

Výskum a vývoj nových bioterapeutických metód

Anna Falisová
Peter Takáč
Tünde Lengyelová

chronológia ●
etnografické aspekty ●
pramene ●



VÝSKUM A VÝVOJ NOVÝCH BIOTERAPEUTICKÝCH METÓD

Chronológia, etnografické aspekty, pramene

Anna FALISOVÁ – Peter TAKÁČ – Tünde LENGYELOVÁ

Historický ústav SAV

AUTORI

©PhDr. Anna Falisová, CSc.

©RNDr. Peter Takáč, CSc.

©PhDr. Tünde Lengyelová, CSc.

RECENZENTI

PhDr. Slavomír Michálek, DrSc.

RNDr. Milan Kozánek, CSc.

JAZYKOVÁ REDAKTORKA: PhDr. Edita Vrťová

NÁVRH OBÁLKY A GRAFICKÁ ÚPRAVA: Jozef Čvikota

VYDAL: Scientica, s.r.o.

Všetky práva vyhradené. Žiadnu časť tejto publikácie nie je možné reprodukovat', kopírovať, uchovávať či prenášať prostredníctvom elektronických, mechanických, rozmnožovacích či iných médií bez predchádzajúceho písomného súhlasu vlastníkov práv.

Bratislava 2013

ISBN 978-80-971483-2-4



Scientica, s.r.o.

Etnografický výskum

Publikácia k projektu OPVV 26240220030

„Výskum a vývoj nových bioterapeutických metód a ich využitie
pri liečbe niektorých závažných ochorení“

Historický ústav SAV, Bratislava



Európska únia

Európsky fond regionálneho rozvoja



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

„Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku/Projekt je spolufinancovaný zo zdrojov EU“.

Obsah

ÚVOD	7
1. CHRONOLÓGIA	8
1. 1. Larválna terapia	8
1. 2. Apiterapia	18
1. 3. Hirudoterapia	29
1. 4. Bakteriofágová terapia	36
1. 5. Ichtyoterapia	44
1. 6. Helmintoterapia	46
2. ETNOGRAFICKÉ ASPEKTY	49
2. 1. Larválna terapia	49
2. 1. 1. Súčasný stav poznatkov	49
2. 1. 2. Efekty larválnej terapie	49
2. 1. 2. 1. Debridement	50
2. 1. 2. 2. Dezinfekcia	50
2. 1. 2. 3. Zlepšenie hojenia rán	53
2. 1. 3. Zhrnutie odporúčaní na aplikáciu larválnej terapie	55
2. 1. 4. Základné odporúčania pre starostlivosť o pacientov s ranami	57
2. 1. 5. Základný algoritmus	58
2. 1. 6. Príklady liečby pacientov larválnou terapiou	59
2. 2. Hirudoterapia	70
2. 2. 1. Súčasný stav poznatkov	70
2. 2. 2. Aplikácia pijavíc	70
2. 2. 3. Dotazník pre pacienta liečeného pijavicou lekárskou	72
2. 2. 4. Príklady liečby pacientov hirudoterapiou	75
2. 3. Ichtyoterapia	81
2. 3. 1. Súčasný stav poznatkov	81
2. 3. 2. Ichtyoterapeutická liečba	82
2. 3. 2. 1. Objektivizácia	82
2. 3. 2. 2. Zjednodušenie	82
2. 3. 2. 3. Alternatívne prístupy	82
2. 3. 2. 4. Index oblasti závažnosti psoriázy (PASI)	83
2. 3. 2. 5. PASI skóre	84
2. 3. 2. 6. Intenzita	84
2. 3. 2. 7. Kvalita života	85

2. 3. 2. 8. Index závažnosti plochy psoriázy – Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Index	85
2. 3. 2. 9. Dermatologický index kvality života	86
2. 3. 2. 10. Dermatologický index kvality života rodiny	88
2. 3. 2. 11. Index kvality života pri psoriáze (psoriasis vulgaris)	90
2. 3. 2. 12. Príklady liečby pacientov ichtyoterapiou	93
2. 4. Apiterapia	101
2. 4. 1. Súčasný stav poznatkov	101
2. 4. 2. Med v procese hojenia rán	102
2. 4. 3. Medicínske medy	102
2. 4. 4. Dotazník pacienta liečeného medom	103
2. 4. 5. Príklady liečby pacientov medom	104
3. PRAMENE	108

ÚVOD

Už v ranej fáze rozvoja civilizácie a vzniku organizovaných ľudských spoločenstiev si ľudia uvedomovali hodnotu zdravia nielen z osobného hľadiska, ale jeho priamy dopad na stabilitu a úspešnosť celej komunity. Postupne sa vyčlenili jednotlivci, ktorí sa venovali využitiu empiricky získaných skúseností pre liečebné účely. V každodennom priamom kontakte s prírodou začali ľudia postupne odhaľovať terapeutický potenciál liečivých rastlín, ale taktiež niektorých živočíchov a ich produktov. Využívanie včelích produktov (med, propolis, včelí jed, materská kašička), pôsobenia slín pijavíc či lariev bzučiviek poskytovalo ľuďom v historických dobách prvé prostriedky umožňujúce vyrovnáť sa s viacerými chorobami na racionálnej báze.

Bioterapie reprezentujú súbor terapeutických metód, ktoré využívajú niektoré živočíšne a rastlinné druhy a ich produkty či už priamo na liečbu pomerne širokej škály ochorení alebo na úľavu od ich dôsledkov. Po stáročia boli bioterapie prakticky jediným efektívnym spôsobom liečby viacerých závažných ochorení. Objav antibiotík a veľkého množstva nových vysokoúčinných farmák (často tiež na prírodnom základe) spôsobil takmer úplné vymiznutie bioterapií z klinickej praxe. Pomerne skoro sa ukázalo, že ani antibiotiká či nové generácie liečiv však nie sú zázračným prostriedkom na liečbu našich chorôb a neduhov. Stačilo niekoľko rokov aby sa zistilo, že baktérie a iné mikroorganizmy si dokážu pomerne rýchlo vybudovať rezistenciu voči antibiotikám. Synteticky pripravené liečivá majú vysokú terapeutickú účinnosť, ale taktiež nemalo negatívnych vedľajších účinkov.

V 80-tych rokoch 20. storočia prof. Sherman z USA a Dr. Mumcuoglu z Izraela publikovali viacero prác venovaných využitiu larválnej terapie v liečbe dlhodobo sa nehojajúcich rán. Ich výsledky jednoznačne potvrdili, že v prípadoch, v ktorých už nestačila konvenčná liečba, bola larvoterapia úspešná a vo vysokom percente viedla k úplnému vyhojeniu rán. Výsledky oboch vedcov vyvolali nebývalý záujem nielen o využitie larválnej terapie, ale iniciovali čoraz rozsiahlejší výskum ďalších bioterapeutických metód.

1. CHRONOLÓGIA

1.1. LARVÁLNA TERAPIA

2500 p.n.l. – 1520 n.l.

Historické záznamy naznačujú používanie larválnej terapie ako súčasti liečivých postupov u Mayskej civilizácie. Mayovia, aby získali larvy múch na liečbu rán, namočili vhodnú látku do krvi zvierat a zavesili na slnku. Pod látkou sa čoskoro ukázala aktivita lariev. Získané larvy vkladali do rán.

Asi 2000 p.n.l.

Pri čistení a liečbe rán sa v starovekom Egypte mohla využívať larválna terapia (P. Sipos a kol.). Larválnu terapiu používala tradičná medicína v rôznych častiach sveta, ale o jej praktizovaní v dávnych civilizáciách existujú len skromné zmienky.

Asi 200 p.n.l

Už v Knihe *Jób*, 7 : 4 – 5. (Biblia), sa nachádza záznam o ranách plných červov.

1491 n.l.

V Mainzi vydali dielo *De Hortus sanitatis*, ktoré patrí k najstarším stredovekým medicínskym textom. Práca predstavuje súbor neskoršej stredovekej vedy a ľudových tradícií. Tento medicínsky text prináša jednu z najstarších referencií o tom, že muchy sa živia zahŕňajúcim a rozkladajúcim sa mäsom, o ktorej sa vedelo po stáročia.

1557

Počas bitky v Saint Quentin, v ktorej Španieli zvíťazili nad Francúzmi, chirurg A. Paré zostal vo Fère-en-Tardenois, kde sa stiahla francúzska armáda a ošetroval ranených. Zistil, že veľa vojakov malo zapáchajúce rany, plné hnisu, červov a u mnohých postupuje gangréna.

1590

Zomrel francúzsky chirurg A. Paré, ktorý sa zaslúžil o rozvoj chirurgie viacerými priekopníckymi činmi. Ako vojenský chirurg zistil, že strelné rany nemožno považovať za otrávené pušným prachom, ale treba ich ohľaduplne ošetriť. R. 1522 namiesto bolestivého zastavenia krvácania žeravým železom, zaviedol už zabudnuté podväzovanie ciev. Vynašiel nové operačné a ortopedické pomôcky, zaoberal sa aj pôrodníctvom.

16. storočie

Zachovalo sa prvé konkrétne vyhlásenie definujúce vzťah existujúci medzi muchami a chorobou a pozitívny vplyv lariev na liečbu rán, ktoré sa nachádza v diele A. Parého. Pri mnohých bitkách, ktorých sa Paré zúčastnil ako chirurg, bolo nedostatok pomocného zdravotníckeho personálu a počet zranených vojakov bol taký veľký, že sa nedalo ich rany ošetriť v ten istý deň. Z toho dôvodu pacienti ležali s neošetrenými a otvorenými ranami. Keď sa k nim konečne Paré dostal aby ich ošetril, zistil, že v ranách sa

nachádzali červy. Starostlivé štúdium prác A. Parého poukazuje na skutočnosť, že Paré si bol vedomý prítomnosti živých lariev v ranách a ich úžitku.

1704

J. C. Zachmann sa vo svojej inauguračnej dizertácii pokúsil popísať pôvod lariev v ranách ako dôsledok zranení.

1799

Napoleon presunul svoju armádu do Osmanskej provincie v oblasti Damasku, územie dnešnej Sýrie a Galileje. Viedol 13 000 mužov s cieľom obsadiť pobrežné mestá Al-Ariš, Gaza, Jaffa a Haifa. Predovšetkým útok na mesto Jaffa bol mimoriadne brutálny. Vojenský lekár Jean Dominique Larrey počas ošetrovania ranených mal pozitívnu skúsenosť s larvami pri liečbe rán. Zatiaľ, čo proces hnisania ich rán pokračoval, ranení boli obťažovaní červami alebo larvami blue fly, ktorá bola typická pre toto podnebie. Larvy desili vojakov a nič ich nemohlo presvedčiť, že tento hmyz nie je pre ich rany nebezpečný, ale naopak podporuje hojenie rán. Larvy sa krmili iba nekrotickými časťami rany a nikdy sa nedotkli zdravých častí.

1838

J. G. Millingen sa vo svojej práci *Zaujímavosti z lekárskej praxe* zmieňoval o skúsenosti s liečbou rán u vojakov, ktoré neboli preväzované tri – štyri dni. Rany boli plné lariev, ktoré, ako uviedol, vykonávali „užitočnú prácu“.

1842

Zomrel Jean Dominique Larrey, ktorý vynikol nielen ako vojenský chirurg Napoleonovej armády, ale aj v oblasti organizácie zdravotníctva. Ako prvý zaviedol pohyblivé vojenské ošetrovne – ambulance volante pri ošetrovaní ranených. Podieľal sa aj na zdokonalení chirurgických metód, najmä amputačnej techniky. Opísal aj pozitívne pôsobenie mušíc lariev v rane.

Polovica 19. storočia

Francúzsky chirurg a historik Joseph François Malgaigne sa zmieňoval o liečbe rán za pomoci lariev.

1861 – 1865

John Forney Zacharias, vojenský chirurg konfederácie armády, bol počas americkej občianskej vojny pravdepodobne prvým lekárom, ktorý vedome vystavil hnisajúce rany larvám.

1867

Sanitárna komisia Spojených štátov sprístupnila dôležité informácie, ktoré získala počas vojny, aby sa mohli využiť v budúcnosti. Vymenovaná komisia zozbierala správy od inšpektorov a vedúcich lekárov vo verejnom zdravotníctve a neskôr ich publikovala. Autorom tretej časti sanitárnych memoárov pod názvom *A Report of the diseases, Etc., Among the prisoners at Andersonville* bol Joseph Jones, konfederálny lekárskejší dôstojník, profesor fyziológie a patológie na univerzite v Nashville. J. J. Jones vo svojom príspevku

o konfederáčnej vojenskej väzenskej nemocnici v Andersonville poukázal na katastrofálne hygienické pomery, a uviedol aj fakt v súvislosti s „nápomocnou“ úlohou lariev pri uzdravení rán vojakov. Konštatoval, že podľa vlastných skúseností larvy vyčistili nekrotické tkanivo, ale nikdy nenarušili zdravé časti.

1872

V Baltimore (USA) sa narodil Wiliam S. Baer, známy ako inovátor v liečbe ochorení chrbtice, bedrových kĺbov, artritídy a i. Ako prvý lekár rozpracoval a zaviedol do „oficiálnej“ medicíny larválnu terapiu.

1908 – 1909

MUDr. Shafer, ktorý pôsobil v Camden potvrdil, že ako praktikant v miestnej nemocnici si všimol zdravý stav vredov na nohe, ktoré boli zanesené larvami.

1917

George Washington Crile, významný americký chirurg, konštatoval na kongrese chirurgov Severnej Ameriky v New Yorku, že ranení, ktorí mali v ranách larvy, boli na tom oveľa lepšie ako tí, ktorí nemali larvy v ranách. Larvy sa živili nekrotickým tkanivom a keď zničili gangrenózne tkanivo, urobili vlastne to, čo urobí chirurgická operácia.

– Wiliam S. Baer počas I. svetovej vojny, keď slúžil ako lekár s americkými expedičnými silami vo Francúzsku, ošetroval dvoch ranených vojakov, ktorí mali v ranách larvy a po ich vymytí zistil, že napriek rozsiahlym zraneniam ich stav bol veľmi dobrý.

1918

W. Keen zaznamenal výskyt lariev v ranách počas americkej občianskej vojny. Keen potvrdil, že počas občianskej vojny boli larvy veľmi rozšírené, ale nerobili žiadnu škodu.

1928

W. S. Baer začal liečiť v Children's Hospital School v Baltimore detských pacientov s osteomyelitídou za pomoci lariev bzučivky. Prakticky len „kopíroval“ tie isté podmienky, pri ktorých larvy urobili „svoju prácu“ na bojisku. Jeho počiatočné používanie nesterilizovaných lariev bolo veľmi úspešne. Deti sa uzdravili do šiestich týždňov. Povzbudený priaznivými výsledkami začal používať larválnu terapiu oveľa častejšie.

1929

Baer aplikoval larvy bzučivky pri liečbe ďalších pacientov a znovu s pozitívnym účinkom.

Asi koniec 20. rokov 20. storočia

Pri liečbe rán sa uplatňovali tri, viac-menej štandardizované metódy liečby: Carrel-Dakinová metóda, Orrova technika a Baerová maggotová terapia. Carrel-Dakinova metóda spočívala na chemickej sterilizácii rany. Pre pacienta bola však nepohodlná a časovo náročná (pre pacienta aj chirurga). Podstatou Orrovej techniky bola redukcia vyplachovania zapálených, hnisavých rán a septických ložísk antiseptickými roztokmi a časté preväzovanie. Jej výsledky boli úspešnejšie ako u predchádzajúcej metódy, ale túto formu

liečby sprevádzal nepríjemný zápach. Pri larválnej liečbe, na rozdiel od predchádzajúcich metód, dochádzalo k stimulácii rastu tkaniva, čo významne prispelo k uzdravujúcemu procesu.

1930

W. S. Baer prezentoval na konferencii Americkéj ortopedickej asociácie v Chatham v štáte Massachusetts výsledky liečby za pomoci lariev u 89 pacientov, ktorých liečil v Baltimore.

– W. S. Baer poukázal na nutnosť dodržiavať pri aplikácii larválnej terapie tieto podmienky: v civilnej praxi aplikovať sterilné larvy, kultivovať larvy tak, aby existovala ich stála zásoba počas celého roka, chov lariev sa musel praktizovať pod prísnou kontrolou a s dokonalou sterilnou technikou predtým, ako sa larvy dali do používania, malo byť garantované, že neobsahujú anaeróbne alebo aeróbne baktérie.

– Chov bakteriálne sterilných lariev sa študoval na niekoľkých pracoviskách, najmä v Children's Hospital School v Baltimore, v United States Naval medical School vo Washingtone, D. C. a v Ohio State University.

– Lederleho laboratória začali s produkciou sterilizovaných lariev.

1931

Krátko po smrti Dr. Baera bola v Journal Bone Jt. Surgery uverejnená jeho štúdia *The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly)*. Na vydanie ju pripravil Dr. George E. Bennett. Je to prvá práca, ktorá popisuje chov a aplikáciu lariev pre medicínske účely.

1932

W. Martin a W. G. Heeks vo svojich prácach upozorňovali na opatrnosť pri aplikovaní larválnej terapie.

– G. C. Weill, R. J. Simon, W. R. Sweadner prezentovali výsledky dvojročného výskumu larválnej terapie na univerzite v Pittsburghu a jednoznačne potvrdili jej pozitívne výsledky.

– Rada pre farmáciu a chémiu Americkéj lekárskej asociácie prijala „Surgical Maggots-Lederle“ medzi nové a neoficiálne liečivé prostriedky. Produkt prinieslo na trh Lederleho laboratórium. Čoskoro potom v časopise Journal of the American Medical Association, Lederle publikoval dvojstranovú reklamu, ktorá vysvetľovala liečbu za pomoci lariev a ponúkala ich na predaj.

1933

D. C. McKeever v štúdií *Maggots in treatment of osteomyelitis. A simple inexpensive method* popísal, ako sa im s nízkymi nákladmi podarilo vyrobiť „po domácky“ všetko zariadenie pre produkciu lariev. V nemocnici St. Luke's Hospital v Kansas City (Missouri) nemali žiadne finančné prostriedky na nákup inkubátorov, termostatov, regulátorov

vlhkosti, klieťok a materiálu, ktorý bol zvyčajne popisovaný ako nevyhnutný pri chove múch a lariev pre terapiu. Svojpomocne vyrobili všetky pomôcky potrebné pre larválnu terapiu. Napríklad použili staré termostaty, 200 wattovú žiarovku na zabezpečenie tepla, panvicu s vodou pre vytvorenie optimálnej vlhkosti vzduchu a i. Nič neurobili preto, aby zabezpečili ventiláciu v miestnosti. Muchy krmili zmesou zloženou z medu, droždia a vody. Dbali, aby jedlo nekvasilo a bolo ho dostatok. Aby udržali larvy v rane, prikryli ju sieťkou, ktorá sa tradične používala pri výrobe mliečnych cedidiel. Metódu, ktorú predstavili odporúčali na možné použitie v nemocniciach, súkromnej praxi. Vyžadovala minimálny čas na kultiváciu lariev, náklady na vybavenie boli zanedbateľné.

– W. Robinson a V. H. Norwood uverejnili štúdiu *The role of surgical maggots in the disinfection of osteomyelitis and other infected wounds*, v ktorej sa zaoberali tým, či má extrakt z lariev rovnako liečivý účinok ako živé larvy. Prebiehal výskum o prostriedkoch, ktoré spôsobujú deštrukciu baktérií. Na základe svojich výskumov konštatovali, že rozhodujúci vplyv pri liečení rán mali živé larvy v rane. Výskum potvrdil, že živé larvy nemôžu byť vylúčené z liečby a rozhodujúcu úlohu v procese terapie zohrali živé larvy a nie extrakty z lariev.

1933 – 1934

A. Fine a H. Alexander z Ústavu patológie lekárskeho centra na štátnej univerzite v Louisiane a Charitatívnej nemocnice New Orleans v Louisiane vyvinuli techniku kultivovania lariev a ich aplikáciu, ktorá zjednodušovala larválnu terapiu.

1934

M. A. Stewart publikoval, že výnimočne zdravá granulácia rany, ak je liečená larvou, je spôsobená vďaka zásaditému pH v tráviacom ústrojenstve alebo aktivite iónov vápnika resp. obidvoch zložiek.

– S. W. Simmons so svojím tímom testoval deväť dezinfekčných kombinácií na sterilizáciu vajíčok. Najviac sa im osvedčil 5% formalín s 1% hydroxidom sodným. Sterilizovali vajíčka dve až tri hodiny po vyliahnutí v priebehu piatich minút. Vajíčka boli nakladené, zozbierané a sterilizované počas jedného dňa, čím sa znížili náklady na produkciu lariev a zjednodušil sa celý proces.

– J. Buchman v štúdií *The rationale of the treatment of chronic osteomyelitis with special reference to maggot therapy* uviedol, že pri „ideálnej metóde“ liečby chronickej osteomyelitídy sa mali dodržiavať tieto postupy: chirurgicky odstrániť nekrotické časti rany; zabezpečiť účinnú metódu sterilizácie rany; odstránenie výtoky z rany, v dôsledku operácie odstrániť odlúpené tkanivo; nutnosť tzv. „činiteľa“, ktorý by spôsobil rýchly rast tkaniva a kompletne zaplnenie kostnej dutiny predtým, než nastanú vedľajšie obehové zmeny pri formácii rany.

– W. Robinson a V. H. Norwood objavili, že žalúdok larvy bol silno kontaminovaný životaschopnými baktériami a koncové črevo larvy bolo sterilné.

1932 – 1935

Larválnu terapiu testovali aj v univerzitnej nemocnici v Pensylvánii pri liečbe osteomyelitídy podľa metódy dr. Baera. Dosiahli pozoruhodné výsledky, preto sa rozhodli túto formu terapie aplikovať aj pri iných druhoch hnisavých rán. Larválnu terapiu použili pri liečbe vredov, najmä na krku a metóda sa osvedčila aj pri gangréne, najmä na nohách u starších ľudí, prevažne diabetikov.

Do 1935

Viac ako 200 nemocníc a približne 600 lekárov používalo larvy na liečbu pre cca 5700 pacientov v Spojených štátoch amerických a v Kanade. Larválna terapia sa úspešne používala aj na liečbu malígnych vredov na prsníku, popálenín, abscesov, pri infekcii spánkovej kosti a iné.

1935

Stanton K. Livingston, Baerov študent a neskôr prednosta ortopédie v Illinois, rozvinul aplikáciu lariev, tak ako aj produkciu „aktívneho princípu“ z extraktu lariev. Livingston charakterizoval larvový aktívny princíp (maggot active principle) ako substanciu stimulujúcu rast. Vakcína sa podávala každý štvrtý deň vnútro svalovo.

– S. W. Simmons v štúdií o antibakteriálnej aktivite eliminačných produktov získaných zo živých lariev odhalil v larválnych sekrétoch prítomnosť účinných antibakteriálnych látok. Pri pokusoch in vitro navyše zistil antibakteriálnu aktivitu larválnych exkrétov proti *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus foecalis*, *Streptococcus mitior*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris* a *Salmonella typhi*.

– Mnohí lekári a vedci verili, že likvidácia mikróbov pri larválnej terapii vychádza z jednoduchého požitia a strávenia baktérií.

1936

S. K. Livingston tvrdil, že kombináciou lariev a vakcíny z extraktu lariev došlo k výraznému zlepšeniu a terapia bola omnoho efektívnejšia ako iné formy liečby. Larválna terapia ponúkala poslednú možnosť pri vážnych problémoch. Používali ju pri liečbe osteomyelitídy, otvorených zlomeninách, chronických vredoch na nohe.

1937

Pracovníci ortopedického oddelenia Štátnej charitatívnej nemocnice v Louisiane Theodore H. Simon, Scott A. Hamilton a Charles L. Farrington uverejnili štúdiu, v ktorej konštatovali, že pri určitých typoch otvorených, roztrieštených zlomenín používali masívnu dávku lariev až okolo 5 tisíc a viac v priebehu dvoch dní. Podarilo sa im dostať infekciu pod kontrolu a odstrániť uvoľnené a roztrieštené časti kostí bez ďalšej operácie. Po aplikácii larválnej liečby došlo aj k zregenerovaniu kostí. Túto metódu aplikovali s úspechom asi u 55 otvorených zlomenín.

1929 – 1940

E. Chernin odhadoval, že bolo publikovaných okolo sto článkov o larválnej terapii. Liečba rán za pomoci lariev bola prijatá nielen v Amerike, ale aj v Európe.

1930 – 1940

Liečba za pomoci lariev predstavovala jednu z metód, ktorú si mohli lekári zvoliť pri liečbe osteomyelitídy a chronických rán. Skúsenosti s touto terapiou dokazovali, že rany vyčistené larvami sa uzdravili rýchlejšie. Bolo to desaťročie popularity larválnej terapie v USA, Kanade a v Európe.

40. roky 20. storočia

Prvý písomný záznam o užívaní lariev u austrálskych domorodcov, ktorí aplikovali larvy pri čistení rán tisícročia. G. K. Dunbar, člen antropologickej spoločnosti v Austrálii, prežil určitý čas svojho detstva v oblasti Yanda, situovanej pri rieke Darling, na západe Nového južného Welsu, kde žili príslušníci domorodého austrálskeho kmeňa Ngemba. Dunbar si všimol, že pri liečbe rán prikladali teplé obklady z listov eukalyptov a pri ranách, ktoré hnisali používali na čistenie larvy múch. Túto skúsenosť neskôr publikoval v časopise Mankind.

1939 – 1945 (II. svetová vojna)

Larválnu terapiu využívali i na ázijskom kontinente. Vojenský lekári, pôsobiaci počas II. svetovej vojny v Barme si všimli, že domáce obyvateľstvo používalo pri liečbe larvy. Barmania tradične vložili larvy do rany a prikryli ich blatom a vlhkou trávou. Táto metóda bola známa aj v Číne, najmä u obyvateľov provincie Yunnan.

Druhá polovica 20. storočia

Larválna terapia sa používala sporadicky ako posledná možnosť v prípade, ak išlo o vážne a neliečiteľné rany. Životu nebezpečné infekcie ako mastoiditída a perineálna gangréna boli liečené larválnou terapiou v prípade, že chirurgická a antibiotická liečba nebola úspešná.

1980

Ronald A. Sherman začal používať larvy na dekubity a chronické rany pri liečbe pacientov v USA. Pacienti s preležaninami vyžadujú dlhšiu starostlivosť a súbežne s tým vzrastajú náklady na zdravotnícku starostlivosť, pričom ťažké dekubity môžu mať až smrteľné následky.

80. roky 20. storočia

Chirurg Lars Vistnes, člen Národného inštitútu zdravia, používal larvy pri liečbe pacientov v medicínskom centre Palo Alto v Kalifornii na Stanfordskej univerzite. Dr. Vistnes po svojich skúsenostiach odporúchal larválnu terapiu pri liečbe popálenín. Predpokladal, že pri likvidácii nekrotických častí larvy musia obsahovať určité enzýmy, ktoré skvapalňujú mŕtve tkanivo.

1990

Publikované práce o larválnej terapii nastolili otázku, ako porovnať túto liečbu s ostatnými metódami, ktoré sa používali. V USA bola larválna terapia testovaná na niekoľkých typoch rán a kožných vredov. Medzi nimi aj na diabetické ulcusy, ktoré má približne 15 % diabetických pacientov. Takmer u jedného z piatich pacientov s touto diagnózou dochádza až k amputácii končatiny. Liečba za pomoci larválnej liečby sa stala aktuálnou

aj u osôb s dekubitmi, ktoré sa často vyskytujú u dlhodobu ležiacich pacientov. Skúsenosti R. Shermana sa začali využívať v medicíne pri liečbe pacientov. Položil základy novodobej aplikácie larválnej terapie. Vedci testovali larvy v prípadoch liečby popálenín, chirurgických rán, traumatických zranení a i.

90. roky 20. storočia

S rastúcou incidenciou rezistencie na antibiotiká nastal záujem o znovuzavedenie larválnej terapie a jej potenciál v menežmente chronických rán. Chronické rany znamenajú napriek mnohým pokrokom v starostlivosti a v liečbe významný zdravotný problém. Medicínske larvy ranu nielen vyčistia a dezinfikujú, ale tiež podporujú hojenie rany. Mnoho čistých rán, nevyžadujúcich ďalší debridement, sa hojí rýchlejšie. Keď sú rany liečené larvami, vyvinie sa bujné granulačné tkanivo.

– R. A. Sherman, založil malé laboratórium na pestovanie múch vo Veteran Administration Hospital Medical Centre v Long Beach v Kalifornii, aby zabezpečil potrebu sterilných lariev.

1995

Biosurgical Research Unit v Bridgende v Južnom Walese, ktoré založili John Church a Stephen Thomas začalo komerčne produkovať sterilné larvy.

– Sherman, R. A., Wyle, F., Vulpe, M. v štúdiu *Maggot therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients* hodnotili účinnosť larválnej terapie na hojenie dekubitov u pacientov s poranením miechy.

1998

Nemecké a belgické spoločnosti distribuovali mušie larvy do strednej Európy. Larválna terapia sa používa aj v Izraeli, Švédsku, Nemecku, Švajčiarsku, Rakúsku, v Thajsku, Malaysii, Kanade, strednej Európe a inde.

2000

Courtenay, M., Church, J. C., Ryan, T. J. publikovali v štúdiu *Larva therapy in wound management* informácie o sledovaní 70 pacientov po dobu 6 mesiacov. Väčšina pacientov trpela chronickými ranami dolných končatín. Larvy boli aplikované v priemere počas troch dní a pre dokončenie liečby bola aplikácia v priemere trikrát zopakovaná. Po aplikácii larválnej terapie došlo k redukcii veľkosti rany, nárastu plochy granulačného tkaniva, zápach z rany bol výrazne redukovaný. Použitie larválnej terapie významne prispelo k celkovému zlepšeniu stavu rany až v 90 % zo všetkých rán.

2001

Udalosťou, ktorá mala výrazný vplyv na rozvoj larválnej terapie, boli dôsledky teroristických útokov v USA. Krátko po teroristickom útoku na Pentagon úradníci Spojených štátov kontaktovali R. A. Shermana a požiadali ho, aby zabezpečil larvy na liečbu popálenín a iných rán obetí.

2002

R. A. Sherman publikoval výsledky nerandomizovanej, otvorenej, retrospektívnej analýzy prípadov zameraných na hodnotenie účinnosti larválnej terapie u pacientov s dekubitmi. Lekárske záznamy boli hodnotené u 103 pacientov so 145 dekubitmi, ktorí podstúpili larválnu terapiu v rokoch 1990 – 1995. Hodnotenie debridementu a hojenia rán boli vykonané pomocou digitálnych fotografií a nákresov. Analýza zahŕňala 70 % rán liečených larválnou terapiou a 59 % rán liečených konvenčnou liečbou. Rany v skupine larválnej terapie boli o 60 % väčšie a larvami liečení pacienti boli častejšie diabetici s poranením miechy. Sherman uviedol, že 80 % larvami liečených rán bolo úplne vyčistených po 4,8 týždňoch, zatiaľ čo v skupine pacientov liečených konvenčnou terapiou to bolo 48 %.

2003

R. A. Sherman publikoval výsledky nerandomizovanej, otvorenej, prípadovej štúdie, ktorá hodnotila účinnosť larválnej terapie na syndróm diabetickej nohy a vredy predkolenia. V rokoch 1990 – 1995 bolo 26 pacientov so syndrómom diabetickej nohy a s vredmi predkolení vyhodnotených ako vhodní kandidáti. Rany boli u pacientov liečené buď larválnou terapiou, chirurgickou terapiou, lokálnymi procedúrami, alebo obidvoma spôsobmi. Úspešnejšia bola larválna liečba. R. A. Sherman neskôr uviedol, že odmietanie larválnej terapie z dôvodu strachu alebo tzv. „fuj faktoru“ zo strany pacientov nebolo natoľko bežné, ako by sa mohlo zdať. Pacienti s nehojacimi sa ranami túto terapiu zväčša akceptovali. Problém s týmto druhom terapie bol skôr na strane zdravotníckeho personálu.

– V Českej republike použil MUDr. Karel Novotný z Kardiochirurgickej kliniky Fakultnej nemocnice Motol prvýkrát liečbu rán za pomoci lariev.

– R. Sherman založil BioTherapeutics Education and Research Foundation aby napomohol rozvoju štúdia lariev, pijavíc a iných živočíchov vrátane včiel a domácich zvierat v lekárskej starostlivosti.

– V Českej republike bola Vedeckou radou Ministerstva zdravotníctva schválená larválna terapia ako liečebná metóda.

2004

Larválna terapia bola registrovaná v USA a vo Veľkej Británii.

– R. Sherman začal s predajom lekárskeho lariev komerčne, pričom požiadavky rástli o 25 % ročne.

– Larválna terapia sa začala používať aj na Slovensku. So súhlasom Etickej komisie Fakultnej nemocnice s poliklinikou Bratislava, sa sterilné larvy začali aplikovať pacientom na I. chirurgickej klinike. I. chirurgická klinika Lekárskej fakulty UK v spolupráci so Zoologickým ústavom SAV zaviedli larválnu terapiu do klinickej praxe. Vznikla nezávislá organizácia Medicínska alternatíva (Medalt), ktorá za pomoci grantu Európskeho

sociálneho fondu vytvorila chovné zariadenie na produkciu sterilných lariev bzučivky, za účelom bioterapie chronických nehojajúcich rán.

– Fleischmann, W., Grassberger, M., Sherman, R. vydali publikáciu *Maggot Therapy: A Handbook of Maggot-Assisted Wound Healing*.

2005

MUDr. Tomáš Kyselý v Mestskej nemocnici v Ostrave prvýkrát aplikoval larválnu terapiu na Morave.

2007

V USA používalo larválnu terapiu cca 600 lekárov a viac ako 2 tisíc celosvetovo.

– Univerzita v Pretórii pri Steve Biko Academic Hospital začala liečiť pacientov za pomoci larválnej terapie ako ekonomicky výhodnú alternatívu pre ambulantných pacientov. Larválnu terapiu aplikovali u ambulantných pacientov, pacientov s viacerými ďalšími ochoreniami a u tých, kde bolo vyššie riziko operácie za pomoci anestézie. Do tejto kategórie patrili veľký počet diabetických pacientov.

– P. Steenvoorde a kol. hodnotili účinnosť larválnej terapie na 101 pacientoch s celkovo 117 ranami rôzneho typu, najmä ranami dolných končatín, ktoré boli také závažné, že hrozili amputáciou alebo sepsou. Larválna terapia mala pozitívny výsledok u 67,2 % liečených rán, pričom 32,8 % rán nereagovalo pozitívne na larválnu terapiu. Úspešné výsledky zahŕňali úplný debridement rany, uzavretie rany, redukciu plochy rany. Zo 117 rôznych typov rán v tejto štúdii bolo 25 rán následkom traumy a 13 rán v dôsledku septickej artritídy. Na konci štúdie boli dostupné údaje o 24 traumatických ranách a o všetkých ranách v dôsledku septickej artritídy. Pri ranách spájaných s traumou mala liečba pomocou larválnej terapie pozitívne výsledky. Pri ranách so septickou artritídou larválna terapia nevykázala pozitívne výsledky a v niektorých prípadoch bola nutná amputácia.

– Bowling F. L. a kol. hodnotili účinnosť larválnej terapie vo Veľkej Británii na 13 diabetických pacientoch, ktorí mali methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) v chronickej rane dolnej končatiny. Po priemerne troch aplikáciách larválnej terapie na jednu ranu bola v 92 % MRSA kolonizácia rán odstránená a došlo aj k zmenšeniu veľkosti rany.

november 2008

V Českej republike začala larválnu terapiu hradíť zdravotná poisťovňa. Použitie lariev na liečbu rán je zamerané na nekrotické a nehojajúce sa defekty pri syndróme diabetickej nohy. Set pre aplikáciu lariev – dávka približne 300 lariev stojí 3 222 Kč, dávka cca 150 lariev 2 466 korún.

2011

Davydov, L. v prehľadovej štúdii *Maggot Therapy in Wound Management in Modern Era and a Review of Published Literature* konštatoval, že larválna terapia je účinná, dobre

tolerovaná a nákladovo efektívna. Potom, čo Food and Drug Administration zaradilo larválnu terapiu medzi medicínske pomôcky, nastala možnosť pre väčšie rozšírenie tejto terapie v USA.

2012

Pracovníci Faculty of Computer and Mathematical Sciences Universiti Teknologi MARA v Malaysii vytvorili nový postup pri rozoznaní druhov múch za pomoci hybridno-neurónovej expertnej techniky. Podiel správnosti pri užívaní tejto techniky dosahuje 100 %.

1.2. APITERAPIA

Paleolit až neolit

Praveké maľby v Európe, Afrike, Ázii a dokonca v Austrálii dosvedčujú, že naši predkovia zbierali med. Med je jediné obľúbené jedlo od úsvitu dejín a počas tisícročí sa používal ako chutný zdroj energie. Historické pamiatky vydávajú početné svedectvá o tom, že včelie produkty boli užívané aj na liečebné účely. V začiatkoch využíval človek med divokých včiel žijúcich v prírode.

– V Bhimbetka (Indii) sa nachádza najväčšie praveké umelecké archeologické nálezisko, známe aj ako Sixtínska kaplnka skalných malieb. Nachádza sa tu viac než 600 jaskýň so stále „veľmi živými maľbami“, ktoré zobrazujú aj zber medu.

7. tisícročie p.n.l.

Archeologický dôkaz o užívaní medu v Číne.

4000 p.n.l.

Najstaršie pramene o včelárení v Egypte sú znázornené na sarkofágoch, pamätných kameňoch a na nástenných maľbách hrobiek faraónov a významných osobností.

– v Číne sa praktizovala liečba za pomoci včelieho jedu. Včelí jed využívali pri liečbe reumatizmu a artritídy. Z historických a kultúrnych výmen medzi Čínou a Japonskom, ktoré začali počas dynastie Tchang a Sung, sa prevzali aj liečiteľské techniky apiterapie.

Asi 3000 p.n.l.

