

ISSN 0042-773X (print)
ISSN 1801-7592 (online)

www.vnitrnilekarstvi.eu

Vnitřní lékařství



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník **65**
leden **2019**
číslo **1**

Celiakie a neceliakální glutenová senzitivita

Kreatin ve vnitřním lékařství

Priame perorálne antikoagulanciá v onkológii

65 let ve službách interní medicíny

Indexováno v | Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index
Medicus | Bibliographia medica Českoslovaca | Bibliographia
medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical
Abstracts | INIS Atomindex



XXVI. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ

17. – 20. 11. 2019

Kongresové centrum Praha
5. května 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi
a s Interní sekcí České asociace sester

www.kongrescis.cz



Obsah | Content

editorialy | editorials

- Přichází doba bezlepková? – editorial** | Is the gluten-free age coming? – editorial |
M. Šenkyřík, J. Prokešová 5
- Kreatin ve vnitřním lékařství a jeho vliv na ledvinné funkce – editorial** |
Creatine in internal medicine and its influence on renal function – editorial | V. Teplan 7
- Přímá perorální antikoagulancia u pacientů s nádorovým onemocněním – editorial** |
Direct oral anticoagulants in patients with cancer – editorial | P. Kessler 11

původní práce | original contributions

- Preskripce a dávkování inhibitorů RAAS u pacientů s chronickým srdečním selháním v registru FAR NHL** | Prescription and dosage of RAAS inhibitors in patients with chronic heart failure in the FAR NHL registry | M. Špinarová, J. Špinar, J. Pařenica, L. Špinarová, F. Málek, K. Lábr, O. Ludka, J. Jarkovský 13

přehledné referáty | reviews

- Neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita: stále více otázek než odpovědí** |
Non-celiac gluten/wheat sensitivity: still more questions than answers | I. Hoffmanová 19
- Diagnostická úskalí celiakie** | Diagnostic pitfalls of celiac disease | I. Hoffmanová, D. Sánchez, H. Tlaskalová-Hogenová 24
- Potenciálně možnosti využití kreatinfosfátu vo vnútornom lekárstve** |
Potential possibility of phosphocreatine usage in internal medicine | M. Vnučák, R. Michalová jr, K. Graňák, J. Benko, M. Mokáň 30

kazuistiky | case reports

- Systémová zánětlivá reakce s vysokými hodnotami CRP jako dominantní příznak mnohočetného myelomu** | Systemic inflammatory response with high CRP values as the dominant symptom of multiple myeloma | Z. Král, Z. Adam, F. Folber, M. Moulis, M. Tomiška, L. Říhová, M. Štork, A. Buliková, L. Pour, M. Krejčí, V. Sandecká, R. Koukalová, Z. Řehák, Z. Čermáková 37
- Priame perorálne antikoagulancia v onkológii v klinickej praxi** | Direct oral anticoagulants in oncology in clinical praxis | J. Sokol, F. Nehaj, M. Kubašková, M. Mokáň, F. Kovář, M.J. Péč, M. Mokáň 45
- Spojenie akromegálie a Klinefelterovho syndrómu u jedného pacienta** |
The combination of acromegaly and Klinefelter syndrome in one patient |
I. Ságová, D. Pavaí, D. Kantárová, A. Vaňuga, J. Sadloňová, P. Vaňuga, M. Dragula 51

z historie medicíny | from history of medicine

Interní, hematologická a onkologická klinika LF a FN Brno slaví 30 let: vzpomínky na jejího zakladatele prof. Jiřího Vorlíčka The Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology of the Faculty of Medicine and Faculty Hospital, Brno, celebrates its 30 th anniversary: memories of its founder, professor Jiří Vorlíček Z. Adam, Z. Král	56
---	----

osobní zprávy | personal news

Prof. MUDr. Ivo Dvořák, DrSc., oslavil 90. narozeniny! M. Souček	60
Vzpomínka na pana profesora Ctirada Johna (15. 8. 1920 – 12. 10. 2018) J. Lokaj	61
Zemřel MUDr. Pavel Jerie – skvělý lékař, internista a kardiolog J. Vítovec, M. Fejfuša	63
Zemřela Eva Klima, M.D. M. Aschermann	64
Za prof. MUDr. Jaroslavem Blahošem, DrSc. Š. Svačina	65

errata et corrigenda

Piřha J, Topinková E, Blaha V, Jurařková B, Bureř I, Holmerová I, Sořka V , Vrablík M. Léčba statiny u osob vyšřího věku Statin therapy in elderly patients. Vnitř Lék 2018; 64(11): 1021–1027 – doplnění spoluautora redakce	29
--	----

Přichází doba bezlepková? – editorial

Michal Šenkyřík, Jitka Prokešová

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Komentář k | Editorial on

Hoffmanová I. Neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita: stále více otázek než odpovědí. Vnitř Lék 2019; 65(1): 19–23.

Za posledních 40 let se zdvojnásobil počet lidské populace, na což musela reagovat celosvětová zemědělská výroba produkcí vysoce výnosných odrůd zrna. Pšenice se stala dominantní obilovinou zaujímající přes 200 milionů hektarů půdy a třetí nejčastější pěstovanou obilninou po rýži a kukuřici. Pšeničné produkty pokrývají přibližně pětinu celosvětového kalorického příjmu obyvatel.

Gluten je všeobecný název pro skupinu složených a nestavitelných glykoproteinů (prolaminů), které se vyskytují ve většině rostlin z rodu lipnicovitých/trávovitých (*Poaceae*), jako např. pšenice, ječmen, žito, oves a mnohé další obilniny. V případě pšenice se jedná o směs dvou prolaminů, gliadinu a gluteninu, které po požití vyvolávají bezprostřední tranzientní zvýšení střevní permeability. U geneticky predisponovaných jedinců pak gluten, po prolomení střevní bariéry, rozvíjí známou imunitní reakci rezultující v onemocnění celiakií. Zcela jinou, IgE mediovanou atopickou reakci na pšeničné alergen, představuje tzv. alergie na pšenici. U těchto nozologických jednotek známe příčinu, patogenezi a (různě úspěšnou) léčbu.

Neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita (NCG/PS) představuje, při absenci biomarkerů a diagnostických metod, obtížně definovatelnou jednotku s nejasnou prevalencí. Nejednoznačné označení jako by signalizovalo

i nejednoznačnou, poměrně širokou definici tohoto onemocnění, která se stala v posledních letech poměrně „moderní“ při diagnostice obtížněji vysvětlitelných dyspeptických syndromů. 15 % Australanů věří, že gluten, resp. pšenice, stojí za jejich zažívacími potížemi, 20 % obyvatel Evropy a USA drží bezglutenovou dietu, 60 % lidí ve vyspělých zemích kupuje nějaké bezlepkové potraviny, z nichž 18 % věří ve zdravotní benefit. Průmysl vyrábějící bezglutenové potraviny vydělává 6 miliard dolarů ročně.

Existují různá zdůvodnění, proč je lepek tak škodlivý, resp. imunogenní – evoluční (historicky spíše paleolitický typ diety vs mladší neolitické zemědělství se zavedením pšenice do stravy), moderní technologie zpracování zrna snižené degradující glutenové epitopy (oproti klasickému zpracování uplatňujícímu vlastní proteázovou aktivitu zrna), potravinářské přidávání vitamínů zlepšující kvalitu pekařského těsta, pěstování nových moderních odrůd pšenice a další.

Na jedné straně jsme tak vystaveni riziku zbytečných bezlepkových diet, které jsou nejen nákladnější, ale pro některé jedince karenční z hlediska obsahu vitamínů (vitamin B₁₂, listová kyselina, vitamin D), minerálů a stopových prvků (vápník, hořčík, železo, zinek) i vlákniny.

Tab. Charakteristika gluten-dependentních onemocnění. Upraveno podle [1]

charakteristika	celiakie	NSG/PS	alergie na pšenici
morbidity	1 %	?	1 %
genetika	95 % HLA-DQ2/8	50 % HLA-DQ2/8	100% atopická reakce
patogeneze	změny získané imunitní odpovědí na gluten + genetika	nejasná (změny v primární imunitní odpovědi na gluten?)	IgE-mediované reakce na pšeničné alergen
sérové autoprotilátky	tTG, EMA, DGP		slgE
	AGA IgA, ev. IgG	50 % AGA IgG	25 % AGA IgG
histologie z enterobiopsie	Marsh I-IV	Marsh 0-I	Marsh 0-II
atrofie kříků duodena	přítomna	nepřítomna	může být přítomna
klinické příznaky	intestinální	intestinální	intestinální
	extraintestinální	extraintestinální	extraintestinální
trvání bezglutenové diety	trvale	nejasné	trvale při anafylaxi

AGA – protilátky pro gliadinu DGP – deaminované gliadinové peptidy EMA – protilátky proti endomyziu tTG – tkáňová transglutamináza

Negativně může být složením stravy ovlivněna i střevní mikroflóra.

Na straně opačné je nutné vnímat částečně společný podklad obou onemocnění (NCG/PS a celiakie) a riziko záměny se subklinickou nebo latentní celiakií (tab). V metaanalýze autorů Molina-Infante bylo 20 % NCG/PS pacientů (s přítomnými HLA haplotypy, séro-negativitou, Marsh I histologickými nálezy a klinickou symptomatikou) překlasifikováno jako celiakálních. Dle autorů by u pacientů s NCG/PS a pozitivitou HLA DQ2/DQ8 anebo histologicky přítomnou lymfocytární enteritidou měla být prioritně vyloučena přítomnost celiakie. Riziko podhodnocení histologického nálezu v předchorobí dodržované bezlepkové diety pak u této skupiny pacientů vyžaduje užití testu zátěže lepem.

Je zřejmé, že viníkem potíží, zahrnovaných pod NCG/PS, je nejen gluten, ale i další imunogenní peptidy (např. amylase/trypsin inhibitors – ATI), případně tzv. FODMAPs (Fermentabilní Oligosacharidy, Disacharidy, Monosacharidy A Polyoly). I proto nacházíme klinické překrytí s dalšími lépe či hůře vyhraněnými jednotkami, jako je dráždivý tračník, funkční dyspepsie, eozinofilní ezofagitida, ale i nespecifické střevní záněty. Střevními enzymy nedegradovatelné glutenové peptidy mohou být naopak štěpeny některými druhy bakterií a hub tlustého střeva, což může podporovat rozvoj střevní dysbiózy a souvisejících klinických potíží. Je proto jasné, že pouhá bezglutenová dieta sice může vést k parciální úlevě potíží (mj. logickou redukcí ostatních komponent diety při výběru bezlepkových potravin), není však kauzálním ani trvalým řešením problému. Popisována je až 50% redukce některých druhů střevního mikrobiomu při striktní FODMAPs-free dietě.

Bohužel, je nutné konstatovat, že současné poznatky diagnostiky a léčby NCG/PS historicky odpovídají našemu chápání celiakální sprue v 70. letech minulého století. Bez dalších a dostupných laboratorně diagnostických markerů zřejmě nedosáhneme kýženého pokroku v racio-

nální indikaci bezlepkových či jiných eliminačních diet, které by tuto rozšiřující se skupinu pacientů zbavily klinických potíží.

Literatura

1. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity – A new disease with gluten intolerance. Clin Nutr 2015; 34(2): 189–94. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.012>>.
2. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM et al. Food and functional dyspepsia: a systematic review. J Hum Nutr Diet 2018; 31(3): 390–407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12506>>.
3. Hoffmanová I, Sánchez D. Neceliakální glutenová senzitivita. Vnitř Lék 2015; 61(3): 219–227.
4. Hoffmanová I. Syndrom neceliakální glutenové (pšeničné) senzitivity. Postgraduální gastroenterologie & hepatologie 2016; 2: 196–203.
5. Leonard MM, Sapone A, Catassi C et al. Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity: A Review. JAMA 2017; 318(7): 647–656. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.9730>>.
6. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS et al. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41(9): 807–820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.13155>>.
7. Potter MDE, Walker MM, Keely S et al. What's in a name? 'Non-coeliac gluten or wheat sensitivity': controversies and mechanisms related to wheat and gluten causing gastrointestinal symptoms or disease. Gut 2018; 67(12): 2073–2077. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316360>>.
8. Vici G, Belli L, Biondi M et al. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. Clin Nutr 2016; 35(6): 1236–1241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.05.002>>.
9. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A et al. Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42(8): 968–976. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.13372>>.

prim. MUDr. Michal Šenkyřík

✉ Senkyrik.Michal@fnbrno.cz

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 31. 8. 2018

Kreatin ve vnitřním lékařství a jeho vliv na ledvinné funkce – editorial

Vladimír Teplan^{1,2,3}

¹Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha

²Katedra interních oborů LF OU a Interní klinika LF OU a FN Ostrava

³Klinické a výzkumné centrum ISCARE a CODUM, Praha

Komentář k | Editorial on

Vnučák M et al. Potenciálne možnosti využitia kreatinfosfátu vo vnútornom lekárstve. Vnitr Lék 2019; 65(1): 30–36.

Publikovaný článek je přehledovým sdělením v problematice metabolismu a využití kreatinu jak v klinické medicíně, tak s aktuálním otevřením otázky účinku a vlivu kreatininu u (zatím) zdravých jedinců v rámci posílení a zvýšení svalové hmoty (body-building). Vzhledem k rostoucímu počtu pacientů s poškozením renálních funkcí je velmi aktuální otázka možného vedlejšího účinku podávání větších a dlouhodobějších dávek kreatinu na ledvinou tkáň a samozřejmě otázky spojené s metabolismem kreatinu při akutním a chronickém selhání ledvin včetně nemocných léčených dialyzačními technikami.

Role a metabolismus kreatinu v organismu

Lidský organismus získává kreatin (exogenně) především při příjmu různých druhů masa a současně si ho sám (endogenně) tvoří z vlastní svalové hmoty v játrech. Jeho běžně měřeným metabolitem je kreatinin, jehož koncentrace je závislá jak na vlastní tvorbě, tak na vylučování u člověka téměř výhradně v ledvinách. Metabolická cesta kreatinu je postupná syntéza s využitím aminokyselin argininu, glycinu a metioninu. Ve svalech je obsažen ve volné (asi 40 %) a ve fosforylované formě (kreatinfosfát, 60 %). Organismus dospělého člověka o hmotnosti 70 kg obsahuje 120–140 g kreatinu a denně ho v závislosti na metabolickém obrátu asi 2 g (ve formě kreatininu) vylučuje močí. Tato ztráta je za normálních podmínek nahrazována příjmem asi 1 g kreatinu potravou a endogenní syntézou dalšího gramu [1].

Kreatin se označuje se jako **svalový energizér** a jedná se o látku, která se přirozeně vyskytuje uvnitř svalových buněk. Zde má jednoduchou úlohu – napomáhá produkci a následnému transportu molekul kreatinfosfátu, který se podílí na syntéze ATP (adenozintrifosfát) a který je zásobárnou energie.

V **medicině** lze cílenou substitucí kreatinu doporučit při oslabení svalové síly příčně pruhovaného svalstva, ale i u kardiaků, osob s akutními dechovými obtížemi a osob v energetické krizi. Lze jej použít (s ne vždy prokazatelným efektem) při městnavém srdečním selhání,

ateroskleróze, neurodegenerativních a nervosvalových onemocněních [2].

Dále zlepšuje metabolické procesy uvnitř svalové buňky a omezuje vznik kyseliny mléčné – markeru hlavní složky „svalové únavy“. Kromě vyšší svalové výdrže ovlivní kreatin i růst nových svalových buněk a nepřímo tak snižuje množství podkožního tuku.

Za standardních podmínek stačí množství kreatinu, které se získá v našich zeměpisných šířkách běžnou pestrou stravou. Nemusí však postačovat u fyzicky aktivních jedinců, ve stáří a u pacientů s poruchou vstřebávání.

Mezi nejdůležitější zdroje kreatinu patří maso a masné produkty. Výživnější je v tomto případě maso ryb a ptáků, 0,5 kg masa obsahuje asi 2 g kreatinu, tedy průměrnou doporučenou dávku pro člověka.

Projevy nedostatku kreatinu nebyly prozatím souhrnně spolehlivě popsány. Obecně můžeme říci, že v důsledku nedostatku kreatinu bude svalstvo ochabovat, slábnout a ztrácet svalovou výdrž. Člověk s minimálním příjmem kreatinu se může dříve cítit vyčerpaný a bez energie. Dle dosavadních poznatků není podávání kreatinu návykové nebo či dokonce jednoznačně při vysokých dávkách toxické a život ohrožující či jinak velmi negativní účinky zatím nebyly u kreatinu jednoznačně prokázány. Při dlouhodobém užívání vyšších dávek však může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti (nejenom vlivem růstu svalové hmoty, ale i zvýšením obsahu vody ve svalech) a citliví jedinci mohou reagovat na vysoké dávky nevolností, apatií či průjmem.

Účinek kreatinu na růst svalové hmoty je podmíněn svalovou aktivitou!

Aktivní formou kreatinu je kreatinfosfát – též fosfokreatin, systematický název N-methyl-N-(fosfonokarbamidoyl)glycin, což je fosforylovaná molekula kreatinu, která poskytuje rychle mobilizovatelnou rezervu vysokoenergetických fosfátů v kosterním svalstvu a mozku. Kreatinfosfát může anaerobně poskytovat fosfátovou skupinu pro ADP za vzniku ATP během prvních 2–7 s od počátku intenzivní svalové a nervové aktivity. Naopak

nadbytek ATP lze při malé zátěži využít pro konverzi kreatinu na kreatinfosfát. Reverzibilní fosforylace kreatinu je katalyzována několika kreatinkinázami. Přítomnost kreatinkinázy (CK-MB v krevní plazmě je známkou poškození tkáně a používá se při diagnostice akutního poškození svalu – rabdomyolýza, infarkt myokardu apod). Schopnost buněk regenerovat kreatinfosfát z nadbytku ATP během odpočinku, stejně jako použití kreatinfosfátu pro rychlou regeneraci ATP během intenzivní aktivity, poskytuje prostorovou a časovou rezervu koncentrace ATP. Jinými slovy, kreatinfosfát působí jako vysokoenergetická rezerva ve spřažené reakci: energie vydaná při poskytování fosfátové skupiny se používá k regeneraci jiné sloučeniny – v tomto případě ATP. Kreatinfosfát hraje zvlášť důležitou roli ve tkáních, které mají vysokou kolísavou spotřebu energie, jako je tomu u svalů a mozku [3].

Podávání kreatininu při aktivní tvorbě svalové hmoty

Kreatin byl objeven počátkem 30. let 19. století. V roce 1847 Liebig vyslovil domněnku, že je spojen se svalovou výkonností. Jako potravinový doplněk začal být studován od začátku 20. století, když byla zvládnuta jeho extrakce z masa. Jako doplněk stravy sportovců, který měl zvýšit jejich výkonnost, začal být nejdříve užíván na počátku 70. let minulého století. K největšímu rozšíření došlo až asi o 20 let později, když byl „objeven“ sportovci Spojených států a Velké Británie. V USA se potom stal nejrozšířenějším potravinovým doplňkem. Užívali ho i lidé, kteří sport provozovali jen rekreačně, včetně dětí a seniorů. Jeho dnešní každoroční spotřeba se odhaduje na více než 2,5 milionu kg.

Kreatin jako buněčný svalový energizér napomáhá produkci a následnému transportu molekul kreatinfosfátu, který se podílí na syntéze ATP (adenozintrifosfát). Teoreticky, čím více kreatinu bude v našich svalových buňkách, tím lépe buňky dokážou využít energii, která jim bude dodána.

I když jasné důkazy zatím nebyly podány, předpokládá se, že kreatin ovlivňuje svalovou výkonnost více mechanismy. Všem je společné, že působí na sval při výkonech vysoké intenzity a velmi krátkého trvání (1–2 s). Ty se musí opakovat s krátkými odpočinkovými intervaly. To znamená, že se tak děje při takových aktivitách, jako je běh na krátkou vzdálenost, skoky, vzpírání, cyklistické sprinty a podobné sportovní aktivity. Některé mechanismy působí i poněkud déle. Ale i tak je to maximálně asi 2 min. Takové době odpovídají disciplíny jako běhy na 200, 400 a 800 m. Klinické studie potvrdily, že zvýšený obsah kreatinu (hlavně jeho fosforylované formy) v organismu vede k růstu svalové hmoty a zvýšené tvorbě bílkovin. Zvýšení celkové tělesné hmotnosti ale bylo pozorováno jen v některých studiích.

Ovlivnění svalové síly

Bylo prokázáno, že kreatin může významně ovlivnit svalovou sílu (více při izokinetických než při izometrických sva-

lových stazích) bez ohledu na druh sportu a povahu tréninku, na pohlaví i věk (i když u vyšších věkových dekád klesá obecně kontraktilní aktivita svalové hmoty). Typický program směřující ke zvýšení obsahu kreatinu v organismu začíná dávkou 20 g denně (4krát 5 g) po dobu 5–7 dnů. Pak následuje různě dlouhé období (týdny nebo i měsíce) udržovacích dávek 2–3 g denně. K největšímu vzestupu obsahu kreatinu v buňkách dochází u jedinců, kteří měli nejnižší počáteční hodnoty v prvních dnech užívání kreatinu jako doplňku stravy (suplementace) [4].

S ohledem na individuální stav svalové tkáně není zcela překvapivé, že podávání i vyšších dávek kreatinu nemusí mít u všech jedinců stejný efekt a jsou lidé, kteří na podávání kreatininu z hlediska metabolismu svalové tkáně reagují minimálně.

Využití kreatinu

V současné době je kreatin ve sportu jednou z nejčastěji užívaných látek. Je užíván za účelem podpory tvorby svalové hmoty a dosažení maximálního výkonu v disciplínách, které vyžadují maximální výkon v trvání krátké doby. V silových sportech se potom podává pro zvýšení objemu svalové hmoty. To ale nejsou jediné účinky, které kreatin má. Mezi další patří:

- napomáhá metabolizaci tuku, při které vzniká organismem využitelná energie
- je základním stavebním kamenem pro tvorbu kreatinfosfátu
- podílí se na neutralizaci svalového laktátu
- je zdrojem energie ve svalových buňkách a šetří takto glykogen

Vedlejší účinky podávání kreatinu u nefrologických nemocných

V řadě studií bylo sledováno, zda vyšší dávky kreatinu neovlivní v dlouhodobém horizontu renální funkce či dokonce mechanismem hyperfiltrace a hypertrofie poškození renálních glomerulů a tubulů [5]. Tato otázka je důležitá jak u mladých jedinců, tak u osob vyšších věkových kategorií s možností již přítomné renální patologie při hypertenzi (nefroskleróza) či diabetu (nefropatie při diabetu). I když bylo v opakovaných studiích u zdravých sportovců ukázáno, že vyšší dávky kreatininu vedou pouze k velmi krátkodobému vzestupu sérového kreatininu a nemají dlouhodobě vliv na renální funkce (měřené i clearance cystatinu či inulinu), je nepochybný krátkodobý výrazný hyperfiltrační účinek [6,7]. Vysoký příjem kreatinu vede i k aktivaci glukagonu a zvýšení filtrační frakce, což bylo prokázáno již dříve v experimentálních studiích u velkých zvířat (u psovitých a kočkovitých šelem se po příjmu většího množství masa až zdvojnásobí měřená glomerulární filtrace) [8]. U zdravých mladých jedinců je nepochybně zapojena i tzv. renální funkční rezerva, tj. asi 10 % glomerulů, které při standardním příjmu proteinů a kreatinu nejsou plně funkčně zapojeny. To však představuje závažný problém u jedinců s již sníženou renální funkcí, u kterých renální funkční rezerva vymí-

zela, a je to nepochybně významné i u jedinců se solitární ledvinou včetně dárců ledvin a také pochopitelně u osob po transplantaci ledviny. Protože se obecně přijalo opakovaně klinicky ověřené doporučení o redukcii příjmu bílkovin, tedy i kreatinu, se stupněm snížení renálních funkcí, nejsou dostupné větší studie o dlouhodobém vlivu vysokého příjmu proteinů u významně snížené renální funkce [9,10].

Je však zřejmé, že všichni, kteří se chtějí věnovat aktivně posilování svalové hmoty spolu s užíváním větších dávek kreatinu, by měli být před zahájením intenzivního tréninku interně a především renálně vyšetřeni, aby se předešlo možnému dalšímu poškození při již probíhající ledvinové nemoci. Navíc, i vysoká fyzická zátěž vede ke změně perfuzních parametrů v ledvinách s často zvýšenou proteinurií a erytrocyturií (jak vidíme u např. tzv. železných mužů a maratonců), které u disponovaných jedinců nemusí v reparační fázi závodů či tréninku pominout.

Metabolismus kreatinu při akutním selhání ledvin a dialyzačních metodách

Současné hodnocení stupně akutního poškození ledvin (acute kidney injury – AKI) dle klasifikace RIFLE a AKIN (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease/Acute Kidney Injury Network) vychází ze sérové koncentrace kreatininu zjištěné v průběhu definované časové periody. Zvýšení koncentrace kreatininu je závislé na snížení renální funkce, ale současně je velmi významně ovlivněno tvorbou kreatininu (Creatinine Generation Rate – CGR). Variace v tvorbě kreatininu pak mohou vést k významné chybě při stanovení stupně AKI, a mohou tak mít přímý dopad na další léčebné postupy. Změny mohou být ovlivněny i léčebnou metodou. Měření CGR při AKI je obtížné z několika důvodů. Nemocní nemají stabilní sérovou koncentraci kreatininu a sběr moči, a tedy hodnoty vyloučeného kreatininu v moči v měřené časové jednotce mohou být nepřesné. Koncentrace kreatininu je ovlivněna objemovou expanzí a redistribucí vlastních tělních tekutin, ale současně i množstvím tekutin podaných. Diuretika naopak vedou k tekutinové restrikci, a tím ke zvýšení koncentrace kreatininu. Roli mohou hrát i roztoky aminokyselin, krve a plazmy, které mohou významně ovlivnit také metabolismus kreatininu, ale i příjem bílkovin per os.

V klinické studii byli sledováni nemocní dlouhodobě léčení kontinuální venovenózní hemodialyzací (Continuous Venous Hemodialysis – CVVHD) [11]. Všichni nemocní zařazení do kohorty byli anuričtí a byli léčení opakovanou nepřerušovanou metodou CVVHD při hospitalizaci na klinickém oddělení. Hodnota CGR byla měřena a počítána z hodnot kreatininu stanoveného v séru a v odtékajícím dialyzačním roztoku. Sérové koncentrace kreatininu u jednotlivých nemocných byly určeny jako průměry 3 stanovení za sebou během 24 hod. Zjištěné hodnoty CGR byly signifikantně nižší ve srovnání s vypočtenou glomerulární filtrací (eGF). Rozdíly

při mnohorozměrné analýze byly významné především u nemocných dlouhodobě hospitalizovaných a u onkologických pacientů. Nižší hodnota CGR byla po adjustaci nezávisle spojena s tíží základního onemocnění a s intrahospitalizační mortalitou. Průměrná hodnota CGR v souboru činila 10,5 mg/kg/den při užití výpočtu ideální tělesné hmotnosti (Ideal Body Weight – IBW). Tyto hodnoty byly porovnávány se standardně stanovenými výpočty pro eGF vztaženými k aktuální tělesné hmotnosti (Adjusted Body Weight – ABW), a to dle Cockcrofta a Gaulta, Jelliffeho a Leveye (Modification of Diet in Renal Disease – MDRD). Při adjustaci na věk, pohlaví a rasu stanovené hodnoty v CGR souboru byl nejbližší výpočet dle Jelliffeho, zatímco standardně užívaný výpočet eGF dle MDRD nadhodnocoval o více než 10 %, a to tím více, čím byl pacient v závažnějším klinickém stavu. Nemocní s nejnižšími hodnotami CGR měli současně nejvyšší mortalitu, což nebylo možné predikovat z běžně užívaných výpočtových formulí. Jelliffeho výpočtový vzorec, do něž se vkládá pouze sérový kreatinin, vystihuje zřejmě mnohem lépe metabolickou situaci tvorby kreatininu než vzorec s více proměnnými. (Oba užívané vzorce, tj. dle Cockcrofta a Gaulta a MDRD dle Leveye, byly vytvořeny pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin a pro správný výpočet předpokládají dlouhodobě stabilní tvorbu kreatininu).

Je tedy zřejmé, že u nemocných s AKI může tvorba kreatininu široce kolísat [12]. Za těchto podmínek mohou systémy RIFLE i AKIN hodnotit nemocné rozdílně se stejnou redukcí GF. Také vztažení tvorby kreatininu k ideální, nikoli aktuální tělesné hmotnosti lépe vystihuje reálnou tvorbu kreatininu, která je méně zkreslena při rozproštění kreatininu v celkové tělesné vodě. Z hlediska metodického byla předpokládána – na základě předchozích prospektivních výsledků – plná ekvibrace kreatininu dialyzační membránou. Při výpočtu nebyla zohledněna sekrece malého množství kreatininu do gastrointestinálního traktu.

Z hlediska klinického je hlavním přínosem komentované studie poznání, že metabolickodialyzační clearance kreatininu (CGR) u anurických pacientů mohou být nejen přesnějším markerem funkce ledvin při AKI, ale současně i významným prognostickým faktorem přežívání nemocných. Ve srovnání se samotnými výpočty eGF tak představuje hodnota CGR přesnější marker pro clearance kreatininu.

Literatura

1. Jonckel-Chevalier Curt M, Voicu PM, Fontaine M et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie* 2015; 119: 146–165. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.10.022>>.
2. Zhang W, Zhang H, Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Med Res* 2015; 7(4): 242–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2087w>>.
3. Balsom PD, Söderlund K, Sjodin B et al. Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise. Influence of crea-

tine supplementation. Acta Physiol Scand 1995; 154(3): 303–310. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09914.x>>.

4. Willoughby DS, Rosene E. Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. Med Sci Sport Exerc 2001; 33(10): 1674–1681.

5. Pline KA, Smith CL. The effect of creatine on renal function. Ann Pharmacother 2005; 39(6): 1093–1096. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1345/sph.1E628>>.

6. Poortmans JR, Francaux M. Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. Med Sci Sports Exerc 1999; 31(8): 1108–1110.

7. Gualano N, Ungrinowitsch C, Novaes RB et al. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomize, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Appl Physiol 2008; 103(1): 33–40. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00421-007-0669-3>>.

8. Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B et al. Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure. Nephrol Dial Transpl 2003; 18(2): 258–264.

9. Taner B, Aysim O, Abdulkadir U. The effect of the recommended dose of creatine monohydrate on kidney function. NDT Plus 2011; 4(1): 23–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfq177>>.

10. Edmunds JW, Jayapalan S, DiMarco NM et al. Creatine supplementation increases renal disease progression in Han: SPRD-cy rats. Am J Kidney Dis 2001; 37(1): 73–78.

11. Wilson F, Sheehan JM, Mariani L et al. Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality. Nephrol Dial Transpl 2012; 27(11): 4088–4094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr809>>.

12. Petejová N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. Crit Care 2014; 18(3): 224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc13897>>.

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

✉ vladimir.teplan@seznam.cz

Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha
www.ipvz.cz

Doručeno do redakce 10. 9. 2018



Publikační soutěž 2019

Česká internistická společnost letos opět vyhlašuje publikační soutěž. Do soutěže můžete přihlásit své práce, které byly publikovány v roce 2018, a to do těchto 2 kategorií:

1. monografie bez rozdílu věku – 3 nejlepších práce získají finanční odměnu

(1. místo – 30 000 Kč, 2. místo – 20 000 Kč, 3. místo – 10 000 Kč)

2. původní práce autorů do 35 let – nejlepší práce získá finanční odměnu 10 000 Kč

(autor nesmí v roce 2018 přesáhnout věk 35 let)

Podmínky soutěže:

- v době publikování musí autor splňovat podmínku členství v ČIS
- práce vznikla v roce 2018
- jedná se o původního autora práce

Původní práce a monografie je třeba zaslat na adresu sekretariátu ČIS, Sokolská 31, 120 00 Praha 2. Současně je třeba přihlášku do soutěže ohlásit na emailové adrese: info@interna-cz.eu

Konečný termín přihlášek o ceny ČIS je 31. 5. 2019.

Přejeme Vám hodně štěstí v soutěži a budeme se těšit na Vaše příspěvky!

Přímá perorální antikoagulancia u pacientů s nádorovým onemocněním – editorial

Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

Komentář k | Editorial on

Sokol J et al. Priame perorálne antikoagulanciá v onkológii v klinickej praxi. Vnitř Lék 2019; 65(1): 45–50.

V tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství je publikována kazuistika pacienta s anamnézou karcinomu prostaty s čerstvě zjištěnou hlubokou žilní trombózou, léčeného edoxabanem. Práce se dotýká stále aktuálního tématu profylaxe a léčby tromboembolické nemoci (TEN) u pacientů se zhoubným nádorem (ZN). Nádorová onemocnění bývají často provázena krvácivými i trombotickými komplikacemi. TEN může být prvním klinickým projevem ZN nebo komplikací již pokročilého nádorového onemocnění, může významně ovlivnit kvalitu života pacientů a vést k jejich úmrtí. Vzhledem k multifaktoriální patogenезi TEN se u pacientů se ZN podílejí na jejím vzniku faktory nesouvisející s nádorovým onemocněním, a to jak vrozené, tak i získané, a faktory s nádorovým onemocněním související. K těm pak patří látky produkované nádorovými buňkami, aktivace hemostázy asociovaná s odpovědí imunitního systému na nádor, mechanické vlivy (stáza krve při útlaku cév nádorem) a některé formy protinádorové terapie. Profylaxi TEN u pacientů s nádorovým onemocněním je nutno věnovat pozornost zejména v situacích, které jsou samy o sobě spojeny s vyšším rizikem TEN. Samostatnou kapitolu tvoří problematika léčby trombózy asociované s nádorem.

V profylaxi TEN u pacientů se ZN jsou používány především nízkomolekulární hepariny (Low-Molecular-Weight Heparin – LMWH), v případě alergie na různé LMWH je možno použít fondaparinux. Oproti zásadám tromboprofylaxe u pacientů bez ZN existují určité odlišnosti. V několika studiích bylo zjištěno, že protražovaná profylaxe v pooperačním období významně snižuje riziko TEN, což potvrdila i metaanalýza těchto studií [1]. Po větších operacích pro ZN by tedy měla následovat extenzivní profylaxe po dobu 4 týdnů. U pacientů se ZN hospitalizovaných pro akutní interní komplikace nebo upoutaných na lůžko je rovněž doporučeno podávání profylaktické dávky LMWH odpovídající 40 mg enoxaparinu. Riziko TEN je významné i u ambulantních pacientů se ZN, kteří podstupují protinádorovou léčbu. Ve studii Protecht [2] vedla profylaxe nadroparinem k redukci výskytu trombotických příhod z 3,9 % na 2 %;

výskyt TEN u neléčených pacientů byl však natolik nízký, že paušální profylaxe u všech pacientů podstupujících ambulantní chemoterapii není doporučována. Měla by ale být zvažována u pacientů s nakupením rizikových faktorů TEN. Paušální farmakologická tromboprofylaxe je také doporučována u nemocných s vybranými ZN, a to na základě výsledků metaanalýz studií zkoumajících efektivitu a bezpečnost LMWH podávaného pacientům s karcinomem pankreatu nebo plic, kteří jsou léčeni chemoterapií [3,4]. Pacienti s mnohočetným myelomem jsou ohroženi TEN zejména v průběhu chemoterapie nově zjištěného nádoru, především při použití kombinace nejméně 2 z dále uvedených léků: talidomid, lenalidomid, pomalidomid, pulzní dexametazon, vysokodávkovany prednison, antracykliny. Doporučení České myelomové skupiny týkající se tromboprofylaxe u pacientů s mnohočetným myelomem bylo publikováno v rámci souhrnné publikace o mnohočetném myelomu v roce 2018 [5].

