornelian cherry	1,4
Plums	1,5	Sea buckthorn	2,0
Greengages	2,3	Strawberries	1,3
Bullaces	1,8	Grapes	1,5
<b>citrus</b>		<b>others</b>	
Oranges	1,8	Pineapple	1,3
Kumquats	3,8	Kiwi	1,1
Tangerines	1,5	Mango	1,7
Lemons	1,8	Pawpaw	1,8
Grapefruits	1,6	Bananas	3,1
<b>nuts</b>		Pomegranate	2,8
Coconut	7,3	Maracuja	3,3
Copra	13,7	Dates fresh	3,6
Pecan nuts	4,7	Dates dried	7,8
Macadamia nuts	5,3	Figs fresh	2,3
Pine nuts	1,9	Figs dried	12,4
Walnuts	2,7		
Hazelnuts	3,5		
Chestnuts	4,0		
Peanuts	6,2		
Para nuts	5,3		
Pistachios	6,1		
Cashew nuts	3,2		
Almonds	6,0		

DF – dietary fibre

Food	DF [g/100 g]	Food	DF [g/100 g]
<b>VEGETABLE TYPE</b>			
<b>cole</b>			
Broccoli	2,8	Brussels cabbage	1,6
Kohlrabi	2,2	Cauliflower	1,8
Borecole	3,3	Cabbage white	2,7
Savoy cabbage	3,1	Cabbage red	3,1
<b>root</b>			
Celeriac	3,7	Parsley	1,8
Black salsify	5,3	Radish	1,1
Beetroot	2,3	Western radish	1,0
Carrot	3,0	Rutabaga	2,4
Horseradish	6,2	Turnip	2,5
Parsnip	4,3		
<b>leaf</b>			
Celery	2,4	Head lettuce	0,9
Belgian endive	1,4	Romaine lettuce	1,2
Chard leaves	2,0	Iceberg lettuce	0,6
Pak choi	1,6	Endive	2,0
Rhubarb	1,4	Garden cress	3,3
Spinach	2,1	Watercress	3,0
<b>legume</b>			
Cutting celery	3,6	Green beans	3,0
Cutting parsley	5,0	Green peas	5,2
<b>fruit</b>			
Aubergine	2,3	Tomatoes	1,5
Muskmelon	0,9	Squash	1,8
Watermelon	0,3	Green pepper	1,9
Cucumber slicing	0,9	Red pepper	1,6
Cucumber pickling	1,0	Summer squash	0,9
<b>bulb</b>			
Onion	1,4	Garlic	0,9
Leek	1,5	Chives	2,0
Shallot	1,4		
<b>other</b>			
Asparagus	1,8	Artichoke	1,3
Sweet maize	0,5	Topinambur	3,5
Dill	1,6	Okra	4,0
Fennel	3,3	Potatoes early	1,3
Potatoes late	1,6		

## References

CAPITA, R., & ALONSO-CALLEJA, C. 2003. Intake of nutrients associated with an increased risk of cardiovascular disease in a Spanish population. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 54, 57–75.

CARLE, R., KELLER, P., SCHIEBER, A. et al. 2001. Method for obtaining useful mate-

rials from the by-products of fruit and vegetable processing. Patent application, WO 01/78859 A1.

CHAU, CH. F., & HUANG, Y. L. 2003. Comparison of the chemical composition and physicochemical properties of different fibers prepared from peel of *Citrus sinensis* L. Cv. Liucheng. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 2615–2618.



- CUMMINGS, J. H. 1996. Metabolic and physiological aspects of dietary fibre. Brussels: Commission of the European Communities.
- DESMEDT, A. & JACOBS, H. 2001. Soluble fibre. In *Guide to functional food ingredients* (pp 112–140). Surrey, England: Food RA Leatherhead Publishing.
- FERNÁNDEZ-BOLAÑOS, J., RODRIGUEZ, R., SALDAÑA, C. et al. 2002. Factors affecting the changes in texture of dressed ‘(aliñadas)’ olives. *European Food Research and Technology*, 214, 237–241.
- GREGORY, J., FOSTER, K., TYLER, H., & WISEMAN, M. 1990. The dietary and nutritional study of British adults. London: HMSO.
- GRIGELMO-MIGUEL, N., & MARTÍN-BELLOSO, O. 1999. Comparison of dietary fibre from by-products of processing fruits and greens and from cereals. *Lebensmittel Wissenschaft und Technologie*, 32, 503–508.
- HEREDIA, A., JIMÉNEZ, A., FERNÁNDEZ-BOLAÑOS, J., GUILLÉN, R., RODRIGUEZ, R. 2002. *Fibra Alimentaria* (pp. 1–117). Madrid, Spain: Biblioteca de Ciencias.
- INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE - ILSI EUROPE. 1999. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *British Journal of Nutrition*, 81:S1–S27.
- KACZMARCZYK M.M., MILLER M. J., FREUND G. G. 2012. The health benefits of dietary fiber: Beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism* 61, Issue 8 (2012), 1058–1066.
- KOPEC, K. 1998. *Tabulky nutričních hodnot ovoce a zeleniny*. Praha, ÚZPI, 72 p.
- KOVÁČIKOVÁ, E. et al. 2004. Vlákna v potravinách. Food research Institute, Bratislava. Available from: <http://www.vup.sk/index.php?mainID=3&navID=43#Odpor%C3%BA%C4%8Dan%C3%BD>
- LAMBO, A. M., ÖSTE, R., & NYMAN, M. E. 2005. Dietary fibre in fermented oat and barley β-glucan rich concentrates. *Food Chemistry*, 89, 283–293.
- MANN J.I. AND CUMMINGS J.H. 2009. Possible implications for health of the different definitions of dietary fibre. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2009) 19, 226–229.
- MÄLKKE, Y. 2004. Trends in dietary fibre research and development. *Acta Alimentaria*, 33, 39–62.
- MILLER, J. 2004. Dietary fibre intake, disease prevention, and health promotion: An overview with emphasis on evidence from epidemiology. In J. M. van der Kamp, N. G. Asp, J. Miller, & G. Schaafsma (Eds.), *Dietary fibre*, 143–164. The Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- NAYGA JR. R. M. 1996. Dietary fiber intake away-from-home and at-home in the United States. *Food Policy* 21, Issue 3, 1996, 279–290.
- SAURA-CALIXTO, F. D., & GOÑI, I. 1993. In J. H. Cummings, & W. Frolich (Eds.), *Dietary fibre intakes in Europe* (67–75). Brussels: COST 92, Commission of the European Communities.
- SELVENDRAN, R. R., & ROBERTSON, J. A. 1994. Dietary fibre in foods: Amount and type. In R. Amado, & J. L. Barry (Eds.), *COST-92 Metabolic and physiological aspects of dietary fibre in food* (11–20). Luxembourg: Commission of the European Communities.
- WHO/FAO. *Codex Alimentarius Commission (CNFSDU)*. 29th Session. Available from: <http://www.codexalimentarius.net/>

web/archives.jsp?yearZ08; 2007. ALINORM 08/31/26.

WHO/FAO. Codex Alimentarius Commission (CNFSDU). 30th Session. Available from: <http://www.codexalimentarius.net/web/archives.jsp?yearZ09>; 2008. ALINORM 09/32/26. Para 27-54 and page 46.

**Adresa kontaktného autora:**

Prof. RNDr. Alžbeta Hegedúsová, PhD.  
Katedra zeleninárstva FZKI  
SPU v Nitre  
Tr. A. Hlinku 2  
949 76 Nitra  
e-mail: [alzbeta.hegedusova@uniag.sk](mailto:alzbeta.hegedusova@uniag.sk)

WHO. 2004. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb111344/en/index.html>

WHO. 2004. Promoting fruit and vegetable consumption around the world. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/en/index.html>

**Recenzované / Reviewed:**

14. 2. 2014



## FIBRILÁCIA PREDSIENÍ AKO RIZIKOVÝ FAKTOR VZNIKU ISCHEMICKEJ CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY

### ATRIAL FIBRILLATION - A RISK FACTOR OF STROKE

<sup>1,2</sup>Štefan Madarász

*MUDr. Štefan Madarász, PhD.*

<sup>1</sup>*Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie*

*Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,*

<sup>2</sup>*Neurologická klinika ÚVN SNP FN Ružomberok*

**Abstrakt:** Podľa údajov WHO z roku 2011 na choroby obehovej sústavy (CHOS) zomrelo celkom 31% populácie, z toho na cerebrovaskulárne ochorenia v mužskej populácii úmrtnosť bola 34% a v populácii žien až 37%. (Mendis et al., 2011). Jednou z najzávažnejších príčin vzniku ischemických mozgových príhod (ICMP), ktoré tvoria až 80% všetkých CMP sú rôzne ochorenia srdca. (Szegedi et. al., 2005). Medzi najčastejšími príčinami kardioembolických CMP patria poruchy rytmu, z ktorých jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov je fibrilácia predsiení (AF). (Vranka et al., 2005). AF je významnou príčinou embolických príhod, ktoré sú až v 75% komplikované cerebro-vaskulárnymi príhodami. Fibrilácia predsiení sa často spája s ochorením srdca, hoci signifikantná časť pacientov (asi 30%) nemá detekovateľné ochorenie srdca. Symptómy, niekedy až invalidizujúce, hemodynamické zhoršenie a skrátenie prežívania sú nežiadúcimi dôsledkami AF, ktoré vedú k významnej morbidite, mortalite a k zvýšeným finančným nárokom na poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. (Lévy et al., 2000; Lukáč a Urban, 2000).

**Kľúčové slová:** Fibrilácia predsiení, cievne mozgové príhody, antikoagulačná liečba, Warfarín.

**Abstract:** Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia (embolic arrhythmia) in general population and is the most frequent arrhythmical reason of hospitalization. Fibrillation is a significant reason of embolic events, which are in 75% causes complicated by cerebrovascular events. The author focuses on the epidemiology of atrial fibrillation, and the pathophysiology of neurological complications. There are also underlined the possible measures in relation to prevent the development of stroke.

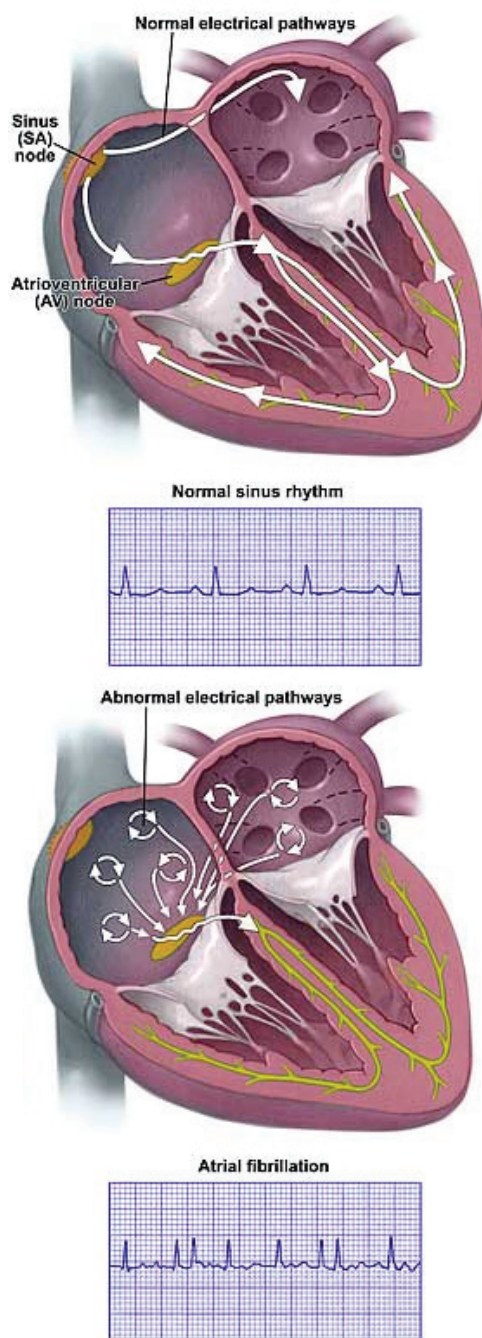
**Keywords:** Atrial fibrillation, stroke, anticoagulant therapy, Warfarin.

## Úvod

Podľa údajov WHO z roku 2011 na choroby obehovej sústavy (CHOS) zomrelo celkom 31% populácie, z toho na cerebrovaskulárne ochorenia v mužskej populácii úmrtnosť bola 34% a v populácii žien až 37%. (Mendis et al., 2011). Jednou z najzávažnejších príčin vzniku ischemických mozgových príhod (ICMP), ktoré tvoria až 80% všetkých CMP sú rôzne ochorenia srdca. (Szegedi et. al., 2005). Medzi najčastejšími príčinami kardioembolických CMP patria poruchy rytmu, z ktorých jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov je fibrilácia predsiení (AF). (Vranka et al., 2005). AF je významnou príčinou embolických príhod, ktoré sú až v 75% komplikované cerebro-vaskulárnymi príhodami. Fibrilácia predsiení sa často spája s ochorením srdca, hoci významná časť pacientov (asi 30%) nemá detekovateľné ochorenie srdca. Symptómy, niekedy až invalidizujúce, hemodynamické zhoršenie a skrátenie prežívania sú nežiadúcimi dôsledkami AF, ktoré vedú k významnej morbidite, mortalite a k zvýšeným finančným nárokom na poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. (Lévy et al., 2000; Lukáč a Urban, 2000)

## Fibrilácia predsiení

Fibrilácia predsiení je najčastejšou pretrvávajúcou srdcovou arytmiou (embolizujúca arytmia) v bežnej populácii. Je aj najčastejšou arytmiou príčinou hospitalizácie (Vranka et al., 2005). Počas normálneho sínusového rytmu elektrické impulzy sa tvoria v sinoatriálnom (SA) uzle, a šíria sa cez predsienie a cez AV uzol do komôr. (Obr. č. 1. A).



Obrázok 1 A – normálna aktivácia predsiení s normálnym EKG záznamom, B – nekoordinovaná aktivácia predsiení s následnou poruchou ich mechanickej funkcie (Stroke Survivors Association of Ottawa, 2013).

Pri fibrilácii predsiení impulzy vychádzajú aj z rôznych miest jednej alebo oboch predsiení srdca a sú neustále aktivované chaotickým, nekoordinovaným spôsobom, následkom čoho mihajú veľmi rýchle, 400 až 600 krát za minútu. Sťahy sú neefektívne, čo vedie k stagnácii krvi v predsieňach a aj k zníženému naplneniu srdcových komôr. Aj napriek tomu, že atrioventrikulárny (AV) uzol odfiltruje väčšinu týchto impulzov, zvyčajne umožňuje dosiahnuť viac tepov než je obvyklé (Waktare, 2002). Na EKG chýbajú pravidelné vlny P a sú nahradené rýchlymi osciláciami alebo rýchlymi kmitmi vln, ktoré sa líšia veľkosťou, amplitúdou a rýchlosťou. Akcia komôr je nepravidelná, väčšinou rýchla a pokiaľ nie je prítomná porucha AV vedenia, QRS komplexy sú štíhle. Frekvencia komôr závisí od elektrofyziológických vlastností AV uzla, od tonusu sympatického a parasympatického nervstva od prípadného účinkovania podávaných liekov (Neuwirth, 2003).

Súhrnom je možné povedať, že fibrilácia predsiení je charakterizovaná nekoordinovanou aktiváciou predsiení s následnou poruchou ich mechanickej funkcie (Hlivák a Hatala, 2006) čo prispieva k poklesu diastolického plnenia komôr a k zníženiu aktuálneho srdcového výdaja. (Goncalvesová, 2006). Strata koordinovanej predsieňovej kontrakcie pri AF vytvára predpoklad pre vznik trombu vo vnútri predsiení srdca, a najmä v ušku ľavej predsieni, a tak zásadným spôsobom zvyšuje riziko vzniku embolickej cievnej mozgovej príhody až v 5% ročne. (Lefflerová, 2008).

### **Epidemiológia fibrilácie predsiení**

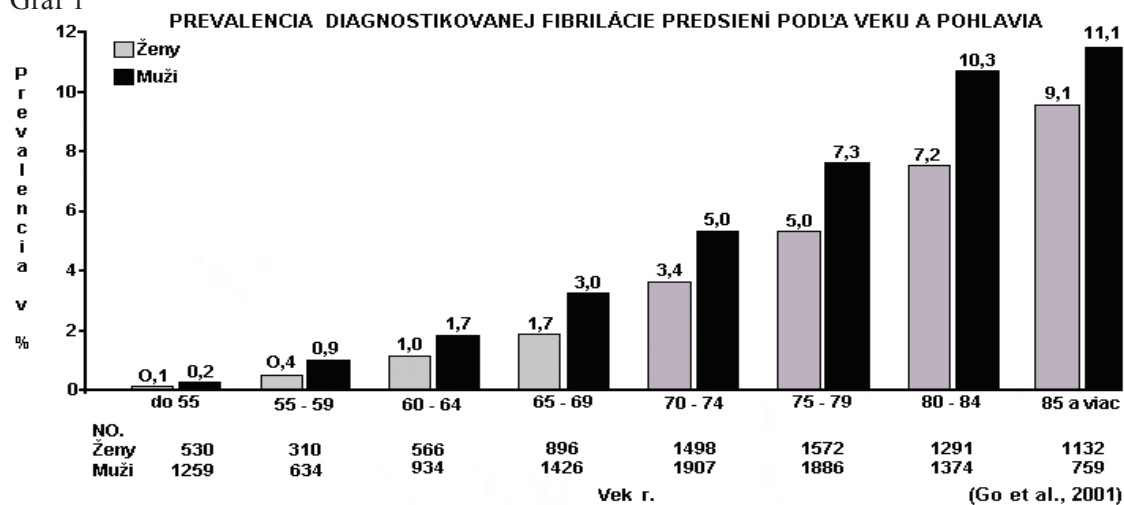
Výskyt AF v bežnej populácii sa odhaduje na 1-2%, ktorou trpí cca. 6 miliónov Európanov.

Za posledné dve desaťročia sme svedkami nárastu výskytu AF o 13%, a tento nárast vykazuje narastajúcu tendenciu – „epidémiu fibrilácie predsiení“. (Marini et al., 2005; Dohnalová, 2011). Napríklad v Spojených štátoch v roku 2006 počet osôb s AF sa odhadoval na 2,3 milióna, a predpokladá sa, že tento počet sa do roku 2050 zvýši na 5,6 milióna (Miyasaka et al., 2006; Go et al, 2011). Podľa prognózy Českého štatistického úradu sa má podiel obyvateľov starších ako 65 rokov v ČR v roku 2030 zvýšiť zo súčasných 14% až na 25%, a je možné taktiež očakávať zvýšenie počtu pacientov s AF (Neuwirth, 2003).

Framinghamská štúdia predstavuje najväčší zdroj údajov o incidencii a prevalencii AF v bežnej populácii. Podľa tejto štúdie sa predpokladá, že v priemyselne vyspelých krajinách sa v nasledujúcich 50 rokoch počet osôb s AF zdvojnásobí. Podľa údajov z Framinghamskej štúdie je riziko vzniku AF u jedincov starších ako 40 rokov je jedna ku štyrom, tak u mužov, ako aj u žien. (Goncalvesová, 2006).

V roku 1982 bola incidencia AF u ľudí nad 22 rokov 2%, mierne viac u mužov (2,2%) ako u žien (1,7%). Prevalencia bola 0,5% vo veku 50 – 59 rokov a 8,8% vo veku 80 – 89 rokov. (Lévy et al., 1998). 1/3 pacientov má tzv. tichú AF, čo znamená ťažkosti včasného zistenia arytmie a zahájenia čo najskoršej adekvátnej liečby resp. prevencie (Dohnalová, 2011). Prevalencia fibrilácie predsiení je výrazne závislá na veku. (Dohnalová, 2011; Go et al., 2001). Kým v detstve je arytmia skôr výnimočná (okrem prípadov po operáciách srdca), neskôr sa prevalencia pohybuje od 0,1% u osôb mladších ako 55 rokov do 3,8% u osôb starších ako 60 rokov, a u osôb starších ako 80 rokov dosahuje podľa jednotlivých autorov takmer 10% až 11,1%. (Hlivák a Hatala, 2006; Conen et al, 2009; Go et al, 2011).

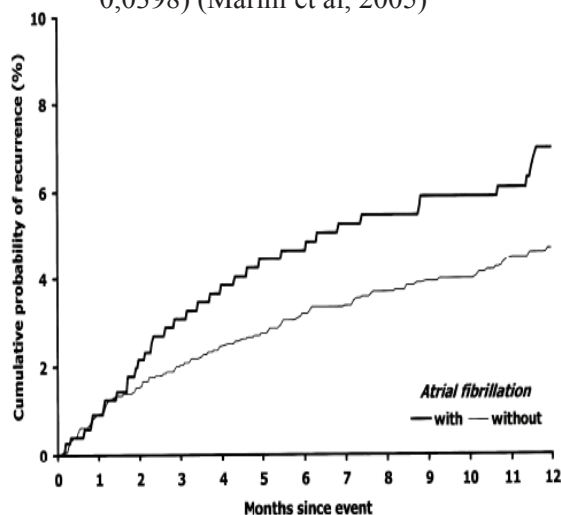
Graf 1



AF vykazuje vekom exponenciálne stúpajúcu tendenciu. Fibrilácia predsiení je arytmia staršieho veku – až 85% pacientov s AF je starších ako 65 rokov (Čihák, 2004; Iwahana et al, 2011). U starších pacientov s AF riziko cievej mozgovej príhody (CMP) je 5. až 7 krát vyššie ako u rovnako starých osôb bez AF z čoho vyplýva, že je možné očakávať taktiež nárast výskytu CMP (Neuwirth, 2003).

Miera recidívy nefatálneho a fatálneho stroku počas prvého roka sledovania (obr. 2) bol mierne vyšší u pacientov s AF, než u pacientov bez arytmií (6,9% v porovnaní s 4,7%;  $p = 0,0398$ ), zatiaľ čo dlhodobé prežitie bolo horšie u pacientov s fibriláciou predsiení, a to 25,4% versus 49,7%;  $P < 0,0001$ . Ročná úmrtnosť po ročnom sledovaní bola vyššia u pacientov s AF a to 49,5% versus 27,1%. (Marini et al, 2005).

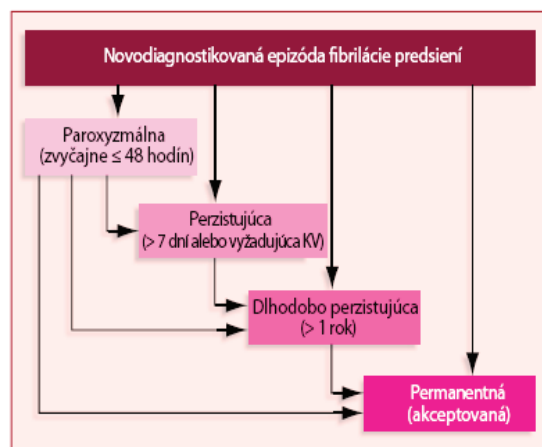
Graf 2 Podľa Kaplan-Meierovho odhad pravdepodobnosť opakovania sa stroku u pacientov s a bez fibrilácie predsiení ( $P = 0,0398$ ) (Marini et al, 2005)



Je známe, že množstvo pacientov s AF, ktorí nikdy klinicky manifestnú CMP neprekonali, má zreteľné známky poruchy kognitívnych funkcií a je predpoklad, že i počet týchto osôb stúpne. Usudzuje sa, že na poruche kognitívnych funkcií sa podieľajú buď opakujúce sa krátkodobé hypoperfúzie mozgu pri prechodných tachyarytmiách alebo mikroembolizáciách, alebo najpravdepodobnejšie kombinácia oboch stavov. Tieto cirkulačné mechanizmy sú považované za príčinu vzniku malých, klinicky nemých ischemických ložísk, uložených obvykle v hlbokých štruktúrach mozgu. Podľa literárnych údajov sa tieto tzv. tiché mozgové infarkty pri CT vyšetrení náhodne zistenými nálezmi u 15-26 až 48% pacientov s AF. (Ezekowitz et al, 1995; Neuwirth, 2003).

## Typy fibrilácií

Klinicky rozlišujeme päť typov AF na základe prezentácie a trvania arytmie: novodiagnostikovaná, paroxysmálna, perzistujúca, dlhodobo perzistujúca a permanentná FP (obr. 2).



Obrázok 2 Jednotlivé typy fibrilácie predsiení (Klabník, 2011)

1. Novodiagnostikovaná AF: Každý pacient prichádzajúci s AF prvýkrát k lekárovi je považovaný za pacienta s novodiagnostikovanou AF, nezávisle od trvania arytmie alebo prítomnosti a závažnosti symptómov súvisiacich s AF.

2. Paroxysmálna AF: je spontánne terminujúca, zvyčajne do 48 hodín. Hoci paroxysmy AF môžu pokračovať až do 7 dní, časový úsek 48 hodín je klinicky dôležitý – po tomto čase je pravdepodobnosť spontánnej konverzie malá a musí sa zvažovať antikoagulačná liečba.

3. Perzistujúca AF: je prítomná, keď epizóda AF buď trvá dlhšie ako 7 dní alebo sa vyžaduje na jej ukončenie medikamentózna alebo elektrická kardioverzia pomocou synchronizovaného výboja (EKV).

4. Dlhodobo perzistujúca AF: trvá  $\geq 1$  rok, ak je rozhodnuté o uplatnení stratégie kontroly rytmu.

5. Permanentná AF: existuje, ak je prítomnosť arytmie akceptovaná pacientom (a lekárom). Teda podľa definície, nie sú u pacientov s permanentnou AF realizované intervencie za účelom kontroly rytmu. Ak by sa v priebehu času prijala stratégia kontroly rytmu, arytmia sa preklasifikuje na „dlhodobo perzistujúcu FP“ (Waktare, 2002; Klabník, 2011).

Táto klasifikácia je užitočná pre klinický manažment pacientov s fibriláciou predsiení (obr. 2), najmä ak sa súčasne berú do úvahy aj symptómy vzťahujúce sa k AF.

„Tichá“ AF: (asymptomatická) sa môže manifestovať ako komplikácia súvisiaca s AF (ischemická CMP alebo tachykardiomyopatia) alebo môže byť diagnostikovaná náhodne na EKG. Asymptomatická AF môže byť prítomná ako ktorákoľvek z dočasných foriem FP. (Bláhová, 2012; Klabník, 2011; Camm et al., 2010).

## Fibrilácia predsiení a NCMP

Hlavnou komplikáciou fibrilácie predsiení je ischemická náhla cievna mozgová príhoda (iNCMP) (Ezekowitz et al., 2011), najmä u starších pacientov, a zvyšuje riziko stroku 5-násobne (Marini et al., 2005). U starších pacientov s AF je riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP) 5. až 7 krát vyššie než u rovnako starých osôb bez AF (Newirth, 2003). Ročná incidencia cievnych mozgových príhod u pacientov s fibriláciou predsiení je 4,5%. (Gdovinová, 2005). AF spôsobuje približne 15 – 20 % ischemických iktov (Gogolák, 2012). NCMP môže vzniknúť ako prvá manifestácia predsieňovej fibrilácie u 1 – 4% pacientov aj počas adekvátnej profylaktickej antitrombotickej liečby. Okrem charakteristických veľkých mozgových infarktov a tranzitných ischemických atakov (TIA)



spôsobuje predsieňová fibrilácia aj klinicky asymptomatické, tzv. nemé mozgové infarkty (Das et al., 2008; Gogolák, 2012). Nediagnostikovaná predsieňová fibrilácia je jednou z príčin kryptogénnych mozgových infarktov. Prevalencia ischemických iktov asociovaných s predsieňovou fibriláciou sa výrazne zvyšuje s vekom pacientov a je ovplyvnená súčasným výskytom iných rizikových faktorov. Mozgové infarkty spôsobené predsieňovou fibriláciou majú v porovnaní s ostatnými ischemickými iktami ťažší neurologický deficit, vyššiu morbiditu a dvojnásobne vyššiu mortalitu (Marini et al., 2005). Najdôležitejším prostriedkom na zníženie závažných následkov NCMP spôsobených predsieňovou fibriláciou je adekvátna antitrombotická profylaxia a ich urgentná diagnostika a liečba (Gogolák, 2012).

### Prevenia NCMP pri fibrilácii predsieni

Pacienti s predsieňovou fibriláciou majú 5 násobne vyššie riziko vzniku ischemickej NCMP. (Marini et al., 2005). V prípade že sú prítomné pridružené rizikové faktory ako sú napr. vek nad 75 rokov, stav po prekonanej NCMP, systémový tromboembolizmus, zlyhanie srdca, vysoký tlak, cukrovka sa zvyšuje riziko iktu až na 8 – 12% ročne (Marini et al., 2005; Gogolák, 2012). Bolo zistené, že takmer 15% pacientov, ktorí prekonalí ischemickou CMP, a 8% tých, ktorí boli postihnutí tranzitornou ischemickou atakou (TIA) má AF (Neuwirth, 2003). Prevencia tromboembolizmu je indikovaná u všetkých pacientov s výnimkou pacientov s tzv. lone-atrial fibrillation (fibrilácia predsieni bez zjavnej etiologickej príčiny a bez pridruženého organického ochorenia srdca). Optimálnym prístupom u väčšiny pacientov je dlhodobá antikoagulačná terapia Warfarínom s cieľovou hodnotou INR

v rozmedzí 2 – 3. (Mitro, 2007; Gdovinová, 2005). Antikoagulačná liečba Warfarínom je jednoznačne indikovaná u pacientov s fibriláciou predsieni s vysokým rizikom tromboembolickej cievej mozgovej príhody (Lefflerová, 2008).

Fibrilácia predsieni predstavuje riziko:

1. CMP (cievna mozgová príhoda) / TIA (tranzitórny ischemický atak),
2. Tromboembolických komplikácií (Lefflerová, 2008; Gogolák, 2012).

Rizikové faktory predisponujúce k CMP pri neregulovanej AF:

a. vek > 65 r	f. stav po infarkte myokardu
b. anamnéza embolických príhod, CMP, TIA	g. dysfunkcia ľavej komory
c. arteriálna hypertenzia	h. dilatovaná ĽP >50 mm
d. ženské pohlavie	i. trombus v ľavej predsieni alebo mechanická dysfunkcia ľavej predsieni.
e. diabetes mellitus	(Skraková a Sujanova, 2001)

Na základe týchto rizikových faktorov je možné pacientov rozdeliť na vysoko rizikovú alebo nízko rizikovú skupinu, čo je dôležité pre výber účinnej stratégie prevencie NCMP u pacientov s predsieňovou fibriláciou - to je perorálnej antikoagulačnej a antiagregačnej liečby indikovanej individuálne na základe posúdenia veľkosti rizika kardioembolizmu a hemoragických komplikácií (Gogolák, 2012).

### Riziková stratifikácia preventívnej antikoagulačnej liečby

Pri zahájení antikoagulačnej liečby musí lekár prihliadať na pomer jej rizika a prospešnosti pre konkrétneho paciera. Na odhad rizika NCMP bolo navrhnutých viacero stratifikačných schém (Hart et al, 2008; Hart a Pearce, 2009).

## Riziková škála CHADS<sub>2</sub>

V každodennej klinickej praxi sa pre jednoduchosť najčastejšie využíva riziková škála CHADS<sub>2</sub> (tab. č. 1).

Tabuľka 1 Skórovací systém rizika artériovej tromboembólie podľa CHADS<sub>2</sub>

Riziková stratifikácia CHADS <sub>2</sub>	
	Skóre
<b>C</b> - Obehové srdcové zlyhanie	1
<b>H</b> - hypertenzia	1
<b>A</b> - vek ( age; > 75 rokov)	1
<b>D</b> - diabetes	1
<b>S</b> - CMP / TIA (stroke)	2
<b>Maximálne skóre</b>	<b>6</b>

Názov škály je odvodený od anglických názvov nezávislých hlavných rizikových faktorov (C - ardiac failure, H - ypertension, A - ge > 75, D - iabetes mellitus, S - troke or TIA ). Rizikové faktory sú ohodnotené jedným bodom, CMP / TIA dvomi bodmi. (Ezekowitz et al., 2011; Dohnalová 2011; Blahová, 2012; Fuster et al., 2006).

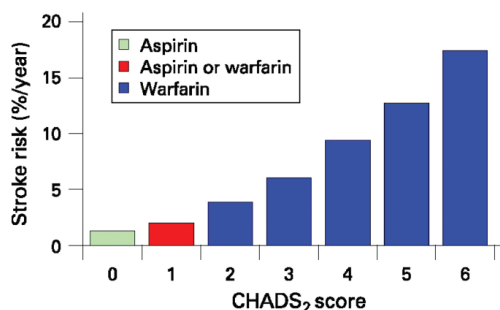
Hodnotenie nálezu:

skóre 0 = nízke riziko; skóre 1 = stredné riziko  
skóre ≥ 2 = vysoké riziko (Hart, G.H. et al, 2004)

## Odporúčania pri antikoagulačnej liečbe podľa rizikovej škály CHADS<sub>2</sub>

Graf 3

Voľba antitrombotickej liečby podľa CHADS<sub>2</sub>



Orálna antikoagulačná liečba (OAK) - warfarin – skóre ≥ 2; cieľové INR 2,0 – 3,0 ; terč. hodnota INR 2,5

1. Pacientom bez rizikových faktorov nie je antikoagulačná liečba indikovaná.

2. U chorých s jedným rizikovým faktorom sa riziko NCMP pohybuje v rozmedzí 2,0 – 3,8% ročne. Títo pacienti môžu profitovať z liečby Warfarinom, pokiaľ nemajú vyššie riziko krvácaných komplikácií. Alternatívou je antiagregačná liečba ASA (kyselina acetylsalicylová).

3. Pacienti so skóre CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 by mali byť vždy dlhodobo liečení VKA (antagonista vitamínu K) (Fuster et al., 2006; Dohnalová, 2011; Blahova, 2012; Buzgová, 2013).

Nedostatkom CHADS<sub>2</sub> škály je, že až 50% hodnotených pacientov má skóre 1 a zostáva len na lekárovi, či sa rozhodne pre antiagregačnú liečbu ASA alebo antikoagulačnú liečbu Warfarinom. (Hart et al, 2008; Hart a Pearce, 2009; Gogolák, 2012). Pri CHADS<sub>2</sub> pacienti môžu profitovať viac z orálnej antikoagulačnej liečby (OAC) než z ASA pri malom výskyte nežiadúcich účinkov - ASA resp. iné antiagregancie nemajú nižší výskyt nežiadúcich účinkov! (Dohnalová, 2011; Lip et al., 2010).

## Skórovací systém rizika artériovej trombembólie podľa CHA(2)DS(2)-VASc

Riziko artériovej tromboembólie (ATE) a cievnych mozgových príhod (CMP) nie je závislé od typu AF, ale je podmienené prítomnosťou rôznych rizikových faktorov artériovej tromboembólie. (Gavorník et al, 2012). Presnejší odhad rizika NCMP môžeme získať používaním inovovaného skórovacieho systému rizika artériovej tromboembólie pri AF navrhnutého Lipom, rizikovej škály CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ktorá posudzuje aj iné faktory, ktoré modifikujú riziko vzniku CMP tzv.:  
1. Hlavné rizikové faktory: stp. CMP / TIA / TECH (trombembolická choroba); vek ≥ 75



rokov; chlopňové ochorenie srdca.

2. Klinicky významné, nie hlavné rizikové faktory: [srdcové zlyhávanie alebo stredne závažná až závažná systolická dysfunkcia LK (EF 40%), hypertenzia, diabetes, ženské pohlavie, vek 65 – 74 rokov, vaskulárne ochorenia (IM, komplexný aterosklerotický plak v aorte, periférne artériové ochorenie, stp. amput., stp. revaskularizácii) – kumulatívne riziko – 2 a viac klinicky významných rizík – dostatočne významné riziko vzniku CMP antikoagulačná liečba)] (Camm et al, 2010; Lip et al., 2010), (Buzgová, 2013).

Tabuľka 2 Riziko embolizačnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení bez prítomnej chlopňovej vady pre stanovenie antitrombotickej liečby podľa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc skórovacej stratifikácie.

INOVOVANÝ SKÓROVACÍ SYSTÉM RIZIKA ARTÉRIOVEJ TROMBOEMBÓLIE PRI AF	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Vasc	
	Skóre
<b>C</b> Obehové srdcové zlyhanie (NYHA II-IV)	1
<b>H</b> Hypertenzia	1
<b>A</b> Vek > 75 rokov	2
<b>D</b> Diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b> Anamnéza mozgového infarktu alebo TIA	2
<b>V</b> Cievné ochorenie	1
<b>A</b> Vek 65 – 74 rokov	1
<b>Sc</b> Ženské pohlavie	1
	Maximálne skóre 9

Legenda: C - congestive heart failure, H-hypertension, A-age, D - diabetes mellitus, S<sub>2</sub>-secondary prophylaxis/history of stroke or transient ischemic attack V - vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque, Sc - sex category (female gender), TIA-tranzitórny ischemický atak. (Lip et al., 2010; Heinc et al. 2011; Gavorník et al, 2012; Gogolák, 2012; Buzgová, 2013).

**Antikoagulačná liečba odporúčaná podľa**

## 2010 ESC Guidelines for the Management of AF

Látky s antikoagulačným účinkom sú široko užívanou liekovou skupinou u veľkého počtu pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a pri liečbe a prevencii hlbokoj žilnej trombózy a pľúcnej embólie. Perorálne antikoagulancia patria medzi lieky s pomerne úzkou terapeutickou šírkou s rizikom krvácania pri predávkovaní. Z toho vyplýva nutnosť častého monitorovania účinku metódou merania protrombínového času. Perorálne antikoagulancia patria medzi lieky vykazujúce široké spektrum liekových interakcií vznikajúcich rôznymi mechanizmy (Suchý a Prokopová, 2005). Posledné európske odporúčenia pre liečbu pacientov s fibriláciou predsiení optimalizujú antikoagulačnú liečbu na základe novej stratifikácie rizika podľa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc skóre (tab. č. 3) (Camm, 2010).

Nové odporúčania ESC pre antitrombotickú liečbu u všetkých typov (paroxysmálna, perzistujúca a permanentná) predsieňovej fibrilácie sú založené na stratifikácii pacientov podľa prítomnosti, resp. absencie rizikových faktorov (Camm, 2010). Ako prvý krok odporúčajú vykonanie rizikovej stratifikácie podľa CHADS<sub>2</sub>. Ak je skóre  $\geq 2$  body, je vždy indikovaná liečba VKA. Pokiaľ je skóre  $< 2$  body, treba pristúpiť k ďalšej stratifikácii podľa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (tab. č. 2). Vek  $\geq 75$  rokov je hodnotený 2 bodmi a je indikáciou k antikoagulačnej liečbe. Intenzita antikoagulačnej liečby hodnotená INR (International Normalized Ratio) by sa mala pohybovať v rozmedzí 2,0 – 3,0, a to aj u osôb nad 75 rokov, u ktorých sa donedávna odporúčané rozmedzie 1,5 – 2,5 ukázalo ako neúčinné (Gogolák, 2012).

Tabuľka 3 Antikoagulačná liečba odporúčaná podľa 2010 ESC Guidelines for the Management of AF.

2010 ESC Guidelines for the Management of AF: Approach to Thromboprophylaxis		
Risc category	CHA2DS2 - Vasc score	Recommended antithrombot therapy
1 major risc factor or $\geq 2$ clinically relevant nonmajor risk factors	$\geq 2$	OAC
1 clinically relevant nonmajor risk factor	1	Either OAC or aspirin 75 - 325 mg daily Preferred: OAC rather than aspirin
Non risk factor	0	Either OAC or Aspirin 75 - 325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than Aspirin
OAC = oral anticoagulation		

Efektivita v prevencii iCMP/trombembolie kyseliny acetylsalicylovej (ACP) resp. kyseliny acetylsalicylovej + clopidogrelu nedosahuje efektivitu antikoagulačnej liečby, preto zámena antikoagulačnej liečby za ACP, resp. ACP + clopidogrel nie je možná.

Keď pacient pre hemoragické komplikácie nemôže užívať antikoagulačnú liečbu, mal by dostávať len kyselinu acetylsalicylovú, lebo riziko hemoragických komplikácií pri kombinovanej liečbe ACP + clopidogrel je rovnako vysoká, ako pri antikoagulačnej liečbe. U pacientov nad 75 r. nie je rozdiel vo výskyte hemoragických komplikácií medzi Warfarinom a ACP.

Závažným protirečením antikoagulačnej liečby je, že u starých pacientov je najväčší výskyt ICMP pri AF, teda u nich by bol najväčší význam podávania antikoagulačnej liečby, napriek tomu práve u starších pacientov je najviac podhodnotená resp. podávkovaná táto liečba. Taktiež v tejto skupine pacientov je najväčšie riziko hemoragických komplikácií (Zámolyi, 2011).

#### Stanovenie rizika krvácania podľa rizikovej stratifikácie HAS-BLED

V protiklade s prínosom preventívnej antikoagulačnej liečby v redukcii výskytu ischemických iktov pri AF stojí zvýšené riziko vzniku intrakraniálnej hemoragie. Na posúdenie individuálneho rizika závažného krvácania slúži jednoduchá riziková stratifikácia HAS-BLED (Pisters et al, 2010; Camm et al., 2010; Heinc et al, 2011; Szapáry et al., 2013).

Tabuľka 4 Stanovenie rizika krvácania podľa rizikovej stratifikácie HAS-BLED.

Hodnotenie rizika krvácania - HAS-BLED Score	
klinická charakteristika	HAS-BLED skóre
<b>H</b> Hypertenzia	1
<b>A</b> Poruchy renálnych a hepatálnych funkcií	1 alebo 2
<b>S</b> Náhla cievna mozgová príhoda	1
<b>B</b> Krvácanie v anamnéze	1
<b>L</b> Nestabilné hodnoty INR	1
<b>E</b> Vyšší vek (> 65 r.)	1
<b>D</b> Abúzus liekov alebo alkoholu	1 alebo 2
Maximum Score	
9	

Legenda: H - hypertension, A - abnormal renal and liver function (1 point each), S - stroke, B - bleeding, L - labile INRs, E - elderly, D - drugs or alcohol (1 point each), INR - international normalized ratio.

Skóre > 3 body označuje vysoké riziko krvácaných komplikácií, nie je kontraindikáciou liečby VKA. Vyžaduje opatrnosť a pravidelné sledovanie rizika, ktoré sa môže meniť počas dlhodobej antikoagulačnej alebo antiagregačnej liečby (Lefflerová, 2008; Dohnalová, 2011; Gogolák, 2012; Blahová, 2012).

1. Hypertenzia je definovaná ako systolický tlak krvi > 160 mmHg.
2. Abnormálna funkcia obličiek je definovaná ako prítomnosť chronickej dialýzy, alebo stav po transplantácii obličky alebo hladina kreatinínu v sére  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ .
3. Abnormálna funkcia pečene je definovaná

ako chronické ochorenie pečene (napr. cirhóza), alebo biochemické poškodenie pečene v zmysle signifikantne zvýšeného bilirubínu (dvojnásobok horného limitu normy v spojení s trojnásobkom horného limitu normy u transamináz – AST / ALT/alkalická fosfatáza).

4. Krvácanie znamená krvácanie v anamnéze, alebo prítomnosť predispozície ku krvácaniu (krvácavá diatéza, anémia atď.).

5. Ako kolísavá INR hodnota sú nestabilné/vysoké hodnoty INR alebo časté hodnoty mimo terapeutického rozmedzia (napr. 60%).

6. Liekmi alebo alkoholom je mienená sprievodná liečba napr. antiagreganciami, nesteroidnými antiflogistikami alebo nadmerné pitie alkoholu (Heinc et al, 2011; Pisters et al, 2010).

### Antikoagulačná liečba

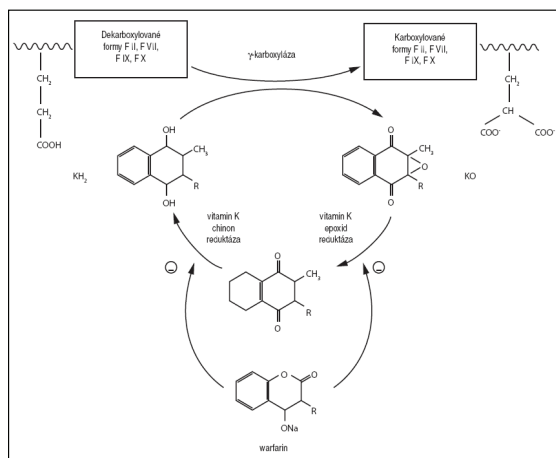
Antikoagulačnou liečbou rozumieme liečbu namierenú proti účinku trombínu vedúceho k predĺženiu koagulačných časov. Jedná sa o umelé navodenie poruchy krvného zrážania s cieľom zabrániť vzniku trombózy alebo zastaviť progresiu trombu už vzniknutého. Medzi antikoagulantia radíme: nefrakcionovaný heparín (UFH), nízko molekulárne heparíny (LMWH), pentasacharid a glykosaminoglykany, antagonistov vitamínu K (kumaríny) a v poslednom čase aj perorálne priame inhibítory trombínu (napríklad dabigatran etexilát) a perorálne inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, YM150, atď.). V praxi sa v najčastejšie stretávame s používaním UFH, LMWH a kumarínov (Warfarinu) (Poul a Kessler, 2007).

**Antikoagulačná liečba kumarínovými derivátmi t.j. antagonistami vitamínu K (VKA) = Warfarín**

Warfarín bol vyvinutý Karlom Paulom Linkom v 40. rokoch minulého storočia. Názov zvolil na počesť pracoviska vo Wiskonsine (Wisconsin Alumni Research Foundation) (Link, 1959). Prípravok pôvodne bol používaný ako jed na krysy. Pre lekárske použitie do humánnej medicíny bol schválený až v r. 1954 (Link, 1959).

Warfarín je jedným z najúčinnějších liečiv používaných v kardiológii, avšak zároveň vykazuje mnoho závažných liekových interakcií a jeho podávanie je spojené s významnými rizikami. Jeho mechanizmus účinku spočíva v kompetitívnej inhibícii vitamín K dependentnej hepatálnej syntézy koagulačných faktorov, predovšetkým II, VII, IX a X. (Urbánek at al, 2008). Účinok nastupuje pomerne pomaly a predovšetkým vykazuje veľkú interindividuálnu variabilitu – bežne používané udržiavacie dávky sa pohybujú v rozmedzí 3–9 mg denne, k dosiahnutiu požadovaného účinku je veľmi často nutné použiť i nepravidelné dávkovanie. Tieto vlastnosti kladú pomerne vysoké nároky na dodržiavanie liečebného režimu pacienta. (Urbánek at al, 2008). Aj farmakokinetické vlastnosti Warfarínu prispievajú k náročnosti liečby. Warfarín je racemickou zmesou účinnejšej S-formy a menej účinnej R-formy. Oba sú metabolizované cytochrómom P450, avšak kým S-forma je metabolizovaná izoformou 2C9, druhá izoformami 3A4 a 1A2. Ako inhibítory, tak aj induktory týchto izoform cytochrómu P450 môžu meniť účinok Warfarínu v ťažko predvídateľnom rozsahu. Tiež vysoká väzba na plazmatické proteíny prispievajú k riziku ovplyvnenia účinku látkami, ktoré môžu Warfarín vytesniť z väzby a tým zvýšiť účinnú frakciu v plazme (Suchý a Prokopová, 2005; Poul a Kessler, 2007). Kumarínové deriváty zasahujú do metabolizmu vitamínu K blokujú

dou cyklickej interkonverzie vitamínu K a jeho 2,3-epoxidu. Koagulačné faktory závislé na vitamíne K – II, VII, IX a X potrebujú ku svojej biologickej aktivite  $\gamma$ -karboxyláciu vitamínom K (obr. 3). Kľúčovou úlohu v pôsobení Warfarínu hrá enzým vitamín K epoxid reduktáza (VKOR). Warfarín však súčasne ovplyvňuje aj inhibítora koagulácie – proteíny C, S a Z (Lefflerová, 2008).



Obrázok 3 Schéma účinku Warfarínu (Lefflerová, 2008).