Najstarší písomný záznam o použití medu na liečivé účinky je recept na hlinenej tabuľke z Nippuru náboženského centra Summerov v údolí Eufratu. Recept sa pripravoval nasledovne: zomel' riečny prach, potom ho zamies do vody a medu a navrch rozotri horúci cédrový olej. Vedci ho interpretujú ako masť na liečenie chorôb uší a očí. Zmes medu zmiešaného s maslom alebo zvieracou masťou sa používala na liečbu natrhnutých ušných lalokov a chirurgických rezov. Med zmiešaný s liečivými rastlinami aplikovali pri rezných ranách na kožu poškodenú následkom pracovnej činnosti. Obyvatelia starovekých civilizácií od Mezopotámii, na indickom subkontinente, Perzii, Grécku, Ríme, Európania až do stredoveku mali veľkú vieru v med ako liečivý prostriedok.

Asi 2500 p.n.l.

Med sa používal na indickom subkontinente v etnomedicíne.

Asi 2000 p.n.l.

Egyptská báseň *Život Sinuhetov* označuje vtedajšiu Palestínu za bohatú na olej, ovocie a med.

Asi 1600 p.n.l.

Smithov medicínsky papyrus obsahuje veľa zaujímavých údajov o liečení rán za pomoci medu. Na popáleniny, rany (vrátane obriezky a pohryznutia) bol med jednou z mnohých substancií prikladaných ako obväz. Srst namočená do medu sa zvykla prikladať na ranu počas štyroch dní. Vojaci s vážnymi zraneniami a popáleninami boli v staroveku liečení zmesou medu a kyslého mlieka, aplikovanými vo forme bavlnenej bandáže. Priamo na otvorenú ranu prikladali obväzy cupaninu alebo ľanové tampóny, ktoré absorbovali výlučky rán. Tieto kúsky látky mohli príležitostne slúžiť ako základ pre farmaceutické prípravky, napríklad na báze masti alebo medu. V Egypte sa bežne používali obväzy z medu a masti. Najčastejšie sa používal obväz – prvý deň z čerstvého mäsa (pre jeho upokojujúci účinok, adstringentné a homeostatické vlastnosti.) Následne sa použil medikament na báze medu, masti a rastlín, až do úplného uzdravenia. Vlastne všetky látky sladkej chuti všeobecne skúsenosťami preverené, mali blahodarný účinok na zaceľovanie rán a vredov. Na fixáciu zlomeniny používali pastu zloženú z jačmennej múky, smotany, medu a tzv. lepidlivých látok.

Asi 1500 p.n.l.

K jedným z najstarších písomných pamiatok egyptskej medicíny patrí Ebersov papyrus – *Knihá prípravy liekov na všetky časti ľudského tela*. Papyrus zaznamenáva rozsiahle využívanie medu, ktorý bol najpopulárnejším egyptským liekom. Egypťania užívali med na vonkajšie a vnútorné použitie. Využíval sa pri liečení rán, žalúdočných, črevných, obličkových, očných ochoreniach, na kloktanie, proti kašľu, pridávali ho do mastí na liečenie popálenín, vymývanie rán a i. Aplikoval sa vo forme masti, náplastí, obkladov (studených, teplých), ako výplachový odvar, ale aj ako tabletky. Pridával sa do mnohých mastí, aby získali správnu konzistenciu, baktericídny efekt a verili, že má aj vplyv na démonov.

– Najstaršie zmienky o chove včiel, účinkoch medu a o vosku v údolí rieky Indus sa objavujú v knihách starých Indov – Védach.

Asi 1300 p.n.l.

Med sa objavuje v Chetitských dokumentoch vrátane zákonníka. Chetitské zákony určovali prísny trest pre zlodějov včelích rojov a úľov, podobné zákony boli aj v Asýrskej ríši. Med bol nazvaný „mil-it“, čo v ich jazyku znamenalo sladkosť. Verili, že včelie bodnutie môže liečiť paralýzu (ochrnutie).

Asi 1000 p.n.l.

Med tvoril aj súčasť detskej výživy. Na reliéfe objavenom v meste Ninive je zobrazená žena, ktorá drží v ľavej ruke baňatú fľašu s dlhým hrdlom a v pravej ruke tyčinku, ktorou

kvapká jedlo do úst dieťaťa. Zo starých prameňov je známe, že do týchto fliaš v staroveku nalievali kravské alebo kozie mlieko, tekuté maslo a med. Táto potrava slúžila na kŕmenie dojčiat ako umelá detská výživa.

10. – 9. storočie p.n.l.

Med sa v staroveku na Blízkom východe používal vo veľkom množstve ako sladidlo, na prípravu liekov, rituálne účely a i.

9. storočie p.n.l.

Homér sa zmieňuje o včelárstve v Odysey. V Iliade Patroklovo telo bolo zachované v nektáre a v ambrózii. Grécka mytológia má viaceré mýty o pôvode včiel.

8. storočie p.n.l.

Indický zákonník Manu obsahuje množstvo správ o mede a vosku. Med sa používal nielen ako pokrm, ale aj ako liek a kozmetické líčidlo. V starovekej indickej medicíne sa uvádza, že med a mlieko pomáhajú pri predĺžení života. Indovia pripisovali medu liečivé, preventívne a posilňujúce vlastnosti. Pripravovali liek „alternacia“, ktorý sa tešil veľkej obľube. Dodával človeku radosť, predlžoval mladosť a jeho základnú zložku tvoril med. Aj prostriedok na posilnenie organizmu (podobný ako legendárna grécka ambrózia) obsahoval med. Staroveká medicína v Indii používala med aj na šedý zákal, lotosový med vynikal ako všeliek na očné choroby. Lieky boli súčasťou piatich nevyhnutných potrieb, ktoré mohli vlastniť mnísi v budhistických kláštoroch v Indii a k základným liekom patrila aj med.

7. storočie p.n.l.

Včelárstvo do Mezopotámie importovali Chetiti. V medicínskych receptoch, kde sa uvádza „divoký med“, sa jednalo o skutočný med, nie datľový sirup.

669 – 633 p.n.l.

V knižnici asýrskeho kráľa Aššurbanipala na hlinených tabuľkách pri popise liečiv sa našli aj zmienky o mede. Konkrétne sa jednalo o medikament užívaný pri kašli, obsahoval pivo, liečivé rastliny a med.

5. storočie p.n.l.

Rozsiahle produkčné oblasti medu sa nachádzali aj mimo Rímskej ríše. Herodota informovali Trákovia, že kraje za Dunajom sú neprístupné pre množstvo včiel v lesoch. Aj Germáni mali množstvo medu a pili medovinu. Víno nepoznali až do obdobia, keď cisár Probus (r. 280 n.l.) zaviedol vinič do Porýnia. Slovo „honey“ – med pochádza z germánskeho slova „hunaga“ – zlatý. Gálovia, ktorí prevzali rímske zvyky, hojne používali med ako potravu a nápoj. Rovnako sa preslávili konzumáciou medoviny, o ktorej boli presvedčení, že je prostriedkom k dosiahnutiu dlhého veku.

– V spisoch Herodotových a prírodopise Eliana sa uvádza, že Skyti, Agatyrsi a neskôr Geto-Dákovia sa zaoberali chovom včiel a ťažili med a vosk nielen pre svoju vlastnú potrebu, ale tiež na výmenu alebo predaj. Med bol vysoko cenený.

460 – 377 p.n.l.

Hippokrates, najväčší lekár antickej gréckej kultúry, nazývaný aj otec medicíny, sníval o tom, aby liečivá mali výživné vlastnosti a na druhej strane, aby potraviny liečili. Včelí med a peľ tieto vlastnosti majú. Hippokrates používal med ako základ pre lieky na horúčku, bolesť a v menežmente rán. Zmieňujúc sa o mede napísal: „spôsobuje teplo, čistí boľavé miesta a vrede, zmäkčuje tvrdé vrede pier, lieči karbunkuly a chronické rany.“ Úspešne ho používal pri liečbe viacerých ochorení a v rámci prevencie ho aj sám konzumoval. Tvrdil, že medový nápoj ničí hlien a upokojuje kašeľ. Med užíval pri zápaloch horných dýchacích ciest, či už ako sladidlo čajov alebo samotný s maslom, resp. rozmiixovanou cibuľou.

Asi 5 – 4. storočie p.n.l.

V diele Corpus hippocraticum sa med predpisoval ako liek v mnohých formách, ale najviac ako „hydromel“ (med a voda) alebo „oxymel“ (med okyslený s octom). Hydromel sa používal pri akútnych ochoreniach, verili, že posilňuje organizmus. Pripisovali mu aj močopudné účinky, zriedený sa indikoval na uľahčenie vykašliavania. Podávali ho často aj slabým, dokonca umierajúcim pacientom. V koncentrovanej podobe sa ordinoval pri zápche. Hydromel sa vraj vynikajúco osvedčil aj pri bolestiach chrbta. Mohol sa používať ako tehotenský test. Keď žena večer nalačno požila hydromel a počas noci dostala brušnú koliku, signalizovalo to graviditu. Medovina sa často zapíjala hydromelom.

V medicíne sa využíval aj oxymel. Najlepší účinok sa dosiahol, ak sa požil večer pred ovsenou kašou, výborne účinkoval pri ochoreniach „čiernej žlče“. U slabých jedincov sa užíval vlašný, znižoval vykašliavanie. Platil ako univerzálny liečebný prostriedok, ale najmä pri stavoch sprevádzaných vysokou teplotou. Ako vedľajšie účinky pri užívaní oxymelu sa objavili zimomriavky, slabé črevá, grganie, vracanie, u žien mohol vyvolať bolesti podbrušia. Pôsobil posilňujúco, keď sa užíval spolu so strukovinami alebo ako sirup proti kašľu. Gréci používali med aj pri podozrení na skorbut – krivicu, na vrede, do vriaceho medu sa pridával napr. terpentín, víno, myrha, hroznová šťava, býčia žľč, žihľava a kadidlo.

4. storočie p.n.l.

Aristoteles zanechal prvý obsiahly a celkom presný staroveký popis včelieho úľa, jeho komponentov a činnosti. Opísal voskové plasty, ktoré obsahovali med, včelie larvy, peľ a včelí chlieb – ambróziu (materská kašička) s propolisom a smolnou substanciou.

– O obchodovaní s medom svedčia aj nálezy viacerých „pohrebísk“ stroskotaných lodí, kde sa našli tisíce amfor, ktoré predstavovali antický typ balenia tovaru. Hrdlo amfor bolo uzavreté voskom a v časti z nich bol prepravovaný med. Gréci ale aj Rimania sa naučili od Egypťanov liečiť medom viaceré ochorenia, ale aj otravy pokrmom, infekčné choroby a i. Med bol vnímaný ako príjemná potravina, ktorá vyjasňuje myseľ a predlžuje život.

– Podľa Theophrasta bol med účinný pri liečbe rán a boľavých miest. Medom sa liečilo aj uštipnutie hmyzom, prikladal sa aj na rany, ktoré vznikli po obriezke, suché bolestivé rany, pri lišajoch, plesňových ochoreniach, uštipnutí hadom a pohryzení psom. Náplasti

obsahujúce med sa používali na zastavenie krvácania. Pri infekcii prstov sa aplikoval med zmiešaný s dubovou šťavou. V gynekológii sa užíval med spolu s inými látkami na vyvolanie menštruačného krvácania. Ordinovali ho aj pri hemoroidoch a viacerých ochoreniach konečníka.

1. storočie n.l.

Celsus v diele *De medicina* opisoval časté ordinovanie medu a medoviny v lekárstve na vnútorné a vonkajšie použitie, zvyčajne v kombinácii so širokým množstvom iných prostriedkov. Veľa z uvedených predpisov bolo prevzatých od Hippokrata. Med sa používal na uľahčenie peristaltiky čriev, ako dávidlo, výživa pri horúčke, prostriedok sťahujúci cievy, pri problémoch s močením. Ak sa použil so syrom, alebo s hrachovou kašou zastavoval hnačku. Hydromel mal očisťujúci účinok, efektívny bol pri zápale mozgu, horúčke, žltacke, pri pľúcnych infekciách a pri letargii. V kombinácii s palinou, izopom lekárskeym a inými liečivými rastlinami čistil črevá od črevných parazitov. U hysterických žien sa med aplikoval na genitálie. Med s kozou žľou slúžil ako masť na oči pri trachóme, s ružovým olejom pri liečbe bolestivého jazyka. Pridával sa do klystíru pri bolestiach brucha a žltacke. Populárna mastička „ceratum“ sa vyrábala z včelieho vosku a medu.

– Lucius Iunius Moderatus Columella, rímsky spisovateľ, autor diela o poľnohospodárstve, podal vyčerpávajúcu správu o včelárstve v staroveku.

28 – 79 n.l.

Plínius, rímsky spisovateľ a vedec, presadzoval názor, že med má dôležité liečivé vlastnosti pri ošetrovaní rán a fistúl; s rybím tukom liečil rany.

Asi 90 n.l.

Pedanius Dioscorides z Anazarbu – veľký grécky lekár, autor diela *De materia medica* sa často zmiňuje o liekoch, ktorých súčasťou bol med, včelí vosk a propolis. Ako lekár a chirurg sprevádzal vojská rímskeho cisára Nera. Tvrdil, že med možno aplikovať pri infikovaných ranách, ale aj pri chorobách čriev. Jeho dielo sa stalo lekárskou príručkou v starovekých stredomorských civilizáciách. V Európe predstavovalo zásadný text farmakológie až do konca 15. storočia. Tvorilo ho päť zväzkov, pričom druhý zväzok obsahoval lekárske a dietetické hodnoty živočíšnych produktov a ich derivátov ako propolis, med a vosk. V kapitole o mede opisoval, že med bol zbieraný skoro v máji, v polovici septembra a novembra. Jarný med považoval za najkvalitnejší a zimný, ktorý mohol spôsobovať kožné opuchliny a pľuzgiere za najhorší. Med otváral póry a vyťahoval tekutiny, pred použitím na medicínske účely ho uviedol do varu. Med zlepšuje svalovú a srdcovú činnosť, čo bolo známe už v starom Grécku, preto sa stal základným článkom výživy športovcov.

129 – 199

Claudius Galenus, lekár, filozof, presadzoval názor, že med má širokospektrálne liečivé vlastnosti. Ordinoval ho pri ochoreniach ústnej dutiny a pri otravách. Jeho „Hiera picra Galeni“, stále používané aj v 17. storočí, obsahovali med, aloe, šafran a škoricu. Liečili sa ním všetky abdominálne problémy, vrátane črevných infekcií a menštruačné problémy.

448

Prvý a najstarší písomný dôkaz o včelárstve podunajských Slovanov prináša Priscus Rhetorová správa. Ide o posolstvo byzantského cisára Theodosia II. Attilovi, vodcovi Hunov.

618 – 907

Počas vlády dynastie Tchang používali v Číne včelí vosk pri výrobe piluliek, aby sa dali ľahšie prehltnúť.

– Lekári z obdobia dynastie Tchang používali med pri liečbe srdcových chorôb, bolestiach svalov, vredov, ako súčasť afrodiziakových nápojov.

– Čínski cisári vysoko cenili materskú kašičku a verili, že podporí dlhovekosť a zvyšuje sexuálnu potenciu.

748 – 814

Panovník Karol Veľký trpel na dnu a liečili ho za pomoci včelích žihadliel. Priaznivý účinok včelieho jedu na reumatické ochorenia kĺbov a svalstva je známy dlhodobo.

8. storočie

Kniha *Hadith* obsahuje výroky proroka Mohameda a med uznáva ako liečivý prostriedok na „každú chorobu.“

9. storočie

V Bulharsku produkovali veľké množstvo medu a vosku, ktorého výrobky vyvážali na trhy do Carihradu, Janova, Dubrovníka, Benátok a inde. Vtedajší bulharskí panovníci vyberali od miestneho obyvateľstva med a vosk ako daň. Med mal výrazné zastúpenie aj pri liečbe viacerých ochorení.

Od 10. storočia

U západných Slovanov sa zachovalo viacero správ o mede, vosku a medovine. Med ako jediné sladidlo i medové výrobky sa udržiavali celý stredovek a boli dôležitou zložkou konzumpčnej a kalorickej štruktúry výživy stredovekého človeka. Med sa používal nielen v potravinárstve (konzervovanie, výroba medoviny, pečenie perníkov a i.), ale aj ako dôležitá súčasť farmaceutických prípravkov a ľudového liečiteľstva.

980 – 1037

Včelie produkty úspešne využíval Avicenna. Tvrdil, že med má výrazné protizápalové vlastnosti a na liečenie rán odporúčal aplikáciu platiek „tapitma“, pripravených z medu a pšeničnej múky bez vody. Tento prostriedok sa prikladal na ranu každých 12 hodín až pokým nenastalo uzdravenie. Odporúčal užívanie medu aj pri liečbe hlbokých a znečistených rán. V jeho diele *Kanon lekárskej vedy* sa nachádzajú desiatky receptov, v ktorých je zastúpený aj včelí med, vosk. V starej arabskej literatúre bol med opísaný ako dôležitý tradičný liek a používal sa na liečbu mnohých chorôb. Arabi verili, že med má moc udržiavať cirkuláciu krvi v tom najlepšom stave. Často ho užívali so včelím voskom alebo samostatne bez neho ako laxatívum, prevenciu zápchy, a tiež liek pri žalúdočných

ochoreniach, bolestiach brucha a pri kolike. Verili, že med ochráni deti pred skorbutom (krivica). Rozriedený teplý med aplikovali pri liečbe kožných vredov a abscesov. Zmiešaný so soľou sa užíval ako ušné kvapky na zlepšenie sluchu, najmä pri zápaloch ucha, ako kloktadlo pri zápale mandlí a záškrt. Zriedený s ružovou vodou napomáhal pri trávení.

– Avicenna rozlišoval dva druhy vosku. Jeden nazýval čistý vosk, druhý čierny vosk, ktorý považoval za odpad. Pod označením čierny vosk chápal propolis, ktorý ako priznával, má tú vlastnosť, že „vyťahuje hroty šípov a trne, zjemňuje pokožku, má mierny čistiaci účinok a silne ju zmäkčuje“.

Asi 1000

Kniha *The Leech Book of Bald* odporúčala med ako súčasť mastí na oči (liečba jačmeňa), na „špinavé rany“, všeobecne na liečbu rán po amputácii a ako pomoc pri odstránení chrást.

11. storočie

Včelie produkty plnili dôležitú úlohu aj u východných Slovanov. Chov včiel bol typickým slovanským zamestnaním, doplnkom ich domáceho hospodárstva. Tresty za odstránenie znaku na brti (na strome, kde sídlili včely) a krádež včiel nariaďoval už najstarší slovanský zákonník Ruskaja Pravda. Desiatky receptov v zachovaných rukopisných pamiatkach východných Slovanov dokumentujú používanie včelích produktov a ospevujú ich liečivú silu.

11. – 12. storočie

Gruzínska medicínska kniha *Cigna Saakimo* obsahuje viacero zmienok o liečivých vlastnostiach medu. Gruzínski vojaci nosili so sebou kožené vrecká, v ktorých mali uložený prostriedok z medu známy pod názvom „kumeli.“ Rozriedený s vodou nielen zahnal hlad, ale dodával im aj silu počas vojenských ťažení.

Asi 1105

Báseň o špecifických včelárskych praktikách od Su Che okrem iného uvádza, že včelárske produkty sa užívali aj na mixovanie medikamentov.

12. – 15. storočie

V gruzínskych medicínskych pojednaniach sa veľmi často spomína liečivá sila propolisu. V lekárskej knihe *Karabadine*, ktorej autorom je Zaza Fanaskerteli-Ticišvili, sa odporúčal pri zápaloch ústnej dutiny prostriedok, ktorého súčasťou okrem liečivých rastlín bol aj med s propolisom. Gruzínske ľudové liečiteľstvo často využívalo propolis aj vo forme masti. Tradične sa novorodencom prikladal na pupok kúsok propolis, tzv. propolisový koláč. Rovnako sa propolisom natierali detské hračky, čím sa zbavovali baktérií a predchádzalo sa vzniku infekcií.

1446

Chirurgický traktát obsahuje detailný popis starostlivosti o vrede a liečbu člení na sedem etáp. V štvrtej etape nazvanej „mundification“ venuje pozornosť čisteniu vredov

za pomoci medikamentov, ktorých súčasťou bol aj propolis a včelí vosk. Počas dlhých stáročí môžeme vidieť používanie medu a včelích produktov rovnakým spôsobom po celom známom svete.

16. storočie

V známom čínskom lekárskom texte *Compendium lekárskej vedy*, ktorého autorom je Li Shizhen je zdokumentované používanie medu v rôznych tradičných liečebných prostriedkoch. Li Shizhen (1518 – 1593) bol jeden z najväčších čínskych lekárov a vedcov.

– Slávny český lekár Petr O. Mathioli ordinoval propolis ako spoľahlivý liečebný prostriedok proti reumatizmu a dne vo svojom preslávenom *Herbári a bylináži*.

– Španiel Mendez de Terrez odporúčal propolis aplikovať formou inhalácie. Ako sa neskôr ukázalo, je to vhodná forma použitia propolisu. V ľudovom lekárstve sa propolis používal najmä vo forme masťi, alebo propolisového roztoku pri liečení kožných ochorení, ochorení horných dýchacích ciest a pri žalúdočných ťažkostiach.

1623

Charles Butler napísal prácu *The Femine Monarchie*, ktorá sa stala známym traktátom o včelách, kde opísal aj produkty a extrakty z medu a ich lekárske použitie. Konkrétne sa používali na čistenie (dezinfekciu) rán, ako laxatívum, diuretikum, na kašeľ, ako kľukatadlo pri bolestiach hrdla a ústnej dutiny, na liečbu poštípnutia hmyzom a hadom, ako produkt vysoko výživný, obnovujúci sily, ale súčasne aj upokojujúci.

1637 – 1680

Holandan Ján Swammerdam sa začal zaujímať o materskú kašičku a nazval ju slinným medom.

1638 – 1757

Francúzsky prírodovedec René-Antoine Ferchault de Réaumur zistil, že materskú kašičku vylučujú včely – robotnice hltanovými žľazami.

1759

Problematike medu sa venoval lekár John Hill, napísal dielo *The virtues of honey in preventing many of the worse disorders; particularly the gravel, asthmas, coughs, hoarseness and tough morning phlegm*. Poukázal v ňom na využitie medu pri viacerých ochoreniach.

1776

Urbár (úprava poddanských pomerov) Márie Terézie pamätal aj na chov včiel. V paragrafe 5 sa uvádza, že vrchnosť má aj naďalej vyberať od poddaných ročne každý deviaty klát alebo včelí kôš. Paragraf 7 dovoľoval voľne obchodovať s medom a voskom. To však nezabránilo rapidnému úpadku včelárstva. V sedemdesiatych rokoch 18. storočia spotreba medu klesla a včelárstvo začalo upadať. Med stratil dovtedajší význam, bol nahradený trstinovým a repným cukrom a medovina pivom, kávou a čajom.

1788

Švajčiar Huber pomenoval materskú kašičku Gelée royale. Neskôr sa zaoberali touto látkou mnohí vedci, ktorí sa ju pokúšali i analyzovať.

1821 – 1897

Nemecký farár Sebastián Kneipp, priekopník hydroterapie bol jedným z prvých, ktorý upozorňoval na liečivé účinky medu. Medzi iným napísal: „Ludia na dedine vedia, ako majú liečiť medom vredy a hnisajúce rany.“

1871

V Budapešti sa narodil Bodog Beck. Po I. svetovej vojne začal pôsobiť v USA. Do dejín medicíny sa zapísal ako „otec modernej apiterapie“. Počas rokov kedy praktizoval apiterapiu, liečil tisíce pacientov s rôznymi ochoreniami. Dr. B. Beck viac ako ktokoľvek iný používal včelí jed pre terapeutické účely a definoval aj limity jeho využitia.

1880 – 1902

Vojenský lekári počas búrkej vojny potvrdili účinnosť propolisu pri ošetrovaní rán.

1882

Prvýkrát bola publikovaná správa o antibakteriálnej činnosti medu.

1888

Na liečivé vlastnosti včelieho jedu upozornil MUDr. Philip Terč, ktorý o liečbe za pomoci včelieho jedu vydal prácu. Liečil 658 ľudí s reumatizmom. Z tohto počtu sa úplne vyliečilo 543 osôb a u 99 jedincov sa výrazne zlepšil ich zdravotný stav.

1892

Holandský vedec van Ketel zdokumentoval antimikrobiálne vlastnosti medu.

1905

Narodil sa Charles Mraz, priekopník terapie včelím jedom v USA. Vlastnil včelíný, najväčšie v New England a stal sa zakladajúcim členom Americkej apiterapeutickej spoločnosti. Mraz rozvinul svoj vlastný výskum s terapiou včelieho jedu. Liečbu za pomoci včelieho jedu používal primárne pri autoimunných, ale aj pri mnohých ďalších ochoreniach.

Od 1909

O rehabilitáciu medu ako lieku sa najviac zaslúžil Dr. D. K. Jarvis, ktorý sa venoval aj svojmu hobby – ľudovému liečiteľstvu. Jeho práca *Staré lieky ktoré uzdravujú* bola preložená do viacerých jazykov a v roku 1960 sa stala najviac predávanou knihou v USA, kde sa jej predalo viac ako 1,2 milióna výtlačkov.

30. roky 20. storočia

V Nemecku a Rakúsku sa venovala značná pozornosť liečbe za pomoci včelieho jedu.

1935

Dr. B. Beck vydal knihu *The Bee Venom Therapy*, ktorá je považovaná za sumár o využívaní včelieho jedu. Publikácia bola veľmi rýchlo vypredaná, ďalšie vydanie vyšlo v roku 1981. V roku 1997 bola vydaná pod upraveným názvom *The Bible of Bee Venom Therapy*.

1939 – 1945 (II. svetová vojna)

Med sa používal na liečbu rán. Ruská medicína odporúčala viaceré recepty s medom a liečivými rastlinami. Napríklad jedna polievková lyžica sušeného plesnivčeka barinného (*Gnaphalium uliginosum* L.) sa zaliala horúcou vodou, nechala stáť a po pol hodine precedila, pridala sa jedna polievková lyžica medu a tento extrakt sa užíval zvonka na premývanie rán a vredov. Vnútorne odporúchal 1 – 2 polievkové lyžice pol hodinu po jedle pri žalúdočných vredoch.

– Ruskí lekári mali veľmi dobré výsledky s použitím propolisu pri ošetrovaní strelných rán počas II. svetovej vojny.

1944

Dr. B. Beck vydal prácu *Honey and Your Health*, o problematike včiel a terapii za pomoci včelieho jedu. Niekoľko lekárov „praxovalo“ u Dr. Becka, aby sa oboznámili s metódou liečby reumatických chorôb za pomoci apiterapie a usilovali sa presadiť, aby táto liečba bola uznaná lekárskou komunitou ako bežná liečebná metóda. Tento projekt sa však nerealizoval.

50. roky 20. storočia

V Európe a v USA bola zaznamenaná účinnosť medu v menežmente infikovaných rán. S rozšírením antibiotickej liečby med ako činiteľ uzdravujúci rany čoskoro stratil obľúbenosť.

– Znovuobjavenie materskej kašičky. Materskú kašičku každý považoval za zázračný liek a nevyliciteľne chorí vkladali do nej poslednú nádej. Aj kozmetické firmy v USA prešli na výrobu preparátov Gellé royale a dobre na nich zarábali, krémy s pridaním Gellé royale patrili k luxusným artiklom a predávali sa za vysoké sumy.

1952

Francúzsky biológ profesor Boyer Belfer dal patentovať svoj preparát s materskou kašičkou – Apiserum, ktorý v roku 1954 schválili zdravotnícke orgány ako farmaceutický prípravok. Osobitný dôraz a význam materskej kašičke dodal Belfer tým, že liečil významné osobnosti vo svojej vlasti.

1958 – 1962

Matuszewský vo svojich prácach zistil, že materská kašička znižuje hladinu krvného cholesterolu a zvyšuje hladinu fosfolipidov.

60. roky 20. storočia

Vedecká obec sa začala čoraz viac venovať výskumu včelieho jedu. Za pomoci včelích žihadiel aplikovaných priamo na kožu, alebo použitím injekcií, masť, sa začali liečiť najmä reumatické choroby, vrátane zápalov kĺbov, deformácie chrčticových výbežkov, ochorenia nervov, zápal sedacieho nervu (ischias), medzirebrové neuralgie, ochorenie ciev a žíl sklerotickej podstaty dolných končatín (Bürgerová choroba), trombózy, chronické zápalové infiltráty, hnisavé trofické jazvy, zápal žíl, bronchiálna astma, migréna, zvýšený krvný tlak, choroby štítnej žľazy, zle hojace sa rany, zápal očnej rohovky, klimakterická neuróza u žien a zápal trojklaného nervu. Rozličné preparáty s obsahom včelieho jedu, ako napr. Virapin, sa uplatňovali najmä pri reumatických ochoreniach a ischiase.

– Firma dr. Blell & Co v Magdeburgu vyrábala včelí jed v ampulkách pod označením „Apisarthron“. Včelí jed bol k dispozícii lekárom v suchých ampulkách, v koncentrácii: ampulka č. 1. obsahovala 0,1 mg, amp. č. 2. 1 mg. Ku každej ampulke s jedom patrila aj ampulka s rozpúšťadlom. Roztok sa vstrekoval pacientovi pod kožu. Klinické skúšky pri liečení svalového a kĺbového reumatizmu a pri ischiase boli úspešné. Blahodarný účinok včelieho jedu pri reumatických bolestiach bol známy už dlhodobo.

– V bývalom NDR mali na trhu produkt pod názvom HO-MI vo forme prášku, vyrobený z medu (25 %), hroznového cukru (10 %), sušeného odtučneného mlieka (65 %) a obohatený vitamínmi. V ľahko stráviteľnej a rýchlo vstrebateľnej forme poskytoval okrem špeciálnych účinných látok obsiahnutých v mede dôležité aminokyseliny, ovocný a hroznový cukor, mliečny cukor. Používal sa v šesťtyždňových kúrach pre deti v celkovej dávke 3250 g rozdelených zhruba po 70 g denne.

– Kazanské ústavy – veterinárny a lekársky začali skúmať vlastnosti propolisu vo forme masť, výťažku vo vazeline a masle, v liehovom roztoku, v emulzii so zriedeným liehom a propolisovým mliekom.

– Začal stúpať záujem o apiterapiu.

1961

MUDr. Alfréd Weis a MUDr. Ivan Dobrovoda získali povolenie na výrobu a liečenie materskou kašičkou. Výrobou sa zaoberala Slovakofarma Hlohovec, ktorá vyrábala liek pod názvom Vita-apinol a včelie mlieko na kozmetické účely.

60. a 70. roky 20. storočia

Niekoľko autorov popísalo klinické používanie medu vrátane jednej správy o liečbe chirurgických rán ako následku karcinómu ženských pohlavných ústrojov.

– V Rumunsku sa začal vyrábať produkt Apilarnil.

80. – 90. roky 20. storočia

Med sa začal široko používať v starostlivosti o rany. V tomto období boli uverejnené články, popisujúce antimikrobiálne vlastnosti medu. Med bol vnímaný ako alternatíva

k antibiotikám a ďalším chemoterapeutickým prostriedkom na liečbu infekcií rán. Táto skutočnosť sa stala aktuálnou pri stúpajúcej rezistencii na antibiotiká. Novozélandský biochemik Peter Molan začal upozorňovať na skutočnosť, že med ponúka reálny úžitok v liečbe rán. Obnovený záujem o med na rôzne terapeutické účely vrátane liečby infikovaných rán viedli k výskumu nových antibakteriálnych druhov medu. Liečba rán sa stala predmetom vedeckého výskumu a medicínsky benefit medu bol potvrdený vedou.

2004 – 2007

Využitie medu na lokálnu liečbu rán vzrástol v Európe a v Severnej Amerike, keď sa licencované produkty na liečbu rán stali prístupnými.

1.3. HIRUDOTERAPIA

Asi 2000 p.n.l.

Počiatky používania pijavíc na liečebné účely nie sú známe, ale je nepochybné, že sáciu vlastnosť pijavíc objavili rybári a lovci vodných živočíchov. Pozorovanie zmien a odovzdávanie skúseností z pocitov úľavy od istých problémov, respektíve zlepšenia zdravotného stavu po prisatí pijavíc, po dlhom čase vyvinulo v bežnú a relatívne dostupnú liečebnú metódu. Odľahčenie tela od istého množstva krvi sa neskôr začalo prevádzať aj bez použitia pijavíc, primitívnym chirurgickým zásahom. Niektoré nástroje, pochádzajúce z doby kamennej, mohli podľa predpokladov archeológov slúžiť na púšťanie krvi. Obe metódy, využitie pijavíc ako aj chirurgický zásah existovali paralelne, ale používanie pijavíc bolo v niektorých obdobiach takmer úplne zatlačené do úzadia a bežnejšie bolo púšťanie žilou, pri ktorom bola potrebná len istá zručnosť a primitívny nástroj.

Asi 1500 p.n.l.

Vo výzdobe stien egyptskej hrobky sú znázornené pijavice, čo nepriamo potvrdzuje ich používanie na liečebné účely. Egyptská „*Kniha mŕtvych*“ opisuje pijavice ako vítajú boha Ra, keď vychádza nad vodami Nun. Bohyňa so supou hlavou Nechebit a Vadžet, bohyňa – kobra, využívali pijavice na ovládnutie magnetických síl a vrátenie mladosti. Egypťania boli presvedčení, že pijavice sú schopné liečiť a boli atribútom aktívnych síl, ktoré vládnu svetu.

Asi 1000 p.n.l.

Staré čínske písomné pramene spomínajú efektivitu pijavíc pri liečení viacerých chorôb, medzi inými aj na zmiernenie bolestí pri rakovinových ochoreniach. Čínska medicína používala pijavice súčasne s akupunktúrou na liečenie horúčkovitých ochorení, krvných zrazenín, ale aj pri liečbe obezity. V jednom zo starých spisov sa nachádzajú verše: „Pijavica bola oporou sveta, zabezpečujúca ho tak materiálom, ako aj energiou. Ona sa zdá byť príčinou i predstavou, a tiež silou temnoty“.

Asi 600 p.n.l.

V staroindickom texte *Sushruta Samhite*, jednom z troch základných textov starej indickej medicíny ajurvédy, je uvedená aj terapia pijavicami. Bolo popísaných šesť druhov

pijavíc, ktoré sa delili na jedovaté a nejedovaté. Terapia pijavicami bola indikovaná najmä v prípade kožných chorôb, ischiasu a bolestí pohybového aparátu.

5. storočie p.n.l.

V Indii sa používanie pijavíc mimoriadne rozšírilo. Na zaistenie dostatočného množstva pijavíc vhodných na liečebné účely boli v krajine zriadené chovy. Pijavicu drží v jednej zo svojich štyroch rúk aj indická bohyňa Śrī Dhavantari.

5. – 3 storočie p.n.l.

Staroveké krajiny Východu považovali pijavice za strážcov života a nesmrteľnosti. Je známa legenda, podľa ktorej ochraňujú vchod do tajomnej jaskyne, kde sa skrýva múdrosť a sila ľudskosti. Podľa legendy sa vlasy ľudí, ktorí chceli preniknúť do tejto zakázanej jaskyne, premieňali na pijavice. Správy potvrdzujú medicínske využívanie pijavíc aj v starovekom Japonsku, ale nielen inde rozšíreným prikladaním živých zvierat, ale aj použitím substancie a prášku z pijavíc. V Perzii sa pijavice zobrazovali ako dvojjediný tvor, ktorého jedna polovica je tmavá a druhá svetlá.

5. – 2. storočie p.n.l.

V priebehu viacerých storočí postupným získavaním poznatkov vzniká zbierka lekárskeho textu známa v zosumarizovanej podobe ako *Corpus Hippocraticum*. Zbierku tvorí súbor asi 60 spisov rozmanitej povahy i veku, ktoré sa pripisujú slávnemu gréckemu lekárovi Hippokratovi, žijúcemu na ostrove Kos. Teoretické spisy vychádzajú z učenia o rovnováhe telesných štiav. Pre dosiahnutie optimálnej rovnováhy sa v niektorých prípadoch v zbierke spomínajú ako liečebný prostriedok aj pijavice.

4. storočie p.n.l.

Faraón Ptolemaios I. vydal príkaz na zriadenie chovov pijavíc, ktoré sa potom exportovali do Afriky a Ázie na liečebné účely. Obchod s pijavicami sa stal jedným z najvýhodnejších obchodov v Egypte.

197 – 130 p.n.l.

Grécky lekár Nikandros z Kolofónie používal vo svojej praxi pijavice, pokladal ich za mimoriadne účinný protilek pri uhryznutí jedovatým hadom.

123 – 43 p.n.l.

Grécky lekár Themison z Laodicey používal vo svojej praxi pijavice. Predpisoval ich pri všetkých chorobách označovaných ako „status strictus“ (napätý, nebezpečný stav), najmä pri horúčkach, chronických bolestiach hlavy či artritíde.

69 – 30 p.n.l.

Kleopatre VII., egyptskej kráľovnej sa údajne podarilo otehotnieť vďaka liečeniu pijavicami. Kráľovná chcela poviť syna rímskemu cisárovi Júliovi Cézarovi, ale dlho sa jej nedarilo dostať sa do druhého stavu. Grécky lekár Kleomen jej v rámci terapie nasadil niekoľkokrát pijavice a údajne po tejto úspešnej liečbe Kleopatra porodila Júliovi Cézarovi štyri deti. Na počesť svojho vyličenia kráľovná vydala príkaz zobrazovať pijavice na stenách hrobiek desiatich pokolení egyptských faraónov.

23/23 – 79 n.l.

Rímsky prírodovedec Plinius Starší popísal pijavice vo svojom monumentálnom 37 zväzkovom diele *Naturalis historia*. Upozornil na to, že vyvolávajú v tele pozitívne zmeny a pomáhajú prekonať každú bolesť a horúčku. Odporúčal ich použitie na zapálené žily a hemoroidy, pri „plnokrvnosti“, kde tiež pokladal ich použitie za vhodnejšie ako bankovanie. Tvrdil, že pijavice dokážu vyčistiť aj upchaté potné póry.