Pacienti se ZN a TEN, léčení LMWH a následně warfarinem, jsou ohroženi významně vyšším rizikem krvácivých komplikací (21,6 % vs 4,5 %) včetně velkého krvácení (5,40 vs 0,9 %) než pacienti bez ZN [6]. Po roce 2000 byly uveřejněny výsledky několika studií porovnávajících dlouhodobou léčbu LMWH s krátkodobou léčbou LMWH s převodem na warfarin. Ve studii CLOT [7] bylo poprvé prokázáno statisticky významné snížení recurence trombózy při protražované léčbě LMWH, nadto bylo při následné analýze [8] zjištěno, že pacienti, kteří neměli v době randomizace metastázy, měli nižší roční mortalitu při léčbě dalteparinem oproti pacientům léčeným warfarinem. Od té doby je zlatým standardem léčby TEN u pacientů se ZN podávání LMWH 1. měsíc v plné terapeutické dávce s následnou redukcí dávky na dvě třetiny až tři čtvrtiny původní dávky. Léčbu je možno ukončit po 6 měsících v případě plné rekanalizace postiženého cévního řečiště, ukončení protinádorové léčby, potvrzení kompletní remise nádorového onemocnění a malé pravděpodobnosti časného relapsu ZN.

Na našem pracovišti tento postup standardně používáme od roku 2005, dlouhodobá aplikace LMWH je

motivovanými pacienty dobře snášena a v případě přetrvávání aktivního nádorového onemocnění je často podávána i podstatně déle než 6 měsíců [9]. V době nástupu přímých perorálních antikoagulancií jsme svědky snah o náhradu dlouhodobé aplikace LMWH, která přece jen představuje určité nepohodlí, podáváním těchto nových perspektivních léků. K dispozici jsou výsledky zatím jediné randomizované studie porovnávající léčbu přímým perorálním antikoaguliem s léčbou LMWH u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním. Pacienti v této studii byli po úvodní léčbě LMWH randomizováni k léčbě edoxabanem nebo dalteparinem [10]. Pacienti léčení dalteparinem měli nevýznamně vyšší incidenci rekurence trombózy (11,3 % vs 7,9 %), zatímco pacienti léčení edoxabanem měli vyšší výskyt velkého krvácení (6,9 % vs 4,0 %); obě skupiny se nelišily ve výskytu kompozitního ukazatele (rekurence trombózy + velké krvácení v průběhu prvních 12 měsíců). V současné době tedy máme pro pacienty se ZN a TEN k dispozici kromě dlouhodobého podávání LMWH také léčbu edoxabanem. Na základě důkazů vyplývajících z randomizovaných studií a metaanalýz by v současné době měly být LMWH nadále preferovány u pacientů, kteří v době trombózy měli nádorové onemocnění limitovaného rozsahu (bez metastáz) a u pacientů s vyšším rizikem krvácivých komplikací. Edoxaban je jistě léčbou volby u pacientů, kteří mají zároveň fibrilaci síní. Výsledky dalších studií porovnávajících přímá perorální antikoagulancia s LMWH u pacientů se ZN a TEN lze očekávat v relativně dohledné době.

Literatura

1. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R et al. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(5): 1422–1430. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1245/s10434-016-5127-1>.
2. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10(10): 943–949. Dostupné z DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70232-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70232-3).
3. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27(3): 270–274. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000413>.
4. Yu Y, Lv Q, Zhang B et al. Adjuvant therapy with heparin in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016; 12(5): 37–42.
5. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfúze Hematol dnes* 2018; 24(Suppl 1): 5–157.
6. Palareti G, Legnani C, Lee AYY et al. A Comparison of the Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation for the Treatment of Venous Thromboembolic Disease in Patients with or without Malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84(5): 805–810.
7. Lee AYY, Levine MN, Baker RI et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 146–153. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa025313>.
8. Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2123–2129. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.133>.
9. Šmrha J, Kessler P, Poul H et al. Dlouhodobá léčba tromboembolické nemoci u pacientů se zhoubným nádorem. *Vnitř Lék* 2016; 62(6): 449–452.
10. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615–624.

prim. MUDr. Petr Kessler

✉ pkessler@hospital-pe.cz

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

www.hospital-pe.cz

Doručeno do redakce 22. 7. 2018

Preskripce a dávkování inhibitorů RAAS u pacientů s chronickým srdečním selháním v registru FAR NHL

Monika Špinarová¹, Jindřich Špinar², Jiří Pařenica², Lenka Špinarová¹, Filip Málek³, Karel Lábr¹, Ondřej Ludka², Jiří Jarkovský⁴

¹I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

³Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

⁴Institut biostatistiky a analýz LF MU, Brno

Souhrn

Úvod: Chronické srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory je časté onemocnění se závažnou prognózou. Léčba se zaměřuje především na zlepšení symptomů a prevenci progresu choroby. Mezi léky první volby patří blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), tedy ACE inhibitory (ACEI) a sartany (ARB). **Metodika:** Tato práce vychází z dat z rozsáhlého registru FAR-NHL (FARmacology and NeuroHumoraL activation). Jedná se o multicentrickou databázi pacientů se stabilním srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK < 50 %) zařazených v období od listopadu roku 2014 do listopadu roku 2015. **Výsledek:** Celkem bylo do databáze zařazeno 1 100 pacientů, průměrný věk byl 65 let, 80,8 % z nich byli muži. Etiologie srdečního selhání byla nejčastěji ischemická choroba srdeční (49,7 %), dilatační kardiomyopatie (41,7 %) a 8,6 % bylo označeno jako ostatní. Celková preskripce ACEI/ARB byla 88,4 %, nejčastěji předepsovanými ACEI byly ramipril a perindopril, z ARB losartan. Preskripce ACEI/ARB se významně snižovala se závažností onemocnění – hodnoceno pomocí klasifikace NYHA (vše 88,4 %, NYHA I 95,2 %, NYHA II 89,0 %, NYHA III-IV 83,5 %, $p < 0,001$). 129 subjektů (11,6 %) nebylo léčeno ACEI/ARB vůbec. Maximální dávku ACEI/ARB tak, jak je doporučeno v ESC Guidelines, dostávalo pouze 13,5 % pacientů. Dávka ACEI/ARB se statisticky významně snižovala se závažností onemocnění – hodnoceno pomocí klasifikace NYHA, hodnotou NT-proBNP, systolickým krevním tlakem a renální funkcí. **Závěr:** Tato data ukazují, že tendence v preskripci a dávkování blokátorů systému RAAS odráží nejen závažnost srdečního selhání, ale také funkce ledvin a krevní tlak, a poukazují na možné rezervy v up-titraci cílové dávky.

Klíčová slova: ACE inhibitory – cílová dávka – FAR NHL – farmakoterapie – registr – sartany – srdeční selhání

Prescription and dosage of RAAS inhibitors in patients with chronic heart failure in the FAR NHL registry

Summary

Background: Congestive heart failure with reduced ejection fraction is a common clinical condition with a serious prognosis. Treatment focuses on improving the symptoms and preventing the progression of the disease. First-line therapy include angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARBs). **Methods:** These data come from the FAR NHL registry (FARmacology and NeuroHumoraL activation). This is a multicenter database of patients with stable systolic heart failure (EF < 50 %) collected between November 2014 and November 2015. **Results:** A population of 1 100 patients was evaluated, the mean age was 65 years, 80.8 % were male. The etiology of heart failure was ischemic heart disease (49.7 %), dilated cardiomyopathy (41.7 %) and other (8.6 %). The total prescription of ACEI/ARB was 88.4 %, the most commonly prescribed ACEI were ramipril and perindopril, ARB was losartan. The prescription of ACEI/ARBs decreased with the severity of the disease according to NYHA classification (all 88.4 %, NYHA I 95.2 %, NYHA II 89.0 %, NYHA III-IV 83.5 %, $p < 0.001$). 129 subjects (11.6 %) were not treated by ACEI/ARBs at all. The target dose of ACEI/ARB, as it is recommended in the ESC Guidelines, was administered to only 13.5 % of patients. The dose was decreasing with the severity of disease evaluated by NYHA, NT-proBNP value, systolic blood pressure and renal functions. **Conclusions:** These data show the tendency of pharmacological prescription of RAAS blockers (including doses), which reflects not only the severity of heart failure but also renal functions and blood pressure and points to possible reserves in up-titration of the target dose.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors – angiotensin receptor blockers – FAR NHL – heart failure – pharmacotherapy – registry – target dose

Úvod

Srdeční selhání (SS) je časté onemocnění se závažnou prognózou. Postihuje širokou škálu pacientů. Prevalence i incidence ve všech rozvinutých zemích neustále roste. Výskyt v dospělé populaci se udává přibližně 1–2 %; u osob ve věku > 70 let se zvyšuje na hodnotu ≥ 10 % [1,2].

Léčba se zaměřuje především na zlepšení symptomů a prevenci progresu choroby. Je prokázáno, že blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), tedy ACE inhibitory (ACEI) a sartany (ARB) snižují mortalitu a morbiditu pacientů se srdečním selháním a jejich užívání se doporučuje, pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány, u všech symptomatických pacientů. Dávku je nutno postupně titrovat až na maximální tolerovanou dávku [1,2].

Cíl

Cílem této práce je zhodnocení tendence v preskripci a dávkování blokátorů systému RAAS u pacientů se stabilním systolickým srdečním selháním v české populaci a její srovnání s doporučenými postupy.

Metodika

Tato práce vychází z dat z registru FAR-NHL (FARmacology and NeuroHumoral activation). Jedná se o rozsáhlou databázi pacientů sledovaných ve 3 specializovaných kardiologických pracovištích, a to na I. interní kardio-angilogické klinice LF MU a FN u sv. Anny v Brně, na Interní kardiologické klinice LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, a na Kardiologickém oddělení Nemocnice Na Homolce Praha. Data byla shromažďována od 1. října 2014 do 30. listopadu 2015, a to jak u hospitalizovaných, tak u ambulantně sledovaných pacientů. Zařazování byli pacienti se systolickým srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 50 %, zavedenou léčbou, stabilní minimálně po dobu jednoho měsíce. Hospitalizovaní pacienti tvořili 24,8 % a přicházeli k plánované hospitalizaci z důvodu přešetření kardiálního stavu nebo elektivní implantace defibrilátoru (implantable cardiac defibrillator – ICD). U všech pacientů byly zjištěny anamnestické údaje, rok diagnózy SS, provedeno základní kardiologické vyšetření, EKG a odběr krve k provedení biochemického vyšetření, stanovení krevního obrazu a dále její uskladnění k možnému vyhodnocení dalších působků. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

V analýze byly použity standardní statistické metody: medián doplněný o rozsah 5.–95. percentilu pro spojitě proměnné. K porovnávání nezávislých parametrů byl použit Kruskalův-Wallisův test a porovnávali jsme parametry ve skupinách pacientů s nízkou, střední a vysokou dávkou ACEI a ARB. Tento byl použit i u systolického a diastolického krevního tlaku, tepové frekvence, EF LK, NT-proBNP (N-terminální prohormon natriuretického peptidu B) a kreatininové clearance, ale i další charakteristiky, jako je hmotnost pacienta a BNP. K porovnání NYHA a kategorie dávky ACEI/ARB jsme použili Fisherův exaktní test.

Soubor pacientů

Celkem bylo do databáze zařazeno 1 100 pacientů s chronickým srdečním selháním. Průměrný věk byl 65 let, 80,8 % z nich byli muži. Etiologie chronického srdečního selhání byla nejčastěji ischemická choroba srdeční (ICHS, 49,7 %), dilatační kardiomyopatie (DKMP, 41,7 %) a 8,6 % bylo označeno jako ostatní. Dle funkční klasifikace NYHA bylo 13,3 % pacientů hodnoceno jako NYHA I, 60,3 % jako NYHA II, 25,9 % NYHA III a 0,5 % NYHA IV. Střední hodnota krevního tlaku byla 128/80 mm Hg a střední tepová frekvence 72/min. Střední hodnota ejekční frakce levé komory byla 30 %. Základní charakteristika souboru je uvedena v tab. 1.

Tab. 1. Základní charakteristika

	celkový počet (N = 1 100)
muži	889 (80,8 %)
ženy	211 (19,2 %)
věk	65,0 (39,5; 82,0)
otoky DKK	219 (19,9 %)
STK (mm Hg)	128,0 (85,0; 200,0)
DTK (mm Hg)	80,0 (47,0; 130,0)
tepová frekvence	72,0 (41,0; 140,0)
výška (cm)	175,0 (148,0; 200,0)
váha (kg)	87,0 (45,0; 160,0)
BMI	28,4 (17,1; 47,3)
EF LK (%)	30,0 (17,0; 45,0)
ICHS	619 (56,3 %)
IM	474 (43,1 %)
PCI	378 (34,4 %)
CABG	158 (14,4 %)
hypertenze	719 (65,4 %)
dyslipoproteinemie	659 (59,9 %)
diabetes mellitus 1. typu	75 (6,8 %)
diabetes mellitus 2. typu	348 (31,6 %)
CMP	108 (9,8 %)
ICHDKK	122 (11,1 %)
CHOPN	147 (13,4 %)
nekuřák	563 (51,2 %)
kuřák	114 (10,4 %)
bývalý kuřák	423 (38,5 %)

BMI – body mass index CABG – aortokoronární bypass CMP – cévní mozková příhoda DKK – dolní končetiny DTK – diastolický tlak krve EF LK – ejekční frakce levé komory CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin ICHS – ischemická choroba srdeční IM – infarkt myokardu PCI – perkutánní koronární intervence SS – srdeční selhání STK – systolický tlak krve

Data představují medián hodnot (5.–95. percentil) nebo absolutní či relativní frekvence.

Výsledky

Blokátory systému RAAS byly v našem registru druhou nejpodávanější lékovou skupinou po betablokátoch. Celkově tyto léky dostávalo 88,4 %, z toho 71,2 % dostávalo ACEI. Ze všech předepisovaných ACEI byl nejvíce zastoupen ramipril (50 %), následovaný perindopril argininem (32 %), perindopril erbuminem (7 %) a trandolaprilem (5 %), [graf 1, tab. 2](#). Ostatní ACEI jako fosinopril, cilazapril, quinapril, lisinopril, enalapril a spirapril byly podávány v 1,6 % případů a méně. Z ARB byl nejčastěji předepisován losartan (41 %), následovaný telmisartanem (27 %), valsartanem (20 %), kandesartanem (10 %) a irbesartanem (2 %), [graf 2](#). 128 pacientů ACEI/ARB nedostávalo.

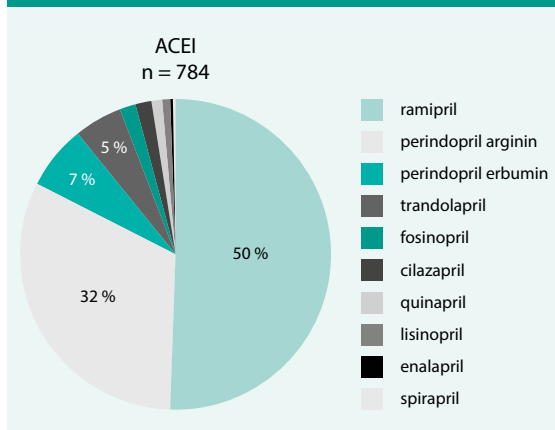
Pacienty jsme rozdělili podle dávky ACEI/ARB do 3 skupin. Za nízkou dávku jsme považovali nižší dávku než dvojnásobnou zahajovací dávku dle ESC Guideline, za vysokou dávku jsme považovali dávku blížíci se dávce cílové. Mezi těmito hodnotami jsme stanovili dávku střední.

Ze všech pacientů dostávalo nízkou dávku 36,7 % subjektů, střední dávku 38,2 %, vysokou dávku 13,5 % a 11,5 % pacientů nedostávalo blokátory systému RAAS vůbec. Nejčastějším důvodem pro nepodání inhibitorů RAAS byla hypotenze (6,3 %) a renální insuficience (3,2 %).

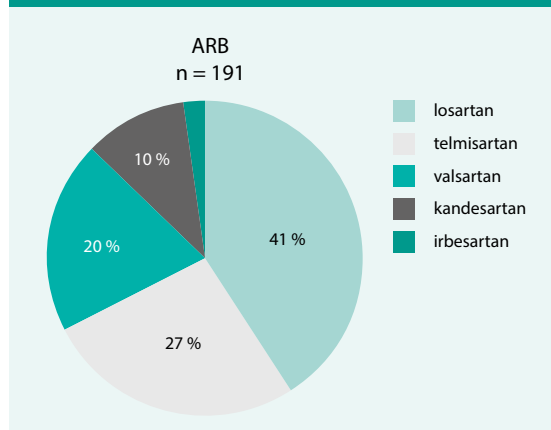
Při rozdělení pacientů dle klasifikace NYHA jsme zjistili, že pacienti ve skupině NYHA I dostávali ACEI/ARB v 95,2 % případů, z čehož vysokou dávku dostávalo 23,9 % pacientů, přičemž pacienti klasifikovaní jako NYHA III a IV pouze v 83,5 % a vysokou dávku dostávalo pouze 8,2 % pacientů ([graf 3, tab. 3](#)). Preskripce ACEI/ARB se tedy statisticky významně snižovala se závažností onemocnění – hodnoceno pomocí NYHA klasifikace, při čemž se snižovala i jejich dávka ($p < 0,001$).

Podobné výsledky jsme dostali i při vztažení dávky ACEI/ARB na hodnotu EF LK a hladinu NT-proBNP. Pacienti s vyšší hodnotou EF LK obecně tolerovali vyšší dávky ACEI/ARB (vysoká dávka: medián EF LK 31 %, střední dávka: medián EF LK 33 %, nízká dávka: medián EF LK 27 %;

Graf 1. Zastoupení jednotlivých ACEI



Graf 2. Zastoupení jednotlivých ARB



Tab. 2. Rozdělení dávek ACEI v registru FAR NHL

název	počet pacientů celkem	ACEI (n = 784)					
		nízká dávka (mg)	počet pacientů nízká dávka	střední dávka (mg)	počet pacientů střední dávka	vysoká dávka (mg)	počet pacientů vysoká dávka
ramipril	396 (50,5 %)	< 3	254 (32,4 %)	3–9	89 (11,4 %)	> 9	53 (6,7 %)
perindopril arginin	251 (32,0 %)	< 3	79 (10,1 %)	3–9	106 (13,5 %)	> 9	66 (8,4 %)
trandolapril	39 (5,0 %)	< 1	14 (1,7 %)	1–3	16 (2,1 %)	> 3	9 (1,2 %)
enalapril	3 (0,3 %)	< 10	1 (0,1 %)	10–20	1 (0,1 %)	> 20	1 (0,1 %)
perindopril erbumin	53 (6,7 %)	< 4	18 (2,3 %)	4–7	25 (3,2 %)	> 7	10 (1,2 %)
quinapril	8 (1,0 %)	< 6	2 (0,2 %)	7–39	6 (0,8 %)	> 40	0 (0 %)
fosinopril	13 (1,6 %)	< 6	2 (0,2 %)	6–39	10 (1,2 %)	> 40	1 (0,1 %)
lisinopril	6 (0,7 %)	< 6	4 (0,5 %)	6–30	2 (0,2 %)	> 30	0 (0 %)
spirapril	1 (0,1 %)	< 2	0 (0 %)	2–5	0 (0 %)	> 5	1 (0,1 %)
cilazapril	13 (1,6 %)	< 2	2 (0,2 %)	2–5	11 (1,4 %)	> 5	0 (0 %)

$p < 0,001$). Naopak pacienti s vyšší hladinou natriuretických peptidů byli častěji léčeni dávkami nízkými (vysoká dávka: medián hladiny NT-proBNP 285 pg/ml, střední dávka: medián hladiny NT-proBNP 340 pg/ml, nízká dávka: medián hladiny NT-proBNP 842 pg/ml; $p < 0,001$).

Také hodnota krevního tlaku úzce korelovala s výškou dávky ACEI/ARB. Pacienti, kteří dostávali vysokou dávku, měli medián tlaku krve 134/82 mm Hg, oproti pacientům, kteří byli léčeni nízkou dávkou, byl medián tlaku krve 124/80 mm Hg ($p < 0,001$). Hypotenze byla také nejčastějším důvodem pro nepodávání inhibitorů RAAS vůbec.

Při vztahování dávky na renální funkce – hodnoceno pomocí kreatininové clearance jsme zjistili, že čím vyšší byla funkce ledvin vyjádřená kreatininovou clearance dle Cockrofta-Gaulta, tím vyšší dávku ACEI/ARB pacienti dostávali (vysoká dávka: medián clearance 92,6 ml/min, střední dávka: medián clearance 85,7 ml/min, nízká dávka: medián clearance 78,6 ml/min; $p < 0,001$).

V podávání i dávce ACEI/ARB byl rozdíl ve věku, v němž starší pacienti dostávali obecně nižší dávky. Rozdíl v pohlaví nebyl významný.

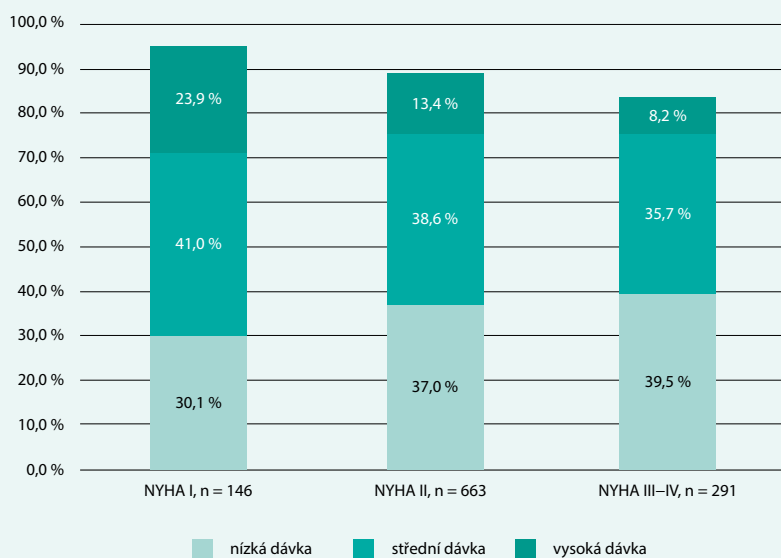
Souhrn všech údajů ukazuje tab. 4.

Diskuse

Tato data mají za cíl odrážet tendenci ve farmakoterapii u pacientů se stabilním systolickým srdečním selháním v české populaci. Celkově lze vyhodnotit, že pacienti byli léčeni dobře ve vztahu k ESC Guidelines, jelikož celková preskripce blokátoru RAAS byla téměř 88,4 %. Ještě větší zastoupení bylo u betablokátorů, které dostávalo téměř 94 % pacientů, což obecně svědčí o velmi dobré adhezenci českých lékařů k dodržování evropských doporučených postupů [3].

Celková preskripce inhibitorů RAAS v naší populaci odpovídá jiným velkým registrům. Komajda et al publikovali data z registru QUALIFY o celkovém počtu 7 092 pacientů se systolickým SS, v němž preskripce blokátorů RAAS byla 86,7 %, z toho 65,7 % dostávalo ACEI [4]. V registru ESC, do nějž bylo zahrnuto celkem 12 440 pacientů se srdečním selháním, z toho 4 792 byli pacienti s chronickým SS se sníženou EF LK, byla u těchto pacientů preskripce blokátorů RAAS dokonce 92,2 %, z toho 70,7 % dostávalo ACEI [5]. V registru IMPROVE-HF o celkovém počtu 7 605 pacientů byla vstupní preskripce RAAS 82,9 % [6].

Graf 3. Dávka ACEI/ARB v závislosti na třídě NYHA



Tab. 3. Rozdělení dávek ARB v registru FAR NHL

název	počet pacientů celkem	ARB (n = 191)					
		nízká dávka (mg)	počet pacientů nízká dávka	střední dávka (mg)	počet pacientů střední dávka	vysoká dávka (mg)	počet pacientů vysoká dávka
losartan	78 (40,8 %)	< 50	18 (9,4 %)	50–100	59 (30,9 %)	> 100	1 (0,5 %)
telmisartan	51 (26,7 %)	< 40	2 (1,0 %)	40–120	48 (25,2 %)	> 120	1 (0,5 %)
valsartan	38 (19,9 %)	< 80	6 (3,1 %)	80–160	28 (14,7 %)	> 160	4 (2,1 %)
kandesartan	20 (10,5 %)	< 4	0 (0 %)	4–16	19 (10,0 %)	> 16	1 (0,5 %)
irbesartan	4 (2,1 %)	< 150	2 (1,0 %)	150–299	1 (0,5 %)	> 300	1 (0,5 %)

Cílovou dávku, tak jak je doporučeno v ESC Guideline, v našem registru dostávalo pouze 13,5 % pacientů. Ve srovnání s dalšími registry je tato hodnota výrazně nižší. V registru QUALIFY dostávalo cílovou dávku 27,9 %, v registru ESC 29,3 %, v registru IMPROVE-HF 36,1 %, v registru BIostat-CHF to bylo pouze 22 % [4–7]. Počet pacientů s maximální dávkou v našem registru statisticky významně klesal se závažností onemocnění – hodnoceno pomocí klasifikace NYHA, NT-proBNP a EF LK. Důvody pro nepodávání maximální doporučené dávky byly nejčastěji hypotenze a intolerance, je také pravděpodobné, že u některých pacientů ještě stále probíhala up-titrace. Přesto je zde jistě významná rezerva k dosažení cílové dávky, jelikož medián tlaku u pacientů na nízké dávce byl 124/80 mm Hg a u pacientů na střední dávce 130/80 mm Hg. Význam dosažení cílové dávky na snížení mortality i morbidity byl již publikován v rámci mezinárodních registrů, a proto by neměl být podceňován [4–6,8,9].

Není překvapením, že nejvíce předepisovaným ACEI byl ramipril, který je uveden v ESC Guidelines a byl nejvíce zastoupen i v rámci registru ESC [1,2,5]. Zajímavá je však skutečnost, že druhým nejčastěji předepisovaným ACEI byl perindopril, který není uveden v doporučených postupech. Tento fakt však není výjimkou pouze našeho

registru nebo české populace. V registru QUALIFY perindopril dokonce dostávalo více pacientů než ramipril, celkem 37,6 % [4], a v registru ESC byl perindopril třetí nejčastější po ramiprilu a enalaprilu, celkem 12,6 % [5]. Tato skutečnost nejspíš vyplývá z dlouhodobé dobré zkušenosti s tímto preparátem a je podpořena také výsledky velkých studií, jako byla EUROPA, která ukázala benefit perindoprilu u pacientů s ICHS [10,11]. Studie ONTARIO I se zabývala prognózou nemocných po infarktu myokardu v souvislosti s léčbou ACEI a ONTARIO II hodnotila rozdíly v prognóze u nemocných léčených různými ACEI v indikaci chronického srdečního selhání. Studie ONTARIO však mají svoji limitaci, jelikož probíhaly v době, v níž byly perindopril a ramipril teprve uváděny na trh v Kanadě a USA a tyto moderní ACEI dostávali především mladší a méně nemocní pacienti, a proto nelze zcela srovnávat jejich přežití a prognózu s klasickými ACEI, jako je enalapril a kaptopril [12–14]. Svůj význam má jistě i fakt, že perindopril je v současné době součástí několika fixních kombinací. Perindopril však nemá data z velké mortalitní studie.

Z hlediska preskripce sartanů není jejich zastoupení překvapením a odpovídá doporučeným postupům [1,2]. Je patrné, že ačkoliv jsou sartany léky první volby u paci-

Tab. 4. Přehled stanovovaných parametrů vzhledem k dávce ACEI/ARB

ACEI/ARB	celkem N = 1 100	žádná dávka N = 128	nízká dávka N = 404	střední dávka N = 420	vysoká dávka N = 148	P
muži	889 (80,8 %)	102 (79,7 %)	316 (78,2 %)	343 (81,7 %)	128 (86,5 %)	0,078
ženy	211 (19,2 %)	26 (20,3 %)	88 (21,8 %)	77 (18,3 %)	20 (13,5 %)	
věk	65,0 (39,5; 82,0)	71,0 (47,0; 86,0)	63,5 (37,0; 82,0)	66,0 (46,0; 82,0)	63,0 (39,0; 81,0)	0,003
TKs (mm Hg)	128,0 (101,0; 160,0)	125,0 (99,0; 153,0)	124,0 (100,0; 150,0)	130,0 (105,0; 164,5)	134,0 (107,0; 168,0)	< 0,001
TKd (mm Hg)	80,0 (60,5; 98,5)	78,0 (63,0; 98,0)	80,0 (60,0; 94,0)	80,0 (60,0; 100,0)	82,0 (67,0; 100,0)	< 0,001
TF (min)	72,0 (55,0; 96,0)	75,0 (55,0; 102,0)	74,5 (57,0; 97,0)	72,0 (56,0; 96,0)	70,0 (53,0; 93,0)	0,008
EF LK (%)	30,0 (17,0; 45,0)	30,0 (15,0; 47,0)	27,0 (15,0; 45,0)	33,0 (20,0; 45,0)	31,0 (20,0; 47,0)	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	510,0 (27,0; 4885,0)	698,0 (35,0; 6393,0)	842,0 (56,0; 5752,0)	340,0 (20,0; 3684,0)	285,5 (13,0; 3550,0)	< 0,001
kreatinin clearance (Cockcroft-Gault)	82,5 (33,8; 153,1)	60,6 (20,8; 132,4)	78,6 (37,7; 151,2)	85,7 (42,5; 151,8)	92,6 (47,2; 171,6)	< 0,001

EF LK – ejekční frakce levé komory DTK – diastolický tlak krve TF – tepová frekvence STK – systolický tlak krve

Data představují medián hodnot (5.–95. percentil) nebo absolutní či relativní frekvence. Hodnota P představuje srovnání pacientů léčených nízkou, střední nebo vysokou dávkou ACEI/ARB (Kruskalův-Wallisův test pro kontinuální proměnné a Fischerův přesný test pro kategorické proměnné).

Tab. 5. Srovnání jednotlivých registrů

registr	počet pacientů	preskripce RAAS	zastoupení ACEI	preskripce cílové dávky	nejčastější ACEI	nejčastější ARB
FAR NHL	1 100	88,4 %	71,2 %	13,5 %	ramipril	losartan
QUALIFY	7 092	86,7 %	65,7 %	27,9 %	perindopril	kandesartan
registr ESC	4 792	92,2 %	70,7 %	29,3 %	ramipril	kandesartan
IMPROVE-HF	7 605	82,9 %	N/A	36,1 %	N/A	N/A
BIostat-CHF	2 516	N/A	N/A	22,0 %	N/A	N/A

entů s chronickým SS stejně jako ACEI, jejich preskripce je stále výrazně nižší, což pravděpodobně odpovídá tomu, že se do farmakoterapie dostaly později. Srovnávací studie ACEI a ARB, jako byla ELITE II, neprokázaly, že by sartany byly lepší než ACEI, a proto se podávají až při intoleranci ACEI, a to zejména z důvodu dráždivého kašle [15]. Co se týče zastoupení jednotlivých preparátů, byl v našem registru jednoznačně nejčastěji podáván losartan (41 %). Můžeme zde pozorovat rozdíl oproti jiným mezinárodním registrům, v nichž byl nejčastěji podáván sartanem kandesartan, následovaný valsartanem a následně losartanem [4,5].

Srovnání jednotlivých registrů je znázorněno v tab. 5.

Limitace

Určitou limitací této práce je, že se nejedná o zcela typický vzorek pacientů se srdečním selháním, kteří navštěvují kardiologické ambulance, ale jde o vzorek pacientů ze specializovaných kardiocenter. Tomu by měla odpovídat i jejich léčba. Zařazení I. interní kardio-angiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně, která se mimo jiné specializuje na transplantaci srdce, vedlo k zařazení obecně mladších pacientů, mužů, častější byla etiologie DKMP a celkově se jednalo o pacienty v těžším stadiu onemocnění.

Závěr

Pomocí dat z registru FAR-NHL jsme zjistili, že celková adherence českých lékařů k dodržování doporučených postupů je více než uspokojivá. Přesto zde nacházíme prostor pro zlepšení, a to zejména ve větší snaze o up-titraci a dosažení cílové dávky. Je jasně patrné, že tendence v preskripci a dávkování ACEI/ARB odráží nejen závažnost srdečního selhání, ale také funkce ledvin a krevní tlak. Důležité je především zvažovat každého pacienta individuálně a jeho léčbu optimalizovat v závislosti na jeho celkovém stavu a tíži onemocnění.

Literatura

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>>.
2. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Přípraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016; 58(5): 597–636.
3. Lábr K, Špinar J, Pařenicová J et al. Betablokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. *Kardiolog Rev Int Med* 2017; 19(1): 68–72.
4. Komajda M, Anker SD, Cowie MR et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(5): 514–522. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.510>>.
5. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(10): 1173–1184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurhf/hft134>>.
6. Gheorghiade M, Albert NM, Curtis AB et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail* 2012; 18(1): 9–17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00250.x>>.
7. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD et al. Determinants and clinical outcome of up-titration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; 38(24): 1883–1890. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx026>>.
8. Poelzl G, Altenberger J, Pacher R et al. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 175(1): 83–89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.255>>.
9. de Groote P, Isnard R, Clerson P et al. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(1): 85–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurhf/hfn005>>.
10. Špinar J, Vítovc J. EUROPA přepisuje guidelines. *Kardiologická revue* 2003; (5)4: 191–193.
11. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME et al. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl J): J52–J55.
12. Bultas J. Jsou rozdíly v účinku inhibitorů ACE klinicky významné? Co říkají výsledky studií ONTARIO. *Kardiolog Rev Int Med* 2010; 12(1): 54–55.
13. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004; 141(2): 102–112.
14. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M et al. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10): 1303–1311. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.060068>>.
15. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215): 1582–1587.

MUDr. Monika Špinarová, MSc.

✉ monika.spinanova@fnusa.cz

I. interní kardio-angiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

www.muni.cz

Doručeno do redakce 6. 6. 2018

Přijato po recenzi 23. 7. 2018

Neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita: stále více otázek než odpovědí

Iva Hoffmanová

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita (NCG/PS) je syndrom definovaný intestinálními a extraintestinálními projevy vznikajícími krátce po konzumaci stravy obsahující lepek, resp. pšenici u jedinců, kteří nemají celiakii ani alergii na pšenici. Vzhledem k chybění specifického diagnostického markeru je diagnóza NCG/PS založena na hodnocení subjektivních obtíží a je nutno ji ověřit pomocí dvojité slepého, placebem kontrolovaného expozičního testu (Salernská kritéria). Článek shrnuje současné znalosti o patogenezi, diagnóze a léčbě tohoto syndromu.

Klíčová slova: gluten – choroby vyvolané glutenem – neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita – pšenice

Non-celiac gluten/wheat sensitivity: still more questions than answers

Summary

Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCG/WS) is a syndrome characterized by intestinal and extra-intestinal symptoms elicited by gluten/wheat ingestion in the persons, who are not affected by celiac disease and wheat allergy. Due to the lack of established biomarkers, the diagnosis of NCG/WS is based on the clinical picture, and it is necessary to validate it in well-defined double-blind, placebo-controlled challenge (The Salerno Experts' Criteria). In the article is discussed a current knowledge of NCG/WS in terms of pathogenesis, diagnosis and treatment.