Kontrolované klinické štúdie (BAATF 1990; CAFA 1991; SPAF I 1991; SPINAF 1992; AFASAK 1989, s Warfarínom preukázali, že antikoagulačná liečba Warfarínom znižuje riziko CMP v priemere o 68% (Neuwirt, 2003; Lefflerová, 2008; Havráňková a Šteňová, 2008; Čihák a Heinc, 2013). Výrazný pokles bol sprevádzaný len s mierne zvýšeným výskytom závažných krvácaní (1% za rok v kontrolnej skupine a 1,3% v skupine pacientov liečených Warfarínom) pri dostačujúcej intenzite antikoagulácie s INR 2.0-2.5, kedy je riziko krvácania malé (Čihák a Heinc, 2013). V štúdiách AFASAK a SPAF I bol testovaný aj efekt kyseliny acetylsalicylovej, a to v dávke 75-325mg. Celkové zníženie mortality dosiahlo 21% (Havráňková a Šteňová, 2008).

Z nálezov vyplývalo, že antikoagulačná liečba je výrazne účinnejšia ako je liečba antiagregačná (Neuwirth, 2003; Čihák a Heinc, 2013).

### Klinické vlastnosti Warfarínu

Warfarín má priaznivé farmakokinetické vlastnosti. Pomerne spoľahlivo sa vstrebáva z tráviaceho traktu, má dlhý polčas v plazme (36 – 42 hod), ktorý umožňuje dávkovanie v jednej dennej dávke. Vylučuje sa obličkami. Maximálny účinok je dosiahnutý za 72–96 hod. a účinok pretrváva 96–120 hod. (Lefflerová, 2008). Warfarín je liek so známym mechanizmom účinku ale so značným individuálnym prejavom, s dostupným monitorovacím systémom a dostupným antidotom (Dohnalová, 2011).

Zásadným problémom liečby Warfarínom sú práve jeho výrazne individuálne prejavy u pacientov pri tejto liečbe (Dohnalová, 2011), najmä interindividuálne rozdiely vo veľkosti dávky potrebnej k dosiahnutiu optimálneho liečebného účinku - 1,5 mg každý druhý deň až 17,5 mg denne a variabilita účinku u toho istého jedinca v závislosti od jeho aktuálneho stavu (liekové interakcie, metabolický stav, príjem potravy, interkurentné ochorenie, zmena šarže Warfarínu) (Blahová, 2012). Tieto skutočnosti sú pravdepodobne jednou z hlavných príčin rešpektu pred zahájením preventívnej liečby Warfarínom u pacientov s AF. Závažným faktom je, že v praxi len 70% pacientov má INR v odporúčanom terapeutickom pásme. Vysoké percento rizikových pacientov dostáva subterapeutické dávky Warfarínu a je nedostatočne chránené pred vznikom ischemického iktu (Nieuwlaet et al, 2007). Príčinou sú obavy lekárov z dôvodu zvýšeného rizika krvácania, náročnosť manažmentu adekvátnej antikoagulá-

cie – nutnosť častých kontrol hladiny INR a úpravy liečby, výskyt interakcií Warfarinu s užívanými liekmi a/alebo potravinami. (Gogolák, 2012). Predpokladá sa, že Warfarin je v súčasnej klinickej praxi liekom s najvyšším počtom známych a klinicky významných interakcií (Urbánek et al., 2008).

Potrebné dávkovanie rozhodne nezávisí na hmotnosti chorého (Lefflerová, 2008). Vzt'ah medzi dávkou Warfarínu a antikoagulačným efektom je ovplyvňovaný mutáciou génu cytochróm P450 (enzým zodpovedný za oxidatívny metabolizmus S izoméru Warfarinu). Schwarz so spolupracovníkmi preukázali, že kľúčovým je polymorfizmus VKOR (vitamín K epoxid reduktáza) a zistili, že v počiatočnej fáze koagulácie genetické varianty VKORC1 sú významným faktorom premenlivosti citlivosti k Warfarinu u pacientov (Schwarz, 2008). Boli popísané genetické polymorfizmy týchto enzýmov, ktoré sú spojené s vyšším rizikom krvácajúcich komplikácií (Lefflerová, 2008; Urbánek et al., 2008; Lefflerová, 2010).

### Nevýhody liečby Warfarínom

Najvýznamnejšou nevýhodou je riziko krvácania, ďalej početné interakcie s inými liekmi a potravinami, interakcie so zdravotným stavom pacienta, nízky terapeutický index a nutnosť pomerne častých laboratórnych kontrolných vyšetrení účinnosti liečby, pomalý nástup účinku a na druhej strane dlhé pretrvávanie efektu i po prerušení liečby, výrazné rozdiely v dennej dávke u rôznych osôb (0,5mg – 15mg; max. denná dávka 20mg; dávku pacienta treba „vytitrovať“), pomerne úzko stanovené rozmedzie INR, časté interakcie s inými liekmi a potravinami a Warfarínová rezistencia (Lefflerová, 2008; Lefflerová, 2010; Dohnalová, 2011; Zámolyi, 2011).

### Výhody liečby Warfarínom

Za výhody liečby Warfarínom môžeme považovať možnosť podávania lieku raz denne, jednoduchú možnosť farmakodynamického monitorovania účinku liečby pomocou protrombínového času (dnes vyjadreného ako INR), obmedzenie častejších nežiadúcich účinkov až na krvácanie (teda účinok závislý na dávke), a možnosť antagonizácie účinku podaním mrazenej plazmy alebo vitamínu K (Urbánek et al., 2008).

### Kontraindikácie liečby Warfarínom

Kontraindikácie sú väčšinou relatívne, s výnimkou gravidity. Kontraindikácie sú uvedené v tab. č. 5 (Nyirkos, 2013; Blahová, 2012; Buzgová, 2013).

Tabuľka 5 Kontraindikácie liečby Warfarínom.

KONTRAINDIKÁCIE LIEČBY WARFARÍNOM
<p><b>Tehotensťvo</b></p> <p>Hroziaci potrat, eklampsia, preeklampsia</p> <p>Latentná alebo manifestná, získaná alebo vrodená hemoragická diatéza (von Willebrandova choroba, hemofília, trombocytopenie a poruchy funkcie krvných doštičiek)</p> <p>Prítomnosť krvácania</p> <p>Anamnéza vnútro lebečného krvácania, dispozície k úrazom hlavy</p> <p>Operácia centrálnej nervovej sústavy (CNS) alebo oka</p> <p>Anamnéza závažného krvácania pri terapeutickú dávku kumarínových derivátov</p> <p>Infekčná endokarditída alebo krvácanie do endokardu</p> <p>Sklon k častým kolapsom vplyvom neurologických alebo iných zdravotných stavov</p> <p>Pokročilá ateroskleróza – retinopatia</p> <p>Ochorenia pečene alebo cirhóza pečene, ezofageálne varixy, ochorenia obličiek s prejavmi insuficiencie</p> <p>Predispozícia ku gastrointestinálnemu krvácaniu alebo ku krvácaniu do močových ciest</p> <p>Nedostatočná spolupráca pacienta (demencia, psychózy, alkoholizmus)</p> <p>Nekontrolovaná alebo neliečená hypertenzia s hodnotami diastol. TK nad 125mmHg</p> <p>Hypovitaminózy K alebo C</p> <p>Alergia na antikoagulancia</p>

Účinok perorálne užívaných kumarínov je závislý od: (tab. č. 6)

1. stavu konkrétneho pacienta (vek, pridružené ochorenia, stravovacie návyky atď.),
2. príjmu vitamínu K v potrave,
3. rezorbcie vitamínu K z čriev,
4. súčasného užívania iných liekov (Poul a Kessler, 2007).



Tabuľka 6 Faktory a príčiny ovplyvňujúce účinky liečby Warfarínom (Blahová, 2012; Kessler, 2007).

FAKTORY A PRÍČINY OVPLYVNÚJÚCE ÚČINKY LIEČBY WARFARINOM	
ZVÝŠENIE INR	ZNÍŽENIE INR
Liekové interakcie	Liekové interakcie
alkohol, alopurinol, aminosalicylová kyselina, anabolické steroidy, antibiotiká, anestetiká, amidaron, chloralhydrát, chloramfenicol, chymotrypsín, cimetidín, cizaprid, klobfrat, dextran, diuretiká, dipyrídamol, disulfiram, fenpropfen, ibuprofen, inhalačné anestetiká, inhibitory MAO, erythromycín, nifedipín, methotrexát, fenylbutazon, fenytoín, chinidín, chinín, salicyláty, sulfonamidy, metronidazol, cotrimoxazol, tyreoidálne hormóny, hepatotoxické lieky, perorálne antidiabetiká, azolové antimykotiká, tamoxifén, omeprazol, fluvoxamin, norfloxacín, lovastatin, simvastatin, kortikosteroidy, tetracyklín, neomycín, doxycyklin, isoniazid, 3. generácia cefalosporínov, fluvastatin, tamoxifén, tyroxín, metronidazol, metronidazol, flukonazol, itraconazol, mikonazol, ďalšie imidazolové antimykotiká, propafenon, chinidín, sulfinpyrazon, disulfiram	adrenokortikálne steroidy, aldacton, antacida, antihistaminiká, antityreoidálne lieky, azathioprin, barbituráty, cyklosporín, dicloxacilín, glukokortikoidy, griseofulvín, chlórdiazepoxid, cholestyramín, karbamazepín, koenzym Q, haloperidol, meprobamat, merkaptopurin, nafcilín, perorálne antikonceptíva, vitamín C, griseofulvín, rifampicín, rifabutin, vitamín K
Vnútročné príčiny	Vnútročné príčiny
vyšší vek, hepatálna nedostatočnosť, obštrukčný icterus, hypermetabolické stavy, pravostranné zlyhanie srdca, horúčka, infekcie	hypometabolické stavy, urémia, vrodená rezistencia na warfarín, strava bohatá na vitamín K: - listová, zelenina, bylinné čaje, kiwi, peceň

## Nefarmakologické ovplyvnenie účinku Warfarínu

### I. Účinok zvyšujú:

- horúčky, hnačky, alkoholový exces
- znížený príjem potravy až malnutícia
- hypoalbuminémia
- hepatálna insuficiencia
- pokročilé malígne ochorenia
- tyreotoxikóza

### II. Účinok znižuje:

- potrava s vysokým obsahom vitamínu K
- hypotyreóza

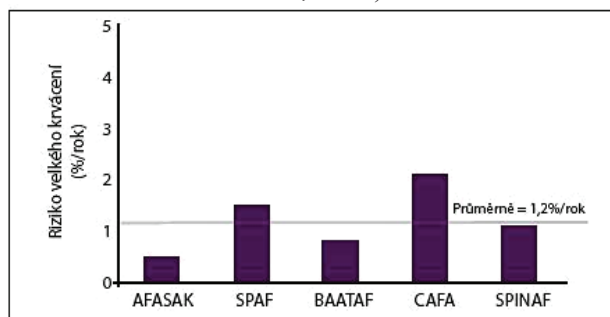
Obrázok 4 Zelenina s vysokým obsahom vitamínu K.



## Nežiadúce účinky liečby Warfarínom

Najzávažnejšími nežiadúcimi účinkami liečby Warfarínom sú hemoragické komplikácie. Hlavnými rizikovými faktormi krvácania sú považované najmä vyšší vek a vysoká intenzita antikoagulačnej liečby. V metaanalýze 5 štúdií uvádza Hart výskyt závažných krvácaných komplikácií (tj. vyžadujúcich hospitalizáciu, transfúziu alebo chirurgickú intervenciu alebo vedúcich k trvalému postihnutiu alebo k úmrtiu pacienta) 1,2 % – obr. č. 4 (Hart et al., 1999; Lefflerová, 2010).

Obrázok 4 Výskyt závažného krvácania – metaanalýza štúdií (Hart et al., 1999; Lefflerová, 2010).



K obdobným záverom dospel aj Palareti so spolupracovníkmi v štúdiu ISCOAT (1996) kedy u 2 745 pacientov zistili celkový výskyt všetkých hemoragických komplikácií u 7,6% respondentov, výskyt závažného krvácania 1,1% a výskyt fatálnych komplikácií 0,25% pacientov. Pri smrteľnom krvácaní sa jednalo vždy o najobávanejšiu komplikáciu, a to o intrakraniálne krvácanie, kedy z 5 prípadov sa v štyroch prípadoch jednalo o ženy.

Medzi menej závažné komplikácie patria nutkanie na vracanie, vracanie, hnačky. Vzácné sa objavuje pri liečbe Warfarínom syndróm purpurových prstov, veľmi vzácné reverzibilné zvýšenie hladín pečenejých enzýmov, cholestatická hepatitída, reverzibilná alopecia, vyrážky, alergické kožné reakcie, priapismus.

### **Antikoagulačná liečba „novými orálnymi antikoagulanciami“**

Ďalšou alternatívou pri prevencii embolizácie do CNS pri AF je zabezpečenie antikoagulácie „novými orálnymi antikoagulanciami“ (NOAC).

Priamy inhibítor trombínu ximelagatran sa javil rovnako účinný ako Warfarín a mal nižší výskyt krvácajúcich komplikácií. Pre prejavy hepatálnej toxicity však uplatnenie v klinickej praxi nenašiel (štúdie SPORTIF III a V) (Donnan et al., 2004; Albers et al. 2005; O'Brien et al., 2005; Mitro, 2007). Ďalšie nové antikoagulačné lieky ktoré sú už dostupné v praxi alebo prebieha ich vývoj na prevenciu CMP pri AF v zásade možno rozdeliť do dvoch skupín. Prvú skupinu tvoria orálne priame inhibítory trombínu ako je dabigatran etexilát, druhú skupinu tvoria orálne inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban (Klabník, 2011).

### **Potenciálne výhody NOAC:**

1. Vysoká špecifita
2. Predvídateľná farmakokinetika
3. Dobrá tolerancia zo strany pacienta
4. Fixné dávkovanie, s dávkovaním 1 resp. 2x denne
5. Ich podávanie nevyžaduje monitoring
6. Rýchly začiatok účinnosti
7. Menší počet očakávaných liekových interakcií
8. Minimálna/žiadna potravinová interakcia (Zámolyi, 2012).

### **Nedoriešené problémy u NOAC:**

1. Nie je prijatý vhodný monitorovací systém v špeciálnych prípadoch ako je napr. trauma, urgentná operácia, kedy by mohlo byť potrebné stanovenie plazmatickej hladiny NOAC
2. Nie sú k dispozícii špecifické antidóta
3. Nie sú známe vedľajšie účinky pri dlhodobom podávaní NOAC
4. Nie sú k dispozícii veľké porovnávacie štúdie medzi jednotlivými NOAC (Zámolyi, 2012).

### **Záver**

Prevencia trombembolizmu pri AF je indikovaná u všetkých pacientov s výnimkou pacientov s tzv. lone-atrial fibrillation (fibrilácia predsiení bez zjavnej etiologickej príčiny a bez pridruženého organického ochorenia srdca). Optimálnym prístupom u väčšiny pacientov je dlhodobá antikoagulačná terapia Warfarínom s cieľovou hodnotou INR v rozmedzí 2–3 (Mitro, 2007; Zámolyi, 2012). Nesmierne dôležitý je fakt, že aktuálny rytmus srdcový nepatrí k rizikovým faktorom pre vznik CMP, a antikoagulačná liečba by mala byť v prítomnosti rizika indikovaná bez ohľadu na to, či sa jedná o paroxyzmálnu, perzistentnú alebo per-



manentnú fibriláciu predsiení. Inými slovami, pokiaľ pacient s rizikovými faktormi nemá pri liečbe AF väčšie ťažkosti a na bežnom EKG má sínusový rytmus, neznamena to, že by mala byť antikoagulačná liečba vysadená.

U chorých aj po úspešnej katetrizačnej ablácii AF sa odporúča pokračovať v antikoagulačnej liečbe pokiaľ má pacient rizikové faktory tromboembólie, bez ohľadu na dokumentáciu sínusového rytmu (Fuster et al., 2006; Lefflerová, 2010). Antikoagulačná liečba Warfarínom je doživotná. Prerušuje sa v prípade elektívneho chirurgického výkonu, zvyčajne na dobu 5 – 7 dní. Prerušenie antikoagulácie počas 7 dní sa považuje za bezpečné s výnimkou u pacientov s umelou chlopňou a pacientov s predošlými prejavmi tromboembolizmu. U týchto pacientov je potrebné počas vynechania Warfarínu podávanie heparínu alebo nízkomolekulárneho heparínu (Fuster, 2006; Mitro, 2007). Pred plánovanou kardioverziou (farmakologickou, elektrickou alebo abláciou) je potrebné vylúčiť prítomnosť trombu v ušku ľavej predsene transezofageálnou echokardiografiou (TEE) alebo aplikovať účinnú warfarinizáciu po dobu 4 týždňov pred kardioverziou. Výnimkou sú pacienti so

vznikom fibrilácie predsiení pred menej ako 48 hodinami, kedy možno vykonať kardioverziu bez TEE alebo warfarinizácie. Po kardioverzii dochádza k „omráčeniu“ ľavej predsene (tzv. stunning) – čo je prechodná porucha mechanickej funkcie predisponujúca k vzniku trombózy a po obnovení mechanickej funkcie predsiení k embolizácii. Z tohto dôvodu je antikoagulácia Warfarínom nutná po dobu 4 týždňov po kardioverzii (Mitro, 2007). U časti pacientov je alternatívou podávanie aspirínu v dennej dávke 80 – 325 mg denne. Výber medzi Warfarínom a aspirínom je závislý od prítomnosti rizikových faktorov (Furie et al., 2012). Kombinácia nízko dávkovaného Warfarínu a aspirínu má malý aditívny prínos oproti liečbe Warfarínom samotným a všeobecne je málo odporúčaná (Mitro, 2007). Kombinácia antiagregačných látok aspirínu a klopidoogrelu sa ukázala byť menej účinná ako terapia Warfarínom, a štúdia ACTIVE – W bola predčasne ukončená. Ďalšou alternatívou pri prevencii embolizácie do CNS pri AF je zabezpečenie antikoagulácie „novými orálnymi antikoagulantami“ (NOAC).

## Literatúra

ALBERS, G.W., DIENER, H.C., FRISON, L., GRIND, M., PARTRIDGE, S., ALPERIN, J.J. et al. 2005. Ximelagatran vs Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation. A Randomized Trial. JAMA. 2005, 293, s. 690-698. ISSN 0098-7484.

BLAHOVÁ, B. 2012. Fibrilácia predsiení a antikoagulačná liečba. XXXIII. Konsolidačná výročná konferencia. Vysoké Tatry – Starý Smokovec. 11. 10. - 13. 10. 2012. [online].

[cit. 2013-05-14]. Dostupné na internete: <http://www.vpl.sk/files/file/XXXIII%20prezentacie%20pdf/sala%201/3%20sobota/kardio/blahova%20FA%20a%20antikoagul%20th.pdf>

BUZGOVÁ, D. 2013. Nové kompetencie všeobecných lekárov v prevencii VTE (venózneho tromboembolizmu). VLD, Bratislava. 2013. [online]. [cit. 2013-07-19]. Dostupné na internete: [http://www.vpl.sk/files/file/XXXI\\_conf\\_w/antitrombotika/Nove%20kompetencie%20vseobecnych%20lekarov%20v%20prevencii%20VTE%20.pdf](http://www.vpl.sk/files/file/XXXI_conf_w/antitrombotika/Nove%20kompetencie%20vseobecnych%20lekarov%20v%20prevencii%20VTE%20.pdf)

CAMM, A.J., KIRCHHOF, P., Y.H. LIP,

- G.Y.H., SCHOTTEN, U., SAVELIEVA, I. et al. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429. ISSN 0195-668x.
- CONENA, D., OSSWALD, B.S., ALBERTC, C.M. 2009. Epidemiology of atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly* 2009; 139 (25–262), s. 346 – 352. ISSN 1424-3997.
- ČIHÁK, R. 2004. Supraventrikulární arytmie. In: Aschermann, M. et al. *Kardiologie*. Praha: Galén 2004. 1540 s. ISBN 8072622900 ČIHÁK, R., HEINC, P. 2013. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. [online]. [cit. 2013-06-22]. Dostupné na internete: <http://www.kardiocirurgie.cz/dokumenty/cks2.pdf>
- DAS, R.R., SESHADRI, S., BEISER, A.S., Kelly-Hayes, M., Au, R. et al. 2008. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2008, 39, s. 2929–2935. ISSN 0039-2499.
- DOHNALOVÁ, D. 2011. Antitrombotická liečba pri fibrilácii predsiení. XIII. Bratislavské lekárske dni 28.5.2011. [online]. [cit. 2013-05-14]. Dostupné na internete: [https://www.slek.sk/ganet/slek/slek\\_portal.nsf/44660e6bd6e986fbc12573a700423861/3f98c1ab25520bf9c125788b007282ad/\\$FILE/02%20XIII%20BLD\\_Dohnalov%C3%A1%20\\_Fibril%C3%A1cia%20predsien%C3%AD.pdf](https://www.slek.sk/ganet/slek/slek_portal.nsf/44660e6bd6e986fbc12573a700423861/3f98c1ab25520bf9c125788b007282ad/$FILE/02%20XIII%20BLD_Dohnalov%C3%A1%20_Fibril%C3%A1cia%20predsien%C3%AD.pdf)
- DONNAN, G.A., DEWEY, H.M., CHAMBERS, B.R. 2004. Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era? *Lancet Neurol* 2004, 3, s. 305–08. ISSN 1474-4422.
- EZEKOWITZ, M.D., JAMES, K.E., NAZARIAN, S.E., DAVENPORT, J., BRODERICK, J.P. et al. 1995. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 1995, 92, s. 2178–82. ISSN 0009-7322.
- EZEKOWITZ, M.D., AIKENS, T.H., NAGARAKANTI, R. AND SHAPIRO, T. 2011. Atrial Fibrillation: Outpatient Presentation and Management. *Circulation*. 2011, roč. 124. s. 95–99. ISSN 0009-7322.
- FURIE, K.L., GOLDSTEIN, L.B, ALBERS, G.A., KHATRI, P., NEYENS, R., TURAKHIA, M.P. et al. 2012. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012, 43:00-00. ISSN 0039-2499.
- FUSTER, V., RYDE'N, L.E. CANNOM, D.S., CRIJNS, H.J., CURTIS, A.B., ELLENBOGEN, K.A. et al. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006, 8, s. 651–745. ISSN 1099-5129.
- GAVORNIK, P., DUKAT, A., GAŠPAR, Ľ., ČAPRNDA, M. 2012. Fibrilácia predsiení – následok i príčina artériových orgánovovaskulárnych chorôb. *Súč Klin Pr*, 2012, 1, s. 5–8. ISSN 1214-7036.
- GO, A.S., HYLEK, E.M., PHILLIPS, K.A., CHANG, Y., HENAULT, L.E. et al. 2001. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001, 285, s. 2370–5.

ISSN 0098-7484.

GDOVINOVÁ, Z. 2005. Komorbidita a cievne mozgové príhody. *Neurologie pro praxi*, 2005, 3, s. 245-247. ISSN - 1213-1814.

GOGOLÁK, I. 2012. Prevalencia a liečba náhlych cievnych mozgových príhod spôsobených predsieňovou fibriláciou. *Medinews, EDU-KAFARM spol. s.r.o.* 2012, 1, s. 44-47. ISSN 1336-3239.

GONCALVESOVÁ, E. 2006. Fibrilácia predsieni pri chronickom srdcovom zlyhávaní. Úloha blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému. *Cardiol* 2006, roč. 15, č. 1, s. 25–30. ISSN 1210-0048.

HAVRÁNKOVÁ, E., ŠTEŇOVÁ, E. 2008. Manažment pacientov s fibriláciou predsieni. *Ambulantná terapia*, 2008, roč. 6, č.2, s. 77 – 80. ISSN 1336-6750.

HART, R. G., BENAVENTE, O., MCBRIDE, R. et al. 1999. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1999, 131, s. 492–501. ISSN - 0003-9926.

HART, R.G., PEARCE, L.A., KOUDESTAAL, P.J. 2004. Transient Ischemic Attacks in Patients With Atrial Fibrillation: Implications for Secondary Prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial. *Stroke*. 2004, roč. 35, s. 948-951. ISSN 0039-2499.

HART, R.G., LESLY A. PEARCE, L.A., HALPERIN, J.H., HYLEK, E.H., ALBERS, G.W., et al. 2008. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008, roč. 39, č. 5, s. 1901–1910. ISSN 0039-2499.

HART, R.G., PEARCE, L.A. 2009. Current Status of Stroke Risk Stratification in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2009, roč. 40, s. 2607-2610. ISSN 0039-2499.

HEINC, P., MORAVEC, O., PŘEČEK, J.,

ONDRUŠKOVÁ, J., TÁBORSKÝ, M. 2011. Současná a budoucí léčba tromboembolizmu u pacientů s fibrilací síní. *Interv Akut Kardiol* 2011, roč. 10, č. 5–6, s. 245–249. ISSN 1213-807X.

HLIVÁK, P., HATALA, R. 2006. Fibrilácia predsieni: akceptovať arytmiu, alebo bojovať o sínusový rytmus? *Via pract.*, 2006, roč. 3, č. 9, s. 404–408. ISSN 1336-4790.

IWAHANA, H., ISHIKAWA, S., ISHIKAWA, J., KAYABA, K., GOTOH, T. AND KAJI, E. 2011. Atrial Fibrillation Is a Major Risk Factor for Stroke, Especially in Women: The Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol*, 2011, roč. 21, č. 2, s. 95-101. ISSN 0300-5771.

KLABNÍK, A. 2011. Odporúčania pre manažment fibrilácie predsieni. *Cardiology Lett*, 2011, roč. 20, č. 1, s. 20–66. ISSN 1338-3655.

LEFFLEROVÁ, K. 2008. Úskalí antikoagulační léčby Warfarinem u nemocných s fibrilací síní – lékové a potravinové interakce. *Interv Akut Kardiol*, 2008, roč. 7, č. 6, s. 220–224, ISSN 1213-807X.

LEFFLEROVÁ, K. 2010. Antikoagulační a antiagregační léčba v praxi. [online]. [cit. 2010-05-07]. Dostupné na internete: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/antikoagulacni-a-antiagregacni-lecba-v-praxi-451649>

LÉVY, S., BREITHARDT, G., CAMPBELL, R.W.F., CAMM, A.J., DAUBERT, J.C. et al. 1998. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *European Heart Journal*, 1998, roč. 19, s.1294–1320. ISSN 0195-668x.

LINK, K.P. 1959. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*, 1959, roč. 19, s. 97–107. ISSN 0009-7322.

LIP, G. Y. H., NIEUWLAAT, R. AND CRIJNS, H. J. G. M. 2010. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk

- Factor-Based Approach. CHEST, 2010, roč. 137, č 2, s. 263–272. ISSN 0012-3692.
- LUKÁČ, P. A URBAN, L. 2000. Fibrilácia predsiení: aktuálne poznatky a odporúčania pre liečbu. *Cardiol*, 2000, 9, s. 87-123. ISSN 1210-0048.
- MARINI, C., DE SANTIS, F., SACCO, S., RUSSO, T., OLIVIERI, L. et al. 2005. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results From a Population-Based Study. *Stroke* 2005, 36, s. 1115-1119. ISSN: 0039-2499.
- MENDIS, S., PUSKA, P., NORRVING, B. 2011. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. The World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. Geneva, 2011, s. 156. ISBN 978 92 4 156437 3.
- MITRO, P. 2007. Liečba arytmií a možnosti farmakoterapie. *Via pract.*, 2007, roč. 4, č. 11, s. 502–505. ISSN 1336-4790.
- MIYASAKA, Y., BARNES, M.E., GERSH, B.J., CHA, S.S., BAILEY, K.R, ABHAYARATNA, W.P. et al. 2006. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006, 114, s.119–125. ISSN 0009-7322.
- NIEUWLAAT, R., CAPUCCI, A., LIP, G.Y.H., OLSSON, S. B., PRINS, M. H. ET AL. 2007. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*, 2006, 27, s. 3018–3026. ISSN 0195-668x.
- NEUWIRTH, J. 2003. Fibrilace síní ve stáří a prevence CMP a kognitivních poruch. Jeden z aktuálních problémů současné geriatrie. *Česká Geriatrická Revue*, 2003, č. 2, s. 20 – 26. ISSN 1214-0732.
- NYIRKOS, P. 2013. Per os anticoaguláns kezelés. Tényeken Alapuló Orvostudomány Módszertani Ajánlások. [online]. [cit. 2013-05-14]. Dostupné na internete: <http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tkt/tenyeken-alapulo/ch01s54.html>
- O'BRIEN, C.L., BRIAN F. GAGE, B.F. 2005. Costs and Effectiveness of Ximelagatran for Stroke Prophylaxis in Chronic Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2005, 293, s. 699-706. ISSN 0098-7484.
- PALARETI, G, LEALI, N., COCCHERI, S., POGGI, M., MANOTTI, C., D'ANGELO, A. et al. 1996. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The Lancet*, 1996, roč. 348, č. 9025, s. 423-428. ISSN 0140-6736.
- PISTERS, R., LANE, D.L., NIEUWLAAT, R., DE VOS, C.B., CRIJNS, H. J. G. M. AND LIP, G. Y. H. 2010. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *The Euro Heart Survey*. *Chest* 2010, 138, s. 1093-1100. ISSN: 0012-3692.
- POUL, H., KESSLER, P. 2007. Antikoagulační léčba Warfarinem. *Practicus*, 2007, č. 3, s. 106-110. ISSN 1213-8711.
- SCHWARZ, U.I, RITCHIE, M.D., BRADFORD, Y., LI, C., DUDEK, S.M., FRYE-ANDERSON, B.S. A. et al. 2008. Genetic Determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation. *N Engl J Med*, 2008, 358, s. 999-1008. ISSN 0028-4793.
- SKRAKOVA, M, SUJANOVA, Z. 2001. Antikoagulačná liečba ako prevencia tromboembolických komplikácií pri fibrilácii predsiení. *Bratisl. lek. Listy*, 102, 2001, č. 5, s. 268.270. ISSN 0006-9248.
- STROKE SURVIVORS ASSOCIATION OF OTTAWA. 2013. [online]. [cit. 2013-05-14]. Dostupné na internete: <http://www.strokesurvi>

vors.ca/new/AtrialFibrillation.php

SUCHÝ, D. PROKOPOVÁ, Z. 2005. Lékové interakce Warfarinu s kardiovaskulárnymi léky. Klin Farmakol Farm 2005, 19, s. 40–42. ISSN - 1212-7973.

SZEGEDI, N., MAY, Z., ÓVÁRY, C. 2005. 2005. Az akut ischaemiás stroke kezelése a jelenlegi ajánlások tükrében. LAM, 2005, roč. 15, č. 2, s. 123–130. ISSN 1015-9770.

VRANKA, I., PENZ, P., DUKÁT, A. 2005. Fibrilácia predsiení a diabetes mellitus. Súč Klin

Pr, 2005, č. 2, s. 29.-32. ISSN 1214-7036.

WAKTARE, J.E.P. 2002. Atrial Fibrillation. Circulation, 2002, 106, s. 14-16. ISSN 0009-7322.

URBÁNEK, K., KOHLOVÁ, I., ÜRGE, J., MAREČKOVÁ, J. 2008. Informovanosť percepce, rizik a vompliance pacientů užívajících warfarin. Klin Farmakol Farm, 2008, roč. 22, č. 1, s. 6–10. ISSN - 1212-7973.

ZÁMOLYI, K. 2011. Újdonságok az antitrombotikus kezelésben. Hippocrates, 2011. č. 2, s. 44-48. ISSN 1419-3337.

#### Zoznam skratiek:

AF	fibrilácia predsiení	iNCMP	ischemická náhla cievna mozgová príhoda
ASA	kyselina acetylsalicylová	INR	International Normalized Ratio - medzinárodný normalizovaný pomer)
ATE	artériová tromboembólia	LK	ľavá komora
AV	atrioventrikulárny (uzol)	NCMP	náhla cievna mozgová príhoda
AVK	antagonisti vitamínu K	NOAC	nová orálna antikoagulancia (novel oral anticoagulant)
ASA	acidum acetylsalicylicum	OAC	orálna antikoagulácia (oral anticoagulation)
CMP	cievna mozgová príhoda	RF	rizikový faktor
CNS	centrálny nervová sústava	SA	sinoatriálny uzol
CHOS	choroby obehovej sústavy	TECH	trombembolická choroba
EF	ejekčná frakcia	TIA	tranzitórny ischemický atak
EKV	elektrická kardioverzia	VKA	antagonista vitamínu K
FP	fibrilácia predsiení	VKOR	vitamín K epoxid reduktáza
iCMP	ischemické cievne mozgové príhody		
IM	infarkt myokardu		

Práca bola podporená projektom EU ITMS 26220220099

#### Adresa autora:

MUDr. Štefan Madarász, PhD.  
Neurologická klinika ÚVN SNP FN  
ul. gen. Miloša Vesela 21  
03426 Ružomberok  
e-mail: madaraszs@gmail.com

#### Recenzované / Reviewed:

24. 1. 2014



## ANTIKOAGULANCIA V PREVENCII STROKU PRI NEVALVULÁRNEJ FIBRILÁCIÍ PREDSIENÍ - NEPRIAME INHIBÍTOREY FAKTORA Xa A PRIAME INHIBÍTOREY TROMBÍNU

ANTICOAGULANTS FOR STROKE PREVENTION IN NON-VALVULAR  
ATRIAL FIBRILLATION - INDIRECT FACTOR XA INHIBITORS  
AND DIRECT THROMBIN INHIBITORS

<sup>1,2</sup>Štefan Madarász

*MUDr. Štefan Madarász, PhD.*

<sup>1</sup>*Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie*

*Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,*

<sup>2</sup>*Neurologická klinika ÚVN SNP FN Ružomberok*

**Abstrakt:** Od tej doby, čo Karol Paul Link v 40. rokoch minulého storočia objavil antikoagulačné vlastnosti kumarínových derivátov (Warfarín), ktoré zasahujú do metabolismu vitamínu K, a od schválenia antagonistu vitamínu K (VKA) do humánnej medicíny v roku 1954, Warfarín sa stal jedným z najúčinnějších liečiv používaných v kardiológii. Jeho závažné liekové a potravinové interakcie s možnými závažnými vedľajšími účinkami, veľkej interindividuálnej variability v reakciách pacientov na jeho podávanie, nutnosti pravidelných biochemických kontrol koagulačných parametrov, kladú pomerne vysoké nároky pri liečbe na lekára a pri nutnom dodržovaní liečebného režimu aj na pacienta. Z uvedených dôvodov sa dlhé roky hľadali alternatívne možnosti na poli antikoagulačnej liečby s vytýčeným cieľom zabezpečiť túto liečbu minimálne s takou účinnosťou, ako poskytuje Warfarín, ale s menším výskytom závažných vedľajších účinkov, s jednoduchším podávaním, bez nutnosti pravidelných laboratórnych kontrol hemokoagulačných parametrov, s menším množstvom liekových a potravinových interakcií a s celkovo pohodlnejším užívaním samotnými pacientmi. V posledných rokoch, resp. desaťročiach boli výsledky výskumov korunované úspechmi, a aktuálne aj na Slovensku sú už zavedené do klinickej praxe tri tzv. „Nové orálne antikoagulancia“ (NOAC) – dabigatran, rivaroxaban a apixaban.

**Kľúčové slová:** Antikoagulačná liečba, Warfarín, nové orálne antikoagulancia, nepriame inhibítory faktora Xa, ximelagatran, fondaparinux, idraparinux, dabigatran.

**Abstract:** Ever since the Charles Paul Link in the 40th years of the last century dis-

covered anticoagulant properties of coumarin derivatives (Warfarin) that interfere with the metabolism of vitamin K, and the approval of the vitamin K antagonist (VKA) in human medicine in 1954, Warfarin has become one of the most effective drugs used in cardiology. His serious drug and food interactions with potentially serious side effect, large interindividual variability in patient response to its administration, having regular biochemical checks of coagulation parameters, place relatively high demands in the treatment of a physician and must be observed in the treatment regimen for the patient. For these reasons, many years people have been searching for alternative options in the field of anticoagulant therapy with the objective to provide this treatment at least with such effect, as provided Warfarin, but with a lower incidence of serious side effects, the easier use of this medicine, without regular laboratory checks of coagulopathy parameters, with less amount of drug and food interactions, and overall more convenient use by patients. In recent years, respectively. decades of research results have been crowned with success, and currently in Slovakia are already in clinical practice three, which are called. "The new oral antioagulancia" (NOAC) - dabigatran, rivaroxaban and apixaban.

**Keywords:** Anticoagulant therapy, Warfarin, new oral anticoagulants, indirect factor Xa inhibitors, ximelagatran, fondaparinux, idraparinux, dabigatran.

## Úvod

Fibrilácia predsiení 5-násobne zvyšuje riziko cievej mozgovej príhody (CMP), pričom platí, že každá piata cievná mozgová príhoda je spôsobená práve touto dysrýmiou (Pella, 2012). V klinických štúdiách sa jednoznačne potvrdilo, že liečba orálnymi antikoagulanciami (OAC) je vysoko efektívna na prevenciu CMP u pacientov s AF (fibrilácia predsiení), ktorí majú vysoké a stredne vysoké riziko CMP. (Kaliská, 2010). Antitrombotická liečba, je odporúčaná pre všetkých pacientov, s výnimkou tých, ktorí sú nízko rizikoví, tzv. lone AF, vek < 65 rokov alebo sú prítomné jej kontraindikácie (Fuster et al., 2006; Pisters et. al., 2010; Hart a Pearce, 2009; Lip et al., 2010). Početné klinické štúdie poskytli dostatok dôkazov o prospešnosti antitrombotickej liečby u pacientov s AF a ich výsledky podporujú použitie antagonistov vitamínu K (VKA) – Warfarínu v klinickej praxi. (Pella, 2012).

## Krátka história antikoagulačnej liečby

História objavenia perorálneho antikoagulantia Warfarínu je spojená s výskumom vo veterinárnej medicíne. Príbeh začína ešte v roku 1920. V Severnej Dakote v USA a v Alberte v Kanade sa objavila nová choroba u hovädzieho dobytku prejavujúca sa fatálnym vnútorným krvácaním. Zistila sa súvislosť ochorenia s konzumáciou nekvalitnej, resp. pokazenej sladkej ďateliny, z čoho choroba dostala neskôr svoje pomenovanie - "sweet clover disease" (Link, 1959). Výskumný tím pod vedením Karla Paula Linka na Univerzite vo Wisconsin identifikoval dicumarol ako pôvodcu hemoragie u hovädzieho dobytku v roku 1939. Link neskôr pomenoval túto látku podľa pracoviska, na ktorom pôsobil - Wisconsin Alumni Research Foundation - WARF-arin. Warfarin sa spočiatku používal ako roden-ticíd na hubenie potkanov. Prvé testy s Warfarínom na dobrovoľníkoch sa uskutočnili v roku 1953, a prvé klinické skúšky v roku



1955. (Muller a Scheidt, 1994). Prípravok pre humánnu medicínu bol schválený v roku 1954. (Lefflerová, 2008), a do nedávnej minulosti bez konkurencie vládli antagonisti vitamínu K (VKA) antikoagulačnej liečbe.

Warfarín je jedným z najúčinnějších liečiv používaných v kardiológii. (Urbánek et al, 2008). Vieme na základe metaanalýz na veľkých počtoch pacientov, že trombopropylaxia pomocou Warfarínu môže znížiť riziko stroku v porovnaní s placebom o cca 60%. (Hart et al., 2007). Napriek tomu pacienti s AF len cca. v 55% prípadov sú liečení Warfarínom, a u starých pacientov, u ktorých je táto liečba najviac indikovaná, toto percento je ešte menšie. (Go et al., 2001). V terapeutickom rozsahu (INR je v rozsahu 2-3) je len 58% pacientov, a 28% starších pacientov do roka od zahájenia antikoagulačnej liečby Warfarínom túto liečbu preruší. (Borbély a Édes, 2013). Príčiny týchto skutočností spočívajú v množstve obmedzujúcich faktorov pri liečbe antagonistami vitamínu K – úzke terapeutické okno, genetické faktory, stravovacie návyky, konzumácie alkoholu, liekové interakcie, nutnosť pravidelného sledovania INR, strach z možných závažných hemoragických komplikácií (intrakraniálna hemorhagia) atď. (Borbély a Édes, 2013). Tieto obmedzenia podnietili vývoj nových substancií s antikoagulačným účinkom s požiadavkou na zabezpečenie dostatočnej účinnosti, pevného dávkovania bez nutnosti rutinného monitorovania koagulačných parametrov pri zachovaní väčšej bezpečnosti bez významnejších liekových a potravinových interakcií (Borbély a Édes, 2013; Jeffrey a Weitz, 2010).

V posledných rokoch bolo vyvinutých množstvo substancií s antikoagulačnými vlastnosťami, ktoré viac alebo menej spĺňali požiadavky na nové antikoagulačnice.

Môžeme ich rozdeliť na:

### 1. Nepriame inhibítory faktora Xa :

- fondaparinux
- idraparinux (Remková, A., Remko, M. 2010).

### 2. „Nové orálne antikoagulačnice“ (NOAC):

#### a. Priame inhibítory trombínu:

- ximelagatran
- dabigatran

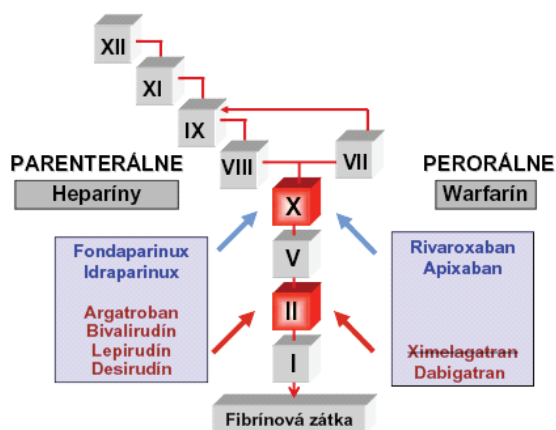
#### b. Inhibítory faktora Xa:

- rivaroxaban
- apixaban
- edoxaban (Klabník, A., 2011).

### Nepriame inhibítory faktora Xa

Táto podskupina zahŕňa syntetické pentasacharidy fondaparinux a idraparinux. Obidva pôsobia nepriamo - faktor Xa inaktivujú prostredníctvom antitrombínu, čím zamedzujú tvorbu trombínu. Fondaparinux a idraparinux pôsobia na faktor Xa selektívne a okrem antitrombínu nepôsobia na iné plazmatické bielkoviny. (Remková, A., Remko, M. 2010).

Obrázok 1 Mechanizmus účinku nepriamych inhibítorov faktora Xa (Remková a Remko, 2010).



Po subkutánnom podaní tak vedú k predvídateľnej antikoagulačnej odpovedi

bez potreby koagulačného monitorovania. Tieto zlúčeniny však nereagujú so sulfátom protamínu ako antidotom heparínu a popri ich veľmi dlhom biologickom polčase zatiaľ chýba pre ne špecifické antidotum. (Remková a Remko, 2010).

### **Fondaparinux**

Fondaparín je prvý syntetický pentasacharid so selektívnou inhibíciou faktora Xa, ktorý hrá kľúčovú rolu vo vstupnej časti koagulácie. Selektívne inhibuje faktor Xa prostredníctvom antitrombínu v plazme. (Bassand, 2008; Zámoly, 2011).

Ukázalo sa, že je rovnako účinný a bezpečný pri ortopedických aj neortopedických chirurgických výkonoch, v prevencii a liečbe hlbokej venózne trombozy (VTE), pľúcnej embólie a akútnych koronárnych syndrómov ako dalteparin. Jednou z výhod fondaparínu v porovnaní s nízkomolekulárnymi heparínmi (LMWH) je absencia rizika heparínom indukovanej trombocytopenie (Smogorzewska et al., 2006).

Fondaparinux má po subkutánnej injekcii takmer úplnú biologickú dostupnosť a plazmatický polčas približne 17 hod., čo umožňuje jeho podávanie raz denne vo fixných dávkach bez potreby laboratórneho monitorovania (Remková a Remko, 2010). Fondaparinux nemá indikáciu pri prevencii stroku pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení. Nevýhodou je tiež parenterálne podávanie a cena.

### **Idraparinux**

Idraparinux, nepriamy inhibítor faktora Xa je druhou generáciou syntetického pentasacharidu, vyvinutý hypermetyláciou fondaparinuxu a má plazmatický polčas 80 až 130 hodín, čo umožňuje podávať ho subkutánne raz za

týždeň (Turpie, 2007). Vykazuje úplnú biologickú dostupnosť po subkutánnej injekcii, viaže sa iba na antitrombin v plazme a vytvára predvídateľnú antikoagulačnú odpoveď bez potreby koagulačného monitorovania. Rovnako ako fondaparín ani idraparinux nie je metabolizovaný a vylučuje sa v nezmenenej forme obličkami. Z tohto dôvodu dávka idraparinuxu sa musí znížiť u pacientov s renálnou insuficienciou, a je kontraindikovaný u pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min. Bezpečnosť idraparinuxu v tehotenstve je neistá. Protaminsulfát ktorý neutralizuje antikoagulačné účinky heparínu v prípade idraparinuxu nemá vlastnosti antidóta (Gross a Weitz, 2008).

Porovnávacia štúdia AMADEUS s liečbou idraparinuxom oproti liečbe VKA u pacientov s fibriláciou predsiení bola predčasne ukončená pre vyšší výskyt klinicky závažného krvácania, ktoré sa vysvetľuje pomalšou elimináciou z organizmu pri dlhodobom podávaní (Turpie, 2007; Remková a Remko, 2010). Nevýhodou je podobne ako v prípade fondaparinux parenterálne podávanie.

### **„Nové orálne antikoagulancia“ (NOAC)**

Alternatívou pri prevencii embolizácie do CNS pri AF v posledných rokoch sa stali novo vyvinuté substancie, tzv. „nové orálne antikoagulancia“, ktoré sa delia na priame inhibítory trombínu a na inhibítory faktora Xa.

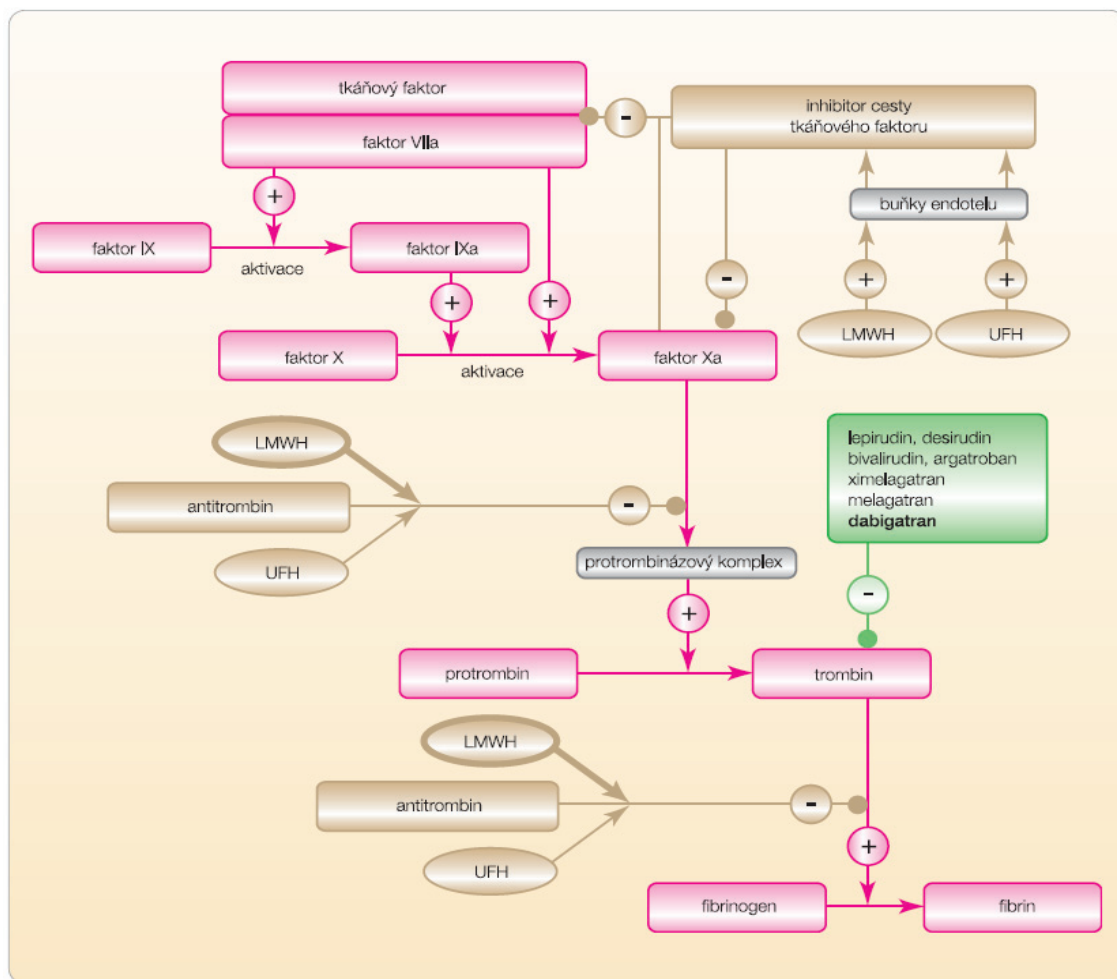
### **Priame inhibítory trombínu**

Antikoagulancia pôsobia tým, že bránia tvorbe fibrínu. Trombín priamo vedie k premene fibrinogénu na fibrín, kým faktor Xa je základnou zložkou protrombínového komplexu, ktorý iniciuje finálnu, spoločnú cestu koagulačnej kaskády, a tým vedie k tvorbe trombínu.