Druhá pol. 1. – prvá pol. 2. storočia n.l.

Grécky lekár Areteus (Aretaios) z Kapadócie používal vo svojej praxi pijavice pri zápaloch pečene namiesto bankovania, pretože to spôsobuje hlbšie rany. Nasadzoval ich do oblasti pohlavných orgánov pri prílišnej „bujarosti“ (satyriasis) a na chrbát pri bolestiach chrbta a krížov (lumbago).

Asi 129 – 201 (216) n.l.

V Malej Ázii a v Ríme pôsobil Galénos, jeden z najväčších rímskych lekárov. Vo svojej praxi, ktorá vychádzala z učenia o humorálnej patológii, venoval mimoriadnu pozornosť liečeniu pijavicami, opísal možnosti lekárskeho využitia ich sacieho reflexu. Podľa Galéna pijavica dokonale nahrádza púšťanie žilou, najmä ak sa jej počas sania odsekne chvost. Odporúčal jej nasadenie aj v prípadoch melanchólie a hypochondrie.

Prelom tisícročí

V rímskom období sa pijavice nevyužívali len na liečenie. Rímske patricijské ženy venovali nekonečne veľa času svojej kráse, teda aj svojim vlasom a účesom. Hojne sa využívali parochne, vyrobené z ľudských vlasov a zafarbené na módne farby. Blond vlasy pochádzali od germánskych otrokyní, čierne od indických. Ak však neboli k dispozícii, originálne vlasy sa farbili rôznymi farbami. Používala sa henna na získanie červených vlasov, šafránové kvety pre žltú farbu a na zafarbenie na havraníu čiernu sa použil nasledujúci recept: „Pijavice nechaj postáť 40 dní vo víne a touto šťavou si farbi vlasy“.

930 – 1013

Arabský lekár Albucasis vypracoval rozsiahle lekárske kompendium, v ktorom popísal všetky liečebné metódy, ktoré sa využívali v tej dobe. Vo svojej praxi i prácach venoval mimoriadnu pozornosť liečebným účinkom pijavíc a odporúčal prikladať ich na tú časť tela, ktoré bolo vhodné aj na bankovanie.

980 – 1037

Arabský lekár Avicenna napísal päťzväzkové monumentálne dielo *Kánon medicíny*, ktoré na dlhé storočia ovplyvnilo lekársku vedu v Európe. V priebehu dvoch storočí po vynáleze kníhtlače bolo dielo vydané najmenej 36 ráz. Avicenna tvrdil, že každý chorý orgán sa dá uzdraviť pijavicou alebo bankovaním.

12. storočie

Stredoveké lekárstvo objavilo práce arabských a gréckych lekárov, Galéna, Avicennu a iných. Tieto texty vychádzali z tzv. Unani systému, ktorý je v podstate totožný s humorálnym systémom štyroch telesných šťiav. Postupne boli prekladané do latinčiny a stali sa – najmä Avicennov *Kánon medicíny* – základnou literatúrou aj pre všetky lekárske

fakulty európskych univerzít. Mnohé liečebné postupy a praktiky sa využívali až do 19. storočia.

1201 – 1270/72

Dominikánsky mních, prírodovedec a teológ Thomas Cantimpratensis vo svojej encyklopedickej práci o prírode *Liber de natura rerum* (*Kniha o prírode*) uvádza, že pijavice odstraňujú z tela len chorú krv, zdravú nie. Toto tvrdenie sa všeobecne prijalo a objavovalo aj u mnohých iných autorov.

1235 – 1311

Katalánsky alchymista, astrológ a lekár Arnold de Villa Nova napísal vo svojej práci kapitolu o pijaviciach a ich účinnosti. Konštatoval, že pijavice s modrastým pásom na chrbte a svetlejším povlakom tela sú jedovaté.

1309 – 1374

Vo svojom diele o prírode *Buch der Natur* (*Liber de natura rerum*), inšpirovanom prácou Thomasa Cantimpratensis, popísal pijavice nemecký učenec Konrád von Megenberg. Toto prvé po nemecky napísané kompendium znalostí o prírode bolo mimoriadne populárne a dožilo sa mnohých vydaní.

1378 – 1385

V diele *Cronaca fiorentina* opisuje Marchione di Coppo Stefani úspešné profylaktické použitie pijavíc pri morovej epidémii. Začiatkom 14. storočia pri morovej náказe na príkaz vojvodu Florencie sa všetkým obyvateľom mesta preventívne nasadili pijavice. Toto jednoduché riešenie bolo údajne veľmi úspešné a podarilo sa tým zastaviť ďalšie šírenie choroby. Marchione poznamenal, že ak by sa boli začali používať pijavice na liečenie moru čo i len o rok skôr, mohli sa zachrániť desiatky tisíc ľudí pred strašnou a bolestivou smrťou.

1408

V okolí Dolných Kočkoviec (okres Púchov) sa spomína dnes už zaniknutá, resp. neurčitá lokalita *Pijavičné Blato*, o ktorom sa ešte v polovici minulého storočia tradovalo, že sa tam vyskytovalo mnoho pijavíc.

1493 – 1541

Uznávaný nemecko-švajčiarsky lekár, botanik, astrológ a alchymista Paracelsus (1493 – 1541) odporúčal používať pijavice pri mnohých chorobách, napríklad aj pri žltacke.

1502

Taliansky augustiniánsky mních Ambrosius Calepinus vydal obsiahly latinský lexikón, ktorý sa zakrátko dožil mnohých prekladov a vydaní. Od 16. storočia sa tento slovník pokladá za najrozšírenejší slovník aj v Uhorsku a v jeho maďarskom vydaní z roku 1585 sa nachádza aj opis pijavice.

1576

Humanistický vzdelanec Henrik Rantzau, ktorého záujem sa okrem ekonómie, staviteľstva a geografie sústredil aj na prírodné vedy a liečenie, vydal prácu o zachovaní zdravia pod titulom *De conservanda valetudine*, kde venuje rozsiahly priestor liečeniu pijavicami. Konštatoval, že dávnejšie sa liečebná sila pijavíc využívala oveľa častejšie, najmä na vysatie melancholickej krvi.

Koniec 16. storočia

Koncom 16. storočia sa o „revitalizáciu“ liečenia pijavicami zaslúžili nemecký lekár a alchymista Daniel Sennert (1572 – 1637) a portugalský lekár Zacutus Lusitanus (1575 – 1642), ktorí ich nielen propagovali, ale aj popísali liečenie vo svojich prácach. V tomto období však v lekárskejších knihách dostáva podstatne väčší priestor púšťanie žilou (venesekcia, flebotómia alebo skarifikácia), než využívanie pijavíc.

16. – 17. storočie

Používanie pijavíc napriek všetkým uznaným pozitívam koncom stredoveku ustúpilo v profesionálnej medicíne do úzadia. Väčšina tlačou vydaných lekárskejších kníh zo 16. – 17. storočia – ak ich vôbec spomína – odporúča radšej chirurgické púšťanie žilou – venesekciu, flebotómiu alebo skarifikáciu. Išlo o veľmi rozšírený a hojne používaný postup, pri ktorom sa chirurgicky otvorila žila, z ktorej sa vypustilo potrebné množstvo krvi. Úkon sa prevádzal väčšinou na tzv. vena mediana, strednej laktovej žile, ale aj iných, podľa povahy choroby alebo podľa zvaženia lekára, respektíve chirurga, ktorý tento úkon prevádzal.

1604

Rodák zo Senca, jazykovedec Albert Molnár Szenczi (1574 – 1634) vo svojom slovníku vydanom roku 1604 píše o pijaviciach v prenesenom význame ako o zlých ľuďoch či príživníkoch. Albert Molnár preložil aj moralisticko-filozofickú prácu Georga Zieglera pod titulom rozprávanie o najvyššom dobre, kde niektorých ľudí prirovnáva k pijaviciam a píše o nich: „Tieto krv pijúce pijavice svojich podriadených až do základov zderú a aj špik im z kostí vysajú“. Pijavica, ako krv pijúci živočích (vo význame zlého človeka) sa objavuje aj v Uhorskej encyklopédii Jánoša Apáczai Csereho (1625 – 1659), a v celom rade iných prác, kde sa napríklad píše: „lichwari gsu pigawice, ktery krew a pot chudich vicezuju“. V hanlivom význame sa používalo aj na ženy – pijanky. „Gesli maty tagna pijawica, y dcera bude tagna ožranlica“ (keď je matka tajná pijanka, aj dcéra bude tajná ožranka) – píše sa v kázňach z 18. storočia.

1614 – 1699

Flámsky lekár a polyhistor Franciscus Mercurius van Helmont odmietal použitie pijavíc pri niektorých chorobách, pri ktorých sa bežne aplikovali. Bol presvedčený, že každá strata krvi je apriori nezmyselná a škodlivá.

1628

Vo Frankfurte bol publikovaný 72 stranový spis anglického lekára Williama Harveyho *De motu cordis* (O pohybe srdca a krvi), v ktorom popísal krvný obeh. Kniha, ktorá vyšla

25 rokov po Harveyho objave, že krv neustále v tele obieha pod vplyvom tlkotu srdca, vyvrátila Galénovu teóriu o tom, že telo každý deň vyrobí a odstráni veľké množstvo krvi. Týmto sa nabúrali princípy humorálnej patológie.

1685

V Levoči vyšiel obsiahly ilustrovaný štvorjazyčný slovník Jana Amosa Komenského *Orbis sensualium pictus*, kde autor zaradil pijavice do kapitoly o rybách potočných a jazerných s textom: „Pigawice wisywa krew“.

1699

Koncom 17. storočia v lekárskejších kruhoch opäť začal narastať záujem o „tradičné“ prírodné spôsoby liečby chorôb. V Halle vyšla práca I. G. Stahla a J. I. Collera o užitočnosti pijavíc *De sanquisugarum utilitat*.

17. storočie

V 17. storočí sa mnohí európski prírodovedci špecializovali na využitie darov prírody na liečebné účely. Pijavice zaradili do skupiny *materia medica*, teda lekárske predmety a klasifikovali ako liek. Napriek tomu ich využitie na liečenie, predovšetkým na odstránenie istého množstva krvi z tela, ustúpilo pred jednoduchším púšťaním žilou.

1763

V Duisburgu vyšlo dielo I. G. Leidenfrost a H. Hannesa o pijaviciach *De hirudinibus sanquisugis*.

1765

Švédsky prírodovedec Karol Linné popísal vo svojom diele *Amoenitates Academicae* pijavicu lekársku a zaradil ju do systému.

1772 – 1838

Francúzsky lekár Francoise Joseph Victor Broussais stál na počiatku obrovskej popularity využívania hirudoterapie vo Francúzsku. Bol presvedčený o použiteľnosti pijavíc na takmer každú chorobu a využíval ich aj počas napoleonských vojen, počas ktorých pôsobil ako vojenský lekár. Neskôr sa nimi neúspešne pokúšal liečiť choleru.

1809

V Paríži vyšla práca o medicínskom využití pijavíc od lekára L. Viteta.

1810

V Pavii, v periodiku pre fyziku, chémiu a dejiny prírodných vied vyšla práca W. Pecka, ktorá sa venuje správaniu sa pijavíc pri zmenách počasia. Obširne sa ďalej venuje uchovávaniu, použitiu a prináša návod, čo robiť s už použitými pijavicami.

1813

Dr. Rust uvádza 90 prípadov liečenia novorodencov pijavicami s diagnózami phrenitis (encefalitída, zápal mozgových blán) či blepharophthalmia (zápal očného viečka) so sto-percentnou úspešnosťou.

1820

Viedenský lekár Johann Joseph Knolz napísal dizertačnú prácu o pijaviciach, ich fyziológii a využití v modernej medicíne. V práci popísal množstvo príkladov využitia hirudoterapie a videl v nich veľmi perspektívny spôsob liečenia.

1827 – 1836

V parížskych nemocniciach sa ročne spotrebovalo päť až šesť miliónov pijavíc, dovezených najmä z Ruska a Uhorska. Denná spotreba v jednej nemocnici prekračovala 500 – 600 kusov pijavíc, používali sa nekriticky pri takmer všetkých chorobách v nezmyselných počtoch. Odporcovia takejto hirudoterapie hovorili o „vampirizme“ a nespočetných obetiach módného všelieku.

1833 – 1834

V Uhorsku sa mimoriadne rozšíril obchod s pijavicami, preto sa Uhorská Miestodržiteľská rada začala zaujímať o export tohto tovaru a vydala niekoľko nariadení na reguláciu lovu a vývozu pijavíc do zahraničia. Pijavice sa smeli loviť len v určitom predpísanom období, určil sa aj spôsob odchyty a mala sa zabezpečiť nerušiteľnosť miest, kde sa pijavice chovali. Nariadenie nebolo dodržiavané najmä preto, že lov pijavíc zabezpečoval obživu mnohým rodinám, ktoré sa inak nemali ako živiť.

1837

Ruský básnik Alexander Sergejevič Puškin bol neúspešne liečený pijavicami po zranení v súboji. Jeho priateľ, vojenský lekár V. I. Dahl, priložil smrteľne ranenému Puškinovi na brucho 25 pijavíc. Stav sa na krátky čas viditeľne zlepšil, ale na vnútorné zranenia ani pijavice nestačili a básnik po dvoch dňoch skonal.

1845

V Paríži vydal obchodník J. Martin brožúrku o obchode s pijavicami, v ktorej opísal podrobnosti veľmi výnosného obchodu. Spomína krajiny, odkiaľ sa pijavice dovážali, uchovávanie a predaj do parížskych nemocníc, kde sa používali prakticky na každom oddelení ako univerzálny spôsob liečby. Opisuje aj spôsob ich použitia.

1848

Ruská vláda, znepokojená obrovským výlovom, vydala zákon o zbere pijavíc. Výnosný obchod s pijavicami, exportovanými na západ, najmä do Francúzska a Nemecka, ohrozil pijavice, ktorých stavy v prírodnom prostredí kriticky poklesli. Dodržiavanie zákona sa nepodarilo dosiahnuť, pretože mnoho chudobných prežívalo len vďaka tomu, že sa im darilo ulovené pijavice predávať priekupníkom.

1852

Ruský spisovateľ a dramatik Nikolaj Vasiljevič Gogol bol neúspešne liečený pijavicami. Hladovkou oslabenému psychicky labilnému spisovateľovi lekár predpísal horúci kúpeľ, pričom mu na hlavu liali studenú vodu a do nosa nasadili pijavice. Ťažko chorému spisovateľovi sa takéto drastické liečebné metódy stali osudnými.

1853 – 1856

Počas Krymskej vojny Ruského impéria proti spojeným vojskám Francúzska, Británie, Sardínie a Osmanskej ríše boli pijavice najdôležitejším liečivom ruskej armády. Bolo to jednak dôsledkom úplného nedostatku iných účinných liekov, ale aj všeobecne prijímaným a zaužívaným používaním pijavíc ruskými lekármi. Vojenský lekár N. I. Pirogov ich používal na všetky zdravotné problémy vojakov, aj na zlomeniny.

1864

Odborná učebnica gynekológie uvádza medzi liečebnými metódami prikladanie pijavíc na krček maternice na zmenšenie opuchu, zápalu a zastavenie vaginálneho výtoky.

1884

Anglický profesor fyziológie John Berry Haycraft pri svojom výskume zrážanlivosti krvi objavil, že pijavice vo svojich slinách vylučujú silný antikoagulant, ktorý nazval podľa oficiálneho názvu pijavíc hirudín.

1908

Alexis Carrel vynášiel metódu zašívania ciev, za čo získal roku 1912 Nobelovu cenu. Problémom úspešnosti operácie však často bolo prílišné prekrvenie okolia prišitia, ktoré sa podarilo eliminovať prikladaním pijavíc.

50. roky 20. storočia

Nemecký farmakológ Fritz Markwardt analyzoval účinnú látku zo slín pijavíc a nazval ju hirudín.

1955

V Stuttgarte vyšlo prvé vydanie knihy K. O. Kuppe o využití pijavíc v lekárskej praxi. Kniha obnovila záujem o hirudoterapiu v nemecky hovoriacich krajinách a bola niekoľkokrát znova vydaná. Stala sa akousi inšpiráciou obnovenia využívania pijavíc na rôzne, nielen lekárske účely. Začali sa používať aj v kozmetike, kde sa im pripisovali omladzovacie účinky.

Po roku 2000

Je badateľný mimoriadny nárast záujmu o hirudoterapiu. Okrem seriózných výskumných stredísk a univerzít sa však pijavice dostávajú do stredobodu záujmu rôznych liečiteľov a kozmetiky. Výskum sa zaoberá aj možnými rizikami prenosu vírusov pri aplikácii pijavíc a hľadaním nových možností jej vedeckého využitia, predovšetkým v medicíne.

1.4. BAKTERIOFÁGOVÁ TERAPIA

1873

Narodil sa Félix d'Herelle francúzsko-kanadský vedec, ktorý je nezávisle na Twortovi považovaný za objaviteľa bakteriofágov.

1896

Prvá zmienka o bakteriofágoch od britského chemika Ernesta H. Hankina, ktorý pracoval vo vládnom laboratóriu v Agre (India). Hankin urobil laboratórne rozborov vody z Gangy, kde pochovávali aj mŕtvych a zistil, že voda obsahovala „antiseptický prostriedok“, ktorý bol silnejší ako baktérie cholery. Publikoval článok o novom fenoméne a bol prvým, kto upozornil na túto skutočnosť.

1898

Ruský bakteriológ Nikolaj F. Gamaleya publikoval článok, v ktorom popisoval lýzu *Bacillus anthracis* v destilovanej vode, po ktorej voda získala schopnosť rozkladať bunky iných *Bacillus anthracis*. Objav ale ďalej neskúmal.

1915

Britský časopis Lancet uverejnil článok Frederika W. Tworta, profesora bakteriológie na univerzite v Londýne, v ktorom popísal, že počas laboratórneho výskumu pozoroval tzv. „aktívnu priehľadnú hmotu“ („ultramikroskopický vírus“), ktorá vzniká pri niektorých bakteriálnych kolóniách a nejakým spôsobom zabíja baktérie v roztoku. Bola to prvá práca o bakteriofágoch. Twort sa domnieval, že išlo o produkt samotných baktérií.

1916

Na predmestí Paríža vypukla epidémia dyzentérie medzi jednotkami jazdecka, kde d'Herelle sledoval ochorenie a znovu objavil „taches vierges.“ Pochopil, že tento fenomén sa neobmedzoval len na coccobacilli rod shaped bacteria (tyčinkové baktérie) ko-byliiek, ale rovnako je na ne náchylný aj človek. To, čo zo začiatku považoval za príčinu choroby, v skutočnosti sa ukázalo ako „nástroj uzdravenia“. Svoju hypotézu hneď začal overovať na pacientke s dyzentériou. Pozorovaním a každodenným testovaním stolice zistil, že „neviditeľné mikróby“ pohlcovali baktérie, ktoré spôsobovali dyzentériu. Nazval ho bakteriofág („pojedač baktérií“).

1917

Na konferencii pracovníkov francúzskej Akadémie vied prezentoval d'Herelle objav bakteriofágov a následne uverejnil štúdiu o tejto problematike. Objav bol príslubom novej terapie, ale zmenil aj dovtedy pretrvávajúci názor, že baktérie sú najmenším živým organizmom. Vysvetlil proces izolovania bakteriofágov a konštatoval, že bakteriofágy sú živé organizmy 40-krát menšie ako baktérie. Na základe laboratórnej práce podrobne dokázal, že bakteriofágy boli schopné reprodukcie v rámci bakteriálnej kultúry. Určitú dobu sa objav nazýval ako „Twort-d'Herelleho fenomén“, ale čoskoro ho nahradil termín d'Herelleho bakteriofág.

1919

D'Herelle použil fágy na liečbu dyzentérie v detskej nemocnici v Paríži, čo bol pravdepodobne prvý pokus používania bakteriofágov terapeuticky.

1920

Jules Bordet, spolu s kolegom Mihaiom Ciucum publikovali články, v ktorých spochybňovali existenciu bakteriofágov a výsledky d'Herelleho výskumu.

1921

Prvý výskum o podaní fágov pri liečení infekčných chorôb u ľudí uskutočnili Richard Bruynoghe a Joseph Maisin. Používali fágy na liečbu stafylokokových ochorení kože. Bakteriofágy vpichli do rany a jej okolia. Regresia infekcie sa potvrdila od jedného do dvoch dní. O tejto problematike bolo publikovaných niekoľko štúdií.

1924

Inštitút Oswalda Cruza v Rio de Janiero začal s produkciou bakteriofágov proti dyzentérii. Do jedného roku vyprodukoval 10 tisíc ampuliek s fágmi do nemocníc a ambulancií v krajine. Táto forma liečby sa stala bežnou praxou v celej Brazílii.

1926

D'Herelle vo svojej knihe *The Bacteriophage and Its Behavior* popísal aj prípad, ako sa po aplikácii bakteriofágov uzdravil pacient infikovaný morom. Pre laickú i odbornú verejnosť v Egypte a iných krajinách, kde zúrila mor, sa objavila nová nádej na uzdravenie chorých. D'Herelle bakteriofágmi začal zabezpečovať potreby egyptského zdravotníctva.

1926 – 1930

D'Herelle a jeho spolupracovníci podnikli početné expedície do Číny, Laosu, Indie Vietnamu a Afriky v súvislosti s výskumom a aplikáciou bakteriofágov.

1927

D'Herelle uskutočnil prvú masovú aplikáciu bakteriofágov v nemocnici Campbell Hospital v Kalkate. Štatistické dáta z troch nemocníc v Kalkate priniesli ďalšie potvrdenie d'Herelleho teórie.

– D'Herelle sa vrátil do Indie, aby uskutočnil pokus proti cholere v Pandžábe. V skupine 33 pacientov liečených tradičnými metódami ako aplikácia tekutín a soli, úmrtnosť dosahovala 40 %, zatiaľ čo zo 16 pacientov liečených fágmi nezomrel nikto. Pri ďalšom pokuse d'Herelle sústredil v priebehu šiestich mesiacov informácie o 166 pacientoch. Fágy podal 74 z nich, pričom úmrtnosť u nich dosiahla 8 %, ale v neliečenej skupine stúpila na 63 %.

1929

Americká lekárska asociácia varovala pred fágmi, keď sa objavil kritický editoriál v jej časopise, pretože sa nekontrolované rozmnožovali komerčné bakteriofágové produkty a rástol počet lekárov a pacientov, ktorí ich používali. K negatívnym faktorom poškodzujúcim prínos bakteriofágovej terapie patrila nedostatok placebo kontrolných štúdií.

20. roky 20. storočia

K dispozícii boli viaceré bakteriofágové prípravky a o ich účinnosti boli publikované stovky článkov. Experimentálna práca postupovala rýchlym tempom a výsledky v súvislosti s liečbou brušného týfusu, kožných infekcií, sepsy, boli publikované v odborných periodikách.

1930 – 1935

J. Morison, úradujúci riaditeľ Haffkinovho inštitútu v Bombaji a Igor Asheshov, juhoslovanský bakteriológ, pokračovali vo výskume bakteriofágov v dvoch vybraných regiónoch, Naogaon a Habiganj, ktoré sa vyznačovali vysokým výskytom epidémií. Študovali efektívnosť fágov proti cholere. Výskum dokázal, že bakteriofágy aplikované orálne môžu predísť cholere. D'Herelle konštatoval, že aplikácia bakteriofágov per os by mohla výrazne znížiť úmrtnosť pacientov na cholery. D'Herelleho vyhlásenie potvrdil aj J. Morisonov experiment.

30. roky 20. storočia

Bakteriofágová terapia prežívala vrchol využívania v medicíne, hoci stále patrila len k experimentálnym metódam. Farmaceutické spoločnosti uviedli na trh bakteriofágové preparáty a lekári v USA, Európe a Ázii ich predpisovali na rôzne druhy chorôb, od infekcií močových ciest až po dyzentériu a cholery.

1930

Sinclair Lewis sa stal prvým americkým spisovateľom, ktorý bol ocenený Nobelovou cenou za literatúru, čiastočne aj na základe románu, ktorý sa venoval problematike bakteriofágovej liečby. Žiadny spisovateľ neprispel k spopularizovaniu bakteriofágovej terapie ako S. Lewis svojou knihou *Arrowsmith*, ktorá vyšla v roku 1925, skôr než sa široká verejnosť dozvedela o d'Herelleho objave. Niektoré aspekty s Arrowsmithovho života sa zhodujú s d'Herellem.

– V ZSSR bola uskutočnená prvá masová aplikácia bakteriofágov proti dyzentérii v Alchevsku v Donbaskom regióne na Ukrajine.

1931

Alexander Tsulukidze, profesor všeobecnej chirurgie na Tbiliskom lekárskom inštitúte začal používať fágové preparáty na liečbu rôznych chorôb. Ako prvý aplikoval fágy v prevencii a liečbe pooperačných infekcií, Tsulukidze, patrila k jedným z najaktívnejších zástancov bakteriofágovej terapie.

1933

Félix d'Herelle rezignoval na miesto profesora na Lekárskej fakulte v Yale a v Paríži založil komerčné laboratórium – „Laboratoire du bacteriophage“ pre rozvoj a produkciu bakteriofágovej terapie, ktoré sa stalo dôležitým vedeckým centrom. Produkovalo najmenej päť fágových preparátov: *Bacté-coli-phage*, *Bacté-rhino-phage*, *Bacté-intesti-phage*, *Bacté-pyo-phage* a *Bacté-staphy-phage* proti rôznym bakteriálnym infekciám. Predávala ich francúzska spoločnosť, ktorá sa neskôr stala známym kozmetickým gigantom pod názvom – L'Oréal.

– Félix d'Herelle dostal ponuku na spoluprácu od svojho priateľa gruzínskeho bakteriológa Georgija Eliavu (1892 – 1937). Išlo o založenie bakteriofágového inštitútu v Tbilisi.

– D'Herelle pricestoval do Gruzínska, kde pomáhal pri výskume bakteriofágov a budovaní inštitútu v Tbilisi.

1934

Rada pre farmáciu a chémiu Americkej lekárskej asociácie si vyžiadala recenziu prístupnej literatúry o fágovej terapii. Monroe D. Eaton, Stanhope Bayne-Jones preskúmali viac než sto článkov o bakteriofágovej terapii a publikovali podrobnú správu. Ich štúdia mala negatívny vplyv na ďalší výskum.

1934 – 1936

D'Herelle založil fágové laboratória – v Kyjeve, Charkove a v Tbilisi. Cestoval po Sovietskom zväze, prednášal o bakteriofágoch a kontaktoval sa s lekármi, ktorí prejavili záujem o uvedenú liečbu.

1935

Na tisíckach ľudí v ZSSR bol v regiónoch s vysokým výskytom dyzentérie úspešne vykonaný experiment s profylaktickým používaním fágov.

1929 – 1936

Z piatich učebníc publikovaných v týchto rokoch iba dve dávali za pravdu d'Herellemu, že fágy parazitujú na baktériách. Ďalšie tri sa prikláňali k Bordetovi, ktorý tvrdil, že ide o enzýmy.

1937

Na príkaz L. Beriua bol popravený gruzínsky bakteriológ Georgij Eliava, zakladateľ bakteriofágového výskumu v Gruzínsku a v ZSSR, ktorý spolupracoval s d'Herellem. Smrťou Eliavu sa prerušila spolupráca ZSSR so zahraničím na výskume bakteriofágov na pol storočia.

1939

V ZSSR boli fágové preparáty oficiálne schválené na profylaxiu dyzentérie.

– Lekárka Magdaléna Pokrovskaja, ktorá spolupracovala s d'Herellem, viedla experimenty s fágovou terapiou u vojakov zranených počas invázie Sovietskeho zväzu do Fínska. Používala fágy z Eliavovho a Mečnikovovho inštitútu a aplikovala ich preventívne v troch motorizovaných oddieloch.

1940

Najvyšším sovietskym sanitárnym vojenským úradom Červenej armády boli schválené finálne metódy a návody na aplikáciu bakteriofágov. Následne sa aplikovali pri liečbe vojakov Červenej armády počas II. svetovej vojny a pokračovali aj neskôr. Lekári podávali fágy vo forme roztokov, tabletiiek pri infekciách kože, očí, uší. Vo forme sprejov sa aplikovali pri infekciách dýchacích ciest, intravenózne pri sepe.

1941

Max Delbrück a Salvador Edward Luria, vedci v oblasti molekulárnej biológie založili skupinu vedcov z rôznych odborov, známych ako „The Phage Group“, ktorí verili, že bakteriofágy sú biologickým ekvivalentom atómu vodíka: najjednoduchšími a najmenšími

formami života. Max Delbrück podnietil a nasmeroval výskum fágov organizovaním ročných fágových kurzov na stretnutiach v Cold Spring Harbor, Long Island.

– Albert P. Kruefer a E. Jane Scribnerova vypracovali správu, v ktorej uviedli, že bakteri-
ofág je proteín a fágove roztoky nie sú kvalitnejšie ako iné známe preparáty. V tom ob-
dobí nebolo známe, na čom je vlastne založený liečebný účinok bakteriofágov. Vedci sa
nemohli zhodnúť ako fágy pracujú v tele pacienta. Nepriaznivé recenzie prakticky stopli
výskum bakteriofágovej terapie v USA.

Od 1942

Takmer dve desaťročia nebola publikovaná žiadna štúdia o fágovej terapii vo význam-
nejšom lekárskom časopise. Začal sa výskum na ďalšej látke, ktorá sa ukázala sľubnejšou
ako sulfónamidy.

1941 – 1943

Britské firmy začali vyrábať penicilín vo veľkom. Syntetické lieky v ďalšom období hrali
prím.

1944

Americká vláda zastavila finančné prostriedky na výskum v oblasti bakteriofágovej tera-
pie. Po skončení vojny sa v USA intenzívne začali používať antibiotiká a bakteriofágová
terapia upadla do zabudnutia.

1941 – 1945

Profesor A. P. Tsulukidze aplikoval fágovú terapiu pri liečbe chirurgických rán. Počas II.
svetovej vojny lekári užívali fágy, aby mohli liečiť, alebo predísť infekčným chorobám na
bojiisku.

– Sovietski vedci počas vojny rozptyľovali bakteriofágy do pôdy, vody, jedla a podávali
ich aj vojakom na prevenciu dyzentérie. V rámci celého Sovietskeho zväzu sa bakteri-
ofágy používali aj pri prevencii hnačiek u detskej populácie, najmä ak išlo o hromadné
akcie, napr. pri letných táboroch.

1947

D'Herelle bol ocenený aj medailou Pasteurovho inštitútu. O rok neskôr mu Francúzska
akadémia vied udelila Prix Petit-d'Ormoy za prírodné vedy.

1949

Zomrel d'Herelle. Laboratórium, ktoré založil, vyrábalo fágy pre potreby zdravotníctva
na rôzne druhy chorôb a fungovalo pod vedením jeho zaťa až do 70. rokov 20. storočia.

40. roky 20. storočia

Autori v The Journal of the American Medical Association potvrdili väčšie šance moder-
ných chemoterapeutických prístupov na úspešnú liečbu pacientov ako bakteriofágy.

50. roky 20. storočia

Pokroky v bakteriológii otvorili nové možnosti pre štúdium bakteriofágov. Dôkaz, že nukleová kyselina fága obsahuje genetickú informáciu, znamenal prevrat nielen v štúdiu bakteriofágov, ale v podstatnej miere ovplyvnil výskum živočíšnych a rastlinných vírusov. Fágy sa ukázali ako veľmi výhodný model pre molekulárnych biológov, virológov, biochemikov, biofyzikov a genetikov.

1952

E. Hershey a jeho spolupracovníčka Martha Chase testovali baktérie a fágové častice na rádioaktivitu. Pritom zistili, že väčšina DNA fágu prenikla do bakteriálnej bunky a väčšina z fágového proteínu zostala vonku. Bol to dôkaz, že DNA a nie proteín je genetický materiál. Objav pripravil cestu pre Jamesa Watsna a Francisa Cricka, ktorí došli v r. 1953 k prelomovému objavu ohľadom štruktúry DNA – pochopeniu, ako sa gény zdvojujú. Ďalšie výskumy ukázali, že d'Herelle mal pravdu – potvrdil, že fágy sú žijúce organizmy a nie enzýmy. Podrobné bádania ďalej ukázali, ako sa bakteriofágy množia a prenikajú do baktérií.

1958

Sovietski lekári uskutočnili profylaxiu cholery za pomoci fágov približne u 30 tisíc osôb v siedmych veľmi zaľudnených oblastiach východného Pakistanu. V týchto oblastiach sa po experimente nezaznamenal žiaden prípad ochorenia na choleru.

50. a 60. roky 20. storočia

Hirszfeldov Inštitút imunológie a experimentálnej terapie Poľskej akadémie vied vo Vroclave sa zameriaval na klasifikáciu fágov. Bol jediným inštitútom okrem ZSSR, ktorý zabezpečoval výrobu fágov pre pacientov. Inštitút imunológie predával fágy do okolitých krajín vrátane Švédska, Nórska, Ruska, Bulharska a Maďarska. Používali sa v prvom rade na diagnostické a vedecké účely.

1960

Sovietski lekári začali s masovou fágovou profylaxiou v severnom Afganistane. Preparáty boli podané približne 270 tisíc jedincom. Výsledky boli priaznivé.

1963 – 1964

Uskutočnil sa jeden z najväčších výskumov o terapeutickom prínose fágov pre profylaxiu infekčných chorôb, konkrétne bakteriálnej dyzentérie. Experiment zahŕňal vzorku 30769 detí vo veku od šiestich mesiacov do sedem rokov v dvoch tbiliských regiónoch. Výskyt akútnej dyzentérie v kontrolnej skupine bol o 3,8 krát vyšší než v experimentálnej skupine.

1969

M. Delbrück, E. Hersthey a E. S. Luria získali Nobelovu cenu za objav mechanizmu množenia vírusov a genetickú štruktúru bakteriofágov. Sú považovaní za zakladateľov molekulárnej biológie. D'Herelleho intuícia o množení fágov sa potvrdila. Dôkaz, že nukleová kyselina fága obsahuje genetickú informáciu, znamenal prevrat nielen v štúdiu bakteriofágov, ale v podstatnej miere ovplyvnil výskum živočíšnych a rastlinných

vírusov. Fágy sa ukázali ako veľmi výhodný model pre molekulárnych biológov, virológov, biochemikov, biofyzikov a genetikov.

60. roky

Poľsko sa stalo lídrom v oblasti klinickej fágovej liečby. Stefan Slopek riadil pracovisko až do 80. rokov minulého storočia a stal sa vedúcou osobnosťou fágovej terapie v Poľsku.

70. – 80. roky 20. storočia

Najväčší rozmach bakteriofágovej terapie v ZSSR.

1973 – 1980

Početné správy sa zaoberali úspechmi fágovej terapie v prevencii a liečení dyzentérie. Mulczyk a Slopek informovali, že masové užívanie bakteriofágových preparátov je ekonomický a klinicky výhodnejšie ako sulfónamidy a antibiotiká, z ktorých mnoho bolo neefektívnych v liečbe dyzentérie. Média už od začiatku 80. rokov začali upozorňovať na rastúci problém rezistencie na antibiotiká v dôsledku ich nadmerného používania.

Najväčší objem prác sa uskutočnil počas 80. a 90. rokov poľským tímom vedeným Stefanom Slopekom v Inštitúte imunológie a experimentálnej medicíny.

1983

Slopek a jeho spolupracovníci oznámili priaznivé výsledky v liečbe otravy krvi za pomoci bakteriofágovej terapie, keď zlyhali antibiotiká. Ich obsiahle štúdie o liečbe v 138 prípadoch ukázali, že 129 pacientov reagovalo priaznivo. Došli k záveru, že bakteriofágová terapia by mohla byť nápomocná pri liečbe dlhodobých hnisavých infekcií.

1981 – 1986

S. Slopek a kolektív uskutočnili rozsiahly výskum u 550 osôb s hnisavými bakteriálnymi infekciami. Experiment prebiehal u pacientov na desiatich klinických oddeleniach a nemocniciach lokalizovaných v troch rozličných mestách. Dĺžka liečby trvala od jedného do šiestich týždňov. Miera úspechu sa pohybovala od 70 do 100 percent. Negatívom bolo, že kontrolná skupina bez aplikácie bakteriofágových preparátov nebola zahrnutá do výskumu.

1989

V ZSSR sa sledovala klinická efektívnosť bakteriofágov a antibiotík pri 131 onkologických pacientoch liečených na hnisavé a zápalové komplikácie. Kým aplikácia antibiotík dosahovala úspešnosť v 60,6 % prípadov, kombinovaná terapia za pomoci fágov a antibiotík priniesla pozitívne výsledky v 81,5 % prípadov. Podobné štúdie, ale v menšom meradle, boli realizované aj v iných centrách ZSSR.

1990

Elizabeth Kutter, fágová biologička, začala organizovať výmenné pobyty medzi sovietskou a americkou akadémiou vied. Navštívila Tbilisi a nadviazala úzku spoluprácu s Eliavovým inštitútom. Každý rok pozývala jedného alebo dvoch študentov na univerzitu a zabezpečovala granty, ktoré umožňovali vedcom z Eliavovho inštitútu zúčastňovať sa pravidelných stretnutí o fágoch.

1997

Nedaleko Tbilisi sa konal I. medzinárodný kongres o fágovej terapii.

Koniec 90. rokov

Zemphira Alavidze pracovníčka Eliavovho inštitútu spolu s Ramazom Katsaravom expertom na polyméry na Gruzínskej technickej univerzite vyvinuli PhagoBioDerm – biologický rozložiteľný obväz schopný postupne uvoľňovať fágy do rán.

2000

Poľský tím publikoval výsledky z liečby 1307 pacientov s hnisavými infekciami zapríčinenými baktériami, ktoré boli rezistentné na iné lieky. Bakteriofágová terapia priniesla vyliečenie u 85,9 percent pacientov.

– Janakiraman Ramachandran založil v Bangalore (India) vlastnú fágoterapeutickú spoločnosť „Ganga Genesis“. Krátko spolupracoval aj s inštitútom v Tbilisi. V roku 2001 získal investorov a svoju spoločnosť registroval v USA.