Key words: gluten – gluten-related disorders – non-celiac gluten/wheat sensitivity – wheat

Úvod

Článek navazuje na předchozí sdělení s názvem Neceliakální glutenová senzitivita publikované v časopise Vnitřní lékařství v roce 2015 [1] a reviduje nové poznatky v mezidobí uplynulých 3 let.

Neceliakální glutenová, resp. pšeničná senzitivita (NCG/PS) je definována jako syndrom, který se projevuje širokým spektrem intestinálních i extraintestinálních obtíží vznikajících po požití stravy obsahující gluten (lepek), resp. pšenici či příbuzné obiloviny (ječmen, žito) u jedinců, kteří nemají celiakii ani alergii na pšenici.

Syndrom byl začleněn do spektra chorob vyvolaných lepem na konsenzuální konferenci odborníků v roce 2011 (schéma) [2]. I po 7 letech však zůstává řada otázek a kontroverzí spojených s touto nozologickou jednotkou.

Značný problém činí již terminologické označení. Zdá se, že gluten není jediným vyvolavatelem obtíží. Nejen pšenice, ale i ostatní příbuzné obiloviny (ječmen, žito) kromě glutenu obsahují i další imunogenní proteiny – inhibitory amylázy a trypsinu (amylase/trypsin inhibitors – ATI), které mají schopnost aktivovat střevní imunitní systém [3,4], či obtížně vstřebatelné sacharidy, označované zkratkou FODMAP (Fermentabilní Oligosacharidy, Disacharidy, Monosacharidy A Polyoly), které

jsou zpracovávány střevní mikrobiotou a mohou vyvolávat střevní distenzi a intestinální symptomatologii [5,6].

Proto se užívají různé názvy syndromu: neceliakální glutenová senzitivita, neceliakální pšeničná senzitivita, neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita (NCG/PS), pšeničná senzitivita [7] nebo dokonce v anglosaské literatuře zkratka PWAG či PWCDAG (People Without Celiac Disease Avoiding Gluten/jedinci bez celiakie vyhýbající se lepku) [8,9]. Posledně zmíněné označení reflektuje fenomén popularity bezlepkové diety, kterou v současnosti dodržuje zhruba 20 % obyvatel Evropy a USA, aniž by tito jedinci měli diagnostikovanou celiakii [10]. Důvody tohoto trendu nejsou zcela známy. Existují náznaky, že disponovaní jedinci jsou citliví na zvýšenou imunogenitu glutenu v moderních odrůdách pšenice [11–13] či na celkově vyšší objem konzumace glutenu a pšenice. Tzv. vitální gluten (koncentrát glutenu), který je přidáván do pekařských výrobků za účelem zlepšení kvality těsta, či moderní technologie spojené se zkrácením doby fermentace těsta a nahrazováním kvásku kvasnicemi mohou vést ke zvýšení obsahu imunogenních glutenových epitopů v pekařských výrobcích [14,15].

Epidemiologie

Odhadovaná prevalence syndromu NCG/PS se pohybuje mezi 0,6–6 %, v závislosti na tom, zda byla diagnóza provedena na primárním či specializovaném pracovišti [16].

Skutečná prevalence je však neznámá. Recentní systematická metaanalýza [17] hodnotila 11 studií, které diagnostikovaly NCG/PS na základě dvojité slepých expozičních testů. Ukázalo se, že procento pacientů relabujících po opětovném zavedení stravy obsahující lepek se pohybovalo mezi 7 a 77. Relativní riziko relapsu po expozici glutenu bylo nesignifikantní ve srovnání s placebem ($RR = 0,4$; 95% $CI = -0,15-0,9$; $p = 0,16$). Mírně lepšího výsledku dosáhly studie, které dodržovaly (níže uvedená) Salernská diagnostická kritéria. Zde bylo relativní riziko relapsu po expozici glutenu signifikantně vyšší ve srovnání s placebem ($RR = 2,8$; 95% $CI = 1,5-5,5$; $p = 0,002$); po glutenu relabovalo 40 % jedinců a po placebo 24 %. Zdá se tedy, že prevalence syndromu NCG/PS je při provedení glutenového expozičního testu daleko nižší, než pokud by diagnóza byla založena jen na subjektivních údajích nemocného. Procento relapsů po glutenu se zásadně neliší od procenta relapsů po placebo, což může vypovídat o velkém psychogenním podílu na vzniku obtíží.

NCG/PS je nalézána 5krát více u žen než u mužů, nejčastěji se vyskytuje kolem 4. dekády a je vzácná v dětství [16].

Patogeneze

Patogeneze syndromu NCG/PS není zdaleka objasněna. Roli může hrát reakce imunitního systému tenkého střeva na gluten či inhibitory amylázy a trypsinu, porucha intestinální bariéry (vedoucí ke zvýšené propustnosti pro mikrobiální a potravní antigeny a k systémové imunitní reakci) i změny střevního mikrobiomu [16,18,19].

Přibližně u 50 % pacientů s NCG/PS bývají v séru nalézány antigliadinové protilátky ve třídě IgG (AGA IgG), což může svědčit o imunitní odpovědi na nativní gliadin [16]. AGA protilátky však nejsou považovány za specifický test. Jejich přítomnost je totiž prokazována i u jiných autoimunitních chorob, u onemocnění pojivové tkáně, u syndromu dráždivého tračníku, či dokonce ve 2–8 % u běžné populace [20].

Pro patogenetickou účast přirozeného imunitního systému hovoří nálezy zvýšené exprese toll-like receptoru 2 (TLR2) [21], TLR1, TLR4 a produkce cytokinů systému přirozené imunity (TNF α , IL10 a GM-CSF) [22] či aktivace ne-

utrofilů a eozinofilů [23] ve sliznici tenkého střeva či zvýšená sekrece chemokinu (CX-CL 10) mononukleárními buňkami periferní krve po jejich stimulaci pšeničným extraktem [13]. Na zapojení adaptivního imunitního systému ukazuje nález zvýšené duodenální exprese interferonu γ po expozici glutenu [24]. Jiné studie však abnormality přirozeného i adaptivního imunitního systému tenkého střeva neprokázaly [25].

Hypotézu o poruše intestinální bariéry a zvýšené propustnosti střevní stěny podporuje nález zvýšených sérových hladin zonulinu a FABP (Fatty Acid Binding Protein/protein vázající mastné kyseliny) u jedinců s NCG/PS [16].

Role FODMAP ve vyvolání syndromu NCG/PS je dosud sporná. Pšenice je významným zdrojem těchto sacharidů, avšak FODMAP obsahují i mléko a mléčné výrobky, luštěniny, med, a řada druhů ovoce a zeleniny [26]. Nedávná studie ukázala, že ke zmírnění obtíží spojených se střevní distenzí vede stejnou měrou dieta obsahující nízká množství FODMAP jako i tradiční dieta užívaná při léčbě syndromu dráždivého tračníku (vynechání velkých porcí, snížení příjmu nadýmavých potravin, tuku, nerozpustné vlákniny, kofeinu) [27].

Klinické charakteristiky

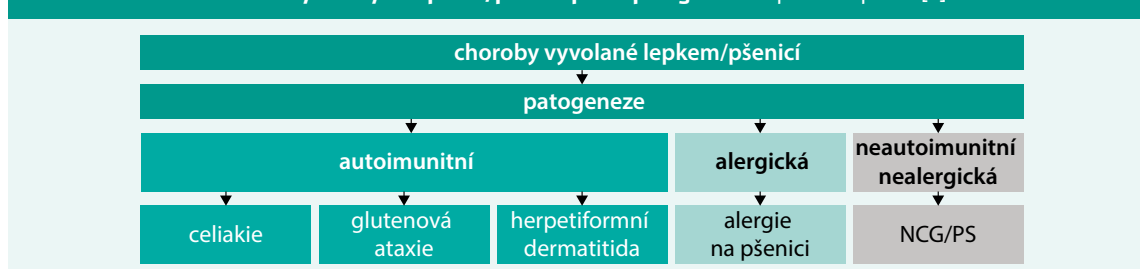
Klinická prezentace syndromu NCG/PS do určité míry připomíná celiakii i alergii na pšenici.

Mezi intestinální obtíže patří: pálení žáhy, kyselá regurgitace, říhání, nauzea či zvracení, bolesti břicha, břišní diskomfort, pocit rozepětí břicha, nadýmání, borborogmy, flatulence, zvýšená frekvence vyprazdňování, řídká stolice, průjem, ale i snížená frekvence vyprazdňování, tuhá stolice, časté nucení na stolicí či pocit nedostačitého vyprázdnění [2,7,20,28–30].

Extraintestinální projevy postihují zejména sliznice, kůži, nervový systém, svaly a klouby. Zahrnují vyrážky, afty v dutině ústní, bolesti hlavy, poruchy rovnováhy, pocity na omdlení, únavu, zmatenost, změny nálady, poruchy spánku, depresi, úzkost, brnění a poruchu citlivosti končetin, kloubní a svalové bolesti, fibromyalgie, dokonce byla popsána i anémie [2,7,16,20].

U 12–18 % pacientů s NCG/PS je v rodinné anamnéze přítomna celiakie. Zhruba 20 % jedinců s NCG/PS má pozitivní IgE protilátky proti různým potravinovým alergenům (proteinům kravského mléka, koryšů aj), což podporuje domněnku, že jde o polyvalentní potravinovou

Schéma. Rozdělení chorob vyvolaných lepkem/pšenicí podle patogeneze. Upraveno podle [2]



alergii zahrnující nejen komponenty pšenice, ale i řadu dalších složek potravy. Je rovněž možné, že NCG/PS je non-IgE mediovanou alergií. Formy NCG/PS s pouhými intestinálními příznaky jsou neodlišitelné od funkčních gastrointestinálních symptomů, zejména od syndromu dráždivého tračníku. Dechové testy u značného množství jedinců s NCG/PS prokazují laktózovou a fruktózovou intoleranci [16,28–30].

Je nutno rovněž uvážit, že řada potravin z mouky (včetně piva) obsahuje kvasnice, které jsou zdrojem biogenního aminu histaminu. Těstoviny či pizza jsou často konzumovány s rajčaty a kořením, jež rovněž obsahují vysoká množství histaminu. Při deficitu enzymu degradujícího histamin (diaminooxidáza) může nadměrná aktivace histaminových receptorů H1–4 vyvolat řadu intestinálních a extraintestinálních příznaků velmi podobných těm, které jsou popisovány u NCG/PS. Je tedy možné, že někteří jedinci ve skutečnosti reagují na histamin (syndrom histaminové intolerance) a nikoliv na obilné složky pokrmu [9].

Syndrom NCG/PS není (na rozdíl od celiakie) spojen s rizikem komplikací, jakými jsou ulcerativní jejunoleitis, kolagenní sprue, refrakterní celiakie, lymfom či adenokarcinom tenkého střeva [16]. Na rozdíl od původních pozorování [20,31] recentní studie ukázaly, že NCG/PS se (podobně jako celiakie) vyskytuje v koincidenci s autoimunitními chorobami (zejména s autoimunitní tyreoiditidou, psoriázou či alopecie areata) či s vyšším výskytem antinukleárních autoprotilátek (ANA – antinuclear antibodies) v séru [16,32]. Oproti celiakii však u NCG/PS nebyla prokázána silná asociace s geny HLA DQ2/8 [16]. HLA DQ2/8 jsou přítomny až u 99 % pacientů s celiakií, avšak u pacientů s NCG/PS byly nalezeny pouze ve 40–46 % [16,20], což je číslo velmi blízké jejich výskytu ve všeobecné populaci kavkazského původu (25–40 %) [33].

Diagnóza

Pro diagnózu NCG/PS dosud neexistuje žádný spolehlivý laboratorní, histologický či genetický test. Diagnostika je založena pouze na subjektivních symptomech, které vznikají relativně rychle (během několika hodin až jednoho dne) po požití stravy obsahující gluten/pšenici, stejně rychle vymizí po vynechání a opět se objeví po další konzumaci glutenu/pšenice. Nutností je důkladné vyloučení celiakie i alergie na pšenici, a to v době, během níž jedinec lepek v potravě neomezuje.

Vyloučení alergie na pšenici vyžaduje negativitu imunologických testů (tj. negativitu alergen-specifických IgE protilátek v séru a negativitu kožních testů). Vyloučení celiakie zahrnuje sérologický průkaz specifických celiakálních protilátek i histologické vyšetření duodena. Diagnózu NCG/PS podporuje negativita sérologického vyšetření, tj. negativita protilátek proti tkáňové transglutamináze (anti-t-TG), proti endomyziu (anti-EMA), popřípadě proti deamidovaným gliadinovým peptidům (anti-DGP) ve třídách IgA. Současně je nutno stanovit hladinu celkového imunoglobulinu A (IgA). V případě deficitu celkového IgA

se totiž diagnostika opírá o uvedené autoprotilátky ve třídách IgG. I při negativitě celiakálních autoprotilátek (s ohledem na možnost existence tzv. séronegativní celiakie) je doporučováno provedení biopsie duodena při gastrofibroskopickém vyšetření a následné histologické vyšetření sliznice. NCG/PS je provázena buď normálním histopatologickým nálezem, nebo maximálně průkazem zvýšeného počtu intraepiteliálních lymfocytů (tj. do 40 intraepiteliálních lymfocytů na 100 enterocytů) – jde tedy o nálezy odpovídající stadiu 0–1 dle Marshovy klasifikace. Na rozdíl od celiakie není u NCG/PS prokazováno zvýšení γ/δ T receptoru na povrchu intraepiteliálních lymfocytů. V případě histopatologického nálezu stadia 2 a více dle Marshovy klasifikace je NCG/PS vysoce nepravděpodobná a je nutno diferenciatně diagnosticky uvažovat o jiných nozologických jednotkách spojených s vilózní atrofií sliznice tenkého střeva [1].

Skupina expertů na choroby vyvolané lepem vytvořila v roce 2014 diagnostický protokol, tzv. **Salernská kritéria** (The Salerno Experts' Criteria) s cílem maximálně objektivizovat diagnózu NCG/PS [7]. Základem je subjektivní hodnocení symptomů, které pacient kvantifikuje stupnicí 1 (nejlehčí) – 10 (nejtěžší) ve 3 krocích diagnostického algoritmu.

Krok 0: Během 6 týdnů konzumace stravy obsahující lepek/pšenici pacient identifikuje 1 až maximálně 3 hlavní symptomy, jejichž tíži hodnotí stupnicí 1–10. V následujících krocích se budou hodnotit pouze tyto výchozí symptomy, a již žádné další, které by se ev. mohly vyskytnout.

Krok 1: 6týdenní bezlepková dieta, během které pacient hodnotí symptomy na konci každého týdne. Za respondéry se považují jedinci, u kterých dojde ke snížení stupně obtíží o více než 30 % alespoň u jednoho symptomu, aniž by se zhoršily ostatní sledované symptomy, a to minimálně v 50 % pozorovaného období (tj. minimálně ve 3 týdnech). U non-respondérů je syndrom NCG/PS považován v tomto kroku za vyloučený.

Krok 2: Tento krok se týká respondérů na bezlepkovou dietu a spočívá v provedení dvojité zaslepeného glutenového/pšeničného expozičního testu. Z důvodu zaslepení jsou používány 2 testovací výrobky: expoziční výrobek (E) a placebo výrobek (P), které jsou od sebe vzhledem, texturou a chutí neodlišitelné, a neobsahují FODMAP. Expoziční výrobek má přesně definované množství glutenu (8 g) a imunogenních ATI (0,3 g). Placebo výrobek je kompletně bezlepkový a neobsahuje ATIs. Jako testovací výrobek je vhodný chléb, müsli tyčinka či muffin. Jeden týden pacient konzumuje bezlepkovou stravu a jeden testovací výrobek denně (E nebo P), další týden dodržuje pouze bezlepkovou dietu – následující týden k bezlepkové dietě konzumuje denně opačný testovací výrobek (P nebo E). Během těchto 3 týdnů se denně zaznamenává tíže vstupních symptomů. Za rezpozivitu je po odslepení považována opět více než 30% variabilita symptomů mezi „bezlepkovými“ a „lepkovými“ týdny. Salernská diagnostická kritéria lze využít k precizní diagnos-

tice v rámci klinických studií. V denní praxi se provádějí velmi obtížně, zejména z důvodu nedostupnosti testovacích výrobků.

Léčba

Syndrom NCG/PS podobně jako jiné potravinové intolerance vyžaduje individuální dietní rozbor a pečlivé klinické hodnocení jednotlivých dietních intervencí. V tomto ohledu je nutná spolupráce pacienta s nutričním terapeutem. Individualizovaný přístup je v současnosti preferován více než striktní bezlepková dieta či dieta obsahující nízká množství FODMAP, byť ordinované jen na krátkou dobu [9]. Není známa žádná studie, která by prokazovala benefit bezlepkové diety u jedinců bez celiakie či alergie na složky pšenice [8]. Restrikce FODMAP znamená vyloučení mléka, mléčných výrobků, cereálií a řady druhů ovoce a zeleniny, což vede ke sníženému příjmu vlákniny, vápníku, železa, zinku, folátu, vitamínu B, D a přirozených antioxidantů [34]. Dlouhodobé odstranění FODMAP z diety může nepříznivě ovlivnit složení střevního mikrobiomu i metabolismus kolonocytů [9,34]. Kvalita důkazů, že dieta s nízkým obsahem FODMAP je při léčbě NCG/PS prospěšná, je slabá [34]. Bezlepkovou dietu či dietu s nízkým obsahem FODMAP je možno vyzkoušet jen jako krátkodobé opatření (trvajících 3–6 týdnů) k navození symptomatické úlevy [34,35]. Není objasněno, zda jedinci s NCG/PS reagují na stopová množství glutenu/pšenice. Spíše se zdá, že individuální tolerance je velmi variabilní [16]. Vhodným dietním opatřením může být konzumace přirozené stravy bez potravinových aditiv a konzervantů (glutamáty, sulfáty, nitráty), které mohou u osob s viscerální hypersenzitivitou vyvolávat gastrointestinální obtíže [16].

Nejasnosti stále vyvolává otázka, zda je NCG/PS permanentní či přechodný stav [16]. Některé klinické studie naznačují, že jen nevelké množství pacientů toleruje postupné zavádění malých množství lepku/pšenice i poté, co dosáhli úplné remise obtíží navozené (zhruba 2letou) eliminační dietou [7].

Závěr

I přes rozšířené povědomí o širokém spektru obtíží vyvolaných konzumací pšenice a příbuzných obilovin zůstává syndrom NCG/PS stále jakousi pracovní diagnózou, spojenou s řadou diagnostických a terapeutických otázek, včetně možného placebo efektu bezlepkové diety.

Literatura

- Hoffmanová I, Sánchez D. Non-celiac gluten sensitivity. *Vnitř Lék* 2015; 61(3): 219–227.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>>.
- Junker Y, Zeissig S, Kim S et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012; 209(13): 2395–2408. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20102660>>.

- Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M et al. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3):469–476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.002>>.
- Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(5): 657–666; quiz 667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.49>>.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145(2): 320–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.051>>.
- Catassi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7(6): 4966–4977. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu7064966>>.
- Choung RS, Unalp-Arida A, Ruhl CE et al. Less Hidden Celiac Disease But Increased Gluten Avoidance Without a Diagnosis in the United States: Findings From the National Health and Nutrition Examination Surveys From 2009 to 2014. *Mayo Clin Proc* 2016. pii: S0025-6196(16)30634-6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.012>>.
- Schnedl WJ, Lackner S, Enko D et al. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten—is it due to histamine intolerance? *Inflamm Res* 2018; 67(4):279–284. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00011-017-1117-4>>.
- Fasano A, Sapone A, Zevallos V et al. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148(6): 1195–1204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.049>>.
- de Lorgeril M, Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *Int J Food Sci Nutr* 2014; 65(5): 577–581. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2014.886185>>.
- Valerii MC, Ricci C, Spisni E et al. Responses of peripheral blood mononucleated cells from non-celiac gluten sensitive patients to various cereal sources. *Food Chem* 2015; 176: 167–174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.12.061>>.
- Alvisi P, Fazio L de, Valerii MC et al. Responses of blood mononucleated cells and clinical outcome of non-celiac gluten sensitive pediatric patients to various cereal sources: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr* 2017; 68(8): 1005–1012. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/09637486.2017.1315058>>.
- Kasarda DD. Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding? *J Agric Food Chem* 2013; 61(6): 1155–1159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1021/jf305122s>>.
- Kucek LK, Veenstra LD, Amnuaycheewa P et al. A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. *Comprehensive Rev Food Sci Food Saf* 2015; 14(3): 285–302. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12129>>.
- Volta U, Caio G, Karunaratne TB et al. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(1): 9–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2017.1260003>>.
- Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M et al. Re-challenge Studies in Non-celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2017; 8: 621. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.00621>>.
- Hollon J, Puppa EL, Greenwald B et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015; 7(3): 1565–1576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu7031565>>.
- Uhde M, Ajamian M, Caio G et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016; 65(12): 1930–1937. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311964>>.
- Volta U, Caio G, Tovoli F et al. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol* 2013; 10(5): 383–392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2013.28>>.

21. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-23>>.
22. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144(5): 903–911. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.049>>.
23. Holmes G. Non coeliac gluten sensitivity. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6(3): 115–119.
24. Brottveit M, Beitnes AR, Tollefsen S et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5):842–850. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.91>>.
25. Di Sabatino A, Giuffrida P, Fornasa G et al. Innate and adaptive immunity in self-reported nonceliac gluten sensitivity versus celiac disease. *Dig Liver Dis* 2016; 48(7): 745–752. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.024>>.
26. Gibson PR, Varney J, Malakar S et al. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148(6): 1158–1174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.005>>.
27. Bohn L, Storsrud S, Liljebo T et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149(6): 1399–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.054>>.
28. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(12): 1898–1906; quiz 1907. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.236>>.
29. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3): 508–514; quiz 515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.487>>.
30. Volta U, Bardella MT, Calabro A et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014; 12: 85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-85>>.
31. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(5): 741–746; quiz 747. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.41>>.
32. Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F et al. High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies. *Gastroenterology* 2015; 149(3): 596–603. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.040>>.
33. Paul SP, Hoghton M, Sandhu B. Limited role of HLA DQ2/8 genotyping in diagnosing coeliac disease. *Scott Med J* 2017; 62(1): 25–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0036933016689008>>.
34. Catassi G, Lionetti E, Gatti S et al. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. *Nutrients* 2017; 9(3): pii: E292. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu9030292>>.
35. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(Suppl 1): 8–10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13686>>.

MUDr. Iva Hoffmanová, Ph.D.

✉ iva.hoffmanova@fnkv.cz

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 12. 2. 2018

Přijato po recenzi 14. 5. 2018

Diagnostická úskalí celiakie

Iva Hoffmanová¹, Daniel Sánchez², Helena Tlaskalová-Hogenová²

¹II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

²Laboratoř buněčné a molekulární imunologie Mikrobiologického ústavu AV ČR, v.v.i., Praha

Souhrn

Celiakie je velmi časté autoimunitní onemocnění vznikající u geneticky predisponovaných jedinců, kteří konzumují lepek. Celosvětová prevalence je udávána kolem 1 %. Většina případů však není diagnostikována. Klinické projevy jsou nesmírně pestré a postihují řadu orgánových systémů. Kromě klinického nálezu (často necharakteristického) je základem diagnostiky pozitivita sérologického vyšetření (autoprotilátky proti tkáňové transglutamináze) a histologické vyšetření tenkého střeva (biopsie). Článek pojednává o racionální diagnostice nemoci s důrazem na interpretační úskalí jednotlivých testů.

Klíčová slova: autoprotilátky proti tkáňové transglutamináze – celiakie – Marshova klasifikace – vilózní atrofie

Diagnostic pitfalls of celiac disease

Summary

Celiac disease is a very common autoimmune disorder caused by the ingestion of dietary gluten products in genetically susceptible persons. Its global prevalence is estimated around 1 %. However, the most cases are not diagnosed. Clinical presentation is widely variable with the involvement of various human systems. Besides a clinical picture (that is often non characteristic), the diagnosis is based on positivity of serological testing (tissue transglutaminase autoantibodies) and histological evaluation of small intestinal mucosa. The article presents a rational diagnostic approach to celiac disease.

Key words: celiac disease – Marsh classification – tissue transglutaminase autoantibodies – villous atrophy

Úvod

Celiakie je multisystémové autoimunitní onemocnění geneticky predisponovaných jedinců vyvolané konzumací stravy obsahující lepek. Může se objevit v jakémkoliv věku. Klinická prezentace je neobyčejně variabilní [1]. Zahrnuje případy s gastrointestinální symptomatologií anebo s malabsorpcí. U dospělých převažují projevy nespecifické či extraintestinální, které vyplývají z postižení různých orgánových systémů (např. sideropenická anémie, osteoporóza, infertilita, dermatitis herpetiformis, neuropsychiatrické poruchy, sdružené autoimunitní choroby – diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditida či jiné autoimunitní endokrinopatie, autoimunitní hepatitida, primární biliární cholangitida, primární sklerotizující cholangitida, autoimunitní myokarditida, Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematoses, choroby pojiva, IgA nefropatie aj). Celiakie může být rovněž asymptomatická: při této formě pacient splní diagnostická kritéria (autoprotilátky a biopsie jsou pozitivní), avšak nemá žádné příznaky. K diagnóze asymptomatické celiakie vede pouze aktivní screening u příbuzných prvního stupně nebo u pacientů se sdruženými autoimunitními chorobami. Podrobná metodika screeningu celiakie

včetně zohlednění častého společného výskytu celiakie s některými autoimunitními chorobami jsou uvedeny v Metodickém pokynu Ministerstva zdravotnictví České republiky z roku 2011 [2]. Dle současného stupně poznání je zatím jedinou racionální a bezpečnou léčbou celoživotní striktně bezlepkový dietní režim [3,4].

Odhadovaná celosvětová prevalence celiakie je zhruba 1 %. Nicméně je velmi pravděpodobné, že většina případů není diagnostikována [4]. V České republice se odhaduje, že je diagnóza stanovena pouze u 15 % celiaků [5]. Problém zřejmě tkíví v pestré a často netypické symptomatologii, v nedostatečné informovanosti lékařů napříč všemi obory medicíny, ale i v některých diagnostických záludnostech.

Diagnóza celiakie je u dospělých a většiny dětí založena na dvojstupňovém algoritmu zahrnujícím séropozitivitu specifických celiakálních autoprotilátek a biopsický průkaz charakteristického histologického nálezu na sliznici duodena (tenkého střeva). Pouze u části dětské populace a za dodržení určitých podmínek (viz níže) je možno histologické hodnocení (tj. biopsii tenkého střeva) v diagnostice vynechat [6,7].

Absolutní podmínkou správné diagnostiky je její provádění v době, v níž testovaný jedinec ve stravě lepek

neomezuje. Optimální denní příjem lepku činí dle dřívějších doporučení 15 g po dobu 6–8 týdnů. Nedávné studie však naznačují, že u většiny celiaků je schopen vyvolat patřičnou autoprotilátkovou a histologickou odezvu i příjem lepku ≥ 3 g denně po dobu minimálně 2 týdnů. Toto množství odpovídá 2 krajícům bílého chleba (či ekvivalentu v jiné lepek obsahující stravě) denně [6,8,9]. V budoucnu zřejmě bude možné diagnostikovat celiakii bez ohledu na konzumaci lepku, a tedy i u jedinců, kteří již zahájili bezlepkovou dietu. Ukazuje se, že $CD4^+$ T-lymfocyty izolované z periferní krve celiaků jsou schopny (bez závislosti na příjmu lepku) in vitro vázat tetramer HLA-DQ-gluten. Přítomnost T-lymfocytů s navázaným HLA-DQ-tetramerem se hodnotí průtokovou cytometrií. Validace této metodiky vyžaduje další rozsáhlejší studie [10,11].

Cílem článku je upozornit na úskalí spojená s interpretací výsledků sérologického, histologického a genetického vyšetření.

Sérologický průkaz specifických protilátek

K sérologické diagnostice se využívají ELISA testy stanovující autoprotilátky proti tkáňové transglutamináze (tTG) a proti deamidovaným gliadinovým peptidům (DGP), obojí ve třídě IgG či IgA. Z nich nejvyšší senzitivitu (93–97 %) a specifitu (96–98 %) mají autoprotilátky proti tkáňové transglutamináze 2. třídy IgA (tTG-IgA). Bezmála 100% specifitu (a zhruba 94% senzitivitu) mají antiendomyzální protilátky třídy IgA (EMA-IgA). EMA jsou považovány za konfirmační test celiakie. Avšak vzhledem k tomu, že jsou stanovovány nepřímou imunofluorescencí, vyžadují zkušenost v hodnocení. Diagnostické úskalí spočívá v možné přítomnosti selektivního deficitu IgA (snížení celkového IgA v séru $< 0,05$ g/l), což může vést k falešné negativitě zmíněných autoprotilátek ve třídě IgA. Deficit IgA se vyskytuje ve všeobecné populaci v frekvenci 1 : 500. U celiaků je nalézán častěji, a to v 1–3 % (ojediněle až v 10 %) [3,4,12].

U dospělých je diagnostická strategie založena na nálezů zvýšené hladiny tTG-IgA při současném průkazu normálních hladin celkového IgA v séru. V případě slabé positivity tTG-IgA je u jedinců bez deficitu celkového IgA nutno doplnit vyšetření EMA-IgA. U jedinců s deficitem IgA je pro diagnostiku nutný současný průkaz EMA-IgG a tTG-IgG či protilátek DGP-IgG [4,6].

Pouze u dětí, které mají podezřelé klinické symptomy (odpovídající klasické formě celiakie) a jejichž sérové titry tTG překračují 10násobek horní hranice normy, mohou být aplikována diagnostická kritéria bez duodenální biopsie. K diagnóze celiakie je v těchto případech vyžadován i pozitivní průkaz EMA při jiném krevním odběru, než byl proveden na tTG, a pozitivita genetického vyšetření HLA DQ2/8. Podmínkou diagnostiky je i dobrá klinická odpověď na bezlepkovou dietu [7]. 10násobně zvýšené titry tTG u symptomatických dětí jsou dle některých autorů [13,14] pro celiakii natolik specifické, že nepovažují genetické vyšetření za nutné. U dětí s neklasickými příznaky celiakie je však biopsie k diagnostice vyžadována.

U asymptomatických dětí v riziku celiakie (dětí, které mají prvostupňového příbuzného s diagnostikovanou celiakií či děti s diabetes mellitus 1. typu) je jako iniciální test doporučována genotypizace. V případě přítomnosti HLA DQ2/8 pak následuje sérologická diagnostika a v případě její positivity biopsie duodena či tenkého střeva. Celiakie je nepravděpodobná u jedinců s negativitou obou haplotypů (HLA DQ2 a DQ8) [7].

Některé studie u dospělých celiaků [15–18] ukazují, že pozitivita EMA společně s významně zvýšenou hladinou tTG-IgA (> 45 U/ml, resp. překračující 8krát horní limit normy) mohou predikovat histologický nález vilózní atrofie. Z řady důvodů však u dospělých zatím neexistuje všeobecný konsenzus pro vynechání biopsie. Studie obhajující vynechání biopsie byly provedeny v centrech koncentrujících pacienty s celiakií, což zvyšuje pozitivní prediktivní hodnotu sérologických testů v předpovědi vilózní atrofie. Naproti tomu studie s neselektovanou populací nedosahují u sérologických testů tak vysoké pozitivní prediktivní hodnoty. Horní hranice normy je rozdílná podle výrobců testovacích kitů a neexistuje standardizace. Falešná pozitivita autoprotilátek proti tkáňové transglutamináze může provázet jiná autoimunitní onemocnění, hypergamaglobulinemii, střevní infekce, tumory, chronické jaterní choroby, psoriázu, srdeční selhání či akutní febrilní stav [19]. Kromě výše zmíněného je známa i atypická forma celiakie – tzv. séronegativní celiakie, která je charakterizována negativitou specifických celiakálních autoprotilátek (jak bude pojednáno v dalším textu).

Biopsie duodena (tenkého střeva) s následným histologickým vyšetřením tedy zůstává zlatým standardem diagnostiky celiakie u dospělých. Potvrzuje, že diagnóza je nesporná a opodstatňuje dodržování celoživotní bezlepkové diety [20,21].

Histologická diagnostika

Histologická diagnostika se provádí na biopsickém vzorku střevní sliznice získaném při endoskopickém vyšetření horní části gastrointestinálního traktu; u malých dětí se vzorek sliznice tenkého střeva získává enterobiopsickou kapslí. Diagnostické úskalí spočívá jednak ve skutečnosti, že slizniční postižení může být nerovnoměrné nebo dokonce detekovatelné pouze v bulbu duodena. Při izolovaném postižení bulbu duodena se hovoří o tzv. ultrakrátké celiakii (ultrashort celiac disease). Je nutné provést jednu biopsii z bulbu duodena a 4–6 biopsií z distálního duodena. Další úskalí je spojeno se správnou technikou biopsického odběru. Nevhodné jsou tangenciální odběry sliznice, při kterých bývá architektika sliznice zkruslena (atrofická sliznice se pak může falešně jevit jako normální). Preferuje se tzv. single bite biopsie, při níž se při jednotlivé biopsii do biopsických kleští nabere jen jeden slizniční vzorek. Pro histologické zpracování a hodnocení výšky klků je důležitá orientace biopsického vzorku klky nahoru před vložením do fixačního roztoku [22,23]. Nové endoskopické technologie za užití technik vodní imerze, chromoendoskopie (př. Narrow Band Imaging či I-scan), optické koherentní tomografie, konfokální laserové endo-

mikroskopie či high-resolution magnification endoskopie mohou přispět k lepší vizualizaci místa vhodného pro biopsický odběr a zvýšit diagnostickou přesnost [24–26].

Histologický slizniční nález je hodnocen v optickém mikroskopu nejčastěji klasifikací dle Marshe (modifikovanou Oberhuberem) [27,28]. Prvotní histologickou změnou je zvýšené množství intraepiteliálních lymfocytů (IEL) – více než 40 na 100 enterocytů ve sliznici tenkého střeva (tj. stadium 1 – infiltrativní léze). Mezi patologie nepanuje shoda, jaké množství IEL je třeba považovat za zvýšené. Marsh a Oberhuber doporučují za hraniční hodnotu 40 IEL [27,28], jiní 30 IEL [29] či 25 IEL [30] při hodnocení, které vztahuje počet IEL na 100 epiteliálních buněk v celém rozsahu klku. Další autoři upřednostňují kvantifikaci IEL pouze na vrcholu klku [31]. Nicméně intraepiteliální lymfocytóza je neobyčejně nespecifickým nálezem. Proto se za

změny charakteristické pro celiakii považují stadia 2 a více, tj:

- stadium 2 – hyperplastická léze (kombinující intraepiteliální lymfocytózu s hyperplazií krypt)
- stadium 3 – vilózní atrofie, která má kromě nálezů stadia 2 i méně či více vyjádřenou atrofii klků a která se dále rozděluje na atrofii parciální (3a), subtotální (3b) a totální (3c)
- stadium 4 s totální vilózní atrofií i atrofií krypt

Nutno však zdůraznit, že histologický nález není pro celiakii specifický, ale pouze charakteristický. A jediné kombinace s pozitivitou specifických celiakálních auto-protilátek tvoří diagnózu celiakie. Vilózní atrofie bez přítomnosti zmíněných autoprotilátek (tzv. séronegativní vilózní atrofie) bývá nalézána u řady dalších onemocnění (tab) [3,32–34]. Přidatnou hodnotu v histologickém hodnocení celiakální léze může poskytnout imunohistochemický průkaz CD3 a CD8 lymfocytů [35], ačkoli je tento přístup stále předmětem diskuse [36,37]. Kromě Marshovy-Oberhuberovy klasifikace byly navrženy i jiné přístupy k hodnocení tíže histologických slizničních změn [38]. Ty však nejsou všeobecně rozšířeny.