Priame inhibítory trombínu sa viažu priamo na trombín a bránia jeho interakcii so substrátmi, čím sa oslabuje aktivita trombínu a tvorba fibrínu. Tieto liečivá inhibujú nielen trombín voľný v cirkulácii, ale aj viazaný v koagule na fibrín. Vedú k predvídateľnému

antikoagulačnému účinku, pretože sa neviažu na plazmatické bielkoviny. K priamym inhibítorm trombínu, s ktorými sú zatiaľ najväčšie klinické skúsenosti, sú ximelagatran (stiahnutý z trhu pre hepatotoxicitu) a novší dabigatran (Newton, 2012).

Obrázok 2 Pôsobenie priamych inhibítorov trombínu v koagulačnej kaskáde (Malý, 2008).



### Ximelagatran

Prvý priamy inhibítor trombínu ximelagatran ponúkal pevné perorálne dávkovanie 2x36 mg. denne bez nutnosti sledovania koagulácie, rýchly nástup a odznenie účinku, stabilnú farmakokinetiku s malým potenciálom pre liekové interakcie, a bez známej potra-

vinovej interakcie. V dvojito zaslepenej, randomizovanej, multicentrickej štúdií v rokoch 2000-2001 bola vykonaná na 409 severoamerických pracoviskách porovnávacia štúdia „SPORTIF“ (Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation), zahŕňajúca 3922 pacientov s ne-

valvulárnou fibriláciou predsiení a ďalšími rizikovými faktormi CMP. Program zahŕňal dve dlhodobé porovnávacie štúdie ximelagatran - Warfarín v prevencii tromboembolizmu u pacientov s AF. V otvorenej štúdii SPORTIF III sa potvrdila prinajmenšom taká účinnosť ximelagatranu (noninferiorita) ako v prípade Warfarínu. Druhá štúdia „SPORTIF V“ mala rovnaký protokol, ale antikoagulačná liečba ximelagatran – Warfarín bola podávaná dvojito zaslepeným spôsobom. Taktiež sa potvrdila noninferiorita ximelagatranu v porovnaní s Warfarínom. INR v prípade podávania Warfarínu sa pohyboval v terapeutickej dávke 2-3, a ximelagatran sa podával 2x36 mg. p. o. V 20 mesačnom sledovacom období nebol rozdiel vo výskyte závažných krvácaní, ale celkový počet hemoragických krvácaní bol nižší v prípade ximelagatranu (37% vs 47%). U pacientov, ktorý dostávali ximelagatran ale v 6% prípadov sa našlo zvýšenie hladiny alanin-aminotransferázy na viac ako trojnásobok, a preto sa odporúčalo pokračovať v ďalších vyšetreniach. (Halperin, 2005).

Eriksson et al. (2003) podávali dobrovoľníkom – mužom ximelagatran jednorazovo perorálne v dávkach (1-98 mg) a v štúdii II ktorá bola randomizovaná, obojsmerne skrížená štúdia skladajúca sa z dvoch období 5 dňovej liečby, pri ktorej respondenti dostávali 20 mg perorálnej dávky ximelagatranu dvakrát denne. Ximelagatran bol rýchlo absorbovaný a premenený na melagatran, ktorý bol prevládajúcou zložkou v plazme. Plazmatické koncentrácie melagatranu v závislosti od času vzrástli lineárne s dávkou. Inter - a intraindividuálna variabilita melagatranu nevykazovala žiadnu relevantnú závislosť od potravín alebo času. Antikoagulačná aktivita bola hodnotená na základe aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, ktorý

koreloval s plazmatickou koncentráciou melagatranu. Nepozorovali sa prakticky žiadne zvýšenia kapilárnej doby krvácania pri sledovaní v rozmedzí dávkovania študovanej skupiny respondentov a ximelagatran bol dobre tolerovaný. Po perorálnom podaní ximelagatranu zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia farmakokinetický a farmakodynamický profil melagatranu sa javil predvídateľný a reprodukovateľný.

Johansson et al. (2003) nezistili medzi 6-mi zdravými mladými mužmi vo veku 20 - 27 rokov a 12-mi zdravými staršími mužmi a ženami vo veku od 56 do 70 rokov žiadne veku závislé rozdiely v absorpcii a biotransformácii xime-lagatranu, a pozorované rozdiely v pôsobení melagatranu možno vysvetliť rozdielmi vo funkcii obličiek medzi mladými a staršími osobami. Títo autori podávali tridsiatim šiestim mladým zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia žijúcich vo Francúzsku, ktorí boli rozdelení rovnomerne v závislosti na ich etnický pôvod (africké, ázijské a kaukazské) jednu orálnu dávku 50 mg ximelagatranu v roztoku. Vzorky krvi a moču na hodnotenie farmakokinetiky boli zbierané 12 a 24 hodín po podaní látky. Krvné vzorky boli zozbierané pre stanovenie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (APTT), ex vivo meraný koagulačný čas bol použitý na preukázanie inhibície trombínu, a to až do 24 hodín po podaní. Absorpcie ximelagatranu, a jeho biokonverzia boli rýchle vo všetkých troch etnických skupinách. Vzorky metabolitov v plazme a moči boli podobné vo všetkých skupinách. Zistilo sa, že po perorálnom podaní ximelagatranu, farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti melagatranu sú nezávislé na etnickom pôvode pacienta. Eliminácia melagatranu súvisí s funkciou obličiek (Johansson a Andersson et al., 2003).

U pacientov, ktorí dostávali priamy inhibítor trombínu ximelagatran, ktorý je rovnako účinný ako Warfarín a má nižší výskyt krvácajúcich komplikácií, pre prejavy hepatálnej toxicity v klinickej praxi nenašiel uplatnenie (štúdie SPORTIF III a SPORTIF V) (Newton et al., 2012; Mitro, 2007).

### Dabigatran etexilát

V posledných rokoch bola vyvinutá a uvedená do klinickej praxe nová perorálna antikoagulančná látka - priamy inhibítor trombínu, dabigatran etexilát.

Dabigatran je perorálny, selektívny, reverzibilný, priamy inhibítor F II a, inhibuje tak voľný trombín, ako aj viazaný na fibrín (takže účinkuje vo vnútri trombu) a trombínom indukovanú agregáciu trombocytov (Krčová et al., 2012).

Bolo preukázané, že je účinnou alternatívou v liečbe pacientov s fibriláciou predsiení k Warfarínu (Eikelboom et al., 2013). Dabigatran etexilát sa rýchlo absorbuje a pomocou sérovej esterázy sa rýchlo konvertuje na aktívnu formu – dabigatran (Keltai, 2009). Má predikovatelný farmakokinetický a farmakodynamický profil, ktorý umožňuje fixné dávkovanie. Vrchol plazmatickej koncentrácie je asi 2 hodiny po podaní. Polčas je 12-17 hodín. Akumulácia sa nezistila. Exkrécia je predominantne obličkami. Nemetabolizuje sa cez hepatálne cytochrómy P450, preto potravinové a liekové interakcie sú vzácne (Kaliská, 2010; Cabral, 2011). Podľa doterajších skúseností zvýšenú pozornosť vyžaduje pri podávaní s verapamilom, guinidinom. Neodporúča sa podávanie spolu s ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom, takrilimusom a dronedaronom. Neboli pozorované interakcie s liekmi, ako sú statíny, digoxín, diclofenac (Szapáry et al. 2013; Stangier, 2008; Zámoly, 2011). Pri súčasnom podávaní dabigatranu a amio-

daronu je potrebné redukovať dávky kvôli nebezpečeniu interakcie s prenášačom glykoproteínu P. Ohľadom na dlhý polčas amiodaronu môže riziko pre liekovú interakciu pretrvávať týždne po ukončení liečby amiodaronom. U pacientov, ktorí súčasne užívajú dabigatran a amiodaron, je vhodné znížiť dávku dabigatranu na 150 mg denne. Je nutná opatrnosť pri podávaní silných inhibítorov glykoproteínu P, ako je to v prípade napr. verapamilu, klaritromycínu. Pri podávaní dabigatranu treba tiež zohľadniť súbežnú liečbu - zníženie dávky pri podávaní verapamilu (Hatala, 2013). Liečba inhibítorom glykoproteínu P chinidinom je pri podávaní dabigatranu kontraindikovaná.

Tabuľka 1 Predvídateľné liekové interakcie dabigatranu podľa typu metabolizmu. CYP3A4, CYP450 izoenzyémy; NSAIDs = nesteroidné antireumatika podľa Pengo, V. et al., 2011.

	dabigatran
<b>P- glycoproteinové inhibitory:</b> (amiodarone, phenotiazin, carboxylic acid, antimykotika, verapamil, antimalarika, cyclosporíny , thioxanthy)	áno
<b>Induktory glykoproteínu P</b> (dexamethasone, rifampicin)	áno
<b>CYP3A4 inhibitory:</b> (phenotiazin, kyselina karboxilová, antimykotika, verapamil, erythromycin, telithromycin, nefazodon, antimalarika, cyclosporíny, thioxanthy)	nie
<b>CYP3A4 induktory:</b> (carbamazepine, efavirenz, nevirapine, phenytoin, phenobarbiturát)	nie
<b>NSAID:</b> (aspirin, naproxen, diclofenac)	áno
<b>Antiagregačné lieky:</b> (clopidogrel)	áno

Pri liečbe dabigatranom nehrozí HIT (trombocytopenia indukovaná heparínom) (Malý,



2008; Stangier, 2008). Pri fixných dávkach 150 mg 2-krát denne nevyžaduje pravidelnú kontrolu koagulácie (Kaliská, 2010).

V SR je dabigatran etexilát registrovaný na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie pre dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s aspoň 1 rizikovým faktorom od 1. 4. 2012 (Staško et al., 2013).

### **Štúdia RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy)**

Štúdia RE-LY tvorila súčasť vedeckého programu Re-Volution, v ktorom sa uskutočnili štúdie zamerané na primárnu a sekundárnu prevenciu hlbokaj venóznej trombózy (VTE) s dabigatranom, na liečbou akútnej VTE a akútneho koronárneho syndrómu, a v časti RE-LY s prevenciou stroku a systémovej embolizácie pri nonvalvulárnej fibrilácii predsiení (Kanc, 2012). Štúdia prebehla v období dec. 2005- dec. 2007 v 44 štátoch v 951 centrách (Keltai, 2009). U každého zaradeného pacienta do štúdie musela byť registrovaná v priebehu šiestich mesiacoch pred zaradením aspoň raz pomocou EKG fibrilácia predsiení a musel mať aspoň jeden rizikový faktor navyše – predchádzajúca TIA (tranzitórny ischemický atak) alebo stroke, ejekčná frakcia srdca menej ako 40%, NYHA II alebo srdcová nedostatočnosť väčšieho stupňa, vek viac ako 75 rokov, alebo prítomnosť diabetu u pacienta 65 – 74 rokov, hypertenzia alebo ochorenie koronárnych ciev. Ako vylučovacie kritéria boli určené závažné chlopňové poruchy, výskyt stroku do 14 dní, ťažký stroke v uplynulých 6 mesiacoch, zvýšená krvácanosť, aktívne ochorenie pečene a tehotenstvo (Szapáry, 2011; Furie et al., 2012).

Do štúdie bolo zaradených 18113 pacientov s nonvalvulárnou fibriláciou predsiení.

Primárnym cieľom štúdie bolo potvrdenie non-inferiority v porovnaní s Warfarínom. Porovnávali sa dve dávkovania dabigatranu (2x110 mg a 2x150 mg) s vetvou Warfarínu. Primárnym end-pointom boli označené výskyt stroku a systémovej embolizácie. Najvýznamnejším vylučovacím kritériom zo štúdia bola glomerulárna filtrácia menej ako 30 ml/min. (Kanc, 2012).

### **Najdôležitejšie zistenia štúdia RE-LY pre klinickú prax:**

1. Dabigatran pri dávkovaní 2x150 mg bol účinnejší ako Warfarín a znížil riziko CMP a systémovej embolizácie o 35% v porovnaní s Warfarínom, ktorý bol dobre kontrolovaný (INR 2-3). Táto dávka dokázala významne znížiť rizika CMP u oboch typov mozgových príhod – aj hemoragických, aj ischemických (Krčová et al., 2012).
2. Dabigatran pri dávkovaní 2x110 mg denne bol porovnateľný s dobre kontrolovaným Warfarínom, ale s výrazne nižším výskytom závažných hemoragických komplikácií (Weachter, 2012). Z hľadiska bezpečnosti sa zistil ročný výskyt závažnejšieho krvácania pri liečbe Warfarínom v 3,36 %, pri dabigatrane 110 mg v 2,71 % a pri dabigatrane 150 mg v 3,11 % (Remková a Remko, 2012).
3. Obe formy dávkovania dabigatranu boli spojené s výrazne nižším rizikom vnútrolebečného krvácania v porovnaní s Warfarínom (o 59% pri dávke 2x150 mg. denne a o 70% pri dávke 2x110 mg denne) (Connolly et al., 2009; Weachter, 2012; Krčová et al., 2012).
4. Dabigatran nevykazoval hepatotoxicitu (Zámoly, 2011). V porovnaní s Warfarínom jedine výskyt dyspeptických ťažkostí bol signifikantne zvýšený, resp. v skupine s dávkovaním 2x150 mg. bol zaznamenaný častejší výskyt gastrointestinálneho krvácania (Kanc, 2012;

Zámolyi, 2011). Obe dávky dabigatranu boli spojené s mierne vyšším výskytom infarktu (nie signifikantné zvýšenie) myokardu v porovnaní s Warfarínovou skupinou. (Weachter, 2012; Szapári et al., 2013; Uchino a Hernandez, 2012; Freeman et al., 2011; Remková a Remko, 2012). Obavy z marginálne vyššieho rizika koronárnych príhod pri liečbe dabigatranom v porovnaní s Warfarínom v štúdiu RE-LY sa v praxi nepotvrdili. Údaje od takmer 14-tisíc pacientov v dánskom registri zistili dokonca nižší výskyt infarktu myokardu pri liečbe dabigatranom v porovnaní s Warfarínom (Hatala, 2013).

### **Možnosti postupu pri hemoragických komplikáciách pri liečbe dabigatranom**

Aktuálne dabigatran nemá známe antidotum, aj keď vývoj antidóta bol zahájený a prebieha I. fáza výskumu (Szapary et al., 2013). Dabigatran ani ostatné nové orálne antikoagulanty nevyžadujú v bežnej klinickej praxi rutinné monitorovanie parametrov koagulácie, pokiaľ sa použijú v doporučených dávkach pre trombopropylaxiu v ortopédii ani v indikáciách kardiologických, a v prevencii CMP a systémovej embolizácie u nevalvulárnej AF, vďaka predvídateľnému antikoagulačnému účinku. V prípade krvácania alebo pri trombotickom stave u pacientov liečených dabigatranom je ale potrebné monitorovanie antikoagulačného účinku lieku dabigatranu. Ako postupovať pri týchto komplikáciách – viď. ďalej.

### **Možnosti monitorovania koagulačných parametrov pri liečbe dabigatranom**

Aj napriek predvídateľnému farmakokinetickému profilu dabigatranu etexilátu s režimom fixného dávkovania, existujú situácie, ktoré si vyžadujú nutnosť monitorovania koncen-

trácie dabigatranu a úrovne antikoagulačnej liečby. Patrí k nim nutnosť urgentného operačného výkonu alebo invazívneho výkonu, prítomnosť krvácajúcich komplikácií, zlyhanie antikoagulačnej liečby s trombotickou komplikáciou, obličkové zlyhanie, extrémne vysoká alebo, naopak, nízka hmotnosť pacienta ale aj iné situácie s vyšším rizikom krvácania, ako aj overenie spolupráce pacienta (Staško et al., 2013).

### **Tabuľka 2 Kedy je nutné monitorovať liečbu novými perorálnymi antikoagulantami? (Staško et al., 2013).**

a. epizóda krvácania ↑ riziko krvácania → aká je hladina antikoagulancia?
b. akútna trombo-embolická príhoda → poddávkovanie?
c. podozrenie na predávkovanie dabigatranom → aká je hladina antikoagulancia?
d. pacient vyžaduje urgentný operačný výkon → dá sa eliminovať účinok antikoagulancia?
e. nadváha – je dávka primeraná?
f. obličková dysfunkcia → ide o akumuláciu antikoagulancia?
g. pri potencionálnych liekových interakciách
h. pri overení komplikácii pacienta (edukačný nástroj)

Rovnako môže byť užitočné stanovenie antikoagulačnej aktivity aj u pacientov liečených NOAC pri závažnom úraze (Remková et al., 2013).

Podľa týchto autorov stanovenie antikoagulačného účinku NOAC je vhodné u pacientov s náhlou ischemickou mozgovou príhodou, ak sa uvažuje o podaní tkanivového aktivátora plazminogénu, alebo na stanovenie, či je vznik mozgovej príhody dôsledkom non-adherencie na liečbu.

V prípade hemoragických komplikácií môže poskytnúť podpornú informáciu pre lekára vyšetrenie hemokoagulačných parametrov:

1. Vyšetrenie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (APTT) Dabigatran



predlžuje APTT, ktorý sa zameriava na vnútornú cestu koagulácie (Hankey a Eikelboom, 2011). V prípade, že je nález normálny t. j.  $<30\text{sec.}$ , nie sú nutné ďalšie laboratórne vyšetrenia. Je to orientačné, kvalitatívne stanovenie antikoagulácie dabigatranu. Normálna hodnota preukazuje neprítomnosť dabigatranu. 2 x 150 mg denne – peak: cca. 2x vyšší než kontrola, predĺženie na 1,5 násobok v okamihu minimálnej koncentrácie predstavuje očakávanú úroveň antikoagulácie (pred podaním ďalšej dávky) (Krčová et al., 2012). Samotný aPTT môže byť užitočný na overenie nízkej antikoagulačnej aktivity dabigatranu vtedy, ak aPTT vykazuje normálne hodnoty (tzv. negatívna prediktívna hodnota) (Staško et al., 2013). V prípade predĺženého APTT je vhodné:

2. Vyšetrenie trombínového času (TT), ktorý priamo hodnotí aktivitu trombínu vo vzorke plazmy (Hankey a Eikelboom, 2011). Je citlivý na antitrombínový účinok dabigatranu a vykazuje lineárnu koreláciu s koncentráciou dabigatranu, ale výrazne sa predlžuje už pri nízkych hladinách lieku (Remková et al., 2013). Normálna hodnota preukazuje neprítomnosť dabigatranu. Nevýhodou je sklon k variabilite medzi laboratóriami a chýbanie standardizácie (Krčová et al., 2012).

3. ECT (ekarinový test - Ecarin Clotting Time), koagulačný čas, ktorý je ešte málo dostupné vyšetrenie, ale je najcitlivejšou metódou. Je špecifický test pre generovanie trombínu. V prípade že sú hodnoty predĺžené, potvrdzuje to signifikantný dabigatranový účinok. Nie je standardizácia (Hankey a Eikelboom, 2011; Szapary et al., 2013).

4. HEMOCLOT (Trombin Inhibitors Test) – je kvantitatívny a štandardizovaný test na monitorovanie účinku priamych inhibítorov trombínu (dabigatran) v plazme,

ktorého princípom je inhibícia definovaných a konštantných koncentrácií trombínu (Staško et al., 2013). Je citlivý, normálna hodnota svedčí pre neprítomnosť dabigatranu. Nevýhodou je sklon k variabilite medzi laboratóriami. Ide teda o koagulačný kvantitatívny test na stanovenie plazmatickej koncentrácie dabigatranu. Test je možné použiť napr. pri klinickom podozrení na nadmernú antikoagulačnú aktivitu lieku, ku zhodnoteniu antikoagulačnej aktivity pred akútnymi invazívnymi výkonmi, pri krvácaní atď. (Krčová et al., 2012). Dôležité je pre hodnotenie doba odberu krvi, resp. kedy bola užitá posledná dávka. Antikoagulačná odpoveď totiž závisí na vzťahu medzi časom odberu vzorky krvi a časom poslednej podanej dávky lieku (2 hod. po požití bude priemerná maximálna koncentrácia a pred užitím ďalšej dávky za 10–16 hod. bude minimálna koncentrácia). Hodnota dilutovaného trombínového času (dTT) kalibrovaným testom HEMOCLOT  $>200\text{ ng/ml}$  plazmatické koncentrácie dabigatranu pred užitím ďalšej dávky pri liečebnej dávke 150 mg 2x denne je spojená so zvýšeným rizikom krvácania. Rozhodne nejde o test k bežnému monitorovaniu účinku dabigatranu, pretože ako už bolo uvedené, v rutinnej praxi monitoring nie je nutný (Krčová et al., 2012; Staško et al., 2013). Test vykazuje lineárnu koreláciu s hladinou dabigatranu v plazme a predstavuje rýchlu metódu na kvantitatívne stanovenie terapeutickú a supratherapeutickú koncentrácie dabigatranu (Remková et al., 2013).

5. Protrombínový čas (PT – INR) – je málo ovplyvňovaný dabigatranom, nie je vhodné doporučiť na monitorovanie, INR nie je senzitívny (Krčová et al., 2012; Remková et al., 2011). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách má dabigatran relatívne malý vplyv na protrombínový čas a INR, ktorý sa za-

meriava na vonkajšiu koagulačnú cestu. Dabigatran predlžuje TT, a PTT, ECT. Normálne hodnoty týchto testov svedčia o neprítomnosti klinicky významného antikoagulačného účinku lieku dabigatranu (Krčová et al., 2012).

### **Praktické odporúčania Slovenskej spoločnosti hemostázy a trombózy**

a. Rutinné vyšetřovania hemokoagulačných testov sa u pacientov liečených NOAC neodporúča!

b. Laboratórne stanovenie antikoagulačného účinku NOAC je vhodné len v odôvodnených, špecifických situáciách (vid'. tab. č. 1).

c. Na stanovenie relatívnej intenzity antikoagulácie pri liečbe dabigatranom (napr. v naliehavých klinických situáciách) možno použiť APTT.

d. APTT by sa nemal používať na kvantitatívne stanovenie koncentrácie dabigatranu v plazme!

e. Normálny TT poukazuje na veľmi nízku alebo nedetekovateľnú hladinu dabigatranu.

f. Na presné stanovenie koncentrácie dabigatranu v plazme možno použiť kalibrovaný dTT (HEMOCLLOT®, Hyphen BioMed, Francúzsko).

g. Vzorky plazmy pre potreby praxe by sa mali vyšetřovať vždy bezprostredne po odbere krvi – bez ich zamrazovania!

h. Vo zvláštnych situáciách (napr. pri podozrení na inú poruchu hemostázy) by mal potrebu hemokoagulačného vyšetřenia a jeho rozsah posúdiť hematológ, s následnou interpretáciou výsledkov! (Remková et al., 2013).

### **Praktické otázky**

I. Ktorého „novo objaveného pacienta“ by sme mali nastaviť na liečbu dabigatranom?

a. Každého pacienta, ktorého klinické prejavy sú v súlade s populáciou pacientov zaradených

do štúdia RE-LY.

b. Pacienta, ktorého v anamnéze sa vyskytuje intrakraniálne krvácanie alebo pacienta, u ktorého je možné očakávať zvýšené riziko intrakraniálnej hemoragie.

c. Pacienta so zvýšeným rizikom stroku.

d. Každého pacienta, ktorý súhlasí s liečbou dabigatranom.

e. U pacienta, ktorému vadia pravidelné kontroly INR (Kanc, 2012; Pengo et al., 2011).

II. U ktorého pacienta sa máme snažiť prejsť z liečby Warfarinom na liečbu dabigatranom?

a. U pacienta, u ktorého sa nepodari stabilné nastavenie liečby Warfarinom (TTR - time spent in therapeutic range) menej ako 55-50%).

b. Pacienti buď s časovo náročným rozvrhom práce alebo s významným logistickým problémom pri pravidelných kontrolách INR.

c. U pacientov, u ktorých hrozí riziko liekových interakcií (Kanc, 2012).

III. Ako máme postupovať pri prechode z liečby Warfarinom na liečbu dabigatranom?

a. V prípade, že INR je < 2, môžeme liečbu dabigatranom ihneď zahájiť – podľa možnosti by mal liek pacient užívať medzi jedlami.

b. Keď hodnota INR je 2-3, dabigatran by sme mali začať podávať 48 hodín po vynechaní Warfarínu.

c. Keď hodnota INR je viac ako 3, 48 hod. po vysadení Warfarínu znova kontrolujeme INR (Kanc, 2012).

IV. V prípade elektívnej operácie u pacienta s liečbou dabigatranom, kedy je možné pristúpiť k operácii?

a. V prípade normálnej reálnej funkcie po vynechaní dvoch dávok pacient môže byť operovaný (Kanc, 2012) resp. dabigatran vynecháme 12 alebo 24 hod. pred výkonom (Benešová, 2013).

b. Pri zníženej renálnej funkcii (GFR: 30-50

ml/min.) pacienta je doporučená doba vysadenia 2-3 dni pred malými (viac ako 48 hod.), a 4 dni pred veľkými výkonmi. U pacienta pri stredne ťažkej renálnej insuficiencii (klírens kreatinínu 50-80 ml/min.) je doporučená doba vysadenia 1-2 dni pred malými a 3-4 dni pred viac rizikovými výkonmi (Benešová, 2013).

c. Po operácii, v prípade normálnej hemostázy a normálnej renálnej funkcie sa môžeme vrátiť k podávaniu dabigatranu v rovnakých dávkach ako pred operačným výkonom jeden alebo dva dni po operácii, ale najskôr za 12 hod. (Kanc, 2012).

d. Liečba dabigatranom sa nasadzuje späť čo najskôr po výkone (Benešová, 2013).

V. Čo môžeme urobiť pri akútnom závažnom krvácaní alebo nutnosti urgentnej operácie u pacienta liečeného dabigatranom.

a. Využiť dostupné možnosti na monitorovanie dabigatranu .

b. Zistenie zdroja krvácania.

c. Podporná liečba – doplnenie tekutín, transfúzia, podpora renálnych funkcií, podľa potreby a nutnosti chirurgický výkon.

d. Vysadenie liečby dabigatranom. V prípade normálne renálnej funkcie nové orálne antikoagulancia sa vylúčia behom 1-2 dní.

e. Používanie lekárskeho uhlia – v prípade, že si dávku lieku pacient zobral len pred krátkym časom, podanie lekárskeho uhlia môže priaznivo pôsobiť ako aditívum pri liečbe (Kmec, 2013; Rontó, 2013).

f. Hemodialýza – najmä v prípade obmedzených renálnych funkcií je vhodné brať do úvahy túto možnosť, lebo behom niekoľko hodín odstráni z organizmu dve tretiny dabigatranu. (Rontó, 2013; Ali a Abdelhafiz, 2013)

g. Podanie čerstvej zmrazenej plazmy – podľa väčšiny názorov nemusí byť jednoznačne vhodnou alternatívou vzhľadom k tomu, že nie je dostatočne veľký počet relevantných dôkazov o účinnosti tohto postupu.

Teoreticky podanie čerstvej, mrazenej plazmy by mohlo blokovať priamy vplyv na faktory IIa a Xa.

h. VIIa faktor – štúdie doteraz nepotvrdili účinnosť VIIa faktora pri nutnosti akútneho blokovania účinku dabigatranu.

g. Koncentrát protrombínového komplexu - na malom počte dobrovoľníkov nedochádzalo k normalizácii aPPT a trombínového času u pacientov liečených dabigatranom. Ešte nie je dokázaná účinnosť podaného komplexu koncentráta protrombínového komplexu. (Rontó, 2013).

VI. Kedy by sme mali zvažovať liečbu dabigatranom v dávkach 2x110 mg?

Dabigatran sa u väčšiny pacientov podáva v dávke 2-krát 150 mg.

Podľa aktualizácie odporúčaní ESC: Dávka 2-krát 110 mg sa odporúča u pacientov (IIa B):

a. vek  $\geq 80$  rokov,

b. súčasná terapia interagujúcimi liekmi (napr. verapamil),

c. vysoké riziko krvácania (HAS-BLED skóre  $\geq 3$ ),

d. stredne zhoršená funkcia obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min.) (Dúbrava, J., 2012)

VII. Kedy zahájiť sekundárnu prevenciu po CMP?

Podľa aktualizácie odporúčaní ESC z roku 2012:

a. po akútnej ložiskovej ischémii mozgu (LIM) možno zvážiť opätovné podávanie OAK (orálne antikoagulancia) po 2 týždňoch (ak je vylúčená hemoragia) (IIa C),

b. pri rozsiahlej LIM možno zvážiť podľa rizika hemoragickej transformácie predĺženie obdobia opätovného nasadenia OAK (IIa C),

c. u pacientov s tranzitorným ischemickým atakom (TIA) možno začať OAK čím skôr, ako je možné (ak je vylúčená hemoragia) (IIa C),

d. u pacientov s vysokým rizikom cievnej

príhody a kontraindikáciou pre dlhodobú liečbu OAK možno zvážiť perkutánnu uzáver uška ľavej predsieni (IIb B). (Dúbrava, 2012). VIII. Ktorí pacienti by mali zostať na liečbe VKA?

a. Pacienti so stabilným INR a nízkym rizikom krvácania .

b. Pacienti s recidivujúcimi dyspeptickými ťažkosťami ( vrátane nevoľnosti vracania a hnačky). (Štúdia RE - LY ukázala väčšie percento pacientov s gastrointestinálnymi ťažkosťami pri liečbe dabigatranom).

c. Pacienti s predchádzajúcim infarktom myokardu – v RE-LY štúdii vyšší výskyt infarktu myokardu v porovnaní s Warfarinom bolo u pacientov liečených dabigatranom 150 mg 2 x denne. Revízia tohto zistenia tento rozdiel hodnotila ako nevýznamný. VKA sú účinné v sekundárnej prevencii infarktu myokardu, a môžu byť považované za prvú voľbu u pacientov s predchádzajúcim infarktom myokardu pri nízkom riziku krvácania (Pengo et al., 2011).

d. Pacienti, ktorí dávajú prednosť VKA po podaní kompletne informácie o výhodách a nevýhodách nových liekov .

e. U pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou (Pengo et al., 2011).

IX. Aká je bezpečnosť podávania dabigatranu u starých, viac ako 80 ročných pacientov?

Bezpečnosť užívania nových OAC u veľmi starých pacientov (viac ako 80 rokov) je z veľkej časti neznáma, táto populácia bola slabo zastúpená v štúdii RE-LY, kde priemerný vek pacientov bol 71 r. (Pengo et al., 2011).

X. Mala by byť funkcia obličiek monitorovaná u pacientov liečených dabigatranom? Ak áno, kedy a u ktorého pacienta?

a. Dabigatran je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou, a v skutočnosti títo pacienti neboli zahrnutí do už

som RE-LY štúdie.

b. pre monitorovanie funkcie obličiek u pacientov užívajúcich dabigatran by mohol byť navrhnutý nasledovný postup:

- normálna funkcia obličiek: bez monitorovania obličkových funkcií,
- mierne zlyhanie obličiek: pravidelné vyhodnotenie funkcie obličiek raz do roka,
- stredne ťažké zlyhanie obličiek: zníženie dávky a pravidelné kontroly obličkových funkcií raz za šesť mesiacov,
- ťažká porucha funkcie obličiek: dabigatran je kontraindikovaný (Pengo et al., 2011).

## Súhrn

Fibrilácia predsieni je najrozšírenejšou srdcovou arytmiou, ktorá je združená s 5-násobným zvýšením rizika mozgovej príhody. Zhodnotenie rizika tromboembolizmu oproti riziku krvácania pri antitrombotickej liečbe je v praxi kritickým krokom, ktorý je založený na rizikových stratifikačných schémach. U pacientov s fibriláciou predsieni užívanie antagonistov vitamínu K bolo v nedávnej praxi najefektívnejšou štandardnou terapiou prevencie mozgovej príhody a systémovej embolizácie, avšak limitácie Warfarínu spôsobujú, že táto liečba je pre značnú časť pacientov problematická. (Kmec, 2013).

Tieto limitácie antikoagulačnej liečby antagonistami vitamínu K upozorňovali na potrebu nových antitrombotických stratégií alebo nových antitrombotických liekov, ktoré spôsobia očakávanú antikoagulačnú odpoveď, budú bezpečné a nebude potrebné vykonávať koagulačný monitoring (Kmec, 2010).

Nepriame inhibítory faktora Xa fondaparinux a idraparinux pôsobia na faktor Xa selektívne a okrem antitrombínu nepôsobia na iné plazmatické bielkoviny. Fondaparinux nemá

indikáciu pri prevencii stroku pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení. Nevýhodou je tiež parenterálne podávanie a cena.

Porovnávacia štúdia AMADEUS s liečbou idraparinuxom oproti liečbe VKA u pacientov s fibriláciou predsiení bola predčasne ukončená pre vyšší výskyt klinicky závažného krvácania, ktoré sa vysvetľuje pomalšou elimináciou z organizmu pri dlhodobom podávaní. Nevýhodou je podobne ako v prípade fondaparinux parenterálne podávanie.

Prvý priamy inhibítor trombínu ximelagatran ponúkal pevné perorálne dávkovanie 2x36 mg. denne bez nutnosti sledovania koagulácie, rýchly nástup a odznenie účinku, stabilnú farmakokinetiku s malým potenciálom pre liekové interakcie, a bez známej potravinovej interakcie. Podľa výsledkov štúdie SPORTIF III a SPORTIF V pre prejavy hepatálnej toxicity v klinickej praxi nenašiel uplatnenie.

V posledných rokoch boli vyvinuté nové perorálne antikoagulancia ako potencionálne náhrady za VKA pri prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení. Väčšina z nich sú malé syntetické molekuly, ktoré sa zameriavajú na trombín (napr. dabigatran etexilát), alebo na faktor Xa (napr. rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban) (Huber et al., 2013).

Dabigatran etexilát je antitrombotikum, ktorý pri dennej dávke 2x150 mg signifikantne znižuje riziko dvoch najvýznamnejších komplikácií fibrilácii predsiení, a to stroku a systémovej embolizácie, a to noninferiorne v porovnaní s dobre nastaveným warfarínom. Oproti antagonistom vitamínu K má ale viacero významných predností: môže sa podávať vo fixných dávkach, nie je nutné pravidelné laboratorne sledovanie antikoagulačného efektu, menšie riziko liekových a potravinových interakcií. Najobávanejšou komplikáciou

doterajšej antikoagulačnej liečby antagonistami vitamínu K je hemoragická cievna mozgová príhoda ktorej výskyt pri liečbe dabigatranom sa výrazne znížil. Jedine výskyt gastrointestinálnych hemoragických komplikácií sa zvýšil v porovnaní s Warfarínom. Jedným z vysvetlení príčin gastrointestinálnych krvácaní v RE-LY štúdií by mohla byť kyslá zložka dabigatranových kapsúl.

Obavy z vyššieho rizika koronárnych príhod pri liečbe dabigatranom v porovnaní s Warfarínom v štúdií RE-LY sa v praxi nepotvrdili. Údaje od takmer 14-tisíc pacientov v dánskom registri zistili dokonca nižší výskyt infarktu myokardu pri liečbe dabigatranom v porovnaní s Warfarínom (Hatala, 2013).

Vzhľadom k tomu, že účinnosť dabigatranu sa potvrdila v oboch dávkach (2x110 mg a 2x150 mg) pri prevencii komplikácií fibrilácie predsiení, a bezpečnosť liečby je závislá taktiež od dávkovania, v budúcnosti v klinickej praxi by sa dalo očakávať indikácia dávkovania dabigatranu „na mieru“. Dalo by sa to realizovať prehodnotením možných hemoragických komplikácií a rizika stroku (Szapáry, 2013).

## Záver

Dabigatran etexilát dokázal významne znížiť rizika CMP u oboch typov mozgových príhod – aj hemoragických, ako aj ischemických, je možnosť ich štandardného dávkovania, menšie riziko liekových a potravinových interakcií bez potreby rutinného monitorovania ich plazmatickej aktivity stavia ho do pozície potencionálnej náhrady za VKA pri prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení. Súčasná nedostupnosť špecifického antidótu je nevýhodou liečby dabigatranom, čo je prav-



depodobne je len dočasný stav, vzhľadom k tomu, že tieto antidóta sú už v štádiu klinického skúšania a ich uvedenie na trh sa očakáva

v najbližších rokoch. Zatiaľ sa pre manažment predávkovania novými perorálnymi antikoagulanciami využívajú bežné terapeutické postupy.

## Literatúra

ALI, A.N., ABDELHAFIZ, A. 2013. Dabigatran-Induced Hemorrhage in an Elderly Man. *Man Clinical Geriatrics*. 2013;21(11). ISSN 1095-1598.

BENEŠOVÁ, M. 2013. Jak postupovat při vynúcenom prerušení antitrombotické léčby. *Kardiolog. Prax* 2013; 11 (2): 91-97. ISSN 1336-3433.

BORBÉLY, A., ÉDES, I. 2013. Apixaban: a legújabb orális antikoaguláns Magyarországon pitvarfibrillációban szenvedő betegek kezelésére. *LAM* 2013;23(3-4):181-187. ISSN 1015-9770.

CABRAL, K.P., ANSELL, J., HYLEK, E.M. 2011. Future directions of stroke prevention in atrial fibrillation: the potential impact of novel anticoagulants and stroke risk stratification. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 441-9. ISSN:1538-7933. CONNOLLY, S.J., EZEKOWITZ, M.D., PHIL., D., YUSUF, S., D.PHIL., EIKELBOOM, J. et al. 2009 Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Eng J of Med* 2009;361(12):1139-51. ISSN:0028-4793.

DÚBRAVA, J. 2012. Aktualizácia odporúčaní ESC (srdcové zlyhávanie, fibrilácia predsiení, akútny infarkt myokardu – STEMI). *Kardiolog. Prax* 2012; 10 (4): 193-196. ISSN 1336-3433. EIKELBOOM, J.W., CONNOLLY, S.J., BRUECKMANN, M., GRANGER, C.B., KAPPETEIN, A.P., MACK, M.J. et. al. 2013. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206-1214. ISSN 0028-4793.

ERIKSSON, U.G., BREDBERG, U., GISLÉN,

K., JOHANSSON, L.V., FRISON, L., AHN-OFF, M., GUSTAFSSON, D. 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *EurJ Clin Pharmacol*. 2003;59:35-43. ISSN 0031-6970.

FREEMAN, J.V., ZHU, R.P., OWENS, D.K., GARBER, A.M., HUTTON, D.W. GO, A.S. et al. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154:1-11. ISSN 0003-9926.

FURIE, K.L., GOLDSTEIN, L.B., ALBERS, G.W., KHATRI, P., NEYENS, R., MINTU P. et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation : A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*; 2012;43:00-00. ISSN 0039-2499.

FUSTER, V., RYDÉN, L.E. CANNOM, D.S., CRIJNS, H.J., CURTIS, A.B., ELLENBOGEN, K.A. et al. 2006. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guide-



- lines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 ( 4 ): 854 - 906. ISSN 0735-1097.
- GO, A.S., HYLEK, E.M., PHILLIPS, K.A., CHANG, Y., HENAULT, L.E. et al. 2001. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–5, ISSN 0098-7484.
- GROSS, P.L., WEITZ, J.I. 2008. New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:380-386. ISSN 1079-5642.
- HALPERIN, J.L. 2005. Ximelagatran vs Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation A Randomized Trial. *JAMA*. 2005; 293:690-698. ISSN 0098-7484.
- HANKEY G.J. and EIKELBOOM J.W. 2011. Dabigatran Etexilate: A New Oral Thrombin Inhibitor. *Circulation* 2011;123;1436-1450. ISSN 0009-7322.
- HART, R.G., PEARCE, L.A., AGUILAR, M.I. 2007. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Non-valvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867. ISSN 0003-4819.
- HART, R.G. and PEARCE, L.A. 2009. Current Status of Stroke Risk Stratification in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2009; 40:2607-2610; ISSN 0039-2499.
- HATALA, R. 2013. Prevencia trombembolizmu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení – aktuálne odporúčania Európskej Kardiologickej Spoločnosti (ESC) z roku 2012. *Kardiolog. Prax* 2013; 11 (1): 8-13. ISSN 1336–3433.
- HUBER, K., CONNOLLY, S.J., KHER, A., CHRISTORY, F., DAN, G.A., HATALA, R. et al. 2013. Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*, June 2013, 67, 6, 516–526. ISSN 1368-5031.
- JOHANSSON, L.C., FRISON, L., LOGREN, U., FAGER, G., GUSTAFSSON, D. and ERIKSSON, U.D. 2003. Influence of Age on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ximelagatran, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, April 2003, Volume 42, Issue 4., pp. 381-392. ISSN 0312-5963.
- JOHANSSON, L., ANDERSSON, M., FAGER, G., GUSTAFSSON, D. AND ERIKSSON, U. 2003. No Influence of Ethnic Origin on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Melagatran Following Oral Administration of Ximelagatran, a Novel Oral Direct Thrombin Inhibitor, to Healthy Male Volunteers. *Pharmacokinetics*, 2003, 42, (4), pp. 475-484. ISSN 0312-5963.
- KALISKÁ, G. 2010. Nové molekuly pre antikoagulačnú liečbu pacientov s fibriláciou predsiení. *Kardiolog. prax* 2010; 8 (3): 121-124. ISSN 1336–3433.
- KANC, S. 2012. Dabigatran: új orális antikoaguláns szer nonvalvuláris pitvarfibrillációban stroke és szisztémás embolia megelőzésére. *LAM* 2012;22 (8-9):517-521. ISSN 1015-9770.
- KELTAI, M. 2009. Dabigatran vagy warfarin pitvarfibrillációban: a RE-LY vizsgálat eredményei és jelentősége. *LAM* 2009; 19(11):687-90. ISSN 1015-9770.
- KLABNÍK, A. 2011. Odporúčania pre manažment fibrilácie predsiení. *Cardiology Lett*. 2011;20(1):20–66. ISSN 1338-3655.
- KMEC, J. 2010. Prevencia tromboembólie pri fibrilácii predsiení u pacientov s duálnou antiagregačnou liečbou. *Kardiolog. prax* 2010; 8 (3): 125-130. ISSN 1336–3433.
- KMEC, J. 2013. Nové antikoagulantia v prevencii trombembolizmu u pacientov s fibriláciou

- ciou predsiení. *Interná med.* 2013; 13 (1): 44-51. ISSN 1335-8359.
- KRČOVÁ, V., HLUŠÍ, A., PALOVÁ, M., SLAVÍK, L., ÚLEHLOVÁ, J. Nová antikoagulancia – možnosti monitorování antikoagulačního účinku (dabigatran). *Interní Med.* 2012; 14(8 a 9): 318–321. ISSN 1212-7299.
- LEFFLEROVÁ, K. 2008. Úskalí antikoagulační léčby Warfarinem u nemocných s fibrilací síní – lékové a potravinové interakce. *Interv Akut Kardiolog* 2008; 7(6): 220–224, ISSN 1213-807X.
- LINK, K.P. 1959. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959; 19: 97–107. ISSN 0009-7322
- LIP, G. Y. H., NIEUWLAAT, R., CRIJNS, H. J. G. M. 2010. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *CHEST* 2010; 137(2):263–272. ISSN 0012-3692.
- MALÝ, R. 2008. Dabigatran. *Remedia* 2008; 18: 331–336. ISSN 0862-8947.
- MULLER R.L., SCHEIDT, S. 1994. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*, 1994;89(1):432-49. ISSN 0009-7322.
- NEWTON, B. WIGGINS, N.B., GRANGER, C.B., ALEXANDER, J.H. 2012- Novel Oral Anticoagulants After Acute Coronary Syndromes. *Cardiovasc Drugs Ther* (2012) 26:265–271. ISSN: 0920-3206.
- PELLA, D. 2012 Rivaroxaban – začala sa nová éra v antitrombotickej liečbe pacientov s fibriláciou predsiení. *Interná med.* 2012; 12 (11): 545-549. ISSN 1335–8359.
- PENGO V., CRIPPA, L., FALANGA, A., FINAZZI, G., MARONGIU, F., PALARETI, G. et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2011. 106 5:868-876. ISSN : ISSN 0340-6245.
- PISTERS, R., LANE, D.L., NIEUWLAAT, R., DE VOS, C.B., CRIJNS, H. J. G. M. AND LIP, G. Y. H. 2010. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *The Euro Heart Survey. Chest* 2010; 138: 1093-1100. ISSN 0012-3692.
- REMKOVÁ, A., REMKO, M. 2010. Nové antikoagulancia. *Interná med.* 2010; 10 (1): 34-38. ISSN 1335–8359.
- REMKOVÁ, A., REMKO, M. 2012. Čo priniesli nové perorálne antikoagulancia: výzvy pre súčasnosť a budúcnosť. *Interná med.* 2012; 12 (6): 234-241. ISSN 1335–8359.
- REMKOVÁ, A. 2013. Hodnotenie antikoagulačnej aktivity a zvrátenie antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulantov – aké máme možnosti? *Cardiology Lett.* 2013;22(3):219–227. ISSN 1338-3655.
- REMKOVÁ, R., HULÍKOVÁ, M., KUBISZ, P., ŠIMKOVÁ, I., KAMENSKÝ, G., LAZÚROVÁ, I. a spol. 2013. Laboratórne monitorovania liečby novými perorálnymi antikoagulantami – spoločné odporúčania odborných spoločností. *Interná med.* 2013; 13 (5): 255-25. ISSN 1335-8359.
- RONTÓ, P. Z. 2013. Az új orális antikoagulánsok hatásának felfüggesztése. [online]. [cit. 2013-09-19]. Dostupné na internete: <http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tkt/tenyeken-alapulo/ch01s54.html>
- SMOGORZEWSKA A., BRANDT, J.T., CHANDLER, W.L., CUNNINGHAM, M.T., HAYES, T.E., OLSON, J.D. et al. 2006. Effect of Fondaparinux on Coagulation Assays. Results of College of American Pathologists Proficiency Testing. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1605–1611. ISSN 0003-9985.
- STANGIER, J. 2008. Clinical Pharmacoki-

netics and Pharmacodynamics of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate. Clinical Pharmacokinetics, 2008, Volume 47, Issue, pp 285-295. ISSN 0312-5963.

STAŠKO, J., CHUDÝ, P., SOKOL, J., LISÁ, L., JEDINÁKOVÁ, Z., KUBISZ, P. Je potrebné laboratorné monitorovanie antikoagulačnej liečby. Interná med. 2013; 13 (2): 99-103. ISSN 1335-8359.

SZAPÁRY, L. 2011. Az orális antikoagulálás új lehetősége a kardiogén eredetű stroke prevenciójában. Fókuszban a RE-LY vizsgálat. LAM 2011;21(3):177–184. ISSN 1015-9770.

SZAPÁRY, L., FEHÉR, G., BOSNYÁK, E., DELI, G., CSÉCSEI, P. 2013. Hatékony, biztonságos stroke prevenció pitvarfibrilláció esetén új típusú orális antikoagulánsokká. Fókuszban a dabigatran. Ideggyogy Sz

2013;66(5–6):165–174. ISSN 0019-1442.

UCHINO, K., HERNANDEZ, A.V. 2012. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med. 2012;172(5):397-402. ISSN 0003-9926.

URBÁNEK, K., KOHLOVÁ, I., ÜRGE, J., MAREČKOVÁ, J. 2008. Informovanosť percepce, rizik a vómpliance pacientů užívajících warfarin. Klin Farmakol Farm 2008; 22(1): 6–10. ISSN - 1212-7973.