2001

Carlton dokončil prvú fázu klinických pokusov na preparáte VRE – Vancomycin-Resistant Enterococci v Anglicku. Začal spolupracovať aj s veľkými syrovými spoločnosťami, na bakteriofágoch, ktoré zabíjajú listériu (baktéria, ktorá kontaminuje mäkké syry ako brie a camembert). Carlton nakoniec konštatoval: „bakteriofágová terapia nenahradí antibiotickú liečbu, ale predpokladal jej súčasné užívanie s antibiotikami. Veril, že neexistuje žiadna šanca, aby baktérie vzdorovali fágom aj antibiotikám. Fágy budú používané s antibiotikami, a takto by mala byť fágová terapia praktizovaná.“

2006

Intralytix spoločnosť so zameraním na výskum a využitie bakteriofágov prvýkrát v histórii získala od kompetentných orgánov súhlas používať fágy v potravinárskom priemysle.

1.5. ICHTYOTERAPIA

1749

Anglický lekár R. Russel napísal dizertačnú prácu *Dissertacio de tabe glandular, sive de uso aquae marinae in morbis glandularum*. Táto práca sa zaoberá liečbou ochorenia endokrinného systému za pomoci morskej vody a prakticky znamená „schválenie“ thalassotherapie.

1778

Vo francúzskom Dieppe boli otvorené prvé kúpele s použitím morskej vody. Liečebné procedúry sa čoraz viac dostávali do popredia.

1894

V Bologni sa konal prvý kongres o morských kúpeľoch a vodnej terapii. Terapia morskou vodou bola obhajovaná ako prospešná v liečbe tuberkulózných, dermatologických a gynekologických chorôb. Pri thalassoterapii ide o aplikáciu morskej vody, rias, piesku a klímy všeobecne. Zo všetkých kožných chorôb na thalassoterapiu najviac reaguje psoriáza. Terapeutický účinok je dosiahnutý kombináciou týchto zložiek.

Asi 1900

Liečivú silu prameňa v Kangale si podľa tradície prvýkrát všimol miestny pastier. Poranil si nohu a pri pasení stád dobytky sa vždy zastavil pri prameni a pravidelne si v ňom máčal nohu. Po nejakom čase sa noha uzdravila a chýr o liečivej vode sa postupne rozšíril do okolitých oblastí. Kúpele majú tiež mystickú povesť, pretože neexistuje žiadna informácia o tom, ako sa rybičky *Garra rufa* dostali do regiónu.

1963

V Kangale boli postavené verejné bazény, kde sa uskutočňuje ichtyoterapia nielen pre domácich ale aj zahraničných pacientov. Je tu päť kúpeľných bazénov s priemernou teplotou vody 35 °C. Hodnota kyslíka je 2,9 ppm a pH 7,8. Voda obsahuje minerálne látky ako kalcium, magnézium a selén. Aj keď kúpele vynikajú najmä liečbou psoriázy, lieči sa tu aj reumatizmus, neurologické, ortopedické, traumatologické, kožné a gynekologické ochorenia. V Kangalských prameňoch žijú dva druhy rýb, ktoré sa používajú pri ichtyoterapii: *Cyprinion macrostomus* a *Garra rufa obtusa*.

1989

Prvá správa o ichtyoterapii v Kangalských horúcich prameňoch v Turecku publikovaná v časopise The Lancet. Termálne pramene sú výnimočné pre ich kvalitu liečiť psoriázu a stali sa súčasťou zdravotnej turistiky.

2000

Özçelik, S. a kol. publikovali správu o účinnosti kangalskej ichtyoterapie na vzorke 87 pacientov so psoriázou vulgaris. Evalvácia bola realizovaná používaním hodnotiacich parametrov zahrnutých v Psoriasis Area and Severity Index (PASI) testoch. Kontrolná dermatologická prehliadka sa uskutočnila na pacientoch, ktorí používali bazén na liečbu psoriázy každé tri dni počas výskumu. Autori štúdie nevpĺyvali na dĺžku pobytu vo vode, záležalo to na rozhodnutí pacientov. Podľa tradičného presvedčenia maximálna dĺžka liečby (ichtyoterapie) trvala 21 dní. Ako ukázali výskumy u pacientov, ktorí absolvovali ichtyoterapiu sa recidíva objavila neskôršie ako u tých, ktorí užívali len medikamentóznú liečbu.

2002 – 2004

M. Grassberger a W. Hoch uskutočnili výskum ichtyoterapie v Rakúsku na vzorke pacientov so psoriasis vulgaris. V retrospektívnej štúdii hodnotili účinnosť a bezpečnosť liečby v kombinácii s použitím krátkodobého ultrafialového žiarenia. Retrospektívne analyzovali 67 pacientov so psoriasis vulgaris, ktorí podstúpili 3 týždňovú ichtyoterapiu s ultrafialovou radiáciou formou ambulantnej liečby v dolnom Rakúsku. Všetci pacienti

mali miernu alebo vážnu chronickú povlakovú psoriázu. Primárny výsledok bol meraný podľa PASI hodnotenia. Po trojtýždňovej liečbe 31 zo 67 pacientov dosiahlo PASI – 75 a ďalších 30 dosiahlo PASI – 70. Celkovo bola 71,1% redukcia v PASI hodnotení. Výsledky ichtyoterapie hodnotilo 87,5 % pacientov veľmi pozitívne, na rozdiel od iných terapií absolvovaných predtým. Až 65,1 % pacientov uviedlo, že symptómy recidív boli menej závažne ako predtým. Vážne vedľajšie problémy neboli zaznamenané. Pacienti boli s ichtyoterapiou spokojní viac ako s inými druhmi liečby.

1.6. HELMINTOTERAPIA

Asi 2277 p.n.l.

Objavené vajíčka hlísty *Ascariasis* v skamenených výlučkoch obyvateľov z Peru.

Asi 1660 – 1420 p.n.l.

Zachovali sa záznamy o *Ascaride* v Brazílii.

Asi 1600 p.n.l.

Záznamy o *Ascaride* v Egypte v období Strednej ríše na múmii.

– Záznamy o *Ascaride* a v Číne.

1500 p.n.l.

Prvé záznamy o parazitárnych infekciách zo starovekého Egypta obsahuje Ebersov papyrus. Obsahuje záznamy o črevných červoch, ktoré sú potvrdené aj objavom kalcifikovaných vajíčok v múmiách datovaných z roku 1200 p.n.l.

5. storočie p.n.l.

Hippokrates klasifikoval viaceré červy, ktoré sa nachádzali v ľudskom organizme.

625 – 690 n.l.

Paulus Aeginaneta popísal *Ascaris*, *Enterobius*, pásomnice a podal dobrý klinický popis ochorení, ktoré spôsobovali.

9. – 10. storočie

Arabskí lekári Rhazes a Avicenna vo svojich lekárskejších prácach opísali viaceré infekcie, ktoré spôsobovali parazity.

980 – 1037

Avicenna rozoznával *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius* a *Dracunculus medinensis*, ktorý bol známy najmä v oblasti okolo Červeného mora viac ako tisíc rokov.

17. storočie

Začiatky helmintológie.

– Vyšla prvá práca o parazitológii *Osservazioni Intorno Agli Animali Viventi che si Trovano Negli Animali Viventi*, ktorú vydal Talian Francesco Redi.

1735

Carl Linné vo svojom diele *Systema naturae* opísal a pomenoval šesť helmintov: *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris vermicularis*, (= *Enterobius vermicularis*), *Gordius medinensis* (= *Dracunculus medinensis*), *Fasciola hepatica*, *Taenia solium*, a *Taenia lata* (= *Diphyllobothrium latum*)

1854

Wilhelm Griesinger určil súvislosť medzi červami a chorobou.

1879

Talianskemu veterinárovi Edoardovi Perronciovovi sa podarilo určiť súvislosť s ochorením baníkov (anémia, úbytok na váhe a i.) a parazitom *Ancylostoma duodenale*, nazvané neskôr ako ankylostomiáza.

Začiatok 20. storočia

Ochorenie ankylostomiáza bolo vážnym problémom v USA a na jeho objasnení sa podieľala aj Rockefellerova nadácia, ktorá uvoľnila značné finančné prostriedky na výskum.

– Bolo klasifikovaných 28 druhov helmintov u ľudí.

1989

David P. Strachan prvýkrát navrhol Hygienickú hypotézu v článku publikovanom v časopise *British Medical Journal*. Vysvetlil v ňom, že senná nádcha a ekzém, teda alergické ochorenia sú menej časté u detí z väčších rodín, ktoré boli vystavené väčšiemu množstvu infekčných činiteľov prostredníctvom svojich súrodencov ako deti jedináčikov. Hygienická hypotéza tvrdí, že ak v ranom detstve organizmus nie je dostatočne vystavený infekčným činiteľom, symbiotickým mikroorganizmom – parazitom, zvyšuje sa u týchto jedincov náchylnosť k alergickým ochoreniam, v dôsledku utlmeného vývoja imunitného systému. Jeho hypotézu podporili početné epidemiologické štúdie.

Začiatok 90. rokov 20. storočia

Uskutočnené pozorovacie štúdie v oblasti helmintoterapie.

Koniec 20. storočia

Bolo klasifikovaných približne 300 druhov helmintov u ľudí.

Začiatok 21. storočia

David Elliott, Robert Summers a Joel Weinstock iniciovali prvé klinické štúdie s vajčkami *Trichuris suis*.

2005

Dr. Eric Hollander, riaditeľ Seaver Autism Center of Excellence a primár psychiatrického oddelenia nemocnice Mount Sinai v New Yorku získal povolenie Food and Drug Administration (FDA), aby uskutočnil výskum s liečbou autizmu za pomoci vajíčok *Trichuris suis*.

2004

John Fleming z univerzity vo Wisconsin ziskal grant na liečenie 18 pacientov so sklerózou multiplex.

2006

Za pomoci vajíčok *Trichuris suis* boli prezentované prvé skúsenosti s liečbou autizmu.

2007

Na konferencii organizovanej pri Seaver Autism Center boli oficiálne zverejnené výsledky s liečbou autizmu za pomoci helmintoterapie.

2008

Realizoval sa výskum na šiestich dospelých jedincoch vo veku od 26 do 59 rokov s alergiou na arašidy a orechy. Táto alergia bola vybraná preto, že je najrozšírenejšou na potravinu v USA a spontánne ustúpi iba u 20 % prípadov.

2008 – 2010

Vo Veľkej Británii a v Austrálii testovali *Necator americanus* bez jasných klinických účinkov na zdravých jedincoch, pacientoch s astmou a celiakiou.

2009 – 2010

Bezpečnosť vajíčok *Trichuris suis* bola potvrdená v kontrolnej štúdii na sto jedincoch so sennou nádchou.

2012

Na Madisonskej univerzite vo Wisconsin uskutočnili ďalšie pokusy so zabezpečením dôkazov o efektívnosti vajíčok *Trichuris suis* u pacientov so sklerózou multiplex.

2. ETNOGRAFICKÉ ASPEKTY

2. 1. Larválna terapia

2. 1. 1. Súčasný stav poznatkov

Technologický pokrok síce viedol k signifikantnému zlepšeniu zdravotnej starostlivosti, čo sa týka i starostlivosti o ranu. Nehojace sa rany však naďalej predstavujú signifikantný problém. Prevalencia nehojajúcich sa rán neustále stúpa. K jej narastaniu dochádza čiasťočne preto, že medicínsky pokrok premenil mnohé smrteľné ochorenia na ochorenia chronické a zároveň sa neustále zvyšuje očakávaná dĺžka života. Zdravotný stav mnohých ľudí je náchylný k tvorbe rán alebo narúša ich hojenie. Náš antibiotický arzenál už nie je dlhšiu dobu v kontrole infekcií kože a mäkkých tkanív efektívny pre narastajúci počet a prevalenciu na antibiotiká rezistentných mikroorganizmov (Sherman 2009).

Tradičné princípy liečby akútnych a chronických rán zahŕňajú debridement rany a aplikáciu obväzov. Debridement rany znamená odstránenie nekrotických tkanív, exsudátov a baktérií tak, aby mohol nastať normálny proces hojenia rany.

Použitím obväzových materiálov zamedzujeme lokálnej kontaminácii rany, uľahčujeme odstraňovanie exsudátov a predchádzame infekcii (Attinger, Janis 2006). Za účelom vývoja nových techník na zdokonalenie a urýchlenie procesu hojenia rany (lokálne rastové faktory, produkty tkaninového inžinierstva, hyperbarická oxygenoterapia a vákuové ošetrovanie rany (Attinger 2006.)), bolo vykonaných mnoho štúdií.

Pre často beznádejný prístup v starostlivosti o ranu sa mnoho lekárov a výskumníkov pozerá späť do medicínskej histórie a znovu skúšajú dávnejšie technológie s pokročilými nástrojmi a múdrosťou 21. storočia. Jednou z týchto znovuobjavených technológií je larválna terapia (tiež známa ako maggot debridement therapy (MDT), biodebridement alebo jednoducho terapia larvami). Maggot debridement therapy je **úmyselná aplikácia živých, „medicínskych“ mušíc lariev do rán za účelom debridementu, dezinfekcie a nakoniec zhojenia rany** (Sherman 2009).

Maggotová debridementová terapia rany sa preto v súčasnosti uplatňuje v mnohých krajinách ako alternatíva chirurgického ošetrovania, ktorá poskytuje rýchly a efektívny debridement rany a prispieva tak k procesu hojenia a k zníženiu celkových nákladov na liečbu (Thomas 2001, Wollina 2002).

2. 1. 2. Efekty larválnej terapie

Larválna terapia má na ranu tri podstatné prospešné efekty:

- debridement,
- dezinfekciu,
- zlepšenie hojenia

V ostatnom čase sa predpokladá i ďalší mechanizmus účinku

- inhibícia a likvidácia biofilmov rôznych baktérií (Sherman 2009, Gottrupp 2011).

2.1.2.1. Debridement

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

Počas zápalovej fázy hojenia rany hrajú leukocyty hostiteľa pomocou uvoľňovaných proteáz dôležitú úlohu v debridemente degradovaním poškodeného extracelulárneho matrix. Defekt je spočiatku vyplnený provizórnym extracelulárnym matrix pozostávajúcim predovšetkým z fibrínu a z fibronektínu. Z neutrofilov, makrofágov, fibroblastov, epitelových a endotelových buniek sú uvoľňované ďalšie proteolytické enzýmy a poškodený extracelulárny matrix je týmito proteázami odstraňovaný. Pokračovaním hojenia sú syntetizované nové zložky extracelulárneho matrix ako kolagén, elastín a proteoglykány. Barnard (Barnard 1977) predpokladal, že larválny debridement vzniká na základe ich mechanického krúživého pohybu. Larvy používajú na pohyb a prichytenie sa pár mandibulárnych háčikov. Predpokladalo sa, že skúmanie funkcie háčikov môže uľahčiť debridement rany. Až neskôr sa pristúpilo k analyzovaniu sekrétov/exkrétov lariev (ES), pričom boli identifikované tri skupiny proteolytických enzýmov. Tieto enzýmy efektívne degradujú zložky extracelulárneho matrix vrátane laminínu a fibronektínu. Sekréty preto môžu asistovať pri trávení matrix rany, čo vedie k efektívnemu debridementu.

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

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

2.1.2.2. Dezinfekcia

Za účelom hojenia rany, respektíve pokračovania hojenia cez štádium deštrukcie a proliferácie do štádia dozrievania, musí byť z rany eliminovaná infekcia. Väčšina rán je polymikrobiálne osídlená, hostí spektrum aeróbných a anaeróbných baktérií.

Antimikrobiálna liečba klinicky infikovanej a nehojacej sa rany by teda mala zahŕňať široké spektrum antimikrobiálnych látok, ktoré by boli schopné ranu efektívne vyčistiť.

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

V strednom čreve larvy *L. sericata* hostuje komenzál *Proteus mirabilis*. Tento komenzál produkuje účinné látky, ako napríklad kyselina fenyloctová (PAA) a fenylacetaldehyd (PAL), ktoré sú známe svojimi antibakteriálnymi vlastnosťami. *Proteus mirabilis* je endosymbiozant lezúcich lariev a niektorých mäsiarov a môže sa zúčastňovať kontroly flóry v čreve a zároveň i v rane. pH larválnej sekrécie je medzi 8–8,5. Erdmann zistil, že pri alkalickom pH je antibakteriálny potenciál PAA nízky a PAL je nestabilný a preto je v baktericídnosti limitovaný (Erdmann 1987). Pravdepodobnejším vysvetlením akým spôsobom larvy bojujú proti infekcii je, že larvy požírajú baktérie, ktoré sú počas pasáže larválnym tráviacim traktom účinne zabíjané. Takáto deštrukcia požitých mikróbov bola publikovaná Robinsom a Nortwoodom už v roku 1934, keď objavili, že žalúdok larvy bol silno kontaminovaný životaschopnými baktériami a koncové črevo larvy bolo sterilné. Toto neskôr potvrdil Mumcuoglu, ktorý sledoval osud fluorescenčne označených *E. coli* v tráviacom trakte *L. sericata*. Vyšlo najavo, že proximálny alimentárny kanál bol oveľa viac zamorený, až so 67 % v pažeráku usídlenými živými baktériami. Posunom baktérií v tráviacom kanáli distálnym smerom ich počet dramaticky klesal. Živé baktérie obsahovalo len 18 % sledovaných zadných častí tráviacej sústavy larvy *L. sericata* (Mumcuoglu 2001).

Štúdia Simmonsa (Simmons 1935, cit. v Mumcuoglu 2001) o antibakteriálnej aktivite eliminačných produktov získaných zo živých lariev odhalila v larválnych sekrétoch prítomnosť účinných antibakteriálnych látok. Sterilita zadného čreva viedla Simmonsa k názoru, že tieto antibakteriálne aktívne látky by mali byť prítomné v substanciiach vylučovaných v stolici lariev. Simmons zbieral externú sekréciu 3-dňových nesterilných lariev *L. sericata* kŕmených rozkladajúcim sa hovädzím mäsom. Materiál bol autoklávaný, tepelná stabilita antibakteriálnej substancie umožnila použitie nesterilných lariev. Mimochodom, Simmons sa pokúšal pracovať so sterilnými larvami, ale zistil, že sekréty sterilných lariev boli menej účinné ako sekréty nesterilných lariev. Tento jeho záver sme pri našich testoch nepotvrdili. Pri testoch autoklávaných exkrétov na baktérii *Staphylococcus aureus* zistil, že táto baktéria vystavená pôsobeniu exkrétov in vitro na 5–10 minút nevytvárala kolónie na agarových platniach ani po 7 dňoch inkubácie. Larválne sekréty teda spôsobujú silnú a rýchlu dezinfekciu.

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

Larvami indukovaná dezinfekcia rany je komplexná, ale nie je do detailov dobre vysvetlená. V tridsiatych rokoch mnohí autori verili, že likvidácia mikróbov vychádza z jednoduchého požitia a strávenia baktérií. Súčasné štúdie potvrdzujú účinnú likvidáciu mikroorganizmov mimo čreva lariev. Greenberg dokázal, že metabolické produkty

Proteus mirabilis, komenzála v čreve lariev, ktorý produkuje potentné antimikrobiálne faktory, môžu byť toxické pre ostatné požitý mikroorganizmy (Greenberg 1968). Erdmann a Khalil pokračovali v identifikácii dvoch antimikrobiálnych substancií, kyseliny fenyloctovej a fenylacetaldehydu, produkovaných kolóniami *Proteus mirabilis* izolovaných z čreva larvy *C. hominivorax* (Erdmann, Khalil 1986). Zo sekrétov a hemolymfy mäsiarky *Phormia Terraenovae* a z larvy *Lucilia (Phaenicia) sericata* boli izolované účinné antimikrobiálne peptidy (Friedman et al. 1998).

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

Larvy disponujú repertoárom vonkajšej obrany proti mikróbom, ktorá vyplýva z podmienok prostredia v ktorom sa vyvíjajú – v mŕtvych tkanivách kolonizovaných množstvom patogénnych mikroorganizmov. Tu musia týchto bakteriálnych konkurentov obmedziť a zabezpečiť si tak dostatok vhodnej potravy potrebnej k vlastnému rastu. Mnohé z mikroorganizmov môžu larvy ohrozovať priamo aj nepriamo. Larvy sú preto vybavené obrannými mechanizmami, ktoré im umožňujú presadiť sa v konkurenčnom prostredí. Toto pôsobenie v súčasnosti len objavujeme. Prítomnosť účinných antimikrobiálnych substancií podporujú klinické nálezy a pretrvávajúce používanie lariev v medicínskych indikáciách. Izolácia, identifikácia a syntéza larvami produkovaných antibakteriálnych látok môže tiež umožniť, aby výhody larválnej terapie boli aplikované v širšom klinickom použití, napríklad v liečbe systémových infekcií. Aplikácia lariev do infikovanej rany vyústi do rýchlej eliminácie infikujúcich mikroorganizmov (Thomas et al. 2000, Courtenay 1999, Hinshaw 2000). Najčastejšie izolovaným patogénom z akútnych i chronických rán je *Staphylococcus aureus*. Nepoznanými nosičmi *S. aureus* je tretina populácie, 40 – 70 % nemocničného personálu. Mikrób sa zvyčajne nachádza vo vlhkej sliznici nosa, axily a perinea. *S. aureus* sa môže stať patogénnym keď je schopný vstúpiť do poškodenej kože. V súčasnosti spôsobuje veľké obavy, pretože je schopný získavať rezistenciu na množstvo antibiotík. V roku 1948, štyri roky po širokom uvedení penicilínu do klinickej praxe, bolo viac ako 50 % nozokomiálnych *S. aureus* vďaka produkcii penicilínázy (β -laktamázy), enzýmu ktorý inaktivuje β -laktámové antibiotiká, penicilín rezistentnými. V súčasnosti je väčšina izolovaných kmeňov *S. aureus* na penicilín rezistentná. Štrukturálna modifikácia penicilínu zaviedla v roku 1960 syntetickú produkciu methicilínu, ktorý bol aktívny voči penicilín rezistentným kmeňom *S. aureus*. Spustenie používania methicilínu však nezvládlo kontrolu proliferácie rezistentných kmeňov baktérie a prvá klinická izolácia *Methicilín rezistentného Staphylococcus aureus* (MRSA) bola zaznamenaná už v roku 1961. Odvtedy MRSA rýchlo pokračuje v diseminácii a spôsobuje ťažké nemocničné a spoločenské nákazy po celom svete s globálnym stúpaním morbidity i mortality. Súčasná izolácia vankomycín rezistentného kmeňa *S. aureus* (VRSA) v Japonsku ďalej významne redukuje repertoár liekov dostupných na liečenie infekcií spôsobených rezistentnými kmeňmi *S. aureus*.

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

2.1.2.3. Zlepšenie hojenia rán

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

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

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

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

Čo v takomto prostredí môžu larvy rane poskytnúť? Pomáhajú hojivému procesu (ako už bolo uvedené) proteolytickým rozložením nekrotického tkaniva a dezinfekciou. Existujú tiež vedecké predpoklady, že larvy prejavujú ďalšie priamejšie mechanizmy, ktoré sa zúčastňujú zrýchleného hojenia rán (Wollina et al. 2002, Sherman 2003).

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

Staršie teórie o mechanizmoch pôsobenia lariev na hojenie rán sa zameriavali na schopnosť lariev fyzicky stimulovať životaschopné tkanivá v rane krúživými pohybmi. Jednou z teórií bola predstava mechanického dráždenia rany podporená pozorovaním, že larvy zlepšujú oxygenáciu v ranách (Wollina 2000). Vylučovaná zmes digestívnych

molekúl je komplexná a synergická. Fyzikálne pohyby samotných lariev tiež prispievajú k debridementu „rašpľovaním“ nekrotického tkaniva a pohyby lariev tiež pomáhajú enzýmom dostať sa k hlbším tkanivám. Vedomá si tohto faktu, nastavila FDA medicínske larvy ako zdravotnícku pomôcku, nie ako liek.

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

Prete sledoval na ľudských fibroblastoch efekt tráviacich enzýmov a hemolymfy muchy bzučivky zelenej stimulujúci rast. Zistil, že oba extrakty stimulovali proliferáciu fibroblastov a v prítomnosti stimulačných koncentrácií epidermálneho rastového faktoru larválne extrakty signifikantne podporovali rast fibroblastov. To viedlo k predpokladu že larválne extrakty môžu buď stimulovať fibropláziu iným mechanizmom ako epidermoidný rastový faktor alebo môžu mať synergický efekt (Prete 1997). Mumcuoglu publikoval nálezy vysokých hladín interferónu gamma a IL-10 v larválnych sekrétoch (Mumcuoglu et al. 2001). Nibbering dokázal, že endotelové bunky inkubované spolu s larválnymi sekrétmi produkovali zvýšené množstvá cytokínov, zahŕňajúc IL-8, IL-10 a rastový faktor β -FGF (Nibbering 2004).

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

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

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

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

Otázkou pre budúcnosť ostáva, či syntetické molekuly extrahované z medicínskych lariev niekedy nahradia MDT v dezinfekcii, debridemente a hojení rán. Možno. Ale ak

sa vyčistené molekuly samotné prejavia menej efektívne ako živé larvy, určite niekto vyvinie robotické larvy na doručenie týchto molekúl do cieľových oblastí rany (Sherman 2009).

2. 1. 3. Zhrnutie odporúčaní na aplikáciu larválnej terapie

Evidencia klasifikácie

- I. Meta-analýza a systematické prehľady náhodných kontrolných štúdií
- II. Jeden alebo viac porovnávajúcich náhodných kontrolných štúdií s dobrou metodikou
- III. Otvorené štúdie a prípadové série (kazuistiky)
- IV. Prípadové štúdie a odborné posudky

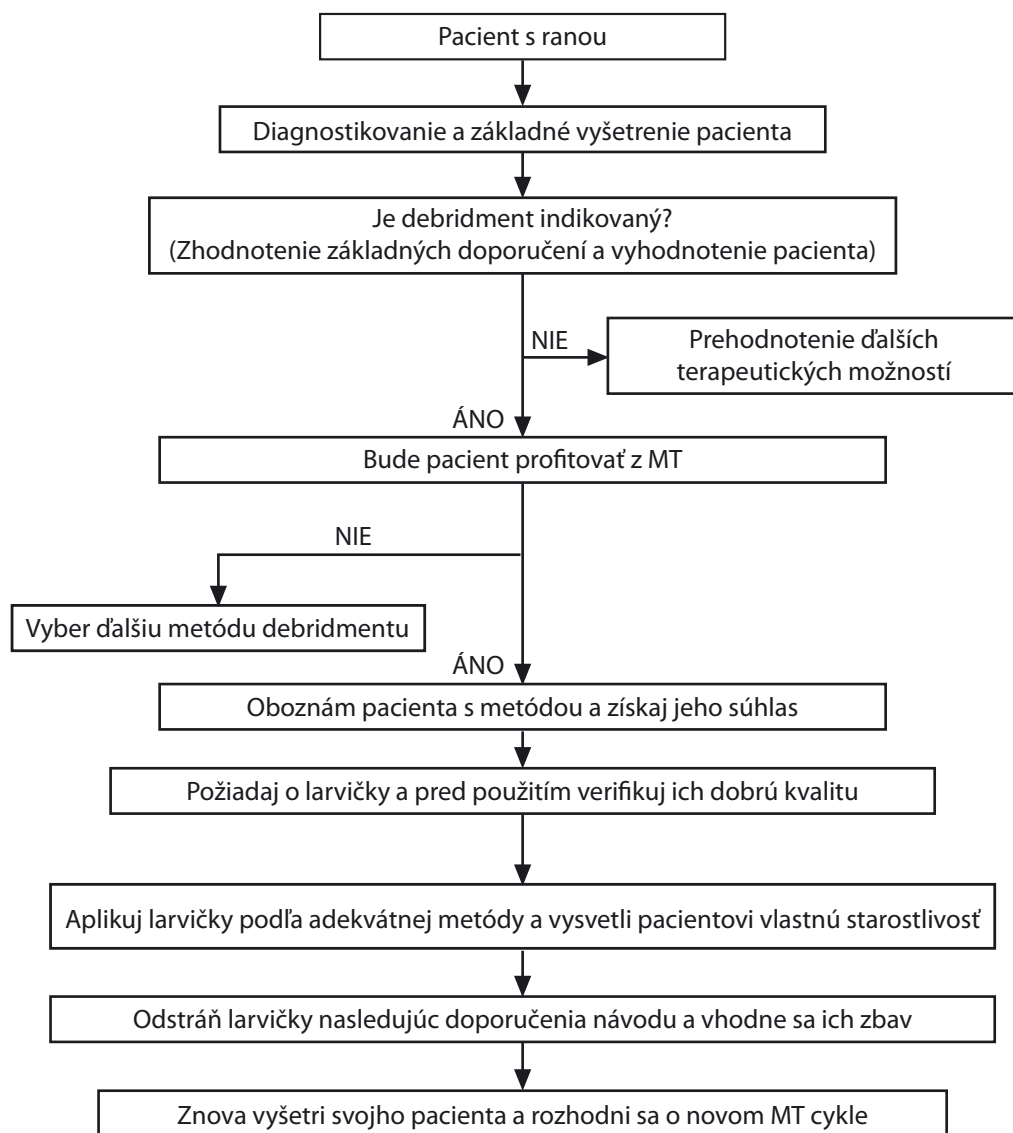
Odporúčania na použitie maggotovej debridementovej terapie (MT)		Úroveň evidencie
Vyhodnotenie pacienta	1.1 Pred vykonaním debridementu sa uistite , že je indikovaný.	III
	1.2 Zhodnoťte a ošetrte daný stav a aj ostatné ochorenia pacienta.	IV
	1.3 Pacient, ktorý obdrží MT by mal byť dobre informovaný a zdravotnícky personál by mal zdokumentovať všetko cez pacientov súhlas.	II
	1.4 Zvážiť dobu prepravy aby bolo možné naprogramovať MT.	IV
Selekcia pacientov a indikácia	2.1 Na vykonanie MT musí byť prítomný kvalifikovaný personál a larvy na medicínske použitie.	IV
	2.2 MT je indikovaná u pacientov s nekrotickým tkanivom, kde nie sú kontraindikácie .	II
	2.3 MT sa môže použiť ak bežné postupy sú neúčinné.	II
	2.4 MT sa môže použiť u pacientov, kde chirurgický debridement nemôže byť vykonaný.	III
	2.5 MT je obzvlášť účinný pri ranách, ktoré sú kolonizované a infikované MRSA	III
	2.6 Pacienti infikovaní s inými baktériami môžu mať tiež úžitok z MT.	III
	2.7 MT je užitočná pri vymedzovaní životaschopného od mŕtveho tkaniva.	III
	2.8 MT môže byť ako pomocná látka pri záchrane končatiny.	III
	2.9 MT bol úspešne použitý na eliminovanie nekrotického tumoru.	IV
	2.10 MT môže byť použitý súčasne prakticky s akoukoľvek systematickou terapiou.	IV
	2.11 MT môže byť požitá ako debridementova metóda kde je očakávané chirurgické zakončenie.	III
Aplikačná procedúra	3.1 Skontrolujte balenie obsahujúce červy po doručení.	IV
	3.2 Skontrolujte či je nádoba s larvičkami správne uzatvorená, nenachádza sa silný zápach a larvičky sú životaschopné.	IV
	3.3 Larvičky môžu byť uskladnené v chladničke, ak sa nepoužijú v ten istý deň od doručenia.	IV
	3.4 Uistite sa, že povrch rany je adekvátny na MT.	IV

Odporúčania na použitie maggotovej debridementovej terapie (MT)		Úroveň evidencie
Aplikačná procedúra	3.5 Aplikujte MT na základe stanovených metód popísaných v literatúre.	III
	3.6 Vysvetlite pacientovi nutné odporúčania zatiaľ čo sú červy na mieste a opatrenia v prípade núdze.	IV
	3.7 Použite adekvátnu techniku na odstránenie lariev, ktoré sú 24 do 48 hodín(max. 72 hodín) od umiestnenia lariev.	IV
	3.8 Zlikvidujte larvy v súlade s existujúcimi smernicami pre nebezpečný biologický odpad.	IV
	3.9 Ak je to nutné znovu aplikujte nový cyklus MT.	IV
	3.10 Adekvátne ošetrte akékoľvek komplikácie spojené s odobratím larválneho prekrytia.	IV
	3.11 Opatrne zhodnoťte okraje rany a vykonajte nutné opatrenia, aby sa nespôsobil ďalšie poškodenie macerovanej alebo čiastočne poškodenej kože.	IV
Kontraindikácie a opatrenia	4.1 MT by sa nemala aplikovať ak by nastala absolútna kontraindikácia (blízka vzdialenosť od ciev a vnútorných orgánov, pacientove popieranie, pacientove odmietnutie alebo nedostatok sterilných červov).	III
	4.2 Starostlivo zhodnoťte svojho pacienta ak by sa vyskytli výhrady pri použití MT.	IV
	4.2.1 Starostlivo zhodnoťte ischemické rany alebo s arteriálnymi insuficienciami.	IV
	4.2.2 Starostlivo zhodnoťte rany s niekoľkými život ohrozujúcimi infekciami alebo tie, ktoré vyžadujú sústavné pozorovanie	IV
	4.2.3 Starostlivo zhodnoťte neinfikované rany s granulovateľným tkanivom	III
	4.2.4 Starostlivo zhodnoťte pacientov s antikoagulantami alebo s koagulopatiou.	IV
	4.2.5 Starostlivo zhodnoťte vašich pacientov u ktorých sa nachádza povrchová alebo hlboká <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infekcia.	III
	4.2.6 Neaplikujte larvy pri liečbe osteomyelitídy v rane pokiaľ neexistujú iné metódy na liečbu.	I
	4.2.7 Buďte opatrní pri pacientoch s alergiami na komponenty použité pri vyživovaní médiu používané na prepravu lariev.	IV
	4.2.8 Starostlivo zhodnoťte použitie MT v bolestivých ranách.	III
	4.2.9 Starostlivo zhodnoťte použitie MT u pacientov so závažným hepatickým nedostatkom alebo s rizikom encefalopatie.	IV

2.1.4. Základné odporúčania pre starostlivosť o pacientov s ranami

Odporúčania pre všeobecnú starostlivosť o pacientov s ranami		Úroveň evidencie
Ciele liečby	Jasne si vytvoriť cieľ liečby na základe stavu pacienta	IV
	1.1 Ak cieľom nie je liečba rany, zadefinujte liečebný plán s pacientom a jeho rodinou	IV
	1.2 V tých ranách kde absentuje cirkulácia alebo paliatívna starostlivosť je indikovaná, potom sa treba vyhýbať vlhčeniu rany ,agresívnemu čisteniu rany a treba kontrolovať bolesť	IV
Identifikujte a liečte príčinu	2.0 Uistite sa, že máte správnu diagnózu rany, ktorá je liečená	IV
	2.1 Napraviť liečiteľné príčiny poškodenia tkaniva	IV
Pacientove a rodinné obavy	3.0 Zhodnotiť pacientove a rodinné obavy	IV
	3.1 Poskytnúť potrebné informácie a odpovedajte na akékoľvek otázky pacientov alebo rodiny	II
	3.2 Adekvátne kontrolovanie bolesti vo všetkých jej dimenziách	II
Poskytnite lokálnu starostlivosť o ranu	4.0 Vyhodnoťte a zdokumentujte charakteristiky rany (tvar veľkosť lôžko rany, atď)	IV
	4.1 Pred vykonaním debridementu rany sa uistite, že je v rámci vašej expertízy a klinických výsad	IV
	4.2 Očistite rany len po tom ako získate adekvátnu diagnózu, keď cieľom je liečba rany a keď ste si istý, že nespôsobíte ďalšie poškodenie	IV
	4.3 Očistite rany eliminovaním neživého, kontaminovaného alebo infikovaného tkaniva použitím vhodnej metódy (chirurgickej, mechanickej, maggotovej terapie, enzymatickej, atď.)	II
	4.4 Vypláchnuť ranu slaným roztok alebo vodou. Použitie antiseptických látok je vyhradené pre infikované rany	I
	4.5 Vyhodnotiť prítomnosť povrchových alebo hlbokých infekcií a vhodne liečiť	II
	4.6 Vyberte vhodné prekrytie rany pre každého pacienta zvlášť	IV
	4.7 Znovu vyhodnoťte po určitej dobe vývoj rany. Ak náhodou nepostupuje znovu prejdite všetky predchádzajúce body	III-IV
	4.8 Ak je to nutné, zvážte použitie pomocných terapií (biologických, transplantátov, terapie negatívneho tlaku na rany, hyperbarickej komory, atď.)	I-IV
Podpora tímu	5.0 Pracujte v tímoch na poskytnutie informácií, prevencie a kolaborácie s inými odborníkmi zapojenými do procesu liečby pacientov s ranami	III

2. 1. 5. Algoritmus pre debridement s larválnou terapiou



2. 1. 6. Príklady liečby pacientov larválnou terapiou

Kazuistika č. 1



24-ročný pacient utrpel pri autonehode pred 6 rokmi transversálnu léziu miechy s následnou paraplégiou, pre inkontinenciu stolice terminálna sigmostómia. Pre inkontinenciu moču opakovane uroinfekty. U pacienta sa vyvinuli dekubity v gluteálnej oblasti vľavo a v oblasti sakra, dlhodobo povlečené, atonické, zápachajúce, bez tendencie k hojeniu napriek opakovaným hospitalizáciám a nekrektómiám.



Pacient absolvoval spolu 15 aplikácií MDT, 5 počas hospitalizácie, 10 ambulantne, spočiatku priamo, neskôr biovrecká, za 6 mesiacov od začatia larválnej terapie defekty zhojené. Najskôr sa zahojil sakrálny dekubitus a následnej aj defekt v gluteálnej oblasti.

Kazuistika č. 2



20-ročný pacient po automobilovej nehode, pri ktorej utrpel zranenie ľavého predkolenia, po následnom cievnom rekonštrukčnom výkone a otvorenej zlomenine predkolenia riešenej externým fixátorom. Pacient mal nehojacú sa preležaninu na päte vľavo, prijatý na našu kliniku za účelom angiografie, RTG diagnostiky a liečby. V TIVA nekrektómia defektu na päte, aplikované spolu 3 cykly MDT, pacient udával len mierne bolesti. Defekt sa zhojil do dvoch týždňov, následné bolo možné vykonať ďalšie rekonštrukčné operácie.