Tab. Diferenciální diagnostika vilózní atrofie sliznice tenkého střeva. Upraveno podle [4,32–34]

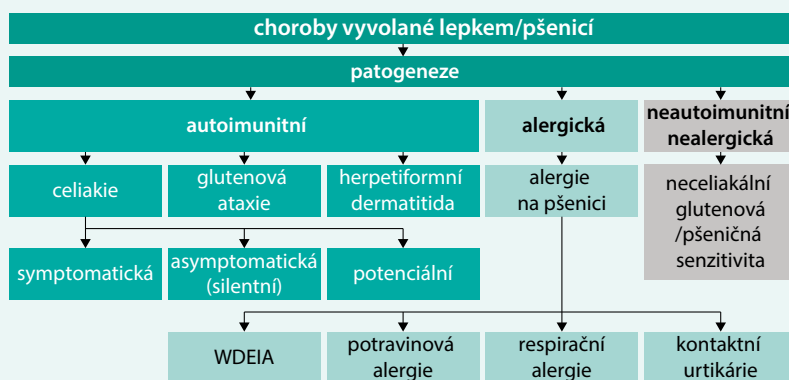
malnutrice; chronická ischemie tenkého střeva; poškození tenkého střeva recentní chemoterapií či radiací
potravní intolerance (laktózová, fruktózová, alergie na bílkovinu kravského mléka) u dětí
tropická sprue; bakteriální přerůstání v tenkém střevě; infekční enteritida (giardiáza, rotavirová, cytomegalová, herpetická, kryptosporidiová, mikrosporidiová infekce aj); Whippleova choroba; intestinální tuberkulóza; HIV enteropatie
Zollingerův-Ellisonův syndrom; peptická duodenitida
autoimunní enteropatie; hypogamaglobulinemická sprue; enteropatie při primární imunodeficienci; běžná variabilní imunodeficeience (CVID); graft versus host disease
Crohnova choroba tenkého střeva; mikroskopická enterokolitida; eozinofilní enteritida
poléková enteropatie (azatioprin, metotrexát, kolchicin, olmesartan, ipilimumab, mykofenolát mofetil)
kolagenní sprue; refrakterní celiakie; lymfom tenkého střeva
vzácná dědičná onemocnění (tufting enteropatie, atrezie choan, mikrovilózní inkluzní onemocnění a atrofie, tricho-hepato-enterický syndrom 1, kongenitální natriurea)

Genetické vyšetření

Pacienti s celiakií mají na povrchu imunokompetentních buněk přítomny HLA molekuly typu DQ2 (přibližně v 95 %) nebo typu DQ8 (přibližně v 5 %) [39]. Kromě HLA-DQ2/8 genů se v patogenezi celiakie účastní i řada dalších genů mimo HLA komplex [40]. Ačkoliv je přítomnost HLA-DQ2/8 genů bezmála 100% průvodním rysem celiakie, ve skutečnosti znamená jen přítomnost zvýšeného genetického rizika. HLA-DQ2/8 genotyp se totiž vyskytuje u 35–40 % osob západní populace, z nichž pouze 2–3 % jsou jedinci s celiakií [41]. Existují náznaky, že rovněž přítomnost genotypu HLA DQ9 může znamenat genetické riziko celiakie [42].

Nepřítomnost HLA-DQ2/8 genotypu celiakii vylučuje s negativní prediktivní hodnotou (NPV) vyšší než 99 % [43,44]. Genetické vyšetření obecně neposkytuje při

Schéma. Choroby vyvolané lepkem/pšenicí. Upraveno podle [53]



WDEIA – anafylaxe na pšenici vyvolaná fyzickou aktivitou/Wheat Dependent Exercise Induced Anaphylaxis

stanovení diagnózy velkou pomoc, neboť jeho pozitivní prediktivní hodnota je malá. V klinické praxi se genetické vyšetření kromě vyloučení celiakie může uplatnit jen v omezených situacích [43,44].

Rozporné diagnostické nálezy

Největší diagnostické úskalí vzniká, pokud nalézáme rozporné výsledky sérologických testů a histologického nálezu. I v těchto případech se může jednat o celiakii, a to buď o séronegativní celiakii nebo o potenciální celiakii.

Séronegativní celiakie je charakterizována histologickým nálezem vilózní atrofie při současné negativitě celiakálních autoprotilátek. To bývá nalézáno u jedinců s poruchou tvorby imunoglobulinů, např. i v rámci běžného variabilního imunodeficitu či při konkomitanti imunosupresivní terapii. Séronegativita bývá vysvětlována silnou afinitou mezi anti-tTG a tkáňovou transglutaminázou ve sliznici tenkého střeva – vzniklé imunokomplexy nejsou schopny proniknout do systémové cirkulace (a jsou prokazatelné ve sliznici tenkého střeva). Jiným vysvětlením může být inkompletní maturace plazmatických buněk s následným selháním produkce autoprotilátek [45]. Séronegativní celiakie může být častou příčinou vilózní atrofie u starých nemocných s malabsorpcí a vysokou prevalencí autoimunitních chorob [46].

Diagnóza séronegativní celiakie vyžaduje vyloučení neceliakálních příčin vilózní atrofie (tab) a genetické vyšetření kompatibilní s celiakií (tj. průkaz HLA DQ2/8). Potvrzením správnosti diagnózy je klinické zlepšení i biopsický průkaz slizničního zhojení po nasazení bezlepkové diety [46,47].

U potenciální celiakie je histologický nález na sliznici tenkého střeva normální (Marsh 0) nebo je maximálně přítomna intraepiteliální lymfocytóza (Marsh 1) při současné pozitivitě celiakálních autoprotilátek. Genetické vyšetření nalezne přítomnost HLA DQ2/8 genů. Jedinci s potenciální celiakií vyžadují individuální zhodnocení. Pokud jsou symptomatictí, je na místě bezlepková dieta. V asymptomatických případech je vhodné klinické sledování a stanovení autoprotilátek, neboť v budoucnu je možný jak vývoj symptomatologie, tak i pokles titrů až normalizace hladin autoprotilátek [48]. Je nutno mít na paměti, že situace velmi podobná potenciální celiakii může vzniknout v případě provedení malého počtu biopsií, resp. biopsie z místa bez charakteristických slizničních změn. Pak je nutno biopsie opakovat či využít (výše zmíněné) pokročilé endoskopické technologie k identifikaci okrsku sliznice vhodného pro biopsii.

Gluten anebo jiné proteinové komponenty pšenice mohou kromě celiakie vyvolávat řadu onemocnění, která mají jiný imunopatogenetický podklad (schéma).

Závěr

Správná diagnostika celiakie a včasné zahájení bezlepkové diety jsou pro normalizaci absorpčních i imunit-

ních funkcí tenkého střeva a pro vyladění imunitního stavu organismu zásadní. Vedou k prevenci závažných komplikací spojených s neléčenou celiakií, jakými jsou zejména sideropenická anémie, osteoporóza, poruchy reprodukce, T-lymfom tenkého střeva, kolagenní sprue, refrakterní sprue, ulcerativní jejunoileitis, non-hodgkinský lymfom a adenokarcinom tenkého střeva. Je chybou nasazovat bezlepkovou dietu pouze při nálezů pozitivitu sérologického vyšetření (zvýšené hladiny protilátek); vždy je nutné takového pacienta odeslat ke gastroenterologickému vyšetření [4,49–52].

Článek je příspěvkem k projektu Strategie AV 21 „Potraviny pro budoucnost“. Výzkum v této oblasti byl podpořen Grantovou agenturou ČR projektem č. 13–14608S.

Literatura

1. Frič P, Zavoral M, Dvořáková T. Gluten induced diseases. Vnitř Lék 2013; 59(5): 376–382.
2. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky. Ročník 2011, částka 3. Strana 51–54. Vydáno 28. února 2011. Dostupné z WWW: <https://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c_4741_2162_11.html>.
3. Chou R, Bougatsos C, Blazina I et al. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2017; 317(12): 1258–1268. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.10395>>.
4. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. World J Gastrointest Pathophysiol 2017; 8(2): 27–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v8.i2.2>>.
5. Frič P, Keil R. Celiakie pro praxi. Med Praxi 2011; 8(9): 354–359.
6. Downey L, Houten R, Murch S et al. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. BMJ 2015; 351: h4513. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h4513>>.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54(1): 136–160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>>. Erratum in J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54(4): 572.
8. Leffler D, Schuppan D, Pallav K et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. Gut 2013; 62(7): 996–1004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302196>>.
9. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 656–676; quiz 677. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.79>>.
10. Sarna VK, Lundin, Knut E A et al. HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption. Gastroenterology 2018; 154(4): 886–896.e6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.006>>.
11. Sarna VK, Skodje GI, Reims HM et al. HLA-DQ: gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. Gut 2018; 67(9): 1606–1613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314461>>.
12. Kocna P, Vaníčková Z, Perušičová J et al. Tissue transglutaminase-serology markers for coeliac disease. Clin Chem Lab Med 2002; 40(5): 485–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2002.084>>.
13. Nevoral J, Kotalová R, Hradský O et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease accor-

- ding to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr* 2014; 173(4): 497–502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-2215-0>>.
14. Wolf J, Petroff D, Richter T et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology* 2017; 153(2): 410–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.023>>.
 15. Tortora R, Imperatore N, Capone P et al. The presence of anti-endomysial antibodies and the level of anti-tissue transglutaminases can be used to diagnose adult coeliac disease without duodenal biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(10): 1223–1229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.12970>>.
 16. Holmes GKT, Forsyth JM, Knowles S et al. Coeliac disease: further evidence that biopsy is not always necessary for diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29(6): 640–645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000000841>>.
 17. Zanini B, Magni A, Caselani F et al. High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44(4): 280–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2011.10.013>>.
 18. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, Lemyre MS et al. Diagnosis of celiac disease in adults based on serology test results, without small-bowel biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(5): 511–516. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.015>>.
 19. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12): 2520–2524. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.276>>.
 20. Kurien M, Mooney PD, Sanders DS. Editorial: is a histological diagnosis mandatory for adult patients with suspected coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(1): 146–147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.13002>>.
 21. Mills JR, Murray JA. Contemporary celiac disease diagnosis: is a biopsy avoidable? *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32(2): 80–85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000245>>.
 22. Taavela J, Popp A, Korponay-Szabo IR et al. A Prospective Study on the Usefulness of Duodenal Bulb Biopsies in Celiac Disease Diagnosis in Children: Urging Caution. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(1): 124–133. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.387>>.
 23. Lau MS, Sanders DS. Optimizing the diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33(3): 173–180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000343>>.
 24. Iovino P, Pascariello A, Russo I et al. Difficult diagnosis of celiac disease: diagnostic accuracy and utility of chromo-zoom endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2013; 77(2): 233–240. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.09.036>>.
 25. Ianaro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(46): 8562–8570. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8562>>.
 26. Ianaro G, Bibbo S, Pecere S et al. Current technologies for the endoscopic assessment of duodenal villous pattern in celiac disease. *Comput Biol Med* 2015; 65: 308–314. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.04.033>>.
 27. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992; 102(1): 330–354.
 28. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10): 1185–1194.
 29. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006; 59(10): 1008–1016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2005.035345>>.
 30. Hayat M, Cairns A, Dixon MF et al. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol* 2002; 55(5): 393–394.
 31. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(5): 428–433.
 32. Korponay-Szabo IR, Troncone R, Discepolo V. Adaptive diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3): 381–398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.003>>.
 33. Martins C, Teixeira C, Ribeiro S et al. Seronegative Intestinal Villous Atrophy: A Diagnostic Challenge. *Case Rep Gastrointest Med* 2016; 2016: 6392028. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6392028>>.
 34. Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8(8): e114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2017.41>>.
 35. Mubarak A, Wolters VM, Houwen RH et al. Immunohistochemical CD3 staining detects additional patients with celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(24): 7553–7557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7553>>.
 36. Hudacko R, Kathy ZX, Yantiss RK. Immunohistochemical stains for CD3 and CD8 do not improve detection of gluten-sensitive enteropathy in duodenal biopsies. *Mod Pathol* 2013; 26(9): 1241–1215. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.57>>.
 37. Elli L, Zini E, Tomba C et al. Histological evaluation of duodenal biopsies from coeliac patients: the need for different grading criteria during follow-up. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 133. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12876-015-0361-8>>.
 38. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(7): 838–843. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.019>>.
 39. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 190–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x>>.
 40. Dieli-Crimi R, Cenit MC, Nunez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun* 2015; 64: 26–41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.003>>.
 41. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123(8): 691–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.019>>.
 42. Bodd M, Tollefsen S, Bergseng E et al. Evidence that HLA-DQ9 confers risk to celiac disease by presence of DQ9-restricted gluten-specific T cells. *Hum Immunol* 2012; 73(4): 376–381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2012.01.016>>.
 43. Ricano-Ponce I, Wijmenga C, Gutierrez-Achury J. Genetics of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3): 399–412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.004>>.
 44. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E et al. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43(Suppl 4): S385–S395. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(11\)60594-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(11)60594-X)>.
 45. Ierardi E, Losurdo G, Piscitelli D et al. Seronegative celiac disease: where is the specific setting? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8(2): 110–116.
 46. Volta U, Caio G, Boschetti E et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis* 2016; 48(9): 1018–1022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.024>>.
 47. Aziz I, Peerally MF, Barnes J et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy: a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000–2015). *Gut* 2017; 66(9): 1563–1572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312271>>.
 48. Volta U, Caio G, Giancola F et al. Features and Progression of Potential Celiac Disease in Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(5): 686–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.024>>.
 49. Ho-Yen C, Chang F, van der Walt J et al. Recent advances in refractory coeliac disease: a review. *Histopathology* 2009; 54(7): 783–795. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03112.x>>.
 50. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H et al. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005; 54(1): 54–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.032094>>.
 51. Richir M, Songun I, Wientjes C et al. Small Bowel Adenocarcinoma in a Patient with Coeliac Disease: Case Report and Review of the Literature.

ture. Case Reports Gastroenterol 2010; 4(3): 416–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000313547>>.

52. Ozgor B, Selimoglu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. Scand J Gastroenterol 2010; 45(4): 395–402. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/00365520903508902>>.

53. Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med 2012; 10: 13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>>.

MUDr. Iva Hoffmanová, Ph.D.

✉ iva.hoffmanova@fnkv.cz

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 1. 2. 2018

Přijato po recenzi 25. 5. 2018

errata et corrigenda

Vážení čtenáři,

u článku **Léčba statiny u osob vyššího věku** | **Statin therapy in elderly patients**, uveřejněném ve Vnitř Lék 2018; 64(11): 1021–1027, **nebyl pro technické nedopatření uveden v autorském kolektivu prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.** (Oddělení klinické biochemie a II. interní klinika LF MU a FN U sv. Anny v Brně).

Za toto nedopatření se autorovi i čtenářům velmi omlouváme a prosíme všechny autory, kteří budou tuto práci citovat, aby si bibliografický údaj opravili. Opravený, a tedy správný citační údaj má podobu **Piřha J, Topinková E, Blaha V, Jurašková B, Bureš I, Holmerová I, Soška V, Vrablík M. Léčba statiny u osob vyššího věku. Vnitř Lék 2018; 64(11): 1021–1027.**

Redakce časopisu

Potenciálne možnosti využitia kreatínfosfátu vo vnútornom lekárstve

Matej Vnučák¹, Renáta Michalová jr¹, Karol Graňák², Jakub Benko¹, Marián Mokáň¹

¹I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

²Chirurgická klinika a Transplantačné centrum JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

Súhrn

Adenosíntrifosfát (ATP) je základnou jednotkou celulóneho energetického metabolizmu, avšak počas situácií so zvýšeným dopytom po energii bunka vyvinula metabolicky inertné molekuly fosfagény, medzi ktoré zaraďujeme aj kreatínfosfát (CrP). Momentálne existuje veľmi málo recentných publikácií so zameraním na benefit suplementácie CrP vo vnútornom lekárstve, jeho potenciálne využitie je hlavne v kardiológii pri akútnom infarkte myokardu, pri akútnom alebo chronickom srdcovom zlyhávaní. Ďalším odborom s potenciálnym využitím kreatínfosfátu je nefrológia – u dialyzovaných pacientov, ev. v geriatrickej pri prevencii vzniku osteoporózy v skupine postmenopauzálnych žien. V nasledujúcom článku prenášame prehľad štúdií popisujúcich pozitívne účinky podávania CrP v špecifických skupinách pacientov vnútorného lekárstva.

Kľúčové slová: ATP – fosfagény – ischemia – kreatínfosfát

Potential possibility of phosphocreatine usage in internal medicine

Summary

Adenosin triphosphate is basic unit of cellular energetics, although during situations of high energy demand, cell had developed metabolic inert molecules – phosphagens – including phosphocreatine. Nowadays there are not so many recent publications describing positive effect of phosphocreatine supplementation., its potential benefit in supplementation is mainly in cardiology – acute myocardial infarction, acute or chronic heart failure. Another field of medicine with potential use of phosphocreatine is nephrology – in dialysis patients, or in postmenopausal women in prevention of osteoporosis. In following article, we present review of studies describing positive effect of using phosphocreatine in specific group of patients in internal medicine.

Key words: ATP – ischemia – phosphagens – phosphocreatine

Úvod

Kreatín (Cr) je vo všeobecnosti známy hlavne v oblasti športového lekárstva ako bezpečný nutričný doplnok užívaný na zväčšenie svalovej hmoty, zvýšenie výkonu prevencia chorobou indukovanvej svalovej atrofie spolu so zlepšením rehabilitácie [1]. Kreatín má okrem vyššie uvedeného pleiotrópny efekt, kedy jeho hlavná úloha spočíva v aktivácii kreatín/kreatínkinázového systému (Cr/CK) s následným vyrovňovaním nadbytku, resp. v mnohých prípadoch, dočasného deficitu energie (hypoxia, ischemia). V nasledujúcom článku načrtne potenciálne výhody suplementácie fosforylovanej formy kreatínu kreatínfosfátu (PCr) vo vnútornom lekárstve (tab).

V rámci adekvátneho pochopenia suplementácie PCr je nutné načrtnúť základný molekulárny a celulóry princíp uchovávaní energie. Aj napriek tomu, že adenosíntrifosfát (ATP) reprezentuje základnú jednotku ener-

gie vo všetkých organizmoch a bunkách, hodnoty ATP nie sú zvyšované pri vysokých energetických požiadavkách bunky, pretože pri zvýšení koncentrácie ATP v cytoplazme buniek môže dôjsť k zvýšenej koncentrácii vodíkových iónov, uvoľnených pri štiepení ATP na adenosín difosfát (ADP) a fosfát, ktoré acidifikujú cytosol. Tento proces vedie k inhibícii ATPázy (napr. aktín-myozínovej svalovej ATPázy s následnou inhibíciou svalovej kontrakcie) a mnohých iných celulórych procesov. Na základe vyššie uvedeného evolúcia eukaryotických organizmov vyvinula iný spôsob uchovávaní energie vo forme metabolicky inertných molekúl – fosfagénov, medzi ktoré patrí práve PCr spolu s jeho kinázou (kreatínkináza – CK) katabolyzujúcou reverzibilnú reakciu premeny kreatínu na kreatínfosfát. Fosfagény sú fosforylované guanidínové substancie asociované s energetickým stavom bunky a hydrolýzou ATP katalyzované príslušnou fosfagén-asociovanou kinázou. Najrozšírenejší fosfagénový

systém ja práve zmienený systém PCr/CK. Úloha fosfátov v intracelulárnej energetike je regulovať hladinu anorganického fosfátu a hladiny ATP, ktoré ovplyvňujú glykogenolýzu, nárazníkové systémy vodíkových protónov a intracelulárny transport energie [3].

Denné straty kreatínu sú u 70 kg vážiaceho mladého jedinca mužského pohlavia 1,7 % celkového množstva kreatínu v tele – 2 g kreatínu denne [4]. Kreatín je substancia, ktorú môžeme suplementovať alebo vzniká v ľudskom organizme endogénnou syntézou. Západoeurópskou diétou (tzv. western diet) sme schopní kompenzovať straty kreatínu na 50 %, zvyšných 50 % denných strát kompenzujeme endogénnou syntézou [5]. Kreatín sa nachádza len v živočíšnych produktoch – mäso, hydina, mlieko a mliečne produkty. Obsah kreatínu v živočíšnom svalstve je približne 30 mmol/kg, z toho tretina sa konvertuje na kreatínin počas teplej

nej úpravy. Množstvo kreatínu v kravskom mlieku je 0,6 mmol/l [6]. Z vyššie uvedeného vyplýva, že vegetariáni musia denné straty kreatínu kompenzovať dominantne jeho endogénnou syntézou.

Endogénna syntéza prebieha v niekoľkých krokoch – prvým je presun amidínovej skupiny aminokyseliny arginínu na aminoskupinu glycinu v obličkách, katalyzovanú enzýmom AGAT (L-argininglycinamidinotransferáza) s výsledným produktom guanidinoacetát (GAA) a vedľajším produktom ornitínu. Následne je GAA transportovaná do pečene, v ktorej v druhom kroku, za účasti enzýmu GAMT (guanidinoacetátmetyltransferáza), dochádza k metylácii amidínovej skupiny GAA, pričom donorom metylovej skupiny je metionín. Výsledný produkt je kreatín (N-metylguanidinoacetát) a homocystein. Na endogénnu syntézu kreatínu sú potrebné 3 aminokyseliny: arginín, glycín a metionín. Zjednodušenú schému endogénnej

Tab. Potenciálne využitie kreatínfosfátu vo vnútornom lekárstve

odbor	mechanizmus účinku	štúdia
nefrológia	podpora Na ⁺ /K ⁺ ATPázy – resorpcia metabolitov z primárneho moču a udržiavanie iónovej rovnováhy	Balestrino et al, 2016
	perspektívne zníženie nežiadúcich účinkov HD programu	Chang et al, 2002
	redukcia hypoxie obličky, ↓ KIM1 u pacientov s Henochovou-Schonlienovou asociovanou nefritídou	Zhang et al, 2015
kardiológia	inhibícia katabolických enzýmov AMP-deaminázy a 5-nukleotidázy	Saks et al, 1992
	↓ uvoľnenia prozápalových markerov (sérová CK, MPO, LDH)	Zhang et al, 2015
	udržanie viability buniek a obnova postischemickej kontraktilnej funkcie myokardu v kardiokirurgii	Gaddi et al, 2017
	antiarytmický efekt u pacientov s AIM, ↓ výskytu KES a behov KT	Ruda et al, 1988
	redukcia dilatácie ĽK → ↓ rizika rozvoja CHSZ, ↓ preloadu so zachovaním myokardiálnej kontraktility	Perepech et al, 1993
	redukcia symptómov CHSZ a príznakov ischémie (angína pectoris, potreba NTG, inverzia T vln na EKG)	Gaddi et al, 2017
	zlepšenie EF ĽK, vývrhového objemu a srdcového výdaja, ↓ hladín natriuretických peptidov	Wang et al, 2008
	redukcia postinternového poškodenia myokardu po PCI	Ke-Wu et al, 2015
neuroológia	↓ mortality a zlepšenie klinického stavu u pacientov s NCMP	Skrivanek et al, 1995
	zlepšenie cerebrálnej perfúzie u pacientov po NCMP (PET-CT)	Weiduschat et al, 2015
športové lekárstvo	↑ svalovej hmoty od 1 do 2,3 % celkovej telesnej hmotnosti	Terjung et al, 2000
	↑ objemu vody v svalu a množstva glykogénu	Derave et al, 2003
	↑ mRNA ťažkých reťazcov myozínu pri rezistentnom tréningu	Willoughby et al, 2001
	↑ expresie mRNA IGF1 a IGF2 a expresia mRNA svalovej CK, ↑ myoregulačných proteínov	Deldicque et al, 2005 Willoughby et al, 2003
	rýchlejšia obnova svalovej hmoty a funkcie svalu po imobilizácii	Poortmans et al, 2005
geriatria	zlepšenie kognitívnych schopností, pamäte, učenia	McMorris et al, 2007
	liečba a prevencie osteopénie alebo osteoporózy u žien v postmenopauzálnom období (syntéza kolagénu typu I a sekrecia osteoprotegerínu)	Gerber et al, 2008
parenterálna výživa	zmiernenie atrofie interkostálnych svalov a bránice → zlepšenie obnovenia spontánnej ventilácie u dlhodobo ventilovaných pacientov	Johnston et al, 2009

AIM – akútny infarkt myokardu AMP – adenosínmonofosfát CK – kreatínkináza EF – ejekčná frakcia HD – hemodialýza CHSZ – chronické srdcové zlyhávanie IGF – insulin like growth factor KES – komorové extrasystoly KIM-1 – kidney injury molecule 1 KT – komorová tachykardia LDH – laktátdehydrogenáza ĽK – ľavá komora MPO – myeloperoxidáza NCMP – náhla cievna mozgová príhoda NTG – nitroglycerín PCI – perkutánna koronárna intervencia

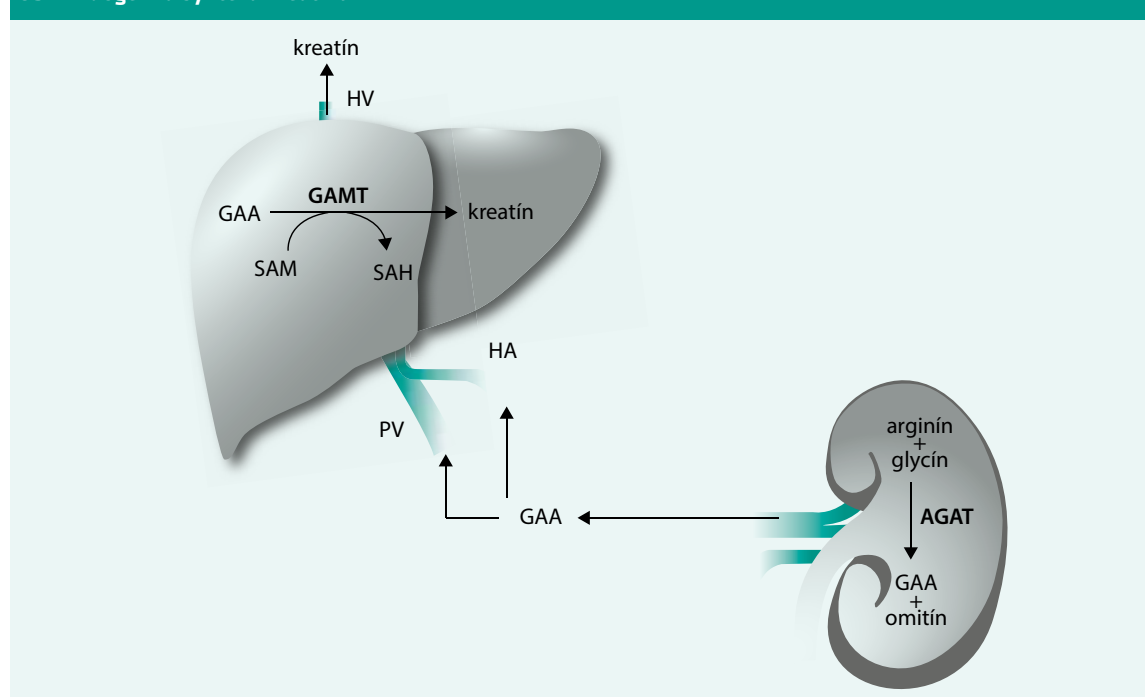
syntézy kreatínu ukazuje **obr** a **schéma**. Kreatín a CK sa zúčastňujú veľkého množstva bioenergetických procesov a sú dôležité v bunkách s vysokými energetickými požiadavkami (prične pruhovaný, hladký, srdcový sval, mozog, neuróny, fotoreceptory sietnice, senzorické bunky vnútorného ucha) [7]. Vysoké koncentrácie izoform CK sú prítomné v množstve subtypov epiteliálnych buniek, ktoré nezaraďujeme do kategórie buniek s vysokými energetickými požiadavkami, avšak potrebujú veľkú energetickú podporu na procesy ako napr. mitóza buniek, resorpcia alebo sekrécia. V koži je systém subtypov CK lokalizovaných v keratinocytoch, v mazových žľazách a vo vlasových folikuloch [8] indikujúcich podiel systému CK/PCr na proliferácii kože a raste vlasov, podľa niektorých štúdií lokálna aplikácia krémov s vysokým obsahom kreatínu poukazovala na vyššiu ochranu pred UV indukovaným oxidatívnym poškodením kože a mutagenézou in vivo [9].

Využitie v nefrológii

Vo všeobecnosti prevláda názor, že suplementácia kreatínu zhoršuje renálne funkcie. Súvisí to hlavne s faktom, že kreatín je zamieňaný s kreatinínom, ktorý je cyklický

degradačný produkt kreatínu vznikajúci jeho neenzymatickou konverziou až do okamihu ich ekvilibria. Zvýšené hodnoty kreatinínu poukazujú na zníženú funkciu obličiek, pri suplementácii kreatínu je jeho zvýšenie, na základe vyššie uvedeného, opodstatnené. Na druhej strane, kreatín je dôležitý pre zachovanie funkcie obličiek. CK je vo vysokej miere exprimovaná v epiteliálnych bunkách obličky a CK/PCr systém podporuje sodíko-vo-draslíkovú ATPázu v obličke [10], teda sa podieľa na udržiavaní iónovej rovnováhy a resorpcii metabolitov z primárneho moču. Vyššie uvedené fakty podporuje dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia zahŕňajúca mužov bez významného predchorobia, s dennou suplementáciou kreatínu 10 g po dobu 3 mesiacov, bez akéhokoľvek nežiadúceho účinku na obličky a ich funkcie. V prípadovej štúdii pacienta so solitárnou obličkou a mierne redukovanou glomerulárnou filtráciou a suplementáciou kreatínu 20 g denne po dobu 3 mesiacov nedošlo k deteriorácii renálnych parametrov [11]. U pacientov s chronickým obličkovým ochorením v hemodialyzačnom (HD) programe, s nízkobielykovinou diétou, môže po čase dôjsť k alterácii energetického metabolizmu prične pruhovaného a srdcového svalu,

Obr. Endogénna syntéza kreatínu



AGAT – L-argininglycín midinotransferáza GAA – guanidínacetát GAMT – guanidínacetátmetyltransferáza HA – hepatálna artéria HV – hepatálna žila PV – portálna žila SAM – S-adenozylmetionín SAH – S-adenozylhomocystein

Schéma. Zjednodušená schéma reverzibilnej reakcie kreatín/kreatínkinázového systému



rezultujúceho do straty svalovej hmoty, spolu s výskytom slabosti a únavy. Práve z týchto dôvodov, suplementácia kreatínu môže byť víziou na zníženie nežiadúcich účinkov chronického HD programu.

Nejednoznačnou otázkou však ostáva stanovenie optimálneho príjmu bielkovín, keďže pacienti s CKD sú ohrození malnutríciou, resp. nadmerným príjmom bielkovín vedúcim k hyperfiltrácii a následnej progresii chronického obličkového ochorenia. Podľa Medzinárodnej nefrologickej spoločnosti je dôležitá reštrikcia príjmu bielkovín v závislosti od stupňa poškodenia a redukcie glomerulárnej filtrácie a prítomnosti komorbidít (diabetes mellitus) [12]. Z hľadiska kvalitatívneho zloženia bielkovín bol porovnávaný vegetariánskej diéty s diétou, v ktorej bolo prijímanie červeného mäsa: štúdie poukázali, že nie je dôležitá skladba proteínov, ale ich absolútne prijaté denné množstvo [13]. Na základe vyššie uvedeného a podpory kreatínu v udržiavaní resorpcie metabolitov z primárneho moču a jeho zloženia výlučne v živočíšnych produktoch (mäse) by bolo optimálne (aj z hľadiska zastúpenia esenciálnych mastných kyselín) prijímať živočíšne bielkoviny. Avšak užívanie výlučne vegetariánskej stravy má u pacientov s chronickým obličkovým ochorením má iné benefity – dostupnosť fosforu v rastlinnej strave je 30–50 % vs 70–80 % v živočíšnej strave, pričom v rastlinnej potrave je vysoké zastúpenie fyťatov pôsobiacich ako prirodzené viazače fosforu [14]. Ďalším pozitívnym efektom príjmu rastlinných bielkovín je znížovanie inzulínovej rezistencie, zmierňovanie metabolickej acidózy zvýšeným množstvom prirodzených bikarbonátov tvoriacich aniónov (citrát, laktát a iné) [15].

Optimálnou metódou suplementácie Cr, by bolo pridanie Cr do hemodialyzačného roztoku, na zvýšenie kompliance pacienta, ktorý často užíva práškové formy liekov (kalciové viazače a iné) [16].

Recentne bolo publikovaných niekoľko štúdií s využitím a pozitívnym efektom suplementácie CrP. Podávanie CrP pacientom s Henochovou-Schönleinovou purpurou znížilo koncentráciu molekuly KIM1 (Kidney Injury Molecule 1), a teda redukuje hypoxiu obličiek, spolu s možnou prevenciou včasného obličkového poškodenia u pacientov s Henochovou-Schönleinovou asociovanou nefritídou [17].

Medzi ďalšie potenciálne pozitívne účinky kreatínu patrí zmierňovanie toxického účinku liekov ovplyvňujúcich bioenergetiku bunky a mitochondrie, medzi ktoré patrí doxorubicín akumulujúci sa v mitochondriách s ovplyvnením ich funkcie spolu s inhibíciou izozymov CK [18].

Kreatín a nárast svalovej hmoty

V spoločnosti prevláda názor, že suplementácia kreatínu spôsobuje nárast svalovej hmoty. Vo vedeckej obci sa názory rozchádzajú – Terjung et al [19] potvrdzujú nárast svalovej hmoty o 1–2 kg – od 1 do 2,3 % celkovej telesnej hmotnosti. Na druhej strane, vyše 30 % výskumov daný fakt nepotvrdil, a teda nepredpokladajú koreláciu medzi suplementáciou kreatínu a nárastom svalovej hmoty [20].

Rozdielnosť uvedených výskumov môže byť podmienená rôznou cieľovou vzorkou probandov – jedinci so sedavým spôsobom života, aktívne športujúci jedinci a s rozdielnymi suplementačnými protokolmi (denná dávka a celková doba suplementácie). Z pohľadu nárastu čistej svalovej hmoty (tzv. fat free) potvrdila väčšina štúdií benefit pri suplementácii kreatínu v porovnaní s kontrolnou vzorkou neužívajúcich kreatín. Príčinou je zmena štruktúry svalovej hmoty dvomi spôsobmi. Prvým spôsobom je retencia vody v svalu – užívanie kreatínu (20 g po dobu 6 týždňov) spôsobilo zníženie dennú diurézu o 600 ml denne s následným zvýšeným obsahom vody v svalovom vlákne. Druhým spôsobom je zvyšovanie obsahu glykogénu vo svalu (zvýšenie je signifikantnejšie pri súčasne vykonávanom silovom tréningu), ktorý tiež potencie zvyšovanie vody v svalovom tkanive, keďže 1 g glykogénu je sprevádzaný 2–3 g vody [21]. Okrem vyššie uvedených mechanizmov má suplementácia kreatínu efekt na expresiu svalov-špecifických génov a regulačných signálov proteosyntézy. Wiloughby et al [22] potvrdili zvýšenú expresiu mRNA ťažkých reťazcov myozínu u jedincov vykonávajúcich silový tréning a súčasne užívajúcich kreatín. Taktiež bolo dokázaná zvýšená expresia mRNA IGF1 a IGF2 (insulinlike growth factor) [23] a expresia mRNA svalovej kreatinkinázy s konkomitantným zvýšením myoregulačných proteínov (myogenín a iné) [24] pri suplementácii kreatínu. Potenciálnym benefitom suplementácie kreatínu môže byť okrem športového lekárstva aj rehabilitácia. V štúdiu [25] imobilizovali pravú dolnú končatinu prostredníctvom dlahy po dobu 2 týždňov, kedy došlo k poklesu svalovej hmoty o 10 % a poklesu svalového výkonu o 25 %. V skupine pacientov so suplementáciou kreatínu došlo k rýchlejšej obnove svalovej hmoty a funkcie svalu.