WEITZ, J.I. 2010. Meeting the unmet needs in anticoagulation therapy. Eur J Haematol 2010;85:1-28. ISSN 0902-4441.

ZÁMOLY, K. 2011. Újdonságok az antitrombotikus kezelésben. Hippocrate. 2011/2. p. 44.-48. IDDN 1419-3337.

#### Zoznam skratiek:

AF	fibrilácia predsiení
APTT	a ktivovaný parciálny tromboplastínový čas
CMP	cievne mozgové príhody
dt	dilutovaný trombínový čas
ECT	Ecarin Clotting Time
ekg	elektrokardiograf
LIM	akútna ložisková ischemia mozgu
ESC	Európska Kardiologická Spoločnosť
LMWH	n ízkomolekulárny heparín
NOAC	nové orálne antikoagulancia (novel oral anticoagulant)

NYHA	určenie stupňa závažnosti funkčného obmedzenia pri akejkoľvek chorobe srdca
NSAID	nesteroidné antireumatika
OAC	orálne antikoagulancia
RE-LY	The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy
TIA	tranzitórny ischemický atak
TTR	time spent in therapeutic range
VKA	antagonista vitamínu K
VTE	hlboká venózna trombóza
UFH	nefrakciovaný heparín

Práca bola podporená projektom EU ITMS 26220220099.

#### Adresa autora:

MUDr. Štefan Madarász, PhD.  
Neurologická klinika ÚVN SNP FN  
ul. gen. Miloša Vesela 21  
03426 Ružomberok  
e-mail: madarasz@gmail.com

#### Recenzované / Reviewed:

28. 2. 2014

**BIOLOGICKÉ EXPOZIČNÉ TESTY****BIOLOGICAL MONITORING FOR EXPOSURE ASSESSMENT****Ivica Bajusová, Ľubomír Legáth***RNDr. Ivica Bajusová, PhD.**Doc. MUDr. Ľubomír Legáth, PhD.**Klinika pracovného lekárstva a klinickej toxikológie LF Univerzity P.J. Šafárika  
a Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice*

**Abstrakt:** Priemyselná výroba prináša riziko kontaminácie pracovného prostredia chemickými látkami s rôznymi účinkami na organizmus. Biologické expozičné testy, biomonitorovanie expozície chemickým látkam, sú súčasťou hodnotenia ich miery expozície a prevencie nežiadúcich účinkov na zdravie.

**Kľúčové slová:** Biologické expozičné testy, biomarkery.

**Abstract:** The working environment presents the risk of overexposure of workers to various toxicants. Biological monitoring of exposure to chemicals is component of exposure assessment and prevention of adverse health effects.

**Key words:** Biological monitoring for exposure assessment, biological exposure indices.

**Úvod**

Pracovné prostredie patrí medzi významný determinant zdravia. Dostupné anamnestické informácie lekárovi klinického pracovného lekárstva napomáhajú v diagnostike akútnych a chronických foriem intoxikácií chemickými látkami z pracovného prostredia. Pre potreby klinickej praxe pracovného lekárstva vznikajú požiadavky na cielené toxikologické analýzy. Biologické expozičné testy (BET) slúžia na dôkaz a stanovenie chemických látok, príp. ich metabolitov alebo konjugátov v biologickej

matrici, ako odraz veľkosti záťaže chemického faktora z pracovného prostredia na ľudský organizmus, bez ohľadu na spôsob jeho vstupu do organizmu. Diagnostika intoxikácie chemickou látkou vychádza z pracovnej anamnézy klinického obrazu ochorenia a špecifického stanovenia koncentračných hladín noxy alebo príslušného metabolitu v biologickom materiáli rôznymi analytickými metódami, ktoré poskytnú platné reprodukovateľné výstupy. Prístrojovo náročné techniky pre vyšetrenia biologického materiálu vo vzťahu k pracovnej expozícii sa tvoria na objednávku a analýzy

tak získavajú charakter cieľovej identifikácie.

### **Interakcia chemickej látky a organizmu**

Interakcia chemickej látky a organizmu je vzájomná. Chemická látka pôsobí na organizmus a organizmus pôsobí na chemickú látku. Predmetom záujmu priemyselnej toxikológie je toxokinetika - cesta chemickej látky organizmom od aplikácie po elimináciu. Je prezentovaná prienikom látky do organizmu, distribúciou a transportom na zásahové miesto, interakciou s receptorom, biotransformáciou a jej elimináciou, vylučovaním z organizmu. Toxodynamika sa zaoberá dôsledkami pôsobenia chemických látok na bunku, tkanivo alebo cieľový orgán (Rusek, 2001; Lüllmann et al., 2004).

Rezorbcia je vstup chemického faktora do krvného a lymfatického obehu z povrchu tela, zo slizníc dutín komunikujúcich s vonkajším prostredím (Rusek, 2001; Buchancová a kol., 2003; Prokeš a kol., 2005). Ide o prienik látky z miesta aplikácie do krvného obehu alebo lymfatického systému, odkiaľ je látka transportovaná k cieľovým orgánom. Závisí od fyzikálnych pochodov počas difúzie, distribúcie a transportu niektorými transportnými proteínmi (Lüllmann et al., 2004). Z hľadiska priemyselnej toxikológie chemické látky vstupujú do organizmu najčastejšie epitelom dýchacieho ústrojenstva, tráviacim epitelom, pokožkou očnými spojivkami (Rusek, 2001). Dýchacie cesty, predovšetkým pľúca, sú vstupom do organizmu pre väčšinu chemických faktorov. Spolu so vzduchom vstupujú do respiračného traktu prach, dym, plyny a pary a kvapky tekutín. Často pôsobia v zmesi, kde dochádza k interakcii zložiek. Látky rozpustné vo vode dráždia horné dýchacie cesty, pri nízkych koncentráciách do pľúc ani nepreniknú. Látky málo rozpustné vo

vode prenikajú do pľúc, kde sa na veľkej ploche alveol vstrebávajú. Látka vstrebaná do pľúcnej krvi sa v celom rozsahu dostáva do veľkého krvného obehu, bez biotransformácie (Rusek, 2001; Prokeš a kol., 2005). Rezorbcia zažívacím traktom pri expozícii chemickým faktorom hrá sekundárnu úlohu, no za určitých okolností (Pb, As) je digestívna cesta vstupu významná. Sliznica v ústach sa prejavuje ako lipoidná membrána, je priepustná lipofilným (alkohol) a neionizovaným toxickým látkam. V žalúdku je správanie toxikkej látky ovplyvnené žalúdočnou kyselinou a hodnotou jej nízkeho pH 1,0-3,0. Kyslé prostredie potláča ionizáciu slabých kyselín, ktoré sa v porovnaní s inými časťami gastrointestinálneho traktu vstrebávajú najlepšie, u zásad je to naopak (bázy prestupujú z krvi do žalúdka). Hlavným miestom vstrebávania je sliznica tenkého čreva, ktorá sa chová ako fosfolipidická membrána, prepúšťa lipofilné, nedisociované látky. Prechod sa riadi difúziou v smere koncentračného gradientu (Rusek, 2001). Vstup chemických látok kožou sa realizuje transepidermálne, cestou mazových žliaz pre lipofilné látky a cestou potných žliaz pre hydrofilné látky. Množstvo resorbovanej látky závisí od veľkosti postihnuteho povrchu, jej rozpustnosti v tukoch a molekulovej hmotnosti. Vstrebávanie kožou podporuje vyššie prekrvenie pokožky v teplom prostredí a pri telesnej práci (Rusek, 2001; Buchancová a kol., 2003).

Dynamika distribúcie je daná rýchlosťou prietoku krvi, rýchlosťou prestupu toxikkej látky z krvného riečišťa do tkanivových tekutín a rýchlosťou prieniku z tkanivových tekutín do tkanivových buniek. Najlepšie je prekrvované tkanivo obličiek, pečene, mozgu, srdca, žalúdka a čriev, menej kostrové svalstvo, koža a najmenej tukové tkanivo. Rozdelenie che-



mickej látky medzi bunky, tkanivá a orgány je často nerovnomerné. V mieste, kde je koncentrácia látky najvyššia, sa jej toxický účinok nemusí automaticky prejavíť najrýchlejšie a najsilnejšie. Chemická štruktúra látky súvisí so schopnosťou látky naviazať sa na určité tkanivo alebo orgán tkanivovou afinitou (Bardoděj a kol., 1980; Rusek, 2001; Lüllmann et al., 2004).

Pod pojmom metabolizmus zahŕňame chemické reakcie, ktorými sa exogénne i endogénne látky v tele transformujú. Cudzorodé toxické látky, xenobiotiká sa po vstupe do organizmu najčastejšie menia metabolicky. Metabolické premeny sú katalyzované pomocou vhodných enzýmov. Enzýmy intermediárneho metabolizmu sú značne špecifické a umožňujú len premeny látok telu vlastných, príp. štruktúrou blízkych (Rusek, 2001). Xenobiotiká sa samovoľne menia za podmienok vlastných organizmu (vplyv pH, črevná mikroflóra, teplota), ukladajú sa v organizme, alebo sa bez zmien z organizmu vylučujú. Vo väčšine prípadov ide o inaktiváciu, zníženie toxicity xenobiotika (Cockerham et al., 1994). Biotransformácia je väčšinou detoxikačná. V niektorých prípadoch je to naopak a biotransformáciou vznikajú látky toxickejšie než pôvodné. Touto tzv. metabolickou aktiváciou vzniká väčšina genotoxických látok - karcinogény, mutagény i teratogény. V priebehu biotransformácie sa xenobiotikum, spravidla lipofilné premieňa na látku hydrofilnú, polárnejšiu a jeho molekulová hmotnosť sa výrazne zvyšuje. Zvýšená rozpustnosť vo vode urýchľuje vylučovanie obličkami a zvýšená molekulová hmotnosť umožňuje vylučovanie žľazou ďalej do zažívacieho ústrojenstva (Cockerham et al., 1994; Rusek, 2001; Lüllmann et al., 2004).

V I. fáze biotransformácie dochádza k zave-

deniu polárnej funkčnej skupiny do molekuly chemickej látky. Ide o hydroxy (-OH), karboxy (-COOH), amino (-NH<sub>2</sub>), merkaptó (-SH) a karbonylové (=CO) skupiny. K reakciám I. fázy biotransformácie, k reakciám nesyntetickým patrí oxidácia (hydroxylácia, N a O dealkylácia, tvorba S oxidov a N oxidov), redukcia a hydrolýza (Balíková, 2007).

Oxidácia je najbežnejšia a najdôležitejšia biotransformačná premena I. fázy biotransformácie. Mikrozomálne monooxygenázy (Cytochróm P450) oxidujú okrem xenobiotík aj endogénne steroidy a masné kyseliny (Cockerham et al., 1994). Úlohou systému cytochróm P450 je metabolizmus a detoxikácia exogénnych zložiek, ktoré sa do organizmu dostali tráviacim traktom. Aktivitu mikrozomálnych enzýmov ovplyvňujú rôzne faktory: rozdielnosť pohlaví, geneticky podmienené individuálne rozdiely, vek, výživa, stres, teplota, denný rytmus, fyzická záťaž, príjem liekov, rasové faktory. Pri všetkých premenách xenobiotík má rozhodujúcu úlohu pečeň. Pečeň je orgán, ktorý je zaradený medzi krvnú sieť vychádzajúcu z tráviaceho ústrojenstva a krvný obeh, má metabolickú a kontrolnú funkciu (Rusek, 2001). Pri oxidačných reakciách vznikajú nestabilné, rozložiteľné, vysoko reaktibilné zlúčeniny, ako epoxidy, voľné radikály, aziridíny, sulfhydrylové skupiny a episulfidy. Tieto zlúčeniny náhodne reagujú s makromolekulami v bunke, DNA a RNA. Alterácia DNA môže viesť k chybné replikácii a transkripcii, k chybnému prenosu informácií v bunke, k syntéze abnormálnych proteínov (Legáth, 2005). Podmienkou, aby mohla chemická látka (príp. metabolit) reagovať s genetickým materiálom bunky je, že musí byť nositeľom kladného náboja (elektrofilná častica). Ochota reakcie s receptorom (nukleofilom) je daná nielen stupňom



elektrofilnô, ale aj priestorovým usporiadaním, hlavne DNA a RNA a ochotou preniknúť k danému receptoru. Výsledkom týchto interakcií sú tzv. alternované molekuly, kde sa medzi molekulou aktivovaného karcinogénu a receptormi vytvorí kovalentná väzba. Ako nukleofilné receptory slúžia atómy kyslíka a dusíka v bázach DNA alebo RNA (Rusek, 2001). Napr. v prípade aromatických zlúčenín vznikajú mikrozomálnou oxidáciou a pôsobením cytochrómu P450 vysoko nestabilné epoxidy, ktoré sa stabilizujú vznikom nových foriem oxidačných metabolitov, alebo podľahnú aktivačným, nedetoxikačným mechanizmom, pri ktorých dochádza k interakciám s nukleofilným centrom geneticky významných molekúl (Cockerham et al., 1994; Rusek, 2001). Nie všetky oxidácie sú mikrozomálne. Etanol a metanol sú oxidované na príslušné aldehydy katalázou a alkoholdehydrogenázou. Alkoholdehydrogenázy môžu tiež redukovať aldehydy na alkoholy (Cockerham et al., 1994).

Redukčný mechanizmus biotransformačných pochodov nie je využívaný tak často ako oxidačný. Medzi redukčné reakcie patria redukcie karbonylových a karboxylových skupín, aromatických azozlúčenín, organických sulfoxidov, N-oxidov, redukčné dehalogenácie, aromatické dehydroxylácie a redukcie dvojitych väzieb (Cockerham et al., 1994; Rusek, 2001).

Hydrolyza patrí tiež medzi metabolické premeny I. fázy biotransformácie. Rozkladné hydrolytické reakcie začínajú v zažívacom trakte. Medzi hydrolytické reakcie patria hydrolyza esterov, amidov a hydrazidov, dehalogenácia a hydratácia epoxidov (Cockerham et al., 1994; Rusek, 2001).

Metabolit, ktorý vznikol v I. fáze biotransformácie, reaguje v II. fáze biotransformačnej

premeny (konjugačnej, syntetickej) s endogénnou látkou za vzniku konjugátu, ktorý je biologicky menej aktívny než pôvodná látka (detoxikačný mechanizmus) (Cockerham et al., 1994; Prokeš a kol., 2005; Balíková, 2007). Medzi endogénne látky zúčastňujúce sa konjugácie patria kyselina glukuronová, kyselina sírová, kyselina octová, glycín, ornitín, glutamín a cysteín (Prokeš a kol., 2005).

Chemické látky sa z organizmu vylučujú všetkými orgánmi s exkretórnou možnosťou, ako sú koža, potné, slinné, mliečne a pohlavné žľazy. Najčastejšie sa chemické látky vylučujú cez obličky, pečeň a zažívací trakt. Vedomosti o spôsobe a cestách vylučovania napomáhajú urýchliť vylučovanie z organizmu pri akútnych formách intoxikácií a predchádzať možným poškodeniam jednotlivých orgánov. Hydrofilné produkty biotransformácie s menšou molekulovou hmotnosťou prednostne prestupujú z pečenej bunky do krvi a vylučujú sa močom. Vylučovanie chemickej látky z organizmu je proces vedúci k odstráneniu chemickej látky z organizmu a jej metabolitov z organizmu a je funkciou obličiek. Ide o následné eliminačné mechanizmy: glomerulárna filtrácia, tubulárna sekrécia, tubulárna spätná pasívna difúzia a tubulárna aktívna reabsorbcia (Prokeš a kol., 2005).

### Účinky chemických látok

Vystavenie organizmu jeho vnútorným alebo vonkajším povrchom účinku chemickej látky sa nazýva expozícia. Expozícia danej chemickej látke závisí od použitej dávky, má za následok rôzne toxické účinky, biochemické, fyziologické, patologicke-morfologické zmeny až smrť (Legáth, 1997). Pod pojmom mechanizmus účinku chemickej látky rozumíme biochemické a biofyzikálne celulórne pochody, ktoré sú podkladom jej účinku

(Lüllmann et al., 2004). Účinok je biologická zmena vyvolaná alebo súvisiaca s pôsobením chemickej látky. Miera účinku chemickej látky v organizme závisí od dĺžky a veľkosti expozície, tiež od veku, pohlavia, telesnej hmotnosti, zdravotného a psychického stavu. Podľa časového profilu prenikania, dĺžky permanentného vstupu chemickej látky sa intoxikácie delia na akútne, subakútne a chronické (Legáth, 1997; Rusek, 2001).

Podľa spôsobu účinku sa pôsobiace xenobiotiká delia na látky s miestnym účinkom v mieste kontaktu (kyseliny, hydroxidy), s celkovým účinkom a neskorým účinkom ako sú napr. karcinogény, mutagény a teratogény (Rusek, 2001; Buchancová a kol., 2003).

V pracovnom prostredí môže byť organizmus vystavený súčasnému pôsobeniu viacerých chemických látok. Pri expozícii dvom chemickým látkam s rôznymi vlastnosťami nemusí dochádzať k ich vzájomnej interakcii. Vzájomné spolupôsobenie chemických látok môže mať za následok zosilnenie - synergizmus príp. zoslabenie - antagonizmus účinku jednej látky vplyvom druhej (Rusek, 2001). Opakovaná expozícia môže vyvolať toleranciu, návyk organizmu. Na vzniku tolerancie sa podieľajú rôzne mechanizmy ako znižovanie vstrebávania, zvýšený metabolický rozklad alebo regulačné a kompenzačné mechanizmy, ktoré môžu znížiť až anulovať účinok chemickej látky. Pod pojmom kumulácia chemickej látky rozumieme zvyšovanie jej koncentrácie v plazme a tkanivách pri pravidelnom hromadení sa látky v organizme určitú dobu, po ktorej sa prejaví chronický účinok danej látky (Legáth, 1997). Mnohé z lipofilných chemických látok sa do organizmu dostanú cez tukové vrstvy bunkových membrán do tukových tkanív, kde postupne nastáva proces kumulovania.

## Monitorovanie pracovného prostredia

Monitorovanie je opakované, dlhodobé a systematické meranie vybraných chemických ukazovateľov pre zistenie zmien charakteristík prostredia v čase a predikcii týchto charakteristík alebo ich ďalšieho vývoja (Prokeš a kol., 2005). Pri monitorovaní pracovného prostredia sa odoberajú vzorky na kvalitatívne a kvantitatívne stanovenie chemických látok z ovzdušia, z pracovných povrchov alebo z častí odevu exponovaných pracovníkov. Na základe výstupov z meraní pracovného prostredia sa určí miera rizika, ktorou je pravdepodobnosť, kedy sa za známych podmienok expozície prejaví poškodenie zdravia. Americká konferencia vládných priemyselných hygienikov (ACGIH) je poskytovateľom včasných, objektívnych vedeckých informácií a podkladov určených k usmerneniu a kontrole zdravotných rizík na pracoviskách (Cockerham et al., 1994). ACGIH stanovuje limitné hodnoty threshold limit values (TLV) pre chemické látky, čomu v súčasnej platnej slovenskej legislatíve zodpovedajú najvyššie prípustné expozičné limity (NPEL) chemických faktorov. Podľa NV SR č. 471/2011 Z. z. vychádzajú zo záväzných a indikatívnych limitných hodnôt stanovených a revidovaných na úrovni legislatívy EÚ, ktoré zohľadňujú, ale ich neprekračujú. NPEL pre chemické faktory sú definované ako najvyššie prípustné koncentrácie chemického faktora v pracovnom ovzduší, ktoré vo všeobecnosti nemajú škodlivé účinky na zdravie zamestnancov ani nespôsobujú obťažovanie pri opakovanej krátkodobej alebo dlhodobej expozícii denne počas pracovného života (NV SR č. 471/2011 Z. z.).

## Biologický monitoring

Biologický monitoring má preventívny cha-

rakter, sleduje vzťah medzi expozíciou, dávkou, účinkom a poškodením zdravia. Je opisovaný ako plánovaný a opakovaný odber vzoriek biologického materiálu vhodný k úprave dávkovania alebo eliminácii chemického faktora na mieru, ktorá nevykazuje poškodzujúci účinok na organizmus. Biologické monitorovanie expozície chemickým látkam na pracovisku je súčasťou hodnotenia expozície a následnej prevencie nežiadúcich účinkov týchto látok na organizmus (Morgan, 1997). Interpretácia biomonitorovania nie je izolovaná a zvyčajne vylučovanie zodpovedajúcich biomarkerov nemožno priradiť len jednému očakávanému zdroju. Biologické expozičné testy (BET) sledujú zmeny organizmu, súvisiace s pôsobením chemickej látky v dobe, kým nevyvoláva nepriaznivé účinky na organizmus. Jednoznačne zachytí interindividuálne rozdiely v množstve vstrebanej škodliviny v závislosti na fyziologických parametroch dýchania, námahe a aktívnom používaní ochranných prostriedkov. Výhodou biomonitorovania je odhalenie expozície z nečakaných zdrojov (Mráz a kol., 2009). Biomonitoring by mal byť prepojený s monitoringom pracovného prostredia a poskytovať informácie o absorbovanej dávke, účinku prípadne vstupu chemického faktora do organizmu (Morgan, 1997). V pracovnom lekárstve sa rozlišujú priame a nepriame BET. Priame BET stanovujú chemickú látku alebo jej metabolit. Nepriame BET stanovujú zmeny v organizme spôsobené chemickou látkou. Vzhľadom na skutočnosť, že rovnaký typ zmeny navodzujú i iné faktory sa označujú ako nešpecifické. BET odrážajú dávku nezávisle od cesty vstupu do organizmu. Problematika biomarkerov je komplexnejšia, vzhľadom na rôzne dlhé polčasy ich vylučovania z organizmu, ovplyvnenie predchádzajúcimi i mimopracovnými

expozíciami a odchýlkami v látkovej premene hodnotených osôb. Medzi nepriame BET patrí stanovenie kyseliny  $\delta$ -aminolevulovej pri expozícii olovu, alebo stanovenie percenta chromozómových aberácií vplyvom mutagénnej látky (Fabiánová, 2006). Odrazom interakcie medzi biologickým systémom a faktormi prostredia sú biomarkery (ukazovatele), definované ako indikátory signalizujúce javy v biologických systémoch, nástroj na vyjasnenie vzťahu medzi expozíciou a poškodením zdravia. Podľa Medzinárodného programu chemickej bezpečnosti (IPCS) sú biomarkery rozdelené na biomarkery expozície, biomarkery účinku a biomarkery vnímavosti, citlivosti (Buchancová a kol., 2003; Fabiánová, 2006). Biomarker expozície (dávky) je stanovená pôvodná vonkajšia látka, jej metabolit alebo produkt interakcie medzi cudzorodou látkou a niektorými cieľovými bunkami alebo molekulami, stanovený v biologickom materiáli (Fabiánová, 2006). Biomarkery expozície sú merateľnými indikátormi vonkajšej dávky, vhodné pri sledovaní vzťahu expozícia - choroba. Biomarker účinku (biochemického efektu) je diagnosticky významná látka, predklinický indikátor abnormality, vznikajúcej po expozícii určitej látky, kde sa po vzájomnom kontakte s chemickými látkami rušia normálne biochemické postupy v organizme (napr. cholinesteráza, enzým zodpovedný za správny prenos nervových vzruchov). Expozícia organofosfátovým insekticídmi vedie k inhibícii a poklesu aktivity cholinesterázy (Buchancová a kol., 2003; Fabiánová, 2006; Mráz a kol., 2009). Biomarker vnímavosti (susceptibility) slúži ako dôkaz vrodenej alebo získanej schopnosti organizmu reagovať na expozíciu. Biomarkery vnímavosti sú zakódované v genetickej výbave jedinca a vyšetrujú sa prevažne metódami molekulárnej gene-

tiky. Ich využitie v ochrane zdravia jednotlivcov naráža na etické otázky a obmedzujú ich zatiaľ na výskumné štúdie (Mráz a kol., 2009). K interpretácii biomonitorovania chemickým faktorom sa využívajú referenčné hodnoty príslušných biomarkerov, ktoré využívajú dostupné vedecké a technické údaje na nastavenie regulačných a odporúčaných limitov, minimalizujúcich zdravotné riziká (Morgan, 1997).

V Slovenskej republike sú biologické medzné hodnoty (BMH) biomarkerov limitované hygienickými predpismi (NV SR č. 471/2011 Z. z.). Pre chemické faktory platí, že dodržanie BMH nevylučuje riziko škodlivých zdravotných účinkov, preto sú určené ako základ pre biomonitoring exponovaných osôb a zdravotný dohľad vykonávaný lekárom pracovnej zdravotnej služby. NV SR č. 471/2011 Z. z. uvádza aj niektoré chemické faktory s karcinogénnym účinkom kategórie 1 a 2 (napr. Cd, polycyklické aromatické uhľovodíky). Pri výbere najvhodnejšieho biomarkera vymedzenej expozície je vhodné zohľadniť koreláciu ukazovateľa s veľkosťou expozície, koncentráciu vylučovaného biomarkera v biologickom materiáli. Pri voľbe biomarkerov je treba zvážiť, či spĺňajú kritéria špecifickosti, citlivosti a validity zvoleného biomarkera. Koncentrácia cudzorodých, rýchlo sa metabolizujúcich látok v moči závisí na pohybe a koncentrácii látky v ovzduší, fyzickej námahe alebo diuréze. Ak má BET charakterizovať mieru expozície t.j. množstvo resorbovanej látky, odber musí zaručiť, že vzorka bude reprezentatívna pre celú expozíciu.

### **Monitorovanie o biologického materiálu v laboratórnych podmienkach**

Výšetrenie vhodného biologického materiálu v laboratórnych podmienkach, umožňuje

lekárovi pracovného lekárstva zistiť vzťah medzi pracovnou expozíciou chemickým faktorom a poškodením zdravia exponovaných pracovníkov. Biologický materiál sa odoberá a uchováva za vopred určených podmienok správnej laboratórnej praxe. Škodliviny je potrebné z matrice izolovať a spracovať postupmi vhodnými pre jednotlivé biomarkery. Chemické látky sa delia na prchavé a extraktívne, organické a anorganické. Podľa druhu chemickej látky sa cieľene vyberá vyhovujúca analytická metóda na stanovenie jednotlivých biomarkerov. Prchavé organické látky sa najčastejšie stanovujú plynovou chromatografiou (GC) s rôznou detekciou, napr. v praxi najviac využívaným univerzálnym plameňovo-ionizačným detektorom (FID), detektorom elektrónového záchytu (ECD), alebo v posledných rokoch dostupným hmotnostným detektorom (MS). Pri extraktívnych organických látkach (extrahované podľa polarít) sa uplatňuje vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (HPLC) s rôznou detekciou. Na BET sa najčastejšie odoberá exponovaným pracovníkom krv a moč. Odbery sa uskutočňujú na konci pracovnej zmeny, kedy je koncentrácia chemickej látky najvyššia. Pri odberoch by sa mal zvažovať biologický polčas rozpadu noxy. Pri monitorovaní krvi je výhodou, že celkové zloženie krvi je relatívne konštantné medzi jednotlivcami, nie je potrebná korekcia nameraných hodnôt biomarkera z hľadiska interindividuálnych rozdielov. Z plnej venóznej krvi sa najčastejšie stanovujú koncentračné hladiny anorganických látok, napr. kovov (ICP, AAS, elektrochemické stanovenia). Zo séra sa spektrofotometricky stanovujú hladiny aktivity enzýmu cholinesterázy po expozícii organofosfátom, podobne koncentrácia tiokyanátov v sére slúži na vyhodnotenie dlhodobej expozície fajčenia. Spektrofo-

tometrické stanovenia karbonylhemoglobínu a methemoglobínu patria k tradičným BET. Moč je vhodný na neinvazívne monitorovanie chemického faktora, jeho špecifickej metabolizovanej alebo konjugovanej podoby. V moči sa stanovujú nízkomolekulové hydrofilné látky, napr. ťažké kovy, metabolity a konjugáty aromatických a polycyklických uhl'ovodíkov, chlorovaných uhl'ovodíkov. Moč má charakter ultrafiltrátu plazmy. Koncentrácie biomarkera v moči korelujú s hodnotami v plazme v čase, keď sa moč dostáva do močového mechúra (Buchancová a kol., 2003). Analýza anorganických látok (kovov) v krvi a moči sa uskutoční po mineralizácii vzorky v uzavretom alebo otvorenom systéme. Metódou prvej voľby stanovenia kovov v biologických matriciach je atómová absorpčná spektrometria (AAS). Najväčšie možnosti ponúka hmotnostná spektrometria s indukčne viazanou plazmou (ICP-MS). Využívajú sa tiež elektrochemická alebo spektrofotometrická analýza.

### **Interpretácia výsledkov biologického expozičného testu**

Podľa NV SR č. 471/2011 Z. z. a NV SR č. 356/2006 Z. z. sa v moči stanovená koncentrácia cudzorodej látky prepočítava na koncentráciu súčasne vylučovaného kreatinínu (NV SR č. 471/2011 Z. z.; NV SR č. 356/2006 Z. z.). Výsledok sa interpretuje ako množstvo látky, zodpovedajúce 1 g kreatinínu. Tento spôsob prepočtu využíva skutočnosť, že kreatinín sa z tela vylučuje stálou rýchlosťou, ktorá nie je ovplyvnená diétou, príjmom

tekutín ani telesnou námahou. BET vyjadrené údajmi vzťahovanými na kreatinín majú menší rozptyl, než výsledky udávané v koncentračných údajoch. (Bardoděj a kol., 1980). Biologické medzné hodnoty sa uvádzajú ako orientačné hodnoty v mg zisťovaného faktora na 1 g kreatinínu za predpokladu, že obsah kreatinínu v moči je 1 500 mg.l<sup>-1</sup> moču. Fyziologický rozsah hodnôt kreatinínu je 848-2 092 mg.l<sup>-1</sup>, resp. 7-18 mmol.l<sup>-1</sup> pri 24-hod. vzorkách moču. Najčastejšie sa odporúčajú 24-hodinové, celodenné odbery moču, ktoré sú najobjektívnejšie. Pre účely BET sú vhodné odbery vzoriek celozmenové (8 hod.), krátkodobé (napr. 2 hod.) alebo námatkové „spot sample“ (Bardoděj a kol., 1980).

### **Záver**

Biomonitorovanie sleduje vzťah medzi expozíciou, dávkou a účinkom chemickej látky a následným poškodením zdravia exponovaných. Odrazom interakcie medzi organizmom a látkou sú jeho biomarkery. Pri výbere najvhodnejšieho biomarkera expozície je vhodné zohľadniť koreláciu vybraného metabolitu s veľkosťou jeho expozície. Biomonitoring profesionálnej expozície chemickým faktorom sa plnohodnotne využíva pri realizácii požiadaviek na zhodnotenie zdravotného rizika expozície chemickým látkam jednotlivca alebo skupiny pracovníkov v pracovnom prostredí.

### **Literatúra**

BALÍKOVÁ, M. 2007. Forenzní a klinická toxikologie. 1.vyd. Praha : Nakladatelství Galén, 2007.137 s. ISBN 978-80-7262-284-9.

BARDODĚJ, Z. a kol. 1980. Expoziční testy v průmyslové toxikologii. 1. vyd. Praha : Avicenum, 1980. 367 s.

BUCHANCOVÁ, J. a kol. 2003. Pracovní lékařství a toxikologie. 1. vyd. Martin :



Vydavateľstvo Osveta, 2003. 1133 s. ISBN 80-8063-113-1.

COCKERHAM, L. G., SHANE, B. S. 1994. Basic Environmental Toxicology. Boca Raton : CRC Press, Inc., 1994. 627 s. ISBN 0-8493-8851-1.

FABIÁNOVÁ, E. 2006. Monitoring of Load on Inhabitants from the Environmental Factors. In Životné Prostredie, 2006, roč. 40, č. 2, s. 71-75.

LEGÁTH, J. a kol. 1997. Odhad miery rizika chemických látok pre domáce, hospodárske a voľne žijúce zvieratá, včely a vodné živočíchy. 2. vyd. Košice : Univerzita veterinárskeho lekárstva v Košiciach, 1997. 102 s. ISBN 80-88867-10-X.

LEGÁTH, J. 2005. Xenobiotiká a ich toxický účinok. In LEŠNÍK, F., DANKO, J. Medicínska lymfológia. Bratislava : Hajko & Hajková, 2005. s. 270-273. ISBN 80-88700-62-0.

LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M. 2004. Farmakologie a toxikologie. 2. vyd. Praha : Grada, 2004. 725 s. ISBN 80-247-0836-1.

MORGAN, M. S. 1997. The Biological Exposure Indices: A Key Component in Protecting Workers from Toxic Chemicals. In Environmental Health Perspectives, 1997, roč. 105, s. 105-115. ISSN 0091-6765.

MRÁZ, J., STRÁNSKÝ, V., ŠPERLINGOVÁ,

I. a kol. 2007. Možnosti biologického monitorování expozice benzenu. In XVI. konzultační den Státní zdravotní ústav, Centrum pracovního lékařství Praha. [online]. 2007. [cit: 2011-1-23]. Dostupné z [http://www1.szu.cz/chpn/pages/education/16moznosti\\_biol\\_monit\\_benzenu.pdf](http://www1.szu.cz/chpn/pages/education/16moznosti_biol_monit_benzenu.pdf)

NARIADENIE VLÁDY SLOVENSKEJ REPUBLIKY Č. 356/2006 o ochrane zdravia zamestnancov pred rizikami súvisiacimi s expozíciou karcinogénnym a mutagénnym faktorom pri práci

NARIADENIE VLÁDY SLOVENSKEJ REPUBLIKY Č. 471/2011, ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie vlády slovenskej republiky č. 355/2006 z. z. o ochrane zamestnancov pred rizikami súvisiacimi s expozíciou chemickým faktorom pri práci v znení nariadenia vlády slovenskej republiky č. 300/2007 z. z.

PROKEŠ, J. a kol. 2005. Základy toxikologie: Obecná toxikologie a ekotoxikologie. 1. vyd. Univerzita Karlova v Praze : Nakladatelství Karolinum, 2005. 248 s. ISBN 80-7262-301-X.

RUSEK, V. 2001. Základy toxikologie a úvod do problematiky hygieny a bezpečnosti práce v chemické laboratoři. Pardubice : Univerzita Pardubice. [online]. 2001. [cit: 2009-10-06]. Dostupné z <http://webak.upce.cz/~uozp/skripta/uozp-skripta-tox-rusek.pdf>

#### Adresa prvního autora:

RNDr. Ivica Bajusová, PhD.

Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice  
Klinika pracovného lekárstva a klinickej  
toxikológie  
Rastislavova 43  
040 01 Košice  
e-mail: [ivica.bajusova@gmail.com](mailto:ivica.bajusova@gmail.com)

#### Recenzované / Reviewed:

10. 12. 2013



## PROTILÁTKY PROTI ŠTÍTNEJ ŽLÁZY U PRIMÁRNE DEPRESÍVNYCH ŽIEN

ANTITHYROID ANTIBODIES IN PRIMARY DEPRESSIVE WOMEN

**Jana Vančíková, Aneta Bednářová, Gabriela Šedivá, Ivan Dóci**

*MUDr. Vančíková Jana*

*MUDr. Bednářová Aneta*

*MUDr. Šedivá Gabriela*

*doc. MUDr. Dóci Ivan, PhD.*

*II. psychiatrická klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice*

**Abstrakt:** V práci porovnávame plazmatické hladiny protilátok proti štítnej žľazy u depresívnych žien s kontrolnou skupinou zdravých žien. Celkový počet subjektov sme rozdelili do dvoch skupín. Prvá skupina zahŕňa skupinu 20 zdravých žien, druhá skupina zahŕňa 33 žien hospitalizovaných s depresívnou poruchou, ktorej závažnosť bola zistená Hamiltonovou škálou na hodnotenie symptómov depresie (HAMD). Diagnóza depresie bola stanovená na základe kritérií podľa MKCH 10. Hladiny antityroidálnych protilátok Anti-TPO boli stanovené v laboratóriu pomocou dostupných laboratórnych kitov. Výsledky získané v oboch skupinách žien boli analyzované za pomoci T testu. Súčasne sme stanovili priemerný vek žien s normálnymi patologickými hodnotami protilátok proti štítnej žľaze. Záver: Výskum potvrdzuje doposiaľ získané poznatky. V skupine depresívnych žien boli pozorované abnormálne hladiny protilátok proti štítnej žľaze-Anti-TPO oveľa častejšie ako u zdravých žien. Vek žien s abnormálnymi hladinami protilátok proti štítnej žľaze bol vyšší v oboch skupinách žien v porovnaní so ženami s normálnymi hladinami Anti-TPO.

**Kľúčové slová:** depresia, depresia u žien, protilátky proti štítnej žľaze, Anti-TPO.

**Abstract:** In this paper we compare plasma levels of antithyroid antibodies in depressed women with a control group of healthy women. The total number of subject were divided into two groups. The first group includes 20 healthy women, the second group includes 33 women hospitalized with major depressive disorder severity of which was detected by Hamilton Rating Scale for assessing symptoms of depression (HAMD). The diagnosis of depression was determined by classification ICD 10. Level of Anti-TPO antibodies were performed by available kits in the laboratory. Result obtained in the

two groups of women were analyzed by T test. We determined the mean age of women with normal and pathological levels of antithyroid antibodies. Conclusions: Research confirms previously discovered knowledges. In the group of depressed women were observed abnormalities of antithyroid antibodies more frequently than in the healthy women. Mean age of women with abnormal levels of antithyroid antibodies was higher in both groups compared with women with normal level of antithyroid antibodies.

**Keywords:** depression, women depression, antithyroid antibodies, Anti-TPO.

## Úvod

Depresívna porucha je ochorenie, ktoré mení náladu a myslenie, počas obdobia 1 roka 9,5 percenta populácie trpí depresiou (Hendrick et al., 1998; Ebmeier et al., 2006; Ferrari et al., 2013). Aj Svetová federácia duševného zdravia (WFMH) uvádza, že v súčasnosti trpí depresiou približne 10% percent populácie. Jedna zo štyroch žien a jeden muž z 10 muží prekonajú počas života vážnu epizódu depresie (Haggerty et al., 1990; Fountoulakis et al., 2004; Del Ghianda, 2013). Forlani et. al. (2013) konštatujú, že fenomén celosvetového starnutia populácie s výskytom depresie vo vyšších vekových kategóriách je vážnym problémom súčasnej doby. V štúdiu zameranej na jedincov starších ako 74 ročných zistili 25,1% prevalenciu výskytu depresie, pričom nezistili rozdiely medzi pohlaviami. Depresia je jednou z popredných príčin zdravotnej a pracovnej neschopnosti, podľa údajov WHO sa predpokladalo, že v roku 2020 bude depresia druhou najčastejšou príčinou práceneschopnosti po ischemickej chorobe (Gold et al., 1982). Depresia komplikuje a predlžuje somatické ochorenia, napríklad cievne mozgové príhody, srdcový infarkt, nádorové ochorenia, Parkinsonovu chorobu, prináša so sebou sociálne a finančné problémy (Hage et al., 2012). Peroxidáza štítnej žľazy (TPO) je enzým, ktorý katalyzuje jodácia a reakcie potrebné

pre syntézu hormónu štítnej žľazy. Je viazaná na membráne nachádza sa vo vysokej koncentrácii na apikálnom povrchu tyreocytov. Jej molekulárna hmotnosť sa pohybuje medzi 100 a 105 – kDa (Fountoulakis et al., 2010). Autoimunitné protilátky sú pozitívne u viac ako 90% pacientov s autoimunitnou hypotyreózy a Gravesovou chorobou (Eller et al., 2010).

Protilátky proti štítnej žľaze hrajú úlohu v patogenéze depresie (Nemeroff et al., 1983). Vyššie hladiny protilátok proti peroxidáze štítnej žľazy bolo preukázané u 9 až 20% depresívnych pacientov v porovnaní s 5-10% v bežnej populácii (Gold et al., 1982; Haggerty et al., 1990), resp. 8,9% vs. 4,7% (Nemeroff et al., 1985). Hypofýza produkuje viac TSH, v dôsledku ktorej sa uvoľňuje stále viac hormónov štítnej žľazy do organizmu. V raných fázach tohto procesu sú hladiny T3 a T4 úrovne normálne, ale TSH je zvýšená (Esposito et al., 1997). Ak sa ochorenie nepodchytí, choroba štítnej žľazy postupuje, hladiny hormónov štítnej žľazy klesnú a TSH stúpa dramaticky (Kirdegaard et al., 1990; Jackson-Asamoah, 1999; Migdal a Hennessey, 2013; Wu et al., 2013).

Bolo zistené, že zvýšenie antityreoidiálnych protilátok nie je navyše spojené s odklonom hladín hormónov štítnej žľazy, konkrétne TSH (Despre a Grant, 1998). Posolstvo vyplývajúce z vyššie uvedených skutočností je nejasné, i keď je isté že štítna žľaza hrá úlohu

v patogenéze depresie, nie je presne jasné akú. Prítomnosť abnormalít v tyreoidálnom statusu u pacientov s depresiou negatívne ovplyvňuje reakciu pacientov na antidepressívnu liečbu a je markerom horšej prognózy pre pacienta vzhľadom na možný prechod do refraktérnej alebo farmakorezistentnej depresie (Fountoulakis et al., 2004; Fountoulakis et al., 2010).

## Ciele

Cieľom nášho výskumu bolo zistiť hladiny anti-TPO protilátok u depresívnych pacientov. Súbor predstavuje spolu 53 žien, z toho 33 žien s depresívnou poruchou, ktoré boli hospitalizované na 2. psychiatrickej klinike UNLP v Košiciach. Kontrolnú skupinu predstavuje skupina 20 žien bez závažného somatického ochorenia, s negatívnou psychiatrickou anamnézou, bez klinických príznakov depresie.

## Materiál a metódy

Sledovali sme tyreoidálny status u 33 žien hospitalizovaných pre depresiú v období rokov 2009 až 2011, depresívne pacientky boli vo veku 18 – 65 rokov. Kontrolnú skupinu tvorili ženy vyšetrené na gynecologickej ambulancii v rámci prevencie. Pacientky v kontrolnej skupine nemali príznaky depresie ani inej psychiatrickej poruchy, čo sme zistili, klinickým rozhovorom. Ženy v oboch skupinách nemali klinické známky endokrinologického ani iného závažného somatického ochorenia. Depresívne pacientky boli hodnotené Hamiltonovou stupnicou (Hamilton, 1967) pre posúdenie závažnosti depresie. Klinickým vyšetrením a na základe dokumentácie bola stanovená psychiatrická diagnóza podľa kri-

terii MKCH 10. Ženám v oboch skupinách bol vyšetrený tyreoidálny stav, protilátky proti peroxidáze štítnej žľazy (anti-TPO), ktoré sú považované za najcitlivejší a špecifický marker autoimunitného ochorenia štítnej žľazy (Fountoulakis et al., 2010), boli stanovené metódou RIA v nemocničnom laboratóriu. Všetkým subjektom bol odobratý biologický materiál na biochemické vyšetrenie a vyšetrenia zamerané na zistenie funkcie štítnej žľazy (FT4), voľného T3 (FT3), tyroideu stimulujúceho hormónu (TSH) vrátane autoprotilátok proti peroxidáze štítnej žľazy (Anti-TPO). Normálne hodnoty FT4: 11,5 - 23,2 pg / ml; FT3 3,5 - 6,5 pg / ml). TSH bola meraná chemiluminiscenčná s normálnymi hodnotami v rozmedzí 0,35 - 5,5,0  $\mu$ U / ml. Protilátky proti peroxidáze štítnej žľazy (anti-TPO) sa nemajú vyskytovať u zdravých ľudí.

## Výsledky a diskusia

Sledovali sme plazmatické hodnoty protilátok proti štítnej žľaze - Anti-TPO u žien s diagnózou depresívnej poruchy v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých žien. Získané údaje boli analyzované a štatisticky porovnané pomocou T-testu (Klímová-Gaško, 2008). Rozdiel bol štatisticky významný ( $p < 0,01$ ) (tab. 1).

Tabuľka 1 Plazmatické hladiny Anti-TPO u žien bez depresie a s depresiou.

	Priemerný vek	Anti-TPO (IU / ml)	% žien s pozit. Anti-TPO
<b>Zdravé ženy – kontrolná skupina</b>	42,44	4,62 $\pm$ 2,58	5,0
<b>Ženy s depresiou</b>	39,8 2	3,17 $\pm$ 12,08	26,07
		P < 0,01	

Tabuľka 2 Priemerný vek žien s abnormálnymi a normálnymi hladinami Anti- TPO

	S norm. Anti-TPO	S abnorm. Anti-TPO
Zdravé ženy	42,18	46
Ženy s depresiou	36,4	43,6

Zistili sme vyššiu prevalencia protilátok proti štítnej žľaze v sére u depresívnych žien v porovnaní so ženami v kontrolnej skupine (26,086% vs. 5%). Porovnaním výsledkov a štatistickým vyhodnotením pomocou T- testu sme zistili, že rozdiel v hladinách Anti-TPO u zdravých a depresívnych žien je štatisticky významný. Priemerný vek žien s depresiou bez prítomnosti protilátok proti štítnej žľaze je 36,4 roka, u žien s pozitívnymi protilátkami je 43,6 roka. V kontrolnej skupine iba jedna žena mala pozitívne protilátky proti štítnej žľaze, čo koreluje s výsledkami z literatúry (v bežnej populácii sa pohybuje okolo 5%). Z viacerých klinických výskumov vyplýva, že depresia často koexistuje s autoimunitnou tyreoiditídou, čo môže znamenať, že depresia môže spôsobiť zmeny v imunitnom systéme alebo dokonca môže ísť o autoimunitné ochorenie ako také (Joffe, 1987; Bauer-Whybrow, 1988; Giynas Ayhan et al., 2014; Berent et al., 2014). V skupine depresívnych žien sa pozitívita protilátok proti štítnej žľaze spája s vyšším vekom. Výsledky sú kompatibilné s výskumom viacerých ďalších autorov, ktorý tiež pozorovali zvýšené anti-TPO protilátok u pacientov s depresiou (Carta et al., 2004; Feldman et al., 2013).

Hladiny T3, T4 a TSH sú v norme u pacientov oboch skupinách. Napriek pozitívite

protilátok u časti žien s depresiou, hladiny hormónov štítnej žľazy neboli mimo referenčného rozsahu - pacientky teda boli eutyreoidné. Tieto poznatky sú takisto v zhode so zisteniami iných autorov (Gold et al., 1992; Boswell et al., 1997; Kirkegaard et al., 1998; Beydoun et al., 2013; Özerdem a Rasgon, 2014).

## Záver

Napriek mnohým rokom výskumu v oblasti endokrinného vplyvu na afektívne poruchy zostáva mechanizmus výskytu abnormalít v tyreoidálnom statusu u depresívnych pacientov neurčitý. Realizovaný výskum potvrdzuje, že u pacientov s afektívnou poruchou sa vyskytujú protilátky proti peroxidáze štítnej žľazy oveľa častejšie ako v bežnej populácii. Viaceré údaje uvádzané v odbornej literatúre poukazujú na to, že abnormality v tyreoidálnom statusu sú časté hlavne u žien, predovšetkým u starších žien, čo sa potvrdilo aj v našom súbore realizovanom u žien s depresiou a bez nej. Nami získané zistenia môžu byť námetom na smerovanie ďalšieho bádania. Je potrebné na nich myslieť u depresívnych pacientov, predovšetkým v skupine žien vo vyššom veku (Hage a Azar, 2012).

Prehliadnutie príznakov dysfunkcie štítnej žľazy môže viesť k rozvoju klinicky významného endokrinologického ochorenia, ktoré má nesporný vplyv na zhoršenie alebo objavenie sa symptómov depresie u pacientov.