Kazuistika č. 3





72-ročná pacientka s asi 3 roky trvajúcim cirkulárnym ulkusom na pravom predkolení, opakovane hospitalizovaná na kožných oddeleniach, bez efektu liečenia v hyperbarickej komore, na našej ambulancii vykonaná sklerotizačná liečba po ktorej sme zaznamenali mierne zlepšenie stavu. Pre silno povlečený defekt sme pacientku hospitalizovali za účelom MDT, aplikovaných jej bolo 5 cyklov MDT, 2 počas hospitalizácie, 3 ambulantne v biovreckách. Po mesiaci od ukončenia cyklov MDT sa cirkulárny ulkus zahojil.



Kazuistika č. 4

65-ročný pacient s anamnézou diabetickej mikro- a makroangiopatie, ICHDK, St.p.F-P bypass vľavo, St.p.suprakondylarnej amputácie PDK pre diabeticú gangrénu, ICHS, poruchou diastolickej funkcie, St.p.IM, hyperlipoproteinémia, DM 2. typu na INZ., Art. hypertenzia III. stupňa, CHRI na podklade diabetickej nefropatie, St.p.plastike skróta pre flegmónu, BHP, St.p.op. katarakty, chronická hepatopatia.

Pacient preložený z rajónneho chirurgického oddelenia po transmetatarsálnej amputácii ľavej nohy pre diabeticú gangrénu prstov.

Kultivácie 5.9.2007 pred MDT: *Serratia odorifera*, *Staphylococcus* sp. koag. negat., Meticilín rezistentný koaguláza negatívny stafylokok.

Po 2 cykloch MDT: 12.9.2007 *Proteus mirabilis* citlivý na 15 testovaných ATB, rezistentný na 4 testované ATB. Spolu 4 cykly MDT, jedenkrát veľmi silná bolestivosť. Defekt zhojený.





Kazuistika č. 5

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





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

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

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

Kazuistika č. 6

68-ročný pacient, diabetik na liečbe inzulínom, po amputácii pravého predkolenia v roku 2001 pre diabetickú gangrénu. Preložený z rajónnej nemocnice za účelom bioterapie pre nehojaci sa defekt ľavej nohy v oblasti pod laterálnym členkom. Pacient bol po opakovaných nekrektómiách, defekt sa neustále rozširoval. Po nižšie uvedenej angiografii nebola chirurgická rekonštrukcia indikovaná, pacientovi boli aplikované 2 cykly MDT počas hospitalizácie priamou technikou do defektu. Po vyčistení defektu preložený na II. int. kliniku za účelom liečby Prostavasinom.



AG vyšetrenie vľavo: plní sa AFS, ktorá má v celom priebehu nepravidelný lumen s početnými rôzno-stupňovými stenózami, podobný nález je i na a. poplitea, táto je obliterovaná úplne v distálnom úseku, bohatými drobnými kolaterálami sa plní v distálnom úseku a. tibialis post a v distálnom úseku predkolenia sa jemne, veľmi slabo plní a. fibularis, na periférii sa zobrazuje pedálny oblúk, vetvenie a. tibialis anterior a a. fibularis sa nezobrazilo.



Preložený po liečbe Prostavasinom, po larválnej terapii defekt trvalo čistý, nastala granulácia a zhojenie defektu.

Kazuistika č. 7

69-ročná pacientka s venóznymi ulkusmi, hospitalizovaná na našej klinike pre ulkus na ľavom predkolení. Pacientka opakovane prekonala erysipel. Pre venózne ulkusy predkolenia vľavo kompresívna skleroterapia a lokálna liečba, bez výraznejšieho klinického efektu.

V anamnéze AS univ., art. hypertenzia III, extrémna obezita, ICHS bolestivá forma, st.p.impl. a reimpl. PM, St.p.IM, chronické srdcové zlyhanie NYHA III-IV, CHRI, CHVI, hepatopatia na podklade chronickej kardiálnej stázy, hypotyreóza v liečbe.

Larválna liečba bola pacientke celkovo aplikovaná trikrát (dvakrát vo februári 2005, jedenkrát v septembri 2006), pre tvar defektu použité len biovrecká, defekt vľavo zhojený, vývoj ulkusu na pravom predkolení.



Kazuistika č. 8

21-ročný pacient preložený na našu kliniku po traume ľavej ruky a avulzii kože, šliach a šlachových pošiev ruky, prstov a distálneho predlaktia s obnažením MTC kostí a kostí zápästia dorzálné, po opakovanom neúspešnom debridemente na Klinike plastickej chirurgie, s polymikrobiálnou a kvasinkovou infekciou za účelom larválnej terapie. Celkovo u pacienta nasadené dva cykly MDT – 3 biovrecká s vajíčkami, výborný lokálny efekt, následne naložená podtlaková terapia pred definitívnym rekonštrukčným riešením.



Kazuistika č. 9

61-ročná pacientka, diabetička s periférnym arteriálnym ochorením, s asi rok trvajúcim defektom v oblasti päty ľavej nohy, po nekrektómii na operačnej sále nasadené spolu 3 cykly larválnej terapie – vajíčka priamym spôsobom, 2 cykly počas hospitalizácie, jeden ambulantne, došlo k vyčisteniu defektu, jeho granulácii a cca. o mesiac po MDT i k zhojeniu.



Kazuistika č. 10

64-ročný pacient, diabetik na inzuliné s chronickým obličkovým ochorením, stavom po amputácii III.–IV. prsta ľavej nohy, nehojaci sa povlečený defekt asi 4 mesiace, po jednom cykle larválnej terapie s priamo aplikovanými vajíčkami muchy bzučivky dokonalé vyčistenie spodiny defektu a naštartovanie granulácií, defekt o 2 mesiace zhojený.





Poznámka: Všetky uvedené prípady liečby rán pomocou larválnej terapie boli aplikované na I. chirurgickej klinike Fakultnej nemocnice s poliklinikou UK Bratislava pod vedením Doc. MUDr. Mareka Čambala, PhD. (Autorom fotografií je Marek Čambal)

2. 2. Hirudoterapia

2. 2. 1. Súčasný stav poznatkov

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

Názory na hirudoterapiu sa rôznili už v staroveku a tento stav pretrváva dodnes. Zatiaľ čo nemalá časť lekárskej komunity považuje hirudoterapiu za prežitok minulosti, ktorý nemá v modernej medicíne miesto, iná časť poukazuje na množstvo extrémne farmakologicky účinných molekúl prítomných v slinách pijavíc a možný potenciál ich využitia či už priamou aplikáciou pijavíc alebo farmák pripravených ako na báze biologických molekúl izolovaných z pijavíc. Hirudín, látka s mimoriadne silným antikoagulačným účinkom patrí k prvým biologickým molekulám, ktorej štruktúru a funkciu poznáme už niekoľko desiatok rokov. Dodnes bolo izolovaných vyše dvadsať rôznych molekúl zo slín viacerých druhov pijavíc, ktoré majú sľubný farmakologický potenciál. Pijavice sa úspešne využívajú najmä v rekonštrukčnej mikrochirurgii pri obnove obehu krvi v postihnutej oblasti. Na viacerých svetových pracoviskách prebiehajú klinické testy priamej aplikácie pijavíc pre riešenie niektorých zdravotných problémov.

2. 2. 2. Aplikácia pijavíc

Bezpečná a efektívna aplikácia pijavíc musí rešpektovať ich prirodzené správanie pri prijímaní potravy na tele hostiteľa, ale tiež minimalizovať potenciálne problémy a nevhodné reakcie pacienta počas, ale najmä po aplikácii. Pred zahájením terapie je nevyhnutné dôkladné poučenie pacienta aby bol informovaný, aké reakcie môže očakávať počas a po aplikácii pijavíc. Hirudoterapia je liečebná metóda, ktorá si vyžaduje trpezlivosť a pokoj ako zo strany terapeuta, tak aj pacienta. Je treba mať na pamäti, že pijavica potrebuje pre plné nasatie v priemere 20 až 60 minút, v niektorých prípadoch sa tento čas môže pretiahnuť až na dve hodiny. Násilné oddelenie pijavice, či už mechanicky alebo chemickou stimuláciou, nie je vhodné, keďže pijavica môže reagovať vylúčením obsahu žalúdka do rany a tým ju infikovať.

Na tú časť povrchu tela pacienta, kam plánujeme aplikovať pijavice, nie je vhodné minimálne dva dni pred terapiou aplikovať akékoľvek chemikálie, či už kozmetické prípravky alebo lokálne povrchové liečivá. Chemická dezinfekcia miesta, kam aplikujeme pijavice nemusí byť vhodná, pretože môže vyvolať odpor pijavice prisáť sa na takto ošetrenú pokožku. V súčasnosti nedokážeme zabezpečiť úplnú sterilitu pijavice bez toho, aby sme ju neusmrtili. Ak je koža, na ktorú plánujeme aplikovať pijavice príliš ochlpená,

odporúča sa jej oholenie. K úspešnému prichyteniu sa pijavice môže výrazne pomôcť stimulácia intenzívnejšieho prekrvenia pokožky. Lepšie lokálne prekrvenie dosiahneme priložením teplého obkladu, červeným svetlom, ponorením do horúcej vody, alebo bankovaním. Pre hirudoterapeutické účely používame výlučne zdravé aktívne pijavice. Jedince v procese zvliekania alebo letargicky poliehajúce na dne chovnej nádoby nie sú vhodné pre aplikáciu pacientom. Uprednostníme pijavice, ktoré sa aktívne a rýchlo pohybujú vo vode a po ponorení ruky do nádoby sa ihneď snažia aktívne prichytiť. Vhodnejšie sú menšie a stredne veľké jedince, keďže ich aplikácia je menej bolestivá, vzniknutá rana je menšia a lepšie sa hojí.

Pri manipulácii s pijavicami používame chirurgické rukavice. Pijavice z chovnej nádoby vyberáme rukami, zásadne nepoužívame pinzety, alebo iné kovové ostré nástroje, ktoré by ich mohli poraniť. Na miesto aplikácie vytvoríme tlak rukou a druhou opatrne priložíme pijavicu na okraj priehlbiny, ktorá vznikne v dôsledku tlaku. Pri úspešnom prichytení pijavice pacient pocíti opakované uhryznutie či lokálnu bolesť a následne môžeme v prednej tretine tela pijavice pozorovať rytmické pohyby signalizujúce zahájenie príjmu krvi.

Počas kŕmenia je potrebné nechať pijavicu v pokoji a umožniť jej prirodzené ukončenie kŕmenia. Doba kŕmenia sa pohybuje od desiatich minút do dvoch hodín, najčastejšie 20 až 60 minút. Počas satia je vhodné prekryť miesto aplikácie ľahkým tkanivom, ktoré čiastočne chráni pred chladom a tiež absorbuje vodu a krvné sérum, ktoré pijavica pri kŕmení vylučuje.

Plynulý pomalý odtok krvi je dôležitou súčasťou terapie. Násilné odstránenie pijavice, či už mechanické alebo vyvolané chemickým dráždením, má za následok slabší terapeutický efekt, ale najmä výrazné zvýšenie pravdepodobnosti infekcie rany.

Po uvoľnení pijavice je vhodné nechať ranu voľne krváčať 15 – 30 minút a až potom ranu prekryť adhéznym krytím. Základné krytie by malo pozostávať zo sterilného tampónu alebo zloženej sterilnej gázy, na ktoré umiestnime hrubšiu vrstvu dobre absorbujúceho materiálu (osvedčili sa dámske hygienické vložky, vhodný je i kompres Zetuvit, ktorý sa vyrába sterilný a je určený práve na absorpciu ranových sekrétov) a následne krytie fixujeme obvazom. Krvácanie sa spontánne zastaví za 3 – 12 hodín. Na druhý deň po aplikácii, keď už rana nekrváca, použité krytie odstránime. Je vhodné ranu prekryť náplastou. V okolí rany môže pacient pociťovať svrbenie, ktoré ho núti si ranu škrabať, čím môže dôjsť k jej opätovnému otvoreniu a prieniku infekcie. Svrbenie pretrváva 12 až 48 hodín po ukončení terapie. V oblasti rany môže pacient navyše pociťovať slabý tlak a teplo. Okolie rany zvyčajne v dôsledku intenzívneho prekrvenia mikrokapilár v pokožke sčervenie. Trvá niekoľko týždňov než sa rana úplne zahojí a miesto aplikácie získa rovnaký vzhľad ako okolitá pokožka.



Pijavica počas sania vylučuje tekutiny vyfiltrované z prijatej potravy (foto H. Galátová)

2. 2. 3. Dotazník pre pacienta liečeného pijavicou lekárskou

A) OSOBNÉ ÚDAJE

Meno a priezvisko:

Adresa:

Dátum narodenia:

Kontakt:

Výška: Váha:

Profesia:

Je Vaša práca stresujúca/náročná/riziková? ÁNO NIE

B) ÚDAJE O ZDRAVOTNOM STAVE

(trpíte dlhodobo niektorým z nasledujúcich ochorení, stavov tela?)

(hodiace sa zaškrtnite)

☐	Bolesti v oblasti krku	☐	Dermatitída	☐	Migrény	☐	Porucha imunity
☐	Svalové kŕče	☐	Psoriáza	☐	Boleť hlavy	☐	Vredy predkolenia
☐	Bolesti chrbta	☐	Kožná alergia	☐	Srdcové problémy	☐	Zápcha
☐	Artritída	☐	Virózna/mykózna infekcia	☐	Vysoký krvný tlak	☐	Poruchy trávenia
☐	Opuch	☐	Chladné nohy/ruky	☐	Nízky krvný tlak	☐	Bronchitída/ Pľúcne infekcie
☐	Epilepsia	☐	Ochorenie obličiek	☐	Kŕčové žily	☐	Zápaly hrdla
☐	Stres	☐	Problém s močovým mechúrom	☐	Zápaly kŕčových žíl	☐	Gynekologické problémy
☐	Rakovina	☐	Únava	☐	Krvácanie	☐	Cysty
☐	Depresia	☐	Infarkt	☐	Bolesti dolných končatín	☐	Tehotenstvo
☐	Skleróza multiplex	☐	Diabetes	☐	Pocity pnutia, trpnutia dolných končatín	☐	PMS (predmenštruačný syndróm)
☐	Reumatizmus	☐	Alergie	☐	Hemoroidy	☐	Menopauza
☐	Ekzém	☐	Problémy s nosovými dutinami	☐	Astma	☐	

C) SUBJEKTÍVNE ZDRAVOTNÉ ÚDAJE

Popíšte Váš zdravotný stav:

.....

.....

.....

Máte problémy so spánkom? ÁNO NIE

Bývate často unavený/á a ospalý/á? ÁNO NIE

Trápia Vás pocity úzkosti, strachu a trpíte depresiami? ÁNO NIE

Mávate časté zmeny nálad? ÁNO NIE

Bývate náchylný/á k infekciám (nachladnutie, chrípka)? ÁNO NIE

Stravujete sa pravidelne (raňajky, obed, večera)? ÁNO NIE

Jete veľa ovocia a zeleniny? ÁNO NIE

Je Vaša strava zameraná skôr na mäso, mliečne výrobky a pečivo? ÁNO NIE

Užívate nejaké doplnky výživy? Ak áno, aké? ÁNO NIE

Dodržiavate pitný režim (2–3 litre denne)? ÁNO NIE

Pijete kávu? ÁNO NIE

Fajčíte? Ak áno, uveďte dané množstvo. ÁNO NIE

Konzumujete alkohol? ÁNO NIE

Športujete pravidelne? ÁNO NIE

Máte nejaké zdravotné problémy, ktoré by Vás obmedzovali pri cvičení? ÁNO NIE

Ako trávite voľný čas?

.....

D) OBJEKTÍVNE ANAMNESTICKÉ ÚDAJE

Užívate pravidelne lieky? Ak áno, aké?	ÁNO	NIE
.....		
Ste v súčasnosti liečený na svoje ochorenie mimo nášho pracoviska? (Ako, čím?)	ÁNO	NIE
Utrpeli ste niekedy úraz, zranenie, otravu?	ÁNO	NIE
.....		
Boli ste niekedy operovaný/á?	ÁNO	NIE
.....		
Máte zle hojace a krvácajúce rany?	ÁNO	NIE
.....		

E) INFORMÁCIE O LIEČBE PIJAVICOU LEKÁRSKOU

Z akého zdroja ste boli informovaný o liečbe pijavicou lekárskou?

.....
Čo Vás doviedlo k rozhodnutiu podstúpiť tento druh terapie?

.....
Aký iný druh liečby na Vašu diagnózu ste podstúpili predtým ako ste sa rozhodli pre liečbu pijavicou lekárskou?

.....
Aké výsledky očakávate od tejto terapie?

.....
Ako dlho ste sa rozhodovali o podstúpení tejto liečby? S kým ste konzultovali svoje rozhodnutie?

Vyhlásenie

Ja dolu podpísaný/á súhlasím v súlade so zákonom č. 428/2002, Z.z. o ochrane osobných údajov v znení neskorších predpisov, so správou, spracovaním a uchovávaním mojich osobných údajov a informácií spoločnosťou Scientica a Ústavom zoológie SAV, a som schopný/á sa podrobiť terapii bez akýchkoľvek nepriaznivých dôsledkov. Bol/a som informovaný/á o procedúre a kontraindikáciách a želám si podrobiť sa tejto procedúre.

Dátum: Podpis pacienta:

2. 2. 4. Príklady liečby pacientov hirudoterapiou

Kazuistika č. 1

Flebotrombóza VP I.dx. - Posttrombotický syndróm I.dx.

63-ročný pacient s flebotrombózou VP (vena poplitea) a posttrombotickým syndrómom na pravej dolnej končatine. Bola použitá kombinácia hirudoterapie a konvenčnej liečby (polohovanie DK, bandáže na DK počas dňa, medikamentózna liečba – Mobivenal, Vessel, Clopigama). Pacientovi bolo v rámci 1. terapie nasadených 8 cyklov hirudoterapie v trvaní 40 dní s odstupom 3 – 7 dní medzi jednotlivými cyklami. Počas celej terapie bolo pacientovi aplikovaných 17 pijavíc na predkolenie a lýtko PDK. Doba satia pijavíc sa pohybovala v priemere okolo 35 minút. U pacienta počas hirudoterapie došlo niekoľkokrát k silnejšiemu opuchu predkolenia, hlavne v oblasti členku a k bolestiam v lýtku a členku, tieto príznaky však do niekoľkých dní ustúpili. Po 1. terapii v trvaní 40 dní pacient udáva zlepšenie subjektívnych ťažkostí a opuchnutia PDK, zmenšenie bolesti a príznakov CHVI. Došlo aj k vyblednutiu jemných žiliek na chodidle. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo priechodnosť hĺbkového venózneho systému bez známok aktívnej alebo prekonanej trombózy, na PDK v oblasti VP sú nástenné trombotické hmoty rekanalizované cca. na 80 %, lumeny sú voľne priechodné a kompresibilné. Pacient absolvuje už 2. terapiu.



Kazuistika č. 2

Chronická venózna insuficiencia (CHVI II št. CEAP kl. – Varices)

71-ročná pacientka s CHVI II št. CEAP kl. – Varices na pravej a ľavej dolnej končatine. V prípade tejto pacientky bola použitá kombinovaná terapia (hirudoterapia a klasická liečba v spojení s medikamentóznou liečbou). Počas 7 cyklov hirudoterapie bolo pacientke aplikovaných 14 pijavíc na stehno a lýtko PDK a ĽDK, doba satia pijavíc bola v priemere 45 minút. Terapia trvala 46 dní s odstupom 5 – 7 dní medzi jednotlivými cyklami. U pacientky sa počas hirudoterapie neobjavili silnejšie alergické reakcie, iba mierny zápal sprevádzaný začervenaním, lokálne svrbenie, 2× došlo k opuchu predkolenia a členku na oboch DK, niekedy cítila miernu únavu. Po 1. terapii udáva pacientka zlepšenie subjektívnych ťažkostí a opuchnutia PDK a ĽDK, zmenšenie bolesti a príznakov CHVI. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo priechodnosť hĺbkového venózneho systému.



Kazuistika č. 3

Chronická venózna insuficiencia (CHVI IV št. CEAP kl.- Varices extr.inf.I.dx.)

50-ročný pacient s CHVI IV št. CEAP kl. – Varices extr.inf.I.dx. na pravej dolnej končatine. Bola použitá kombinácia hirudoterapie a konvenčnej liečby (polohovanie DK, bandáže na DK počas dňa, sklerotizácia žíl, medikamentózna liečba – Mobivenal, Ves-sel, Clopigama). Pacientovi bolo v rámci 1. terapie nasadených 8 cyklov hirudoterapie v trvaní 40 dní s odstupom 3 – 6 dní medzi jednotlivými cyklami. Počas terapie mu bolo aplikovaných 16 pijavíc na vnútornú a vonkajšiu stranu lýtku a predkolenia PDK. Pijavice boli na nohe pacienta v priemere okolo 40 minút. Najčastejšími alergickými reakciami u pacienta počas terapie boli mierny zápal, opuch a bolesti v lýtku, časté svrbenie, krvácanie bolo väčšinou slabšie. Po treťom cykle spozoroval aj lepšie sfarbenie pokožky na predkolení. Po 1. terapii v trvaní 40 dní udáva zlepšenie subjektívnych ťažkostí a opuchnutia PDK, zmenšenie bolesti a príznakov CHVI na DK. Viditeľne sa stiahli žily na DK a zmizol opuch okolo členku. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo priechodnosť hlbokého venózneho systému bez známkov aktívnej alebo prekonanej trombózy, lumeny sú voľne priechodné a kompresibilné, reakcie na periférne augmentácie primerané.



Kazuistika č. 4

Flebotrombóza VP (vena poplitea) I.dx. CHVI VI št. CEAP kl.

69-ročný pacient s flebotrombózou VP na pravej a ľavej dolnej končatiny. Pacient mal v minulosti hĺbkovú venóznú trombózu na oboch dolných končatinách. Pacient podstúpil kombinovanú liečbu (hirudoterapia a klasická liečba – bandáže na PDK počas 24 hodín, polohovanie DK, sklerotizácia žíl, medikamentózna liečba – Detralex, Vessel). Pacient podstúpil 6 cyklov hirudoterapie počas 35 dní, s odstupom 5 – 8 dní medzi jednotlivými cyklami. Počas terapie mu bolo podaných 12 pijavíc na predkolenie LDK. Doba satia pijavíc sa pohybovala v priemere okolo 35 minút. Pacient počas terapie pozoroval len nepatrné alergické reakcie ako mierny opuch okolo členku bez zápalu, mierne svrbenie, niekedy došlo k zapáleniu rán po pijaviciach, krvácanie bolo slabé. Po hirudoterapii uvádza zlepšenie pocitov CHVI a zapuchnutia DK. Zahojil sa Ulcus cruris na členku pravej dolnej končatiny. Pacientovi sa znížil tlak, pozoroval subjektívne zmeny v trávení. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo priechodnosť hĺbkového venózneho systému a na pravej dolnej končatine došlo k rekanalizácii VP do 50 %. Pacientovi bola nasadená už 2. terapia.



Kazuistika č. 5

Chronická venózna insuficiencia (CHVI III št. CEAP kl. – Varices extr.inf. I.dx)

71-ročná pacientka s CHVI III št. CEAP kl. – Varices extr. inf. I.dx na pravej dolnej končatine. Pacientka podstúpila 7 cyklov terapie pijavicami, ktoré boli kombinované s klasickou liečbou (polohovanie DK, bandáže, sklerotizácia žíl na PDK, medikamentózna liečba – Varivenol, Warfarin, Tritace, Betalkoc). Počas 30 dní trvania hirudoterapie jej bolo aplikovaných 15 pijavíc na vnútornú stranu stehna a predkolenia PDK. Terapiu absolvovala pravidelne 1–2-krát do týždňa. Pijavice boli na DK pacientky prisaté v priemere 30 minút. Pacientka po aplikácii pijavíc udávala zapuchnutie členku a predkolenia PDK, miernu bolesť DK, niekedy kŕče a trhanie v lýtku, 2× sa objavil mierny zápal a 1× silný zápal bez teploty. Na konci terapie sa bolesti vytrácali. Po hirudoterapii udáva zlepšenie zapuchnutia DK, bez klaudikácií a zápalov DK. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo priechodnosť hĺbkového venózneho systému, bez známok aktívnej alebo prekonanej trombózy.

Kazuistika č. 6

Flebotrombóza F-P I.dx

32-ročný pacient s flebotrombózou na pravej dolnej končatine. Pred pár rokmi mal zlomeninu na PDK, lýtko bolo často opuchnuté a začervenané. Pacientovi bola navrhnutá kombinácia konvenčnej liečby (bandáže počas dňa, medikamentózna liečba – Vessel, Mobivenal) a hirudoterapie. Hirudoterapiu mal rozdelenú do 6 cyklov počas 40 dní. Pacientovi bolo aplikovaných 11 pijavíc na lýtko PDK, kde priemerná doba satia pijavíc bola 30 minút. Pacient nepociťoval výrazné vedľajšie účinky a alergické reakcie. Trikrát počas terapie udával mierny zápal sprevádzaný opuchom, krvácanie bolo mierne. Pacientov stav je po hirudoterapii zlepšený. Na PDK došlo ku kompletnej rekanalizácii v oblasti VP, bez nálezu prekonanej hĺbkovej venóznej trombózy.

Kazuistika č. 7

Flebotrombóza VP,VTP I.dx.

73-ročný pacient s flebotrombózou VP (vena poplitea) na pravej dolnej končatine, bol sledovaný na cievnej ambulancii I. chirurgickej kliniky LFUK cca. rok pre hĺbkovú venóznou trombózu na PDK. Pacient podstúpil konvenčnú terapiu (polohovanie DK, bandáže, cievna gymnastika) v kombinácii s hirudoterapiou. Hirudoterapiu absolvoval 20 dní, počas 6 cyklov mu bolo aplikovaných 12 pijavíc na predkolenie PDK. Pijavice boli na DK prisaté priemerne 40 minút. Pacient po aplikácii pijavíc pociťoval miernu únavu a ospalosť, trikrát počas terapie mal zápalovú reakciu v okolí raniiek po prisatí pijavíc. Po hirudoterapii sa zmiernili opuchy a príznaky CHVI. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo rekanalizáciu VFS (vena femoralis superficialis) na PDK VP I. dx Trombosis VTP I. dx.

Kazuistika č. 8

Chronická venózna insuficiencia (CHVI IV št. CEAP kl).

51-ročný pacient s CHVI IV št. CEAP kl. na pravej dolnej končatine. Pacient podstúpil 7 cyklov terapie počas 42 dní s odstupom 6 – 8 dní medzi jednotlivými cyklami. Počas tohto obdobia mu bolo aplikovaných 13 pijavíc na vnútornú stranu stehna PDK a LDK a na predkolenie LDK. Pijavice boli na DK prisaté v priemere 40 minút. Prvé dni po aplikácii pijavíc mal pacient silný zápal v okruhu 10 cm od rany po pijaviciach sprevádzaný silným opuchom s svrbením. Potom počas celého cyklu nepozoroval žiadne nežiadúce účinky a rany sa bezproblémovo hojili bez zápalu a väčšieho krvácania. Pacient po hirudoterapii udáva zlepšenie subjektívnych ťažkostí a príznakov CHVI. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo priechodnosť hĺbkového venózneho systému.

Kazuistika č. 9

Chronická venózna insuficiencia (CHVI II št. CEAP kl.)

52-ročný pacient s CHVI II št. CEAP k. na pravej a ľavej dolnej končatine. Pacient podstúpil 7 cyklov terapie počas 42 dní s odstupom 6 – 8 dní medzi jednotlivými cyklami. Počas tohto obdobia mu bolo aplikovaných 13 pijavíc na vnútornú stranu stehna PDK a na predkolenie PDK. Pijavice boli na DK prisaté v priemere 40 minút. Pacient mal 2 dni po prvej aplikácii pijavíc silný zápal sprevádzaný miernym opuchom a oblasti rán po pijaviciach mal teplé a zatvrdnuté. Ostatné dni po aplikáciách mal bezproblémové hojenie bez zápalov a alergických reakcií. Pacient po hirudoterapii udáva zlepšenie príznakov CHVI. Ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo priechodnosť hĺbkového venózneho systému.

Poznámka: Všetky uvedené prípady liečby rôznych diagnóz pomocou hirudoterapie boli aplikované hirudoterapeutickou Henrietou Galátovou a pod odborným dohľadom a vedením MUDr. Viliama Slezáka, Univerzitná nemocnica s poliklinikou Milosrdní bratia, s.r.o., ambulancia cievnej chirurgie, Bratislava. (Autorom fotografií je Henrieta Galátová a Peter Takáč.)

2. 3. Ichtyoterapia

2. 3. 1. Súčasný stav poznatkov

Meno ichtyoterapia pochádza z gréckeho mena pre ryby – Ichthys. História tejto liečebnej metódy je v tradičnej medicíne slabo zdokumentovaná. V múzeu neďaleko rieky Kwai, sa nachádza záznam o utrpení ľudí v zajateckých táboroch, skica zobrazujúca väzňa až po pás vo vode s rybkami, ktoré mu čistia vredy predkolenia je prvým historickým záznamom o ichtyoterapii. Ďalej sú záznamy o rozšírenom používaní týchto rýb v Indii, a to najmä vo vidieckych oblastiach. Najznámejšou formou používania ichtyoterapie pri liečbe kožných ochorení je využitie ryby *Garra rufa*, bežne známa ako „doktor ryba“, alebo okusovacia ryba na čistenie poškodených miest pokožky. Táto ryba sa prirodzene vyskytuje v rieke Eufkrat. Výhody jej využitia boli prvýkrát pozorované v oblasti Kangalu v Turecku – preto sa tiež nazývajú Kangalské ryby (Özcelik et al. 2000). Tureckom Kangale v provincii Sivas si domorodí prevádzkovatelia miestnych kúpeľov už pred viac ako 200 rokmi všimli, že hnedo-sivasté rybičky, ktoré sa nechtiac odchytili do kadi s teplou vodou, sa koncentrujú okolo zatvrdnutej mŕtvej pokožky návštevníkov a ozobkávajú ju. V prirodzených prameňoch k podobnej situácii nedochádzalo, alebo k nej dochádzalo len veľmi zriedka a to viedlo k podozreniu, že pokiaľ ryby majú dostatok rastlinných a živočíšnych bielkovín, ľudská koža ich neláka. Keď sa však ocitli v uzatvorených kadiach s limitovaným zdrojom obživy, zhluchovali sa v húfoch na miestach, kde sa suchá ľudská koža olupovala. Kangalčania vtedy ani len netušili, čo za unikátneho tvora objavili. Záujem o blahodárny pobyt v termálnej vode s rybkami rástol a kadi pribúdalo. Dnes v Kangale stoja kúpele s medzinárodným štatútom, ktoré sú vyhľadávané čoraz viac pacientmi s chronickými bradavicami, plesňovými ochoreniami, suchým ekzémom a najmä pacientmi trpiacimi psoriázou. Unikátna termálna voda má teplotu 37 °C a obsahuje 1 gram selénu na liter vody. Samé o sebe je pozoruhodné, že terapeutické ryby sú schopné žiť vo vode tak vysokej teploty. Vzhľadom k vysokej nadmorskej výške, má Kangal aj ďalšie fyzikálne výhody z prostredia, a to je prirodzené pôsobenie ultrafialových lúčov na poškodenú pokožku pacientov. Terapia bola prvýkrát spomenutá v časopise Lancet v roku 1989, ale jej detaily boli len nedávno podrobne opísané v práci Özcelika (Özcelik et al. 2000). Na celom svete neexistuje žiadna iná porovnateľná terapeutická metóda, ktorá ponúka všetky výhody Kangalských kúpeľov. Kangalské termálne pramene sú domovom 2 druhov bezzubých rýb, ktoré žijú v jeho 37 °C teplej vode (98,6 stupňov Fahrenheita): *Cyprinion macrostomus* a *Garra rufa*. Obidva druhy rýb patria do čeľade kaprovitých (Cyprinidae). *Garra rufa* je druh, ktorý je najčastejšie využívaný na terapeutické účely. *Garra rufa* obýva dno tokov, kde sa kosákovitými prísavnými ústami prichytáva na skaly a živí sa fyto a zoo planktónom. Keďže v horúcich prameňoch Kangalu je fyto a zoo planktón zriedkavý, živí sa tieto ryby šupinami kože pacientov s kožnými chorobami, akými sú psoriáza a atopický zápal kože. Tieto ryby, väčšinou dorastajú do dĺžky 10 cm.

2. 3. 2. Ichtyoterapeutická liečba

2. 3. 2. 1. Objektivizácia

Zistilo sa, že oblasti posudzovania a hodnotenia závažnosti psoriázy nie sú opakovateľné. Bolo vyvinutých niekoľko automatizovaných postupov pre viac reprodukovateľné merania plochy psoriázy, ale neboli vhodné pre hodnotenie rozsiahlych meraní. Nedávno bola zverejnená metóda, kde bola meraná výhodná, presná počítačovo meraná plocha na digitálnej fotografii i v kombinácii s odbornosťou lekára, v určení okrajov psoriatickej lézie. Pacienti boli vyšetrení a fotografovaní pred a po liečbe s kalcipotriolovou masťou alebo placebo. Psoriatická oblasť bola lekárom ručne označená na pacientovej fotografii a oblasť bola automaticky meraná na počítači. Pre porovnanie, lekári spravili tiež štandardné psoriatické hodnotenia oblastí. Bolo zistené, že pomocou počítačovej podpory merania plochy psoriatickej lézie sa zlepšil výkon klinického hodnotenia v porovnaní so štandardným prístupom. Lekári na základe odhadov oblastí psoriatických lézií majú tendenciu preceňovať. Prispôbený PASI index, kde psoriatická plocha nebola prevedená do priestorového stupňa, ale bola zachovaná ako kontinuálna premenná, tým sa zlepšil výkon klinického hodnotenia. Upravené PASI, ktoré zahrňa počítačom podporované oblasti merania ako kontinuálne premenné sa volá „Počítačom podporovaný program na hodnotenie súvislej psoriatickej plochy a závažnosti“ (cPcASI).

2. 3. 2. 2. Zjednodušenie

PASI môže byť príliš ťažkopádne použiteľný mimo skúšok, čo viedlo k pokusom o zjednodušenie indexu (SPAS) pre klinické použitie.

2. 3. 2. 3. Alternatívne prístupy

Zatiaľ čo vyššie hodnoty PASI indikujú ťažšie psoriázy, je ťažké pre pacientov a lekárov popísať klinické závažnosti pre konkrétne PASI číslo. Predstierali sa pokusy, kde sa ukazovalo na tieto problémy a riešilo sa to tým, že sa priložili opisy závažnosti psoriázy k hodnotiacim systémom, vrátane celkového posúdenia psoriázy (PGA) a mriežkový systém pre globálne posúdenie lekárom (LS-PGA), štúdie porovnávané a overené PASI, PGA, a LS-PGA.

2. 3. 2. 4. Index oblasti závažnosti psoriázy (PASI)

Detaily o pacientovi

Meno	
Priezvisko	

Detaily o dermatológovi

Meno dermatológa	
Dátum hodnotenia	
Podpis dermatológa	

Výsledky

PASI =

HLAVA

Plocha	Erythema (začervenanie)	Zatvrdnutie (hrúbka)	Šupinatost' (odlupovanie)
☐ 0 %	☐ 0	☐ 0	☐ 0
☐ <10 %	☐ 1	☐ 1	☐ 1
☐ 10–29 %	☐ 2	☐ 2	☐ 2
☐ 30–49 %	☐ 3	☐ 3	☐ 3
☐ 50–69 %	☐ 4	☐ 4	☐ 4
☐ 70–89 %			
☐ 90–100 %			



RAMENÁ

Plocha	Erythema (začervenanie)	Zatvrdnutie (hrúbka)	Šupinatost' (odlupovanie)
☐ 0 %	☐ 0	☐ 0	☐ 0
☐ <10 %	☐ 1	☐ 1	☐ 1
☐ 10–29 %	☐ 2	☐ 2	☐ 2
☐ 30–49 %	☐ 3	☐ 3	☐ 3
☐ 50–69 %	☐ 4	☐ 4	☐ 4
☐ 70–89 %			
☐ 90–100 %			



TRUP

Plocha	Erythema (začervenanie)	Zatvrdnutie (hrúbka)	Šupinatosť (odlupovanie)
○ 0 %	○ 0	○ 0	○ 0
○ <10 %	○ 1	○ 1	○ 1
○ 10–29 %	○ 2	○ 2	○ 2
○ 30–49 %	○ 3	○ 3	○ 3
○ 50–69 %	○ 4	○ 4	○ 4
○ 70–89 %			
○ 90–100 %			



2.3.2.5. PASI skóre

PASI skóre je nástroj používaný pri meraní závažnosti a rozšírenia psoriázy. Trvá to len pár minút na osvojenie si presného merania.

2.3.2.6. Intenzita

Reprezentatívna oblasť psoriázy je vybraná pre každú oblasť tela. Intenzita sčervenania, hrúbka a zmena veľkosti psoriázy je hodnotená ako žiadna (0), mierna (1), stredná (2), ťažká (3), alebo veľmi ťažká (4).