Starší pacienti

Suplementácia kreatínu u pacientov vo veku nad 65 rokov, ktorí zväčšia konzumujú menšie množstvo potravy a mäsa, a teda majú nízke hodnoty kreatínu v tkanivách, je relevantná v liečbe sarkopénie. Viaceré výskumy dokázali zlepšenie svalovej funkcie a nárast svalovej hmoty pri suplementácii kreatínu [26]. Pri dennej dávke 4-krát 5 g kreatínu denne po dobu 2 týždňov sa zlepšili kognitívne schopnosti pacientov [27], pamäť, učenie a duševný výkon [28]. Okrem vyššie uvedeného bol dokázaný efekt kreatínu u starších mužov a žien v postmenopauzálnom období, v spojení s cvičením, na zvýšenie svalového výkonu a kostnej denzity [29]. Práve preto suplementácia kreatínu môže byť prospešná v liečbe prevencie osteopénie alebo osteoporózy u žien v postmenopauzálnom období, stimuláciou syntézy kolagénu typu I a sekréciou osteoprotegerínu v kostných bunkách [30].

Parenterálna výživa

Jedinci dlhodobo hospitalizovaní na jednotke intenzívnej starostlivosti rovnako ako dlhodobo chorí pacienti, napr. pacienti v terminálnom štádiu malígneho ochorenia s kachexiou, s obmedzeným perorálnym príjmom,

sú plne dependentní na parenterálnej výžive. Substitúcia kreatínu má potenciálny efekt na zmiernenie atrofie interkostálnych svalov a bránice, a teda zlepšenie obnovenia spontánnej ventilácie, zvlášť u dlhodobo ventilovaných pacientov [31].

Využitie v kardiológii

CrP patrí medzi prvé substancie, ktorých koncentrácia sa znižuje počas ischémie, anoxie a pri toxických kardiomyopatiách. Tak isto ako v stresových situáciách (hypoxia) kardiomyocyty zvyšujú vychytávanie exogénneho CrP. Práve toto poznanie poukazuje na fakt, že extracelulárny prísun CrP môže kompenzovať energetický deficit buniek, práve z dôvodu inhibície katabolických enzýmov adenoazinmonofosfátu (AMP) – AMP-deaminázy a 5-nukleotidázy. Pokiaľ je enzým 5-nukleotidáza inhibovaný, adenínová štruktúra AMP je zachovaná, vzhľadom na fakt, že reakcia adenylátkinázy je reverzibilná, môže pokračovať syntéza ADP a teda aj ATP [32]. Zhang et al v roku 2015 dokázali, že suplementácia CrP redukovala uvoľnenie určitých prozápalových markerov, napr. sérovej CK, myeloperoxidázy (MPO) a laktátdehydrogenázy (LDH) v ischemicko-reperfúzných experimentoch, ktorých zníženie bolo priamo úmerné zmenšeniu rozsahu infarktu [33]. Klinické využitie suplementácie CrP je hlavne v kardiouchirurgii – pri výmene chlopne, ev. bypassových operáciách pridaním do kardioplegických roztokov, keďže CrP hrá významnú úlohu v udržaní viability buniek a obnove postischemickej kontraktilnej funkcie myokardu [34]. Mnohé zo štúdií poukazujú na benefity pridania CrP do kardioplegického roztoku vyššou úspešnosťou spontánnej obnovy rytmu na sínusový po kardiouchirurgických operáciách.

Dalším pozitívnym efektom suplementácie CrP je u pacientov s akútnym infarktom myokardu (AIM). Ruda et al v roku 1988 popísali antiarytmický efekt CrP podávaného intravenózne do 6 hod po nástupe symptómov (bolus 2 g i.v. s následnou kontinuálnou aplikáciou 4 g/hod počas 2 hod) – 24-hodinový monitoring EKG poukázal na nižší výskyt predčasných komorových sťahov a nižší výskyt behov komorovej tachykardie v skupine pacientov, ktorým bol podávaný CrP [35]. Viaceré štúdie potvrdzujú pozitívny vplyv CrP v uvoľnení myokardiálnych enzýmov a teda redukcii poškodenia kardiomyocytov, pričom ani jedna zo štúdií nepopisuje významné nežiaduce účinky. Suplementácia CrP v totálnej dávke 30 g počas 6 dní od primomanifestácie AIM výrazne redukovala dilatáciu ľavej komory, a teda rozvoj kongestívneho srdcového zlyhávania znížením preloadu, so zachovaním myokardiálnej kontraktility, bez relevantného ovplyvnenia hemodynamiky [36]. Štúdia 1 174 pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním, ktorí boli náhodne rozdelení do 2 skupín (739) s podávaním CrP v dennej dávke 2 g intravenózne po dobu 3 týždňov k štandardnej terapii (nitráty, digoxín, diuretiká), s kontrolnou skupinou 435 pacientov bez suplementácie CrP, poukázala na významnú redukcii hlavných symptómov a príznakov ischémie (angína

pectoris, potreba sublingválnej aplikácie nitroglycerínu, inverzia T vln na EKG) spolu s nárastom ejekčnej frakcie ľavej komory, znížením cievnej rezistencie a redukcii predčasných komorových sťahov [34]. U pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu, podávanie CrP redukovalo postinternvečné poškodenie myokardu v liečenej skupine [37].

Dalšie využitie podávania CrP má perspektívu u pacientov s cerebrálnym poškodením (anoxia alebo ischémia), kedy systém CK/CrP môže do istej miery kompenzovať stupeň poškodenia. Skrivanek et al v roku 1995 porovnávali skupinu pacientov s cerebrálnou ischémiou, ktorí mimo štandardnú terapiu dostávali CrP v celkovej dávke 34 g intravenózne počas 3 dní, v liečenej skupine došlo k menšiemu výskytu úmrtí a k zlepšeniu klinického stavu v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov bez aditívnej terapie CrP [38]. Pravdepodobnosť klinického benefitu podávania CrP (32 g celkovo počas 5 dní) naznačila otvorená štúdia: u pacientov, ktorým podávali CrP a podrobili PET-CT, štúdia poukázala na zlepšenie mozgového prietoku v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá CrP nedostávala [39].

Nežiaduce účinky

Okrem vyššie spomínaného všeobecne uznávaného názoru potenciálnych nežiadúcich účinkov na renálne funkcie, nadmerná konverzia kreatínu na sarkozín môže spôsobovať vznik cytotoxických substancií – metylamín, formaldehyd, s potenciálne karcinogénnym efektom v bunkách. V štúdií porovnávali koncentrácie vyššie zmienenej substancií pred a po suplementácii 21 g kreatínu denne v priebehu 14 dní. Hodnota metylamínu v moči za 24 hod bola $0,69 \pm 0,06$ pred a $6,41 \pm 1,45$ mg (9-násobný vzostup) a množstvo formaldehydu $64,78 \pm 16,28$ µg pred a $290,4 \pm 66,3$ µg za 24 hod po suplementácii kreatínu (4,5-násobný vzostup). Na základe spomenutého, krátkodobá suplementácia kreatínu zvyšuje jeho konverziu na sarkozín a mikrobiálnou enzymatickou reakciou na metylamín, ktorý potenciálne vzniká v čreve s potenciálnym poškodením intestinálneho epitelu. Okrem iného môže metylamín spôsobovať poškodenie endotelu v obličkách, resp. v cievach s rozvojom mikroangiopatie v glomeruloch, avšak nič z vyššie uvedeného nebolo pozorované v zmienenej štúdii [33].

Záver

Z pohľadu celulárnej energetiky je základnou a dôležitou molekulou ATP, avšak počas akútnych stavov vysokého dopytu po energii (ischémia, hypoxia, anoxia) boli prirodzene vyvinuté mechanizmy uvoľnenia energie z metabolicky inertných molekúl – fosfagénov, medzi ktoré zaraďujeme kreatínfosfát. Momentálne existuje málo publikácií venujúcich sa pozitívnemu efektu suplementácie CrP. V kardiológii hľadá uplatnenie, aj podľa platných odporúčaní a indikácií Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv pridaním do kardioplegických roztokov počas kardiouchirurgických výkonov, jeho pozitívne účinky boli dokázané u pacientov s akútnym alebo chro-

nickým srdcovým zlyhávaním, ev. pri akútnom koronárnom syndróme. Ďalšou perspektívou je suplementácia CrP u starších pacientov na zlepšenie kognitívneho statusu, u postmenopauzálnych žien ako spomalenie progresie alebo zabránenie vzniku osteoporózy, osteopénie a u kriticky chorých pacientov s nízkym perorálnym príjmom na zníženie nežiadúcich účinkov spojených s dlhodobou umelou pľúcnou ventiláciou. Ďalším potenciálnym prínosom je suplementácia Cr u dialyzovaných pacientov, ev. podľa nových výskumov aj u pacientov s Henochovou-Schönleinovou purpurou. Z pohľadu nežiaducich účinkov je dávkovanie kreatínu prísne individuálne, dlhodobo je nutné sledovať renálne parametre, zvlášť u pacientov s preexistujúcim obličkovým ochorením, aj keď sa priamy efekt na zhoršenie renálnych funkcií nepotvrdil. Tak isto je nutné brať ohľad na synergický efekt suplementácie kreatínu, spolu s pestrou racionálnou stravou a adekvátnym cvičením, v liečbe sarkopénie ev. nárastu svalovej hmoty.

Literatúra

1. Solomons GS, Wyss M et al. Creatine and creatinekinase in health and disease. Springer: Dordrecht (NL) 2007. ISBN 978-1-4020-6485-2.
2. Ellington WR. Evolution and physiological roles of phosphagen systems. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 289–325. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.63.1.289>>.
3. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000; 80(3): 1107–1213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1107>>.
4. Stead LM, Brosnan JT, Brosnan ME et al. Is it time to reevaluate methyl balance in humans? *Am J Clin Nutr* 2006; 83(1): 5–10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/83.1.5>>.
5. Harris RC, Lowe JA, Warnes K et al. The concentration of creatine in meat, off al and commercial dogfood. *Res Vet Sci* 1997; 62(1): 58–62.
6. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Neumann D et al. The phospho-creatine circuit: molecular and cellular physiology of creatinekinases, sensitivity to free radicals and enhancement by creatine supplementation. In: Saks VA (ed). *Molecular Systems Bioenergetics* : Energy for Life Wiley-VCH Verlag 2007: 195–264. ISBN 9783527621095 (on-line). ISBN (print): 9783527317875. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/9783527621095.ch7>>.
7. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatinekinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762(2): 164–180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.09.004>>.
8. Lenz H, Schmidt M, Welge V et al. The creatine kinase system in human skin: protective effects of creatine against oxidative and UV damage in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2005; 124(2): 443–452. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23522.x>>.
9. Balestrino M, Sarocchi M, Adriano E et al. Potential of creatine of phospho creatine supplementation in cerebrovascular disease and in ischemic heart disease. *Amino Acids* 2016; 48(8): 1955–1967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00726-016-2173-8>>.
10. Gualano B, Ferreira DC, Sapienza MT et al. Effect of short-term high-dose creatine supplementation on measured GFR in a young man with a single kidney. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(3): 7–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.053>>.
11. [National Kidney Foundation]. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2 Suppl 2): S1–S180.
12. Anderson JW, Blake JE, Turner J et al. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6 Suppl): 1347–1353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/68.6.1347S>>.
13. Pagenkemper J. Planning a vegetarian renal diet. *J Ren Nutr* 1995; 5(4): 234–238. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/1051-2276\(95\)90009-8](https://doi.org/10.1016/1051-2276(95)90009-8)>.
14. Hung CJ, Huang PC, Li YH et al. Taiwanese vegetarians have higher insulin sensitivity than omnivores. *Br J Nutr* 2006; 95(1): 129–135.
15. Trilok G, Draper HH. Sources of protein-induced endogenous acid production and excretion by human adults. *Calcif Tissue Int* 1989; 44(5): 335–338.
16. Chang CT, Wu CH, Yang CW et al. Creatine monohydrate treatment all eviates muscle cramps associated with haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 1978–1981.
17. Zhang J, Zeng H, Wang N et al. Beneficial effects of creatine phosphate sodium for the treatment of Henoch-Schönlein purpura in patients with early renal damage detected using urinary kidney injury molecule-1 levels. *Eur J Pediatr* 2016; 175(1): 49–55. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00431-015-2601-x>>.
18. Tokarska-Schlattner M, Dolder M, Gerber I et al. Reduced creatine-stimulated respiration in doxorubicin challenged mitochondria: particular sensitivity of the heart. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1767(11): 1276–1284. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabo.2007.08.006>>.
19. Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER et al. American College of Sports Medicine round table: the physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(3): 706–717.
20. McConell GK, Shinewell J, Stephens TJ et al. Creatine supplementation reduces muscle in adenosine monophosphate during endurance exercise in humans. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(12): 2054–2061.
21. Derave W, Eijnde BO, Verbessem P et al. Combined creatine and protein supplementation in conjunction with resistance training promotes muscle GLUT-4 content and glucose tolerance in humans. *J Appl Physiol* 2003; 94(5): 1910–1916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00977.2002>>.
22. Willoughby DS, Rosene J. Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(10): 1674–1681.
23. Deldicque L, Louis M, Theisen D et al. Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(5): 731–736.
24. Willoughby DS, Rosene JM. Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(6): 923–929. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000069746.05241.F0>>.
25. Poortmans JR, Kumps A, Duez P et al. Effect of oral creatine supplementation on urinary methylamine, formaldehyde, and formate. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(10): 1717–1720.
26. Louis M, Poortmans JR, Francaux M et al. No effect of creatine supplementation on human myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis after resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(5): E1089–E1094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00195.2003>>.
27. Rae C, Digney AL, McEwan SR et al. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc Biol Sci* 2003; 270(1529): 2147–2150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2003.2492>>.
28. McMorris T, Mielcarz G, Harris RC et al. Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2007; 14(5): 517–528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13825580600788100>>.
29. Chilibeck PD, Chrusch MJ, Chad KE et al. Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *J Nutr Health Aging* 2005; 9(5): 352–353.
30. Gerber I, Gerber H, Dora C et al. Creatine supplementation stimulates collagen type I and osteoprotegerin secretion of healthy and osteopenic primary human osteoblast-like cells in vitro. *Bone* 2008; 42(Suppl 1): S21–S22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2007.12.021>>.
31. Johnston AP, Burke DG, MacNeil LG et al. Effect of creatine supplementation during cast-induced immobilization on the preservation

of muscle mass, strength, and endurance. J Strength Cond Res 2009; 23(1): 116–120.

32. Saks VA, Dzhalilashvili IV, Konorev EA et al. Molecular cellular aspects of the cardioprotective mechanism of phosphocreatine. Biokhimiia 1992; 57(12): 1763–1784.

33. Zhang W, Zhang H, Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. J Clin Med Res 2015; 7(4): 242–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2087w>>.

34. Gaddi AV, Galuppo P, Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: A summary of past and present research. Heart Lung Circ 2017; 26(10): 1026–1035. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.020>>.

35. Ruda M, Samarenko MB, Afonskaya NI et al. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1988; 116(2 Pt 1): 393–397.

36. Perepech NB, Nedoshivin AO, Kutuzova AE. Exogenous phosphocreatine in the prevention and treatment of cardiac insufficiency in patients with myocardial infarction. Klin Med 1993; 71(1): 19–22.

37. Ke-Wu D, Xu-Bo S, Ying-Xin Z et al. The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention. Angiology 2015; 66(2): 163–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0003319713515996>>.

38. Skrivaneck O, Kalvach P, Benetin J et al. Kreatinfosfát v léčbě akutních ischemických iktů. Praktický Lekar 1995; 75(7–8): 347–351.

39. Weiduschat N, Mao NX, Beal MF et al. Usefulness of proton and phosphorus MR spectroscopic imaging for early diagnosis of Parkinson's disease. J Neuro imaging 2015; 25(1): 105–110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jon.12074>>.

MUDr. Matej Vnučák

✉ vnucak.matej@gmail.com

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

www.jfmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 15. 2. 2018

Přijato po recenzi 9. 6. 2018



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

XXVIII. VANÝSKŮV DEN

Diabetes mellitus – komplikace

Vážení členové ČIS,

dovolujeme si Vás pozvat na **XXVIII. VANÝSKŮV DEN – INTERNISTICKÝ DEN**, který se bude konat v **pátek 15. 3. 2019** v kongresovém sále hotelu Voroněž v Brně. Hlavním tématem semináře bude v letošním roce „Diabetes mellitus – komplikace“.

Srdečně Vás zveme na slavnostní přednášku prof. MUDr. Štěpána Svačiny, DrSc., na téma „Proč vznikají komplikace diabetu?“

Registrace je na místě zdarma.



Program semináře je ke stažení:

<https://interna-cz.us11.list-manage.com/track/click?u=1a6ca24c162a38df82530ba4d&id=0b41d491f4&e=471f0d64b9>

Systémová zánětlivá reakce s vysokými hodnotami CRP jako dominantní příznak mnohočetného myelomu

Zdeněk Král¹, Zdeněk Adam¹, František Folber¹, Mojmír Moulis², Miroslav Tomáška¹, Lucie Říhová⁶, Martin Štork¹, Alena Buliková^{1,6}, Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹, Viera Sandecká¹, Renata Koukalová³, Zdeněk Řehák³, Zdenka Čermáková^{4,5}

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Patologický ústav LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

³Oddělení nukleární medicíny, centrum PET, RECAMO, MOÚ, Brno

⁴Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice

⁵Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

⁶Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Muž ve věku 60 let byl vyšetřován pro intenzivní zánětlivou reakci, noční pocení, subfebrilie, později febrilie a úbytek hmotnosti 18 kg za 7 měsíců. Hodnota CRP byla 270 mg/l, tedy vyšší než 20násobek horního limitu fyziologického rozmezí. Byla přítomna reaktivní leukocytóza ($10 \times 10^9/l$), trombocytóza ($530 \times 10^9/l$), zvýšená koncentrace fibrinogenu ($> 7 \text{ g/l}$) a anémie s hemoglobinem 80 g/l. Žádná infekce ani systémové autoimunitní onemocnění nebylo prokázáno. Pacient měl normální funkce ledvin a neměl žádná osteolytická ložiska detekovatelná pomocí FDG-PET/CT. Hodnota prokalcitoninu nebyla zvýšená. Vyšetření kostní dřeně prokázalo 30–40% infiltraci typu proplazmocyty s příměsí plazmoblastů, exprimujících lehké řetězce λ . Monoklonální imunoglobulin typu IgA λ byl v nízké koncentraci cca 8 g/l a poměr volných lehkých řetězců κ/λ byl 0,13. Mírou infiltrace kostní dřeně a anémií splňoval kritéria diagnózy symptomatického mnohočetného myelomu. Po zahájení léčby ve složení talidomid, bortezomib a dexametazon došlo k maximálnímu poklesu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, volných lehkých řetězců a CRP již po prvních 2 cyklech léčby. Pak při dalších 2 cyklech nemoc začala znovu progredovat. Pacient podstoupil úspěšný sběr kmenových krvetvorných buněk po aplikaci cyklofosfamidů 2,5 g/m² a aplikaci leukocytárního růstového faktoru (G-CSF) a vysokodávkovanou chemoterapii (melfalan 200 mg/m²) s podporou transplantace kmenových krvetvorných buněk. Při kontrole 2 měsíce po vysokodávkované chemoterapii poklesly hodnoty CRP do fyziologického rozmezí, normalizoval se krevní obraz a monoklonální imunoglobulin nebyl detekovatelný. **Závěr:** Chronická zánětlivá reakce může být způsobena plazmocytární infiltrací kostní dřeně, i když nejsou přítomny další symptomy mnohočetného myelomu vyjma anémie, na níž se ale zánětlivá reakce jistě podílí. Systémová zánětlivá reakce s vysokou hodnotou CRP v tomto případně signalizovala agresivní chování nemoci.

Klíčová slova: CRP – mnohočetný myelom – prokalcitonin – systémová zánětlivá reakce

Systemic inflammatory response with high CRP values as the dominant symptom of multiple myeloma

Summary

A man aged 60 years was examined for intense inflammatory response, night sweats, subfebrile and later febrile temperatures and a weight loss of 18 kg in 7 months. CRP was 270 mg / l, i.e. more than 20 times the upper limit of the physiological range. Reactive leukocytosis ($10 \times 10^9/l$), thrombocytosis ($530 \times 10^9/l$), increased fibrinogen (greater than 7 g/l), and anemia with hemoglobin of 80 g/l were present. No infection or systemic autoimmune disease has been proven. The patient had normal renal function and had no osteolytic deposits detectable by FDG-PET/CT. The procalcitonin level was not elevated. The bone marrow examination revealed a 30–40% infiltration of proplasmacyte type with admixture of plasmablasts, expressing light chains λ . Monoclonal immunoglobulin IgA λ was at a low concentration of about 8 g/l and the ratio of free light chains κ/λ was 0.13. The extent of bone marrow infiltration and anemia met the criteria for the diagnosis of symptomatic multiple myeloma. Following initiation of the combination therapy using thalidomide, bortezomib and dexamethasone, the maximum decrease in the con-

centrations of monoclonal immunoglobulin, free light chains and CRP was observed already after the first 2 cycles of treatment. Later, during the following two 2 cycles, the disease began to progress again. The patient underwent successful stem cell collection after the application of cyclophosphamide 2.5 g/m^2 and leukocyte growth factor (G-CSF), and high-dose chemotherapy (melphalan 200 mg/m^2) with the support of stem cell transplantation. At 2 months following high-dose chemotherapy, CRP levels of the physiological range decreased, the blood count was normalized, and monoclonal immunoglobulin was not detectable. **Conclusion:** The chronic inflammatory response may be due to plasmacytary bone marrow infiltration even if there are no other symptoms of multiple myeloma present, except for anemia which, however, also involves the inflammatory reaction. In this case, the systemic inflammatory reaction with high CRP levels signalled aggressive behaviour of the disease.

Key words: CRP – multiple myeloma – procalcitonin – systemic inflammatory response

Úvod

Mnohočetný myelom má typické klinické příznaky shrnuté v přijatém akronymu **CRAB**: **C** – hyperkalcemie **R** – renal insuficiency čili renální poškození **A** – anémie **B** – bone disease, osteolytické poškození kostí. Jenže málokterá nemoc probíhá dle učebnicového popisu, takže realita možných projevů mnohočetného myelomu je mnohem pestřejší, než vyplývá z akronymu CRAB. Popisujeme pacienta s mnohočetným myelomem, jednoznačně prokázaným biopsií kostní dřeně, u něhož dominantním příznakem byla velmi intenzivní zánětlivá reakce. V diskusi předkládáme přehled publikovaných informací o prognostickém významu systémové zánětlivé reakce se zvýšenou hodnotou CRP.

Popis případu

Muž, narozený roku 1956, byl až do konce roku 2016, tedy do svých 60 let, zcela zdravý, nebral žádné léky, nebyl na žádné operaci, aktivně sportoval. V únoru roku 2017 prodělal blíže nespecifikované horečnaté onemocnění, které trvalo asi 10 dní, pak teploty odezněly. Nicméně po ustoupení teplot si všiml, že se v noci intenzivně potí, někdy tak, že si musel vyměňovat i několikrát za noc pyžamo. Teplotu ráno neměl, ale večer před ulehnutím si naměřil zvýšenou teplotu $> 37^\circ\text{C}$, obvykle cca $37,5^\circ\text{C}$. Tyto stabilní či kolísavé subfebrilie (pacient se denně neměřil) trvaly až do června roku 2017. Své praktické lékařce tyto potíže nenahlásil. V červenci roku 2017 zjistil, že ve srovnání s vrstevníky je více unavený a méně fyzicky zdatný. Poprvé si uvědomil, že se již necítí být zcela zdravý. Stále přetrvávalo noční pocení a teplota se přes den zvýšila $> 38^\circ\text{C}$. A tak v červenci roku 2017 poprvé navštívil svoji praktickou lékařku. Té jen stručně řekl o aktuálních potížích, o teplotě přesahující 38°C , ale neinformoval ji o tom, že noční pocení má již od února roku 2017. Praktická lékařka to považovala za akutní infekci a vyzkoušela postupně dvoje antibiotika. Léčba antibiotiky však nepomohla, teploty trvaly a byla zvýšená hodnota CRP. A proto praktická lékařka poslala pacienta na infekční oddělení. Na infekčním oddělení okresní nemocnice byl kompletně přešetřen, bylo pátráno po infekčních nemocech, po systémové nemoci pojiva, a také po případném maligním onemocnění. Ale žádná infekční ani autoimunitní nemoc pojiva či solidní tumor nemoc

nebyly na infekčním oddělení odhaleny. Byla provedena dostupná endoskopická a zobrazovací vyšetření (ale vyjma PET/CT či PET/MR). Pacient výrazně anemizoval, a to bylo řešeno podáním celkem 3 erytrocytárních mas v průběhu hospitalizace na infekčním oddělení. Hmotnost pacienta se od února do září roku 2017, tedy za 7 měsíců, snížila ze 78 kg na 60 kg, došlo tedy ke ztrátě 18 kg hmotnosti. V rámci pátrání po příčině anémie byla za pobytu na infekčním oddělení provedena sternální punkce a nález zvýšeného počtu plazmatických buněk. Diagnostický závěr z infekčního oddělení tedy zněl: plazmocelulární infiltrace kostní dřeně při mnohočetném myelomu. Na Interní hematologickou a onkologickou kliniku (IHOK) FN Brno, pracoviště Bohunice, byl přijat v druhé polovině září roku 2017.

Při přijetí byl bledý, stále trvaly kolísavé teploty, noční pocení a snížená chuť k jídlu. Na sníženém příjmu potravy a hubnutí se podílela jistě jak sama nemoc, tak také extrakce celkem 10 zubů v rámci snahy odstranit všechny možné zdroje fokální infekce. Klinický nález však byl až na bledost kůže a sliznic v normě.

V krevním obraze byla anémie s koncentrací hemoglobinu 87 g/l , neutrofilní leukocytóza s absolutním počtem leukocytů $10 \times 10^9/\text{l}$ a trombocytóza $530 \times 10^9/\text{l}$ (normální počet trombocytů je $150\text{--}350 \times 10^9/\text{l}$). Fibrinogen byl $> 7 \text{ g/l}$ (norma $1,8\text{--}4,2 \text{ g/l}$).

V biochemickém vyšetření byla normální hodnota urey, kreatininu, iontů včetně kalcia. Jaterní enzymy ALT, AST, GMT i LD byly všechny v normě. Pro mnohočetný myelom byly netypicky zvýšené hodnoty ALP $5,47\text{--}6,0\text{--}6,85 \text{ } \mu\text{kat/l}$ (norma ALP je $0,67\text{--}2,15 \text{ } \mu\text{kat/l}$) a do normy poklesly hodnoty ALP až po podání chemoterapie. Další markery osteoplastické či osteoklasické aktivity nebyly vyšetřeny. Hodnotu PSA měl v normě.

Vstupní hodnota CRP byla 270 mg/l (norma $0,0\text{--}5,0 \text{ mg/l}$). Procalcitonin nebyl vstupně vyšetřen, poprvé byl vyšetřen až 5. března 2018, tedy v den, kdy byla hodnota CRP 287 mg/l , zatímco hodnota procalcitoninu byla jen $0,13$ (norma $0,0\text{--}0,5 \text{ mg/l}$). Hladiny interleukinů (IL6, TNF α , IL1) nebyly vyšetřeny, protože jejich analýza není naší rutinní laboratoří prováděna.

Vstupní vyšetření bílkovin prokázalo v séru i v moči kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu typu IgA λ a volné lehké řetězce λ . Při prvním vyšetření

byla kvantita monoklonálního imunoglobulinu IgA λ v séru stanovena na 8,3 g/l a při kontrole před zahájením léčby pak 7,9 g/l. Koncentrace volných lehkých řetězců byla vstupně: κ 69 mg/l, λ 545,40 mg a jejich poměr κ/λ byl 0,13 (normální poměr je 0,26–1,65), takže poměr κ/λ byl mírně snížený. Kvantitativní stanovení imunoglobulinů popsalo normální hladinu imunoglobulinu typu IgG 14,6 g/l (norma 7–16 g/l), normální hladinu imunoglobulinu typu IgM 0,92 g/l (norma 0,4–2,3 g/l) a zvýšenou hladinu imunoglobulinu typu IgA 7,04 g/l (norma 0,4–4,0 g/l). Albumin byl vstupně snížen na 24 g/l a β_2 -mikroglobulin zvýšen na 4,33 $\mu\text{mol/l}$.

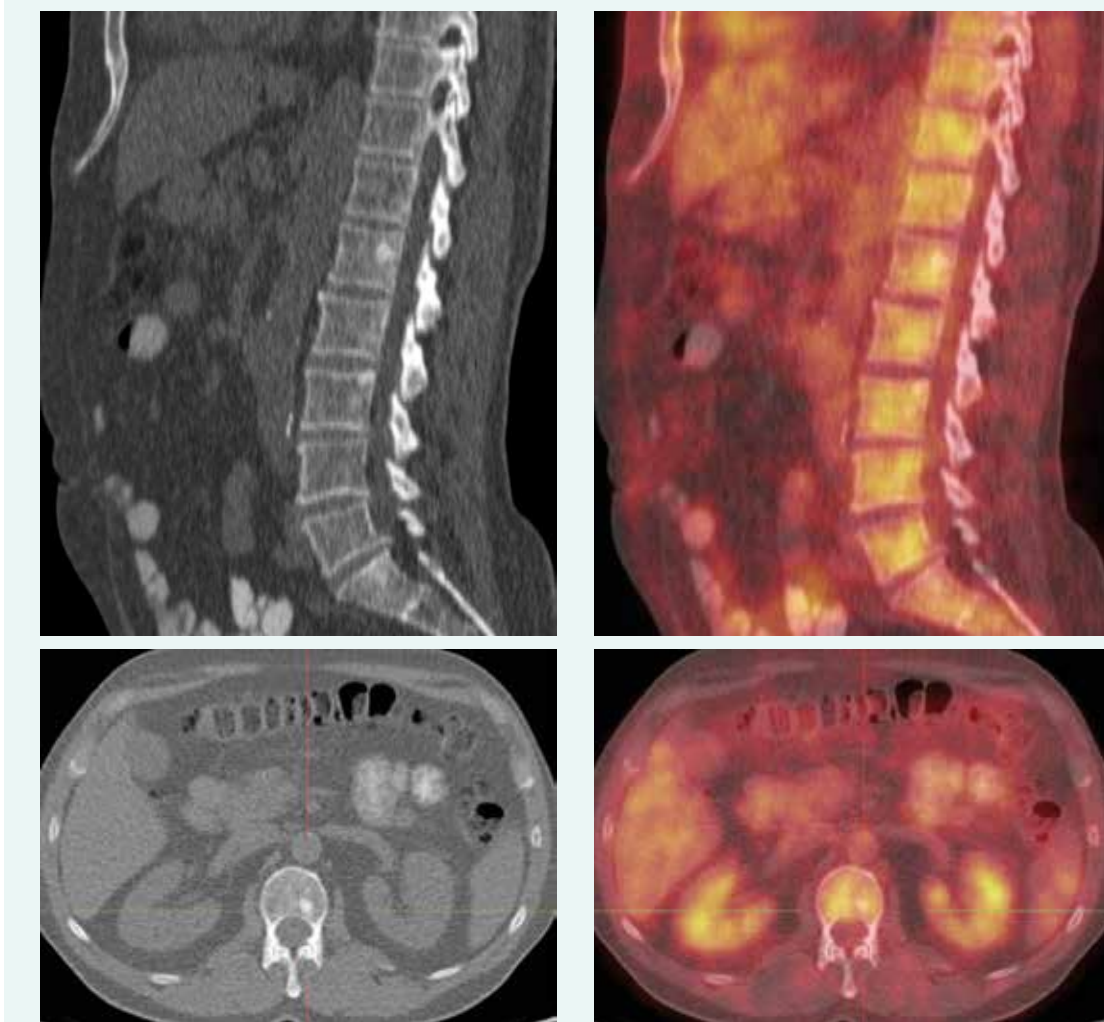
Vstupně byla také provedena trepanobiopsie s odesláním vzorku na cytologické, histologické a flowcytometrické hodnocení. V nátěru na sklíčku bylo popsáno 30 % plazmocytů abnormální morfologie. Nepodařilo se provést cytogenetickou analýzu.

Ve válečku kostní dřeně popsal patolog hypercelulární kostní dřeň s trilineární hemopoézou a s denzní intersticiální i vágní nodulární infiltrací v počtu 30–40 % nezralými plazmatickými buňkami vzhledu proplazmocytů s příměsí ojedinělých plazmoblastů, které byly monoklonální (λ).

Bylo doplněno imunohistochemické vyšetření (IHC) a vyšetření CISH (chromogenní in situ hybridizace). Nádorové buňky byly CD79a⁺ a vykazovaly slabou pozitivitu CD56, ostatní markery (CD20, ALK, LMP) byly v nádorových buňkách negativní. Vyšetřením CISH nebyla prokázána v nádorových buňkách přítomnost EB viru. Toto všechno podporuje diagnózu plazmocelulární myelom. Nejedná se o lymfom s plazmoblastickou morfologií (tj. plazmoblastický lymfom nebo ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom).

Flowcytometrické hodnocení kostní dřeně popsalo relativní lymfopenii. Množství plazmocytů bylo meto-

Obr. 1–4. Skelet bez ev. osteolýzy. Degenerativní změny páteře. V těle Th₁₁ vpravo patrně hemangiom. Např. v těle Th₁₀ a L₁ denznější kulovité ložisko, větší v L₁ asi 11 mm v průměru, spíše benigní. Náznak denzního ložiska např. také v dorzokraniálním okraji těla L₃ i v levé lopatě kyčelní



dou flowcytometrie stanoveny na 9,2 %. Plazmocyty byly z 90 % klonální fenotyp CD19⁺CD56⁺CD27⁺CD81⁺CD200⁺CD44⁺CD45⁺cyt λ^+ . V periferní krvi bylo zjištěno nepatrné zastoupení patologických plazmocytů CD45⁺CD19⁺CD56⁻. Bohužel, průtoková cytometrie nedokáže zcela jednoznačně rozlišit jednotlivá stadia plazmocytů dle stupně jejich zralosti.

Diagnóza byla tedy uzavřena jako mnohočetný myelom klinického stadia II dle Durieho a Salmona a index ISS byl také II.