**Literatúra**

- BAUER, M.S., WHYBROW, P.C. 1988. Thyroid hormones and the central nervous system in affective illness: interactions that may have clinical significance. *Integr Psychiatry*, 1988, č. 6, s. 75-100. ISSN 0735-3847.
- BERENT, D., ZBORALSKI, K., ORZECOWSKA, A., GAŁECKI, P. 2014. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Molecular biology reports*, s. 1-7.
- BEYDOUN, M. A., BEYDOUN, H. A., KITNER-TRIOLO, M. H., KAUFMAN, J. S., EVANS, M. K., ZONDERMAN, A. B. 2013. Thyroid Hormones Are Associated With Cognitive Function: Moderation by Sex, Race, and Depressive Symptoms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, roč. 98, č. 8, s. 3470-3481. ISSN 0021-972X.
- BOSWELL, E.B., ANFINSON, T.H., NEMEROFF, C.B. 1997. Depression associated with endocrine disorders. In: Robertson MM, Katona CLE, eds. *Depression and physical illness*. England: Wiley, Chichester; Cambridge University Press. 1997. s. 256-292. ISBN 10: 047196 1485.
- CARTA, M.G. et al. 2004. The link between thyroid autoimmunity (anti-thyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry*, 2004 Aug 18, 4, s. 25-31. ISSN 1471-244X.
- DEL GHIANDA, S., TONACCHERA, M., VITTI, P. 2013. Thyroid and menopause. *Climacteric*, 2013, (0), s. 1-10.
- DESPRE, N., GRANT, A.M. 1998. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clinical Chemistry*, 1998, roč. 44, č. 3, s. 440-454. ISSN 1530-8561.
- EBMEIER, K.P., DONAGHEY, C., STEELE, J.D. 2006. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, roč. 67, s. 153-167. ISSN 0140-6736.
- ELLER, T. et al. 2010. Thyroid autoimmunity and treatment response to escitalopram in major depression. *Nord J Psychiatry*, 2010 Aug, s. 253-257. ISSN 1502-4725.
- ESPOSITO, S., PRANGE, A.J. Jr., GOLDEN, R.N. 1997. The Thyroid Axis and Mood Disorders: Overview and Future Prospects. *Psychopharmacology Bulletin*, 1997, roč. 33, č. 2, s. 205-17. ISSN 0048-5764.
- FELDMAN, A. Z., SHRESTHA, R. T., HENNESSEY, J. V. 2013. Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2013, roč. 42, č. 4, s. 453-476. ISSN 0889-8529.
- FERRARI, A. J., SOMERVILLE, A. J., BAXTER, A. J., NORMAN, R., PATTEN, S. B., VOS, T., WHITEFORD, H. A. 2013. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*, roč. 43, č. 2012, s. 471-481. ISSN 0033-2917.
- FORLANI, C., MORRI, M., FERRARI, B., DALMONTE, E., MENCHETTI, M., DE RONCHI, D., ATTI, A. R. 2013. Prevalence and gender differences in late-life depression: a population-based study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*

- chiatry, 2013, published online 18 March 2013. ISSN 10647481.
- FOUNTOULAKIS, K.N., et al., 2010. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. *Nord J Psychiatry*, 2010 Aug, roč. 64, č. 4, s. 253-257. ISSN 1502-4725.
- FOUNTOULAKIS, K.N., IACOVIDES, A., GRAMMATICOS, P. 2004. Thyroid Function in Clinical Subtypes of Major Depression. *BMC Psychiatry*, 2004, roč. 4, s. 1-9. ISSN 1471-244X.
- GOLD, M.S., POTTASH, A.L.C., EXTEIN, I. 1982. "Symptomless" autoimmune thyroiditis in depression. *Psychiatry Res*, 1982, roč. 6, č. 3, s. 261-269. ISSN 0165-1781.
- GIYNAS AYHAN, M., UGUZ, F., ASKIN, R., GONEN, M. S. 2014. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. *General Hospital Psychiatry*, 2014, roč. 36, č. 1, s. 95-98. ISSN 1873-7714.
- HAGE, M.P., AZAR, S.T. 2012. Link between Thyroid Function and Depression, *J Thyroid Res*, 2012, s. 1-8. ISSN 1756-6614.
- HAGGERTY, J.J., Jr., EVANS, D.L. et al. 1990. The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 1990, roč. 27, č. 1, s. 51-60. ISSN 0006-3223.
- HENDRICK, V., ALTSHULER, L., WHYBROW, P. 1998. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatric Clin N Am*, 1998, roč. 21, č. 2, s. 277-92. ISSN 0193-953.
- JACKSON, I.M., ASAMOAH, E.O. 1999. Thyroid Function in Clinical Depression: Insights and Uncertainties. *Thyroid Today*, 1999, roč. 22, č. 2, s. 1-11. ISSN 1810-1828.
- JOFFE, R.T. 1987. Antithyroid antibodies in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1987, roč. 76, č. 5, s. 598-599. ISSN 1600-0447.
- KIRDEGAARD, C., FABER, J. 1998. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol*, 1998, roč. 138, s. 1-9. ISSN 1479-683X.
- KIRDEGAARD, C. Et al., 1990. Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropin levels in endogenous depression. *Biol Psychiatry*, 1990, roč. 27, s. 472-476. ISSN 0006-3223.
- KLÍMOVÁ, E., GAŠKO, R. 2008. Niektoré odporúčané postupy vedeckého výskumu v klinickej praxi. In: *Štatistické metódy pre klinickú epidemiológiu a laboratórnu prax*, Košice, Aprilla, 2008, s. 73-80. ISBN 978-80-89346-00-4.
- MIGDAL, A. L., HENNESSEY, J. I. 2013. Psychiatric disorders and thyroid. *Endocrine Secrets*, 334. 6th ed. ISBN 978-1-4557-4975-1.
- NEMEROFF, C.B., et al. 1983. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 1983, 142, s. 840-843. ISSN 1535-7228.
- NEMEROFF, C.B., SIMON J.S., HAGGERTY, J.J., EVANS, D.L. 1985. Antithyroid antibodies in depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 1985, roč. 142, č. 7, s. 840-843. ISSN 1535-7228.
- ÖZERDEM, A., RASGON, N. 2014. Women with bipolar disorder: a lifetime challenge from diagnosis to treatment.



Bipolar Disorders, 2014, roč. 16, s. 1- 4.  
ISSN 1399-5618.

WU, E. L., CHIEN, I., LIN, C. H., CHOU, Y. J., CHOU, P. 2013. Increased risk of hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with major depressive disorder: A population-based study. Journal of Psychosomatic Research, 2013, roč. 74, č. 3, s. 233-237. ISSN 0022-3999.

**Adresa prvého autora:**

MUDr. Jana Vančíková  
II. psychiatrická klinika  
LF UPJŠ a UNLP  
Rastislavova 43  
041 90 Košice

**Recenzované / Reviewed:**

15. 1. 2014

## ANALÝZA ROZVOJA SILY A POHYBLIVOSTI NA SUCHU A PLAVECKEJ VYTRVALOSTI PLAVCOV NA DLHÉ TRATE

ANALYSIS THE DEVELOPMENT OF STRENGTH IN A DRY PLACE AND MOBILITY  
AND SWIMMING ENDURANCE FOR LONG DISTANCE SWIMMERS

**Peter Berlanský, Ján Luha, Radoslav Suchánek**

*PaedDr. Peter Berlanský*

*RNDr. Ján Luha, CSc.*

*Radoslav Suchánek*

**Abstrakt:** Práca je zameraná na riešenie výskumnej úlohy situácie z oblasti športovej edukológie. Dokumentujeme overenie efektívnosti kondičného programu so zameraním na rozvoj sily, jeho vplyv na úroveň plaveckej vytrvalosti, ako jednej z neoddeliteľných súčastí športovej prípravy v plávaní. Objektom skúmania boli 17 až 24-roční vytrvalostní plavci ŠPK Kúpele Piešťany. Zmeny v sile a pohyblivosti sme diagnostikovali štandardnými motorickými testami sily, pohyblivosti a plaveckú vytrvalosť testom 800 metrov kraul.

**Kľúčové slová:** Sila, pohyblivosť, plavecká vytrvalosť, analýza.

**Abstract:** This paper focuses on the research tasks of the situation in the field of sports edukológie. Verifying the effectiveness of conditioning program focusing on strength development, its impact on the level of the swimming endurance, as one of the integral part of sports training in swimming. The objects of investigation were 17 to 24-year-old endurance swimmer SPK Spa Piestany. Changes in strength and agility was diagnosed by standard motor tests strength, agility, and a swimming endurance test 800 m freestyle.

**Key words:** Strength, mobility, endurance swimming, analysis.

### Úvod

V príspevku podrobne analyzujeme výsledky vývoja sledovaných parametrov jednotlivých plavcov postupného jednoskupinového jednofaktorového tréningového experimentu, ktorý

realizoval prvý z dvojice autorov v spolupráci s Radoslavom Suchánkom, vedúcim trénerom ŠPK Kúpele Piešťany. Vedecké poznatky zo štruktúry športového výkonu v plávaní dokumentujú, že limitujúcim faktorom je vysoká úroveň kondičných schopností. Prostriedky

základnej, kondičnej, športovej i aeróbnej gymnastiky sa aplikujú v rôznych športoch za účelom rozvoja sily, aeróbnej a anaeróbnej vytrvalosti a pohyblivosti, ktoré sa rozvíjajú izolovane, cieľnými cvičeniami, ale i komplexnou pohybovou činnosťou športovo - gymnastického charakteru, v ktorých sa učia súčinnosti jednotlivých kondičných zložiek pohybu (Štulrajter, Zrubák, Jánošdeák, 1998; Berlanský 2002, 2013; Maglischo, 2003; Macejková, 2005; Strešková, 2008; Putala, Macejková, Matúš 2010; Holas, 2010; Berlanský, Psalman, Ružičková, 2011; Luha, Berlanský 2012, 2013; Berlanský, Luha, 2013).

Špeciálne cvičenia ako doplnok suchej prípravy sa prejavili pozitívne ako v zvýšení tréningovej, tak aj špeciálnej (pretekovej) vytrvalosti, čo malo za následok zvýšenie výkonnosti u vytrvalcov, ale aj u šprintérov. Všetci probandi zaplávali svoje najlepšie osobné výkony, konkrétne Tomáš Vachan v prebiehajúcim RTC 3 krát prekonal slovenský rekord na 5 km trati (2 krát na 50 m a 1 x na 25 metrovom bazéne). Príprava prebiehala v jesennom období, teda na začiatku RTC v prvom makrocykle. V skupine boli zaradení plavci od 17 do 24 rokov, z toho jedna žena vo veku 22 rokov. Príprava bola v tomto období zameraná na všeobecnú vytrvalosť resp. budovanie aeróbnej kapacity. Plavci absolvovali 8 až 9 tréningových jednotiek vo vode v týždni s priemernou intenzitou 3,0 - 3,2 km /hod. Tréningové zaťaženie predstavovalo 13 - 14 hodín týždenne. Na suchu plavci absolvovali 30 minút denne. Náplňou bol beh v teréne a cvičenia s vlastnou hmotnosťou, plavecká gymnastika, konkrétne predpísané cviky, zostava posilňovacích cvičení na suchu, pred tréningom vo vode - postizometrické naťahovanie, počas tréningu vo vode - striedavé naťahovanie a po tréningu vo vode - striedavé naťahovanie, absolvovali

diaľkoví plavci cvičenia na rozvoj pohyblivosti. Účinok silových cvičení a cvičení na pohyblivosť na suchu, ich zaradenie v obsahu tréningovej jednotky v súbore piatich plavcov na dlhé trate sme sledovali po dobu štyroch týždňov. Ako rozcvičenie sme využili metódu postizometrického naťahovania zo systému PNF, po nej nasledovala silová zložka tréningu na suchu - zostava posilňovacích cvičení vlastnou hmotnosťou tela s využitím zemskej gravitácie, po plaveckej časti tréningu vo vode sme využili cvičenia na rozvoj pohyblivosti metóda prerušovaného naťahovania zo systému PNF a po skončení tréningu vo vode zaradiť na záver tréningovej jednotky ako upokojenie cvičenia na rozvoj pohyblivosti metódou postupného naťahovania. Všetky cvičenia na rozvoj sily a pohyblivosti sa probandi vykonávali na suchu. Účinok silových cvičení a cvičení na rozvoj pohyblivosti po ich zaradení do tréningového procesu, do každej tréningovej jednotky na bazéne počas nášho experimentu vstupnými a výstupnými meraniami,  $t = 4$  týždne. Test plaveckej vytrvalosti - plávanie 800 metrov kraul. Štandardné testy dynamickej sily – ručná dynamometria, chrbtová dynamometria, hod plnou loptou 2 kg obojručne, hod plnou loptou 1kg jednoručne a skok z miesta znožmo. Testy pohyblivosti - hĺbka predklonu, hĺbka úklonu, šírka roznoženia, zapaženie s úchopom, frontálne zapaženie.

Na experimente sa zúčastnilo 5 diaľkových plavcov, čo do určitej miery limituje možnosti štatistických analýz.

## Metodika

Charakteristika experimentálneho činiteľa - cvičenia na rozvoj silových schopností a pohyblivosti na suchu:

- rozcvičenie na suchu - využitie piatich cvičení na rozvoj pohyblivosti metódou postizometrického naťahovania,  $t = 10$  min. (pozri Príloha A)

- rozvoj silových schopností na suchu - využitie posilňovacej zostavy na hlavné svalové skupiny s využitím vlastnej hmotnosti: série - 3 x 12 kľukov v podpore ležmo; 2 x 15 ľah na chrbte, ruky v tyl, hlava vzpriamená, brada nie na hrudník, zdvihy hornej časti trupu; 2 x 15 zložné zdvihy dolných končatín, rozsah pohybu 90 stupňov, nohy vystreté; 2 x 15 ľah na bruchu paže vzpažiť, dolné končatiny vystrieť, súčasne dvíhať trup s pažami, dolné končatiny vystreté, každá fáza trvá 1 sekundu; 2 x 15 drepov; pauza medzi sériami je 30 sekúnd, celkový čas cvičení posilňovacej zostavy je  $t = 15$  min.

- počas tréningu vo vode po plaveckej časti tréningu vykonať štyri cvičenia na suchu na rozvoj pohyblivosti metódou striedavého naťahovania,  $t = 5$  min. (pozri príloha B)

- po ukončení tréningovej jednotky vykonanie upokojenie a relaxácia piatimi cvičeniami na suchu na rozvoj pohyblivosti metódou striedavého naťahovania,  $t = 5$  min. (pozri Príloha C)

Testovanie probandi absolvovali vždy v pondelok. Testy silových schopností a pohyblivosti na suchu sme realizovali v telocvični od 15.00 - 17.00 hodín. Testovaniu na suchu predchádzalo rozohriatie a rozcvičenie v trvaní 10 minút. Plaveckú vytrvalosť sme testovali v rovnaké dni v krytom bazéne s teplotou vody 26°C od 18.00 – 19.00 hodín. Testovaniu vo vode predchádzalo rozplávanie 10 minút, po testovaní nasledovalo vyplávanie 5 minút.

Na meranie silových schopností na začiatku experimentu (vstup), opakované meranie (po 1 týždni) a na konci experimentu (po 4 týždňoch) sme použili premenné:

Na meranie silových schopností na začiatku experimentu (vstup), opakované meranie (po 1 týždni) a na konci experimentu (po 4 týždňoch) sme použili premenné:

RD\_PR = Ručná dynamometria - pravá ruka (N); RD\_LR = Ručná dynamometria - ľavá ruka (N); ChD = Chrbtová dynamometria (N); Skok\_z\_miesta\_znozmo = Skok z miesta zložmo (cm); Hod\_loptou\_2kg\_oboju = Hod loptou 2kg oboju. z m.(cm); Hod\_lopt\_1kg\_PR = Hod loptou - 1kg prav. rukou (cm); Hod\_lopt\_1kg\_LR = Hod loptou - 1kg ľav. rukou (cm).

Na meranie pohybových schopností na začiatku experimentu (vstup), opakované meranie (po 1 týždni) a na konci experimentu (po 4 týždňoch) sme použili premenné:

Hlbka\_predklonu = Hĺbka predklonu (cm); Hlbka\_uklonu\_vpravo = Hĺbka úklonu vpravo (cm); Hlbka\_uklonu\_vľavo = Hĺbka úklonu vľavo (cm); Šírka\_roznoz\_prava\_polovica = Šírka rozlož. pravá polovica (cm); Šírka\_roznoz\_ľava\_polovica = Šírka rozlož. ľavá polovica (cm)

Zapaz\_s\_uchop\_PP = Zapaž. s úchop. pravá paža (cm); Zapaz\_s\_uchop\_LP = Zapaž. s úchop. ľavá paža (cm); Frontalne\_zapaz\_PP = Frontálne zapaž. pravá paža (cm); Frontalne\_zapaz\_LP = Frontálne zapaž. ľavá paža (cm) Šírka\_roznozenia = Šírka rozloženia (cm).

Na meranie plaveckého vytrvalostného výkonu na začiatku experimentu (vstup), opakované meranie (po 1 týždni) a na konci experimentu (po 4 týždňoch) sme použili premennú: test plaveckej vytrvalosti: VS\_800\_m = Plávanie 800m VS (s).

## Deskripcia výsledkov

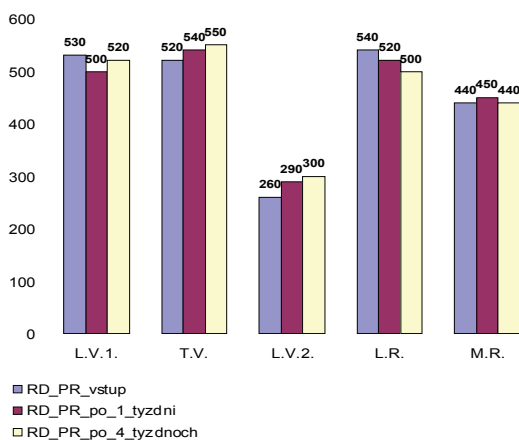
Budeme analyzovať výsledky jednotlivých plavcov. Plavcov sme identifikovali iniciálka-

mi, kvôli zachovaniu anonymity. Z týchto výsledkov je vidno zmenu sledovaných parametrov v priebehu experimentu. Výsledky prezentujeme pomocou grafov.

### Silové schopnosti na suchu

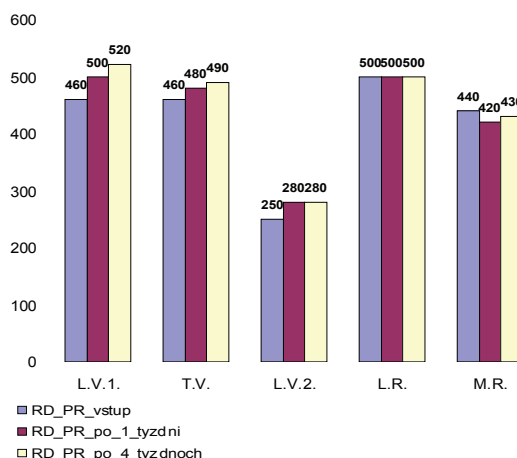
Statická sila pravej a ľavej ruky sa premieta na výkon plavca. Vyvoláva u plavca zlepšenie plaveckého záberu. Súmernosť a aj vyváženosť statickej sily pravej a ľavej ruky pomáha nepriamo stabilizovať a optimalizovať polohu tela plavca vo vode, čo pozitívne vplýva na samotný výkon vo vode. V teste ručná dynamometria pravá ruka na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband L.R. 540 (N), po jednom týždni proband T.V. 540 (N) a po štyroch týždňoch proband T.V. 550 (N) (Obr.1).

Obrázok 1 Výsledky merania ručnej dynamometrie pravej ruky



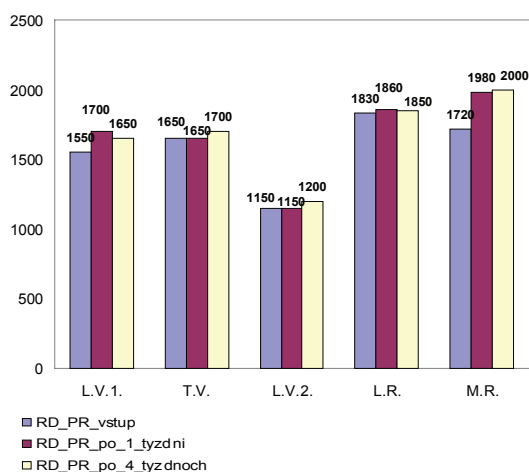
V teste ručná dynamometria ľavá ruka na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband L.R. 500 (N), po jednom týždni probandi L.V.1. a L.R. 500 (N) a po štyroch týždňoch proband L.V.1. 520 (N) (Obr.2).

Obrázok 2 Výsledky merania ručnej dynamometrie ľavej ruky



Statická sila chrbta sa premieta na výkon plavca. Jej zlepšenie vyvoláva u plavca zoptimalizovanie plaveckej polohy tela, menší hydrodynamický odpor, čo sa pozitívne odzrkadlí na samotný výkon plavca vo vode. V teste chrbtová dynamometria na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband L.R. 1830 (N), po jednom týždni proband M.R. 1980 (N) a po štyroch týždňoch proband M.R. 2000 (N) (Obr.3).

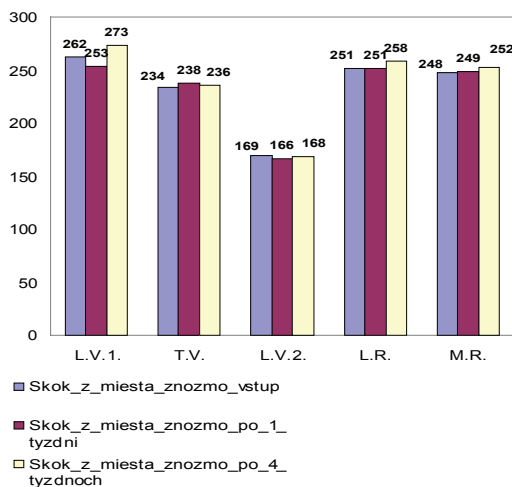
Obrázok 3 Výsledky merania chrbtovej dynamometrie





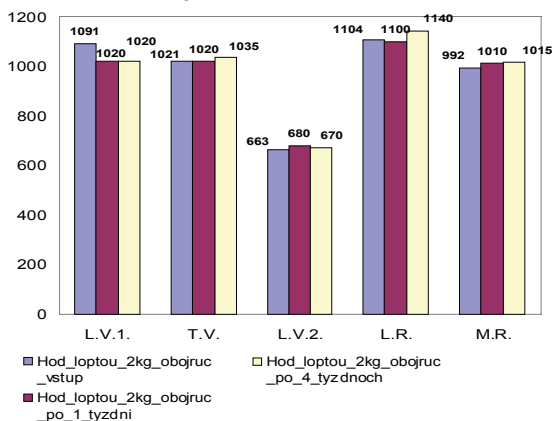
Výbušná sila dolných končatín sa premieta na výkon plavca. Vyvoláva u plavca zlepšenie efektivity práce dolných končatín – propulzia a optimálnejšia poloha tela plavca vo vode. Jej vplyv sa pozitívne premieta pri šartovom skoku – silnejší a následne lepší rýchlejší štar plavca, potizívne sa taktiež prejavuje väčšou silnejším odrazom plavca po obrátke od steny bazéna. V teste skok z miesta znožmo na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband L.V.1. 262 (cm), po jednom týždni proband L.V.1. 253 (cm) a po štyroch týždňoch proband L.V. 1. 273 (cm) (Obr.4).

Obrázok 4 Výsledky merania skoku z miesta znožmo



Výbušná sila horných končatín a trupu sa premieta na výkon plavca. Vyvoláva u plavca zlepšenie svalovej koordinácie a tým zefektívnenie plaveckého záberu. V teste hod loptou 2 kg obojručne na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband L.R. 1104 (cm), po jednom týždni proband L.R. 1100 (cm) a po štyroch týždňoch proband L.R. 1140 (cm) (Obr.5).

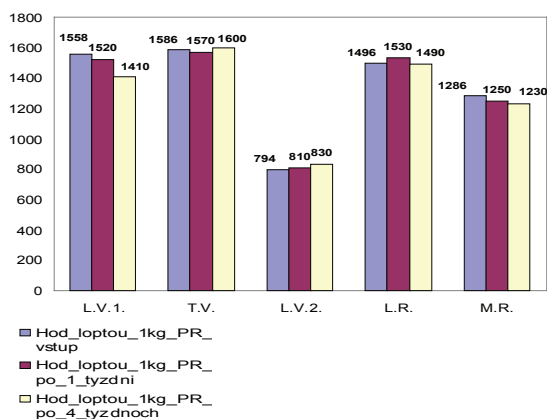
Obrázok 5 Výsledky merania hod loptou 2 kg obojručne



Súmernosť a vyváženosť dynamickej sily pravej a ľavej ruky pri zábere pomáha priamo stabilizovať a optimalizovať polohu tela plavca vo vode, čo pozitívne vplýva na samotný výkon vo vode. Jej zlepšenie sa priamo premieta do sily plaveckého záberu.

V teste hod plnou loptou 1 kg pravou rukou na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband L.V.1 1558 (cm), po jednom týždni proband T.V. 1570 (cm) a po štyroch týždňoch proband T.V. 1570 (cm) (Obr.6).

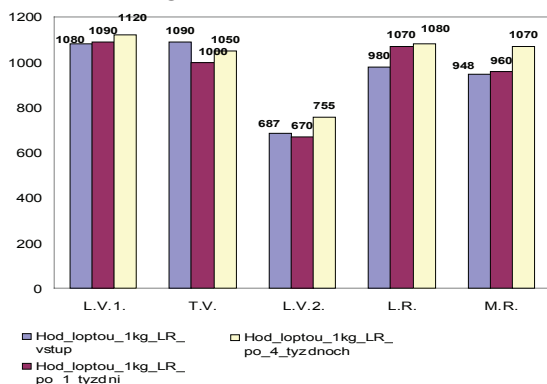
Obrázok 6 Výsledky merania hodu loptou 1 kg pravou rukou



V teste hod plnou loptou 1 kg ľavou rukou na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband L.V.1 1080 (cm), po jednom

týždni proband L.V.1 1090 (cm) a po štyroch týždňoch proband L.V.1 1120 (cm) (Obr.7).

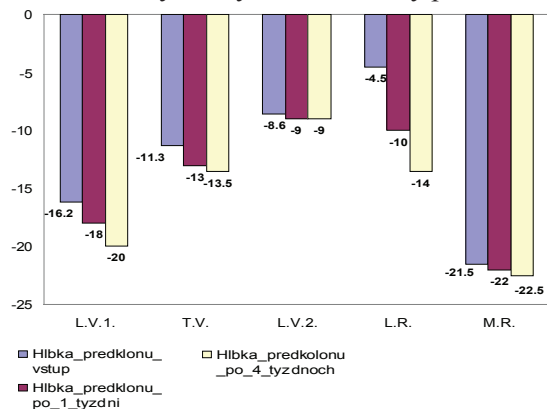
Obrázok 7 Výsledky merania hodu loptou 1 kg ľavou rukou



## Pohyblivosť na suchu

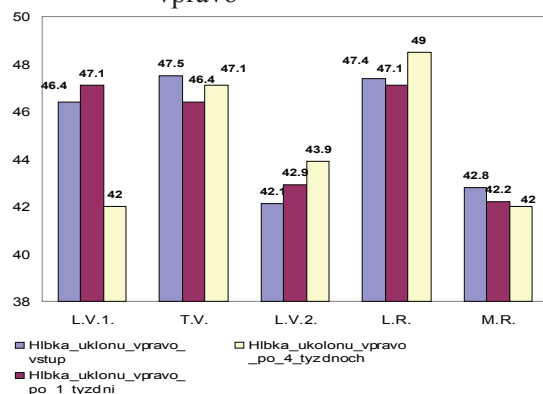
Hĺbka predklonu – test, ktorý pomáha hodnotiť najmä ohybnosť chrbtice a pohyblivosť v panvovej oblasti. Zlepšenie ohybnosti chrbtice a pohyblivosti v panvovej oblasti sa premieta na zlepšenie práce svalov trupu plavca, bedrovej časti tela a dolných končatín. V teste hĺbka predklonu hod na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband M.R. -21,5 (cm), po jednom týždni proband M.R. -22,0 (cm) a po štyroch týždňoch proband M.R. -22,5 (cm) (Obr.8).

Obrázok 8 Výsledky merania hĺbky predklonu



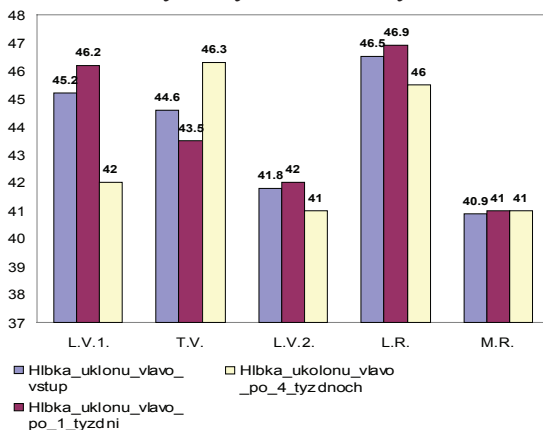
Hĺbka úklonu doprava, doľava – test hodnotiaci ohybnosť v bedrových kĺboch, ktorá je ovplyvnená aj elasticitou. Zlepšenie súmernosti a prehĺbenia hĺbky úklonu doprava, doľava sa premieta na zlepšenie práce svalov trupu plavca, bedrovej časti tela a dolných končatín. V teste hĺbky úklonu vpravo na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband T.V. 47,5 (cm), po jednom týždni probandi L.V.1 a L.R. 47,1 (cm) a po štyroch týždňoch proband L.R. 49,0 (cm) (Obr.9).

Obrázok 9 Výsledky merania hĺbky úklonu vpravo



V teste hĺbky úklonu vľavo na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband L.R. 46,5 (cm), po jednom týždni proband L.R. 46,9 (cm) a po štyroch týždňoch proband T.V. 46,3 (cm) (Obr.10).

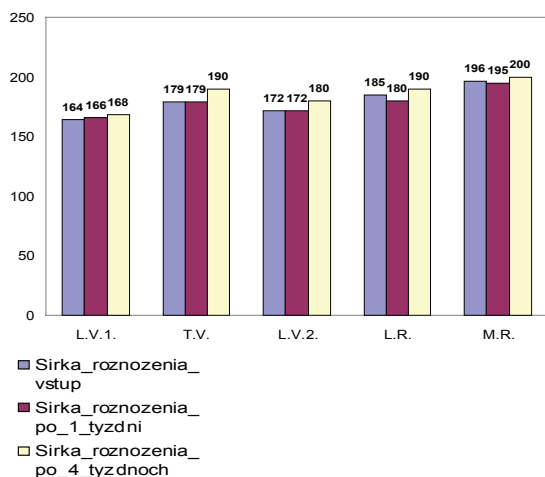
Obrázok 10 Výsledky merania hĺbky úklon vľavo



Šírka roznoženia – test v ľahu na chrbte, len v krajnom prípade v stojí – zvýšené riziko poranenia. Zlepšenie súmernosti šírky roznoženia sa premieta na zlepšenie práce bedrovej časti tela plavca a dolných končatín. Súmernosť a vyváženosť šírky roznoženia pomáha stabilizovať a optimalizovať polohu tela plavca vo vode, čo pozitívne vplýva na samotný výkon vo vode. Jej zlepšenie sa priamo premieta do sily plaveckého záberu.

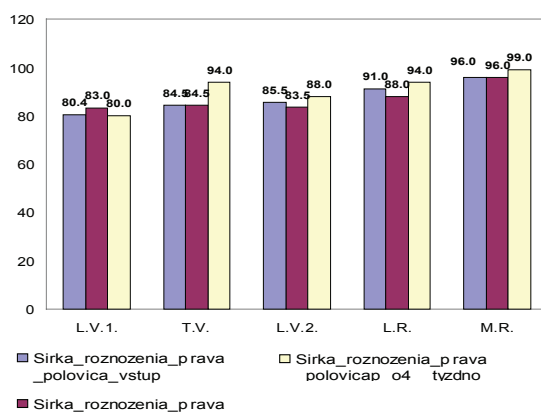
V teste šírky roznoženia na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband M.R. 169 (cm), po jednom týždni proband M.R. 195 (cm) a po štyroch týždňoch proband M.R. 200 (cm) (Obr.11).

Obrázok 11 Výsledky merania šírky roznoženia



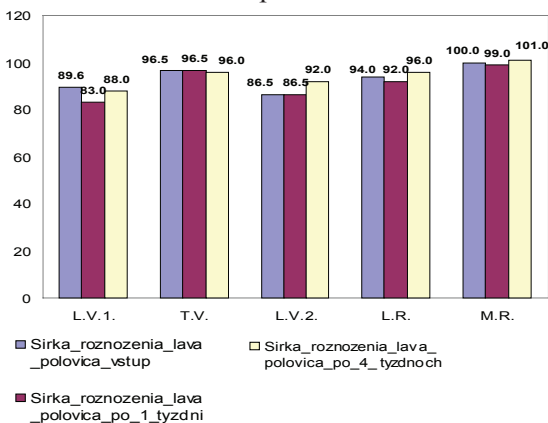
V teste šírky roznoženia pravá polovica na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband M.R. 69,0 (cm), po jednom týždni proband M.R. 96,0 (cm) a po štyroch týždňoch proband M.R. 99,0 (cm) (Obr.12).

Obrázok 12 Výsledky merania šírky roznoženia pravá polovica



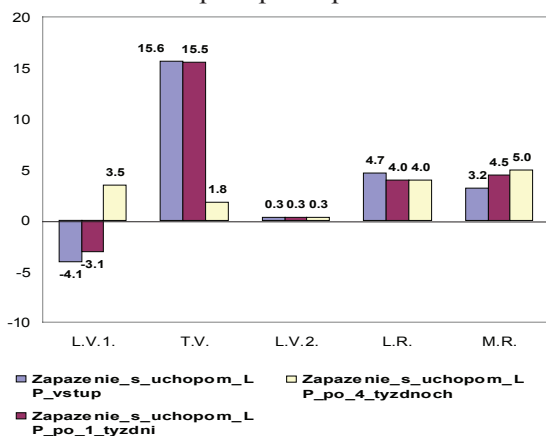
V teste šírky roznoženia ľavá polovica na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband M.R. 100,0 (cm), po jednom týždni proband M.R. 99,0 (cm) a po štyroch týždňoch proband M.R. 101,0 (cm) (Obr.13).

Obrázok 13 Výsledky merania šírky roznoženia ľavá polovica



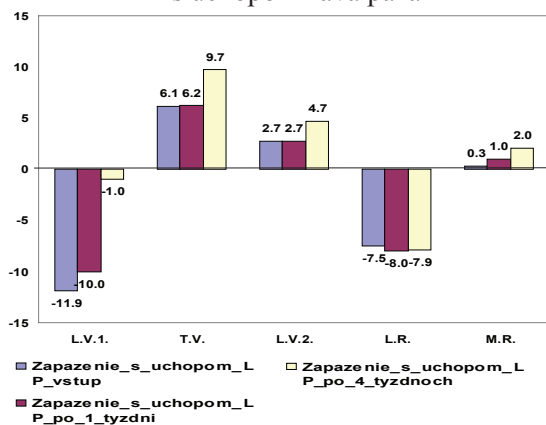
Zapaženie s úchopom – týmto testom odporúčame merať ohybnosť horných končatín. Zlepšenie, prehĺbenie a lepšia súmernosť zapaženia s úchopom pravá a ľavá paža sa premieta na zlepšenie práce svalov hornej časti trupu a horných končatín. V teste zapaženia s úchopom pravá paža na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband T.V. 15,6 (cm), po jednom týždni proband T.V. 15,5 (cm) a po štyroch týždňoch proband M.R. 5,0 (cm) (Obr.14).

Obrázok 14 Výsledky merania zapaženia s úchopom pravá paža



V teste zapaženia s úchopom ľavá paža na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband T.V. 6,1 (cm), po jednom týždni proband T.V. 6,2 (cm) a po štyroch týždňoch proband T.V. 9,7 (cm) (Obr.15).

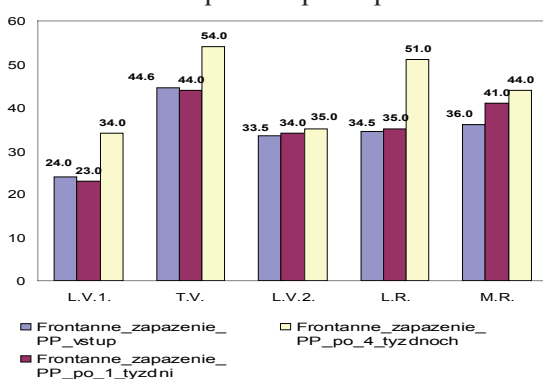
Obrázok 15 Výsledky merania zapaženia s úchopom ľavá paža



Frontálne zapaženie - týmto testom odporúčame merať ohybnosť pohyblivosti pletenca horných končatín. Rovnomerné zlepšenie a zväčšenie rozsahu frontálne zapaženie pravá a ľavá paža sa premieta na zlepšenie práce svalov hornej časti trupu a horných končatín. Súmernosť, vyváženosť ohybnosti pohyblivosti pletenca horných končatín, stabilizovať a optimalizovať polohu tela plavca vo vode, čo pozitívne vply-

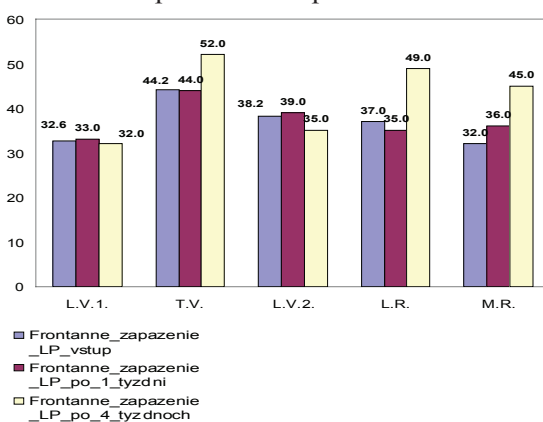
va na samotný výkon vo vode. Jej zlepšenie sa priamo premieta do sily plaveckého záberu, pozitívne sa premieta pri striedavom pohybe pri plaveckých záberoch na zoptimalizovanie techniky plávania. V teste frontálneho zapaženia pravá paža na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband M.R. 36,0 (cm), po jednom týždni proband T.V. 44,0 (cm) a po štyroch týždňoch proband T.V. 54,0 (cm) (Obr.16).

Obrázok 16 Výsledky merania frontálneho zapaženia pravá paža



V teste frontálneho zapaženia ľavá paža na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband T.V. 44,2 (cm), po jednom týždni proband T.V. 44,0 (cm) a po štyroch týždňoch proband T.V. 52,0 (cm) (Obr.17).

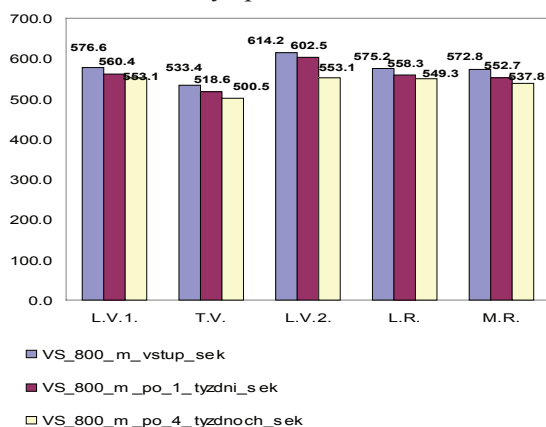
Obrázok 17 Výsledky merania frontálneho zapaženia ľavá paža



## Plavecká vytrvalosť

Test plaveckej vytrvalosti: 800m kraul. Na úroveň plaveckej vytrvalosti vplýva okrem výkonnosti fyziologických funkcií organizmu aj efektívnosť plaveckej techniky plavca ovplyvnená úrovňou statickej, dynamickej a výbušnej sily, úrovňou pohyblivosti, frekvenciou a efektívnosťou plaveckých záberov, optimálnou polohou plavca vo vode. V teste plávania 800 m voľný spôsob na začiatku experimentu najlepší výkon dosiahol proband T.V. 533,4 (s), po jednom týždni proband T.V. 518,6 (s) a po štyroch týždňoch proband T.V. 500,5 (s) (Obr.18).

Obrázok 18 Výsledky merania plávania 800 m voľný spôsob



## Záver

V našej práci sme sledovali úroveň zmien pohybových schopností, sily a pohyblivosti a úroveň plaveckej vytrvalosti 17 – 24-ročných špičkových plavcov na dlhé trate ŠPK Kúpele Piešťany. Vplyvom experimentálneho činiteľa, posilňovacia zostava pred tréningom vo vode a cvičení na rozvoj pohyblivosti pred, počas

a po tréningu vo vode, nastali významné zmeny v úrovni plaveckej vytrvalosti v nami sledovanom súbore. Dôležitou súčasťou štruktúry športového výkonu v plávaní je aj biomechanika plávania. Pohyb tela vo vodnom prostredí je ovplyvňovaný fyzikálnymi zákonmi, platiacimi pre každé teleso a zákonmi biologickými, ktoré sú charakterizované pre živé organizmy. Pohyb je výsledkom spoločného pôsobenia a vzájomného ovplyvňovania sa vnútorných a vonkajších síl. Fyzikálne je pohyb plavca výslednicou dvoch síl: propulzívnej (hnacej) a brzdiacej. Príčinou vzniku obidvoch týchto síl je odpor, ktorý vzniká pri pohybe. Je dôsledkom vodného prostredia, ako sú hustota vody, pôsobenie fyzikálnych zákonitostí tiaže, hydrostatického vztlaku, platnosti zákona akcie a reakcie. Na základe výsledkov nášho experimentu a sledovania odporúčame v tréningovom procese a praxi aplikovať v tréningu plavcov na dlhé trate okrem tréningu absolvovaného vo vode aj cvičenia na suchu na rozvoj silových schopností a pohyblivosti. Taktiež odporúčame využívať nami použité cvičenia na rozvoj silových schopností a pohyblivosti na suchu v príprave iných druhoch športu, ako súčasť rehabilitácie a regenerácie. Možno konštatovať, že uvedené cvičenia sú veľmi vhodným doplnkom prípravy plavcov v časovo aj priestorovo obmedzených podmienkach na rozvoj sily, ale aj pohyblivosti a kvalite rozvoja jednotlivých svalových skupín. V praxi sa k týmto cvičeniam v príprave vraciame a máme s nimi aj u mladších jedincov pozitívne výsledky.



## Literatúra

- BERLANSKÝ, P. 2002. Vplyv strečingu na kĺbovú pohyblivosť a dynamickú silu u mladých vodných pólistov. Rigorózna práca, Bratislava, FTVŠ UK, 2002, 108
- BERLANSKÝ, P. 2013. Zmeny plaveckej rýchlosti vodných pólistov vplyvom kondičného programu na rozvoj silových schopností. Dizertačná práca. FTVŠ UK, 2013.
- BERLANSKÝ P., LUHA J. 2012. Štatistická analýza dvoch tréningových postupov vodných pólistov. FORUM STATISTICUM SLOVACUM 2/2012. Bratislava : SŠDS, 2012. ISSN 1336-7420.
- BERLANSKÝ P., LUHA J., STREŠKOVÁ E. 2013. Analýza vplyvu kondičného programu na rozvoj silových schopností a plaveckej rýchlosti vodných pólistov FORUM STATISTICUM SLOVACUM 2/2013. Bratislava : SŠDS, 2013. ISSN 1336-7420.
- BERLANSKÝ P., PSALMAN V., RUŽIČKOVÁ D. 2011. Vzťah športového výkonu v plávaní a optimálnej úrovne kĺbovej pohyblivosti v spojení so silovým rozvojom 15 až 18 ročných plavcov. FORUM STATISTICUM SLOVACUM, 2011, č. 4. Bratislava : SŠDS, 2011. ISSN 1336-7420.
- HAVLÍČEK, I. 1993. Zborník vedeckého seminára Spoločnosti pre telesnú výchovu a šport „Nové prístupy k skúmaniu v škol. teles. výchove a športe“. Bratislava : Spoločnosť pre telovýchovu a šport vo vydavateľstve MLADEX spol. s.r.o., 1993, s. 61-69. ISBN 80-85450-16-1.
- HOLAS, D. 2010. Sledovanie vybraných kondičných schopností vo vodnom póle. In : Štúdium motoriky človeka vo vodnom prostredí. Vedecký zborník výsledkov výskumu grantovej úlohy VEGA č. 1/0647/08/13. Bratislava : Peter Mačura – PEEM, 2010, s. 166 – 175. ISBN 978-808113-039-7.
- CHAJDIÁK J. 2009. Štatistika v Exceli 2007. Bratislava : STATIS, 2009. ISBN 978-80- 85659-49-8.
- KANJI G. K. 2006. 100 Statistical Tests. 3rd Eddition. SAGE 2006.
- KUBANOVÁ, J. 2008. Statistické metody pro ekonomickou a technickou praxi. Bratislava : Statis, Vydání třetí – doplněné, 2008. ISBN 978- 80-85659-47-4.
- LINDA, B. 2010. Pravděpodobnost. Pardubice : Monografie. Univerzita Pardubice, 2010. ISBN 978-80-7395-303-4
- LUHA J. 1985. Testovanie štatistických hypotéz pri analýze súborov charakterizovaných kvalitatívnymi znakmi. Bratislava : Odbor Výskumu programov ČST a divákov v SR, 1985.
- LUHA J. 2003. Matematickoštatistické aspekty spracovania dotazníkových výskumov. Štatistické metódy vo vedecko-výskumnej práci 2003. Bratislava : SŠDS, 2003. ISBN 80-88946-32-8.
- LUHA J. 2005. Viacrozmerné štatistické metódy analýzy kvalitatívnych znakov. EKOMSTAT 2005, Štatistické metódy v praxi. Trenčianske Teplice : SŠDS, 2005.
- LUHA J. 2010. Základné oblasti a úlohy medicínskej štatistiky. FORUM STATISTICUM SLOVACUM, 2010, č. 1, Bratislava : SŠDS, 2010. ISSN 1336-7420.
- LUHA J. 2010. Metodologické zásady záznamu dát z rozličných oblastí medicíny a zásady ich kontroly. FORUM STATISTICUM SLOVACUM, 2010, č. 1. Bratislava: SŠDS, 2010. ISSN 1336-7420.
- LUHA J., BERLANSKÝ P. 2012. Lateralita pri dvoch tréningových postupov vodných pólistov. FORUM STATISTICUM SLO-

VACUM, 2012, č. 5. SŠDS Bratislava 2012. ISSN 1336-7420.

LUHA J., BERLANSKÝ P. 2013. Vplyv cvičení na rozvoj silových schopností, pohyblivosti a výkonu vodných pólistov. PHYSIOTHERAPIA SLOVACA 1/2013. Trnava : UCM, 2013. ISSN 1338-1601.

MACEJKOVÁ, Y. et al. 2005. Didaktika plávania. Bratislava : ICM Agency, 2005, s. 8, 15, 16, 149. ISBN 80-969268-3-7.

MAGLISCHO, E. W. 2003. Swimming fastes. Iliions : Human kinetics Publisher, 2003, 800 s. ISBN-13: 978-0736031806.

PUTALA, M., MACEJKOVÁ, Y., MATÚŠ, I. 2010. Objectification of strengt parameters monitoring in breastroke style, Bratislava : Faculty of physical education and sport, Departmnt of Outdoor Sports & Swimming. 2010.

RIFFENBURG R. H. 2005. Statistics in

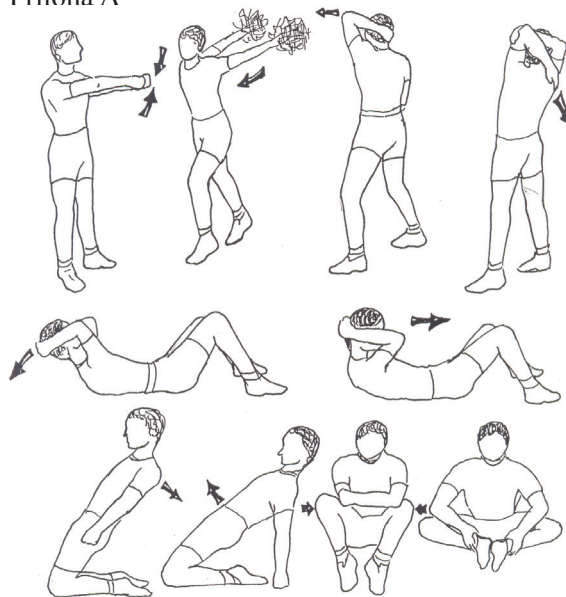
Medicine, Second Edition. Academic Press.

STEHLÍKOVÁ B., TIRPÁKOVÁ A., POMĚNKOVÁ J., MARKECHOVÁ D. 2009. Metodologie výzkumu a statistická inference. FOLIA UNIVERSITATIS AGRICULTURAE ET SILVICULRURAE MENDELIANAE BRUNENSIS. Brno : Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, 2009. ISBN 978-80-7375-362-7.