Intenzita	chýba	mierna	stredná	ťažká	veľmi ťažká
začervenanie					
	skóre 0	skóre 1	skóre 2	skóre 3	skóre 4
hrúbka					
	skóre 0	skóre 1	skóre 2	skóre 3	skóre 4
šupinatosť					
	skóre 0	skóre 1	skóre 2	skóre 3	skóre 4

2.3.2.7. Kvalita života

Štatisticky bolo preukázané, že závažné prípady psoriázy mali vplyv na zdravie postihnutých pacientov a tiež na kvalitu života, ako sú depresie, hypertenzia, kongestívne srdcové zlyhanie alebo diabetes typu 2. V závislosti od závažnosti a umiestnenia ohnísk, jednotlivci môžu zažiť významné fyzické obmedzenia a samozrejme aj handicap. Svrbenie a bolesť môže spôsobiť obmedzenie základných funkcií pacienta, ako je starostlivosť o seba samého, obmedzenie pohybových aktivít, poruchy spánku. Psoriatické plaky, šupiny na rukách a nohách môžu brániť jednotlivcom pracovať v určitých povolaniach, vykonávať niektoré športy a v starostlivosti o členov rodiny alebo domácnosti. Plaky na hlave môžu byť obzvlášť nepríjemné, ako napr. šupinaté plaky vo vlasoch môžu byť zamenené za lupiny. Lekárska starostlivosť môže byť nákladná a časovo náročná, a môže zasahovať do pracovného alebo školského rozvrhu. Jedinci so psoriázou sa môžu tiež cítiť rozpačito s ohľadom na ich vzhľad a mať zlý osobný obraz, ktorý pramení zo strachu z verejného odmietnutia a psychosexuálnych obáv. Psychologická úzkosť môže viesť k významným depresiám a sociálnej izolácii. V roku 2008 nadácia Psoriasis spravila národný prieskum so 426 psoriázou trpiacimi pacientmi a 71 % uviedlo, že táto choroba je významným problémom v ich každodennom živote. Viac ako polovica uviedla významné poruchy sebavedomia (63 percent) a rozpaky (58 percent). Viac ako jedna tretina odpovedala, že sa vyhýba spoločenským aktivitám a alebo intímnym interakciám.

2.3.2.8. Index závažnosti plochy psoriázy – Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Index závažnosti plochy psoriázy (PASI) je najpoužívanejším nástrojom pre meranie závažnosti psoriázy. PASI v sebe spája posúdenie závažnosti lézií a plôch, ktoré sa potom vyjadruje v stupnici v rozsahu od 0 (žiadny prejav) do 72 (maximálny prejav).

Kalkulácia: Telo je rozdelené na štyri časti (hlava (H) (10 % kože z povrchu ľudského tela), ramená (A) (20 %), trup (T) (30 %), nohy (L) (40 %). Každá z týchto oblastí je zaznamenaná sama o sebe, následne sú štyri výsledky skombinované do konečného PASI. U každej sekcie je percento zasiahnutej plochy kože odhadnuté a potom transformované do stupňov od 0 až 6:

0 % zo zúčastnenej oblasti, stupeň: 0

<10 % zo zúčastnenej oblasti, stupeň: 1

10 – 29 % zo zúčastnenej oblasti, stupeň: 2

30 – 49 % zo zúčastnenej oblasti, stupeň: 3

50 – 69 % zo zúčastnenej oblasti, stupeň: 4

70 – 89 % zo zúčastnenej oblasti, stupeň: 5

90 – 100 % zo zúčastnenej oblasti, stupeň: 6

V každej oblasti sa závažnosť odhaduje tromi klinickými prejavmi: erytém (začervenanie), zatvrdnutie (hrúbka) a olupovanie (lupiny). Parametre závažnosti sa merajú na škále od 0 do 4, od žiadneho do maxima.

Súčet všetkých troch rizikových parametrov sa potom počíta pre každú časť kože, ktorý sa násobí stupňom pre danú oblasť a vynásobí hmotnosťou príslušnej sekcie (0,1 pre hlavu, 0,2 pre ramená, 0,3 pre telo a 0,4 pre nohy).

$$PASI = 0,1 \cdot (E_H + I_H + D_H) \cdot A_H + 0,2 \cdot (E_A + I_A + D_A) \cdot A_A + 0,3 \cdot (E_T + I_T + D_T) \cdot A_T + 0,4 \cdot (E_L + I_L + D_L) \cdot A_L$$

2.3.2.9. Dermatologický index kvality života

Meno:..... Dátum:.....
Adresa:..... Dg :..... Skóre:

Cieľom tohto dotazníku je zhodnotiť, do akej miery vaše kožné ochorenie ovplyvnilo váš život v poslednom týždni. Prosím, zaškrtnite jednu odpoveď.

1. Ako veľmi vás behom posledného týždňa svrbela koža, bolela, páčila alebo bola citlivá a podráždená?
☐ veľmi veľa
☐ veľa
☐ málo
☐ vôbec nie
2. Nakolko ste boli v poslednom týždni uvedený do rozpakov alebo ste si sám uvedomoval stav svojej kože?
☐ veľmi veľa
☐ veľa
☐ málo
☐ vôbec nie
3. Ako veľmi vám posledný týždeň vaša kožná choroba prekážala pri nakupovaní, starostlivosti o domácnosť a záhradu?
☐ veľmi veľa
☐ veľa
☐ málo
☐ vôbec nie
4. Nakolko ovplyvnil stav vašej kože behom posledného týždňa výber vášho oblečenia?
☐ veľmi veľa
☐ veľa
☐ málo
☐ vôbec nie
5. Nakolko ovplyvnil stav vašej kože behom posledného týždňa vaše spoločenské aktivity a napln voľného času?
☐ veľmi veľa
☐ veľa
☐ málo
☐ vôbec nie
6. Ako vám stav vašej kože behom posledného týždňa vadil pri športe?
☐ veľmi veľa
☐ veľa
☐ málo
☐ vôbec nie

- 7a. Zabránil vám stav vašej kože behom posledného týždňa pracovať alebo študovať?
- ☐ veľmi veľa
 - ☐ veľa
 - ☐ málo
 - ☐ vôbec nie
- 7b. Ak nie, prekážal vám stav kože behom posledného týždňa pri práci alebo štúdiu?
- ☐ veľmi veľa
 - ☐ veľa
 - ☐ málo
 - ☐ vôbec nie
8. Nakoľko ovplyvnil stav vašej kože behom posledného týždňa styk s partnerom, blízkymi priateľmi alebo príbuznými?
- ☐ veľmi veľa
 - ☐ veľa
 - ☐ málo
 - ☐ vôbec nie
9. Mali ste posledný týždeň kvôli stavu vašej kože sexuálne problémy?
- ☐ veľmi veľa
 - ☐ veľa
 - ☐ málo
 - ☐ vôbec nie
10. Spôsobila Vám liečba vášho kožného ochorenia behom posledného týždňa nejaké problémy, napr. zabrala veľa času, spôsobila neporiadok?
- ☐ veľmi veľa
 - ☐ veľa
 - ☐ málo
 - ☐ vôbec nie

2.3.2.10. Dermatologický index kvality života rodiny

Meno:

Vzťah k pacientovi: Skóre:

Diagnóza pacienta: Dátum:

Otázky sa týkajú dopadu kožného ochorenia Vášho príbuzného či partnera na Vašu kvalitu života behom posledného mesiaca. Prečítajte si prosím pozorne otázky a zaškrtnite odpoveď.

1. Koľko citovej ujmy ste behom posledného mesiaca zakúsili v dôsledku kožného ochorenia vášho príbuzného či partnera, napr. starosti, depresie, rozpaky, znechutenie?
☐ vôbec nie , nepodstatné
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi veľa
2. Nakoľko ovplyvnilo kožné ochorenie Vášho príbuzného či partnera vašu fyzickú pohodu behom posledného mesiaca, napr. únava, vyčerpanie, zhoršenie zdravotného stavu, poruchy spánku či neschopnosť odpočívať?
☐ vôbec nie, nepodstatné
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi veľa
3. Nakoľko ovplyvnilo kožné ochorenie Vášho príbuzného či partnera vaše osobné vzťahy s ním alebo inými ľuďmi?
☐ vôbec nie, nepodstatné
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi veľa
4. Koľko problémov ste behom posledného mesiaca mali s reakciami druhých ľudí na kožné ochorenie vášho príbuzného či partnera napr.šikana, uprené pohľady, potreba vysvetľovať jeho kožné problémy?
☐ vôbec nie, nepodstatné
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi veľa
5. Nakoľko ovplyvnilo kožné ochorenie vášho príbuzného či partnera váš spoločenský život behom posledného mesiaca, napr. vychádzky, návštevy, účasť na spoločenských akciách?
☐ vôbec nie, nepodstatné
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi veľa

6. Nakolko ovplyvnilo kožné ochorenie vášho príbuzného či partnera vaše rekreačné a voľno časové aktivity behom posledného mesiaca, napr. dovolenka, koníčky, cvičenie, športové aktivity, kúpanie, sledovanie televízie?
- ☐ vôbec nie, nepodstatné
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi veľa
7. Koľko času ste behom posledného mesiaca strávili starostlivosťou o svojho príbuzného či partnera s kožným ochorením, napr. nanášaním krémov, podávaním liekov, starostlivosťou o kožu?
- ☐ vôbec nie, nepodstatné
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi veľa
8. Koľko domácich prác naviac ste museli vykonať v poslednom mesiaci kvôli kožnému ochoreniu vášho príbuzného či partnera, napr. upratovanie, vysávanie, pranie, varenie?
- ☐ vôbec nie, nepodstatné
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi veľa
9. Nakolko ovplyvnilo kožné ochorenie vášho príbuzného či partnera vašu prácu či štúdium, napr. nutnosť zobrať si voľno, neschopnosť ísť do práce, kratší čas strávený v zamestnaní, konflikty s kolegami na pracovisku?
- ☐ vôbec nie, nepodstatné
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi veľa
10. Nakolko behom posledného mesiaca zvýšilo kožné ochorenie vášho príbuzného či partnera vaše bežné výdaje na domácnosť, napr. cestovné náklady, nákup špeciálnych výrobkov, krémov a kozmetiky?
- ☐ vôbec nie, nepodstatné
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi veľa

2.3.2.11. Index kvality života pri psoriáze (psoriasis vulgaris)

Meno:

Vzťah k pacientovi:

Diagnóza pacienta: Dátum:

Všetky otázky sa týkajú posledných 4 týždňov.

Denné aktivity:

1. Ako ovplyvnila psoriáza v posledných 4 týždňoch vašu schopnosť starať sa o vašu domácnosť prípadne záhradu?
☐ vôbec nie
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi
2. Ako často ste v posledných 4 týždňoch kvôli psoriáze zmenili typ alebo farbu odevov?
☐ vôbec nie
☐ málo
☐ trochu
☐ Veľmi
3. Museli ste v posledných 4 týždňoch kvôli psoriáze častejšie prať alebo meniť oblečenie?
☐ vôbec nie
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi
4. Mali ste v posledných 4 týždňoch kvôli psoriáze problémy u holiča alebo kaderníka?
☐ vôbec nie
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi
5. Kúpali ste sa v posledných 4 týždňoch častejšie ako obvykle?
☐ vôbec nie
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi
6. Koľko času ste v posledných 4 týždňoch kvôli psoriáze stratili v zamestnaní práceneschopnosťou?
☐ vôbec nie
☐ málo
☐ trochu
☐ veľmi

7. Skomplikoval sa v posledných 4 týždňoch kvôli psoriáze výkon vašej práce?
- ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi

U nepracujúcich

- 6b. Nakoľko psoriáza v posledných 4 týždňoch narušila vaše normálne denné aktivity?
- ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi
- 7b. Ako zmenila psoriáza v posledných 4 týždňoch spôsob, ktorým vykonávate normálne denné aktivity?
- ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi
8. Bola vaša kariéra ovplyvnená psoriázou, napr. odmietnutie povýšenia, strata zamestnania, požiadavka na zmenu zamestnania?
- ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi

Medziľudské vzťahy

9. Mali ste kvôli psoriáze v posledných 4 týždňoch sexuálne problémy?
- ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi
10. Vyvolala psoriáza v posledných 4 týždňoch problémy s vaším partnerom alebo niektorým s vašich blízkych priateľov a príbuzných?
- ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi

Voľný čas

11. Nakoľko vám v posledných 4 týždňoch psoriáza znemožnila spoločenské aktivity alebo funkcie?
 - ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi
12. Museli ste kvôli psoriáze v posledných 4 týždňoch obmedziť svoje športové aktivity?
 - ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi
13. Nemohli ste v posledných 4 týždňoch kvôli psoriáze použiť verejné kúpele, zamedzila vám ich použitie alebo ste boli vystavený poznámkam?
 - ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi
14. Viedla vaša psoriáza v posledných 4 týždňoch k zvýšenej spotrebe cigariet a alkoholu?
 - ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi
15. Mali ste v posledných 4 týždňoch kvôli psoriáze problémy s neporiadkom alebo špinou a jej liečbou doma?
 - ☐ vôbec nie
 - ☐ málo
 - ☐ trochu
 - ☐ veľmi

2.3.2.12. Príklady liečby pacientov ichtyoterapiou

Kazuistika č. 1

Diagnóza: Psoriasis vulgaris generalisata, plaková forma.

J. F. 73 r. pacient s 20-ročnou anamnézou plakovej formy psoriázy s postupnou progresiou až do rozsahu 60 % povrchu tela. V priebehu ochorenia absolvoval ambulantnú a opakovane i hospitalizačnú terapiu vždy len s krátkodobým efektom. Lokálne striedavo i súbežne aplikované emolienca, kortikosteroidy, analógy vitamínu D3, externá s kamenouhelným dechtom. V r. 2005 a 2006 balneofototerapia – TOMESA. V posledných 5-tich rokoch pre generalizáciu prejavov aj celková terapia acitretínom (2 roky, vysadená pre zlú tolerabilitu a stratu terapeutického účinku), cyklosporín (14 mesiacov, vysadený pre významnú eleváciu sérového kreatinínu). Vzhľadom na progresiu prejavov psoriázy napriek aplikovanej topickej terapii liečbu ukončujeme a pacienta nastavujeme na podpornú liečbu Ichtyoterapiou (90 min.) s následnou fototerapiou UVB 311 nm v iniciálnej dávke 0,3 J/cm, so zvyšovaním dávky o 0,1 J pri každej nasledujúcej aplikácii až do maximálnej jednotlivej dávky 1,1 J/cm. Po každej kúre, lokálne ošetrenie emolientným externom obsahujúcim Ureu v 4% koncentrácii.

Pacient s PASI 21,6 na začiatku terapie, liečbu veľmi dobre toleroval a po 15 aplikáciach v priebehu 3 týždňov dosahuje PASI 9,6. Nakoľko už na psoriatických lôžiskách nedochádza k tvorbe šupín ichtyoterpiu ukončujeme a pacient pokračuje len vo fototerapii UVB 311 nm v dávke 1,1 J/cm frekvenciou 2× týždenne do úplného vyhojenia prejavov psoriázy.

pred terapiou



po terapii





Kazuistika č. 2

Diagnóza: Psoriasis vulgaris, plaková forma

D. P. 18 r. pacient s 8-ročnou anamnézou psoriázy prichádza na naše pracovisko pre zhoršovanie stavu psoriázy v posledných 4 mesiacoch napriek intenzívnej lokálnej terapii emolienciami a kortikoidmi. V minulosti 2× absolvoval aj kúpeľnú terapiu s pomerne dobrým efektom. Vzhľadom na nedostatočný terapeutický efekt aplikovanej lokálnej terapie, ukončená topická kortikoterapia a po dvojtyždňovej prestávke s nálezom PASI 9,0 nastavený na podpornú Ichtyoterapiu v trvaní 90 min. a následnou fototerapiou UVB 311 nm v iniciálnej dávke 0,3 J/cm so zvyšovaním o 0,1 J/cm pri nasledujúcej kúre až do maximálnej jednotlivkej dávky 1,1 J/cm. Liečbu toleroval bez ťažkostí, stav na lôžiskách sa v priebehu 5 týždňov zlepšil – ústup deskvamácie a zmenšenie infiltrácie v psoriatických lôžiskách. Po 15 kúrach ichtyoterapia ukončená pri hodnote PASI 3,0 a naďalej pokračuje vo fototerapii UVB 311 nm v dávke 1,1 J/cm vo frekvencii 2× týždenne a lokálnej liečbe analógom vitamínu 3 ešte 6 týždňov, kedy bola liečba ukončená pri úplnom zhojení psoriatických plakov.

pred terapiou



po terapii





Kazuistika č. 3

Diagnóza: Psoriasis vulgaris generalisata, plaková forma

I. S. 63 r. pacient v našej ambulancii sledovaný a liečený pre plakovú formu psoriázy od r. 1998 – lokálne aplikované emolietné exterá, kortikoidy, analógy vitamínu D3. Pre progresiu ochorenia v r. 2009 nastavený na celkovú terapiu acitretínom s pomerne dobrým terapeutickým efektom ale po 9 mesiacoch liečba ukončená pre postupne sa zhoršujúce nežiaduce účinky – bolesti muskuloskeletálneho aparátu a výraznú xerózu kože a slizníc spojenú s deflúviom kapílcia. Pre nedostatočný efekt lokálnej liečby nastavujeme pacienta na Ichtyoterapiu v trvaní 120 min. s následnou fototerapiou UVB 311 nm v iniciálnej dávke 0,3 J/cm so zvyšovaním o 0,1 J/cm po každej aplikácii až do maximálnej jednotlivej dávky 1,3 J/cm. Pri iniciácii liečby PASI 45,1. Liečbu pacient toleroval dobre, ale terapeutický efekt nastupuje pomaly. Po 20-tich aplikáciach došlo k zlepšeniu PASI 26,7. Pri pokračovaní v samotnej fototerapii však dochádza v priebehu dvoch týždňov k výraznému zhoršovaniu lokálneho nálezu na pôvodnú hodnotu PASI. Preto fototerapia ukončená a pacient nastavený na celkovú terapiu cyklosporínom v dávke 3,5 mg na kg hmotnosti denne rozdelenéj do dvoch dávok. Po 8 týždňoch dochádza k výraznému zlepšeniu stavu (PASI 5,3), pacient pokračuje v uvedenej terapii doteraz v dávke 1,7 mg/kg hmotnosti denne.

pred terapiou



po terapii



Kazuistika č . 4, J. K.

Diagnóza: Psoriasis generalisata, plaková forma

J. K. 58 r. pacientka s dlhoročnou anamnézou psoriázy – plaková stacionárna forma s prejavmi psoriázy len na kapilíciu a na kolenách . V poslednom roku výrazné zhoršovanie stavu – rozšírenie ložísk psoriázy na predlaktia, gluteálnu oblasť a šiju. V posledných 5 mesiacoch užívala acitretín v dávke 25 mg denne, ale bez požadovaného terapeutického efektu a so zlou tolerabilitou liečby. Dlhodobo sledovaná a liečená reumatológom pre psoriatickú artritídu – preparáty zlata užívala asi 6 rokov, potom subjektívne ťažkosti so strany zhybov ustúpili ale pretrvávajú deformácie IP prstových zhybov. V posledných

2 rokoch bez celkovej medikamentózneho terapie od reumatológa. Posledný mesiac pred návštevou našej ambulancie len lokálna terapia emolientnými a kortikoidnými externami s minimálnym terapeutickým efektom – ložiská výrazne erytematózne, infiltrované so suchou deskvamáciou na povrchu. PASI 7,8. Po týždňovom vysadení kortikoidných extern pacientku nastavujeme na podpornú ichtyoterapiu v trvaní 90 min. s následnou fototerapiou UVB 311 nm v iniciálnej dávke 0,3 J/cm, ktorú pri každej nasledujúcej aplikácii zvyšujeme o 0,1 J/cm až do maximálnej jednotlivej dávky 1,3 J/cm. Pacientka aplikovaný postup dobre toleruje a postupne dochádza k zlepšeniu lokálneho nálezu na koži v zmysle ústupu erytému, zmierneniu infiltrácie a ústupu deskvamácie. Po 15-tich kúrach podporná Ichtyoterapia ukončená s PASI 5,2 a pacientke doporučené pokračovať v samostatnej fototerapii UVB 311 nm a lokálnej aplikácii analógu vitamínu D3.

pred terapiou



po terapii



Kazuistika č. 5

Diagnóza: Psoriasis vulgaris, plaková forma

M. Š. 15 r. pacientka s anamnézou psoriázy od 6. r. života – priebeh s prejavmi na koži šije, laktov, predlaktí, kolien a predkolení. V prvých rokoch ochorenie dobre reaguje na lokálnu terapiu, fototerapiu a kúpeľnú liečbu s výrazným zlepšením až úplným vymiznutím psoriatických ložísk a viacs mesačnými obdobiami remisie. V posledných troch rokoch však ochorenie rezistentné na akúkoľvek lokálnu liečbu či fototerapiu, preto v r. 2011 nastavená 8 mesiacov na celkovej terapii cyklosporínom v dávke 3,0 mg na kg hmotnosti denne s dobrým terapeutickým efektom, ale po vysadení terapie v priebehu dvoch mesiacov dochádza k recidíve psoriatických plakov v ešte väčšom rozsahu. Pacientku s PASI 7,8 nastavujeme na podpornú ichtyoterapiu s následnou fototerapiou UVB 311 nm v iniciálnej dávke 0,3 J/cm a zvyšovaním o 0,1 J/cm až do maximálnej jednotlivej dávky 1,3 J/cm. Liečba doplnená aplikáciou emolientného externa s obsahom urey po absolvovaní fototerapie. Liečbu tolerovala bez ťažkostí a postupne dochádza k zmierňeniu erytému, infiltrácie a úplnému ústupu deskvamácie. Po 15. aplikáciach pri PASI 3,9 ukončujeme podpornú ichtyoterapiu a pacientka pokračuje v UVB 311 nm fototerapii 2× týždenne a aplikácii emolientných extern. 6 týždňov po ukončenej ichtyoterapii ložiská zahojené, prítomné iba pozápalové hyperpigmentácie.

pred terapiou



po terapii





Kazuistika č. 6

Diagnóza: Psoriasis vulgaris, plaková forma

A. R. 57 r. pacientka s dlhoročnou anamnézou psoriázy – plaková forma, doteraz liečená ambulantne topicky aplikovanými emolientnými a kortikoidnými externami, opakovane absolvovala aj kúpeľnú liečbu s dobrým efektom a dlhými obdobiami remisie. Zhoršenie psoriázy v posledných 6-tich mesiacoch po nastavení na liečbu hypertenzie betablokátorom. Pred zahájením liečby na našom pracovisku doporučená konzultácia s internistom a zmena antihypertenzívnej terapie. Psoriatické ložiská vo forme 2–7 cm v priemere veľkých výrazne imflamovaných plakov na lakťoch, predlaktiach, ľavom predkolení a spodných kvadrantoch prsníkov. Ložiská infiltrované, na povrchu suchá deskvamácia. PASI 3,8. Napriek pomerne malému rozsahu prejavov, pacientka považovala ochorenie za rozsiahle a výrazne ovplyvňujúce kvalitu jej života. Preto zaradená na podpornú ichtyoterapiu s následnou fototerapiou UVB 311 nm v iniciálnej dávke 0,3 J/cm a zvyšovaním dávky o 0,1 J po dvoch aplikáciách až do maximálnej jednotlivej dávky 0,7 J/cm. Po 15 aplikáciách psoriatické ložiská s výrazne menším erytémom, ústupom infiltrácie a bez deskvamácie. PASI 1,3. Doporučené pokračovať vo fototerapii s následnou aplikáciou analógu vitamínu D3 lokálne až do vyhojenia psoriatických ložísk.

pred terapiou



po terapii





Kazuistika č. 7

Diagnóza: Psoriasis vulgaris, plaková forma

Pacient začal s ichtyoterapiou 11. 4. 2012. Psoriázu mal na 60 % povrchu nôh. Počiatočné PASI 11,2. Absolvoval 15× terapiu a ÚV žiarenie na maximálnu dávku 1,3. Po ukončení terapie PASI 1,6. Ďalšie dva týždne iba ÚV žiarenie 2× týždenne.

pred terapiou



po terapii



Poznámka: Všetky uvedené prípady liečby psoriázy pomocou ichtyoterapie boli aplikované v ichtyoterapeutickom zariadení bioterapeutického zariadenia Scientica, s.r.o., pod odborným dohľadom a vedením MUDr. Ľubomíra Zaujeca, NsM, a.s. – Nemocnica svätého Michala, a.s. – Cesta na červený most, Bratislava. (Autorom fotografií je D. Grošová.)

2.4. Apiterapia

2.4.1. Súčasný stav poznatkov

Pod pojmom apiterapia sa rozumie oblasť medicíny, ktorá sa vedecky zaoberá liečením niektorých chorôb včelími produktmi a štúdiom vplyvu medu, včelej materskej kašičky, vosku, včelieho jedu, propolisu alebo peľu na živý organizmus. Včelie produkty sú využívané aj v kozmetike a v potravinárstve. Slovo „apiterapia“ bolo prvýkrát použité a definované zakladateľom tejto bioterapie Dr. Charlesom Mrazom v roku 1986.

Vďaka pokroku vo vedeckej oblasti a vývoju nových technológií v modernej medicíne už aj alternatívna medicína nadobúda kontúry uznávanej a nielen vedecky ale aj klinicky osvedčenej medicíny. Skeptické názory lekárskeho autorít na alternatívnu medicínu sa pomaly dostávajú do úzadia, o čom svedčí aj vznik niekoľkých nových recenzovaných a uznávaných časopisov zaoberajúcich sa vedecky a klinicky podloženou alternatívnou medicínou. Zdá sa to byť paradoxné, ale moderný človek sa vracia späť k prírodným produktom. Početné novo-syntetizované, zaručene klinicky testované liečivá v priebehu niekoľkých rokov strácajú svoju účinnosť alebo sa objavujú nežiadúce vedľajšie účinky. 30-ročný klinický výskum nových zlúčenín je nedostatočný v porovnaní s prírodnými produktmi, ktoré sa formovali do výslednej podoby stovky rokov.

Hlavným dôvodom neochoty farmaceutických gigantov o prírodné produkty spočíva v skutočnosti, že za liečivým účinkom prírodných produktov sa zväčša ukrýva komplex účinných látok, resp. mechanizmov, ktoré pôsobia synergicky. Pekným príkladom sú včelie produkty z ktorých najznámejší a najpoužívanější je med. Včelí med ako aj ostatné včelie produkty (propolis a materská kašička) sa od nepamäti využívajú nielen pri liečení rôznych ochorení a infekcií, ale predstavujú účinné imunostimulátory, t. j. aktivujú bunky a mechanizmy imunitného systému. Používanie včelieho medu a propolisu ako liečiv s výraznými antimikrobiálnymi vlastnosťami bolo potlačené do úzadia a nahradené komfortnou antibiotickou liečbou. Spotreba antibiotík celosvetovo stále stúpa, čím sa priamo úmerne zvyšuje aj výskyt bakteriálnych kmeňov, ktoré sa stavajú odolné voči antibiotikám.

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

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

Častokrát alternatívne metódy zachránia postihnuté končatiny od amputácie a tým umožnia zachovať kvalitu života pacientom s chronickými infekčnými ranami. Nevyhnutnou podmienkou je však dostatočná informovanosť lekárov ako aj pacientov, ktorí by mali mať právo voľby a rozhodnutia v prospech alternatívnych bioterapeutických metód.

2.4.2. Med v procese hojenia rán

Okrem antibakteriálnych účinkov, ktoré sú nevyhnutné pri liečení chronických infekčných rán, med sa vyznačuje aj protizápalovými účinkami, stimulujúc imunitné funkcie a protinádorové aktivity. Účinky ako redukcia pachu, eliminácia bunkového odpadu pri hojení rán predstavujú špecifické účinky medu, ktoré len dokazujú uplatnenie medu v liečení rán. Aj keď mechanizmus, ktorým med urýchľuje proces hojenia nie je doposiaľ objasnený, existuje niekoľko štúdií, ktoré prinášajú možné vysvetlenia na samotný proces hojenia. Jednou z možností, ako med urýchľuje proces hojenia, je stimulácia zápalových procesov v leukocytoch (Tonks, et al., 2003). Zápal predstavuje prvú fázu v procese normálneho hojenia rán, kde neutrofily prenikajú do poškodeného tkaniva a kombináciou fagocytózy a proteolytického účinku odstraňujú odumreté bunky, baktérie a cudzorodý materiál. Neskôr ich funkciu nahradia makrofágy, ktoré produkujú množstvo špecifických mediátorov ako reaktívne oxidačné druhy, cytokíny a rastové faktory, podieľajúce sa pri kontrole angiogenézy a proliferácie fibroblastov a epitelových buniek. Bolo dokázané, že med indukuje produkciu hlavného zápalového cytokínu TNF- α z monocytov a peritoneálnych makrofágov (Majtán, et al., 2006; Tonks, et al., 2003). V našom laboratóriu sa identifikovala molekula, ktorá je pravdepodobne zodpovedná za indukciu cytokínov po predchádzajúcej stimulácii makrofágov s medom. Ide o glykoproteín MRJP1, dominantný proteín včelej materskej kašičky, produkovaný mandibulofaryngeálnymi žľazami včely medonosnej. Nedávno, Tonks et al. 2007 identifikovali molekulu s molekulovou hmotnosťou 5,8 kDa z manuka medu, ktorá stimuluje produkciu TNF- α z makrofágov cez tzv. „Toll-like“ receptor 4. Ďalšou z možností je spojená s pH hodnotou medu, ktorá sa pohybuje v rozmedzí od 3,4 do 5,5. Bakteriálna kolonizácia alebo infekcie rán sú často pozorované pri pH hodnotách vyšších ako 7,3 v exudáte, preto acidifikácia vedie k urýchleniu procesu hojenia rán. V neposlednom rade nižšia hodnota pH vedie k redukcii pôsobenia proteolytických enzýmov, ktorých optimálna hodnota pH pre aktivitu je v neutrálnej oblasti. Tým sa zabráni degradácii rastových faktorov a fibronektínu. Med v procese hojenia vystupuje ako imunomodulátor so zápalovými a protizápalovými účinkami. V prvom štádiu aktivuje zápalový proces a neskôr po odstránení baktérií a odumretých buniek zabraňuje opätovnému zápalu, resp. tlmí chronický zápal.

2.4.3. Medicínske medy

Všetky spomenuté biologické účinky medu umožnili jeho využitie v klinickej praxi ako medicínsky med pri liečení chronických infekčných rán. Medzi najznámejšie medicínske medy patria manukový med a Revamil. Manukový med je zmes dvoch druhov medov z Austrálie a Nového Zélandu obsahujúce glukózooxidázu a bioaktívne zložky z kríku manuka. Med sa stal objektom niekoľkých klinických štúdií, ktoré sa snažili dokázať efektívnosť medu pri liečení chronických rán, pričom sa sledovali parametre ako dĺžka

procesu hojenia a redukcia infekcií. Hlavným výsledkom všetkých klinických štúdií je skrátenie času hojenia, odstránenie infekcie, zníženie používania antibiotík a v neposlednom rade skrátenie času hospitalizácie. Navyše Simon (2009) analýzou 17 klinických kontrolovaných trialov zahrňujúc 1965 účastníkov, 5 klinických trialov zahrňujúc 95 účastníkov a 16 trialov na 533 experimentálnych zvieratách zistili, že med jednoznačne podporuje proces hojenia tam kde ostatné alternatívne liečby zlyhali. Účinky medicínskeho medu môžu naplno využívať pacienti v Austrálii a USA. V Európe je manukový med deklarovaný ako medicínsky produkt. Použitie a výmena dressingu je bezbolestná, bez akéhokoľvek poškodenia zregenerovaného tkaniva. Med je zvyčajne aplikovaný na kalcium-alginátový matrix, ktorý predstavuje vode odolný nosič. Medový dressing by sa mal aplikovať aspoň na 12 h, ale prevažne na 24 h. Výmena dressingu v rane závisí od štádia samotného hojenia. V prvých štádiách sa vymieňa dvakrát denne, neskôr v stabilizovaných štádiách môže byť ponechaný v rane až do 7 dní.

2.4.4. Dotazník pacienta liečeného medom

Názov projektu: Sledovanie účinnosti slovenského medovicového medu v liečbe chronických rán

Pohlavie	muž	žena					
Vek	20–30 r.	30–40 r.	40–50 r.	50–60 r.	60–70 r.	70–80 r.	viac
Rana							
Brucho		do 2cm			Po operácii		
Chrbát		2–5 cm			Diabetes Mellitus		
Horná končatina		5–10 cm			Cievne ochorenie		
Dolná končatina		10–20 cm			Iné:		

Subjektívne vnímanie zdrav. stavu počas doby aplikovania medu do rany

Po 1 týždni:	zhoršenie	bez zmien	zlepšenie
Po 2 týždňoch:	zhoršenie	bez zmien	zlepšenie
Po 3 týždňoch:	zhoršenie	bez zmien	zlepšenie
Po 4 týždňoch:	zhoršenie	bez zmien	zlepšenie

Výskyt alergickej reakcie počas aplikovania medu do rany áno nie

Typy nežiaducich reakcií

Zvýšená telesná teplota	áno	nie
Svrbenie	áno	nie
Pálenie	áno	nie
Začervenanie	áno	nie
Zvýšené vytekanie z rany	áno	nie
Zvýšený zápach rany	áno	nie
Nadmerné vysušenie rany	áno	nie
Bolesti	áno	nie

Celkový dojem z liečby:

2. 4. 5. Príklady liečby pacientov medom

Kazuistika č. 1

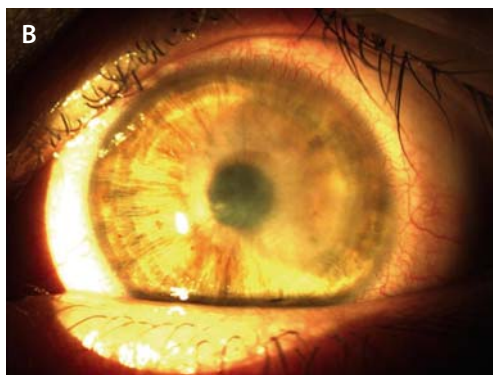
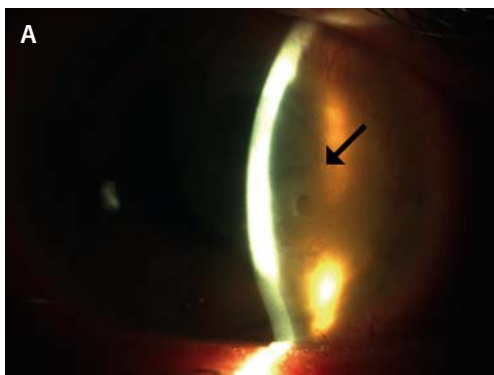
55 ročný pacient s chronickou ischemickou chorobou srdca, po opakovaných IM, stav po PCI RCA, RCx v r. 2001, dyslipidémiou, art. hypertenziou, DM typ 2 na PAD a inzulíne, prijatý na chirurgické oddelenie v septickom stave, anemickým syndrómom, s masívnou purulentnou sekréciou z fistúl z gluteálnej, zadnej femorálnej, skrotálnej oblasti, s bolesťami abdomenu v oblasti epigastria.

Aplikovala sa lokálna liečba v poradí dezinfekcia Betadine roztokom celej fistulujúcej oblasti, laváž H₂O₂ 3% fyziologickým roztokom a prvýkrát použitým terapeutickým roztokom vytvoreným z medovicového medu, rany ukončujeme sekundárnym krytím. Preväzy vykonávame denne. Liečba fistúl prebiehala až po dobu 3 mesiacov, keďže išlo o závažné ochorenie. Dokumentovali sme výrazné zlepšenie lokálneho nálezu, postupne vyhojenie rán, defektov, fistulácií. V gluteofemorálnej oblasti sme pozorovali vľavo takmer o 80% zlepšenie lokálneho nálezu, vpravo pretrvávajú defekty, bez výraznejšej purulentnej secerácie. (A, B – pred liečbou; C, D – po liečbe)



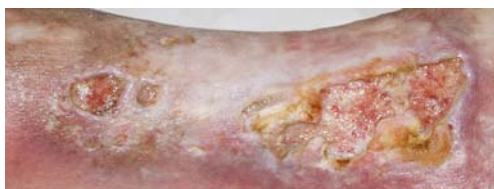
Kazuistika č. 2

32 ročný muž so silnou bolesťou v ľavom oku bol prijatý na očné oddelenie. Jeho zraková ostrosť v pravom oku bola stanovená na 0,9, ale ľavým okom reagoval len na pohyb ruky. Pacient pravidelne používal kontaktné šošovky po dobu niekoľkých rokov. Vyšetrenie ľavého oka pomocou štrbinovej lampy odhalilo prítomnosť vredu rohovky. Po 30 dňovej štandardnej liečbe s minimálnym progresom sme pristúpili k liečbe pomocou 25% sterilného roztoku medovicového medu. Medové kvapky sa aplikovali po dobu 30 dní 5-krát denne. Po 30 dňoch pacient nereferoval žiadne ťažkosti, ani svrbenie a bolesť. (A – pred liečbou, B – po liečbe).



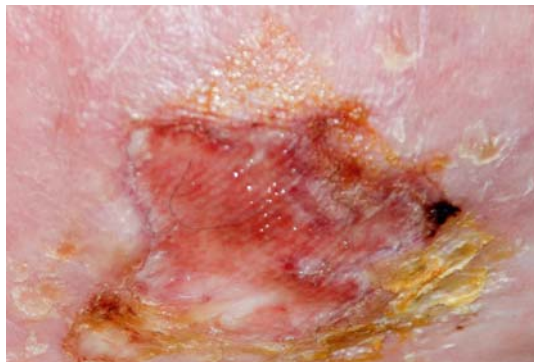
Kazuistika č. 3

67 ročná žena s chronickým ulkusom A-V etiológie s veľkosťou 20 × 10 cm po zhoršení lokálneho nálezu bola prijatá na chirurgické oddelenie. Zahájenie liečby pomocou sterilného medovicového medu vo forme medového krytia. Aplikácia medového krytia v pravidelných intervaloch 1 až 2 dni. Pravidelná kontrola prebiehala po 2 týždňoch. Po 6 týždňoch sme zaznamenali výrazné ustúpenie zápalu a začervnenia. Avšak z dôvodu zvýšenej bolesti a výskytu alergickej reakcie na med, pacientka ukončila liečbu.