Vzestupně bylo provedeno zobrazení skeletu klasickými RTG snímky, na kterých nebyla zachycena žádná pro mnohočetný myelom typická osteolytická ložiska. O něco později pak v rámci řešení otázky, zda vyšší CRP nemá jinou příčinu než mnohočetný myelom, bylo v lednu roku 2018 provedeno PET/CT zobrazení s podáním fluorodeoxyglukózy jako radiofarmaka. Závěr tohoto FDG-PET/CT vyšetření byl: skelet bez jakéhokoliv ložiska patologické osteolýzy. V kostní dřeni byla zachycena vyšší aktivita, ale nebyla nalezena žádná další ložiska patologické akumulace fluorodeoxyglukózy. Na low-dose CT byla však zachycena v těle obratle Th₁₀ a L₁ denznější kulovitá ložiska, průměru 11 mm, dále náznak denzního ložiska v dorzokraniálním okraji těla L₃ a v lopatě levé kosti kyčelní. Je pravděpodobné, že tato denzní ložiska souvisela se zvýšenou hodnotou ALP, která se po zahájení léčby normalizovala (obr. 1–4). Typickému osteosklerotickému myelomu však nález ani dynamika nemoci neodpovídá. Hodnota PSA byla 3,48 µg/l, tedy v normě, hodnota free PSA byla zvýšená na 0,94 µg/l (norma 0,0–0,42 µg/l), PSA % byla 0,27 (norma 0,15–0,2).

Na základě masivní infiltrace kostní dřene (30–40 %), přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu typu IgA λ a volných λ řetězců jak v séru, tak v moči a anémie byla stanovena diagnóza symptomatického mnohočetného myelomu. Na rozdíl od většiny nemocných s mnohočetným myelomem zde nebyly snížené polyklonální imunoglobuliny IgG a IgM a koncentrace monoklonálního imunoglobulinu i volných lehkých řetězců byla nízká, odpovídala spíše hodnotám, jaké vidáme u MGUS (monoklonální gamapatií nejistého významu – Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance).

Léčba byla zahájena kombinací bortezomibu, talidomidu a dexametazonu v klasickém dávkování. Po 4 cyklech (měsících) této léčby byl naplánován sběr kmenových krvetvorných buněk z periferní krve a pak následně provedení vysokodávkované chemoterapie s podporou transplantace autologních kmenových krvetvorných buněk. Ihned 1. týden po zahájení léčby zcela vymizelo noční pocení, normalizovala se tělesná teplota a vrátila se chuť k jídlu a pacient začal pomalu přibývat na hmotnosti. Dynamiku laboratorních hodnot ilustruje tab. U většiny pacientů s mnohočetným myelomem nedochází v pauze mezi poslední chemoterapií a sběrem kmenových buněk krvetvorby z periferní krve k vzestupu aktivity nemoci.

Nicméně v tomto případě, s nezvykle intenzivní zánětlivou reakcí, je vidět maximální pokles markerů nemoci – volných lehkých řetězců λ a CRP již po 1. cyklu. Vymizení

kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu bylo prokázáno až po 2. cyklu. Koncentrace kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu klesá v případě léčebné odpovědi pomaleji než volné lehké řetězce, protože má mnohem delší katabolický poločas než volné lehké řetězce. Ve 3. a 4. cyklu se tyto markery spíše zvyšovaly a v intervalu mezi ukončením chemoterapie a termínem pro sběr kmenových buněk krvetvorby nemoc poměrně rychle recidovala.

Nicméně po podání 2,5 g/m² cyklofosfamidů jsme svědky opět poklesu hodnot CRP.

Po standardní mobilizaci cyklofosfamidem (v dávce 2,5 g/m²) s následným podáváním filgrastimu (G-CSF, dávka 12 µg/kg ode dne 3) byla u pacienta od 8. dne sledována koncentrace CD34⁺ leukocytů (progenitorových krvetvorných buněk) v periferní krvi. K jejich vyplavení došlo 10. den (v ranním odběru 152 CD34⁺ leukocytů/µl krve) a byla zahájena separace přístrojem Spectra Optia v režimu CMNC (kontinuální sběr mononukleárních buněk – Continuous Mononuclear Cell Collection). Výťažnost tohoto odběru po zpracování 2,7násobku celkového objemu krve (Total Blood Volume – TBV) byla 8,07 × 10⁶ CD34⁺ leukocytů/kg váhy pacienta. Vzhledem k požadavku na odběr krvetvorných buněk v množství dostačujícím pro 4 plnohodnotné autologní transplantace pokračoval sběr i další den, z ranních 211 CD34⁺ leukocytů/µl krve bylo po zpracování 1,2násobku TBV odebráno 3,73 × 10⁶ CD34⁺ leukocytů/kg váhy pacienta. Sběry proběhly zcela bez komplikací. Efektivita obou sběrů byla bez zjevné příčiny nižší, než bývá obvyklé. Pro hodnocení efektivy sběru jsou definovány parametry CE1 a CE2 (Collection Efficiency), které se liší způsobem výpočtu – podle toho, zda je známa koncentrace CD34⁺ leukocytů pouze před separací nebo i po separaci. V tomto případě byly hodnoty CE2 28 % a 20 %, CE1 33 % a 23 % (obvykle se pohybují v rozmezí 50–70 %).

Pacient byl koncem dubna roku 2018 přijat k vysokodávkové chemoterapii HD melfalan (High-Dose – dávka 200 mg/m²), kterou následoval převod jednoho vaku autologních progenitorových krvetvorných buněk (obsah CD34⁺ leukocytů 2,69 × 10⁶/kg, bez mikrobiální kontaminace, po rozmrazení vitalita 78 % a CFU-GM 8,05 × 10⁴/kg váhy pacienta). Vlastní podání chemoterapie i štěpu proběhlo do centrální žilní kanyly za zvyklé podpůrné léčby (antiemetika, antitusika, antihistaminika, kryoterapie sliznice dutiny ústní, hydratační infuze s ionty).

Potransplantační období bylo komplikováno mukozitidou gastrointestinálního traktu projevující se nevolností, průjmy a bolestmi břicha, které si vyžádaly kompletní parenterální výživu a nesteroidní analgetika. Dále se objevila febrilní neutropenie bez zjevného infekčního ložiska. Byla zvládnuta standardní kombinací širokospektrých antibiotik (cefepim 2 g po 8 hod + amikacin 1 g po 24 hod) s podporou leukocytárním růstovým faktorem (filgrastim 480 µg/den ode dne 7). Souběžně probíhala profylaxe pneumocystové pneumonie (kotrimoxazol 480 mg/den) a kandidových infekcí (flukonazol 200 mg po 12 hod). Nejhlubší pokles parametrů

krvního obrazu jsme zaznamenali 9. potransplantační den (leukocyty $0,017 \times 10^9/l$, neutrofilů $0,00 \times 10^9/l$, trombocyty $17,3 \times 10^9/l$), kdy kulminovala i hodnota CRP (207,1 mg/l).

Po přihojení neutrofilů a leukocytů 13. potransplantační den se stav pacienta velmi rychle zlepšil, ustoupily febrilie a příznaky mukozitidy a obnovil se perorální příjem stravy. Pacient byl 16. den od transplantace propuštěn domů s uspokojivým krevním obrazem (leukocyty $5,28 \times 10^9/l$, neutrofilů $1,34 \times 10^9/l$, hemoglobin 95,3 g/l, trombocyty $32,5 \times 10^9/l$) a nízkým CRP (19,4 mg/l). Koncentrace volných lehkých řetězců λ v séru klesla na normální hodnotu (9,85 mg/l). Můžeme shrnout, že průběh autologní transplantace byl standardní, podobný jako u jiných pacientů s mnohočetným myelomem léčených touto dávkou melfalanu. Stejně tak přihojení štěpu a restituce krvetvorby proběhly v obvyklém časovém intervalu.

Při kontrole 1. a 2. měsíc po vysokodávkované chemoterapii odpovídaly biochemické hodnoty kompletní remisi a hodnota CRP byla zcela v normě, jak ilustruje [tab.](#)

Diskuse

Klasické a všem dobře známé příznaky mnohočetného myelomu jsou symptomy shrnuté akronymem **CRAB**: **C** – hyperkalcemie **R** – renal insuficiency čili renální poškození **A** – anémie **B** – bone disease, osteolytické poškození skeletu. Anémie je především způsobena masivní infiltrací kostní dřeně a utlačením fyziologické krvetvorby a je spojená často s trombocytopenií s pancytopenií. Systémová zánětlivá reakce není v této zkratce uvedena, ale jak ilustruje popsáný případ, může být výjimečně dominantním, ne-li jediným symptomem mnohočetného myelomu.

Systémová zánětlivá reakce jako příznak maligní nemoci

Systémová zánětlivá reakce se projevuje jako noční pocení, při kterém si nemocný musí měnit v noci pyžama. Subfebrilie nemocní často neudávají, pokud si nezměří teplotu, ale popisují pocit chladu a potřebu se obléci tepleji než lidé, kteří jsou zdraví. Subfebrilie mohou přejít v neinfekční horečky. Jde o chronickou zánětlivou reakci způsobenou maligním onemocněním. V tomto případě hodnota CRP přesahovala 200 mg/l, byla snižena koncentrace albuminu, dále byla vysoká hodnota fibrinogenu ($> 7,0$ g/l), mírná leukocytóza, trombocytóza ($530 \times 10^9/l$) a anémie (hemoglobin 80 g/l). Tak intenzivní zánětlivá reakce jako v tomto případě je u mnohočetného myelomu výjimečná.

Nelze přesně stanovit, zda anémie byla převážně důsledkem infiltrace kostní dřeně plazmatickými buňkami, anebo byla převážně důsledkem intenzivní chronické zánětlivé reakce.

Poškození ledvin či osteolytické poškození skeletu nebylo detekováno. Na bolesti kostí si pacient nikdy nestěžoval. Po infekci bylo intenzivně pátráno, nic z velmi četných laboratorních, zobrazovacích a endoskopických vyšetření neprokázalo žádnou infekci. V představě, že tato hodnota CRP může být způsobena tzv. fokální in-

fekcí v oblasti zubů (přišel celkem o 10 zubů, což mělo zřejmě jediný efekt), přispělo k úbytku hmotnosti, který byl za 7 měsíců 18 kg! Podobných případů, v nichž pacienti s původem teplot v doposud nepoznaném maligním onemocnění, přišli o několik zubů, jsme viděli častěji. U žádného z nich extrakce zubů teploty neodstranily. Proto by tato tradice měla být revidována.

V literatuře jsme našli jen jeden podobný popis průběhu plazmablastického mnohočetného myelomu, který popsal Murakami v roce 2000. Popsaný pacient měl také vysoké horečky bez průkazu infekce. V kostní dřeni tohoto pacienta byla také prokázána plazmoblastická infiltrace kostní dřeně. Autoři popisovali extrémně vysoké hodnoty CRP a LD a velmi agresivní průběh [1]. Náš pacient měl LD opakovaně v normě, měl však vyšší ALP a low-dose CT popsalo ve skeletu denzní ložiska. Domníváme se, že šlo o osteoplastickou aktivitu nějak související s touto nemocí, protože po zahájení chemoterapie se hodnoty ALP ihned vrátily do normy. Náš pacient měl infiltraci kostní dřeně plazmoblasty, stejně jako v popsáném případě [1]. Taková infiltrace signalizuje obvykle agresivnější průběh nemoci než při infiltraci zralými klonálními plazmocytů.

Nepříznivý prognostický význam systémové zánětlivé reakce (zvýšeného CRP)

Má systémová zánětlivá reakce nějaký prognostický význam pro pacienty s mnohočetným myelomem? Souvislost CRP s aktivitou monoklonálních gamapatií jako první popsal hematolog z Olomouce prof. Wiederman v roce 1978, který si všimnul zvýšení hladiny proteinů akutní fáze, haptoglobinu, orosomukoidu a CRP [2].

Zvýšení hodnoty proteinů akutní fáze souvisí se zvýšenou produkcí interleukinu 6, což je známo již od roku 1990 [3,4]. Dubost popsal zánětlivou reakci se zvýšenými hodnotami CRP a zvýšením koncentrace i dalších proteinů akutní fáze u 41 % pacientů s mnohočetným myelomem, u 18 % pacientů s MGUS a u 60 % pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií. Popsal také souvislost výše koncentrace těchto proteinů akutní fáze s mírou aktivity nemoci [5]. Hodnota CRP a β_2 -mikroglobulinu se poprvé objevila v prognostickém indexu v roce 1992. Za kritickou hranici pro β_2 -mikroglobulin i hodnotu CRP byla vzata hladina 6 mg/l. Pokud byly obě hodnoty pod touto hladinou, bylo přežití 54 měsíců, pokud byla jedna hodnota nad touto hladinou, přežití kleslo na 27 měsíců a pokud byly obě hodnoty vyšší než 6 mg/l, byl medián přežití jen 6 měsíců [6].

Proteiny akutní fáze zaujaly v té době i další autory a negativní prognostický význam proteinů akutní fáze pro pacienty s mnohočetným myelomem potvrdil Merlini, který ale do svého prognostického indexu dal β_2 -mikroglobulin a anti1-antitrypsin [7]. Tienhaara prokázal souvislost IL6 a CRP a potvrdil prognostický význam CRP [8], stejně jako ve Finsku Pelliniemi [9] a v České republice Ščudla [10]. Souvislost míry agresivity nemoci a hladiny interleukinu 6 prokázali Špička [11] a další [12,13].

Po roce 2000 byly zkoumány četné nové prognostické faktory, např. parametry angioneogeneze (micro-

Tab. Vybrané laboratorní hodnoty v době stanovení léčby a v průběhu 4 cyklů chemoterapie talidomidem, bortezomibem a dexametazonem a při sběru kmenových krevetvorných buněk												
datum		CRP/s (0–5 mg/l)	albumin (35–52 g/l)	hemoglobin (g/l)	κ/S (3,3–19,4 mg/l)	λ/S (5,71–26,30 mg/l)	M-Ig/S (g/l)	β ₂ -mikro (0–3 mg/l)	LD/S (2,25–3,75 μkat/l)	ALP/S (0,67–2,15 μkat/l)		
2. 10. 2017	před zahájením 1. cyklu léčby	254	23	80	62	611	7,9	4,33	1,95	6,85		
30. 10. 2017	před 2. cyklem	20	35	115	15	23	2,6	3,42	2,32	2,41		
27. 11. 2017	před 3. cyklem	38	36	125	26	43	0	2,58	3,57	1,58		
3. 1. 2018	před 4. cyklem	61	40	127	13	49	0	2,19	5,17	1,48		
16. 2. 2018	kontrola	187	33	123	30	149	0	2,60	4,28	1,56		
5. 3. 2018	před podáním CFA	287 prokalcitonin 0,13 (norma 0,0–0,5 ng/l)	32	110	30	218	0	2,39	3,53	2,14		
7. 3. 2018	2 den po podání CFA	129	-	110	-	-	-	-	-	-		
12. 3. 2018	7. den po podání CFA	185		101								
25. 4. 2018		99		108	46	87	0	-	3,6	1,37		
27. 4. 2018	vysokodávkovaná chemoterapie melfalan 200 mg/m ² dne 27. 4. 2018											
10. 5. 2018		70	25	85	8,5	9,1	0					
18. 5. 2018		9,3	39,5	113	16	11		3,4	3,34	1,55		
1. 6. 2018		11,9	39,6	114	11	9,15	0	2,46	3,09	1,26		
29. 6. 2018		2,2 prokalcitonin 0,06 ng/ml	42	134	10	8	0	2,3	3,6	1,59		

CFA – cyklofosfamid

vesseldensity), sestamibi scintigrafie, různé cytokiny a cytogenetické abnormality v myelomových buňkách. Zvýšená hodnota CRP však pořád zůstává nezávislým negativním prognostickým faktorem, který se stále používá, zatímco četné jiné publikované prognostické faktory nedoznaly praktického použití [14,15].

Běžně dostupné nepříznivé prognostické faktory pro pacienty s mnohočetným myelomem stále jsou: anémie s hemoglobinem < 85 g/l, trombocytopenie $< 100 \times 10^9$ /l, β_2 -mikroglobulin > 6 mg/l a CRP > 6 mg/l, což již v roce 2002 popsali japoňští autoři [16].

Nicméně takto vysoká hodnota CRP je dle našich zkušeností opravdu výjimečná, a jistě nelze nikdy vyloučit nějaké další imunitní onemocnění, které by taktéž zareagovalo na podávanou léčbu. Žádné autoimunitní či autoinflamatorní onemocnění však v průběhu vyšetřování rozpoznáno nebylo.

Nepříznivý prognostický význam zvýšeného CRP před vysokodávkovanou chemoterapií

Po zavedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací byl analyzován přínos této léčby. Prognosticky nejhorší skupinu tvořili pacienti, kteří naplnili tato 3 kritéria:

- zvýšená hodnota β_2 -mikroglobulinu
- zvýšená hodnota CRP
- buď IgA typ monoklonálního imunoglobulinu nebo nepříznivý výsledek cytogenetického vyšetření

Tato podskupina měla po vysokodávkované chemoterapii medián přežití jen 12 měsíců, zatímco medián přežití všech transplantovaných byl 5,5 roku [17].

Také při použití tandemové transplantace měla zvýšená hodnota CRP před transplantací negativní prognostický význam [18–20]. Recentní analýza souboru 1 111 pacientů, publikovaná v roce 2018, potvrdila nepříznivý prognostický význam zvýšeného CRP před vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací [21].

Citované práce však měly diskriminační hodnotu CRP vždy jen mírně nad horním limitem fyziologického rozmezí. Nenašli jsme žádnou publikaci, v které by byl analyzován prognostický význam CRP přesahující 10 či 20násobek horního limitu hodnoty CRP. Lze pouze spekulovat, že čím vyšší hodnota CRP, tím i vyšší agresivita nemoci.

Zánětlivá reakce vyvolaná léky

Po zavedení IMID-ů (talidomidu a lenalidomidu) do léčby pacientů s myelomem byla popsána i zánětlivá reakce v souvislosti s těmito léky [22].

Prognostický význam CRP při posunu léčby do časných stadií

V posledních letech je snahou posunout léčbu do časnějších fází této nemoci, tedy posunout léčbu do skupiny pacientů s asymptomatickým myelomem, který se zatím dle současných guidelines neléčí, ale jen sleduje. Při použití antagonisty receptoru IL1a nízké dávky dexametazonu signalizoval pokles hodnoty CRP úspěšnost léčby

a byl spojen s příznivější prognózou, než pokud se pokles CRP nedostavil [23].

Zánětlivá reakce je nepříznivým ukazatelem i pro jiné nádory

Zánětlivá reakce způsobená samotným nádorem je negativním prognostickým faktorem jak pro pacienty s myelomem a lymfomy, ale také pro pacienty s melanomem, ovariálními, renálními, pankreatickými a gastrointestinálními tumory [24,25]. Hematologové již leta vědí, že pacienti s Hodgkinovou chorobou, kteří mají systémovou zánětlivou reakci, zvanou B symptomy, mají vždy horší prognózu, a proto přítomnost B symptomů posunuje pacienty směrem k agresivnější léčbě. Tato skutečnost však platí i pro další maligní choroby [24,25].

Prokalcitonin

Podstatně novějším indikátorem zánětlivé reakce je prokalcitonin. Tvorba prokalcitoninu je aktivována parenchymem poškozeným bakteriální infekcí, a proto se udává, že je prokalcitonin specifičtějším markerem bakteriálního zánětu než CRP [26]. Tématu mnohočetný myelom a prokalcitonin se však věnuje velmi málo publikací. Autoři z Hradce Králové ve 3 případech potvrdili přínos vyšetření prokalcitoninu pro rozlišení, zda má zánětlivá reakce s vyšší hodnotou CRP příčinu v infekci, či v mnohočetném myelomu [27]. Námi popsaný pacient se systémovou zánětlivou reakcí, způsobenou aktivitou mnohočetného myelomu, měl při hodnotě CRP přesahující 200 mg/l normální hodnotu prokalcitoninu, což je v soulasu se zkušenostmi autorů z Hradce Králové [27].

Vliv zánětlivé reakce na efektivitu sběru kmenových krvetvorných buněk

Pro hodnocení efektivitu sběru kmenových krvetvorných buněk je definován parametr collection efficiency – CE, což je parametr hodnotící účinnost sběru. Parametry CE1 a CE2 jsou různé způsoby výpočtu – podle toho, jestli známe počet CD34⁺ buněk jen ráno před separací, nebo i po separaci [28]. Efektivita obou sběrů byla bez zjevné příčiny nižší, než bývá obvyklé. Hodnota CE2 byla 28 % a 20 %, hodnota CE1 33 % a 23 %. Efektivita se obvykle pohybuje v rozmezí 50–70 %. Takže je možné, že zánětlivá reakce zhoršila efektivitu sběru kmenových krvetvorných buněk.

Závěry pro praxi

- U pacientů se systémovými zánětlivými projevy, trvajícími déle než 3 týdny, je vždy nutno myslet i na maligní chorobu jako na možnou příčinu těchto symptomů.
- Vyšetření kostní dřeně u pacienta s dlouhodobě trvajícími horečkami (systémovou zánětlivou reakcí) může odhalit krevní nemoc jako možnou příčinu systémové zánětlivé reakce.
- Při diferenciální diagnostice, zda je systémová zánětlivá reakce způsobena bakteriální infekcí nebo maligní chorobou, může pomoci současné vyšetření prokalcitoninu a CRP. Prokalcitonin v nepřítomnosti bakteriální infekce může být v normě i při vysoké hodnotě CRP.

- Systémová zánětlivá reakce s vysokými hodnotami CRP stále zůstává i v době vysokodávkové chemoterapie a nových léků negativním prognostickým faktorem pro pacienty s mnohočetným myelomem. Proto je u nich nutné pečlivě sledovat léčebnou odpověď na podávanou léčbu a při progresi nemoci léčbu včas změnit.
- Mnohočetný myelom se velmi často při relapsu projevuje stejnými symptomy jako při vzniku nemoci. Pokud se myelom ohlásil hyperkalcemií, lze při recidivě nemoci očekávat opět hyperkalcemii. Pokud se myelom ohlásil patologickou frakturou, nebo renálním selháním, lze očekávat to samé při relapsu. A pokud se mnohočetný myelom ohlásil systémovou zánětlivou reakcí, tak při relapsu či progresi nemoci lze očekávat opět vzestup proteinů akutní fáze. Proto je při stanovení diagnózy mnohočetného myelomu vhodné poznačit dominující příznaky nemoci a sledovat tyto parametry při kontrolách nemocných.

Publikace vznikla na podporu těchto grantů: MZ-ČR RVO (FNBr 65269705), MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) RECAMO: projekt LO 1413.

Literatura

1. Murakami H, Takada S, Hatsumi N et al. Multiple myeloma presenting high fever and high serum levels of lactic dehydrogenase, CRP, and interleukin-6. *Am J Hematol* 2000; 64(1): 76–77.
2. Wiedermann D, Widermann B, Cidl K et al. Individual serum proteins and acute phase reactants in monoclonal immunoglobulinopathies (a study in patients with IgG myeloma). *Neoplasma* 1978; 25(2): 189–196.
3. Klein B, Zhang XG, Jourdan M et al. Interleukin-6 is the central tumor growth factor in vitro and in vivo in multiple myeloma. *Eur Cytokine Netw* 1990; 1(4): 193–201.
4. Papadaki H, Kyriakou D, Foudoulakis A et al. Serum levels of soluble IL-6 receptor in multiple myeloma as indicator of disease activity. *Acta Haematol* 1997; 97(4): 191–195.
5. Dubost JJ, Ristori JM, Soubrier M et al. Acute phase proteins in monoclonal gammopathies. *Pathol Biol (Paris)* 1991; 39(8): 769–773.
6. Bataille R, Boccadoro M, Klein B et al. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80(3): 733–737.
7. Merlini G, Perfetti V, Gobbi PG et al. Acute phase proteins and prognosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1993; 83(4): 595–601.
8. Tienhaara A, Pulkki K, Mattila K et al. Serum immunoreactive interleukin-6 and C-reactive protein levels in patients with multiple myeloma at diagnosis. *Br J Haematol* 1994; 86(2): 391–393.
9. Pelliniemi TT, Irlja K, Mattila K et al. Immunoreactive interleukin-6 and acute phase proteins as prognostic factors in multiple myeloma. Finnish Leukemia Group. *Blood* 1995; 85(3): 765–771.
10. Ščudla V, Bačovský J, Budíková M et al. Sérum interleukin-6 u mnočetného myelomu. Vztah k vybraným laboratorním indikátorům nemoci. *Vnitř Lék* 1995; 41(9): 593–598.
11. Špička I, Cieslar P, Procházka B et al. Prognostické faktory a markery aktivity u mnohočetného myelomu. (Výsledky Kooperativní skupiny pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu). [Prognostic factors and markers of activity in multiple myeloma (results of the Cooperative Group for Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma)]. *Čas Lék Česk* 2000; 139(7): 208–212.
12. Alexandrakis MG, Passam FH, Ganotakis ES et al. The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clin Lab Haematol* 2003; 25(1): 41–46.
13. Kuku I, Bayraktar MR, Kaya E et al. Serum proinflammatory mediators at different periods of therapy in patients with multiple myeloma. *Mediators Inflamm* 2005; 3: 171–174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/MI.2005.171>>.
14. Sezer O, Niemöller K, Eucker J et al. Bone marrow microvessel density is a prognostic factor for survival in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2000; 79(10): 574–577.
15. Alexandrakis MG, Kyriakou DS, Passam F et al. Value of Tc-99m sestamibi scintigraphy in the detection of bone lesions in multiple myeloma: comparison with Tc-99m methylene diphosphonate. *Ann Hematol* 2001; 80(6): 349–353.
16. Kaneko M, Kanda Y, Oshima K et al. Simple prognostic model for patients with multiple myeloma: a single-center study in Japan. *Ann Hematol* 2002; 81(1): 33–36.
17. Vesole DH, Tricot G, Jagannath S et al. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 1996; 88(3): 838–847.
18. Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 135(2): 158–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06271.x>>.
19. Fassas AB, Miceli MH, Grazzlutti M et al. E. Serial measurement of serum C-reactive protein levels can identify patients at risk for severe complications following autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(8): 1159–1161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/10428190500086121>>.
20. Tomasiuk R, Gawroński K, Rzepecki P et al. The evaluation of NT-proCNP, C-reactive protein and serum amyloid A protein concentration in patients with multiple myeloma undergoing stem cell transplantation. *Leuk Res* 2016; 47: 123–127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2016.05.017>>.
21. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK et al. Elevated pre-transplant C-reactive protein identifies a high-risk subgroup in multiple myeloma patients undergoing delayed autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(2): 155–161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2017.228>>.
22. Harada T, Ozaki S, Oda A et al. Association of Th1 and Th2 cytokines with transient inflammatory reaction during lenalidomide plus dexamethasone therapy in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2013; 97(6): 743–748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12185-013-1321-0>>.
23. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR et al. Reduction in C-reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma. *Am J Hematol* 2016; 91(6): 571–574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24352>>.
24. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002; 4(3): 250–255.
25. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1998; 31(3–4): 351–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10428199809059228>>.
26. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and Measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev* 2017; 38(2): 59–68.
27. Machálková K, Maisnar V. Využití procalcitoninu v diferenciální diagnostice febrilií u pacientů s mnohočetným myelomem. [The role of procalcitonin in the differential diagnosis of fever in patients with multiple myeloma]. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 298–301.
28. Neyrinck MM, Vrieling H. Calculations in apheresis. *J Clin Apher* 2015; 30(1): 38–42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jca.21347>>.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

✉ adam.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 26. 3. 2018

Přijato po recenzi 29. 6. 2018

Priame perorálne antikoagulanciá v onkológii v klinickej praxi

Juraj Sokol¹, František Nehaj², Marianna Kubašková³, Michal Mokáč², František Kovář², Martin Jozef Péc⁴, Marián Mokáč²

¹Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin, a Národné centrum hemostázy a trombózy UNM, Martin, Slovenská republika

²I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

³Rádiologická klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

⁴Ústav lekárskej biológie JLF UK v Martine, Slovenská republika

Súhrn

Vzťah medzi nádorovým ochorením a venóznym tromboembolizmom (VTE) je známy už takmer 2 storočia. V roku 1823 Bouillaud predpokladal u 3 svojich pacientov s nádorom a súčasnou hlbokou venóznou trombózou (HVT), že periférny opuch na dolných končatinách vzniká dôsledkom „upchatia“ žíl „fibrínovou zrazeninou“ (caillot fibrineux), ktorá bola navodená prítomnosťou nádorového ochorenia. Francúzsky lekár Armand Trousseau píše o tomto vzťahu vo svojej knihe „Phlegmasia alba dolens“ opäť až v roku 1865. Od dôb Bouillauda a Trousseaua bolo vypracovaných množstvo štúdií, ktoré len potvrdili existenciu vzťahu medzi nádorom a VTE. Onkologické ochorenie predstavuje významný rizikový faktor vzniku VTE. Terajšie odporúčania favorizujú použitie nízkomolekulárneho heparínu (LMWH) v dlhodobej antikoagulačnej liečbe pacientov s onkologickým ochorením. V súčasnosti máme len málo klinických údajov o účinnosti a bezpečnosti priamych perorálnych antikoagulancií (direct oral anticoagulants – DOAC) u onkologických pacientov, avšak mnohé metaanalýzy klinických štúdií preukázali benefit terapie DOAC voči konvenčnej liečbe.

Kľúčové slová: onkológia – priame perorálne antikoagulanciá (DOAC) – venóznym tromboembolizmus

Direct oral anticoagulants in oncology in clinical praxis

Summary

Relation between oncological diseases and venous thrombo-embolism (VTE) is well known for almost 2 centuries. In 1823 Bouillaud assumed by three patients with tumor and recent deep vein thrombosis (DVT), that peripheral edema of lower limbs emerges as a result of „obstruction“ of veins by „fibrinous coagulum“ (caillot fibrineux), which was induced by oncological disease. French physician Armand Trousseau wrote about this relation in his book „Phlegmasia alba dolens“ again in the year 1865. Many studies were developed in times of Bouillaud a Trousseau, which just confirmed existence of relation between tumor and VTE. Oncological disease presents a significant risk factor of formation of VTE. Recent references favorising the use of light molecular weight heparin (LMWH) in long-term anticoagulation therapy of patients with cancer. Recently we have just few clinical data about efficiency and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) in oncological patients, however many meta-analysis of clinical studies has shown benefit of therapy with DOACs towards conventional therapy.

Key words: direct oral anticoagulants (DOACs) – oncology – venous thromboembolism

Úvod

Epidemiologické štúdie naznačujú, že hematologické, pľúcne a gastrointestinálne malignity sú najviac spojené s rizikom venózneho tromboembolizmu (VTE). V roku 1999 prebiehala štúdia, ktorej cieľom bolo zadefinovať malignity s najväčším rizikom vzniku VTE. Ako ukazuje [tab. 1](#), s najvyššou mierou HVT a pľúcnej embólie (PE) je spojená rakovina obličiek, žalúdka, pankreasu, mozgu, vaječníkov a lymfómy. Naproti tomu najnižšia miera rizika HVT/PE sú nádory hlavy a krku, močového

mechúra, prsníka, pažeráka, maternice a krčka maternice [3]. Lavitan et al dokonca vo svojej štúdii zistili, že riziko úmrtia na VTE počas hospitalizácie pacienta s nádorovým ochorením stúpa a je vyššie ako riziko úmrtia na samotné nádorové ochorenie ([graf](#)) [3].

Patofyziologický mechanizmus VTE a nádorové ochorenie

Nádorové bunky môžu aktivovať viaceré cesty trombo-genézy (napr. tvorba prokoagulačných mediátorov, in-

hibícia fibrinolýzy, stimulácia proagregačnej aktivity a uvoľnenie prozápalových cytokínov a ďalšie). Prokoagulačný stav organizmu je navodený vzájomnými interakciami medzi nádorom a hemostatickým systémom (schéma). Nádorová masa uvoľňuje napr. tkaninový faktor (TF) a prokoagulačný proteín nádoru (cancer procoagulant – CP), ktoré

priamo aktivujú koagulačný systém. Nádor môže priamo poškodzovať cievy, čím sa odhalí do lúmenu cievy subendotelová vrstva, čo opäť aktivuje koagulačný systém. Koagulácia môže byť aktivovaná aj nepriamo cez cytokíny zápalovej reakcie.

TF je 48 kDa transmembránový proteín, ktorý tvorí komplex s faktorom VIIa. Spoločne aktivujú faktory IX a X (vonkajšia cesta zrážania krvi – cesta tkanivového faktora). TF tak zohráva významnú úlohu v koagulačnej kaskáde a je exprimovaný len na fibroblastoch cievnej adventície, epitelových bunkách, stromálnych bunkách a monocytoch. Pod vplyvom zápalových cytokínov môže byť exprimovaný na makrofágoch a endotelových bunkách spojených s nádorom. Navyše jeho expresia je zvýšená pri hypoxii, čo je častá situácia práve v nádorovom tkanive.

CP je 68 kDa cysteín proteáza, ktorá priamo aktivuje faktor X nezávisle od faktora VIIa. Existujú dôkazy, ktoré naznačujú, že CP môže aktivovať krvné doštičky cez receptor aktivovaný proteázou 1 (PAR1) [4].

Okrem toho nádorové bunky môžu poskytnúť povrch bohatý na fosfolipidy pre komplex koagulačných faktorov Xa, Va a protrombín. Niekoľko štúdií preukázalo aj zníženie hladín inhibítorov koagulácie, ako sú inhibitory TF, antitrombínu, proteínu C a S. Toto zníženie hladín inhibítorov je spôsobené buď ich zvýšenou spotrebou, alebo ich nedostatočnou pečevnou syntézou [5].

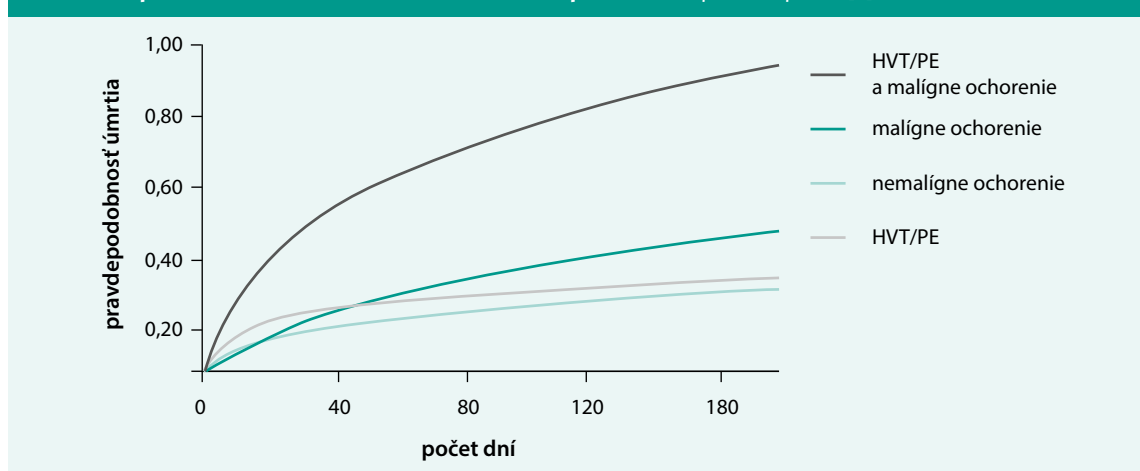
Nádorové bunky aktivujú krvné doštičky a produkujú mediátory, ktoré stimulujú expresiu prokoagulačných látok v makrofágoch a endotelových bunkách. Počet doštičiek môže byť zvýšený cez sekréciu interleukínu (IL) IL6, IL11 a trombopoetínu. Doštičky sú aktivované sekréciou ADP (adenozíndifosfát) alebo látkami podobným katepsínu. Znižuje sa aj citlivosť doštičiek na prostacyklín a aktivuje sa tvorba trombinu [6]. Nádorové bunky sú ďalej zodpovedné aj za tvorbu cytokínov, chemokínov, faktora nekrotizujúceho tumory (TNF) a vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF).