STREŠKOVÁ, E. 2008. Rozvoj pohyblivosti pre úpolové športy. Zborník vedeckých a odbornno-metodických príspevkov pri príležitosti vedeckej konferencie konanej dňa 21.05.2008. Bratislava : Peter Mačura PEEM, 2008, s. 44-48. ISBN 978-80-89197-92-7.

ŠTULRAJTER, V., ZRUBÁK, A., JÁNOŠDEÁK, J. 1998. Strečing v tréningu futbalistu. Bratislava : FTVŠ UK a SVSTVŠ, 1998. ISBN 80-88901-22-7.

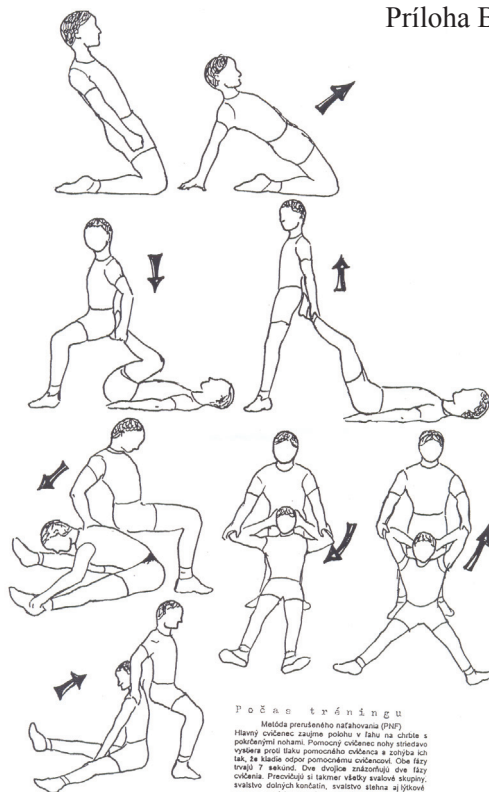
## Príloha A



### ROZCVIČENIE

Princíp metódy postizometrického nafaňovania  
1- podlažná fáza napínania svalov vo forme izometrických kontrakcií (pore), trvajúca 20 až 30 sekúnd; 2 - vlastná strečingová fáza - fáza natiahnutia, trvajúca 20 až 30 sekúnd. Medzi oboma fázami je krátky odpočinok.

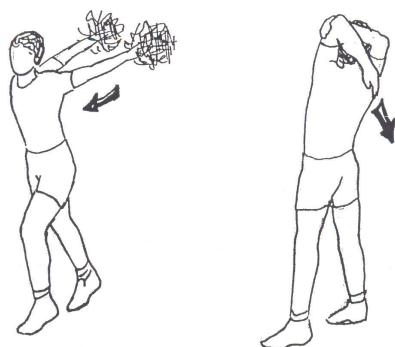
## Príloha B



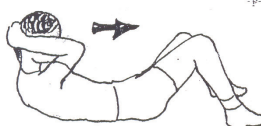
### Počas tréningu

Metóda prerušeného nafaňovania (PNF)  
Hlavný cvičenie: zápisne položiť v ľahu na chrbte a podlažnými rukami. Pomocný cvičenie: noly svalstvo vytáča proti ľahu pomocného cvičenia a zotýka ich tak, že kladie odpor pomocnému cvičeniu. Cvičenie trvá 7 sekúnd. Dve dvojice zadržujú. Cvičenie trvá 7 sekúnd. Prerušujú si ľahom všetky svalové skupiny cvičenia. Prerušujú si ľahom všetky svalové skupiny cvičenia. Prerušujú si ľahom všetky svalové skupiny cvičenia. Prerušujú si ľahom všetky svalové skupiny cvičenia.

Príloha C



P-o t-r-é-n-i-n-g-u / u-k-l-u-d-n-e-n-i-e /



Princíp metódy postupného nafahovania  
Z východiskovej polohy (1), po začiatkovom mierňom  
natiahnutí (2), pri ktorom sa vypne antistretčingový reflex  
aktiváciou Golgiho svalových receptorov, nasleduje fáza  
intenzívnejšieho natiahnutia (3). Len výborní cvičenci  
(výchádzajú gymnastiky, umelcké gymnastiky a i.) prichádzajú  
štvrtú fázu extrémneho natiahnutia. Všetky fázy by mali  
trvať 7 až 15 sekúnd

**Adresa autorov:**

Peter Berlanský, PaedDr.  
HAĽW Piešťany a IFBLR Piešťany  
Winterova 40, 921 01, Piešťany  
berlansky.peter@post.sk,  
peterberlansky111@gmail.com

Ján Luha, RNDr., CSc.

Ústav lekárskej biológie, genetiky  
a klinickej genetiky LF UK a UN  
Sasinkova 4, Bratislava  
jan.luha@fmed.uniba.sk

Radoslav Suchánek

vedúci tréner ŠPK Kúpele Piešťany  
Pod Párovcami 99, 92101 Piešťany  
radosu@centrum.sk

**Recenzované / Reviewed:**

15. 1. 2014

## SKÚSENOSTI SO VZDELÁVANÍM ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV V PROBLEMATIKE HYGIENY RÚK

EXPERIENCE WITH TRAINING OF HEALTH WORKERS  
IN THE AREA OF HAND HYGIENE

<sup>1,2</sup>Leon Langšádl

*doc. MUDr. Leon Langšádl, CSc.*

<sup>1</sup>*Oddelenie nemocničnej hygieny a epidemiológie, Univerzitná nemocnica Bratislava*

<sup>2</sup>*Katedra preklinických predmetov a jazykov, Inštitút fyzioterapie, balneológie  
a liečebnej rehabilitácie, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave*

**Abstrakt:** Infekcie spojené s poskytovaním zdravotnej starostlivosti sú závažným problémom jej poskytovateľov. Značná časť pôvodcov týchto infekcií je súčasťou endogénnej mikrobiálnej patientskej flóry, ktorá sa rukami zdravotníckych pracovníkov prenáša na ďalších pacientov. Hygiena rúk je preto základným predpokladom prevencie týchto infekcií. Naša sledovanie ukázalo, že vedomosti sestier o problematike hygieny rúk nedosahujú prijateľnú úroveň. Napriek tomu, že 66% sestier uviedlo účasť na podobných výučbových aktivitách, bezprostredne po ukončení výučbovej aktivity odpovedalo správne len 63,8% sestier na súbor otázok. Uvedené skutočnosti nás viedli návrhom zmien v organizácii edukačných aktivít zameraných na hygienu rúk v našej nemocnici.

**Kľúčové slová:** Infekcie spojené s poskytovaním zdravotnej starostlivosti, hygiena rúk, edukáciu, znalosti sestier.

**Abstract:** Healthcare associated infections (HAIs) are a major cause of poor outcomes for patients and economic losses of healthcare providers. The main source of nosocomial pathogens is probably the patient's endogenous flora. One of the most common modes HAI-associated pathogens are transmitted through the contaminated hands of healthcare personnel. Hand hygiene is the leading measure for preventing the HAIs. We found that nurses' knowledge in our hospital is not adequate. Despite the fact that 66% of nurses have reported educational activities participation in the past, immediately after the end of teaching activities only 63.8% of nurses answered correctly on the set of questions. These facts led us to propose changes to the organization of educational activities focused on hand hygiene in our hospital.

**Key words:** Healthcare associated infections, hand hygiene, education, knowledge of nurses.

## Úvod

Infekcie spojené s poskytovaním zdravotnej starostlivosti sú závažným problémom poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Značná časť pôvodcov týchto infekcií je súčasťou endogénnej mikrobiálnej flóry pacientov, ktorá je na ďalších pacientov prenášaná rukami zdravotníckych pracovníkov. Preto je hygiena rúk zdravotníckych pracovníkov základným predpokladom prevencie infekcií spojených s poskytovaním zdravotnej starostlivosti (WHO, 2009).

Z uvedených dôvodov Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) ako aj Centrum pre kontrolu chorôb a prevenciu (CDC) vyvíjajú mimoriadne úsilie smerujúce k zvýšeniu úrovne hygieny rúk u zdravotníckych pracovníkov. Vďaka úsiliu týchto, ako aj iných inštitúcií, existuje množstvo odborných publikácií preukazujúcich fakt, že zvýšenie úrovne hygieny rúk u zdravotníckych pracovníkov viedlo k zníženiu počtu infekcií spojených s poskytovaním zdravotnej starostlivosti (Handwashing Liaison Group, 1999; Pittet, 2001).

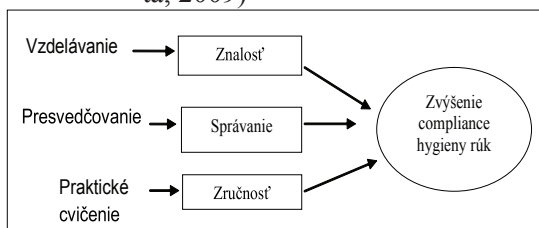
Zvýšiť ochotu zdravotníckych pracovníkov dodržiavať princípy hygieny rúk (compliance) však nie je jednoduché. Vyžaduje značné úsilie a to nie len zo strany poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti musí v zdravotníckom zariadení zabezpečiť materiálne podmienky k tomu, aby jeho pracovníci mohli princípy hygieny rúk dodržiavať. To znamená zabezpečiť dostatočný počet umývadiel s prívodom tečúcej teplej a studenej vody, dávkovačov na vhodné tekuté mydla, uterákov pre jedno použitie, dávkovačov na regeneračné prípravky na kožu rúk a predovšetkým dostatočné množstvo

dávkovačov na alkoholové dezinfekčné prípravky na ruky. Okrem vytvorenia týchto základných podmienok je potrebné aby poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vyvíjal úsilie vedúce k zvýšeniu compliance zdravotníckych pracovníkov k hygieny rúk. Pre dosiahnutie pozitívnych výsledkov je potrebné, aby takého úsilie bolo trvalé.

Obrázok č. 1 ukazuje tri cesty vedúce k tomuto cieľu. Ide o trvalé vzdelávanie všetkých kategórií zdravotníckych pracovníkov v problematike hygieny rúk, pričom je potrebné vychádzať z predpokladu, že školy zabezpečujúce výchovu sestier ako aj lekárov nemusia vždy poskytovať výučbu tejto problematiky v dostatočnej miere. Rovnako ide o trvalé presvedčovanie všetkých kategórií zdravotníckych pracovníkov o potrebe dodržovania princípov hygieny rúk. Ide tiež o zabezpečenie kontroly a predovšetkým zabezpečenie pozitívnych príkladov a ich podpora.

Rovnako dôležité je zabezpečenie pravidelných praktických cvičení (tréningov) vhodnej metódy hygieny rúk a výučba trénerov týchto praktických cvičení tak, aby každé oddelenie malo svojho trénera.

Obrázok 1 Cesty vedúce k zvýšeniu compliance hygieny rúk zdravotníckych pracovníkov. (Podľa: Hand Hygiene. A booklet for the students. (Merlita, 2009))





Cieľom našej práce bolo overiť účinnosť edukačných aktivít poskytovateľa zdravotnej starostlivosti zameraných na zvyšovanie znalostí zdravotníckych pracovníkov o princípoch hygieny rúk.

## Materiály a metódy

V Univerzitnej nemocnici Bratislava sa uskutočnili v prvom polroku 2013 v 5-tich zdravotníckych zariadeniach výučbové aktivity zamerané na hygienu rúk pre zdravotníckych pracovníkov. Obsahom týchto aktivít konaných v pracovnej dobe boli prednášky o význame hygieny rúk v zdravotníctve, vychádzajúce z materiálov WHO (WHO Hand Hygiene, 2009) a výučbové video Hand Hygiene (Longtin et al., 2011). Po diskusii a odpovediach na dotazy boli zúčastnení požiadaní, aby do vopred pripraveného formulára zaznamenali odpovede na otázky premietané na projekčnom plátne. Účasť na kontrolnom teste bolo dobrovoľná a test bol anonymný. Odpovede respondentov vo formulároch boli spracované programom Microsoft Access. Formuláre obsahovali otázky uvedené v publikácii WHO z roku 2009, preložené do slovenského jazyka. Formulár obsahoval 30 otázok. Prvých 5 otázok bolo zameraných na získanie informácií o testovanej osobe (odbor v ktorom pracuje, profesia, počet rokov praxe, či sa v minulosti zúčastnila podobného školenia v uvedenej problematike a skúsenosti s alkoholovou dezinfekciou rúk). Na znalosť možností prenosu pôvodcov infekcií spojených s poskytovaním zdravotnej starostlivosti na pacienta rukami zdravotníckych pracovníkov a na prerušenie ciest tohto prenosu bolo zameraných 10 otázok. Na znalosti vhodného spôsobu hygieny rúk bolo zameraných 5 otázok. Znalosti o tom aký spôsob hygieny

rúk sa má použiť v konkrétnych podmienkach práce zdravotníckeho pracovníka zisťovalo 6 otázok a 4 zisťovali znalosti o tom ako znížiť mikrobiálnu kontamináciu rúk a zabezpečiť starostlivosť o kožu rúk.

## Výsledky

Znalosti zdravotníckych pracovníkov o hygieny rúk boli zisťované v 5-tich nemocniciach u 234 zdravotníckych pracovníkov (tab. 1). Priemerný počet zdravotníckych pracovníkov zúčastnených na teste v jednom zdravotníckom zariadení bol 46,8 pracovníkov. Ako ukazuje tabuľka 1, spektrum zdravotníckych profesií zúčastnených na overovaní znalostí bolo široké, avšak len sestry sa zúčastnili edukačných aktivít v počte umožňujúcom štatistické spracovanie zisťovaných dát.

Tabuľka 1 Profesie zdravotníckych pracovníkov, ktorí vykonali vedomostný test po edukačných akciách zameraných na hygienu rúk.

Zdravotnícka profesia	A	B	C	D	E	Spolu	Percentá
asistent výživy	1	0	0	0	0	1	0,43
lekár	0	2	2	0	0	4	1,71
fyzioterapeut	2	0	0	0	0	2	0,85
laborant	4	3	0	1	4	12	5,13
pomocný pracovník v zdravotníctve	0	1	0	0	0	1	0,43
sanitár	0	1	6	0	3	10	4,27
sestra	20	16	48	53	33	170	72,65
technik	1	0	0	0	0	1	0,43
iný VŠ	0	3	0	0	0	3	1,28
zdravotný asistent	28	0	1	1	0	30	12,82
Spolu	56	26	57	55	40	234	100,00

Ako uvádza tabuľka č. 2, test absolvovalo spolu 170 sestier. V priemere sa v jednotlivých nemocniciach

zúčastnilo 34 sestier. Sestry s 21-30 rokmi praxe boli najpočetnejšou skupinou. Len 2 sestry mali 41-50 rokov praxe. Priemerný počet rokov praxe sestier zúčastnených na teste bol 20,69 rokov.

Tabuľka 2 Počet rokov praxe sestier zúčastnených na vedomostnom teste.

Počet rokov praxe	Nemocnica					Spolu
	A	B	C	D	E	
1-10	0	6	6	14	7	33
11-20	4	7	17	16	7	51
21-30	12	2	20	12	11	56
31-40	3	1	5	11	9	28
41-50	1	0	0	0	0	2
Spolu	20	16	48	53	33	170
Maximálny počet rokov praxe	42,00	35,00	39,00	40,00	37,00	42
Minimálny počet rokov praxe	12,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1
Priemerný počet rokov praxe	27,60	15,35	20,88	18,73	20,88	20,68
Medián rokov praxe	26,50	17,00	22,00	20,00	21,50	20,5
Smerodajná odchýlka	8,369116158	10,71763	9,146112	11,51708	11,23005	10,80029
95% interval spoľahlivosti	3,579464333	5,251543	2,560864	3,192313	3,77477	1,623

Tabuľka č. 3 ukazuje, že najväčší počet sestier zúčastnených na vedomostnom teste pracoval v ambulantnej zložke. Značná časť pracovala v odboroch interné lekárstvo a chirurgia (23,5% a 19,4%). Ostatných 57,1% sestier pracovalo v ostatných medicínskych a ošetrovateľských odboroch.

Tabuľka 3 Medicínske odbory v ktorých pracovali sestry, ktoré sa zúčastnili vedomostného testu.

Pracovný odbor	Nemocnica					Spolu	Percentá
	A	B	C	D	E		
ADOS	0	0	0	5	0	5	2,94
ambulancie	3	6	10	18	9	44	25,88
ARO	0	0	2	1	0	3	1,76
endoskopia	0	0	1	0	0	1	0,59
FRO	0	0	0	1	0	1	0,59
gastroenterológia	0	0	0	1	0	1	0,59
geriatria	0	0	0	1	0	1	0,59
gerontopsychiatria	2	0	0	0	0	2	1,18
gynekológia	0	0	0	5	0	5	2,94
hematológia	0	1	0	0	0	1	0,59
chirurgia	0	2	14	7	10	33	19,41
imunológia	0	1	0	0	0	1	0,59
Interné lekárstvo	12	5	13	1	9	40	23,53
kožné lekárstvo	0	0	0	1	3	4	2,35
neurochirurgia	0	0	2	0	1	3	1,76
neurológia	0	0	0	0	1	1	0,59
OCS	0	0	0	1	0	1	0,59
onkológia	0	0	0	2	0	2	1,18
pediatria	2	0	0	5	0	7	4,12
pneumológia	0	0	0	2	0	2	1,18
psychiatria	0	1	0	1	0	4	2,35
sociálne odd.	0	0	1	0	0	1	0,59
SVALZ	1	0	2	0	0	3	1,76
urológia	0	0	3	1	0	4	2,35
Spolu	20	16	48	53	33	170	100

Ako vidieť na tabuľke č. 4, v rámci UNB 65,88% sestier zúčastnených na vedomostnom teste uviedlo, že sa v uplynulom období už zúčastnilo edukačných aktivít podobného zamerania, pričom toto percento sa v jednotlivých nemocniciach odlišovalo.

Tabuľka 4 Účasť sestier na výučbovej aktivite v tejto problematike v uplynulých troch rokoch.

Účasť na výučbovej aktivite v uplynulom období troch rokov	Nemocnica					Spolu	Percentá
	A	B	C	D	E		
áno	19	5	30	30	28	112	65,88
nie	1	11	18	23	5	58	34,12
Spolu	20	16	48	53	33	170	100,00

Tabuľka č. 5 uvádza výsledky vyhodnotenia odpovedí sestier na jednotlivé otázky vedomostného testu. Počty správnych odpovedí na jednotlivé otázky testu boli rôzne. Na jed-

nu otázku z testu správne odpovedalo len 43 (5,9%) zo súboru 170 sestier a na tri otázky z tohto testu správne odpovedalo 154 sestier (90,6%). Priemerný počet sestier, ktoré správne odpovedali na otázky z formulára bol 114,86 z 170-tich možných správnych odpovedí, čo znamená, že 1 sestra v priemere odpovedala správne na 63,1%, otázok uvedených v teste.

V tabuľke č. 6 je uvedená podrobnejšia analýza odpovedí na otázky vedomostného testu zamerané na výkon hygieny rúk. Na otázky zamerané na dôvod prečo je potrebné, aby zdravotnícky pracovník dodržiaval hygienu rúk odpovedalo správne 72,8% sestier. Na otázky zamerané na metodiky určené na výkon hygieny a na to kedy je ju treba vykonávať odpovedalo správne 66,5% sestier. Pomocou chí-kvadrát nebol zistený štatisticky významný rozdiel medzi počtom správnych odpovedí na hore uvedené okruhy otázok.

Tabuľka 5 Počty správnych odpovedí na jednotlivé otázky získané od súboru 170 sestier zúčastnených na vedomostnom teste.

Otázka číslo	% sestier správne odpovedajúcich na otázku	% sestier správne odpovedajúcich na otázku	% sestier neodpovedajúcich na otázku	% sestier neodpovedajúcich na otázku
4	139	81,76	21	12,35
5	49	28,76	8	4,71
6a	152	87,65	13	9,41
6b	143	84,12	18	10,59
6c	132	77,65	24	14,12
6d	131	77,06	25	14,71
7a	152	89,41	7	4,12
7b	124	72,94	9	5,29
7c	131	77,06	10	5,88
7d	154	90,59	11	6,47
8a	154	90,59	12	6,47
8b	89	52,35	58	34,12
8c	100	58,82	60	35,29

pokračovanie Tabuľky 5

Otázka číslo	% sestier správne odpovedajúcich na otázku	% sestier správne odpovedajúcich na otázku	% sestier neodpovedajúcich na otázku	% sestier neodpovedajúcich na otázku
8d	43	25,29	73	42,94
9	154	90,59	11	6,47
10a	89	52,35	20	11,76
10b	105	61,76	19	11,18
10c	124	72,94	13	7,65
10d	102	60	13	7,65
10e	102	60	15	8,82
10f	133	78,24	15	8,82
10c	97	57,06	9	5,29
10d	129	75,88	5	2,94
10e	95	55,88	3	1,76
11a	97	57,06	9	5,29
11b	129	75,88	5	2,94
11c	95	55,88	3	1,76
11d	72	52,94	8	4,71
Minimálny počet	43	25,29	3	5,88
Maximálny počet	154	90,59	73	42,94
Priemer	114,86	63,1	17,75	10,48
95% interval spoľahlivosti	103,55 - 126,17	54,41 - 71,79	11,32 - 24,18	6,70 - 14,26

Tabuľka 6 Rozdiely medzi počtom správnych odpovedí na otázky zamerané na rôzne tematické okruhy problematiky hygieny rúk.

Hygiena rúk	Otázky číslo	Priemerný počet správnych odpovedí	95% interval spoľahlivosti	Priemerné percento správnych odpovedí	Signifikancia testu chí-kvadrát
Prečo?	4-6d	124,33	94,17 - 154,50	72,83	0,155
Ako?, Kedy?	7-11d	112,27	100,24 - 124,30	66,52	

Ako ukazuje tab. č. 7, najvyšší počet sestier, 98 (57,6%) správne odpovedalo na otázky v rozsahu 57,1% - 71,4%. 55 sestier (32,3%) z celkového súboru sestier, odpovedalo správne na otázky testu v rozmedzí od 39,3%-53,6% a 12 sestier (7,1%) odpovedalo správne v rozmedzí od 21,4% do 35,7%. 3 sestry (1,8%) odpovedali správne len na

3,6% -17,9% otázok. 2 sestry odpovedali správne na 75% otázok a žiadna sestra neodpovedala správne na celý súbor otázok. Sestry, ktoré dosiahli minimálny počet správnych odpovedí na otázky testu malo 11-20 rokov a 21-30 rokov odbornej praxe. Dve sestry, ktoré odpovedali na najvyšší počet správne (75%) mali 1-10 a 21-30 rokov praxe.

Tabuľka 7 Počet správnych odpovedí z 28 možných, získaných od 170 sestier zúčastnených na vedomostnom teste. Rozdelenie podľa rokov praxe.

Roky praxe	Počet sestier s počtom správnych odpovedí na otázky v rozmedzí (%)					Počet sestier
	1-5 (3,6-17,9%) správnych odpovedí	6-10 (21,4-35,7%) správnych odpovedí	11-15 (39,3-53,64%) správnych odpovedí	16-20 (57,1-71,4%) správnych odpovedí	21 (75%) správnych odpovedí	
1-10	0 (0)	2 (6,06)	15 (45,45)	15 (45,45)	1 (3,03)	33
11-20	2 (3,84)	4 (7,69)	13 (25,00)	33 (63,46)	0 (0)	52
21-30	1 (1,85)	4 (7,41)	18 (33,33)	30 (55,55)	1 (1,85)	54
31-40	0 (0)	2 (6,90)	8 (27,57)	19 (65,52)	0 (0)	29
41-50	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50,00)	0 (0)	2
Spolu	3 (1,76)	12 (7,06)	55 (32,35)	98 (57,65)	2 (1,18)	170

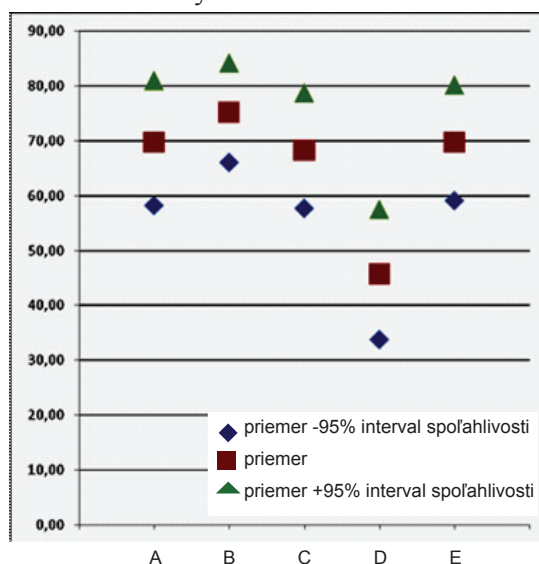
Tabuľka č. 8 ukazuje na rozdiely v znalostiach problematiky hygieny rúk medzi skupinou sestier bez a s vysokoškolským vzdelaním. Najväčší počet sestier s vysokoškolským vzdelaním odpovedal správne na 39,3-53,6% otázok. Ostávajúci počet správne odpovedal na 57,1%-71,4%. Žiadna zo sestier s vysokoškolským vzdelaním však neodpovedala správne na 75%, čo sa podarilo dvom se trám bez vysokoškolského vzdelania. U sestier s vysokoškolským vzdelaním bol minimálny počet 11 (39,3%) správnych odpovedí na otázky testu. U sestier bez vysokoškolského vzdelania bol minimálny počet len 1 (3,6%) správna odpoveď na otázky testu.

Tabuľka 8 Porovnanie výsledkov testu zistených u sestier s vysokoškolským vzdelaním a bez vysokoškolského vzdelania.

počet správnych odpovedí	sestra	sestra s vysokoškolským vzdelaním	celkový súčet
1-5 (3,6-17,9%)	3	0	3
6-10 (21,4-35,7%)	12	0	12
11-15 (39,3-53,64%)	42	13	55
16-20 (57,1-71,4%)	89	9	98
21 (75%)	2	0	2
<b>Spolu 1</b>	<b>48</b>	<b>22</b>	<b>170</b>

Graf č. 1 ukazuje porovnanie správnych odpovedí sestier z jednotlivých sledovaných nemocníc na otázky vedomostného testu. S výnimkou nemocnice označenej ako D, sa priemerné percentá správnych odpovedí sestier pohybovali v rozmedzí od 68% - 75%.

Graf 1 Priemerné percentá správnych odpovedí sestier na otázky v teste spolu s 95% intervalom spoľahlivosti v jednotlivých sledovaných nemocniciach UNB.



## Diskusia a závery

Dostatok vedomostí o význame hygieny rúk v zdravotníctve ako spôsobe prevencie nemocničných nákaz spolu s dostatočnou znalosťou techník umývania a dezinfekcie rúk sú základným predpokladom zvýšenia compliance hygieny rúk (Allegranzi a Pittet, 2009). Edukácia zdravotníckych pracovníkov všetkých profesií v tejto problematike má preto mimoriadny význam (WHO, 2009). Edukačné aktivity pre dospelých majú svoje špecifiká a preto je výhodné, že Svetová zdravotnícka organizácia vypracovala metodiku výučby tejto problematiky, spolu s metódikou overovania takto získaných vedomostí u zdravotníckych pracovníkov (WHO Hand Hygiene, 2009). Pre zisťovanie vedomostí o hygiene rúk bol vypracovaný dotazník, ktorý umožňuje porovnať znalosti zdravotníckych pracovníkov v rôznych nemocniciach ako aj krajinách. Naše sledovanie ukázalo, že vedomosti sestier o problematike hygieny rúk v nami sledovaných nemocniciach UNB nedosahujú očakávanú úroveň. Napriek tomu, že 66% sestier uviedlo účasť na podobných výučbových aktivitách, bezprostredne po ukončení výučbovej aktivity odpovedalo správne len 63,8% sestier na súbor otázok. Úroveň

znalostí sestier, ktoré sa zúčastnili na testovaní bola na podobnej úrovni ako u absolventiek zdravotnej školy v rozvojovej krajine (Ariyaratne et al., 2013). Výsledky nášho sledovania tiež ukázali, že dĺžka odbornej praxe nemá podstatný vplyv na úroveň ich vedomostí v sledovanej problematike. Sestry s vysokoškolským vzdelaním preukázali základnú úroveň znalostí hygieny rúk, ale najvyššiu zistenú úroveň znalostí mali dve sestry bez vysokoškolského vzdelania. Uvedené skutočnosti nás viedli k nasledujúcim záverom a návrhom opatrení.

1. Prepracovať obsah prednášky tak, aby jednoznačne vysvetľovali časti, v ktorých bol v teste zistený najvyšší počet chybných odpovedí.
2. Účasť na edukačnom školení a testovaní vedomostí o hygiene rúk v nasledujúcom období rozšíriť pre všetky kategórie zdravotníckych pracovníkov, ktorí sú v kontakte s pacientmi.
3. Zvážiť či nebude vhodné zrušiť v budúcnosti anonymitu overovania vedomostí, s tým, že každý zdravotnícky pracovník, ktorý úspešne vykoná test, získa osvedčenie. Pracovník, ktorý nevykoná test úspešne, sa bude musieť opakovane zúčastniť testu.
4. Teoretické vzdelávanie bude na jednotlivých oddeleniach doplnené o praktický tréning správneho výkonu hygieny rúk.

## Literatúra

ALLEGIANZI, B., PITTET, D. 2009. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *Journal of Hospital Infection*, 2009, roč. 73, s. 305-315. ISSN 0195-6701.

ARIYARATNE, M.H.J.D., GUNASEKARA, T.D.C.P., WEERASEKARA, M.M.,

KOTTAHACHCHI, J., KUDAVIDANAGE, P.B., FERNANDO, S.S.N. 2013. Knowledge, attitudes and practices of hand hygiene among final year medical and nursing students at the University of Sri Jayewardenepura. *Sri Lankan Journal of Infectious Diseases*, 2013, roč. 3, č. 1, s. 15-25. ISSN 2012-8169.

HANDWASHING LIAISON GROUP.



1999. Handwashing - a modest measure with a big effect. BMJ, 1999, s. 318:686. ISSN 0959-8138.

LONGTIN, Y., SAX, H., ALLEGIANZI, B., SCHNEIDER, F., PITTET, D. 2011. Hand Hygiene. N Engl J Med, 2011, 364: e24, Dostupné na [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm0903599](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm0903599)

MERLITA, I. 2009. Hand Hygiene. A booklet for the students. Pirkanmaan University of Applied Sciences, September 2009. Dostupné na: <http://publications.theseus.fi/bitstream/handle/10024/6223/Hand%20Hygiene%20a%20simple%20procedure%20part%201.pdf>.

PITTET, D. 2001. Compliance with hand

disinfection and its impact on hospital-acquired infections. Journal of Hospital Infection, roč. 48, Supplement A, August 2001, S40- S46. ISSN 0195-6701.

WHO 2009, Hand Hygiene Knowledge Questionnaire for Health-Care Workers. Dostupné na: [http://www.who.int/gpsc/5may/tools/evaluation\\_feedback/en/](http://www.who.int/gpsc/5may/tools/evaluation_feedback/en/)

WHO Hand Hygiene: Why, How & When.? Dostupné na: [whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf)

WHO: Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva: WHO; 2009. ISBN 978 92 4 159790 6.

#### **Adresa prvého autora:**

doc. MUDr. Leon Langšádl, CSc.

Oddelenie nemocničnej hygieny a epidemiológie

Univerzitná nemocnica Bratislava

Pažítková 4

Bratislava

a

Katedra preklinických predmetov a jazykov

Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie

Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave

Rázusova 14

921 01 Piešťany

#### **Recenzované / Reviewed:**

23. 3. 2014

## SELÉNOVÝ STATUS A ÚMRTNOSŤ VO VÝSLEDKOCH OBSERVAČNÝCH ŠTÚDIÍ

### SELENIUM STATUS AND MORTALITY IN RESULTS OF OBSERVATIONAL STUDIES

**Milan Luliak**

*doc. MUDr. Milan Luliak, PhD.*

*Katedra verejného zdravotníctva, Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie  
Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave*

**Abstrakt:** Retrospektívne vyhľadávanie publikovaných vedeckých prác o vzťahu medzi selénovým stavom a úmrtnosťou vo svetových medicínskych časopisoch za ostatných 30 rokov identifikovalo 17 observačných štúdií (kohortových alebo prípadmi kontrolovaných), ktoré obsahovali dostatočné údaje potrebné pre porovnávaciu analýzu. Krajiny s vysokým selénovým stavom majú dvojnásobne vyššie hodnoty markerov selénu ako nízkoselénové krajiny. Signifikantne nižší selénový stav zomretých osôb na niektorú zo sledovaných patológií v porovnaní s porovnateľnými živými kontrolami zistilo 9 zo 17 štúdií. Medzi rizikom smrti mužov a žien nebol v súvislosti so selénovým stavom jednoznačný rozdiel. Signifikantné zníženie rizika najmenej jedného z úhrnného počtu 29 sledovaných typov úmrtia zaznamenalo 14 štúdií. Rozsah a rozloženie zníženého rizika smrti sa však medzi štúdiami značne odlišovali. Nízky selénový stav predstavuje vo väčšine hodnotených štúdií rizikový faktor ľudskej mortality, vrátane úmrtnosti na rakovinu a celkovej úmrtnosti. Vyššie riziko kardiovaskulárnej, cerebrovaskulárnej a koronárnej smrti je v týchto štúdiách len sporadické. Vysoký selénový stav sa s výnimkou jednej štúdie združuje so zníženým rizikom úmrtia. Antioxidačný účinok selénoproteínov môžu modulovať niektoré metabolické a sociálne kofaktory, ako je fajčenie, alkoholizmus,  $\alpha$ -tokoferol a homocysteín. Z výsledkov observačných štúdií nemožno vyvodit' závery o kauzalite medzi selénovým stavom a mortalitou. Potrebujeme dôkladnejšiu znalosť úlohy selénu a selénoproteínov v humánnej patogenéze.

**Kľúčové slová:** Selénový status, mortalita, riziko úmrtia, kohorta, prípadmi kontrolovaná štúdia, rakovina.

**Abstract:** Retrospective search for published scientific papers on relation between selenium status and mortality in world medical journals within past 30 years revealed 17 observational studies (cohort or case-control) which contain sufficient data set required for comparative analysis. Countries with high selenium status have twofold as high selenium marker levels than low selenium countries. Significantly lower selenium status of persons died from any of observed pathologies in com-

parison to comparable live controls was noted in 9 out of 17 studies. There was no explicit difference in mortality risk of men and women in relation to selenium status. At least one risk reduction of significance out of 29 observed types of mortality was found in 14 studies. The extent and distribution of death risk reduction differed remarkably among the studies. Low selenium status represent a risk factor of human mortality, including cancer and total mortality in majority of evaluated studies. Higher risk of cardiovascular, cerebrovascular and coronary death is just sporadical in these studies. Except from one study high selenium status is associated with decreased risk of death. Some metabolic and social cofactors such as smoking, alcohol intake,  $\alpha$ -tocopherol and homocysteine may modulate the antioxidative effects of selenoproteins. No conclusions may be drawn towards causality between selenium status and mortality based on data from observational studies. There is a need for more comprehensive knowledge on selenium and selenoproteins roles in human pathogenesis.

**Key words:** Selenostatus, mortality, death risk, cohort, case-control study, cancer.

## Úvod

Selén (Selenium, Se) je nekovový prvok s atómovým číslom 34, ktorého názov pochádza zo starogréckeho pomenovania Mesiaca (σελήνη). Selén sa v stopových množstvách nachádza v pôde a z nej sa dostáva do kultúrnych plodín a krmovín. Rastliny a mikroorganizmy dokážu konvertovať pôdne anorganické zlúčeniny selénu na aminokyselinu selénometionín. Organické či anorganické zlúčeniny selénu obsiahnuté v potrave sú v tele živočíchov vrátane človeka metabolicky degradované na selénovodík ( $H_2Se$ ), z ktorého sa zabudovaním selénu do molekuly cysteínu syntetizuje aminokyselina selénocystein, ktorá je podstatnou štrukturálnou zložkou selénoproteínov. Selén je v selénocysteíne takmer úplne ionizovaný a preto má vlastnosti silného biologického katalyzátora. Nadbytok selénu, ktorý sa neuplatní v proteosyntéze, dokáže organizmus rýchlo detoxifikovať metyláciou, pri ktorej vznikajú početné metylované produkty intermediárneho metabolizmu s významnými biologickými účinkami (Abdulah et al., 2005). Rôzne anorganické a organické formy selénu

sa nachádzajú v bežne dostupných požívatinách, ako sú chlieb a iné múčne produkty, mäso, vajcia, mlieko a mliečne výrobky, ryby, zelenina a ovocie, pričom na polovicu obvyklého príjmu selénu stačí len 5 kľúčových druhov potravín (hovädzina, chlieb, bravčovina, hydina a vajcia) a na 80% celkového diétného príjmu stačí 22 bežných potravín (Combs, 2001).

Selén je pre makroorganizmus esenciálny ako kofaktor pri tvorbe antioxidantných enzýmov - selénoproteínov. Selénoproteíny sú redoxové enzýmy (Brown a Arthur, 2001), ktoré sú hlavnými nositeľmi antioxidantných účinkov selénu. Podieľajú sa na odstraňovaní hydroperoxidov a lipohydroperoxidov, regenerácii antioxidantného systému a udržiavaní redoxovej rovnováhy v bunkách. Chránia bunky pred poškodením voľnými radikálmi, ale aj neradikálovými derivátmi kyslíka, ktoré sa spoločne označujú termínom reaktívne pôsobky kyslíka (ROS – Reactive Oxygen Species). Aktuálny oxidatívny stav je výsledkom dynamickej rovnováhy medzi oxidatívnym stresom a antioxidantnou kapacitou organizmu. Vnútrobunková redukčno-oxidačná rovnová-

ha (redox) významne ovplyvňuje činnosť bunky a jej imunitnú signalizáciu (Murata et al., 2002). Prevaha reaktívnych oxigenovaných molekúl nad antioxidačnou obranou má za následok oxidačný stres, ktorý destabilizuje bunkové funkcie. Antioxidačné vlastnosti selénoproteínov môžu ovplyvňovať aj iniciáciu a progresiu karcinogenézy (Naithani, 2008). Protektívne pôsobenie selénu sa predpokladalo už dávnejšie na základe geografických rozdielov úmrtnosti empiricky pozorovaných v súvislosti s variabilitou koncentrácie pôdneho alebo krmovinového selénu. V oblastiach s vyšším prírodným obsahom selénu sa pozorovala nižšia úmrtnosť než v oblastiach s nízkou koncentráciou selénu. Dlhodobý deficit selénu v potrave sa na celulárnej a tkanivovej úrovni prejaví zvýšeným oxidatívnym stresom, zmenami v imunitnej signalizácii a modulácii zápalu, patologickou aktivitou T imunocytov, proliferáciou a diferenciáciou buniek, ako aj zmenenou reaktivitou organizmu na vírusové infekcie (Broome et al., 2004). Chronický nedostatok selénu sa môže podieľať na patogeneze septických stavov, niektorých autoimunitných chorôb (Hashimotova tyroiditída), astmy a alergických stavov, ako aj rakoviny niektorých orgánov (Hatfield et al., 2009; Meyer et al. 2012).

Hoci selénový status sa dá kvantifikovať pomocou koncentrácie selénu v rôznych periférnych tkanivách (vlasy, nechty, moč), najpriamejšia je analýza krvi a jej fragmentov (Ashton et al., 2009). Koncentrácia selénu v plazme tvorí asi 81% jeho koncentrácie v celej krvi a 94% koncentrácie v sére (Harrison et al., 1996). V praxi sa najviac používajú tieto štyri parametre kvantifikujúce selénový stav jedincov: koncentrácia selénu v sére (sérový selén), koncentrácia selénu v plazme (plazmatický selén), koncentrácia selénu v nechtoch odstrižkoch

(nechtový selén) a denný diétny príjem selénu vypočítaný na základe potravinového dotazníka FFQ (Food Frequency Questionnaire). Sérový a plazmatický selén sú najznámejšie a najčastejšie používané markery selénového stavu, ktoré rýchlo reagujú na zmeny diétného príjmu selénu. Najčastejšie používané merné jednotky pre sérový a plazmatický selén sú  $\mu\text{g/l}$  =  $\text{ng/ml}$  a  $\mu\text{mol/l}$ , ktoré sú navzájom jednoducho prepočítateľné: pri prepočte z  $\mu\text{g/l}$  na  $\mu\text{mol/l}$  sa násobí koeficientom 0,0127 a pri reverznom prepočte z  $\mu\text{mol/l}$  na  $\mu\text{g/l}$  je koeficient 78,87. Koncentrácia nechtového selénu sa vyjadruje v  $\mu\text{g/g}$  alebo v ppm (parts per million). Potravinový dotazník v princípe zisťuje priemernú početnosť konzumácie vybraných potravinových a nápojových položiek počas stanovenej doby (obvykle 1 rok) s možným rozsahom od nikdy alebo zriedkavo až po niekoľkokrát denne. Príjem selénu sa potom vypočíta multiplikáciou početnosti každej potraviny jej štandardizovaným obsahom selénu. Úmrtnosť (mortalita) je výskyt úmrtí v populácii sledovaná ako hromadný demografický jav, ktorý sa dá klasifikovať podľa príčiny resp. skupiny príčin, ktoré smrť spôsobia. V kontexte selénového statusu sa za najvýznamnejšie považujú celková úmrtnosť, t. j. úmrtnosť zo všetkých príčin, úmrtnosť na rakovinu a úmrtnosť na kardiovaskulárne choroby. Vo svete klinických štúdií platí mortalita za najtvrdší výstupný ukazovateľ (end-point) účinnosti. Smrť je objektívny parameter, ktorý nepodlieha subjektívnej deformácii pri hodnotení. Na kvantifikáciu úmrtnosti sa v epidemiológii používajú štandardizované miery úmrtnosti, v observačných štúdiách sa úmrtnosť spravidla vyjadruje pomerným číslom, ktoré vypovedá o veľkosti relatívneho rizika (RR - relative risk), o pomere šancí (OR – odds ratio), alebo o pomere hazardov

(HR – hazard ratio) s uvedením štandardného (obvykle 95%-ného) intervalu spoľahlivosti (CI - confidence interval).

## Ciele

1. Vyhľadať všetky relevantné vedecké publikácie, ktoré za ostatných 30 rokov priniesli výsledky epidemiologického výskumu observačného typu obsahujúce mortalitné dáta súvisiace so selénovým statusom ľudí.
2. Jednotným spôsobom s použitím textu, tabuliek a grafov spracovať podstatné výsledky týchto publikácií, aby boli pokiaľ možno vzájomne porovnateľné. Komparáciou dát jednotlivých štúdií a ich kritickým rozborom vykonať syntézu doteraz známych poznatkov.
3. Sformulovať spoločné závery, ktoré vyplývajú z hodnotených publikácií, najmä so zreteľom na potreby budúceho výskumu.

## Metodika

Informačný systém EBSCO-HOST v knižnici Univerzity sv. Cyrila a Metoda v Trnave bol použitý ako vyhľadávač relevantných vedeckých publikácií publikovaných v širokom spektre svetových vedeckých časopisov v časovom rozpätí od roku 1982 do septembra roku 2013 s nasledujúcimi výrazmi: selene, selenostatus, selenoproteine, mortality, death risk, observation study, cancer. Za relevantné sa pokladali také publikácie, ktoré obsahovali mortalitné dáta pochádzajúce z observačných štúdií hodnotiacich selénový status. Po dôkladnej osobnej lektúre boli vyselektované publikácie o 17 observačných štúdiách, ktoré spĺňali stanovené minimálne kritériá výberu. Do tohto výberu neboli zahrnuté práce, ktoré neobsahovali mortalitné dáta, ale len údaje vzťahujúce sa k morbidite, ako napr.

incidenčné alebo prevalenčné štúdie, ktorých výskyt vo vedeckej literatúre je samozrejme oveľa častejší, než výskyt mortalitných štúdií. Väčšinu publikovaných prác sa podarilo získať v úplnom rozsahu (full extent) a len 4 články boli v podobe abstraktu. Abstrakty, ktoré neobsahovali požadované podstatné informácie alebo boli formulované príliš všeobecne, neboli do hodnotenia zaradené. Každá z hodnotených štúdií je slovne popísaná tak, aby v zhusnenej podobe obsiahla všetky podstatné informácie pre pochopenie logiky výskumu a jeho hlavných výsledkov. Za podstatné informácie pre potreby tohto článku sa považujú: početnosť sledovaných a porovnávaných súborov, trvanie sledovania, krajina sledovania, priemerné hodnoty selénu sledovaných súborov, signifikancia rozdielu selénových hodnôt sledovaných súborov, kvantifikácia rizika úmrtia vo vzťahu k selénovému statusu. Hlavné zistenia numerickej povahy sú následne zobrazené v grafoch. V nutných prípadoch sa urobil prepočet merných jednotiek selénu, aby boli štúdie vzájomne porovnateľné. Zoradenie štúdií je chronologické podľa roku ich publikácie. Metodologicky sú to neexperimentálne observačné štúdie, väčšinou prípadmi kontrolované (case-control) alebo kohortové (cohort), niektoré z nich s prospektívnym dizajnom.

## Výsledky

Za uplynulých 30 rokov boli publikované výsledky 17 longitudinálnych mortalitných štúdií, ktoré pri hodnotení vzťahov medzi parametrami selénového stavu a mortalitou použili metódy epidemiologického výskumu a spĺňali podstatnú väčšinu podmienok výberu. Tabuľka č. 1 zobrazuje najdôležitejšie údaje o usporiadaní týchto štúdií. Kľúčové informácie o jednotlivých štúdiách sú zoradené

v záhlaví tabuľky 1 nasledovne: autor (meno prvého autora publikácie), rok (publikačný rok), krajina, roky (počet rokov longitudinálneho sledovania), prípady (počet aktívnych prípadov, t.j. zomretých), pohlavie (muži a/alebo ženy), vek (rozpätie veku sledovaných osôb v rokoch), status (typ použitého biomarkera selénu: sérum, plazma, nechty alebo pôda) a mortalita (špecifikácia typov sledovanej mortality). Najväčší počet štúdií (4) pochádza zo škandinávskych krajín, 3 sú z Číny a po 2 z USA a Nemecka. Ani jedna práca nepochádza z krajiny, ktorá susedí so Slovenskom, geograficky najbližšou z citovaných krajín je pre nás Nemecko. Počet rokov sledovania je v rozmedzí od 4 do 22 rokov s priemerom 9,8 rokov. Počet identifikovaných prípadov v štúdiách bol od 35 do 1968. Väčšina štúdií študovala súbežne mortalitu oboch pohlaví (13), na čisto mužskú úmrtnosť sa zamerali 2 štúdie a čisto ženskej mortalite sa venovali taktiež 2 štúdie. Vekové rozpätie osôb v čase náboru do štúdie bolo v jednotlivých štúdiách rôznorodé, s výnimkou jednej štúdie to boli vždy dospelé osoby, väčšinou stredného a staršieho veku (tab. 1). Selénový stav kvantifikovala väčšina štúdií (11) pomocou merania koncentrácie selénu v sére, v 3 štúdiách sa meral plazmatický selén, 1 štúdia použila ako indikátor hodnoty nechťového selénu, 1 štúdia merala obsah selénu v pôde a 1 štúdia zisťovala selénový stav výpočtom z potravinového dotazníka. Počet sledovaných typov úmrtnosti v jednej štúdii sa pohyboval od 1 do 7, väčšina štúdií mala viac ako jeden výstupný mortalitný indikátor. Dominujúce typy úmrtnosti sú tieto: rakovina celkovo, rakovina niektorých orgánov, kardiovaskulárna, cerebrovaskulárna, koronárna a úmrtnosť zo všetkých príčin. Väčšina bisexuálnych štúdií agreguje hodnoty mužov a žien do spoločných

výstupov, len 4 štúdie separujú úmrtnosť mužov a žien.