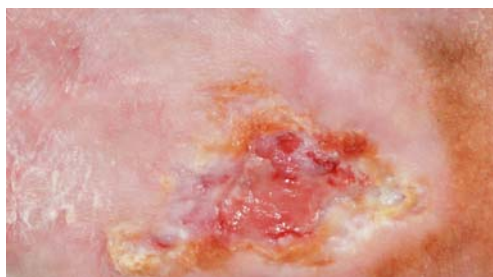
Kazuistika č. 4

77 ročná žena s chronickým ulkusom A-V etiológie s veľkosťou 1 × 3 cm bola prijatá na chirurgické oddelenie. Zahájenie komplementárnej liečby pomocou sterilného medovicového medu vo forme medového krytia. Aplikácia medového krytia v pravidelných intervaloch 1 až 2 dni. Pravidelná kontrola prebiehala po 1 týždni. Po 6 týždňoch sme zaznamenali kompletne zahojenie rany.



Kazuistika č. 5

85 ročný muž s chronickým nehojajúcim sa ulkus cruris A-V etiológie na oboch predkoleniach dolnej končatiny. Identifikácia bakteriálnych patogénov *Proteus vulgaris* a *Pseudomonas aeruginosa*. Zahájenie liečby pomocou sterilného medovicového medu vo forme medového krytia. Aplikácia medového krytia v pravidelných intervaloch 1 až 2 dní. Pravidelná kontrola prebiehala po 1 týždni. Po 4 týždňoch sme zaznamenali výrazné zlepšenie postihnutého miesta s ustúpením zápalu, začervenenia a bolesti.



Poznámka: Všetky uvedené prípady liečby diagnóz pomocou sterilného medovicového medu boli uskutočnené na Chirurgickom oddelení Kysuckej nemocnice s poliklinikou v Čadci, pod vedením MUDr. Paulíny Vlčekovej; na chirurgickom oddelení Univerzitnej nemocnice akademika L. Dérera v Bratislave, pod vedením MUDr. Alexandra Mayera a Prof. MUDr. Juraja Olejníka, PhD.; v cievnej ambulancii Univerzitnej nemocnice s poliklinikou Milosrdní bratia v Bratislave, pod vedením MUDr. Viliama Slezáka, CSc.; na očnej klinike SZU a UNB, Nemocnice sv. Cyrila a Metoda v Bratislave, pod vedením MUDr. N. Majtánovej a Prof. MUDr. Andreja Černáka, DrSc. Celý projekt výskumu a liečby medovicovým medom riadi Ing. Juraj Majtán, PhD. (Autorom fotografií sú P. Vlčeková, A. Mayer, V. Slezák a N. Majtánová).

3. PRAMENE

- ABELE, J. Propädeutik der Humoraltherapie. Heidelberg 1992.[prístup: 17.4.2012]
- ACKERMANN, H.W., MARTIN, M., VIEU, J.F., NICOLLE, P. Felix d'Hérelle: His life and work and the Foundation of a Bacteriophage Reference Center. Dostupné: <http://jxzy.lzptc.edu.cn/ziyuan/92/wdjpkc/jpkc/ww/newindex/wwsfzjs/pdf/480882p345.pdf> [prístup: 19.8.2011].
- ADHYA, S., MERRIL, C. The road to phage therapy. In *Nature*, , 2006,443:754 – 756.
- ALBERT, E. Ján Dominik Larrey. Praha 1879.
- ANDERSON-STOJANOVIĆ, V. R., JONES, J. E. Ancient Beehives from Isthmia. In *Hesperia: The Journal of the American School of Classical Studies at Athens* 2002, 71: 345 – 376.
- APÁCZAI CSERE, J. Magyar Enciklopédia. Az az minden igaz és hasznos bölcsességnek szép rendbe foglalása és magyar nyelven világra bocsátása Apáczai Csere János által. Utrecht 1653 – 1655.
- ATTALLA, K. M., OWAYSS, A. A., MOHANNY, K. M. Antibacterial activities of bee venom , propolis, and royal jelly produced by three honey bee, *Apis mellifera* L., hybrids reared in the same environmental conditions. In *Annals of Agric Sci., Moshtohor.* 2007, 45(2): 895 – 902.
- ATTINGER, C.E., JANIS, J.E., STEINBERG, J., SCHWARTZ, J., AL-ATTAR, A., COUCH, K. Clinical approach to wounds: debridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound healing adjuvants. *Plast Reconstr Surg* 2006, 117(7 Suppl): 72S-109.
- AZAD, H. L., TANZEEL, A., MOHD, A., SHAHIDA, H., GH, S., HASHMAT, I. Leech Therapy - A Holistic Approach of Treatment in Unani (Greeko-Arab) Medicine. In *Anc Sci Life* 2011, 31(1): 31 – 35.
- BABELLI, D. Medicinal Uses of Honey. In *Med – Aware*, Winter 2006/Spring 2007, 9: 1427 – 1428.
- BAER, W.S. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg* 1931, 13: 438 – 475.
- BAER, W. S. Viable antiseptic in chronic osteomyelitis. *Proc. Internat. Assembly Interstate Postgraduate M. A. North America*, 1929, s. 370 – 372.
- BAER, W.S. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). In *J. Bone Jt. Surg* 1931, 13: 438– 475.
- BAGER, P., ARNVED, J., RØNBORG, S. WOHLFAHRT, J., POULSEN, L. K., WESTERGAARD, T., et al. *Trichuris suis* ova therapy for allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. In *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125: 123 – 130.
- BAGER, P., KAPEL, C., ROEPSTORFF, A., THAMSBORG, S., ARNVED, J., RØNBORG, S. et al. Symptoms after ingestion of pig whipworm *Trichuris suis* eggs in a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. In *PLoS One* 2011, 6: e22346.
- BARNARD, D.R. Skeletal-muscular mechanisms of the larva of *Lucilia sericata* (Meigen) in relation to feeding habit. *Pan-Pac Entomol* 1977, 53: 223-229.

- BECK, B. The Bible of Bee Venom Therapy. Dostupné: <http://www.ichikung.com/pdf/BibleOfBeeVenomTherapy.pdf> [prístup: 5.8.2012]
- BEDNÁRIK, R. Slovenské úle. Bratislava 1957.
- BEER, R. J. Studies on the biology of the life-cycle of *Trichuris suis* Schrank, 1788. In *Parasitology* 1973, 67: 253 – 262.
- BERANOVÁ, M. Zemědělství starých Slovanů. Praha 1980.
- BEXFIELD, A., NIGAM, Y., THOMAS, S., RACTLIFFE, N.A. Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbes Infect* 2004, 6: 1297 – 1304.
- BIBLIA. Slovenský ekumenický preklad s deuterokánonickými knihami. Banská Bystrica 2008.
- BITTING, N. D. Acute osteomyelitis and complications. In *Southern medical Journal* 1929, s. 580 – 583.
- BOHOVÁ, J., MAJTÁN, J., MAJTÁN, V., KOZÁNEK, M., TAKÁČ, P. Salivary gland extract of *Lucilia sericata* maggots induces secretion of metalloproteinase-9 from human keratinocytes. In *Biologically Active Peptides /12*, Praha 2011. Book of abstract.: The European Peptide Society, s. 20.
- BOHOVÁ, J., MAJTÁN, J., TAKÁČ, P. Immunomodulatory properties of medicinal maggots *Lucilia sericata* in wound healing process. In *Tang : international journal of genuine traditional medicine* 2012, 2(3): e23 /7 pp./ DOI: 105667/tang.2012.0025
- BOHOVÁ, J., MAJTÁN, T., MAJTÁN, V., TAKÁČ, P., KOZÁNEK, M., MAJTÁN, J. An Antibiofilm activity of maggots excretions/secretions against wound pathogens biofilms: the role of larval proteases. In *Book of Abstracts: II. International Conference on Antimicrobial Research (ICAR 2012)*. – Lisbon 2012, s. 266.
- BOTTENBERG, H. Biologische Therapie des praktischen Arzt. München 1936.
- BOTTENBERG, H. Die Blutegelbehandlung. Stuttgart-Leipzig 1935.
- BOWLING, F. L., SALGAMI, E. V., BOULTON, A. J. Larval therapy: a novel treatment in eliminating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from diabetic foot ulcers. In *Diabet Care* 2007, 30(2): 370 – 371.
- BROADHURST, M. J., LEUNG, J. M., KASHYAP, V., McCUNE, J. M., MAHADEVAN, U., McKERROW, J. H., LOKE, P. IL – 22+ CD4+ T cells are associated with therapeutic *Trichuris trichuria* infection in an ulcerative colitis patient. In *Sci. Transl. Med.* 2, 2010. Dostupné: <http://stm.sciencemag.org/content/2/60/60ra88>. [prístup: 8.9.2012.]
- BROŽEK, J. Včelí produkty. Praha 1986.
- BUFFORD, J. D., GERN, J. E. The hygiene hypothesis revisited. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005, 25(2): 247 – 62.
- BUCHMAN, J. The rationale of the treatment of chronic osteomyelitis with special reference to maggot therapy. In *Ann. Surg.* 1934, 99: 251 – 259.
- BUCHMANN, S., REPPLIER, B. Letters from the Hive. An Intimate History of Bees, Honey, and Humankind. New York 2010.
- BULMAN, M. W. Honey as a surgical dressing. In *Middlesex Hospital Journal* 1955, 55: 188 – 189.
- BURRISS, E., E. A Note on Honey-Dumplings and Sugar-Coated Pills. In *The Classical Journal* 1941, 36(5): 294 – 295.

- CANTIMPRATENSIS, T. Liber de natura rerum. Berlin 1973.
- CARLTON, R. M. Phage therapy: past history and future prospects. In *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 1999, 47: 267 – 74.
- CAVANAGH, D., BFAZLEY, J., OSTAPOWICZ, F. Radical operation for carcinoma of the vulva. A new approach to wound healing. In *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1970, 77(11): 1037 – 1040.
- CILLIERS, L. & RETIEF, F. P. Bees, honey and health in antiquity. In *Akroterion* 2008, 53: 7 – 19.
- CLAXTON, M. J., ARMSTRONG, D. G., SHORT, B., VASQUEZ, J. R., et. al. 5 Questions – and Answers – about Maggot Debridement Therapy. In *Advances in Skin & Wound Care* 2003, 16(2): 99 – 102.
- Clinical Congress of surgeons of North America. In *Journal of the National Medical Association* 1917, 9(1): 29 – 30.
- CONFORTI, M. L., CONNOR, N. P., HEISEY, D. M., HARTIG, G. K. Evaluation of performance characteristics of the medicinal leech (*Hirudo medicinalis*) for the treatment of venous congestion. In *Plastic and Reconstructive Surgery* 2002, 109(1): 228 – 235.
- CONRAD, L. I., NEVE, M., NUTTON, V., PORTER, R., WEAR, A. The western medical tradition 800 BC to AD 1800. Cambridge New York 1995.
- COOPER, R. A. et al. The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. In *J. Appl. Microbiol* 2002, 93: 857 – 863.
- COOPER, R. A., JENKINS, L., HENRIQUES, A. F. M., DUGGAN, R. S., BURTON, N. F. Absence of bacterial resistance to medica-grade manuka honey. In *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010, 29: 1237 – 1241.
- COPPI, C. I dressed your wounds, God healed you – a wounded person's psychology according to Ambroise Paré. In *Ostomy wound management* 2005, 51 (8): 62 – 64.
- CORREALE, J., FAREZ, M. „Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis“, In *Ann Neurol* 2007, 61: 97 – 108.
- COURTENAY, M. The use of larval therapy in wound management in the UK. In *J Wound Care* 1999, 8: 177 – 179.
- COURTENAY, M., CHURCH, J. C., RYAN, T. J. Larva therapy in wound management. In *J R Soc Med* 2000, 93(2): 72 – 74.
- COX, F. E. G. History of Human Parasitology. In *Clin Microbiol Rev.* 2002, 15(4): 595 – 612.
- CRANE, E. Skální výtvarné umění sběračů medu. In *Odborné včelařské překlady* 2006, 1: 38 – 41.
- CRANE, E. The World History of Beekeeping and Honey Hunting. London Duckworth 1999.
- ČAMBAL, M., KOZÁNEK, M., TAKÁČ, P., MAJTÁN, J. Larvoterapia a jej využitie v klinickej praxi. Bratislava 2012.
- ČAMBAL, M., KRUMPÁLOVÁ, Z., KOZÁNEK, M., TAKÁČ, P. Larválna terapia. Bratislava 2008.
- ČÁRSKY, K. Chirurg spomína. Bratislava 1987.
- ČIČKOVÁ, H., ČAMBAL, M., KOZÁNEK, M., TAKÁČ, P. Growth and Survival of Bagged *Lucilia sericata* Maggots in Wounds of Patients Undergoing Maggot

- Debridement Therapy. In Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013, 6 s.
- ČIČKOVÁ, H., KOZÁNEK, M., TAKÁČ, P. Improvement of survival of the house fly (*Musca Domestica* L.) larvae under mass-rearing conditions. In Bulletin of entomological research 2013, 103(1):119 – 125.
- ČIŽMÁRIK, J. Apiterapia. In Pharma Journal, VIII, 1998, 1: 11.
- ČIŽMÁRIK, J., HROBOŇOVÁ, K., LEHOTAY, J., SPIŠSKÁ, E. Štúdium chemického zloženia propolisu VI. HPLC stanovenie umbeliferónu, 4-metylumbeliferónu a skoparónu. In Farmaceutický Obzor 2010, 79: 243 – 246.
- ČIŽMÁRIK, J., HROBOŇOVÁ, K., LEHOTAY, J., ŠIMKOVÁ, D. Štúdium chemického zloženia propolisu. IV. Analýza vodného extraktu propolisu. In Farmaceutický Obzor 2006, 75: 284 – 288.
- ČIŽMÁRIK, J., HROBOŇOVÁ, K., LEHOTAY, J. Štúdium chemického zloženia propolisu. V. HPLC analýza organických kyselín. In Farmaceutický Obzor 2006, 75: 289 – 292.
- ČIŽMÁRIK, J., HROBOŇOVÁ, K., LEHOTAY, J. HPLC stanovenie kyseliny chinovej a kyseliny šikimovej v mede, propolise a vo výrobkoch z nich. Farmaceutický Obzor 2008, 77: 47– 51.
- DAVESON, A. J., JONES, D. M., GAZE, S., MCSORLEY, H., CLOUSTON, A., PASCOE, A., et al. In Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease—a randomised double-blinded placebo controlled trial. PLoS One, 2011, 6: 17366.
- DAVYDOV, L. Maggot Therapy in Wound Management in Modern Era and a Review of Published Literature. In Journal of Pharmacy Practice 2011, 24(1): 89 – 93.
- DEBATTISTA, J. Phage therapy: where East meets West. In Expert Rev. Anti Infect. Ther 2004, 2(6): 815 – 819.
- DERESINSKI, S. Bacteriophage Therapy: Exploiting Smaller Fleas. In Clinical Infectious Diseases 2009, 48: 1096 – 1101.
- DIPPENAAR, R., SMITH, J., GOUSSARD, P., WALTERS, E. Meningococcal purpura fulminans treated with medicinal leeches. In Pediatric Critical Care Medicine, 2006, 7(5): 476 – 478.
- DIXON, B. Bacteriophage therapy. In British Medical Journal (Clinical Research Ed.) 294, 1987, s. 1168. Dostupné: http://www.researchgate.net/publication/20048035_Bacteriophage_therapy [prístup: 7.10.2012]
- DOBIÁŠ, V. Přehledné dějiny všeobecného a vojenského lékařství. Praha 1958.
- DOBROVODA, I. Včelie produkty a zdravie. Bratislava 1986.
- DOERLER, M. et al. Impact on wound healing and efficacy of various leg ulcer debridement techniques. In JDDG 2012, 10: 624 – 631.
- DOUGLAS, J. D. (Ed.) Nový biblický slovník. Praha 2009.
- DOUGLAS, V. Living with a chronic leg ulcer: an insight into patients experiences and feelings. In Journal of Wound Care 2001, 10(9): 355 – 360.
- Du PLESSIS, H. J. C., PRETORIUS, J. P. The utilisation of maggot debridement therapy in Pretoria, South Africa. In Wound Healing Southern Africa 2011, 4(2): 81 – 83.
- DUBERTRET, L. et al. European Patient Perspectives on the Impact of Psoriasis: the EUOPSO Patient Membership Survey. In The British Journal of Dermatology 2006, 155(4): 729 – 736.

- DUINOVÁ, N., SUTCLIFFOVÁ, J. História medicíny. Od praveku do roku 2020. Bratislava 1997.
- DUNBAR, G. K. Australia: Ethnology. Notes on the Ngemba Tribe of the Central Darling River, Western New South Wales. In *Mankind* 1944, 3(6): 177 – 178.
- EATON, M. D., BAYNE-JONES, S. Bacteriophage therapy. In *J. Am. Med. Assoc* 1934, 103(24): 1847 – 1853.
- EATON, M. D., BAYNE-JONES, S. Bacteriophage therapy. In *J. Am. Med. Assoc* 1934, 103(25): 1934 – 1939.
- EATON, M.D., BAYNE-JONES, S. Bacteriophage therapy. In *J. Am. Med. Assoc* 1934, 103(23): 1769 – 1776.
- EBBESKOG, B., EKMAN, S. Elderly people's experiences: the meaning of living with venous leg ulcer. In *European Wound Management Association Journal* 2001, 1(1): 21 – 23.
- EBRARD, E. Nouvelle monographie des sangsues médicinales. Paris 1857.
- ELDERKIN, G. W. The Bee of Artemis. In *The American Journal of Philology* 1939, 60(2): 203 – 213.
- ELDOR, A. et al. The role of the leech in medical therapeutics. In *Blood Reviews* 1996, 10: 201 – 209.
- ELLIOTT, D. E., SUMMERS, R. W., WEINSTOCK, J. V. Helminths as governors of immunemediated inflammation. In *Int J Parasitol* 2007, 37: 457 – 464.
- ELLIOTT, D. E., WEINSTOCK, J. V. Helminthic Therapy: Using Worms to Treat Immune-Mediated Disease. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2009, 666: 157 – 166.
- EL-NAGAR, K. E., NAGY, N. M., ELGAMAL, M., A. Medical Dressing Treated with Honey/Chitosan Microencapsules. In *International Journal of Chemistry* 2012, 4(2): 78 – 89.
- EL-SOUD, N. H. A. Honey between Traditional Uses and Recent Medicine. In *Macedonian Journal of Medical Sciences* 2012, 5(2):205 – 214.
- Evergreen Meeting History. Dostupné: <http://blogs.evergreen.edu/phage/meetings/evergreen-meeting-history>. [prístup: 17.1.2013].
- ERDMANN, G. R. & KHALIL, S. K. Isolation and identification of two antibacterial agents produced by a strain of *Proteus mirabilis* isolated from larvae of the screwworm (*Cochliomyia hominivorax*) (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol.* 1986, 23: 208 – 211.
- ERDMANN, E.R. Antibacterial action of myiasis-causing flies. *Parasitol Today* 1987, 3: 214 – 216.
- FALANGA, V., GRINNELL, F., GILCHRIST, B., MADDOX, Y. T., MOSHELL, A. Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. In *J. Invest Dermatol* 1994, 102: 125 – 127.
- FALANGA, V., GRINNELL, F., GILCHRIST, B., MADDOX, Y.T., MOSHELL, A. Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1994, 102: 125 – 127.
- FÁNDLY, J. O úhoroch aj včelách slovenský včelár. Bratislava 1990.
- FAROUK, A., HASSAN, T., KASHIF, H., KHALID, S. A., MUTAWAU, I., WADI, M. Studies on Sudanese bee honey: laboratory and clinical evaluation. In *International Journal of Crude Drug Research* 1988, 26(3): 161 – 168.

- FEARY, J. R., VENN, A. J., MORTIMER, K., BROWN, A. P., HOOI, D., FALCONE, F. H., et al. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. In *Clin Exp Allergy* 2010, 40: 299 – 306.
- FEARY, J., VENN, A., BROWN, A., HOOI, D., FALCONE, F. H., MORTIMER, K., et al. Safety of hookworm infection in individuals with measurable airway responsiveness: a randomized placebo-controlled feasibility study. In *Clin Exp Allergy* 2009, 39: 1060 – 1068.
- FERGUSON, L. K., McLAUGHLIN, CH. W. Maggot therapy a rapid method of removing necrotic tissues. In *American Journal of Surgery* 1935, 29: 72 – 84.
- FERMOND, M. Ch. Monographie des sangsues médicinales. Paris 1854.
- FINE, A., ALEXANDER, H. Maggot therapy. Technique and clinical application. In *J. Bone and Joint Surgery* 1934, 16: 572 – 582.
- FISHETTI, V. A., NELSON, D., SCHUCH, R. Reinventing phage therapy: are the parts greater than the sum? In *Nature Biotechnology* 2006, 24(12): 1508 – 1511.
- FLEISCHMANN, W., GRASSBERGER, M., SHERMAN, R. Maggot Therapy: A Handbook of Maggot-Assisted Wound Healing. Stuttgart 2004.
- FLEMING, J. O. Helminth therapy and multiple sclerosis. In *International Journal for Parasitology* 2013, 30: 1 – 16.
- FOLKERTS G., WALZL G., OPENSHAW P. J. Do common childhood infections ,teach' the immune system not to be allergic?. *Immunol Today* 2000, 21(3): 118 – 20.
- FRANKS, P., McCULLAGH, L., MOFFATT, C. Assessing quality of life in patients with chronic leg ulceration using the medical outcomes short form-36 questionnaire. In *Ostomy Wound Management* 2003, 49(2): 26 – 37.
- FRANKS, P., MOFFATT, C. Health related quality of life in patients with venous ulceration: Use of the Nottingham health profile. *Quality of Life Research* 2001, 10: 693 – 700.
- FREITAS, S. F. et al. In vitro effects of propolis on *Giardia duodenalis* trophozoites. In *Phytomedicine* 2006, 13: 170 – 175.
- FRIEDMAN, E., SHAHARABANY, M., RAVIN, S., et al. Partially purified antibacterial agent from maggots displays a wide range of antibacterial activity (Abstract). Third International Conference on Biotherapy, Jerusalem, Israel, May 1998, 24 – 27.
- FRODEL, J. L. et al. Salvage of partial facial soft tissue avulsion with medicinal leeches. In *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, 131: 934 – 939.
- FRUCIANO, E. Phage as an antimicrobial agent: d'Herelle 's heretical theories and their role in the decline of phage prophylaxis in the West. In *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007, 18(1): 19 – 26. Dostupné: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2542891/>
- GAŠPERÍK, J. Pamätnosti včelárstva slovenského, zv. II., Prievidza 1947.
- GAŠPERÍK, J. Včelárstvo ako pomocný prameň kultúrnej histórie Slovanov. In *Včelársky zborník* 1937, 1: 13 – 25.
- GEORGESCU, D. Včelárství v Rumunské lidové republice. In *Včelárství*, XV (96), 1962, s. 88.
- GETHIN, G., COWMAN, S. Manuka honey vs. hydrogel – a perspective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. In *Journal of Clinical Nursing* 2008, 18: 466 – 474.

- GLINSKI, M. Get me 500 maggots, stat! Maggot and leech therapy coming out of the woodwork. In *CMA Today* 2007, 40(3): 18 – 21.
- GOLDSTEIN, H. Maggots in the treatment of Wound and bone infections. In: *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1931, 13(3): 476 – 478.
- GOLLMANN, W. Toilette-Lexikon für die elegante Welt:kosmetisches Nachschlagebuch für Damen und Herren zur Erhaltung und Erhöhung ihrer Schönheit, Anmuth und Gesundheit. Leipzig 1860.
- GONZÁLES-CRUSSI, F. Medicina. Stručné dejiny. Bratislava 2008.
- GÓRSKI, A., BORYSOWSKI, J., MIEDZIBRODSKI, R., WEBER-DABROWSKA, B. Bacteriophages in medicine. In McGrath, S., van Sinderen, D. (Ed.) *Bacteriophage genetics and molecular biology*. Norfolk 2007.
- GÓRSKI, A., MIEDZIBRODZKI, R., BORYSOWSKI, J., WEBER-DABROWSKA, B., ŁOBOCKA, M. FORTUNA, W., LETKIEWICZ, S., ZIMECKI, M., FILBY, G. Bacteriophage therapy for the treatment of infections. In *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2009, 10: 766 – 774.
- GÓRSKI, A., WEBER-DABROWSKA, B., DABROWSKA, K., OPOLSKI, A., MIEDZIBRODZKI, R., SVITALAJELEN, K., BORATYNSKI, J., NOWACZYK, M., KNIO-TEK, M., WIERZBICKI, P. Clinical phage therapy: present and future. Dostupné: <http://www.aite.wroclaw.pl/phages/ASM0408.html> [prístup: 4.12.2012]
- GOTTRUP, F., JORGENSEN, B. Maggot Debridement: An Alternative Method for Debridement. *Open Access Journal of Plastic Surgery*. July 2011, 11: 290 – 302. www.eplasty.com
- GRANER, J. L. S. K. Livingston and the maggot therapy of wounds. In *Military Med* 1997, 162: 296 – 300.
- GRANT, B. Opening a Can of Worms. In *The Scientist*, 1. February 2011. Dostupné: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/29485/title/Opening-a-Can-of-Worms/> [prístup: 20.4.2012]
- GRASSBERGER, M., HOCH, W. Ichthyotherapy as Alternative Treatment for Patients with Psoriasis: A Pilot Study. In *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2006, 3: 483 – 488.
- GREEN, A. E. Wound healing properties of honey. In *Britisch Journal of Surgery* 1988, 75(12): 1278.
- GREENBERG, B. Model for destrukcion of bacteria in the midgut of blow fly maggots. In *J Med Entomol* 1968, 5: 31 – 38.
- GREENSBERG, B. Flies through history. In *Flies and Disease* 1973, 1: 2 – 18. Princeton, NJ.
- GROSSMAN, J. Flies as medical allies. In *World & I*. 1994, 9:10.
- GRYNAEUS, T. Nadály és nadályosok. In *Communicationes ex Bibliotheca historiae medicae hungarica*. 26, Budapest 1962, s. 130.
- GUNDA, B. A Magyar gyűjtőgető és zsákmányoló gazdálkodás kutatása. Budapest 1948.
- HAARHOFF, T. J. The Bees of Virgil. In *Greece & Rome, Second Series* 1960, 7(2): 155 – 160.
- HALIOUA, B. Medicina v době faraonů. Lékaři, léčitelé, mágové a balzamovači. Praha 2004.

- HAMER, C., ROE, B. Patients' perceptions of chronic leg ulcers. In *Journal of Wound Care* 1994, 3(2): 99 – 101.
- HAMMETT, F. S. The Natural Chemical Equilibrium Regulative of Growth by Increase in Cell Number. *Protoplasma* 1930, 11: 382 – 411.
- HAND, B. Včelí produkty ve výživě člověka a v lékařství. Brno 1990.
- HANSON, A. E. A Ptolemaic list of Aromata and Honey. In *Transactions and Proceedings of the American Philological Association* 1972, 103: 161 – 166.
- HARDER, B. Creepy-crawly care. In *Science News* 2004, 166(17): 266 – 268.
- HARRISON, M., GRAHAM, I., FRIEDBERG, E., LORIMER, K., VANDEVELDE-COKE, S. Assessing the population with leg and foot ulcer. In *Canadian Nurse* 2001, 97(2): 18 – 23.
- HARTMANN, S., SCHNOELLER, C., DAHTEN, A., AVAGYAN, A., RAUSCH, S., LENDNER, M. et al. Gastrointestinal nematode infection interferes with experimental allergic airway inflammation but not atopic dermatitis. In *Clin Exp Allergy* 2009, 39: 1585 – 1596.
- HÄUSLER, T. Gesund durch Viren. Ein Ausweg aus der Antibiotika-Krise. München 2003.
- HEGAZI, A. G. Propolis an overview. Dostupné: <http://www.apinetla.com.ar/congreso/c05.pdf> [prístup: 25.2.2013]
- HEGNER, C. Maggots in the treatment of chronic osteomyelitis. In *Colorado Medicine* 1931, 28: 286.
- HELMBY, H. Helminths and our immune system: Friend or foe? In *Parasitology International* 2009, 58: 121 – 127.
- HEPWORTH, M. R., HARTMANN, S. Worming our way closer to the clinic. In *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 2012, 2: 187 – 190.
- HERSHEY, A. D., CHASE, M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. Dostupné: <http://jgp.rupress.org/content/36/1/39.full.pdf> [prístup: 20.11.2012]
- HINSHAW, J. Larval therapy: A review of clinical human and veterinary studies. Dostupné: <http://www.worldwidewounds.com/2000/oct/Janet-Hinshaw/Larval-Therapy-Human-and-Veterinary.html> [prístup: 13.10.2011]
- Historicko-právny vývoj colného práva v období rokov 800 – 1918 (od včasného stredoveku do vytvorenia samostatnej ČSR). Dostupné: http://www.colnasprava.sk/wps/PA_1_0_9D/OpenFile/HistoriaCSdo1918.pdf?docID=aZMXZC767QaVIY/Ml05xMHQ3NEo [prístup: 12.4.2013]
- Historický slovník slovenského jazyka III., Bratislava 1994.
- HOBSON, R. P. Studies on the nutrition of blow-fly larvae. I. Structure and function of the alimentary tract. In *The Journal of Experimental Biology* 1931a, 8: 109 – 123.
- HOEPLI, R. The knowledge of parasites and parasitic infections from ancient times to the 17th century. In *Exp. Parasitol* 1956: 398 – 419.
- HOLLINWORTH, H., COLLIER, M. Nurses' views about pain and trauma at dressing changes: results of a national survey. In *Journal of Wound Care* 2000, 9(8): 369 – 373.
- HOPKINS, A. Disrupted lives: investigating coping strategies for nonhealing leg ulcers. In *British Journal of Nursing* 2004, 13(9): 556 – 563.

- HOPKINS, K. Contraception in the Roman Empire. In *Comparative Studies in Society and History* 1965, 8(1): 124 – 151.
- HORN, T. *Bees in America*. Lexington 2006.
- HOROBIN, A.J., SHAKESHEFF, K.M., PRITCHARD, D.I. Promotion of human dermal fibroblast migration, matrix remodelling and modification of fibroblast morphology within a novel 3D model by *Lucilia sericata* larval secretions. *J Invest Dermatol* 2006, 126: 1410 – 1418.
- HORNE, P. D. A review of the evidence for human endoparasitism in the preColumbian New World through the study of coprolites. In *J. Arch. Sci* 1985, 12: 299 – 310.
- HROBOŇOVÁ, K., LEHOTAY, J., ČIŽMÁRIK, J. Determination of Some Phenolic Acids in Propolis by an HPLC Method. *J. Liq.Chrom.Relat.Techn* 2008, 31: 1213– 1226.
- HULLSIEK, H. The maggot treatment for bone infections. In *The American Mercury* 1932, 27: 201 – 205.
- HYDE, C., WARD, B., HORSFALL, J., WINDER, G. Older women's experience of living with chronic leg ulceration. In *International Journal of Nursing Practice* 1999, 5: 189 – 1998.
- HYLAND, M. Quality of life of leg ulcer patients: questionnaire and preliminary findings. In *Journal of Wound Care* 1994, 3(6): 294 – 298.
- CHALOUPECKÝ, V. *Kniha žilinská*. Bratislava 1934.
- CHAMBRON, P. *La sangsue médicinale*. Lyon 1938.
- CHANISHVILI, N. Experience of the Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology in development of the innovative bio-preparations and their commercialization. Dostupné: [http://www.istc.ru/istc/istc.nsf/va_WebResources/News_Drug_Design&Development/\\$file/Chanishvili_Nina.pdf](http://www.istc.ru/istc/istc.nsf/va_WebResources/News_Drug_Design&Development/$file/Chanishvili_Nina.pdf) [prístup: 24.10.2011]
- CHANISHVILI, N. Phage therapy – History from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. In *Advances in Virus Research* 2012, 83: 4 – 40.
- CHARLES, H. Does leg ulcer treatment improve patients' quality of life? In *Journal of Wound Care* 2004, 13(6): 209 – 213.
- CHASE, S., WHITTEMORE, R., CROSBY, N., FRENEY, D., HOWES, P., PHILLIPS, T. Living with chronic venous leg ulcers: a descriptive study of knowledge and functional status. In *Journal of Community Health Nursing* 2000, 17(1): 1 – 13.
- CHEN, J., LARIVIERE, W. R. The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: A double-edged sword. In *Progress in Neurobiology* 2010, 92: 151 – 183.
- CHERNIN, E. Surgical Maggots. In *Southern Medical Journal* 1986, 79(9): 1143 – 1145.
- CHERNIAK, E. P. Bugs as drugs, part 1: Insects. The „New“ alternative medicine for the 21st century? In *Alternative Medicine Review* 2010, 15(2): 124 – 135.
- CHILD, F. S., ROBERTS, E. F. The treatment of chronic osteomyelitis with live maggots. *New York State J. Med* 1931, 31: 937– 943.
- CHURCH, J. C. T. The traditional use of maggots in Wound healing, and the development of larva therapy (biosurgery) in modern medicine. In *The Journal of alternative and complementary medicine* 1996, 2(4): 525 – 527.
- ILLGNER, P. M., NEL, E. L., ROBERTSON, M. P. Beekeeping and Local Self-Reliance in Rural Southern Africa. In *Geographical Review* 1998, 88(3): 349 – 362.
- INGLE, R. et al. Wound healing with honey – randomised controlled trial. In *South African Medical Journal* 2006, 96(9): 831 – 835.

- JACKSON, J. A., FRIBERG, I. M., LITTLE, S., BRADLEY, J. E. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? In *Immunology* 2009, 126: 18 – 27.
- JEFFREY, A. E., ECHAZARRETA, C. M. Medical uses of honey. In *Rev. Biomed* 1996, 7: 43 – 49.
- JONES, J. J. A Report of the diseases, Etc., Among the prisoners at Andersonville. In: *Sanitary Memoirs of the War of the rebellion. Collected and Published by the United States Sanitary Commission. Contributions Relating to the Prevention of Disease, and to Camp Diseases.* (Ed.) Flint, A. New York, Hurd and Houghton, 1867, s. 469 – 655.
- JONES, J., ROBINSON, J., CARLISLE, C. Impact of exudates and odour from chronic venous leg ulceration. In *Nursing Standard* 2008, 22(45): 53 – 61.
- JONES, R. Honey and healing through the ages. In *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* 2009, 1(1): 2 – 5.
- JOUVIN, M. H., KINET, J. P. Trichuris suis ova: Testing a helminth-based therapy as an extension of the hygiene hypothesis. In *Clinical reviews in allergy and immunology* 2012, 130(1): 5 – 10.
- KAMENEV, M. Top 10 Aboriginal bush medicines. In *Australian Geographic* 8. 2. 2011. Dostupné: <http://www.australiangeographic.com.au/journal/10-most-common-aboriginal-bush-medicines.htm> [prístup: 16.3.2013]
- KÁRA, V. Včelárské právo. In *Včelárství zvláště číslo 100 výročí včelářské organizácie*, XXV (106), 1972, s. 18.
- KAZANDJIEVA, J., GROZDEV, I., DARLENSKI, R., TSANKOV, N. Climatotherapy of psoriasis. In *Clinics in Dermatology* 2008, 26: 477 – 485.
- KÄHLER SCHWEIZER, D. La thérapie par les sangsues. Secrets et bienfaits de l'hirudothérapie. [Saint-Julien-en-Genevois]: Editions Jouvence 2008.
- KELLY, H. A. A Historical note upon diptera as carriers of diseases – Paré – DeClat. In *The Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1901, 12: 240 – 242.
- KHAN, A. R., FALLON, P. G. Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns. In *International Journal for Parasitology* 2013, 30: 1 – 7.
- KITAGAKI, K., BUSINGA, T. R., RACILA, D., ELLIOTT, D. E., WEINSTOCK, J. V., KLINE, J. N. Intestinal helminths protect in a murine model of asthma. In *J Immunol* 2006, 177: 1628 – 1635.
- KNOBLOCH, K., GOHRITZ, A., BUSCH, K., VOGT, P. M. Hirudo medicinalis-Awendungen in der plastischen und rekonstruktiven Mikrochirurgie – eine Literaturübersicht. In *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie* 2007, 39(2): 103 – 107.
- KNOLZ, J. J. *Dissertatio Inauguralis Historico-Naturalis-Medico-Chirurgica De Hirudinibus. Earumque Usu Medicinali. Publicae Disquisitioni Submittit.* Wien : van Gehlen 1820, XII, 121s. (Naturhistorische Abhandlung über die Blutegel und ihren medicinischen Gebrauch. Medizinische Dissertation, Universität Wien 1820. Wien 1820, XII, 121 s.
- KOMENSKÝ, J. A. *Orbis sensualium pictus quadrilinguis.* Levoča 1685; (reprint Praha 1979.)
- Korán. Praha 1991.