Tab. 1. Miera rizika HVT/PE pri rozdielnych malignitách, analýza viac ako 1,2 milióna pacientov (≥ 65 rokov) hospitalizovaných pre malígne ochorenie. Upravené podľa [3]

miesto	miera HVT/PE na 10 000 pacientov
hlava/krk	16
močový mechúr	22
prsník	22
pažerák	43
maternica	44
krček maternice	49
prostata	55
pľúca	61
rektum	62
pečeň	69
hrubé črevo	76
leukémia	81
obličky	84
žalúdok	85
lymfóm	96
pankreas	110
mozog	117
ovária	120

HVT – hlboká venózna trombóza PE – pľúcna embólia

Graf. Pravdepodobnosť úmrtia do 183 dní od úvodu hospitalizácie. Upravené podľa [3]



HVT – hlboká venózna trombóza PE – pľúcna embólia

Všetky tieto látky podporujú prokoagulačný stav a angiogenézu. VEGF „konvertuje“ normálnu antikoagulačnú endotelovú vrstvu na vrstvu prokoagulačnú. TNF, IL α a IL β indukujú expresiu TF a inhibítora aktivácie plazminogénu 1 (PAI1) v endotelových bunkách, a zároveň znižujú expresiu trombomodulínu. Zároveň podporujú expresiu TF aj v monocytoch a makrofágoch [6]. Neutrofilové môžu uvoľniť reaktívne formy kyslíka a proteázy, ktoré môžu aktivovať doštičky a endotelové bunky. Zvýšené hladiny protrombínu generujú fibrín a aktivujú doštičky, hladké svalstvo, fibroblasty, mezangliálne bunky a makrofágy [7]. Rizikové faktory VTE u onkologických pacientov sa zásadne neodlišujú od rizikových faktorov u pacientov s inými ochoreniami. Zohľadňujúc špecifiká malignít môžeme rizikové faktory u onkologických chorých rozdeliť do 3 skupín: faktory vo vzťahu k pacientovi, faktory vo vzťahu k onkologickému ochoreniu a faktory vo vzťahu k liečbe (tab. 2).

Akútny manažment VTE u pacientov s nádorovým ochorením

Nástupom DOAC sa pravdepodobne už o pár rokov zmení aj klinická prax prevencie a liečby trombózy u onkologických pacientov. Cieľom liečby akútneho VTE je prevencia šírenia HVT, ako aj prevencia fatálnej PE. V poslednom období sa veľký dôraz kladie aj na predchádzanie vzniku opakovaného VTE a na zabránenie vzniku dlhodobých komplikácií (posttrombotického syndrómu a chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie) [8,23]. Súčasné odporúčania favorizujú použitie LMWH v dlhodobej antikoagulačnej liečby pacientov s rakovinou [9–12]. Údaje, ktoré by podporili použitie DOAC v rutinej praxi v rámci prevencie alebo liečby VTE, sú limitované. V tab. 3 prinášame prehľad 6 randomizovaných a kontrolovaných štúdií klinickej fázy skúšania III, v ktorých prebehlo porovnanie použitia DOAC s konvenč-

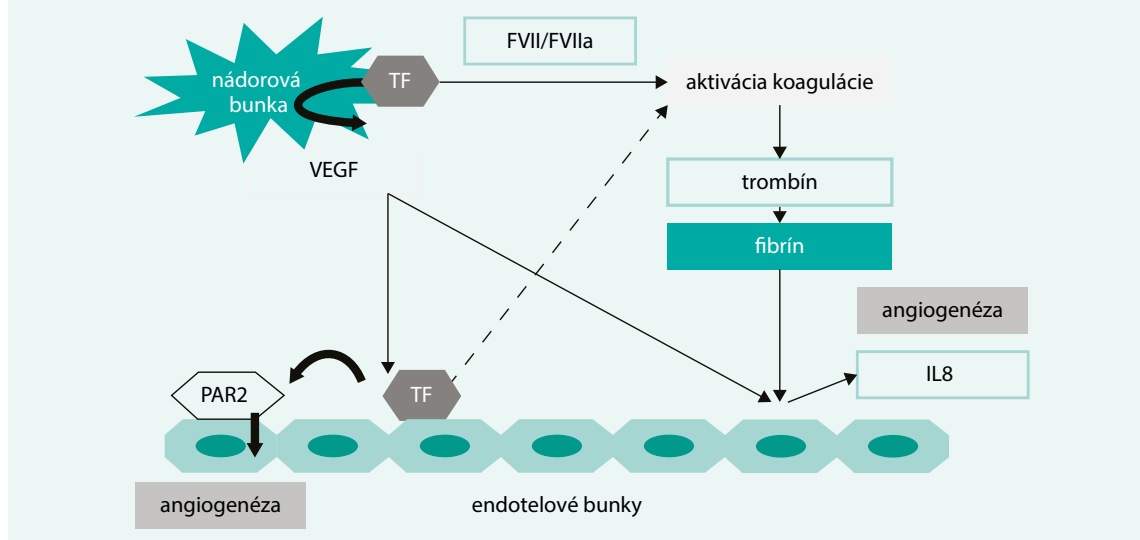
nou antikoagulačnou liečbou [13–17]. Do týchto štúdií bolo zaradených 2,5–6 % pacientov s onkologickým ochorením. Preto výsledky subanalýz z týchto štúdií v skutočnosti neodrážajú komplexnosť antikoagulačnej liečby používanej u pacientov s rakovinou a mali by byť brané len s veľkou opatrnosťou [8]. V týchto štúdiách bol ako komparátor použitý LMWH a následne war-

Tab. 2. Rizikové faktory VTE u onkologických pacientov. Upravené podľa [12]

faktory vo vzťahu k pacientovi	vek
	rasa (vyšší výskyt u Afroameričanov)
	komorbidity (obezita, infekcie, renálne alebo pľúcne ochorenie, PE)
	anamnéza prekonaného VTE
	trombocytóza pred chemoterapiou ($> 350 \times 10^9/l$)
faktory vo vzťahu k onkologickému ochoreniu	vrodený trombofilný stav
	primárne miesto postihnutia
	obdobie 3–6 mesiacov po stanovení diagnózy
faktory vo vzťahu k liečbe	prítomnosť metastáz
	predchádzajúci veľký chirurgický zákrok
	súčasná hospitalizácia
	prebiehajúca chemoterapia
	hormonálna terapia
	súčasná alebo nedávna antiangiogénna liečba (talidomid, lenalidomid a ďalší)
	podávanie liečiv stimulujúcich erytropoézu
	zavedený centrálny venózný katéter

VTE – venózný tromboembolizmus PE – pľúcna embólia

Schéma. Vplyv nádorovej bunky na koagulačný systém organizmu. Upravené podľa [6]



PAR-2 – receptor aktivovaný proteázou TF – tkaninový faktor VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

farín. U pacientov s nádorovým ochorením sa jedná o nevhodný komparátor, pretože u týchto pacientov je liečba LMWH bezpečnejšia a účinnejšia ako pri liečbe warfarínom [24].

Nedávno bola publikovaná metaanalýza 6 randomizovaných a kontrolovaných štúdií, v ktorých bola skúmaná účinnosť a bezpečnosť DOAC v porovnaní s antagonistami vitamínu K (VKA) u onkologických pacientov [18]. Ide o dobre známe štúdie AMPLIFY, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, HOKUSAI, RECOVER I a RECOVER II. Do metaanalýzy bolo zaradených 1 132 onkologických pacientov. Incidencia výskytu opakovaného VTE bola 3,9 % v ramene s DOAC a 6,0 % v ramene s konvenčnou liečbou (OR 0,63; 95 % CI 0,37–1,10). Veľké krvácanie sa vyskytlo u 3,2 % pacientov na liečbe DOAC vs 4,2 % pacientov na konvenčnej liečbe (OR 0,77; 95 % CI 0,41–1,44). Autori metaanalýzy v závere uvádzajú, že liečba DOAC je aspoň tak účinná a bezpečná ako konvenčná liečba VTE u onkologických pacientov. Ale zároveň dodávajú, že výsledky tejto štúdie musia byť potvrdené ďalšími klinickými štúdiami, ktoré budú skúmať VTE asociované s nádorovým ochorením. Hlavným limitom metaanalýzy je heterogénna populácia pacientov. Veľkým problémom bola aj nedostupnosť údajov o type a štádiu rakoviny. Ďalej zo štúdií nebolo jasné, či pacienti mali stále aktívne nádorové ochorenie. Problémom je aj malé percento pacientov s nádorovým ochorením, ktorí boli zaradení do všetkých 6 štúdií.

Profylaxia VTE u hospitalizovaného onkologického pacienta, ktorý nepodstupuje chirurgický zákrok

Hospitalizovaní onkologickí pacienti sa považujú za kandidátov na prevenciu VTE pomocou preventívnej antikoagulačnej liečby, ak nie je prítomné krvácanie alebo iná kontraindikácia takejto liečby [9,11,12]. Štúdia MAGELLAN [19] bola randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia, do ktorej boli zaradení hospitalizovaní pacienti vo veku ≥ 40 rokov s ≥ 3 rizikovými faktormi pre rozvoj VTE a očakávanou redukovanou mobilitou. Pacienti boli randomizovaní do 2 ramien: enoxaparín 40 mg 1-krát denne po dobu 10 ± 4 dni s perorálnym placebom po dobu 35 ± 4 dni alebo rivaroxaban 10 mg 35 ± 4 dni so subkutánnym placebom po dobu 10 ± 4 dni. Z 8 101 randomizovaných pacientov bolo 584 (7 %) onkologických pacientov. Asymptomatická HVT, symptomatická HVT, symptomatická nefatálna PE alebo úmrtie asociované s VTE sa v dňoch 1–10 vyskytlo v 2,7 % prípadov v oboch ramenách. V 35. deň štúdie bol výskyt trombotických komplikácií 4,4 % v ramene s predĺženým podávaním rivaroxabanu vs 5,7 % v ramene s placebom. V závere autori konštatujú, že rivaroxaban bol non-inferiórny ku enoxaparínu počas kratšej doby profylaxie (10 ± 4 dni) a superiórny pri podávaní enoxaparínu, resp. neskôr už len placebo. V oboch študovaných ramenách bolo zaradených 296 pacientov s aktívnym nádorovým ochorením. Chýba analýza práve tejto podskupiny pacientov.

Tab. 3. Prehľad štúdií, v ktorých bola testovaná účinnosť a bezpečnosť DOAC v porovnaní s VKA.
Upravené podľa [8]

klinická štúdia	indikácia	DOAC	komparátor	počet pacientov	počet pacientov s nádorom	trvanie liečby (mesiace)	miera úmrtnosti (%) DOAC vs komparátor	miera rekurencie VTE (%) DOAC vs komparátor	CRB DOAC vs komparátor
RE-COVER I 2009 (Schulman S et al. 2009)	akútna VTE	dabigatran 150 mg 2-krát denne	VKA	2 539	121 (4,8 %)	6	1,6 vs 1,7	2,7 vs 2,5	5,6 vs 8,8
RE-COVER II 2013 (Schulman S et al. 2013)	akútna VTE	dabigatran 150 mg 2-krát denne	VKA	2 589	100 (3,9 %)	6	2,0 vs 1,9	2,3 vs 2,2	5,0 vs 7,9
EINSTEIN-DVT 2010 (Bauersachs R et al. 2010)	akútna HVT	rivaroxaban 15 mg 2-krát denne počas 3 týždňov následne 20 mg 1-krát denne	VKA	3 449	207 (6 %)	12	2,2 vs 2,9	2,1 vs 3,0	8,1 vs 8,1
EINSTEIN-PE 2012 (Buller H et al. 2012)	akútna PE	rivaroxaban 15 mg 2-krát denne počas 3 týždňov následne 20 mg 1-krát denne	VKA	4 832	223 (4,6 %)	12	2,4 vs 2,1	2,1 vs 1,8	10,3 vs 11,4
AMPLIFY 2013 (Agnelli G et al. 2013)	akútna VTE	apixaban 10 mg 2-krát denne počas 7 dní následne 5 mg 2-krát denne	VKA	5 395	169 (3,1 %)	6	1,5 vs 1,9	2,3 vs 2,7	4,3 vs 9,7
HOKUSAI 2013 (Büller HR et al. 2013)	akútna VTE	edoxaban 60 mg 1-krát denne alebo 30 mg 1-krát denne	VKA	8 240	208 (2,5 %)	12	3,2 vs 3,1	3,2 vs 3,5	8,5 vs 10,3

CRB – klinicky relevantné krvácanie DOAC – nové priame perorálne antikoagulantium HVT – hlboká venózna trombóza PE – pľúcna embólia
VKA – antagonisti vitamínu K VTE – venózne tromboembolizmus

Štúdia ADOPT [20] bola muticentrická, placebom kontrolovaná štúdia, do ktorej boli zaradení hospitalizovaní pacienti vo veku ≥ 40 rokov, u ktorých sa predpokladal pobyt v nemocnici aspoň 3 dni. Pacienti boli randomizovaní do 2 ramien: apixaban 2,5 mg 2-krát denne po dobu 30 dní, alebo enoxaparín 40 mg 1-krát denne minimálne 6 dní. Kontrolné návštevy boli uskutočnené 2-krát, a to 30 ± 2 deň a 90 ± 7 deň. Celkovo bolo do štúdie zaradených 6 528 pacientov, z toho malo anamnézu rakoviny 632 (9,7 %). Výskyt úmrtia asociovaného s VTE, PE, symptomatická forma HVT alebo asymptomatická proximálna HVT dolnej končatiny sa v ramene s apixabanom vyskytla v 2,71 % vs 3,06 % v ramene s enoxaparínom. Veľké krvácanie a klinicky významné krvácanie (Clinically Relevant Bleeding – CRB) sa v ramene s apixabanom vyskytlo 2,67 % a v ramene s enoxaparínom 2,08 %. Nenašiel sa významný rozdiel v mierach úmrtí medzi ramenami. Autori v závere štúdie uvádzajú, že trombopropylaxia apixabanom nebola superiorna voči enoxaparínu. Navyše propylaxia apixabanom bola asociovaná s vyššou mierou výskytu krvácajúcich komplikácií. Do štúdie boli zaradení len pacienti so srdcovým zlyháváním (39 %), akútnym respiračným infektom (37,1 %), sepsou (21,5 %), akútnym reumatickým ochorením (1,2 %) a zápalovým ochorením čreva (0,8 %). Teda do štúdie neboli zaradení pacienti s aktívnym nádorovým ochorením.

Doposiaľ existuje jediná a prvá štúdia, ktorá porovnala LMWH a DOAC u pacientov s malignitou, do ktorej bolo zaradených 1 046 pacientov [25]. Pacienti s rakovinou s VTE boli zaradení do 2 ramien: prvých 5 dní bol aplikovaný LMWH, po ktorom bol podávaný edoxaban 60 mg 1-krát denne po dobu 6–12 mesiacov. V druhej skupine bol aplikovaný dalteparín v dávkovaní 200 IU/kg telesnej hmotnosti 1-krát denne po dobu 1 mesiaca, potom pokračovali v dávkovaní 150 IU/kg telesnej hmotnosti 1-krát denne po dobu 6–12 mesiacov. Rekurencia VTE sa vyskytla u 41 pacientov (7,9 %) v skupine s edoxabanom a u 59 pacientov (11,3 %) u pacientov s dalteparínom. Závažné krvácanie sa potvrdilo u 36 pacientov (6,9 %) v skupine s edoxabanom a u 21 pacientov (4,0 %) u pacientov s dalteparínom. Edoxaban bol non-inferiorný k dalteparínu, výskyt rekurentného VTE bol nižší, avšak výskyt závažného krvácania vyšší.

Štúdia MEDENOX, od ktorej sa doposiaľ odvíjajú platné odporúčania, sa zaoberala rizikom VTE u akútne chorých imobilných pacientov a účinnosťou enoxaparínu a LMWH v prevencii VTE [26]. K sledovaným rizikovým faktorom boli zaradené vek, imobilita, chronické srdcové a respiračné zlyhanie, anamnéza VTE a malignita. V jednotlivých podskupinách (srdcové a respiračné zlyhanie, infekcia, reumatické ochorenie, zápalové ochorenia tráviaceho traktu) bol podávaný enoxaparín v dávke 40 mg a sledoval sa výskyt VTE medzi 1.-14. dňom. Jednotlivé podskupiny boli rozdelené do 3 ramien. V analýze podskupín boli porovnávané 2 z týchto troch ramien – pacienti liečení enoxaparínom v dávke 40 mg a pacienti so subkutánnym placebom, pretože rameno s podaním enoxaparínu v dávke 20 mg malo rovnaké výsledky ako

podanie placeba. V podskupine s malignitou došlo k redukcii výskytu VTE 0,5 (95 % CI 0,14–1,72).

Kazuistika

60-ročný polymorbídny pacient s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, artériovou hypertenziou, ischemickou chorobou srdca, bol vyšetrený cestou urgentného príjmu pre bolesti pravej dolnej končatiny. Sonograficky bola verifikovaná hlboká venózna trombóza pravej dolnej končatiny (flebotrombóza v. poplitea a parciálna flebotrombóza v. femoralis superficialis). Bola doplnená počítačová angiografia za účelom vylúčenia pľúcnej embólie, ktorá sa nepotvrdila.

Pacient bol v dispenzári onkológa pre karcinóm prostaty. Diagnóza bola stanovená pred 4 rokmi a bola liečená chirurgicky (radikálna prostatektómia). Pacient bol bez známkov recidívy onkologického ochorenia, posledná hladina prostatického špecifického antigénu (PSA) bola 0,10 ng/ml.

U pacienta bola zahájená parenterálna antikoagulačná liečba nízkomolekulárnym heparínom po dobu 5 dní, s prechodom na perorálnu antikoagulačnú terapiu. Pred jej nastavením bolo doplnené gastrofibroskopické vyšetrenie, ktoré nepotvrdilo vredovú chorobu gastroduodena. Pacient bol bez kontraindikácie k nastaveniu na perorálnu antikoagulačnú terapiu.

Počas hospitalizácie boli doplnené vyšetrenia za účelom verifikácie zdroja venózneho tromboembolizmu (VTE). Doplnené vyšetrenia nepotvrdili zdroj VTE z etiologického hľadiska. Pacient bol v stabilizovanom klinickom stave prepustený do domácej ošetrovateľskej starostlivosti. U pacienta prevažovala okrem rizikového faktora veku aj onkologická diagnóza. Po dohovore s hematológom bol pacient nastavený na edoxaban. Na liečbe bol pacient sledovaný 12 mesiacov, počas doby sledovania došlo k rekanalizácii hlbokého venózneho systému pravej dolnej končatiny bez recidívy VTE. Podobne nebolo zaznamenané akékoľvek krvácanie.

Diskusia

Pacienti s nádorovým ochorením majú riziko VTE zvýšené až 7-násobne v porovnaní s bežnou populáciou, najvyššie riziko majú pacienti s hematologickou malignitou (28-krát), karcinómom pľúc (22-krát), rakovinou gastrointestinálneho traktu (20-krát) a pacienti so vzdialenými metastázami, ktorí majú riziko vzniku VTE zvýšené až 19,8-krát [21]. Riziko VTE bolo do 3 mesiacov od stanovenia diagnózy zvýšené až 54-krát, potom rýchlo klesá: 3.-12. mesiac 14-krát, 1.-3. rok 3,6-krát. Pozoruhodné je, že riziko VTE zostáva zvýšené aj 15 rokov od stanovenia diagnózy [21].

Záver

Napriek tomu, že sa ukázalo, že podávanie LMWH signifikantne redukuje riziko VTE v porovnaní s VKA [11,22], denné podávanie subkutánných injekcií nie je medzi pacientmi obľúbené. V súčasnosti máme len málo klinických údajov o účinnosti a bezpečnosti DOAC u onkolo-

gických pacientov. Metaanalýzy podskupín pacientov s rakovinou preukázali benefit terapie DOAC voči konvenčnej liečbe. Avšak zlatým štandardom stále ostáva terapia LMWH, nakoľko sa vyžadujú randomizované štúdie, ktoré by potvrdili výsledky týchto metaanalýz.

Táto práca bola podporená grantami VEGA 1/0187/17 a APVV-17-0054.

Literatúra

- Bouillard JB, Bouillaud S. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. Arch Gen Med 1823; 1: 188–204.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hôtel-Dieu de Paris 1865; 3: 654–712.
- Leviton H, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999; 78(5): 285–291.
- Olas B, Mielicki WP, Wachowicz B et al. Cancer procoagulant stimulates platelet adhesion. Thromb Res 1999; 94(3): 199–203.
- Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Haemostatic alterations in cancer patients. Cancer Metastasis Rev 1992; 11(3–4): 237–248.
- Behranwala KA, Williamson RC. Cancer-associated venous thrombosis in the surgical setting. Ann Surg 2009; 249(3): 366–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318195c50c>>.
- Garcia JG. Molecular mechanisms of thrombin-induced human and bovine endothelial cell activation. J Lab Clin Med 1992; 120(4): 513–519.
- Ravikumar R, Lim CS, Davies AH. The Role of New Oral Anticoagulants (NOACs) in Cancer Patients. Adv Exp Med Biol 2017; 906: 137–148. ISBN 978–3–319–22107–6 (print). ISBN 978–3–319–22108–3 (on-line). Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/5584_2016_112>.
- Mandala M, Falanga A, Roila F. [ESMO Guidelines Working Group]. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; 22(Suppl 6): vi85–vi92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr392>>.
- Farge D, Debourdeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11(1): 56–70. Dostupné z DOI: <http://doi10.1111/jth.12070>.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): e419S–e494S. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2301>>. Erratum in Chest 2012; 142(6): 1698–1704.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol 2015; 33(6): 654–656. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1200/JCO.2014.59.7351>>.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361(24): 2342–2352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>>.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014; 129(7): 764–772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>>.
- Baursacher R, Berkowitz SD, Brenner B et al. [EINSTEIN Investigators]. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363(26): 2499–2510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>>.
- Agnelli G, Büller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(9): 799–808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>>.
- Büller HR, Decousus H, Grosso MA et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(15): 1406–1415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>>. Erratum in N Engl J Med 2014; 370(4): 390.
- Vedovati MC, Germini F, Agnelli G et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. Chest 2015; 147(2): 475–483. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0402>>.
- Cohen AT, Spiro TE, Buller HR et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med 2013; 368(6): 513–523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1111096>>.
- Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. N Engl J Med 2011; 365(23): 2167–2177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110899>>.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293(6): 715–722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.6.715>>.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al., Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 141(2 Suppl): e419S–e496S. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2301>>. Erratum in Chest 2012; 142(6): 1698–1704.
- Michalcová J, Penka M, Buliková A et al. Nová – priama perorálna antikoagulantia: aktuálny prehľad. Vnitr Lék 2016; 62(10): 805–813.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349(2): 146–153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa025313>>.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378(7): 615–624. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>>.
- Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14(4): 341–346.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25(34): 5490–5505. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1200/JCO.2007.14.1283>>.

MUDr. František Nehaj

✉ fnehaj@gmail.com

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika
www.jfmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 2. 4. 2018

Přijato po recenzi 29. 6. 2018

Spojenie akromegálie a Klinefelterovho syndrómu u jedného pacienta

Ivana Ságová¹, Dušan Pavai², Daniela Kantárová¹, Anton Vaňuga^{2,3}, Jurina Sadloňová¹, Peter Vaňuga², Milan Dragula¹

¹I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

²Endokrinologické oddelenie Národného endokrinologického a diabetologického ústavu Ľubochňa, Slovenská republika

³Alphamedical, s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Akromegália je zriedkavé ochorenie, ktorého najčastejšou príčinou je adenóm hypofýzy. V dôsledku dlhodobej elevácie rastového hormónu (RH) a inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1) pri tomto ochorení dochádza k rozvoju komplikácií ako kardiomyopatia, diabetes mellitus, syndróm spánkového apnoe a arthropatia. Incidencia akromegálie je 3–4 pacienti na 1 000 000 za rok. Klinefelterov syndróm (KS) je najčastejšou príčinou mužského hypogonadizmu, vyskytujúcou sa u približne 1 z 500 živo narodených chlapcov. Medzi klinické charakteristiky KS patria najmä malé semenníky, spomedzi ďalších príznakov je to vysoká postava, znížený svalový tonus, oneskorená puberta s nedostatočným vývojom sekundárnych pohlavných znakov a gynekomastia. V našej kazuistike prezentujeme 32-ročného muža s kombináciou akromegálie a 47,XXY Klinefelterovho syndrómu. Pacient klinicky s typickými akromegalickými znakmi. Laboratórne bola potvrdená vysoká hladina rastového hormónu bez supresie v orálnom glukózovom tolerančnom teste, vysoká hladina IGF1, nízka hladina testosterónu s vysokými hladinami luteinizačného hormónu (LH) a folikuly stimulačného hormónu (FSH). Doplnená magnetická rezonancia s nálezom makroadenómu hypofýzy veľkosti 25 × 18 × 18 mm. Na základe uvedeného bola potvrdená diagnóza akromegálie. Následne realizovaná transsfenoidálna resekcia makroadenómu hypofýzy. Histopatologické a imunohistochemické nálezy odhalili rastový hormón produkujúci adenóm hypofýzy. Prítomnosť klinických znakov – malých, tuhých semenníkov, nedostatku sekundárnych pohlavných mužských znakov, ako aj laboratórne vyšetrenia podporovali hypergonadotropný hypogonadizmus, ktorý nemohol byť vysvetlený diagnózou akromegálie. Chromozomálny karyotyp 47,XXY potvrdil diagnózu KS. Substitučná liečba testosterónom nebola zahájená z dôvodu nesúhlasu pacienta. Pooperačne pretrvávala zvýšená plazmatická koncentrácia RH a IGF1. Bola zahájená liečba somatostatínovými analógmi (lanreotid) v dávke 120 mg každých 28 dní. Kontrolná magnetická rezonancia hypofýzy preukázala rezíduum veľkosti 14 × 14 × 7 mm. Aktuálne je pacient po endoskopickej revízii rezidua.

Kľúčové slová: akromegália – IGF1 – Klinefelterov syndróm – rastový hormón – testosterón

The combination of acromegaly and Klinefelter syndrome in one patient

Summary

Acromegaly is a rare disorder usually caused by a benign tumour of the pituitary gland. Long-term presence of elevated growth hormone (GH) and insulin like growth factor 1 (IGF1) levels accompanying this disease is associated with complications such as cardiomyopathy, diabetes mellitus, sleep apnoea and arthropathy. Incidence of acromegaly is 3–4 patients per million per year. Klinefelter syndrome (KS) is the most common sex chromosome disorder occurring in about 1/500 live male births. Common physical features include particularly small testes, among other symptoms are tall stature, reduced muscle tone, delayed pubertal development, lack of secondary male sex characteristics and gynecomastia. We present a 32-year-old man suffering from both acromegaly and 47,XXY Klinefelter syndrome. The patient with typical acromegalic features. Laboratory tests revealed high level of GH which was not suppressed after glucose administration, high level of IGF1, low testosterone concentration with high concentration of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone. A magnetic resonance imaging scan revealed a 25 × 18 × 18 mm macroadenoma involving the pituitary gland. A diagnosis of acromegaly was established. After this examination trans-sphenoidal resection was performed. Histopathologic and immunohistochemical findings revealed growth hormone-producing pituitary adenoma. The presence of infertility with clinical features such as small testes, lack of secondary male sex characteristics and laboratory findings revealed hypergonadotropic hypogonadism that could not be explained by the diagnosis of acromegaly. A chromosomal karyotyping revealed a 47,XXY, confirming the diagnosis of KS. Testosterone replacement therapy wasn't begun because of patient disagreement. Postoperatively elevated plasma concentra-

tion of GH and IGF1 levels persist. Treatment by somatostatin analogues (lanreotid) was initiated at dose 120 mg every 28 days. Control magnetic resonance imaging of the sella demonstrated a residue of pituitary adenoma size 14 × 14 × 7 mm. The patient is currently undergoing endoscopic revision of the residue.

Key words: acromegaly – growth hormone – IGF1 – Klinefelter syndrome – testosterone

Úvod

Klinefelterov syndróm (KS) je najčastejšou chromozomálnou aberáciou. Až 80 % postihnutých má karyotyp 47,XXY. V dôsledku nedostatočne vyjadrených príznakov prepupertálne zostáva často KS v tomto období nediagnostikovaný [1]. Najčastejšími dôvodmi vedúcimi k diagnóze sú najmä infertilita a malé testes. Ďalšie príznaky, ktoré môžu byť prítomné sú vysoká postava, gynekomastia, prejavy hypoandrogenizácie, oneskorená puberta, problémy s učením [2]. Laboratórnym nálezom pri KS je hypergonadotropný hypogonadizmus s vyššou hladinou FSH ako LH. Diagnóza je založená na overení karyotypu. Androgénna nedostatočnosť sa lieči substitúciou testosterónom.

Akromegália je ochorenie charakterizované hypersekréciou rastového hormónu najčastejšie na podklade adenómu hypofýzy. Klinický obraz ochorenia sa rozvíja postupne v priebehu niekoľkých rokov až desaťročí. Medzi najčastejšie príznaky a symptómy akromegálie patrí zvýšené potenie, parestézie, dysmorfia, artralgie, cefalea, slabosť, syndróm karpálneho tunela a poruchy zraku. Diagnostika sa zakladá na potvrdení vysokej hladiny rastového hormónu, najmä jeho nesupresibilite v orálnom glukózovom tolerančnom teste ako aj vysokej hladine IGF1. Zo zobrazovacích vyšetrení má dominantné postavenie MRI hypofýzy a celej selárnej oblasti. V súčasnosti sú 3 možnosti liečby akromegálie, a to chirurgická, rádioterapia a farmakologická liečba.

Kazuistika

Uvádzame prípad 32-ročného muža (narodený v roku 1985) s kombináciou akromegálie a 47,XXY Klinefelterovho syn-

drómu. Pacient bol prijatý na oddelenie endokrinológie Národného endokrinologického a diabetologického ústavu v Ľubochni s klinickými prejavmi, a to vysokou postavou (telesná výška 195 cm, hmotnosť 90 kg), zväčšenými akrálnymi časťami tela (ruky, nohy, nos, nadočnicové oblúky, jazyk), opuchmi prstov na rukách. Z celkových klinických symptómov dominovala bolesť hlavy, zvýšené potenie, trpnutie prstov rúk. Laboratórne testy odhalili vysokú hladinu rastového hormónu bez supresie v orálnom glukózovom tolerančnom teste, vysokú hladinu IGF1, IGFBP3 (IGF viažuci proteín 3), nízku koncentráciu testosterónu s vysokými koncentraciami luteinizačného hormónu (LH) a folikulo stimulujúceho hormónu (FSH), tab. Na základe uvedeného bola potvrdená diag-

Obr. 1. Predoperačné MRI vyšetrenie (axiálny rez) s nálezom makroadenómu hypofýzy veľkosti 25 × 18 × 18 mm

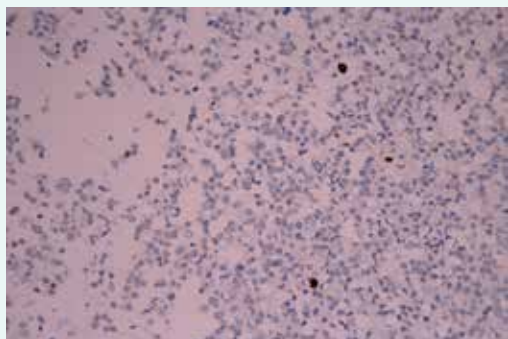
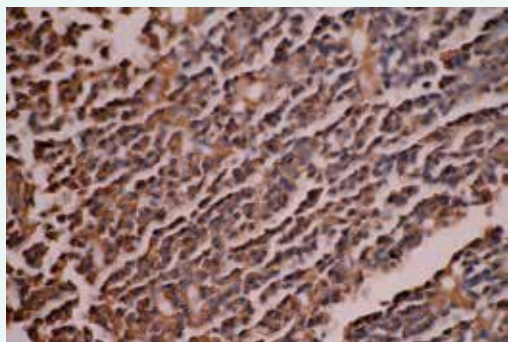
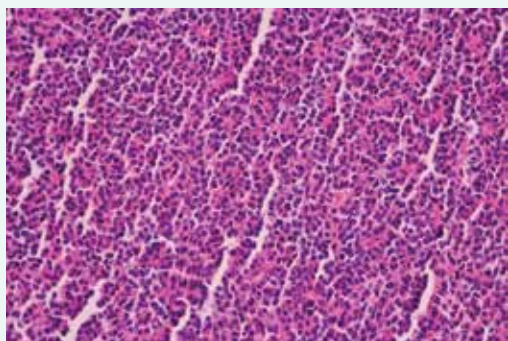


Tab. Výsledky laboratórných vyšetrení v priebehu ochorenia

laboratórne vyšetrenia	norma	vstupne	6. mesiacov po 1. operácii	aktuálne po reoperácii
voľný tyroxín (pmol/l)	10,5–22,7	15,79	17,57	14,29
tyreotropín (mIU/l)	0,35–5,10	4,19	3,8	2,053
prolaktín (mIU/l)	44,52–375,24	248,676	326,904	133,348
rastový hormón (ng/ml)	0,00–10,00	6,91	1,04	0,27
inzulínu podobný rastový hormón (ng/ml)	115–307	1046	404	206
IGF binding protein (3 ng/ml)	3 500–7 000	9620	6600	5160
kortizol o 8.00 (nmol/l)	118,6–618	547,8	672,6	411,8
adrenokortikotropný hormón (pg/ml)	0,00–46,0	8,6	34,3	40,8
luteinizačný hormón (IU/l)	1,21–11,48	11,48	12,81	7,68
folikulo stimulujúci hormón (IU/l)	1,0–19,08	35,5	40,04	15,17
testosterón celkový (nmol/l)	7,96–27,3	5,93	10,21	3,43

nóza akromegálie. Perimeter bol bez výpadku v zornom poli, magnetická rezonancia s nálezom intraselárneho tumoru hypofýzy heterogénnej štruktúry s dominantnou cystoidnou komponentou s dediferenciáciou tkaniva adenohypofýzy a neurohypofýzy s deviáciou infundibula dolava s odtlačením paraselárnych cievnych štruktúr vs makroadenóm hypofýzy veľkosti 25 × 18 × 18 mm (obr. 1). Doplnené USG abdomenu bez nálezu hepatomegálie, echokardiografia bez prítomnosti kardiomyopatie, denzitometria v norme pre daný vek a pohlavie. Následne bola vykonaná transsfenoidálna resekcia makroadenómu hypofýzy. Histopatologické a imunohistochemické nálezy odhalili tumor so solídnym rastom, bez výraznejších nukleárných atypií so stratou retikulínu, produkujúci rastový hormón, prolaktín slabo/sporne pozitívny, FSH, tyreoidálny stimulačný hormón (TSH), LH a adrenokortikotropný hormón (ACTH) negatívny. Prolife-

Obr. 2. Imunohistochemické vyšetrenie tkaniva makroadenómu hypofýzy



račná aktivita (index Ki-67) menej ako 1 %, E-kadherín pozitívny, P-53 negatívny, CHRA pozitívny (chromogranín A), SY-38 pozitívny (obr. 2). Prítomnosť klinických znakov, a to malých, tuhých semenníkov, nedostatku sekundárnych pohlavných mužských znakov (riedke telesné ochlpenie) ako aj laboratórne vyšetrenia, ktoré potvrdili hypergonadotropný hypogonadizmus, suponovali možný Klinefelterov syndróm. Pacient neuvádzal problémy so sexuálnymi funkciami, klinicky penis primeranej veľkosti, bez prítomnosti gynekomastie. Bolo realizované USG vyšetrenie testes s dlhou osou 28 mm, bez ložiskových zmien, bez prítomnosti patologického obsahu v skrôte. Vyšetrenie spermogramu potvrdilo azoospermiiu. Na základe cytogenetického vyšetrenia z kultivovaných buniek periférnej krvi bol stanovený karyotyp 47,XXY, ktorý potvrdil diagnózu KS. Substitučná liečba testosterónom nebola zahájená z dôvodu nesúhlasu pacienta. Pooperačne pretrvávala zvýšená plazmatická koncentrácia hladín RH bez supresability v orálnom glukózovom tolerančnom teste ako aj elevovaná plazmatická koncentrácia IGF1 a IGFBP3. Bola zahájená liečba somatostatínovými analógmi (lanreotid) v dávke 120 mg každých 28 dní. Kontrolná magnetická rezonancia hypofýzy po 6 mesiacoch od operačného výkonu preukázala solídno-cystickú léziu s významnou regresiou veľkosti viac než 50 % v porovnaní s MRI vyšetrením pred zákrokom vs reziduum veľkosti 14 × 14 × 7 mm (obr. 3). Následne bola po chirurgickej konzultácii realizovaná endoskopická revízia rezidia. Pozákrakovo došlo k znormelizovaniu plazmatických hladín rastového hormónu, IGF1, IGF BP3, čo poukázalo na priaznivý efekt chirurgickej liečby. Liečba somatostatínovými analógmi bola vysadená. V súčasnosti je po súhlase pacienta zahájená substitučná liečba testosterónom (testosterón-undekanoát) i.m. v dávke 1 000 mg à 3 mesiace.