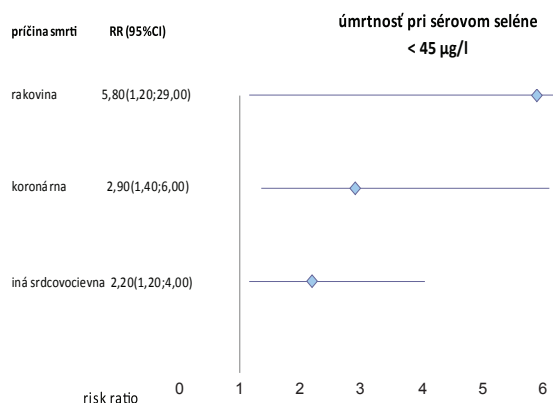
Tabuľka 1 Prehľad hlavných charakteristík 17 mortalitných epidemiologických štúdií selénového statusu (N = neznámy údaj).

	autor	rok	krajina	rok	prípady	pohlavie	vek	status	mortalita
1	Salonen	1982	Fínsko	7	N	muži a ženy	30-64	sérum	koronárna
		1985		4	N 51				nekoronárna rakovina
2	Kok	1987	Holandsko	9	40  N 15  56 13	muži a ženy	> 5	sérum	rakovina muži  rakovina ženy cerebrovaskulárna koronárna kardiovaskulárna
3	Fex	1987	Švédsko	8	35	muži	46-48	plazma	rakovina
4	Nakadaira	1995	Japonsko	10	N	muži a ženy	N	pôda	rakovina
5	Psathakis	1998	Nemecko	N	106	muži a ženy	N	sérum	Ca kolorekta
6	Mark	2000	Čína	5	68 332  232	muži a ženy	40-69	sérum	Ca pažeráka Ca kardie žalúdku Ca žalúdku non kardia
7	Wei	2004	Čína	15	75  36   116 167  516	muži a ženy	40-69	sérum	Ca pažeráka  Ca kardie žalúdku kardiálna cerebrovaskulárna celková
8	Kornitzer	2004	Belgicko	10	143  50	muži a ženy	25-74	sérum	rakovina muži  rakovina ženy
9	Akbaraly	2005	Francúzsko	9	45  101	muži a ženy	59-71	plazma	rakovina
10	Sakoda	2005	Čína	8	166  N N  154  N N 12	muži a ženy	> 25	nechty	celková Ca pečene muži a ženy Ca pečene muži a ženy pijaci Ca pečene muži a ženy nepijaci Ca pečene muži Ca pečene muži pijaci Ca pečene muži nepijaci Ca pečene ženy
11	Ray	2006	USA	5	89	ženy	70-79	sérum	celková
12	González	2007	Španielsko	6	60  N N	muži a ženy	> 60	sérum	celková  muži ženy
13	Bleys	2008	USA	12	138  881	muži a ženy	> 20	sérum	cerebrovaskulárna kardiovaskulárna

Východné oblasti Fínska boli známe svojou výnimočne vysokou úmrtnosťou na kardiovaskulárne choroby a zároveň nízkym obsahom

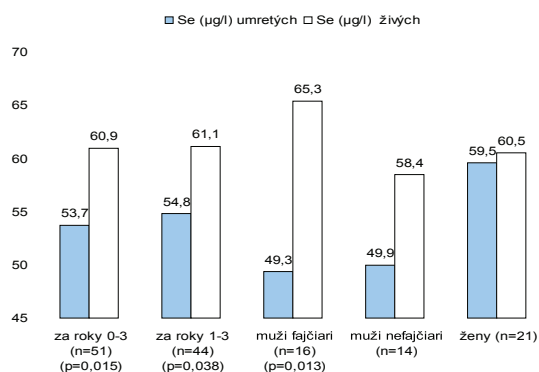


selénu v miestnej pôde, z čoho pramenil nízky diétny príjem selénu tamajšieho obyvateľstva prostredníctvom bežných domácich poľnohospodárskych produktov (pšeničná múka a výrobky z nej, mlieko, vajcia, mäso). Od roku 1972 sa v dvoch východofínskych provinciách (Severná Karélia a Kuopio) uskutočnili masívne zdravotnícke projekty, počas ktorých odobrali krv a zmrazili vzorky krvného séra 12 155 náhodne vyselektovaným dospelým obyvateľom vo veku od 30 do 64 rokov, aby ich o niekoľko rokov použili na analýzy vrátane koncentrácie selénu. Tie osoby z tejto kohorty, ktoré počas následného 7-ročného sledovania umreli na akútnu koronárnu príhodu alebo inú srdcovocievnu chorobu, vybrali Salonen et al. (1982) ako prípady na porovnanie s kontrolnými osobami z tej istej kohorty. Priemerná sérová koncentrácia selénu prípadov (51,8  $\mu\text{g/l}$ ) bola významne nižšia ako priemerná hladina selénu kontrol (55,3  $\mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,01$ ). Sérová hladina pod 45  $\mu\text{g/l}$  bola asociovaná s viac ako dvojnásobným rizikom úmrtia na koronárnu chorobu ( $\text{RR} = 2,9$ ,  $95\%\text{CI} = 1,4\text{--}6,0$ ,  $p = 0,01$ ), ako aj na inú (nekoronárnu) srdcovocievnu chorobu ( $\text{RR} = 2,2$ ,  $95\%\text{CI} = 1,2\text{--}4,0$ ,  $p < 0,01$ ) (obr. 1).



Obrázok 1 Zvýšené riziká úmrtnosti vo východnom Fínsku pri nízkych hladinách sérového selénu (Salonen et al. 1982).

Z národného registra získali autori aj záznamy o všetkých úmrtiach na rakovinu z tejto kohorty za uplynulé štyri roky, aby identifikovali 51 prípadov úmrtia na rakovinu s dostupnými hodnotami selénu. Každému prípadu priradili jeden žijúci kontrolný subjekt z kohorty s rovnakým pohlavím, vekom a dennou spotrebou cigariet. Takto spárované subjekty potom tvorili prípadmi kontrolovanú štúdiu vnorenú do veľkej populačnej kohorty (Salonen et al. 1985). Rozdiely medzi prípadmi a kontrolami sa použili ako nezávislé premenné v štatistických analýzach. Osoby, ktoré počas sledovacej periódy zomreli na rakovinu, mali o 12% nižšiu priemernú hladinu sérového selénu (53,7 vs. 60,9  $\mu\text{g/l}$ ,  $p = 0,015$ ) v porovnaní s kontrolnými osobami (obr. 2). Ak z analýzy vyradili 7 pacientov, ktorí zomreli už počas prvého roku sledovania, rozdiel v priemerných koncentráciách sérového selénu stále ostával štatisticky významný (54,8 vs. 61,1  $\mu\text{g/l}$ ,  $p = 0,038$ ). V subanalýzach podľa pohlavia a nikotinizmu sa zistil významný rozdiel len medzi mužmi fajčiarimi (prípady mali o 22% nižšie hodnoty selénu než kontroly, 49,3 vs. 65,3  $\mu\text{g/l}$ ,  $p = 0,013$ ). V ženskej časti súboru neboli žiadne signifikantné rozdiely v koncentráciách sérového selénu.



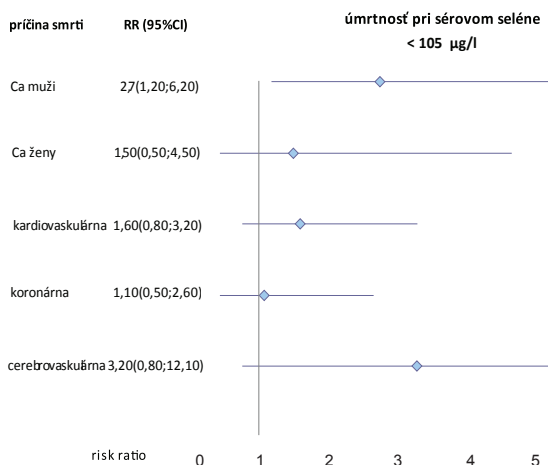
Obrázok 2 Priemerné hodnoty sérového selénu zomretých na rakovinu a živých kontrolných osôb vo východnom Fínsku

(Salonen et al. 1985).

Zastúpenie nádorov podľa ich lokalizácie bolo nasledovné: 18 prípadov malo rakovinu zažívacieho traktu, 15 prípadov malo rakovinu dýchacieho systému a zvyšných 18 prípadov mali rôznorodé lokalizácie, takže spoločne vytvorili triedu iných nádorov. Štatisticky významný rozdiel sérového selénu medzi prípadmi a kontrolami sa zistil len v podskupine respiračných nádorov (52,6 vs. 62,0  $\mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,05$ ), hoci aj v ostatných triedach bol tento trend zreteľný. Osoby zo spodného selénového tercilu ( $< 47 \mu\text{g/l}$ ) mali v porovnaní s osobami s vyššími hodnotami selénu 5,8-násobné riziko fatálnej rakoviny ( $\text{RR}=5,8$ ,  $95\%\text{CI}=1,2-29,0$ ) (obr. 1). Nízka hladina  $\alpha$  tokoferolu toto riziko zvyšuje na 11,4-násobok ( $\text{RR}=11,4$ ,  $95\%\text{CI}=1,2-109,6$ ), čo vypovedá o jeho interakcii s nízkou hladinou selénu. Autori uzatvárajú, že deficit diétného selénu sa združuje s výrazne zvýšeným rizikom úmrtnosti na rakovinu, najsilnejšie u mužov fajčiarov s respiračným nádorom.

Spojitosť východiskovej sérovej hladiny selénu z rokov 1975 až 1978 s následným rizikom úmrtia na rakovinu a srdcovo-cievne choroby počas 9-ročného prospektívneho sledovania študovali Kok a spol. al. (1987a) na 10 532 obyvateľoch holandského mesta Zoetermeer starších ako 5 rokov. Hodnoty sérového selénu zo zmrazených vzoriek sa vyhodnotili v roku 1985. V rámci tejto kohorty sa z 82 osôb zomretých počas sledovania na rakovinu a im priradených 164 kontrol, ktoré boli na konci roku 1983 ešte nažive (po dve kontroly na 1 prípad, spárované podľa veku, pohlavia a fajčenia), stali subjekty prípadmi kontrolovanej štúdie. Po vyradení osôb, ktoré zomreli počas prvého roku sledovania, zostalo na štatistickú analýzu 69 prípadov. Priemerná sérová hladina selénu 40 mužov ( $116,7 \pm 4,0 \mu\text{g/l}$ ), ktorí zomreli na ra-

kovinu, bola signifikantne ( $p=0,04$ ) nižšia než priemerná hladina kontrolnej skupiny mužov, ktorí ostali nažive ( $126,4 \pm 3,1 \mu\text{g/l}$ ). Ženské prípady a kontroly mali rovnakú priemernú koncentráciu selénu v sére. Spodný selénový kvintil mužov ( $< 100,8 \mu\text{g/l}$ ) mal oproti ostatným kvintilom viac než dvojnásobné riziko úmrtia na rakovinu ( $\text{RR}=2,7$ ,  $90\%\text{CI}=1,2-6,2$ ), ale u žien bolo zvýšenie rizika podstatne menšie a nesignifikantné ( $\text{RR}=1,5$ ,  $90\%\text{CI}=0,5-4,5$ ) (obr. 3). V tej istej holandskej kohorte zomrelo počas prospektívneho sledovania na srdcovo-cievne príčiny 84 prípadov, z toho 56 na koronárnu príhodu a 15 na cerebrovaskulárnu príhodu (Kok et al. 1987b). Priemerná koncentrácia sérového selénu týchto prípadov ( $125,1 \pm 3,1 \mu\text{g/l}$ ) a kontrol ( $126,5 \pm 2,2 \mu\text{g/l}$ ) nebola signifikantne rozdiela ( $p=0,72$ ). Relatívne riziká úmrtia v najnižšom kvintile sérového selénu ( $< 105,0 \mu\text{g/l}$ ) boli nasledovné: všetky srdcovo-cievne úmrtia ( $\text{RR}=1,6$ ,  $95\%\text{CI}=0,8-3,2$ ), koronárne úmrtia ( $\text{RR}=1,1$ ,  $95\%\text{CI}=0,5-2,6$ ) a cerebrovaskulárne úmrtia ( $\text{RR}=3,2$ ,  $95\%\text{CI}=0,8-12,1$ ). Nízka hladina sérového selénu teda nebola nezávislým rizikovým faktorom kardiovaskulárnej úmrtnosti v holandskej populácii so stredným príjmom selénu (Kok a spol. 1987c).



Obrázok 3 Riziká kardiovaskulárnej úmrtnosti

pri spodnom kvintile sérového selénu v holandskej štúdii (Kok et al. 1987).

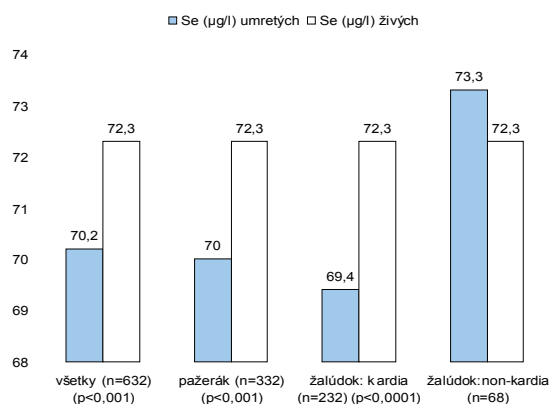
Švédsky skriningový program zahrnul kohortu 10 000 zdravých mužov stredného veku (od 46 do 48 rokov), ktorí na začiatku poskytlí svoje krvné vzorky, aby počas nasledujúcich 8 rokov bola sledovaná ich úmrtnosť (Fex et al. 1987). Na rakovinu zomrelo 61 mužov z tejto kohorty, vzorky krvnej plazmy však boli k dispozícii len u 35 z nich. Každý z týchto 35 prípadov spárovali s dvomi žijúcimi kontrolnými osobami. Priemerný plazmatický selén prípadov ( $1,06 \mu\text{mol/l}$ , čo zodpovedá  $83,6 \mu\text{g/l}$ ) bol signifikantne nižší ( $p < 0,05$ ) ako priemerná hodnota selénu v plazme priradených kontrolných osôb ( $1,12 \mu\text{mol/l}$ , čo zodpovedá  $88,3 \mu\text{g/l}$ ). Od najvyššieho po najnižší kvintil plazmatického selénu signifikantne narastalo zastúpenie prípadov, takže relatívne riziko úmrtia na rakovinu bolo v spodnom selénovom kvintile 3,8-násobné oproti najvyššiemu kvintilu. Prípady boli signifikantne častejšie fajčiarmi než kontroly ( $p < 0,05$ ).

Nakadaira et al. (1995) pátrali po súvislosti medzi obsahom pôdneho selénu a úmrtnosťou na rakovinu gastrointestinálneho traktu v 19 oblastiach japonskej prefektúry Niigata počas 10 rokov (medzi rokmi 1979 až 1988). Koncentrácie selénu v pôdnych sedimentoch jednotlivých oblastí sa pohybovali od 0,13 do 0,79 ppm (particles per million) s prefektúrnym priemerom  $0,44 \pm 0,19$  ppm. Korelačné koeficienty medzi hladinami selénu a štandardizovanými mierami úmrtnosti mužov a žien (separátne) na tri orgánové rakoviny (pažeráka, kolorekta a pankreasu) v jednotlivých oblastiach sa pohybovali od -0,297 do 0,287 a všetky boli bez štatistickej významnosti. Koncentrácia selénu

v pôde japonskej prefektúry Niigata teda nebola signifikantne asociovaná s úmrtnosťou na rakovinu mužov ani žien.

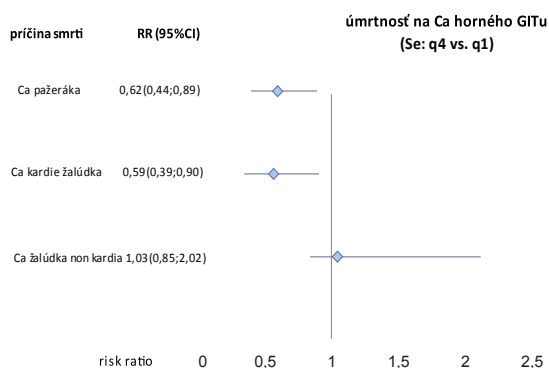
Nemeckí autori (Psathakis et al. 1998) retrospektívne analyzovali sérové hladiny 106 pacientov s potvrdenou diagnózou kolorektálneho karcinómu. Pacienti s hladinou selénu  $< 70 \mu\text{g/l}$  mali signifikantne kratší priemerný čas prežitia ( $p = 0,0009$ ) v porovnaní s pacientmi, ktorých hladina selénu bola  $> 70 \mu\text{g/l}$ . Pacienti s pokročilými štádiami choroby (T4) mali signifikantne nižšie sérové hladiny selénu ( $p < 0,05$ ). V porovnaní s kontrolnou skupinou mali pacienti s rakovinou signifikantne nižšiu aktivitu sérovej glutatiónpoxidázy ( $p < 0,01$ ), ale nie hladinu sérového selénu.

Mark et al. (2000) porovnali prediagnostické (z roku 1985) hladiny sérového selénu 1 079 osôb s karcinómom pažeráka a žalúdka s hodnotami 1062 kontrolných subjektov, pochádzajúcich z veľkej populačnej nutričnej intervenčnej štúdie 29 584 dospelých obyvateľov čínskej provincie Linxian, ktorá bežala v rokoch 1986 až 1991. Nadpolovičná väčšina (59%) týchto osôb (632) zomrela počas sledovacej periódy: 56% (332 z 590) prípadov rakoviny pažeráka, 58% (232 zo 402) prípadov rakoviny kardie žalúdka a 78% (68 z 87) prípadov rakoviny žalúdka lokalizovanej mimo kardiou. Priemerná sérová hladina selénu všetkých 632 prípadov ( $70,2 \mu\text{g/l}$ ) bola významne nižšia ako priemerná hodnota sérového selénu kontrol ( $72,3 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,001$ ). Štatisticky významné rozdiely oproti kontrolám mali aj dve hlavné podskupiny: pažerák ( $70,0 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,001$ ) a kardia žalúdka ( $69,4 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,0001$ ). Podskupina prípadov s non-kardiálnou rakovinou žalúdka mala sérový selén nesignifikantne vyšší ( $73,3 \mu\text{g/l}$ ,  $p = 0,30$ ) (obr. 4).



Obrázok 4 Priemerné sérové koncentrácie selénu zomretých na rakovinu hornej časti gastrointestinálneho traktu a kontrolných živých osôb v čínskej oblasti Linxian (Mark et al., 2000).

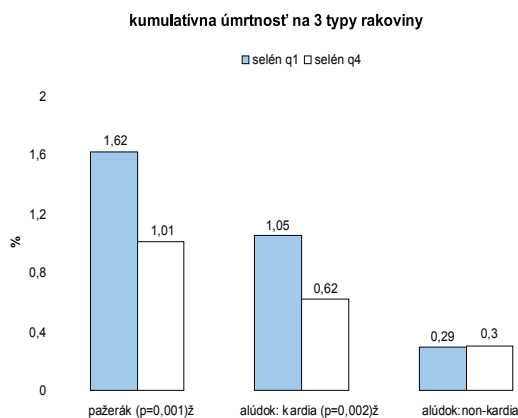
Títo autori ďalej zistili signifikantný inverzný vzťah medzi sérovou koncentráciou selénu a mortalitou na rakovinu ezofágu a kardie žalúdka, vychádzajúci z porovnania najvyššieho a najnižšieho populačného kvartilu (obr. 5). Konkrétne hodnoty relatívneho rizika stanovili pre 332 prípadov úmrtia na rakovinu ezofágu ( $RR=0,62$ ,  $95\%CI=0,44-0,89$ ,  $p=0,02$ ), 232 prípadov úmrtia na rakovinu gastrickej kardie ( $RR=0,59$ ,  $95\%CI=0,39-0,90$ ,  $p=0,01$ ) a 68 prípadov úmrtia na rakovinu žalúdka lokalizovanú mimo kardie ( $RR=1,03$ ,  $95\%CI=0,85-2,02$ ,  $p=0,98$ ).



Obrázok 5 Relatívne riziko smrti na tri typy

rakoviny horného gastrointestinálneho traktu pri kvartilovom porovnaní sérového selénu (q4 vs. q1) v čínskej oblasti Linxian (Mark et al., 2000).

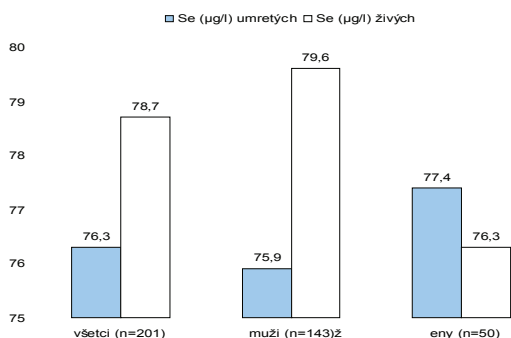
Rozdiel v kumulatívnej úmrtnosti (obr. 6) na Ca ezofágu medzi prvým (1,62%) a štvrtým (1,01%) kvartilom selénu bol počas 5,25-ročného sledovania 0,61% ( $95\%CI=0,24-0,989$ ,  $p=0,001$ ). Rozdiel v kumulatívnej úmrtnosti na Ca kardie žalúdka medzi prvým (1,05%) a štvrtým (0,62%) kvartilom selénu predstavoval 0,43% ( $95\%CI=0,16-0,69$ ,  $p=0,002$ ). Rozdiel v kumulatívnej úmrtnosti na Ca žalúdka mimo kardie medzi prvým (0,29%) a štvrtým (0,30%) kvartilom selénu tvoril -0,0093% ( $95\%CI=-0,22-0,20$ ,  $p=0,93$ ).



Obrázok 6: Rozdiely v kumulatívnej úmrtnosti na 3 typy rakoviny horného gastrointestinálneho traktu medzi nízkym (q1) a vysokým (q4) selénovým stavom obyvateľov čínskej oblasti Linxian (Mark et al., 2000).

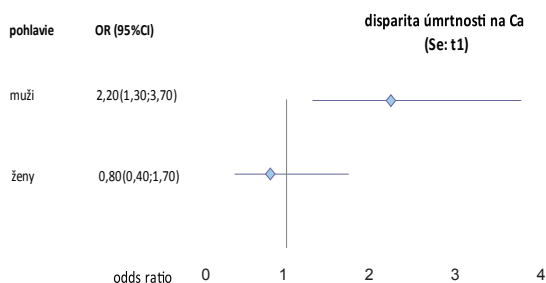
V stratifikovanej populačnej vzorke 5 549 belgických mužov a 5 353 žien vo veku od 25 do 74 rokov študovali Kornitzer et al. (2004) úmrtnosť na rakovinu vo vzťahu k tercilom koncentrácie sérového selénu po 10-ročnom prospektívnom sledovaní. Z celkového počtu

úmrtí (343) v tejto populačnej kohorte za celé sledované obdobie bolo pre potreby štatistických analýz náhodným spôsobom vyselektovaných 201 prípadov úmrtia na rakovinu. K týmto prípadom bolo priradených 603 živých kontrol, spárovaných s prípadmi podľa veku a pohlavia, čím vznikla prípadmi kontrolovaná populácia. Priemerné sérové hodnoty selénu všetkých prípadov (76,3 µg/l) a všetkých kontrol (78,7 µg/l), ako aj mužskej (75,9 vs. 79,6 µg/l) a ženskej (77,4 vs. 76,3 µg/l) časti súboru znázorňuje obr. 7.



Obrázok 7 Priemerné sérové koncentrácie selénu belgických prípadov úmrtia na rakovinu a živých kontrol (Kornitzer et al., 2004).

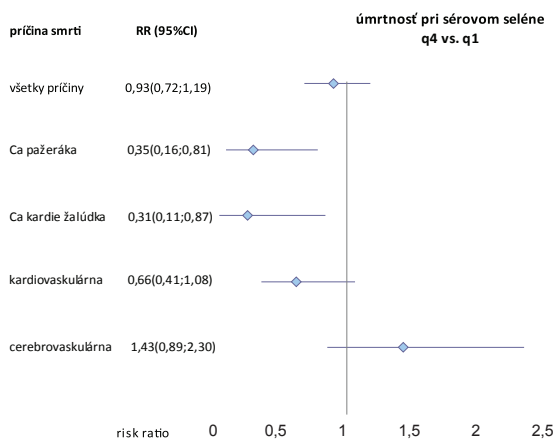
Mužské prípady z najnižšieho tercilu mali viac ako dvojnásobnú šancu umrieť na rakovinu v porovnaní s mužmi z horného tercilu (OR=2,2, 95%CI=1,3-3,7, p=0,011). V ženských prípadoch bola táto asociácia nesignifikantná (OR=0,8, 95%CI=0,4-1,7, p=0,562) (obr. 8).



Obrázok 8 Rozdielne riziko úmrtnosti na ra-

kovinu u belgických žien a mužov zo spodného tercilu selénového stavu (Kornitzer et al. 2004) Vzťah medzi východiskovou hladinou sérového selénu a následnou mortalitou vyhodnotili Wei et al. (2004) v skupine 1 103 náhodne selektovaných účastníkov kohortovej štúdie, ktorá prospektívne sledovala 29 584 zdravých dospelých obyvateľov čínskej oblasti Linxian vo veku od 40 do 69 rokov po dobu 15 rokov (medzi rokmi 1986 a 2001). Jeden rok pred začiatkom kohortovej štúdie bola každému účastníkovi odobratá krvná vzorka, aby zmrazené krvné sérum poslúžilo pre neskoršie analýzy. Počas sledovacieho obdobia zaznamenali autori spolu 516 úmrtí, z toho 75 na skvamocelulárny karcinóm ezofágu, 36 na karcinóm gastrickej kardie, 116 na srdcovú chorobu a 167 na cievnu mozgovú príhodu. Priemerná hodnota sérového selénu v tomto súbore bola 73 µg/l, bez rozdielu medzi mužmi a ženami. Osoby, ktoré zomreli, mali signifikantne vyššiu pravdepodobnosť byť starší muži fajčiari s nižším BMI (p<0,0001), než osoby, ktoré prežili. Signifikantnú inverznú asociáciu s koncentráciou sérového selénu zistili pri úmrtiach na rakovinu ezofágu (RR=0,83, 95%=0,71-0,98, p=0,03) a kardie žalúdka (RR=0,75, 95%CI=0,59-0,95, p=0,02), ale nie pri úmrtnosti na choroby srdca (RR=0,89, 95%CI=0,75-1,01, p=0,07), cerebrovaskulárne príhody (RR=0,99, 95%CI=0,88-1,11, p=0,87) a úhrnnej mortalite (RR=0,96, 95%CI=0,90-1,02, p=0,16). Výpočet RR sa pritom vzťahoval na 25%-né zvýšenie hladiny sérového selénu ako kontinuálnej premennej nad kohortový priemer. Výsledky alternatívnej kvartilovej analýzy (najnižší kvartil slúžil ako referencia) boli nasledové (obr. 9): rakovina ezofágu (RR=0,35, 95%=0,16-0,81, p=0,07), rakovina kardie žalúdka (RR=0,31, 95%CI=0,11-0,87, p=0,012), choroby srdca (RR=0,66, 95%CI=0,41-1,08, p=0,17), cerebrovaskulárne

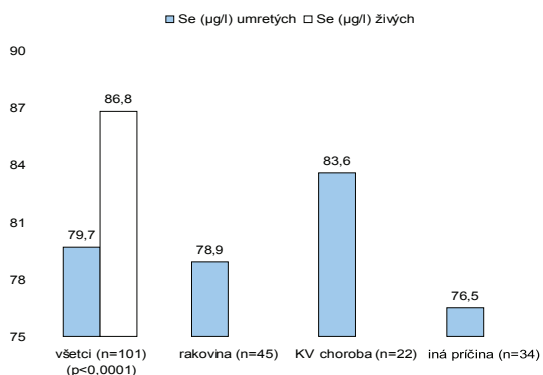
príhody ( $RR=1,43$ ,  $95\%CI=0,89-2,30$ ,  $p=0,82$ ) a celková mortalita ( $RR=0,93$ ,  $95\%CI=0,72-1,19$ ,  $p=0,57$ ).



Obrázok 9 Riziká úmrtnosti v čínskej oblasti Linxian pri porovnaní štvrtého a prvého kvartilu sérového selénu (Wei et al. 2004)

Francúzska longitudinálna kohortová štúdia EVA (Etude du Viellissement Artériel) sledovala počas 9 rokov mortalitu zo všetkých príčin 1389 starších mužov a žien (59 až 71 rokov) mesta Nantes a dávala ju do vzťahu s hodnotami plazmového selénu v čase ich náboru do sledovania (Akbaraly a spol. 2005). Tie osoby, ktoré boli na konci sledovania nažive, mali vyšší bazálny plazmatický selén ( $1,10 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$ , čo zodpovedá  $86,8 \mu\text{g/l}$ ) než 101 osôb, ktoré počas sledovacieho obdobia zomreli ( $1,01 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$ , čo zodpovedá  $79,7 \mu\text{g/l}$ ,  $p<0,0001$ ). Na rakovinu zomrelo z toho 45 osôb (44,5%) a na kardiovaskulárnu chorobu 22 osôb (21,8%). Východisková priemerná koncentrácia selénu 45 osôb, ktoré umreli na rakovinu, bola  $1,00 \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$ , čo zodpovedá  $78,9 \mu\text{g/l}$  (obr. 10). Osoby, ktoré zomreli na kardiovaskulárnu chorobu ( $n=22$ ), mali túto hodnotu  $1,06 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$  ( $83,6 \mu\text{g/l}$ ) a osoby, ktoré zomreli z inej príčiny ( $n=34$ )  $0,97 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$

( $76,5 \mu\text{g/l}$ ). Považujúc hladinu selénu za kontinuálnu premennú, riziko úmrtnosti osôb pri poklese selénu o  $15,8 \mu\text{g/l}$  signifikantne narástlo ( $RR=1,54$ ,  $95\%CI=1,25-1,88$ ,  $p<0,0001$ ), pričom najvýraznejšia bola asociácia s mortalitou na rakovinu ( $RR=1,79$ ,  $95\%CI=1,32-2,44$ ,  $p=0,0002$ ). Kvartilová analýza priniesla v zásade podobné výsledky.

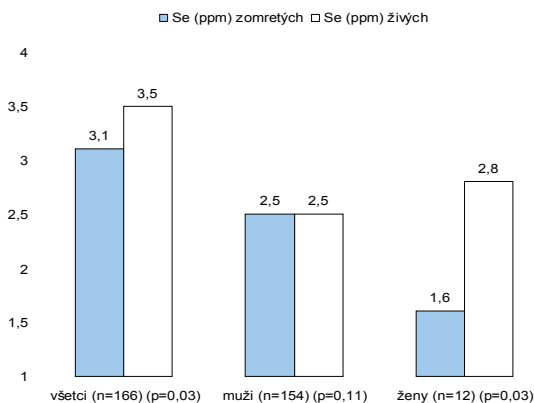


Obrázok 10 Hladiny plazmatického selénu živých kontrol a zomretých na rôzne príčiny vo francúzskom meste Nantes (Akbaraly a spol. 2005).

Sakoda et al. (2005) stanovili obsah selénu v nechtochých odstrižkoch 166 dospelých osôb (154 mužov a 12 žien) s diagnosticky potvrdeným hepatocelulárnym karcinómom a porovnali ich výsledky s 394 zdravými kontrolami (360 mužov a 34 žien). Zdroj subjektov pre túto prípadmi kontrolovanú štúdiu bola populačná kohorta 90 863 obyvateľov čínskeho mesta Haimen a jeho okolia, kde je tento typ malignity treťou hlavnou príčinou úmrtnosti na rakovinu. Odstrižky svojich nechťov poskytlo 41 563 účastníkov kohorty začiatkom roku 1993. Analýza nechťových odstrižkov, ktorá sa uskutočnila v roku 2000, dostala prednosť pred analýzou sérových vzoriek z toho dôvodu, že nechťová koncentrácia Se odzrkadľuje dlhodobější priemer jeho príjmu za obdobie 26 až 52 týždňov. Prípady s karcinómom pečene



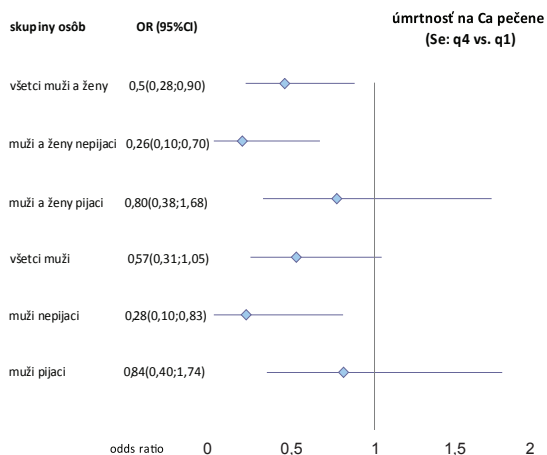
(obr. 11) mali medián nechťového selénu signifikantne nižší (3,1 ppm = parts per million) než kontroly (3,5 ppm,  $p=0,03$ ). Signifikancia tohto rozdielu bola však viditeľná len u žien (1,6 vs. 2,8 ppm,  $p=0,03$ ), nie u mužov (2,5 vs. 2,5 ppm,  $p=0,11$ ).



Obrázok 11 Rozdiely v koncentrácii nechťového selénu medzi prípadmi úmrtia na hepatocelulárny karcinóm a kontrolami v čínskom meste Haimen (Sakoda et al. 2005).

Odhad rizika úmrtia na hepatocelulárny karcinóm asociovaného s kvartilmi nechťového selénu je vyjadrený v OR (odds ratio, pomer šanci), pričom spodný (prvý) kvartil ( $<1,71$  ppm) slúži ostatným kvartilom ako referenčný s hodnotou  $OR=1$  (obr. 12). Mortalita síce klesá v hornom kvartile koncentrácie nechťového selénu ( $\geq 4,43$  ppm) na polovicu ( $OR=0,50$ ,  $95\%CI=0,28-0,90$ ) v porovnaní so spodným kvartilom ( $<1,71$  ppm), ale celkový trend poklesu mortality medzi kvartilmi nie je signifikantný ( $p=0,06$ ). V mužskej časti súboru tento pokles tiež nie je významný ( $OR=0,57$ ,  $95\%CI=0,31-1,05$ ,  $p=0,21$ ), ale muži nealkoholici (64 prípadov) na rozdiel od mužov alkoholikov (90 prípadov) majú signifikantne nižšie odhadované riziko úmrtia na hepatocelulárny karcinóm ( $OR=0,28$ ,  $95\%CI=$

$0,10-0,83$ ,  $p=0,02$ ).

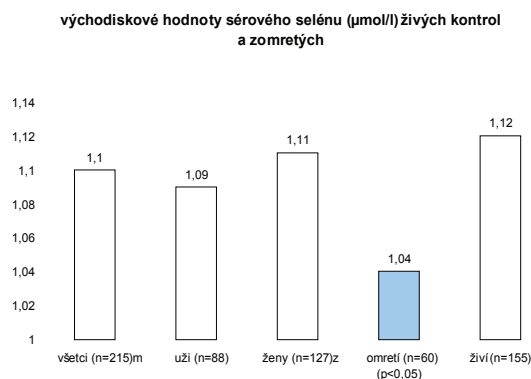


Obrázok 12 Riziká úmrtnosti na hepatocelulárny karcinóm pri porovnaní štvrtého a prvého kvartilu nechťového selénu v čínskom meste Haimen (Sakoda et al., 2005).

Ray et al. (2006) stanovili východiskové sérové hodnoty selénu 632 starším ženám (70-79 rokov) z okolia severoamerického mesta Baltimore. Počas nasledujúcich 60 mesiacov sledovania zaznamenali 89 (14,1%) úmrtí a ich príčiny zoradili do nasledovných skupín: srdcovocievna choroba (32,6%), rakovina (18%), cievna mozgová príhoda (9%), infekcia (6,7%), chronická pľúcna obštrukčná choroba (5,6%), úraz (3,4%), diabetes mellitus (2,0%), obličková choroba (2,0%), iná príčina (13,5%) a neznáma príčina (6,7%). Porovnali východiskové hodnoty selénu umretých a osôb, ktoré ostali nažive ( $n=543$ ). Ženy, ktoré počas 5-ročného sledovacieho obdobia zomreli, mali signifikantne nižšiu ( $p=0,001$ ) priemernú hodnotu sérového selénu ( $1,43 \mu\text{mol/l}$ , čo zodpovedá  $112,8 \mu\text{g/l}$ ) než ženy, ktoré zostali nažive ( $1,54 \mu\text{mol/l}$ , čo zodpovedá  $121,5 \mu\text{g/l}$ ). Ženy s vyššími hladinami sérového selénu na začiatku sledovania mali počas nasledujúcich 5 rokov signifikantne nižšiu úmrtnosť ( $HR=0,71$ ,

95%CI=0,56-0,90,  $p=0,005$ ) v porovnaní so ženami z tej istej kohory, ktorých sérový selén spadol do najnižšieho kvartilu. Ďalším rozborom 5-ročného prežívania (Kaplan-Meier) sa zistilo, že ženy z najnižšieho selénového kvartilu mali signifikantne kratšie prežitie než ženy z troch horných kvartilov ( $p=0,0009$ ) a s narastajúcim kvartilom sa mortalita znižovala ( $p=0,003$ ).

González et al. (2007) vyhodnocovali mortalitu v kohorte 215 starších osôb nad 60 rokov (88 mužov a 127 žien) umiestnených vo viacerých severošpanielskych opatrovateľských zariadeniach. Pri zaradení do sledovania (medzi rokmi 1999 až 2002) boli všetky osoby bez vážnejších chronických chorôb, neužívali žiadne vitamínové alebo minerálové doplnky a poskytli svoje krvné vzorky do úschovy pre neskoršie analýzy. Počas 6 rokov sledovania zomrelo 60 osôb (28%). Priemerná východisková sérová hladina selénu zomretých osôb bola signifikantne nižšia ( $p<0,05$ ) ako sérový selén tých, ktorí zostali nažive (1,04 vs. 1,12  $\mu\text{mol/l}$ ) (obr. 13).



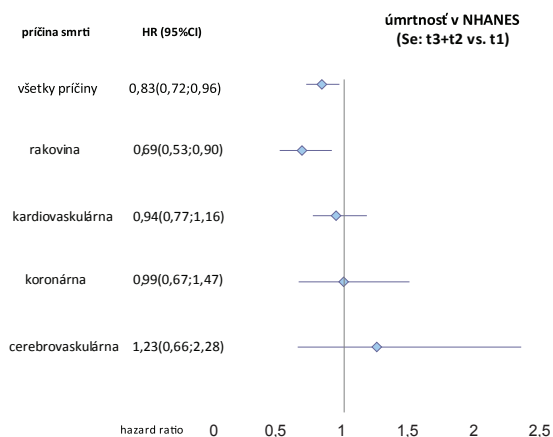
Obrázok 13: Rozdiely medzi sérovými koncentraciami selénu živých kontrol a zomretých v španielskej Astúrii (González et al., 2007)

Kvintilová analýza nezistila signifikantnú asociáciu hladiny selénu s prežívaním: piaty kvintil ( $>1,26 \mu\text{mol/l}$ ) mal oproti referenčnému

prvému kvintilu ( $\leq 0,92 \mu\text{mol/l}$ ) hodnotu  $RR=0,647$  (95%CI=0,278-1,508,  $p=0,191$ ). Východisková koncentrácia sérového selénu nebola v tomto súbore spoľahlivým prediktorom rizika úmrtia: percento úmrtí v jednotlivých kvintiloch sa signifikantne nelíšilo. Subanalýza ženskej časti súboru však ukázala, že piaty selénový kvintil mal signifikantne nižšiu šancu úmrtia zo všetkých príčin ( $OR=0,168$ , 95%CI=0,032-0,873,  $p=0,034$ ): vyššie hladiny selénu mali u žien protektívny účinok. V mužskej časti súboru sa tento fenomén neukázal ( $OR=0,978$ , 95%CI=0,310-3,083,  $p=0,970$ ). Táto štúdia potvrdila silnú inverznú asociáciu medzi hladinami selénu a homocysteínu: nízka hladina selénu predikuje zvýšenú hladinu homocysteínu a s ňou združené zvýšené riziko smrti (González et al., 2004; González et al., 2007).

Priemerná hladina sérového selénu 13 887 dospelých Američanov zaradených do reprezentatívneho národného programu NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) bola 125,6 ng/ml (Bleys et al., 2008). Spomedzi celkového počtu 1 968 zaznamenaných úmrtí prináležalo do prvého (referenčného) selénového tercilu ( $<117,31 \text{ ng/ml}$ ) 819 úmrtí, do druhého tercilu (117,32-130,38 ng/ml) 579 úmrtí a do tretieho tercilu ( $\geq 130,39 \text{ ng/ml}$ ) 570 úmrtí. Porovnaním druhého a tretieho tercilu s referenčným tercilom sa zistili významné rozdiely v úmrtnosti počas 12 rokov sledovania (obr. 14). Hodnoty HR pre jednotlivé druhy mortality boli nasledovné: úhrnná úmrtnosť ( $HR=0,83$ , 95%CI=0,72-0,96,  $p=0,01$ ), úmrtnosť na rakovinu ( $HR=0,69$ , 95%CI=0,53-0,90,  $p=0,007$ ), kardiovaskulárna úmrtnosť ( $HR=0,94$ , 95%CI=0,77-1,16,  $p=0,58$ ), koronárna úmrtnosť ( $HR=0,99$ , 95%CI=0,67-1,47,  $p=0,97$ ) a úmrtnosť na cievnú mozgovú príhodu ( $HR=1,23$ , 95%CI=0,66-2,28,  $p=0,52$ ).

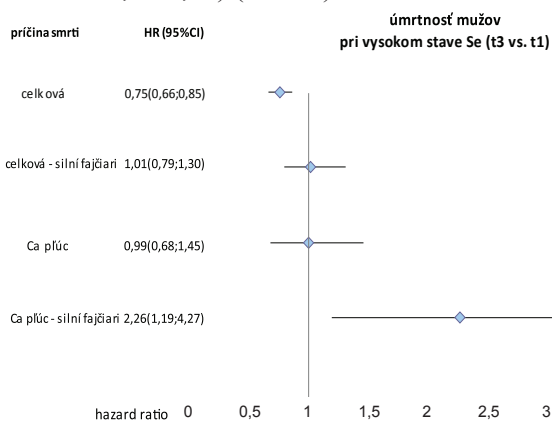
Vzťah hladiny selénu a celkovej úmrtnosti, ako aj úmrtnosti na rakovinu však bol nelineárny. Pri nízkych hodnotách selénu (<130 ng/ml) tam bola inverzná asociácia, ale pri vysokých hladinách (>150 ng/ml) sa pozoroval mierny nárast mortality.



Obrázok 14: Riziká úmrtnosti vo vyšších terci-  
loch selénového stavu v americ-  
kom národnom programe  
NHANES (Bleys et al. 2008).

Suadicaní et al. (2011) študovali súvislosť mor-  
tality na pľúcnu rakovinu s hladinou sérového  
selénu počas 16 rokov (medzi rokmi 1985 až  
2001) sledovania kohorty 3 333 starších dán-  
skych mužov (53-74 rokov). Počas tohto obdo-  
bia zomrelo na pľúcnu rakovinu 167 mužov  
(5,1% z 3 333), z toho 48 s nízkym sérovým  
selénom (5,0% z 965), 57 so stredným selénom  
(5,1% z 1 141) a 62 s vysokým selénom (5,1%  
z 1 227). Priemerná hodnota sérového selénu  
zomretých (1,185  $\mu\text{mol/l}$ ) nebola významne  
odlišná ( $p=0,85$ ) od priemernej hodnoty mužov,  
ktorí ostali nažive (1,189  $\mu\text{mol/l}$ ). Ak sa za re-  
ferenciu zobrala nízka hladina selénu (0,4-1,0  
 $\mu\text{mol/l}$ ), potom rozdiely v úmrtnosti na rako-  
vinu pľúc skupín so strednou (1,1-1,2  $\mu\text{mol/l}$ )  
a vysokou (1,3-3,0  $\mu\text{mol/l}$ ) hladinou selénu  
neboli významné ( $\text{HR}=0,97$ ,  $95\%\text{CI}=0,66-1,43$

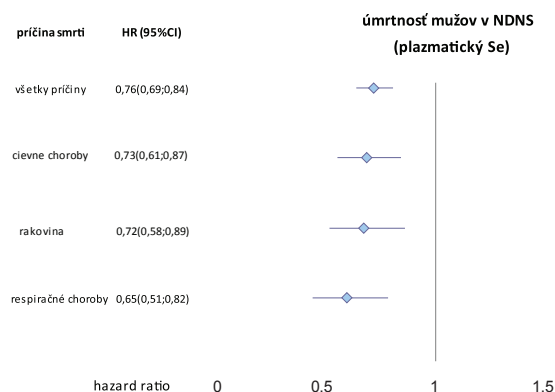
a  $\text{HR}=0,99$ ,  $95\%\text{CI}=0,68-1,45$ ). Úmrtnosť zo  
všetkých príčin mala odlišný profil: skupiny  
stredného a vysokého selénu mali významne  
nižšie riziko smrti oproti referenčnej sku-  
pine nízkeho selénu ( $\text{HR}=0,75$ ,  $95\%\text{CI}=0,66-0,85$ ,  
 $p<0,001$  a  $\text{HR}=0,75$ ,  $95\%\text{CI}=0,66-0,86$ ,  
 $p<0,001$ ). U ťažkých fajčiarov s vysokými  
hladinami sérového kotinínu (>360 ng/l) sa  
vysoká hladina selénu asociovala so signifi-  
kantne zvýšeným rizikom úmrtia na rakovinu  
pľúc ( $\text{HR}=2,26$ ,  $95\%\text{CI}=1,19-4,27$ ,  $p<0,05$ ),  
nie však na úmrtie zo všetkých príčin ( $\text{HR}=1,01$ ,  
 $95\%\text{CI}=0,79-1,30$ ) (obr. 15).



Obrázok 15: Úmrtnosť dánskych mužov s vy-  
sokým stavom sérového selénu  
(Suadicaní a spol. 2011).

Britská štúdia NDNS (National Diet and Nutri-  
tion Survey) prospektívne sledovala mortalitu  
v kohorte 1 054 starších ľudí nad 65 rokov  
(538 mužov a 516 žien) medzi rokmi 1994  
až 2008 vo vzťahu k ich plazmatickým kon-  
centráciám selénu, ktoré mali pri vstupe do  
štúdie (Bates et al. 2011). Počas sledova-  
nia zomrelo 74% mužov a 62% žien. Riziko  
úmrtia vypočítali pomocou Coxovho mo-  
delu proporcionálneho hazardu. Hodnoty  
HR (hazard ratio) pre selén boli tieto: cel-  
ková mortalita (717 zomretých, 337 nažive,  
 $\text{HR}=0,76$ ,  $95\%\text{CI}=0,69-0,84$ ,  $p<0,001$ ), mor-

talita na vaskulárne choroby (189 zomretých, 337 nažive,  $HR=0,73$ ,  $95\%CI=0,61-0,87$ ,  $p=0,001$ ), mortalita na rakovinu (140 zomretých, 337 nažive,  $HR=0,72$ ,  $95\%CI=0,58-0,89$ ,  $p=0,002$ ) a mortalita na respiračné choroby (112 zomretých, 337 nažive,  $HR=0,65$ ,  $95\%CI=0,51-0,82$ ,  $p<0,001$ ). Selén sa teda ukázal byť robustný prediktor mortality s dôležitým protektívnym účinkom (obr. 16).



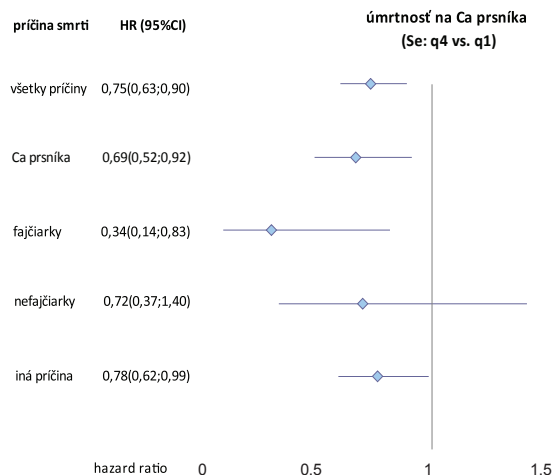
Obrázok 16: Inverzná asociácia mortality starších britských obyvateľov s hodnotami plazmatického selénu (Bates a spol. 2011).