- KOZÁNEK, M., ČAMBAL, M., TAKÁČ, P., MAJTÁN, J. Hirudoterapia a jej využitie v klinickej praxi. Bratislava 2012.
- KRUEGER, A. P., SCRIBNER, E. J. The bacteriophage – its nature and its therapeutic use. In J. Am. Med. Assoc 1941, 116(19): 2160 – 2167.
- KUČERA, M. Slovensko po páde Veľkej Moravy. Bratislava 1974.
- KUCHMENT, A. The forgotten cure. New York 2012.
- KUPLEVSKA L. Použití pijavice lékařské. Praktická doporučení. Lvov 2011.
- KUPPE, K. O. Der Blutegel in der ärztlichen Praxis. Stuttgart 1955, ďalšie vyd. V r. 1971, 1976, 1977.
- KUTNAR, J. Z dějin našeho včelařství. In Včelařství, XVI (97), 1963, s. 91.
- LACK, G. Clinical practice. Food allergy. In N Engl J Med 2008, 359: 1252 – 1260.
- LARREY, D. J. Observations on Wounds and Their Complications by Erysipelas Gangrene and Tetanus, translated from the French by E. F. Rivinus, Philadelphia 1832.
- LEE, D. S., SINNO, S., KHACHEMOUNE, A. Honey and Wound Healing. In Am J Clin Dermato 2011, 12(3): 181 – 190.
- LEIDENFROST, I. G. resp. HANNES, H. De hirudinibus sanquisugis. Duisburg 1763.
- Lekcionár. (Preklady zo Starého a Nového zákona, homílie, rozjímania a životy svätých) 1730.
- LEVIN, B. R., BULL, J. J. Population and evolutionary dynamics of phage therapy. In Nature Reviews. Microbiology 2004, 2: 166 – 173.
- Life and times of Ambrose Pare (1510 – 1590): with a New Translation of his Apology and an Account of his Journeys in Divers Places by Francis R. Packard Editor of Annals of Medical History. New York 1921.
- LINNÉ, C. Hirudo medicinalis. In Amoenitates Academicæ; seu Dissertationes variae physicae, medicae, botanicae, antehac seorsim editae, nunc collectae et auctae cum tabulis aenaeis. Vol. VII. Upsaliae 1765.
- LIVINGSTON, S. K. Maggots in the Treatment of Chronic Osteomyelitis, Infected Wounds, and Compound Fractures. An Analysis Based on the Treatment of One Hundred Cases with a Preliminary Report on the Isolation and Use of the Active Principle. In Surg. Gynec. Obstet 1932, 54: 702 – 706.
- LIVINGSTON, S. K. The therapeutic active principle of maggots – With a Description of Its Clinical Application in 567 Cases. In The Journal of Bone and Joint Surgery 1936, 18(3): 751 – 756.
- LIVINGSTON, S. K., PRINCE, L. H. The treatment of chronic osteomyelitis with special reference to the use of the maggot active principle. In JAMA, 98, 1932, s. 1143 – 1149.
- Lorenzo L. Langstroth the Father of American Beekeeping. Dostupné: http://americas-beekeeper.org/Father_of_American_Beekeeping.htm [prístup: 5.2.2013]
- LUSBY, P. E., COOMBES, A. L., WILKINSON, J. M. Bactericidal Activity of Different Honeys against Pathogenic Bacteria. In Archives of Medical Research 2005, 36: 464 – 467.
- MAČÍČKA, M. Použitie propolisu. In Včelár 1981, 55(4): 89.
- MAETZ, B., ABBOU, R., ANDREOLETTI, J. B., BRUANT-RODIER, C. Infections following the application of leeches: two case reports and review of the literature. In Journal of Medical Case Reports, 6, 2012, 25(1): 364.

- MAH, T. F., O'TOOLE, G. A. Mechanism of biofilm resistance to antimicrobial agents. In *Trends Microbiol* 2001, 9: 34 – 39.
- MAJTÁN, J., KOVÁČOVÁ, E., BILIKOVÁ, K., SIMUTH, J. The immunostimulatory effect of the recombinant apalbumin 1-major honeybee royal jelly protein-on TNF α release, *Int. Immunopharmacol.* 2006, 6: 269-278.
- MAJTÁN, J. Apitherapy – the role of honey in the chronic wound healing process. In *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2009, 58(3): 137 – 140.
- MAJTÁN, J. Antibiotiká verzus včelí med. In *Vitalita: mesačník pre zdravý a pohodový život*, 2010, č. 10, s. 63.
- MAJTÁN, J. Dual action of honey in wound healing: antibacterial and immunomodulatory effect. In *The 8th Apitherapy Congress of German Apitherapy Society. – Germany*, 2010.
- MAJTÁN, J. et al. Honeydew honey as a potent antibacterial agent in eradication of multi-drug resistant *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cancer patients. In *Phytotherapy research* 2011, 25: 584 – 587.
- MAJTÁN, J. Med lieči detský kašeľ. In *Vitalita: mesačník pre zdravý a pohodový život*, 2010, č. 9, s. 63.
- MAJTÁN, J. Med viac ako sladidlo. In *Vitalita: mesačník pre zdravý a pohodový život*, 2010, č. 8, s. 15.
- MAJTÁN, J. Znovuobjavenie medu modernou medicínou. In *Včelár: odborný mesačník Slovenského zväzu včelárov*, 2010, 2: 21 – 22.
- MAJTÁN, J., BOHOVÁ, J., HORNIAČKOVÁ, M., MADAKOVÁ, Z., MAYER, A., OLEJNÍK, J., KLAUDINY, J., MAJTÁN, V. Slovak honeydew honey – from basic science to clinical application: abstrakt. In XXXXIII International Apicultural Congress: Oral presentation abstracts & poster list. – Kyiv, Ukraine: Apimondia, 2013, s. 85. Dostupné: <http://apimondia2013.org.ua/en/congress-program/apitherapy.html>
- MAJTÁN, J., BOHOVÁ, J., HORNIAČKOVÁ, M., MAJTÁN, V. Anti-Biofilm Effects of Honey Against Wound Pathogens *Proteus Mirabilis* and *Enterobacter Cloacae* poster. In XXXXIII International Apicultural Congress : Oral presentation abstracts & poster list. – Kyiv, Ukraine: Apimondia, 2013, aP 22, s. 330.
- MAJTÁN, J., BOHOVÁ, J., TAKÁČ, P., KOZÁNEK, M., MAJTÁN, V. Antibacterial and antibiofilm activity of honey against wound bacteria. In *8th International Conference on Biotherapy : abstracts and Handouts*, s. 40.
- MAJTÁN, J., BOHOVÁ, J., VLČEKOVÁ, P., KRUTÁKOVÁ, B., SALUŠ, J., MAJTÁN, V. Honeydew honey – an effective wound healing agent with antibacterial, antibiofilm and immunomodulatory properties. In *Wound repair and regeneration. – Malden, (USA)*, 19, 2011, č. 5, p. A85, abstract No. 063. Dostupné: <http://online-library.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-475X.2011.00728.x/pdf>
- MAJTÁN, J., KUMAR, P., MAJTÁN, T., WALLS, A. F., KLAUDINY, J. Effect of honey and its major royal jelly protein 1 in activation of human epidermal keratinocytes. In *The 41st Apimondia Congress*.
- MAJTÁNOVÁ, N., ČERNÁK, M., NEKORANCOVÁ, J., ČERNÁK, A., MAJTÁN, J. Treatment of a corneal ulcer using honeydew honey. In *Abstract Proceedings / 11th Asian Apicultural Association Conference ApiEXPO and Workshop. – Kuala Terengganu, Malaysia: Asian Apicultural Association, University Putra Malaysia*, 2012, s. 104 – 105.

- MALGAIGNE, J. F. A Treatise on Fractures Translated from the French, with notes and additions, by John H. Packard, Philadelphia 1859.
- MÁLYUSZ E. Zsigmondkori oklevéltár II. (1400–1410), (MOL kiadványai 2. sorozat : Forráskiadványok 4). Budapest 1958.
- MANRING, M. M., CALHOUN, J. H. Wiliam S. Baer (1872 – 1931) Biographical Sketch In *Clinical Clin Orthop Relat Res* 2011, 468: 4: 917 – 919.
- MARTIN, J. Histoire pratique des sangsues. Paris 1845.
- MARTIN, W., HEEKS, W. G. Maggots and osteomyelitis. In *Ann. Surg* 1932, 96: 930 – 950.
- MARTINI, E. Über parasitische Fliegenlarven nebst Bemerkungen über die Kultivierbarkeit pathogener Mikroorganismen. In *Dermatol. Wochenschr* 1929, 15: 548 – 552.
- MAUFFREY, C. „Finally, I had run out of oil...“ Ambroise Paré and the birth of modern trauma surgery. In *Trauma* 2006, 8: 1 – 3.
- MAZAR, A., PANITZ-COHEN, N. It Is the Land of Honey: Beekeeping at Tel Rehov. In *Near Eastern Archaeology* 2007, 70(4): 202 – 219.
- Mc LELLAN, N. W. The maggot treatment of osteomyelitis. In *The Canadian Medical Association Journal* 1932, 27: 256 – 260.
- McINERNEY, R. J. F. Honey – a remedy rediscovered. In *Journal of the Royal Society of Medicine* 1990, 83: 127.
- McKEEVER, D. C. Maggots in treatment of osteomyelitis. A simple inexpensive method. In *J. Bone Jt. Surg.* 1933, 15: 85 – 93.
- MEDA, A., LAMIEN, Ch., E., MILLOGO, J., ROMITO, M., NACOUUMA, O., G. Therapeutic uses of honey and honeybee larvae in central Burkina Faso. In *Journal of Etnopharmacology* 2004, 95: 103 – 107.
- Medicus és borbélyi mesterség. Régi magyar ember- és állatorvosló könyvek Radvánszky Béla gyűjtéséből. Ed. Hoffmann G. Budapest 1989.
- MEKKES, J. R. et al. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. In *British Journal of Dermatology* 2003, 148: 388 – 401.
- MERRIL, C., SCHOL, D., ADHYA, S. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. In *Nature Reviews. Drug Discovery* 2003, 2: 489 – 97.
- MIČIETA, R. Z dejín včelárstva na Slovensku. Bratislava 1969.
- MICHALSEN, A., KLOTZ, S., LÜDTKE, R., MOEBUS, S., SPAHN, G., DOBOS, G. J. Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. In *Annals of Internal Medicine* 2003, 139: 724 – 730.
- MILLER, D. F., DOAN, CH. A., WILSON, E. H. The treatment of osteomyelitis (infection of bone) with fly larve. In *The Ohio Journal of Science* 1932, 32(1): 1 – 9.
- MOLAN, P. C. Potencial of Honey in the Treatment of Wounds and Burns. *Am. J. Clin Detrmatol* 2001, 2 (1):13 – 19.
- MOLAN, P. C. The Evidence Supporting the Use of Honey as a Wound Dressing. In *International Journal of Lower Extremitry Wounds* 2006, 5: 40.
- MOLAN, P. Why honey is effective as a medicine. 1 Its use in modern medicine. Dostupné: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/bitstream/handle/10289/2059/?sequence=1> [prístup: 8.5.2013]
- MOQUIN-TANDON, A. Monographie de la Familles des hirudinées. Paris 1827.
- MORAND, S. F. Mèmoire de l’Academie des sciences. [Paris] 1739.

- MOROVICSOVÁ, E. Historické korene vývoja chirurgického ošetrovateľstva. In Ošetrovateľstvo a pôrodná asistencia, 9, Suppl. 2011, 2: 1 – 3.
- MORRIS, J. CH. Relation of the Pentagonal Dodecahedron Found near Marietta, Ohio, to Shamanism. In Proceedings of the American Philosophical Society 1897, 36(155): 179 – 192.
- MOSER, C., MOSER, K. So hilft Ihnen die Blutegel-Therapie. Heidelberg 2002.
- MÜLLER, I. W. Handbuch der Blutegeltherapie. Heidelberg 2000.
- MUMCUOGLU, K. Y. Clinical applications for maggots in wound care. In Am J. Derm. 2001, 2: 219 – 227.
- MUMCUOGLU, K. Y., MILLER, J., MUMCUOGLU, M., FRIGER, F., TARSHIS, M. Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). In J Med Entomol 2001, 38: 161 – 166.
- MUNSHI, Y., ARA, I., RAFIQUE, H., AHMAD, Z. Leeching in the History – A Review. In Pakistan Journal of Biological Sciences 2008, 11(13): 1650 – 1653.
- NDAYISABA, G., BAZIRA, L., HABONIMANA, E., MUTEGANYA, D. Clinical and bacteriological results in wounds treated with honey. In Journal of Orthopaedic Surgery 1933, 7(2): 202 – 204.
- NEHILI, M., ILK, C., MEHLHORN, H., RUHNAU, K., DICK, W., NJAYOU, M. Experiments on the possible role of leeches as vectors of animal and human pathogens: a light and electron microscopy study. In Parasitology Research 1994, 80(4): 277 – 290.
- NIBBERING, P. Effects of Maggot Excrete on Human Endothelial Cells. Livesymposium Biotherape Conference. 2004 Neu-Ulm, Germany.
- NIEDERLE, L. Život starých Slovanů. Díl I, zv. 1. Praha 1911.
- NIEDERLE, L. Život starých Slovanů. Díl III, zv. 1. Praha 1921.
- NOWAK, G., SCHRÖR, K. Hirudin – The Long And Stony Way From an Anticoagulant Peptide in The Saliva of Medicinal Leech to a Recombinant Drug and Beyond. In Thrombosis and haemostasis 2007, 98(1): 116 – 119.
- NOWOTTNICK, K. Propolis. Získavanie – recept – použitie. Bratislava 1995.
- Obzor, XIII, 1901, č. 12, s. 182.
- Obzor, XVI, 1904, č. 2, s. 27.
- ORSI, R. O. et al. Susceptibility profile of Salmonella against the antibacterial activity of propolis produced in two regions of Brazil. In J. Venom. Anim. Tox. incl. Trop. Dis 2005, 11: 109 – 116.
- OUMEISH, Y. O. Traditional Arabic Medicine in Dermatology. In Clinics in Dermatology 1999, 17: 13 – 20.
- ÖZÇELİK, S., POLAT, H. H., AKYOL, M., YALÇIN, A. N., ÖZÇELİK, D., MARUFİHAH, M. Kangal Hot Spring with Fish and Psoriasis Treatment. In The Journal of Dermatology, 2000, 27: 386 – 390.
- PARACELSUS [Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim] – tretí diel jeho kníh a spisov (medicínske a filozofické state). Basel 1589.
- PATEL, K. M., SVESTKA, M., SINKIN, J., RUFF, P. Ciprofloxacin-resistant *Aeromonas hydrophila* infection following leech therapy: a case report and review of the literature. In Journal of Plastic, Reconstructiv and Aesthetic Surgery, 2013 66(1): e 20 – 22.

- PATTINSON, D. Pre-modern Beekeeping in China: A Short History. In: The Agricultural history 2012, 86(4): 235 – 255.
- PAULÍNY, E. Kultúra spisovnej slovenčiny po vzniku Československej republiky. In Jazykovedný časopis, X., 1959.
- PECHTER, E. A., SHERMAN, R. A. Maggot therapy: the surgical metamorphosis. In Plast. Reconstr. Surg 1983, 72: 567 – 570.
- PETKOV, V. Včelárství v lidové republice Bulharské. In Včelárství, XVI (97), 1963, s. 8.
- PÍCHA, S. Propolis, dosud nedocenený včelí produkt. In Včelárství, XVI (97), 1963, s. 102 – 103.
- PIPICELLI, G., TATTI, P. Therapeutic properties of honey. In Health 2009, 1(2): 281 – 283.
- PIRNAY, J. P., VERBEKEN, G., ROSE, T., JENNES, S., ZIZI, M., HUYS, I., LAVIGNE, R., MERABISHVILI, M., VANECHOUTTE, M., BUCKLING, A., De VOS, D. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. In Future Virol 2012, 7: 379 – 390.
- Plicní tuberkulóza a propolis. In Včelárství, XVI 1963, 97: 79.
- PLINIUS STARŠÍ. Kapitoly o přírodě. Praha 1974.
- POLAKOVIČOVÁ, S. Larválna terapia – história, technika, účinky a jej využitie v súčasnosti v liečbe rán. In DERMA2006, 6(2): 24 – 27.
- POOLE, F. „Cumin, Set Milk, Honey“: An Ancient Egyptian Medicine Container (Naples 828) In The Journal of Egyptian Archaeology 2001, 87: 175 – 180.
- PORTER, R. Největší dobrodiní lidstva. Historie medicíny od starověku po současnost. Praha 2001.
- PRETE, P.E. Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. Life Sci 1997, 60: 505-510.
- PUKOWNIK, P. Blutegel-Therapie, den Körper entgiften. München 1995.
- RADABAUGH, R. C. The Use of Maggots in osteomyelitis and Necrosis. In Minnesota Med 1934, 17: 477 – 479.
- RAI, P. K., SINGH, A. K., SINGH, O. P., RAI, N. P., DWIVEDI, A. K. Efficacy of leech therapy in the management of osteoarthritis (*Sandhivata*). In Ayu2011, 32(2): 213 – 217.
- RAJČÁNI, J., ČIAMPOR, F. Lekárska virológia. Bratislava 2006.
- RANTZAU, H. De conservanda valetudine. Leipzig 1576.
- RATCLIFFE, N. A., MELLO, C. B., GARCIA, E. S., BUTT, T. M., AZAMBUJA, P. Insect natural products and processes: New treatments for human disease. In Insect Biochemistry and Molecular Biology 2011, 41: 747 – 769.
- RATKOŠ, P. Pramene k dejinám Veľkej Moravy. Bratislava 1964.
- RICE, T. B. Use of bacteriophage filtrates in treatment of suppurative conditions: Report of 300 cases. In The American Journal of the Medical Sciences 1930, 179: 345 – 360.
- RICHTER, J. Liečenie včelími produktami a múmiom. Bratislava 1995.
- ROBINSON, W. Progress of maggot therapy in the United States and Canada in the treatment of suppurative diseases. In Am. J. Surg 1935, 29: 67 – 71.
- ROBINSON, W. Stimulation of Healing in Non-Healing Wounds by Allantoin Occurring in Maggot Secretions and of Wide Biological Distribution. In The Journal of Bone and Joint Surgery 1935, 17(2): 267 – 271.

- ROBINSON, W., NORWOOD, V. H. The role of surgical maggots in the disinfection of osteomyelitis and other infected wounds. In *J. Bone & Joint Surg* 1933, 15: 409 – 412.
- ROBSON, V., DODD, S., THOMAS, S. Standardized antibacterial honey (Medihoney) with standard therapy in wound care: randomized clinical trial. In *Journal of Advanced Nursing* 2009, 65(3): 565 – 575.
- ROOK, G. A. 99th Dahlem conference on infection inflammation and chronic inflammatory disorders: Darwinian medicine and the „hygiene“ or „old friends“ hypothesis. In *Clin Exp Immunol* 2010, 160: 70 – 79.
- SAAD, B., SAID, O. Greco-Arab and Islamic Herbal Medicine: Traditional System, Ethics, Safety, Efficacy and Regulatory Issues. Hoboken : Wiley 2011.
- SAHA, P. K., ROY, S., BHUIYA, A. Leech Bite: A Rare Gynecologic Emergency. *Medscape General Medicine* 2005, 7(5): 73.
- SALLOUM, H. „Thank the bees for honey: germ killer, sweetener, aphrodisiac.(Homestead kitchen).“ *Countryside & Small Stock Journal*. Countryside Publications Ltd. 2009. Dostupné: <http://www.highbeam.com>. [přístup: 12.4.2011]
- SALMONSEN, E. List of references on maggot therapy. *The John Crerar Library*. Chicago 1936.
- SAMSYGINA, G. A., BONI, E. G. Bacteriophages and phage therapy in pediatric practice. In *Pediatrics* 1984, 4: 67 – 70.
- SARTORI, E. Velikáni francouzské vědy. Praha 2005.
- SAVVIN, J. Včelí jed a jeho léčivé vlastnosti. In *Včelářství*, XV 1962, 96: 130 – 131.
- SAYILI, M., AKCA, H., DUMAN, T., ESENGUN, K. Psoriasis treatment via doctor fishes as part of health tourism: A case study of Kangal Fish Spring, Turkey. In *Tourism Management*, 2007, 28: 625 – 629.
- SELIN, H. (Ed.) *Medicine Across Cultures. History and Practice of Medicine in Non-Western Cultures*. Secaucus (USA), 2003.
- SHERMAN, R. A., PECHTER, E. A. Maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis. In *Med Vet Entomol*. 1988, 2: 225 – 230.
- SHERMAN, R. A. et al. The utility of maggot therapy for treating pressure sores. In *Amer. Paraplegia Soc* 1993, 16(4): 269 – 270.
- SHERMAN, R.A. Maggot debridement in modern medicine. *Infect Med*. 1998; 15: 651-656.
- SHERMAN, R. A., HALL, J. R., THOMAS, S. MEDICINAL MAGGOTS: An Ancient Remedy for Some Contemporary Afflictions. In *Annu. Rev. Entomol* 2000, 45: 55 – 81.
- SHERMAN, R. A., SHERMAN, J., GILEAD, L., LIPO, M., MUMCUOGLU, K. Y. Maggot debridement therapy in outpatients. In *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2001, 82: 1226 – 1229.
- SHERMAN, R.A. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care* 2003, 26: 446 – 451.
- SHERMAN, R. Maggot therapy takes us back to the future of Wound Care: New and improved maggot therapy for the 21th Century. In *Journal of Diabetes Science and Technology* 2009, 3(2): 336 – 344.

- SHMIDT, C. CH. Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medecin. Lipsko, zv. 19, 1838.
- SCHLESS, R. A. Staphylococcus aureus meningitis.: Treatment with specific bacteriophage. In American Journal of Diseases of Children 1932, 44: 813 – 822.
- SCHOTT, H. a kol. Kronika medicíny. Bratislava 1994.
- SCHULTZ, G.S., SIBBALD, R.G., FALANGA, V., AYELLO, B.A., DOWSETT, C., HARDING, K., et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen 2003, 11: 1 – 28.
- SIFFERT, E. Die Pocken im Kanton Bern während dem 18. und 19. Jahrhundert. Lizenziatsarbeit. Bern 1993.
- SIMMONS, S. W. A bactericidal principle in excretions of surgical maggots which destroys important aetiological agents of pyogenic infections. J Bacteriol. 1935, 30: 253 – 267.
- SIMMONS, S. Sterilisation of blowfly eggs in the culture of surgical maggots for use in the treatment of pyogenic infections. In Am. J. Surg 1934, 25: 140 – 147.
- SIMON, T., HAMILTON, S., FARRINGTON, CH. L. Bone regeneration following maggot therapy in compound fractures: a newer and simplified method of maggot application in cases complicated by severe comminution of large osseous defects. In The Journal of Bone and Joint Surgery 1937, 19(4): 985 – 992.
- SIMON, A., TRAYNOR, K., SANTOS, K., BLASER, G., BODE, U., MOLAN, P. Medical honey for wound care - still the ,latest resort‘?, eCAM. 2009, 6: 165 – 173.
- SIPOS, P., GYÖRY, H., HAGYMÁSI, K., ONDREJKA, P., BLÁZOVICS, A. Special Wound Healing Methods Used in Ancient Egypt and the Mythological Background. In World Journal of Surgery 2004, 28: 211 – 216.
- SKURNIK, M., STRAUCH, E. Phage therapy: Facts and fiction. In International Journal of Medical Microbiology 2006, 296: 5 – 14.
- SLOPEK, S., DURLAKOWA, I., WEBER-DABROWSKA, B., DABROWSKI, M., KUCHARIEWICZ-KRUKOWSKA, A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. III. Detailed evaluation of the results obtained in a further 150 cases. In Arch. Immunol. Ther. Exp 1984, 32: 317 – 335.
- SLOPEK, S., DURLAKOWA, I., WEBER-DABROWSKA, B., KUCHARIEWICZ-KRUKOWSKA, A., DABROWSKI, M., BISIKIEWICZ, R. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. I. General evaluation of the results. In Arch. Immunol. Ther. Exp 1983, 31: 267 – 291.
- SLOPEK, S., DURLAKOWA, I., WEBER-DABROWSKA, B., KUCHARIEWICZ-KRUKOWSKA, A., DABROWSKI, M., BISIKIEWICZ, R. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. II. Detailed evaluation of the results. In Arch. Immunol. Ther. Exp 1983, 31: 293 – 327.
- SLOPEK, S., KUCHARIEWICZ-KRUKOWSKA, A., WEBER-DABROWSKA, B., DABROWSKI, M. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. IV. Evaluation of the results obtained in 370 cases. In Arch. Immunol. Ther. Exp 1985, 33: 219 – 240.
- SLOPEK, S., KUCHARIEWICZ-KRUKOWSKA, A., WEBER-DABROWSKA, B., DABROWSKI, M. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. V. Evaluation of the results obtained in children. In Arch. Immunol. Ther. Exp 1985, 33: 241 – 259.

- SLOPEK, S., KUCHARIEWICZ-KRUKOWSKA, A., WEBER-DABROWSKA, B., DABROWSKI, M. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. VI. Analysis of treatment of suppurative staphylococcal infections. In Arch. Immunol. Ther. Exp., 1985, 33: 261 – 273.
- SLOPEK, S., WEBER-DABROWSKA, B., DABROWSKI, M., KUCHARIEWICZ-KRUKOWSKA, A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981 – 1986. In Arch. Immunol. Ther. Exp. 1987, 35: 569 – 583. Dostupné <http://acdrupal.evergreen.edu/phage/polish> [prístup: 17.2.2013]
- SMITH, A.G., POWIS, R.A., PRITCHARD, D.I., BRITLAND, S.T. Greenbottle (*Lucilia sericata*) larval secretions delivered from a prototype hydrogel wound dressing accelerate the closure of model wounds. Biotechnol Prog 2006, 22: 1690 – 1696.
- Sociologický ústav SAV: Socioekonomická analýza bioterapeutických metód. Bratislava 2012.
- SQUIRES, R. A., FREITAG, T. Flirtations with Phage Therapy. Presented at 1-day meeting of the European Small Animal Medicine Society on April 19th 2006. Dostupné http://eprints.jcu.edu.au/18325/1/Squires_0._Flirtations_with_Phage_Therapy.pdf [prístup: 15.1.2013]
- STAHL, I. G. resp. COLLIER, J. I. De sanguisugarum utilitat. In Halleri disput. path. Tomus VI., No. 240. Halle 1699.
- STEWART, M. A. A new treatment of osteomyelitis. In Surg. Gynecol. Obstet 1934, 5: 155 – 165.
- STEWART, M. A. The role of *Lucilia sericata* meig. Larvae in osteomyelitis wounds. In Ann. Trop. Med. & Parasitol 1934, 38: 445 – 460.
- STOKLASA, J. Med ve výživě očima lékaře. In Včelařský magazín 1973, 7: 63.
- STONE, R. Stalin's Forgotten Cure. In Science 25 October 2002, 298: 728 – 731.
- STRACHAN, D. P. Family size, infection and atopy: the first decade of the „hygiene hypothesis“. In Thorax 2000, Suppl 55(1): 2 – 10.
- STRACHAN, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. In British Medical Journal 1989, 299(6710): 1259 – 1260.
- SULAKVELIDZE, A. Phage therapy: an attractive option for dealing with antibiotic-resistant bacterial infections. Drug Discovery Today 2005, 10: 807 – 809.
- SULAKVELIDZE, A., ALAVIDZE, Z., MORRIS, J. G., Jr. Bacteriophage therapy. In Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001, 45(3): 649 – 659.
- SUMMERS, R. W., ELLIOTT, D. A., QADIR, K., URBAN, J. F. Jr., THOMPSON, R., WEINSTOCK, J. V. Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. In Am J Gastroenterol 2003, 98: 2034 – 2041.
- SUMMERS, R. W., ELLIOTT, D. A., URBAN, J.F. Jr., THOMPSON, R., WEINSTOCK, J. V. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. In Gut 2005, 54: 87 – 90.
- SUMMERS, R. W., ELLIOTT, D. A., URBAN, J.F. Jr., THOMPSON, R., WEINSTOCK, J. V. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. In Gastroenterology 2005, 128: 825 – 832.
- SUMMERS, R., W., ELLIOTT, D. E., WEINSTOCK, J. V. Trichuris suis might be effective in treating allergic rhinitis. In J. Allergy Clin Immunol, 2010, 125: 766 – 767.
- SUMMERS, W. C. Bacteriophage therapy. Annual Review of Microbiology 2001, 55: 437 – 451.

- ŠVAGR, V. Med jako potrava i lék. In Včelářství, XV 1962, 96:182.
- ŠVAGR, V. Med v dětské výživě. In Včelářství, XIX 1966, 100: 22.
- ŠVAGR, V. Význam medu ve starých dobách. In Včelářství, XXV 1972, 106: 273.
- TAKÁČ, P. Discovery of the biologically active compounds from the insect salivary glands as a potential drugs. In 2nd International Conference on Drug Discovery-&Therapy: abstracts book, s. 153.
- TAKÁČ, P., MAJTÁN, J., NOVÁK, P., BOHOVÁ, J., ČAMBAL, M., KOZÁNEK, M. New antimicrobial factors of larval extracts of the blowfly *Lucillia sericata*. In 8th International Conference on Biotherapy: abstracts and Handouts, s. 20.
- TAKÁČ, P., NUNN, M.A., MESZÁROS, J., PECHÁŇOVÁ, O., VRBJAR, N., RAJSKÁ, P., KOZÁNEK, M., KAZIMÍROVÁ, M., HART, G. NUTTALL, P. A. Pharmacologically active compounds in the insect salivary glands. In 4th International Conference on Exogenous Factors Affecting Thrombosis and Haemostasis.
- TAKÁČ, P., ZAUJEC, L., ČAMBAL, M., KOZÁNEK, M., MAJTÁN, J. Ichtyoterapia a jej využitie v klinickej praxi. Bratislava 2012.
- The Papyrus Ebers Translated from the German Version By Cyril P. Bryan. London 1930.
- The workes of that famous chirurgion Ambrose Parey translated out of Latine and compared with the French by Thomas D. Johnson. London 1649.
- THIEL, K. Old dogma, new tricks – 21st Century phage therapy. In Nature Biotechnology 2004, 22: 31 – 36.
- THOMAS, S., JONES, M. Maggots can benefit patients with MRSA. Pract Nurse 2000, 20: 101 – 104.
- THOMAS, S., JONES, M., WYNN, K., FOWLER, T. The current status of maggot therapy in wound healing. Br J Nurs. 2001, 10(22 Suppl):S5–8, S10, S12.
- THORNTON, D. et al. Maggot therapy in an acute burn. In Scottish Nurse 2002, 7(4): 14 – 16.
- TILP, C., KAPUR, V., LOGING, W., ERB, K. J. Prerequisites for the pharmaceutical industry to develop and commercialise helminths and helminth-derived product therapy. In International Journal for Parasitology 2013, 43: 319 – 325.
- TONKS, A.J., COOPER, R.A., JONES, K.P., BLAIR, S., PARTON, J., TONKS, A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes, Cytokine. 2003, 21: 242 – 247.
- TONKS, A.J., DUDLEY, E., PORTER, N.G., PARTON, J., BRAZIER, J., SMITH, E.L., et al., A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4, J Leukocyte Biol. 2007, 82: 1147 – 1155.
- TWORT, F. W. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. In Lancet 1915, 11: 1241 – 1243.
- TWORT, F. W. The discovery of the bacteriophage. In Sci News 1949, 14: 35 – 43.
- ÜNDAR, L., AKPINAR, M. A., YANIKOĞLU, A. „Doctor fish“ and psoriasis. In Lancet, 1990, 335: 470 – 471.
- Vademecum medici. Martin 1985.
- VÁMBÉRY, Á. Küzdelmeim. Budapest 1905, s. 10.
- Van HELMONT, F. M. [Gesammeltes Werk]. Sulzbach 1683.
- Včelí jed jako lék v NDR. In Včelářství, XV, 1962, 96: 159.
- Včelí jed usmrcuje bakterie. In Slovenský lekár ,VI, 1944, 4: 127 – 8.

- VIDLIČKA, J. Vlastnosti Mateří kašičky. In *Včelářství*, XV, 1962, 96: 164 – 165.
- VITET, L. *Traité de la sangsue médicinale*. Paris 1809.
- VITTEK, J. JANČÍ, J. *Včelia materská kašička*. Bratislava 1968.
- VLASÁK, J. E. P. Hillary se zabývá včelářstvím. In *Včelářství*, XVI 1963, 97: 77.
- Von MEGENBERG, C. *Naturbuch, von nutz, eigenschafft, wunderwirckung vnd Gebrauch aller Geschoepff, Element vnd Creaturn, Dem menschen zu gut beschaffen: nit allein den aertzten vnd kunstliebren, Sonder einem ieden Hauszuatter iu seinem hause nützlich vnd lustig zu haben zu lesen vnd zu wissen*. Frankfurt am Main 1540.
- VÝBORNÝ, J. Jak včelařili staří Slované. In *Včelářství*, XVI 1963, 97: 136.
- VÝBORNÝ, J. O včeláření starých Slovanů. In *Včelářský magazín* 1973, 7: 17 – 20.
- WADI, I. I., AL-AMIN, H., FAROUQ, A., KASHE, F. H., KHALED, S. A. Sudanese bee honey in the treatment of suppurating wound. In *Arab Medico* 1987, 3: 16 – 18.
- WALDBAUER, G. *Fireflies, Honey and Silk*. Berkeley 2009.
- WARWICK, D., WARWICK, J. The doctor fish – a cure for psoriasis? In *The Lancet* 1989, 335: 1093 – 1094.
- WEILL, G. C., SIMON, R. J., SWEADNER, W. R. A biological, bacteriological and clinical study of larval or maggot therapy in the treatment of acute and chronic pyogenic infection. In *American Journal of Surgery* 1933, 19(1): 36 – 48.
- WEST-BARKER, P. Relief by Stinger. In *The Santa Fe New Mexican*. 29.11.2006
- WHITAKER, I. S., TWINE, CH., WHITAKER, M. J., WELCK, M., BROWN, CH. S., SHANDAL, A. Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential. In *Postgraduate Medical Journal* 2007, 83: 409 – 413.
- WILLINA, U., KARTE, K., HEROLD, C., LOOKS, A. Biosurgery in wound healing – the renaissance of maggot therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000, 14: 285 – 9.
- WILMER, A., SLATER, K., YIP, J., CARR, N., GRANT, J. The role of leech water sampling in choice of prophylactic antibiotics in medical leech therapy. In *Microsurgery*, 2013, 33(4): 301 – 4.
- WOHLLEBEN, G., TRUJILLO, C., MÜLLER, J., RITZE, Y., GRUNEWALD, S., TAT-SCH, U., et. al. Helminth infection modulates the development of allergen-induced airway inflammation. In *Int Immunol* 2004, 16: 585 – 596.
- WOLLINA, U., KARTE, K., HEROLD, C., LOOKS, A. Biosurgery in wound healing – the renaissance of maggot therapy. In *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2000, 14: 285 – 289.
- WOLLINA, U., LIEBOLD, K., SCHMIDT, W.D., et al. Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds-clinical data and remittance spectroscopy measurement. *Int J Dermatol* 2002, 41: 635 – 639.
- YUSOFF, N., HAMID, N. H. A., HALIM, S. A. Flies species recognition for maggot therapy using neural-expert technique. In *Proceedings of the 5th International Conference on IT & Multimedia at UNITEN (ICIMU 2011) Malaysia*. Dostupné: http://ieeexplore.ieee.org/xpl/login.jsp?tp=&arnumber=6122755&url=http%3A%2F%2Fieeexplore.ieee.org%2Fxppls%2Fabs_all.jsp%3Farnumber%3D6122755 [přístup: 15.1.2012]
- Zpráva Svazu národů o zdravotním stavu v západní Evropě v lednu 1922. In *Časopis lékařů českých* 1922, 61(20): 462.

ŽENÍŠEK, A. Léčivé účinky mateří kašičky. In Včelářství, XVI (97), 1963, s. 179.
Žiji včeláři déle? In Včelářství, XXV (106), 1972, s. 160.

WEB – stránky

<http://jxzy.lzptc.edu.cn/ziyuan/92/wdjpkc/jpkc/ww/newindex/wwfzjs/pdf/480882p345.pdf>
<http://stm.sciencemag.org/content/2/60/60ra88>.
<http://acdrupal.evergreen.edu/phage/polish>
http://eprints.jcu.edu.au/18325/1/Squires_0_Flirtations_with_Phage_Therapy.pdf
[http://www.istc.ru/istc/istc.nsf/va_WebResources/News_Drug_Design&Development/\\$file/Chanishvili_Nina.pdf](http://www.istc.ru/istc/istc.nsf/va_WebResources/News_Drug_Design&Development/$file/Chanishvili_Nina.pdf)
<http://jgp.rupress.org/content/36/1/39.full.pdf>
<http://www.aite.wroclaw.pl/phages/ASM0408.html>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2542891/>
http://www.researchgate.net/publication/20048035_Bacteriophage_therapy
<http://jxzy.lzptc.edu.cn/ziyuan/92/wdjpkc/jpkc/ww/newindex/wwfzjs/pdf/480882p345.pdf>
<http://hirudopuntura.com/ru/>
http://www.m-eubel.de/heilpraktiker/traditionelle-chinesische-medizin/05b_blutegel.html
http://www.infinityfoundation.com/mandala/t_es/t_es_agraw_susruta.htm
http://thehistoryofthehairworld.com/haar_alten_zeiten_2.html
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377041>
<http://books.google.sk/books?id=WQVF8nhKf4C&printsec=frontcover&hl=sk#v=onepage&q&f=false>
<http://urn:nbn:de:hbz:061:2-10118>
www.kislexikon.hu/calepinus.html
<http://xn--80aebefbr3clfdwge.xn--p1ai/index.php/istoriya-lecheniya-piyavkami-girudoterapii>
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=348316#>
<http://mein.sanofi.de/?ID=201>
http://www.elitmed.hu/ilam/gondolat/parbajban_a_gonosszal_9849/
<http://digital.ub.uni-duesseldorf.de/vester/content/pageview/1481807>
<http://mek.oszk.hu/03900/03975/>
http://books.google.hu/books?id=Kw9FAAAcAAJ&printsec=frontcover&hl=sk&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q=BLUTEGEL&f=false
<http://www.siffert.ch/liz/titel.html>
<http://www.lesya.ru/girudo/kinder.php>
<http://academia-hirudo.ru/>
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
www.scientica.sk
<http://zdravsie.sk/vceli-pel-je-jedna-z-najdokonalejsich-potravin>
<http://www.highbeam.com>
<http://researchcommons.waikato.ac.nz/bitstream/handle/10289/2059/?sequence=1>
<http://www.apinetla.com.ar/congreso/c05.pdf>
<http://www.ichikung.com/pdf/BibleOfBeeVenomTherapy.pdf>
<http://www.vcelari.sk/node60>

<http://www.valachshop.sk/blog/vceli-jed>
<http://www.activeherb.com/baiyao/>
<http://www.aboriginalartonline.com/culture/medicine.php>
<http://www.australiangeographic.com.au/journal/10-most-common-aboriginal-bush-medicines.htm>
<http://www.aboriginalartonline.com/culture/medicine.php>
<http://www.bterfoundation.org/>
<http://www.australiangeographic.com.au/journal/10-most-common-aboriginal-bush-medicines.htm>
<http://www.worldwidewounds.com/2000/oct/Janet-Hinshaw/Larval-Therapy-Human-and-Veterinary.html>
http://www.psoriasisfiscure.com/research/doctor_fish.htm
<http://www.apitherapy.org/about-aas/charles-miraz/>
<http://www.hoshindohealingartsinstitute.org/>