Meyer et al. (2012) retrospektívne porovnali hladiny sérového selénu a selénoproteínu P (SeP) u 41 pacientov s diagnostikovanou rakovinou obličky s hodnotami 21 zdravých osôb. Počas sledovacieho obdobia (65 mesiacov) zomrelo 20 (48,9%) pacientov, 21 (51,1%) bolo ešte nažive. Medián sérového selénu pacientov (64,4  $\mu\text{g/l}$ ) bol signifikantne ( $p<0,001$ ) nižší ako medián zdravých (84,3  $\mu\text{g/l}$ ) a obdobný vzťah bol aj medzi hladinami selénoproteínu P (2,58 vs. 3,17  $\text{mg/l}$ ,  $p<0,001$ ). Nízke hladiny obidvoch markerov sa signifikantne asociovali s patologickejšou charakteristikou nádorov (M1 vs. M0,  $p<0,001$ ), (G3/4 vs. G1/2,  $p=0,009$ ), (pT3/4 vs. pT1/2,  $p=0,001$ ). Pacienti s nízkou hladinou (SeP<2,4  $\text{mg/l}$ )

mali signifikantne strmsší pokles Kaplan-Meierovej krivky prežívania ( $p=0,001$ ): 5 rokov sa dožilo len 20% z nich. Hladina SeP má podľa autorov (Meyer a spol. 2012) hodnotu prídátneho prognostického biomarkera pri karcinóme obličky.

V rámci 22-ročného (od roku 1987 do roku 2009) sledovania kohorty 3 146 švédskych žien s mamograficky diagnostikovaným invazívnym karcinómom prsníka bol na odhad diétného príjmu selénu použitý validovaný potravinový dotazník FFQ (Food Frequency Questionnaire), ktorým sa zisťovala priemerná početnosť konzumácie vybraných potravinových a nápojových položiek počas stanovenej doby (Harris a spol. 2012). Frekvencia konzumácie každej položky sa násobila obsahom selénu podľa hodnôt švédskej potravinovej databázy. Sumáciou všetkých položiek a prepočítaním na jeden deň sa vypočítal denný diétny príjem selénu v  $\mu\text{g/d}$ . Denné príjmy všetkých subjektov sledovania sa zoradili podľa veľkosti do kvartilov, pričom najnižší kvartil (<20,6  $\mu\text{g/d}$ ) slúžil ako referenčný. Z celkového počtu 964 zaznamenaných úmrtí v kohorte počas celej doby sledovania bola samotná rakovina prsníka príčinou 416 úmrtí. Priemerný denný príjem selénu bol  $24,7\pm 6,8$   $\mu\text{g}$ , pričom jeho hlavnými zdrojmi boli ryby (27,1%), mliečne produkty (20,6%), mäso (11%), vajcia (6,6%) a chlieb (4,8%). Kvartilovou analýzou (vrchný vs. spodný kvartil) sa zistilo, že diétny príjem selénu je inverzne asociovaný s úmrtnosťou na rakovinu prsníka ( $HR=0,69$ ,  $95\%CI=0,52-0,92$ ,  $p=0,009$ ) a signifikantné asociácie vidno aj pri úmrtnosti z inej príčiny než je rakovina prsníka ( $HR=0,78$ ,  $95\%CI=0,62-0,99$ ) a taktiež pri celkovej úmrtnosti ( $HR=0,75$ ,  $95\%CI=0,63-0,90$ ) (obr. 17). Porovnaním selénového stavu 703 fajčiarok a 1 058 nefajčiarok, ktoré zo-

mreli na rakovinu prsníka, sa zistila silná inverzná asociácia medzi najvyšším kvartilom selénu a úmrtnosťou fajčiarok (HR=0,34, 95%CI=0,14–0,83), ale nie nefajčiarok (HR=0,72, 95%CI=0,37–1,40).



Obrázok 17: Mortalita švédskych žien s rakovinou prsníka v závislosti od diétného príjmu selénu (Harris et al., 2012)

## Diskusia

Zhrnutie najpodstatnejších výsledkov všetkých 17 štúdií vo vzťahu k selénovému stavu, ako aj k riziku jednotlivých typov úmrtnosti sumarizuje tab. 2. Signifikantné zistenia sú farebne vyznačené, pričom signifikanciu rozdielu v hladine selénu medzi prípadmi a kontrolami vyjadruje hodnota [p] a signifikanciu rizika mortality vyjadrujú hodnoty RR, OR alebo HR (s 95%-ným intervalom spoľahlivosti v zátvorkách).

Tabuľka 2 Prehľad hlavných výsledkov mortalitných epidemiologických štúdií: porovnanie selénového stavu zomretých (prípado) a kontrol (živých) a riziká mortality (NS = ne-

signifikantný rozdiel, N = neznámy výsledok)

	krajina	mortalita	Se prípadov	Se kontrol	Δ Se	riziko mortality
1	Fínsko	koronárna	51,8 µg/l	55,3 µg/l	p<0,01	RR=2,9 (1,4-6,0)
		nekoronárna	N	N	N	RR=2,2 (1,2-4,0)
		rakovina	53,7 µg/l	60,9 µg/l	p=0,015	RR=5,8 (1,2-29,0)
2	Holandsko	rakovina muži	116,7 µg/l	126,4 µg/l	p=0,04	RR=2,7 (1,2-6,2)
		rakovina ženy	N	N	NS	RR=1,5 (0,5-4,5)
		cerebrovaskulárna	N	N	N	RR=3,2 (0,8-12,1)
		koronárna	N	N	N	RR=1,1 (0,5-2,6)
		kardiovaskulárna	125,1 µg/l	126,5 µg/l	N	RR=1,6 (0,8-3,2)
3	Švédsko	rakovina	83,6 µg/l	88,3 µg/l	p<0,05	RR=3,8
4	Japonsko	rakovina	N	N	N	NS
5	Nemecko	Ca kolorekta	N	N	N	N
6	Čína	Ca pažeráka	70,0 µg/l	72,3 µg/l	p<0,001	RR=0,62 (0,44-0,89)
		Ca kardié žalúdka	69,4 µg/l	72,3 µg/l	p<0,0001	RR=0,59 (0,39-0,90)
		Ca žalúdka non kardiá	73,3 µg/l	72,3 µg/l	p=0,30	RR=1,03 (0,85-2,02)
7	Čína	Ca pažeráka	73,0 µg/l	N	N	RR=0,83 (0,71-0,98)
		Ca kardié žalúdka	N	N	N	RR=0,75 (0,59-0,95)
		kardiálna	N	N	N	RR=0,89 (0,78-1,01)
		cerebrovaskulárna	N	N	N	RR=0,99 (0,88-1,11)
		celková	N	N	N	RR=0,96 (0,90-1,02)
8	Belgicko	rakovina muži	75,9 µg/l	79,6 µg/l	N	OR=2,2 (1,3-3,7)
		rakovina ženy	77,4 µg/l	76,3 µg/l	N	OR=0,8 (0,4-1,7)
9	Francúzsko	rakovina	78,9 µg/l	N	N	RR=1,79 (1,32-2,44)
		celková	79,7 µg/l	86,8 µg/l	p<0,0001	RR=1,54 (1,25-1,88)
10	Čína	Ca pečene muži a ženy	3,1 ppm	3,5 ppm	p=0,03	OR=0,50 (0,28-0,90)
		Ca pečene muži a ženy pijaci	N	N	N	OR=0,80 (0,38-1,68)
		Ca pečene muži a ženy nepijaci	N	N	N	OR=0,26 (0,10-0,70)
		Ca pečene muži	2,5 ppm	2,5 ppm	p=0,11	OR=0,57 (0,31-1,05)
		Ca pečene muži pijaci	N	N	N	OR=0,84 (0,40-1,74)
		Ca pečene muži nepijaci	N	N	N	OR=0,28 (0,10-0,83)
		Ca pečene ženy	1,6 ppm	2,8 ppm	p=0,03	OR=0,18 (0,03-1,13)

Prepočítaná sérová koncentrácia selénu prípadov sa nachádza v rozmedzí od 51,8 do 125,6 s priemerom 83,3 µg/l. Prepočítaná sérová koncentrácia selénu kontrol sa nachádza v rozmedzí od 55,3 do 126,4 s priemerom 87,0 µg/l. Rozdiel medzi prepočítanou sérovou hodnotou selénu prípadov a kontrol bol hodnotiteľný v 11 to 17 štúdií a v absolútnom vyjadrení sa pohyboval od 0,3 do 19,9 µg/l, pričom štatisticky signifikantný bol v 9 štúdiách (tab. 3). Najnižšie hladiny selénu mali subjekty fínskych štúdií (51,3 – 60,9

µg/l), dvakrát vyššie hodnoty mali holandské (116,7 – 126,5 µg/l) a americké subjekty (112,8 – 125,6 µg/l).

Tabuľka 3 Prehľad štúdií s hodnotiteľným selénovým stavom prípadov a kontrol (N = nedostupný výsledok).

krajina	mortalita	Se prípadov	Se kontrol	Δ Se
Fínsko	koronárna	51,8	55,3	p<0,01
	rakovina	53,7	60,9	p=0,015
Holandsko	rakovina muži	116,7	126,4	p=0,04
	kardiovaskulárna	125,1	126,5	N
Švédsko	rakovina	83,6	88,3	p<0,05
Čína	Ca pažeráka	70	72,3	p<0,001
	Ca kardie žalúdka	69,4	72,3	p<0,0001
	Ca žalúdka non kardia	73,3	72,3	p=0,30
Belgicko	rakovina muži	75,9	79,6	N
	rakovina ženy	77,4	76,3	N
Francúzsko	rakovina	78,9	N	N
	celková	79,7	86,8	p<0,0001
Čína	Ca pečene muži a ženy	3,1	3,5	p=0,03
	Ca pečene muži	2,5	2,5	p=0,11
	Ca pečene ženy	1,6	2,8	p=0,03
	celková	112,8	121,5	p=0,002
Španielsko	celková	82	88,3	p<0,05
Dánsko	Ca pľúc	93,5	93,8	p=0,85
Nemecko	Ca obličky	64,4	84,3	p<0,001

Vo všetkých 9 štúdiách s významným rozdielom selénového stavu medzi prípadmi a kontrolami sa zároveň zistila aspoň jedna významná asociácia s úmrtnosťou. Väčšina štúdií sa zamerala na viac ako jeden typ úmrtnosti, najčastejšie zastúpené boli tieto: celková (zo všetkých príčin, 8x), rakovina celkovo (8x), rakovina orgánov (7x), kardiovaskulárna (4x), cerebrovaskulárna (3x) a koronárna (3x). Významnú asociáciu selénového stavu s aspoň jedným typom rizika smrti udáva 14 z týchto štúdií. Štyri štúdie poskytujú priame porovnanie úmrtnosti mužov s úmrtnosťou žien: v holandskej a belgickej štúdii majú zvýšené riziko úmrtnosti muži, ale nie ženy, v španielskej štúdii je to naopak a v čínskej štúdii hepatocelulárneho karcinómu niet ro-

zdielu v riziku úmrtnosti medzi pohlaviami (tab. 4).

Tabuľka 4 Porovnanie selénového stavu a úmrtnosti mužov a žien v štyroch štúdiách (NS = nesignifikančný rozdiel, N = neznámy výsledok).

krajina	mortalita	Se prípadov	Se kontrol	Δ Se	riziko mortality
Holandsko	rakovina muži	116,7 µg/l	126,4 µg/l	p=0,04	RR=2,7 (1,2-6,2)
	rakovina ženy	N	N	NS	RR=1,5 (0,5-4,5)
Belgicko	rakovina muži	75,9 µg/l	79,6 µg/l	N	OR=2,2 (1,3-3,7)
	rakovina ženy	77,4 µg/l	76,3 µg/l	N	OR=0,8 (0,4-1,7)
Čína	Ca pečene muži	2,5 ppm	2,5 ppm	p=0,11	OR=0,57 (0,31-1,05)
	Ca pečene ženy	1,6 ppm	2,8 ppm	p=0,03	OR=0,18 (0,03-1,13)
	všetky príčiny muži	N	N	N	OR=0,99 (0,31-3,08)
Španielsko	všetky príčiny ženy	N	N	N	OR=0,17 (0,03-0,87)

Z celkového počtu 53 typov úmrtnosti hodnotených v týchto štúdiách malo 28 (52,8%) významnú asociáciu s nízkym selénovým stavom, v 22 prípadoch (41,5%) bola táto asociácia nesignifikančná a dve štúdie ju neuviedli. Dánska štúdia (Suadicani et al. 2011) priniesla paradoxné zistenie: negatívnu asociáciu selénového stavu s celkovou úmrtnosťou a pozitívnu asociáciu s úmrtnosťou silných fajčiarov na rakovinu pľúc. Priame porovnanie výsledkov jednotlivých štúdií nie je možné pre rôznorodosti v ich usporiadaní. Významné asociácie sa zistili nielen v nízkoselénových krajinách, ako sú Fínsko a Čína, ale aj v USA s vysokým prírodným výskytom selénu. Úmrtnosť zo všetkých príčin bola predmetom sledovania v 8 štúdiách, pričom v 6 z nich bola zviazaná so selénovým stavom (tab. 4). Asociácia kardiovaskulárnej úmrtnosti so selénovým stavom sa dokázala len v britskej štúdii a obdobné to bolo s koronárnou úmrtnosťou vo fínskej



štúdií. Cerebrovaskulárna úmrtnosť nemala súvis so selénovým stavom v žiadnej z troch štúdií, kde sa hodnotila (tab. 5).

Tabuľka 5 Riziká úmrtnosti zo všetkých príčin a vaskulárnej úmrtnosti

mortalita	krajina	riziko mortality
celková	Čína	RR=0,96(0,90-1,02)
	Francúzsko	RR=1,54(1,25-1,88)
	USA	HR=0,71 (0,56-0,90)
	Španielsko	RR=0,65(0,28-1,51)
	USA	HR=0,83(0,72-0,96)
	Británia	HR=0,76(0,69-0,84)
	Dánsko	HR=0,75(0,66-0,85)
	Švédsko	HR=0,75(0,63-0,90)
kardiovaskulárna	Holandsko	RR=1,6(0,8-3,2)
	Čína	RR=0,89(0,78-1,01)
	USA	HR=0,94(0,77-1,16)
	Británia	HR=0,73(0,61-0,87)
cerebrovaskulárna	Holandsko	RR=3,2(0,8-12,1)
	Čína	RR=0,99(0,88-1,11)
	USA	HR=1,23(0,66-2,28)
koronárna	Fínsko	RR=2,9(1,4-6,0)
	Holandsko	RR=1,1(0,5-2,6)
	USA	HR=0,99(0,67-1,47)

Úmrtnosť na rakovinu bola predmetom skúmania 15 z celkového počtu 17 štúdií zaradených do tejto analýzy, pričom v 8 z nich sa jednalo o celkovú úmrtnosť na rakovinu bez jej špecifikácie, kým zvyšných 7 štúdií sledovalo špecifikovanú orgánovú rakovinu (tab. 6). Z úhrnného počtu 29 malo 16 typov (55,1%) úmrtnosti na rakovinu inverznú asociáciu so selénovým stavom. V jednej štúdií sa zistilo zvýšené riziko úmrtia na rakovinu pľúc pri vysokom selénovom stave (Suadicani et al., 2011) v jednej z podskupín mužov. Pri celkovej úmrtnosti na rakovinu bol pomer významných asociácií k celkovému počtu asociácií 7: 10, pri orgánovej rakovine bol tento pomer 9: 19.

Tab. 6 Riziká úmrtnosti na rakovinu (NS = nesignifikantný výsledok, N = ne-

známy výsledok).

mortalita	krajina	riziko mortality
rakovina celkovo	Fínsko	RR=5,8(1,2-29,0)
	Holandsko muži	RR=2,7(1,2-6,2)
	Holandsko ženy	RR=1,5(0,5-4,5)
	Švédsko	RR=3,8
	Japonsko	NS
	Belgicko muži	OR=2,2(1,3-3,7)
	Belgicko ženy	OR=0,8(0,4-1,7)
	Francúzsko	RR=1,79(1,32-2,44)
	USA	HR=0,69(0,53-0,90)
	Británia	HR=0,72(0,58-0,89)
Ca kolorekta	Nemecko	N
Ca pažeráka	Čína	RR=0,62(0,44-0,89)
		RR=0,83(0,71-0,98)
Ca kardie žalúdka	Čína	RR=0,59(0,39-0,90)
		RR=0,75(0,59-0,95)
Ca pečene muži a ženy Ca pečene muži a ženy pijaci Ca pečene muži a ženy nepijaci Ca pečene muži Ca pečene muži pijaci Ca pečene muži nepijaci Ca pečene ženy	Čína	OR=0,50(0,28-0,90)
		OR=0,80(0,38-1,68)
		OR=0,26(0,10-0,70)
		OR=0,57(0,31-1,05)
		OR=0,84(0,40-1,74)
		OR=0,28(0,10-0,83)
		OR=0,18(0,03-1,13)
		OR=0,18(0,03-1,13)
Ca pľúc	Dánsko	HR=0,99(0,68-1,45)
Ca pľúc silní fajčiari		HR=2,26(1,19-4,27)
celková silní fajčiari		HR=1,01(0,79-1,30)
Ca obličky	Nemecko	N
Ca prsníka	Švédsko	HR=0,78(0,62-0,99)
Ca prsníka fajčiarky		HR=0,34(0,14-0,83)
Ca prsníka nefajčiarky		HR=0,72(0,37-1,40)

Selén sa nachádza v bežných potravinových článkoch, je teda trvale prítomný v ľudskom tele síce v malých, ale merateľných množstvách a je esenciálny pre správnu činnosť ľudského organizmu. Z epidemiologického pohľadu je selén trvalo prítomný expozičný faktor u každého človeka, avšak stupeň expozície jednotlivcov (selénový status) sa môže významne líšiť. Skúmať závislosť úmrtnosti od rozličných úrovní selénového statusu (vyjadreného špecifikovaným rozsahom hodnôt nameraného selénu v telesných kompartmentoch) je preto užitočné. Početnosť incidenčných observačných štúdií o seléne v svetovej vedeckej spisbe je asi desaťna-

sobne vyššia než početnosť mortalitných štúdií, čo je samozrejým dôsledkom časovej, organizačnej i ekonomickej náročnosti mortalitných štúdií. Observačný výskum prispieva k zovšeobecňujúcim poznatkom o zdraví a chorobe. Štúdie observačného typu alebo typu surveillance sú praktickým naplnením epidemiologického prístupu pri skúmaní klinických javov v širokej klinickej praxi: nie experiment, ale pozorovanie skutočnosti a deskriptívne porovnávanie skupín na základe pozorovaných parametrov. Prospektívnosť resp. retrospektívnosť štúdie sa odvodzuje od toho, v akom vzťahu je začiatok pozorovania k času získavania výsledkov. Prospektívna je taká štúdia, ktorá od svojho počiatku smeruje do budúcnosti a svoje výsledky získa budúcim výskumom. Retrospektívna štúdia je taká, ktorá vo svojej výsledkovej časti použije minulé dáta. Observačné štúdie sú vďaka svojej neexperimentálnej povahe zaťažené chybou, ktorá môže prameniť jednak z predpojatosti pri hodnotení (bias), nadhodnotenia sprevádzajúcich faktorov (confounding) a nevhodného použitia štatistického inštrumentária.

Kohortové (cohort) štúdie preverujú vzťah medzi expozíciou nejakému faktoru a pravdepodobnosťou výskytu dôsledku tým, že pozorujú veľké množstvá ľudí počas dlhého času a porovnávajú miery incidencie dôsledku vo vzťahu k expozíčným úrovniám. Exponovaná je tá skupina subjektov, ktorá je vystavená pôsobeniu jasne špecifikovanému expozíčnému faktoru. Porovnávaciou alebo kontrolnou skupinu tvoria subjekty tej istej populácie, ktoré naopak nie sú vystavené expozícii faktoru, ale v ostatných relevantných parametroch sa od exponovaných osôb nelíšia. Kohorta je teda skupina osôb vyznačujúca sa jednou expozíciou, ktorá je sledovaná až do času vyhod-

notenia rozdielov v častosti výskytu jedného alebo viacerých ukazovateľov oproti skupine bez expozície. Grimes a Schultz (2002) majú pre kohortu iný výstižný popis: skupina osôb pochádzajúcich od expozície k jednému alebo viacerým dôsledkom. Kohortová štúdia potom sleduje v čase dve alebo viac skupín od expozície po dôsledky, aby porovnala skúsenosti skupiny exponovanej nejakému faktoru s inou skupinou, ktorá tomuto faktoru nebola vystavená a potvrdila alebo vyvrátila spojitosť medzi expozíciou a dôsledkom. Kohortová štúdia má neexperimentálnu povahu, pozoruje a popisuje dynamiku vývoja ukazovateľov. Dobré sa hodí na zisťovanie incidencie (príbúdanie nových prípadov) a dokumentovanie prirodzeného priebehu choroby, preto sa niekedy nazýva aj incidenčná štúdia. Jeden expozíčný faktor môže mať nielen jeden, ale viaceré dôsledky, preto kohortová štúdia môže vypovedať o viacerých primárnych a sekundárnych asociáciách. Kohortová štúdia je vhodný nástroj pre štúdium zriedkavých typov expozícií. Kohortové štúdie longitudinálne a prospektívne sledujú osudy skupiny osôb s rovnakými identifikátormi, preto sú náročné na čas aj vynaložené prostriedky. Selečná predpojatosť (selection bias) vyplýva zo skutočnosti, že v praxi sa zriedkavo podarí zostaviť kontrolnú (neexponovanú) skupinu tak, aby bola vo všetkých relevantných parametroch s výnimkou expozície identická s exponovanou skupinou. Treba si tiež uvedomiť, že všetci členovia kohorty (ako exponovaní, tak aj neexponovaní) musia byť v riziku rozvoja dôsledkov. Na zamedzenie evaluačnej predpojatosti (evaluation bias) sa používa zaslepenie (blinding): ten, kto hodnotí dôsledky, nemá poznať stav expozície. Tento princíp treba dôsledne uplatniť najmä v prípade dôsledkov subjektívnej povahy. Dôsled-

ky musia byť vopred dobre zadefinované: jasné, špecifické a merateľné. Spôsob ich identifikácie musí byť rovnaký v exponovanej aj neexponovanej skupine, aby sa zabránilo informačnej predpojatosti (information bias). Z časového pohľadu je kohortová štúdia vždy dopredná, t.j. smeruje do budúcnosti, ale moment expozície nemusí byť nevyhnutne v prítomnosti, mohol nastať už niekedy v minulosti a v takomto prípade sa z výskumných dôvodov treba k nemu vrátiť, vykonať retrospekciu. Vtedy sa hovorí o retrospektívnej kohortovej štúdii: analyzujúc dôsledky musíme v minulosti pátrať po expozícii. Kohortová štúdia je prospektívna vtedy, ak po expozícii v prítomnosti nastane v budúcnosti vyhodnotenie jej dôsledkov. Kohortová štúdia umožňuje kalkuláciu mier incidencie, relatívneho rizika, intervalov spoľahlivosti, kriviek prežívania.

V rámci kohortového usporiadania štúdie je možné oddelene pozorovať prípady a kontroly, takže prípadmi kontrolovaná štúdia sa často odohráva na pôde materskej kohorty, ktorá je hniezdom pre vnorené prípadmi kontrolované (nested case control) štúdie. Niektoré typy expozícií sú totiž príliš drahé alebo komplikované, aby sa dali uplatniť u každého jedinca kohorty. Preto sa expozícia odhalí len u tých jedincov kohorty, ktorí mali dôsledok a tí sa stanú prípadmi. V praxi sa to uskutočňuje tak, že pri vstupe do štúdie sa všetkým účastníkom odoberú krvné vzorky, ktoré sa zamrazené uchovávajú až do času hodnotenia štúdie. Vtedy sa rozmrazia a analyzujú len vzorky prináležiace prípadom (jedincom exponovaným a zároveň s dôsledkom) a kontrolám (jedincom exponovaným, ale bez dôsledku), nie všetkým exponovaným a neexponovaným. Takáto organizácia výrazne minimalizuje pracnosť a náklady štúdie.

Prípadmi kontrolované (case control) štúdie

preverujú vzťah medzi atribútom (znakom) a dôsledkom (napr. chorobou) tým, že porovnávajú ľudí s dôsledkom a bez neho s ohľadom na prítomnosť atribútu alebo na úroveň (stupeň) expozície tomuto atribútu. Študované a porovnávané skupiny subjektov sa teda kreujú na základe prítomnosti alebo neprítomnosti dôsledku. Prípady sú tie subjekty, ktoré napĺňajú definíciu dôsledku, ktorá musí byť vecná, špecifická a merateľná. Kontroly sú subjekty, ktoré pochádzajú z tej istej alebo aspoň podobnej populácie ako prípady a vo svojich charakteristikách (vek, pohlavie, bydlisko a pod.) sa čo najviac podobajú prípadom. V ideálnom prípade sa kontroly odlišujú od prípadov jedine tým, že nemajú dôsledok, v ostatných charakteristikách sú s nimi identické. Aby sa zabránilo nadhodnoteniu alebo podhodnoteniu sprevádzajúcich faktorov (confounding), pri selekcii kontrol sa používajú metódy párovania (matching): hľadajú sa osoby s relevantnými charakteristikami čo najpodobnejšími tým, ktoré majú prípady. Treba podotknúť, že k jednému prípadu nie je nutné priradiť striktné len jednu kontrolu. Naopak, priradenie dvoch alebo aj viacerých kontrol k jednému prípadu znamená zníženie pravdepodobnosti selekčnej chyby. Vzťah študovaného atribútu k dôsledku sa hodnotí meraním distribúcie atribútu v skupine prípadov a v skupine kontrol. Prípadmi kontrolované štúdie môžu byť z časového pohľadu longitudinálne alebo prierezové. Prípadmi kontrolovaná štúdia slúži na retrospektívne porovnávanie skupiny prípadov oproti kontrolám a je vhodná na detekciu zriedkavejších prípadov, je nízkonákladová a menej presná, ale používa sa veľmi často. Aby sa zabránilo predpojatosti pri hodnotení (bias), používa sa technika zaslepenia (blinding): ten, kto hodnotí atribút, nemá poznať dôsledky a ten, kto

hodnotí dôsledky, nemá poznať stav atribútu. Použitím viacerých informačných zdrojov sa minimalizuje verifikačná predpojatosť (verification bias).

Pri hodnotení väčších skupín osôb nie je pochopiteľne možné každú ich individuálnu hodnotu selénu považovať za expozičné kritérium. Počet prakticky použiteľných expozičných diskriminantov neprevyšuje číslo 5, preto pri populačnom skúmaní sa všetky individuálne hodnoty selénu zoskupia do intervalov definovaných ako kvantily celého rozsahu od minimálnej po maximálnu hodnotu. Najčastejšie sa v epidemiologickej praxi používa rozdelenie do tercilov, kvartilov alebo kvintilov. Výhodou takéhoto usporiadania je, že všetky zistené hodnoty súboru sa uplatnia. Nevýhodou je, že hranice intervalov sú v každej populácii iné, čo sťažuje ich porovnateľnosť. Navyše, distribúcia na základe početnosti je síce matematicky správna, ale biologické systémy sa nesprávajú matematicky. Naopak, distribúcia biologických parametrov zvyčajne nebýva rovnomerná, často sa vyskytuje fenomén zhľukovania alebo naopak zried'ovania početnosti. Interpretácia dátového skreslenia, vyplývajúceho z tejto disparity, nie je síce predmetom tohto článku, chce však poukázať na jeden z možných metodologických zdrojov arteficiálnej variability biologických dát. Tak či onak, tercily, kvartily či kvintily sú v epidemiológii nositeľmi diferencovaných úrovní expozície, medzi ktorými je možné porovnávanie pomocou štatistických metód. S ohľadom na predbežnú znalosť biologickej dôležitosti selénu sa dá napríklad predpokladať, že nízke úrovne expozície (napr. spodný kvartil) budú biologicky menej výhodné než expozície na úrovni štvrtého kvartilu. Hypotézy postavené na tomto predpoklade sa vskutku stali hnacím

motorom množstva incidenčných štúdií, ktoré hodnotili závislosť rizika výskytu chorobného stavu od selénového stavu.

Adekvátny denný diétny príjem selénu je nevyhnutnou podmienkou normálnej aktivity selénoenzýmov. Znížený príjem selénu potravou môže mať za následok suboptimálnu aktivitu selénoenzýmov s možnými nepriaznivými dôsledkami na zdravotný stav. Aktuálny oxidatívny stav je výsledkom dynamickej rovnováhy medzi oxidatívnym stresom a antioxydačnou kapacitou organizmu. Vnútrobunková redukčno-oxidačná rovnováha (redox) významne ovplyvňuje činnosť bunky a jej imunitnú signalizáciu (Murata et al., 2002). Treba si tiež uvedomiť, že koncentrácia selénu v krvných zložkách je síce odrazom veľkosti diétného príjmu, ale vyznačuje sa interindividuálnou heterogenitou a nevypovedá nič o aktivite selénoproteínov. Najnižšia koncentrácia selénu, ktorá zabezpečí úplnú expresiu plazmatickej glutatiónperoxidázy, je 70 ng/ml a toto sa považuje za kritérium nutričnej primeranosti (Neve 1995). Na dosiahnutie tejto hladiny treba, aby denný diétny príjem selénu bol najmenej 40 µg (Combs, 2001). Iní autori považujú za optimálnu hodnotu sérového selénu okolo 100 µg/l (Rayman, 2004), alebo dokonca 125 ng/ml (Hoffmann et al., 2010). Vtedy kulminuje koncentrácia selénoproteínu P, ktorá sa dá dosiahnuť denným príjmom okolo 100 µg selénu. Oxidatívna rovnováha v tkanivách je pomerne málo vnímavá na prísun antioxydancií potravou alebo umelou suplementáciou (Collins, 2005), takže hladina antioxydantov v periférnej cirkulácii nie je jej priamočiarym odrazom. Diétnym prísunom sa síce dosiahne zvýšená hladina antioxydancií v sére, čo však nemusí postačovať na zmenu intracelulárnej oxidačnej rovnováhy (Briviba et al. 2004; Cerda et al. 2006;

Ching et al. 2006). V popísaných štúdiách sa veľkosť expozície, t. j. hladina selénu, merala iba jedenkrát v prediagnostickom čase. Jediné meranie však nutne so sebou prináša istú chybovosť, pretože sa ignorujú akékoľvek individuálne zmeny, ktoré môžu nastať v diétnom príjme počas niekoľkoročného sledovania. Vyvodzovať vážne závery z osamoteného laboratorného výsledku sa vo svete klinickej medicíny považuje prinajmenšom za odvážne. Absentuje pritom totiž akýkoľvek náhľad na evolúciu stavu individua a dynamiku meraného parametra v čase. Tieto štúdie nemôžu taktiež zohľadniť početné ďalšie reziduálne alebo nemerané charakteristiky životného štýlu, ako je napríklad telesná aktivita alebo diétne faktory. Medzi významné spolufaktory, ktoré masívne ovplyvňujú biologické charakteristiky organizmu, patria aj sociálne podmienené osobitosti životného štýlu, najmä fajčenie a alkoholizmus. Jedným z pluripotentných účinkov nikotinizmu môže byť aj zvýšenie oxidatívneho stresu s následnou zvýšenou internou konzumpciou antioxidantných enzýmov vrátane selénoproteínov, čo sa prejavilo aj v parciálnych výsledkoch dvoch z hodnotených štúdií (Suadican et al. 2011; Harris et al. 2012). Chronický alkoholizmus je rizikový faktor hepatocelulárneho karcinómu, ktorý ovplyvňuje metabolizmus selénu (Sakoda et al. 2005). Aj iné metabolické kofaktory (napr.  $\alpha$ -tokoferol, homocysteín a iné) môžu modulovať antioxidantný účinok selénoproteínov (Salonen et al. 1985; Gonzáles et al. 2007). V populáciách s adekvátnym príjmom selénu nemusí byť jeho protektívny účinok taký zrejímavý, ako v populáciách s jeho diétnym deficitom. Rozdiely vo východiskových hladinách selénu môžu potenciálne vysvetľovať rozdielnosť výsledkov medzi jednotlivými štúdiami. Mechanizmy, ktorými selén ovplyv-

ňuje iniciáciu a progresiu rakovinového bujnenia, nie sú dostatočne známe. Mnohé selénoproteíny majú potentné antioxidantné vlastnosti, ktorými môžu chrániť bunky pred poškodením voľnými radikálmi alebo znižovať ich produkciu. Na dosiahnutie optimálnej aktivity selénoproteínov je potrebná istá úroveň denného diétného príjmu selénu. Osoby s vysokým stupňom oxidatívneho stresu (ako napr. fajčiari) môžu mať v dôsledku nadprodukcie ROS zníženú aktivitu selénoproteínov a zvýšenú senzitivitu na prísun selénu z potravy.

Epidemiologické výskumy typu kohortových alebo prípadmi kontrolovaných štúdií dokážu pri dostatočnom počte subjektov a dostatočne dlhom pozorovaní potvrdiť existenciu a kvantifikovať vzťahy medzi biologickými procesmi, ale nevypovedajú o ich kauzálnej inferencii. Vo väčšine zo 17 hodnotených štúdií mali prípady štatisticky signifikantne nižšiu hladinu selénu než kontrolné subjekty. Biologický význam tejto rozdielnosti v kvantite však nie je úplne objasnený. Ako sa prejaví vo funkčnosti selénoproteínov? Je spolupríčinou alebo len dôsledkom karcinogenézy? Na tieto najzásadnejšie otázky dnes ešte odpoveď nepoznáme. Kvantilovými analýzami selénového stavu sa vo väčšine týchto štúdií zistilo signifikantné zníženie niektorých parametrov úmrtnosti pri vysokých hladinách selénu. Nízky selénový status je teda s vysokou pravdepodobnosťou rizikový, ale veľkosť rizika, ako aj jeho distribúcia sú veľmi rôznorodé. Ani z týchto výsledkov však nevyplýva jednoznačná príčinná súvislosť. Stále totiž ostáva otvorená možnosť, že nízka hladina telového selénu je dôsledkom a nie príčinou malígneho procesu.

Na základe publikovaných národných údajov o priemernej hodnote plazmatického alebo sérového selénu (Combs, 2001) patrí Slovensko



spolu s jeho susedmi (Česko, Maďarsko, Poľsko, Rakúsko) medzi krajiny s vysokou prevalenciou (>50%) nízkeho selénového statusu (<70 µg/l). Nízky selénový status znamená obmedzenú expresiu jedného alebo viacerých selénoenzýmov, čo môže viesť k prejavom subklinického deficitu selénu. Z územia Slovenska ani zo susediacich krajín nie sú zatiaľ k dispozícii žiadne mortalitné štúdie, ktoré by hodnotili aj selénový stav. Priama implikácia výsledkov z iných vzdialenejších populácií je síce možná, najmä z krajín s porovnateľnou prírodnou koncentráciou selénu, ako sú Fínsko a Nemecko, ale vlastné dáta by boli cennejšie, najmä ak už máme solídne zmapový výskyt pôdneho selénu (Linkeš et al., 1997) a početné parciálne klinické údaje. Priemerná plazmatická koncentrácia selénu zdravých dospelých obyvateľov Slovenska (Brtková et al. 1994) je  $0,852 \pm 0,335$  µmol/l (67,2 µg/l). Priemerná sérová hladina selénu zdravých dospelých obyvateľov Slovenskej republiky (Magálová et al. 1997) je  $0,79 \pm 0,19$  µmol/l, t. j. 62,3 µg/l. Koncentrácie sérového selénu zdravých slovenských detí (11-14 rokov a dorastu (15-18 rokov) boli  $0,644 \pm 0,154$  a  $0,73 \pm 0,175$  µmol/l (50,8 a 57,6 µg/l) (Brtková a spol. 1995). Priemerná hodnota sérového selénu 68 zdravých bratislavských detí (Hagarová a Žemberyová 2005) je  $49,42 \pm 4,68$  µg/l (tab. 7).

Tab. 7: Prehľad hodnôt selénového stavu obyvateľov Slovenska

populácia	zdroj	Se [µmol/l]	Se [µg/l]	autor
zdraví dospelí	plazma	0,85	67,2	Brtková a spol. 1994
zdraví dospelí	sérum	0,79	62,6	Magálová a spol. 1997
zdravý dorast	sérum	0,73	57,6	Brtková a spol. 1995
zdravé deti	sérum	0,64	50,8	Brtková a spol. 1995
zdravé deti	sérum	0,62	49,4	Hagarová a Žemberyová 2005

## ZÁVER

Medzi krajinami s najnižším (Fínsko) a najvyšším (Holandsko, USA) selénovým stavom je dvojnásobný rozdiel v koncentrácii sérového selénu. Osoby, ktoré v sledovaných kohortách zomreli na niektorú z patológií (prípady), mali signifikantne nižší selénový stav než s nimi porovnateľné kontrolné osoby. Medzi úmrtnosťou mužov a žien niet vo vzťahu k selénovému stavu jednoznačného rozdielu vo väčšine observačných štúdií. Nízky stav selénu v organizme je vo väčšine publikovaných štúdií združený so zvýšeným rizikom úmrtnosti. Táto inverzná asociácia je najlepšie viditeľná pri úmrtnosti zo všetkých príčin a v menšej miere aj pri úmrtnosti na rakovinu. Vyššie riziko úmrtnosti na kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a koronárne príčiny je pri nízkom selénovom stave len sporadické. Rozsah a rozloženie zníženého rizika smrti sa však medzi jednotlivými štúdiami značne odlišujú. Vysoký selénový stav má vo väčšine publikovaných štúdií protektívny účinok, ale v jednej z nich bolo zaznamenané paradoxné zvýšenie rizika úmrtia na pľúcnu rakovinu u mužov s vysokými hodnotami selénu. Epidemiologické výskumy typu kohortových a prípadmi kontrolovaných štúdií vypovedajú o asociácii, ale nie o kauzalize medzi selénovým stavom a rizikom mortality. Nie je isté, či zmeny selénových markerov sú kauzálnym faktorom, alebo dôsledkom patologického procesu, či nízky selénový status je predispozícia alebo sekundárny prejav patogenézy. Preto je nevyhnutná detailnejšia znalosť biologickej úlohy selénu a selénoproteínov v humánnej fyziológii.



**Zoznam použitých skratiek:**

BMI	Body Mass Index
Ca	Carcinoma
CI	Confidence Interval
EVA	Etude du Viellissement Artériel
FFQ	Food Frequency Questionnaire
HR	Hazard Ratio

NDNS	National Diet and Nutrition Survey
NHANES	National Health And Nutrition Examination Survey
OR	Odds Ratio
ppm	parts per million
ROS	Reactive Oxygen Species
RR	Risk Ratio
Se	Selenium
SeP	Selenoproteine P

**Literatúra**

- ABDULAH R, MIYAZAKI K, NAKAZAWA M, KOYAMA H. 2005. Chemical forms of selenium for cancer prevention. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;19:141-50.
- AKBARALYTN, ARNAUD J, HININGER-FAVIER I, GOURLET V, ROUSSEL AM, BERR C. 2005. Selenium and mortality in the elderly: results from the EVA study. *Clin Chemistry.* 2005;51(11):2117-2123.
- ASHTON K, HOOPER L, HARVEY LJ, HURST R, CASGRAIN A, FAIRWEATHER-TAIT SJ. 2009. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(suppl):2025S-39S.
- BATES C, HAMER M, MISHRA GD. 2011. Redox-modulatory vitamins and minerals that prospectively predict mortality in older British people: the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Br J Nutr.* 2011;105(1):123-32.
- BLEYS J, NAVAS-ACIEN A, GUALLAR E. 2008. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):404-10.
- BRIVIBA K, SCHNABELE K, RECHKEMMER G, BUB A. 2004. Supplementation of a diet low in carotenoids with tomato or carrot juice does not affect lipid peroxidation in plasma and feces of healthy men. *J Nutr.* 2004;134:1081-3.
- BROOME CS, MCARDLE F, KYLE JAM, ANDREWS F, LOWE NM, HART CA, ARTHUR JR, JACKSON MJ. 2004. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:154-62.
- BROWN KM, ARTHUR JR. 2001. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 2001;4:593-9.
- BRTKOVÁ A, MAGÁLOVÁ T, BABINSKÁ K, BÉDEROVÁ A. 1994. Serum selenium levels in Slovak population. *Biol Trace Elem Res.* 1994;46(1-2):163-71.
- BRTKOVÁ A, BÉDEROVÁ A, MAGÁLOVÁ T, BABINSKÁ K. 1995. Serum selenium levels in children and adolescents in selected regions in Slovakia. *Bratisl Lek Listy.* 1995;96(6):331-7.
- CERDA B, SOTO C, ALBALADEJO MD et al. 2006. Pomegranate juice supplementation in chronic obstructive pulmonary disease: a 5-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:245-53.

- COLLINS AR. 2005. Assays for oxidative stress and antioxidant status: applications to research into the biological effectiveness of polyphenols. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(S):261-7.
- COMBS GF Jr. 2001. Selenium in global food systems. *Br J Nutr.* 2001;85:517-47.
- FERNÁNDEZ-BANARES F, CABRÉ E, ESTEVE M, MINGORANCE MD, ABAD-LACRUZ A, LACHICA M, GIL A, GASSULL MA. 2002. Serum selenium and risk of large size colorectal adenomas in a geographical area with a low selenium status. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):2103-8.
- FEX G, PETTERSSON B, AKESSON B. Low plasma selenium as a risk factor for cancer death in middle-aged men. *Nutr Cancer.* 1987;10(4):221-9.
- GONZÁLES S, HUERTA JM, ÁLVAREZ-URÍA J, FERNÁNDEZ S, PATTERSON AM, LASHERAS C. 2004. Serum selenium is associated with plasma homocysteine concentrations in elderly humans. *J Nutr.* 2004;134:1736-40.
- GONZÁLES S, HUERTA JM, FERNÁNDEZ S, PATTERSON AM, LASHERAS C. 2007. Homocysteine increases the risk of mortality in elderly individuals. *Br J Nutr.* 2007;97:1138-43.
- GRIMES DA, SCHULTZ KF. 2002. Cohort studies: marching towards outcomes. *LANCET.* 2002;359:341-5.
- HAGAROVÁ I, ŽEMBERYOVÁ M. 2005. Stanovenie selénu v krvnom sére detí metódou elektrotermickej atómovej absorpčnej spektrometrie. *Chem Listy.* 2005;99:34-9.
- HARRISON I, LITTLEJOHN D, FELL GS. 1996. Distribution of selenium in human blood plasma and serum. *Analyst.* 1996;121:189-94.
- HARRIS HR, BERGKVIST L, WOLK A. 2012. Selenium intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:1269-77.
- HATFIELD DL, YOO MH, CARLSON BA, GLADYSHEV VN. 2009. Selenoproteins that function in cancer prevention and promotion. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1541-5.
- HOFFMANN FW, HASHIMOTO AC, SHAFER LA, DOW S, BERRY MJ, HOFFMANN PR. 2010. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr.* 2010;140:1155-61.
- CHING SYL, HALL J, CROFT K, BEILBY J, ROSSI E, GHISALBERTI E. 2006. Antioxydant inhibition of oxygen for measurement of total antioxydant capacity in biological samples. *Annal Biochem.* 2006;353:256-65.
- KOK FJ, DE BRUIJN AM, HOFMAN A, VERMEEREN R, VALKENBURG HA. 1987. Is serum selenium a risk factor for cancer in men only? *Am J Epidemiol.* 1987;125(1):12-6.
- KOK FJ, DE BRUIJN AM, HOFMAN A, VALKENBURG HA. 1987. Selenium status and chronic disease mortality: Dutch epidemiological findings. *Int J Epidemiol.* 1987;16(2):329-32.
- KOK FJ, DE BRUIJN AM, VERMEEREN R, HOFMAN A, VAN LAAR A, DEBRUIN M, HERMUS RJJ, VALKENBURG HA. 1987. Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr.* 1987;45:462-8.
- KORNITZER M, VALENTE F, DE BAC-

- QUER D, NEVE J, DE BACKER G. 2004. Serum selenium and cancer mortality: a nested case-control study within an age- and sex-stratified sample of the Belgian adult population. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:98-104.
- LINKEŠ V, KOBZA J, ŠVEC M, ILKA P, PAVLENDÁ P, BARANČÍKOVÁ G, MATÚŠKOVÁ L. 1997. Monitoring pôd Slovenskej republiky – súčasný stav monitorovaných vlastností pôd. Výsledky čiastkového monitorovacieho systému - pôda, ako súčasť monitoringu životného prostredia Slovenskej republiky za obdobie 1992-1996. VÚPÚ Bratislava. 1997, 128 s.
- MAGÁLOVÁ T, BEŇO I, BRŤKOVÁ A, MEKIŇOVÁ D, VOLKOVÁ K, STARUCHOVÁ M, TATARA M. 1997. Koncentrácia Cu, Zn, Se a ich vzťah k hladine ceruloplazmínu a aktivite antioxidantných enzýmov. *Bratisl Lek Listy.* 1997;98:8-11.
- MARK SD, QIAO YL, DAWSEY SM, WU YP, KATKI H, GUNTER EW, FRAUMENI JR. JF, BLOT WJ, DONG ZW, TAZLOR PR. 2000. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1753-63.
- MEYER HA, ENDERMANN T, STEPHAN C, STOEDTER M, BEHRENDT T, WOLFF I, JUNG K, SCHOMBURG L. 2012. Selenoprotein P status correlates to cancer-specific mortality in renal cancer patients. *PLOS ONE.* 2012;4(10), e46644.
- MURATA Y, SHIMAMURA T, HAMURO J. 2002. The polarization of T(h)1/T(h)2 balance is dependent on the intracellular thiol redox status of macrophages due to the distinctive cytokine production. *Int Immunol.* 2002;14:201-12.
- NEVE J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *J Trace Elem Med Biol.* 1995;9(2):65-73.
- NAITHANI R. 2008. Organoselenium compounds in cancer prevention. *Mini-Reviews in medicinal Chemistry.* 2008;8(7):657-68.
- NAKADAIRA H, ENDOH K, YAMAMOTO M, KATOH K. 1995. Distribution of selenium and molybdenum and cancer mortality in Niigata, Japan. *Arch Envir Health.* 1995;50(5):374-80.
- PSATHAKIS D, WEDERMAYER N, OEVERMANN E, KRUG F, SIEGERS CP, BRUCH HP. 1998. Blood selenium and glutathione; peroxidase status in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(3):328-35.
- RAY AL, SEMBA RD, WALSTON J, FERRUCCI L, CAPPOLA AR, RICKS MO, XUE QL, FRIED LP. Low serum selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community: the women's health and aging studies. *J Nutr.* 2006;136(1):172-6.
- RAYMAN M.P. 2004. The use of high-Se yeast to raise Se status: how does it measure up? *Br J Nutr.* 2004;92:557-73.
- SAKODA LC, GRAUBARD BI, EVANS AA, LONDON WT, LIN WY, SHEN FM, MCGLYNN KA. 2005. Toenail selenium and risk of hepatocellular carcinoma mortality in Haimen city, China. *Int J Cancer.* 2005;115:618-24.
- SALONEN JT, ALFTHAN G, HUTTUNEN JK, PIKKARAINEN J, PUSKA P. 1982. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet.* 1982;2(8291):175-9.

SALONEN JT, SALONEN R, LAP-  
PETELÄINEN, MÄENPÄÄ PH, ALF-  
THAN G, PUSKA P. 1985. Risk of cancer  
in relation to serum concentrations of se-  
lenium and vitamins A and E: matched  
case-control analysis of prospective data.  
BMJ. 1985;290:419-20.

SUADICANI P, HEIN HO, GYNTEL-  
BERG F. 2011. Serum selenium level and  
risk of lung cancer mortality: a 16-year  
follow-up of the Copenhagen Male Study.  
Eur Resp J. 2011;39(6):1443-8.

WEI WQ, ABNET CC, QIAO YL,  
DAWSEY SM, DONG ZW, SUN XD, FAN  
JH, GUNTER EW, TAYLOR PR, MARK  
SD. 2004. Prospective study of serum se-  
lenium concentrations and esophageal  
and gastric cardia cancer, heart disease,  
stroke, and total death. Am J Clin Nutr.  
2004;79(1):80-5.

**Adresa autora:**

doc. MUDr. Milan Luliak, PhD.

Katedra verejného zdravotníctva

Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej  
rehabilitácie

Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave

Nám J. Herdu 2

917 01 Trnava

**Recenzované / Reviewed:**

25. 2. 2014