Diskusia

V našej kazuistike popisujeme prítomnosť makroadenómu hypofýzy produkujúceho rastový hormón u pacienta s Klinefelterovým syndrómom, ktorý nebol dovtedy diagnostikovaný. Oneskorená diagnostika KS býva spôsobená rozmanitosťou v klinických prejavoch ochorenia

Obr. 3. Pooperačné MRI vyšetrenie (axiálny rez) s nálezom rezidia makroadenómu hypofýzy veľkosti 14 × 14 × 7 mm



ako aj absenciou vyšetrenia genitálu pri rutinnom klinickom vyšetrení. Včasná diagnostika ochorenia môže viesť k zlepšeniu kvality života pacientov s KS a predchádzať závažným následkom [3]. Náš pacient mal diagnostikovaný KS na základe prítomnosti malých semenníkov, laboratórne verifikovaného periférneho hypogonadizmu (nízka plazmatická koncentrácia testosterónu s elevovanou hladinou gonadotropínov) a následného genetického vyšetrenia s potvrdením chromozomálnej aberácie 47,XXY. Mužský hypogonadizmus sa delí na hypogonadotropný – centrálny a hypergonadotropný – periférny. Centrálny hypogonadizmus môže byť získaný, spôsobený léziami v oblasti hypotalamu a hypofýzy, alebo vrodený, vznikajúci v dôsledku genetických mutácií [4]. Najčastejšou príčinou periférneho hypogonadizmu je Klinefelterov syndróm. Incidencia KS je približne 1 z 500 živo narodených chlapcov. Až 80 % postihnutých má karyotyp 47,XXY, zvyšných 20 % má karyotyp iný (mozaika 46,XY/47,XXY, 48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY) [5]. Väčší počet pacientov s Klinefelterovým syndrómom zostáva nediagnostikovaných. Abramsky et al prezentovali výsledky, podľa ktorých 10 % prípadov býva identifikovaných prenatálne, 26 % je diagnostikovaných v detstve alebo v dospelosti z dôvodu hypogonadizmu, gynekomastie alebo neplodnosti, pričom 64 % zostáva nediagnostikovaných [6]. Hlavnou klinickou charakteristikou KS je nález malých, tuhých testes v dôsledku hyalinizácie semenotvorných kanálikov pri zvyčajne normálne vyvinutom vonkajšom mužskom genitále. 99 % pacientov s KS má azoospermii vedúcu k infertilitě. Môžu byť prítomné poruchy neurokognitívnych funkcií (oneskorený vývoj reči, znížené jazykové schopnosti, poruchy učenia), ako aj znížený intelekt. Fenotyp KS ovplyvňuje SHOX gén na chromozóme X. Gén je umiestnený v pseudoautosomálnej oblasti 1 na Xp. SHOX haplo insuficiencia je spájaná s retardáciou rastu kostí pri Turnerovom syndróme a dyschondrosteóze Leriho-Weilla [5]. Pacienti s KS majú vyššiu postavu, ktorá nie je dôsledkom deficitu androgénov, ale nadpočetného pohlavného chromozómu, a tým pádom aj tretej kópie SHOX génu, ktorý zohráva úlohu v raste dlhých kostí [7]. Habitus pri KS môže byť gynoidný s redukovaným ochlpením a slabšie vyvinutým svalstvom. Zvýšené koncentrácie LH stimulujú Leydigove bunky k zvýšenej sekrécii estradiolu a jeho prekursorov. Vysoký pomer estradiol/testosterón má za následok feminizáciu a gynekomastiu rôzneho stupňa. Riziko rakoviny prsníka je u pacientov s KS 20-krát vyššie [7,8]. S KS sa spája zvýšené riziko autoimunitných ochorení ako Sjögrenov syndróm, systémový lupus erythematosus, Addisonova choroba, diabetes mellitus 1. typu, sclerosis multiplex, reumatoidná artritída a autoimunitná hypotyreóza [9]. Laboratórnym nálezom pri KS je hypergonadotropný hypogonadizmus s vyššou hladinou FSH ako LH. Diagnóza je založená na overení karyotypu. Androgénna nedostatočnosť sa lieči substitúciou testosterónom.

Primárnym dôvodom vyšetrenia nášho pacienta boli charakteristické známky akromegálie. Laboratórne bola potvrdená elevovaná hladina rastového hormónu s ne-

supresibilitou v oGTT teste s vysokou plazmatickou koncentráciou IGF1. Na MRI vyšetrení bol prítomný makroadenóm hypofýzy. Akromegália je zriedkavé ochorenie vznikajúce v 99 % na podklade adenómu hypofýzy, ktoré je charakterizované nadmernou sekréciou IGF1 vyvolanou nadprodukciou rastového hormónu. Kontogeorgos et al definovali adenómy hypofýzy vylučujúce gonadotropín ako tie, ktoré vykazujú hladinu expresie FSH, alebo LH o viac ako 10 % [10]. U nášho pacienta bolo imunohistochemické farbenie negatívne pre FSH ako aj LH. Gonadotropinóm alebo adenóm so zmiešanou tvorbou gonadotropínov a rastového hormónu sa nepotvrdil. Incidencia akromegálie sú 3–4 pacienti/milión za rok [11]. Od nástupu symptómov až po diagnostiku ochorenia je zvyčajne oneskorenie 5–10 rokov [12]. Diagnostika je založená na prítomnosti klinických prejavov ochorenia, laboratórnej diagnostike a zobrazovacích vyšetreniach. RH stimuluje fibroblastickú proliferáciu, ktorá spôsobuje zhrubnutie mäkkého tkaniva. Antinzulínový a nátrium-retenčný efekt spôsobuje zvýšenie hladiny sérového nátría a vody. Táto retencia prispieva k opuchu mäkkých tkanív s rozvojom neuropatie (syndróm karpálneho tunela). V počiatočných štádiách ochorenia býva prítomný opuch prstov, hyperhidróza, zdrsnenie črt tváre, zvýšená unaviteľnosť a polyartralgie. Neskôr sa objavuje typická akromegalická dysmorfia, a to zhrubnuté pery, makroglosia, zväčšený nos a ušnice, prominencia mandibuly s rozstupom zubov, zvýraznené nadočnicové oblúky, zväčšenie rúk a chodidiel, arthropatia. Pacienti majú často sprievodné ochorenia ako artériovú hypertenziu, porušenie glukózovú toleranciu, prípadne diabetes mellitus, syndróm spánkového apnoe, polypózu hrubého čreva [13]. Zo samotného rastu tumoru môže byť prítomná bolesť hlavy pri supraselárnom raste, poruchy zrakových nervov s následnými výpadkami zorného poľa. Laboratórna diagnostika je založená na potvrdení vysokej hladiny rastového hormónu, najmä jeho nesupresibilitě v orálnom glukózovom tolerančnom teste a vysokej hladine IGF1. Zo zobrazovacích vyšetrení má dominantné postavenie magnetická rezonancia hypofýzy a celej selárnej oblasti. Možnosti liečby zahŕňajú chirurgický zákrok, farmakologickú liečbu a rádioterapiu. Transsfenoidálna chirurgia je prioritná liečba u pacientov s akromegáliou. Avšak u 40–60 % pacientov s akromegáliou sa po operácii vyskytne pretrvávajúce alebo rekurentné ochorenie, čo si vyžaduje ďalšiu liečbu [14]. Ak sa operačným výkonom nedosiahne biochemická kontrola ochorenia, pristupuje sa k stereotaktickej rádioneurochirurgii. Využíva sa najmä lineárny urýchlňovač a Leksellov gama nôž. Nástup účinku tejto liečby môže trvať aj niekoľko rokov. Analógy somatostatínu sú liečbou prvej línie pre pacientov s akromegáliou. Ich predoperačné podávanie môže zvýšiť úspešnosť samotného chirurgického zákroku. Antagonisti receptora pre rastový hormón predstavujú alternatívu pri zlyhaní somatostatínovej liečby. Agonisti dopamínu majú doplnkový účinok najmä pri súčasnej sekrécii prolaktínu.

Záver

Koincidencia mnohých endokrinopatií je zriedkavá, ale stále možná. Jedna diagnóza, a to akromegália, nevyučuje iné endokrinologické ochorenie – Klinefelterov syndróm, ktorý pre nedostatočne vyjadrené príznaky, ako aj chýbanie vyšetrenia genitálu pri bežnom vyšetrení, zostáva v mnohých prípadoch nediagnostikovaný. Včasný rozpoznanie, diagnostika a manažment týchto ochorení sú dôležitými faktormi pre zlepšenie prognózy a kvality života pacientov.

Literatúra

1. Groth KA, Skakkebaek A, Host C et al. Clinical review: Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1): 20–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2382>>.
2. Benaiges D, Pedro-Botet J, Hernandez E et al. Different clinical presentation of Klinefelter's syndrome in monozygotic twins. *Andrologia* 2015; 47(1): 116–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/and.12219>>.
3. Sabir AA, Zagga AD, Sahabi SM et al. Klinefelter's syndrome: report of a case from Sokoto, Northern Nigeria and review of literature. *Sahel Med J* 2013; 16(1): 32–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/1118-8561.112070>>.
4. Marek J, Hana V et al. Endokrinologie. Galén: Praha 2017. ISBN 978-80-7262-484-3.
5. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I et al. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(5): 1206–1212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33334>>.
6. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47, XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997; 17(4): 363–368.
7. Veselý O. Opoždená puberta a gynekomastie jako projev Klinefelterova syndromu. *Pediatr Praxi* 2017; 18(2): 131–134.
8. Germaine LD. Klinefelter syndrome clinical presentation. History, Physical, Causes. MedScape 2018. Dostupné z WWW: <https://emedicine.medscape.com/article/945649-clinical>.
9. Liberato D, Granato S, Grimaldi D et al. Intelligence, traits of personality and personality disorders in a cohort of adult KS patients with the classic 47, XXY karyotype. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(11): 1191–1199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40618-017-0674-2>>.
10. Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E et al. Null cell adenomas, oncocytomas, and gonadotroph adenomas of the human pituitary: An immunocytochemical and ultrastructural analysis of 300 cases. *Endocr Pathol* 1993; 4: 20. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/BF02914485>>.
11. Capatina C, Wass JH. 60 Years Of Neuroendocrinology: Acromegaly. *J Endocrinol* 2015; 226(2): 141–160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0109>>.
12. Roelfsema F. Treatment of acromegaly: Are we satisfied with the outcome? *EBioMedicine* 2014; 2(1): 5–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.12.010>>.
13. Biju Baby J, Veena SN, Jaishankar HP et al. Acromegaly – a case report. *J Clin Biomed Sci* 2012; 4(1): 247–250.
14. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5): 1509–1517. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2421>>.

MUDr. Ivana Ságová, PhD.

✉ iva.sagova@gmail.com

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika
www.jfmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 4. 6. 2018

Přijato po recenzi 2. 7. 2018

Interní hematologická a onkologická klinika LF a FN Brno slaví 30 let: vzpomínky na jejího zakladatele prof. Jiřího Vorlíčka

Zdeněk Adam, Zdeněk Král

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Úvod



Letos to bude 30 let, co vznikla Interní hematologická a onkologická klinika (IHOK) FN Brno. S blížícím se jubileem považujeme za vhodné vzpomenout na jejího zakladatele prof. Jiřího Vorlíčka, CSc., dr.h.c. Co je v životě to nejpodstatnější? Všichni jistě řeknete, že zdraví. A pokud jste zdraví, jaké další faktory pro vaši spokojenost

jsou důležité? Jistě jsou to pozitivní lidské vztahy, a to jak v rodině, tak i na pracovišti. Vztah se šéfem je asi podobně důležitý jako vztah s životním partnerem, neboť více času trávíme v práci než doma.

Když někdo spekuluje o tom, jakou si má vybrat práci, naše rada je: „Vybírejte si práci podle toho, jak se vám líbí váš potenciální budoucí šéf. Poznáte, že emoce plynoucí z vašeho vztahu se šéfem jsou pro vaši spokojenost velmi důležité.“

Ve svém předchozím profesionálním životě jsem okusil, co je to pracovat pod šéfem, který mě neměl rád a který mi to dával všemožně najevo. To se najednou život proměnil v utrpení, podobně, jako když se doma z vašeho životního partnera vyloupne psychopatická osobnost. Ale díky tomu, že jsem poznal negativní, tak mohu ocenit pozitivní. Po mé negativní zkušenosti bylo pro mě příjemným překvapením pracovat jak pod panem primářem Petrem Svačinou, tak později pod vedením pana profesora Jiřího Vorlíčka.

S prof. Jiřím Vorlíčkem jsem se letmo seznámil při svých lékařských začátcích na nynějším Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Tehdy mladý, ale již zkušený lékař pracoval na hematologickém oddělení vedeném primářem Kolářem. Můj první dojem byl, že pan doktor Jiří Vorlíček je příjemný, pohotový lékař, ochotný vždy pomoci, sršící přitom vtipem. Být v jeho blízkosti bylo obohacující. Jeho optimismus byl nakažlivý. Vyzařovala z něj víra, že slunce vždy vysvitne i z té nejzataženější oblohy. Z Masarykova onkologického ústavu přešel doktor Jiří Vorlíček na II. interní kliniku FN u sv. Anny v Brně. Zde pod vedením prof. Lamberta Klabusaye získal titul kandidáta lékařských věd (CSc.) a později titul docenta. V té době

ještě jednotlivé interní kliniky nebyly specializované. Proces specializace interních klinik v Brně nastroval až prof. Lambert Klabusay na přelomu předchozího a současného režimu. Doc. Jiří Vorlíček tehdy považoval za žádoucí vznik kliniky specializované na krevní nemoci. Vnukl tuto svoji ideu prof. Klabusayovi, který započal s její realizací.

Na pracovišti II. interní kliniky FN u sv. Anny v Brně pod vedením prof. Lamberta Klabusaye vyrostla i další důležitá osobnost brněnského zdravotnictví, primář Petr Svačina, který později úspěšně vedl Interní oddělení Městského ústavu národního zdraví s více než 100 lůžky, čili s kapacitou jako několik současných interních klinik dohromady. Poté, co nastala vlna rušení nemocničních lůžek a celých nemocnic, bylo toto lůžkové oddělení zrušeno a primář Petr Svačina se přesunul na svoji další životní etapu. Dnes bychom byli vděční, kdybychom mohli pacienty ukládat na toto již neexistující interní oddělení městské nemocnice. Petr Svačina nejen že byl kamarádem Jiřího Vorlíčka, ale oba měli i podobný způsob vedení svých podřízených, oba používali při vedení svých lékařů převážně pozitivní stimulace.

V letech kolem sametové revoluce byl, tehdy již doc. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., pověřen vedením nové interní kliniky zaměřené na nemoci krve. Tato klinika byla umístěna ve zcela nové a právě otevřené nemocnici v Brně-Bohunicích. V té době zabírala celé 14. patro a později expandovala i do pater dalších. Pro mladého doc. Jiřího Vorlíčka začala nová, lze říci budovatelská práce. Prostory pro kliniku byly přichystány jen v hrubých základech. Lůžkové pracoviště, zaměřené na hematologii, před tím ve FN v Brně neexistovalo. Do té doby byly ve FN u sv. Anny pouze ambulance zaměřené na krevní nemoci, nikoliv však komplexní zařízení i se specializovanými lůžky na péči o tyto nemocné. Doc. Jiří Vorlíček na přelomu roku 1989 a 1990 musel organizovat nejen dobudování 14. patra výškové budovy tak, aby to odpovídalo potřebám specializované hematologické kliniky, ale zároveň musel začít vytvářet nový pracovní kolektiv.

Budování pracovního kolektivu nového hematologického pracoviště

Doc. Jiřímu Vorlíčkovi se podařilo dát dohromady pracovní kolektiv, který si předsevzal, že budoucí roky za-

světí hematologii. Nové hematologické pracoviště tedy vznikalo „na zelené louce“. Pamětníci těchto dob vzpomínají, že prvními kroky bylo dobudování předaných místností, a pak následovalo přijímání pacientů do zcela nových prostor.

V té době jsem se s doc. Jiřím Vorlíčkem setkal znovu. Zatímco na Masarykově onkologickém ústavu to byl starší kolega, teď to byl můj šéf.

Moje vzpomínky a zážitky spojené s docentem a později profesorem Jiřím Vorlíčkem byly veskrze pozitivní a stále cítuji svým přátelům některé jeho výroky, které považuji za koncentrovanou moudrost. O některých bych se rád zmínil v dalším textu.

Doc. Jiří Vorlíček byl všudypřítomný. Lze říci, že byl schopný být současně všude a o všem vědět. Jeho role nebyla jednoduchá. Měl na zelené louce vybudovat specializované pracoviště světové úrovně, a přitom měl k dispozici pouze lékaře, kteří na žádném podobném pracovišti před tím nepracovali.

Doc. Jiří Vorlíček potřeboval velmi rychle zvýšit kvalifikaci svých zaměstnanců. Jak toho dosáhl? Doc. Jiří Vorlíček zajistil pro všechny členy nově vznikající kliniky stáže na špičkových zahraničních pracovištích. To bylo jistě náročné, protože tito lidé dočasně chyběli v provozu, nicméně poté, co se vrátili ze studijních pobytů, se na klinice začaly potkávat poznatky, zkušenosti a pracovní postupy z pracovišť z Anglie, Německa, Francie, Belgie a USA. I sám doc. Jiří Vorlíček byl na odborných stážích v zahraničí, v roce 1990 hostujícím profesorem na Lékařské fakultě The University of Kansas a také ve Veterans Administration Medical Center, Wichita, USA. V roce 1996 tři měsíce stážoval na onkologických pracovištích v Londýně.

Díky těmto zahraničním stážím, které doc. Jiří Vorlíček zajistil pro všechny pracovníky kliniky, kteří o to měli zájem, se pracovní postupy dostaly již v prvních letech na mezinárodní úroveň a tito lékaři dále udržují kontakty se zahraničními pracovišti. V roce 1996 byl doc. Jiří Vorlíček jmenován profesorem vnitřního lékařství na LF Masarykovy univerzity v Brně.

Rozšiřování provozu kliniky do nových oblastí

Manažerským cílem bylo také budování nových provozů, do té doby ve FN Brno neexistujících. V 90. letech minulého století se velmi intenzivně rozvíjela oblast transplantací krevtvořných buněk. Pan prof. Vorlíček jasně viděl nutnost zapojit se do nového trendu léčby. Jenže tento trend potřeboval specializované pokoje minimalizující riziko infekce. Podobné izolační pokoje nebyly v té době běžné a pan profesor Jiří Vorlíček s týmem spolupracovníků vymyslel odpovídající plány, následně sehnal peníze a pak začala realizace těchto plánů. Tyto transplantační pokoje nebyly postaveny v rámci běžných přestaveb v nemocnici, transplantační pokoje byly vybudovány s pomocí sponzorských peněz se souhlasem vedení nemocnice. Zpočátku to byly 3 pokoje a v následujících letech přibýly další 3 pokoje.

Další novinkou byly výzkumné laboratoře, zaměřené na speciální vyšetření, související s provozem kliniky. A tak prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., spolu s prof. Jiřím Vorlíčkem začali budovat vlastní laboratorní zázemí kliniky. Dnes již se zdá všem běžné, že klinika má svoji laboratoř, avšak v letech, kdy se začala budovat v Brně klinika zaměřená na hematologii, byla k dispozici jen standardně prováděná vyšetření na odděleních hematologie, biochemie či mikrobiologie. Tato oddělení jsou běžnou součástí FN. V té době kliniky neměly vlastní laboratoře. Explozivní vývoj poznání v oblasti hematologie si však vynutil budování vlastních laboratoří zaměřených na aplikovaný výzkum a monitorování nových parametrů, které se dle současného poznání ukázaly jako zcela zásadní a které standardní nemocniční laboratoře neměly a nemají ve své náplni.

Po čase bylo zřejmé, že i FN v Brně Bohunicích potřebuje vlastní onkologické oddělení, protože kapacity Masarykova onkologického ústavu byly a jsou limitovány a nedostačují pro všechny onkologické pacienty v Brně. A tak pan profesor Jiří Vorlíček začal rozšiřovat zaměření svého pracoviště i mimo krevní choroby, na onkologii v celé její šíři. Inicioval vznik samostatného onkologického oddělení. Toto lůžkové oddělení s vlastními ambulancemi a stacionářem, s rozsáhlým odborným záběrem, odpovídajícím potřebám FN Brno, pracoviště Bohunice, je nyní integrální součástí Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno-Bohunice.

Co je na prof. Vorlíčkovi výjimečné

Co je na panu prof. Vorlíčkovi výjimečné? Za výjimečné považuji jeho manažerské schopnosti, tedy vybírat si spolupracovníky a přesně odhadovat, co po nich může chtít, a co ne. Prof. Vorlíček ctí skutečnost, že každý člověk má některé schopnosti více vyvinuté, zatímco jiné méně. Má dar vyžadovat po svých podřízených pouze to, na co jejich síly stačí a na co jeho podřízení mají talent, a nepožadovat po nich aktivity, které by přesahovaly jejich možnosti. Říká, že by požadováním nesplnitelného snížil pracovní produktivitu svého podřízeného. Prof. Jiří Vorlíček umí své podřízené stimulovat k maximálnímu výkonu a přitom je neunavit.

Po „sametové“ revoluci začal prof. Vorlíček prosazovat zásady zdvořilosti na pracovišti, jejichž respektování nebylo dříve zvykem. Chtěl, aby forma komunikace lékařů s pacientem odpovídala zahraničním pracovištím. Když se prof. Jiří Vorlíček poprvé setká s pacientem na velké vizitě, tak mu podá ruku a představí se mu. Vždy se snaží k pacientovi prohodit pár pokud možno pozitivních slov a povzbudit jej k boji se závažnou chorobou. Po svých lékařích, ale i studentech, vyžaduje dodržování pravidel zdvořilosti a správné komunikace. Vždy se snažil stimulovat své lékaře k tomu, aby vnímali jak patofyziologickou podstatu nemoci, tak i její prožívání a vnímání nemocných i jeho rodinou.

Další typickou vlastností pana profesora Jiřího Vorlíčka je rychlost jeho myšlenek a schopnost formulovat obecné pravdy a zkušenosti do stručných vět, kterým

říkáme nadneseně „Vorlíčkovy zákony“. Je v nich zkoncentrována životní zkušenost a moudrost. Dovolují si zde některé připomenout. Zákon č. 1 „Konflikt, kterému se vyheš, se ti obvykle vrátí s větší silou a horšími důsledky.“ To je jeho princip řešení životních situací. Neutíkat od problémů, neodkládat jejich řešení, ale postavit se jim čelem. Říká, že tím se tak čistí cesta životem. Nicméně konflikty zbytečně nevyhledává. Další jeho zákon je „Válku začínáme jen při vysoké pravděpodobnosti vítězství.“ Má dar i těžké a komplikované téma hovoru zlehčit humorem. Jeho rada, jak správně vést diskusi k souhlasu, je „Nevysvětluj, proč to chceš, zbytečně nahráváš k protiargumentaci.“

Se vznikem kliniky se spojuje také výměna psacích strojů za počítače a tiskárny ve zdravotnictví. I tuto techniku neponechal prof. Vorlíček bez povšimnutí. Všem členům kliniky zdůrazňoval: „V počítačích a mailových komunikacích mějte jen to, co jste ochotni vykládat všem na veřejnosti.“ A měl pravdu. Jednou, když jsem zastupoval prof. Jiřího Vorlíčka, mě volali z vedení nemocnice s příkazem, aby jeden kolega odstranil ze svého počítače něco, co tam dle kontrolní osoby nepatřilo. A tak lékař pochopil, že obsah osobního počítače, napojeného na síť, není jeho osobní věc, ale věc veřejná, do které vidí více lidí, než si před tím myslel.

Prof. Jiří Vorlíček vyžaduje racionální jednání: „Pokud pracujete, musíte odvádět kvalitní bezchybnou práci, protože vaše chyby pak zdržují jak vás, tak i další, takže kvalitní práce ve svém důsledku šetří váš čas!“ Stejně tak ctí princip dochvilnosti. Dostal jsem od něj radu, že mám buď přijít včas, anebo nechodit již vůbec. A tento princip ctil i při hromadných odjezdech. Když se někdo opozdil o 5 min, tak již nemusel spěchat, protože na něj již nikdo nečekal.

Pan prof. Jiří Vorlíček nemá rád hovory o problémech, které nemají řešení. Takové hovory rychle ukončuje. Říkal: „Bavme se o problému, jen pokud se můžeme zároveň bavit o tom, jak jej budeme řešit. Jinak je to ztráta času.“ Pan profesor Jiří Vorlíček zřejmě vychází z toho, že hovory o problémech, které nemají řešení, vedou k negativním myšlenkám, a ty jak známo oslabují člověka. Měl jsem pocit, že se pan profesor Jiří Vorlíček raději baví o věcech, které se nás týkají a které můžeme nějak ovlivňovat, než o faktech, která jsou mimo možnost našeho ovlivnění.

Další postřeh prof. Jiřího Vorlíčka: „Někdy Vás mohou nenávidět ti, kterým jste nejvíce pomohli.“ Této větě se snad podobá anglické rčení „The people would forgive you, in you were wrong, but the people would never forgive you, if you were right.“ Nechápu, proč je tomu tak, je to proti obecně platnému principu „očekávání reciprocity v mezilidských vztazích“. Ale život je neskonalé pestrý.

Život nejsou jenom úspěchy a výhry, ale také prohry a neúspěchy. Prof. Jiří Vorlíček ctí zásadu, že je třeba na veřejnosti mluvit nahlas nejen o pozitivě, ale pojmenovat nahlas i negativa, která život přináší. Zveřejněním negativní informace se může zamezit šíření nepřesností a pomluv.

Prof. Jiří Vorlíček stimuloval k vědeckému růstu

Důležitou vlastností prof. Vorlíčka je to, že nemá obavy nechat svoje podřízené odborně růst. Všem, kdo měli zájem, pomáhal v odborném růstu. Stimuloval je k dosažení vědeckých hodnot, stimuloval je k tvorbě publikací a pomáhal jim s nimi. Já sám prof. Vorlíčkovi vděčím za to, že mě motivoval k psaní odborných knih. Psaní pro mě bylo vždy zábavou, radostí, únikem od problémů, a tak jsem měl velkou radost, když jsem mohl s podporou pana profesora Vorlíčka psát odborné knihy. Tato vlastnost – stimulovat své podřízené v odborném růstu a nebát se, že předstihnou svého nadřízeného – je velmi výjimečná a zřejmě si ji mohou dovolit pouze někteří šéfové. Tato vlastnost šéfa vlastně výrazně ovlivňuje a určuje profesní dráhu podřízených. Podívejme se kolem, kolik je šéfů, kteří se bojí vychovat si svého nástupce!

V průběhu vedení kliniky prof. Jiřím Vorlíčkem obhájilo 8 spolupracovníků titul docenta a 7 titul profesora. To je jistě neobvyklé – který další šéf se může podobou bilancí pochlubit?

Paliativní medicína

Prof. Vorlíček říká, že medicína je deformována vložením maxima úsilí i financí do kurativní léčby a minimem zájmu o péči nutnou pro důstojný průběh posledních týdnů či dnů člověka. Prof. Jiří Vorlíček poukazoval, že je nesprávné zavírat oči před posledními okamžiky lidského bytí, a prosazoval, aby léčebná péče o nemocného byla odpovídající jeho stavu a aby se nemocného dobře pečovalo i po dobu, kdy již víme, že uzdravení není možné a že nemoc člověka dovede ke smrti.

Poukazoval na fakt, že náklady spojené s protinádorovou léčbou jednoho pacienta překonávají dnes již i milionové položky. Ale na poslední dny člověka, které se často odehrávají v léčebnách dlouhodobě nemocných či tzv. odděleních následné péče, již nezbyývají ani stovky korun na denní dávku dostatečně silných analgetik a dalších léků, které by zmírnily bolesti a utrpení, provázející poslední fáze života skoro každého člověka. Proto byl prof. Jiří Vorlíček spolu s MUDr. Svatošovou motorem rozvoje hospicového hnutí a oboru paliativní medicína. Je také editorem první knihy v naší republice pojednávající o pomoci nevyléčitelně nemocným s názvem Paliativní medicína, kterou vydalo nakladatelství Grada poprvé v roce 1998 a v tomtéž roce získala cenu nakladatelství. Druhé, přepracované vydání knihy Paliativní medicína vyšlo v nakladatelství Grada v roce 2004.

Manažerské funkce profesora Jiřího Vorlíčka

Prof. Jiří Vorlíček vedl Interní hematologickou kliniku LF MU a FN Brno-Bohunice po dlouhých 21 let, od roku 1989 do roku 2010. Poté vedení kliniky převzal prof. Jiří Mayer, dlouholetý zástupce prof. Vorlíčka, který kliniku dále rozšiřoval a rozšiřuje jak v oblasti klinické, tak v oblasti laboratorní. V roce 2018 se stal prof. Jiří Mayer předsedou České

hematologické společnosti, podobně jako prof. Vorlíček byl předsedou České onkologické společnosti.

Prof. Vorlíček nebyl však pouze přednostou kliniky, ale také aktivně zasáhl do dění na Lékařské fakultě MU v Brně. Po dvě volební období, v letech 1997–2003, byl děkanem Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity v Brně a v dalších letech, 2003–2008 se podílel na jejím vedení jako proděkan.

V době jeho působení jako děkana LF MU byla provedena generální oprava původní budovy Lékařské fakulty, důležité jsou však především jeho aktivity při výstavbě Univerzitního kampusu v Brně. Nejde opominout ani aktivitu prof. Vorlíčka při organizování umělecké výzdoby, především soch, v areálu kampusu.

Jeho organizační schopnosti se maximálně osvědčily při vedení České onkologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Prof. Jiří Vorlíček vedl Českou onkologickou společnost tři volební období, tedy více než 12 let. V době jeho předsednictví se vytvořila síť komplexních onkologických center s organizačně zcela novou koncepcí onkologické péče. Česká onkologická společnost pod jeho vedením začala každoročně vydávat aktualizované doporučení pro léčbu solidních nádorů, takzvanou Modrou knihu. Tato doporučení dostávají každoročně všichni členové České onkologické společnosti a je zveřejňována na webových stránkách společnosti. Stránky www.linkos.cz vybudované za jeho volebního období patří mezi nejlepší webové stránky odborných lékařských společností, a to jak obsahem, tak návštěvností.

Pan profesor Jiří Vorlíček trvale podporuje úzkou spolupráci České onkologické společnosti s Institutem biostatistiky a analýz MU, vedeným prof. Ladislavem Duškem. Spoluprací s tímto institutem má Česká onkologická společnost zajištěný přístup ke všem důležitým datům své činnosti a může tak účinně argumentovat při jednání jak s plátcí péče, tak se státní správou.

V roce 2008 byl prof. Jiří Vorlíček jmenován ministrem zdravotnictví ředitelem Masarykova onkologického ústavu a tuto náročnou funkci vykonával do konce září roku 2014, kdy požádal ministra zdravotnictví o jmenování nového ředitele vzhledem ke svému dovršení věku 70 let.

Zdroje životní energie profesora Jiřího Vorlíčka

Život má mnoho rozměrů a člověk, chce-li být spokojený a úspěšný v práci, je musí respektovat a pro udržení intenzivního pracovního tempa si musí dopřát i aktivity, které mu přinášejí radost, a tím i energii zvládat pracovní úkony. Soustředění na práci a omezování zdrojů radosti vede, jak se dnes všude píše, k syndromu vyhoření, neboli k depresi z vyčerpání.

Prof. Jiří Vorlíček jednoznačně ctí princip udržování rovnováhy mezi všemi aktivitami patřícími k radostnému a spokojenému aktivnímu životu. Rovnováhu mezi profesionální prací a mimopracovními aktivitami, které stimulují, přinášejí radost a pomáhají obnovovat

energii a sílu. Intuitivně po celý svůj život kombinuje intenzivní pracovní nasazení s aktivním odpočinkem, dodávajícím potřebnou energii ke zvládnutí rychle se vyvíjejícího vědeckého poznání v medicíně i rychle se měnícím společenským a politickým podmínkám naší společnosti.

Panu profesorovi Jiřímu Vorlíčkovi dodávají energii k práci jeho oblíbené odpočinkové aktivity – cestování, golf, sbírání současného výtvarného umění a také radost z dětí a vnoučat.

Zásadní pozitivní stimulující silou v životě pana prof. Jiřího Vorlíčka je jeho manželka Hilda. Je tou duší, která panu profesorovi Jiřímu Vorlíčkovi pomáhá v těžkostech a komplikacích života a dodává mu energii na jejich překonávání. Šťěstí je, že paní Hilda Vorlíčková má se svým manželem společné koníčky a zájmy, čili zdroje radostí. A radost, která je sdílená, se násobí.

Jak již bylo řečeno, prof. J. Vorlíček zdůrazňuje nutnost zabývat se nejen o patofyziologii nemoci, ale o člověka celého, i s jeho prožíváním nemoci. A protože závažná nemoc ovlivní celou rodinu, je třeba se zabývat i o podmínky života nemocného. Proto pro časopis Vnitřní lékařství připravujeme článek Vztahy jak mezi partnery, tak na pracovišti, ovlivňují naše zdraví – pohled zdravotníků, pečujících o osoby s maligními nemocemi.

Získaná ocenění

Pan profesor Jiří Vorlíček získal za své všestranné aktivity velmi četná ocenění. Zde uvádíme ta nejdůležitější.

- 1998 Cena rektora Masarykovy univerzity za vynikající dílo (monografie Paliativní medicína)
- 1999 Cena předsednictva České lékařské společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně za monografii
- 1999 čestné členství Slovenské hematologické společnosti Slovenské lékařské společnosti
- 2000 čestné členství Slovenské chemoterapeutické společnosti
- 2002 Cena Nadace Universitas Masarykiana
- 2004, 2006, 2008 Ceny rektora Masarykovy univerzity za významný tvůrčí čin (monografie)
- 2004 čestné členství Slovenské onkologické společnosti Slovenské lékařské společnosti
- 2007 Medaile Za zásluhy o stát v oblasti vědy II. stupně udělená prezidentem ČR V. Klausem
- 2008 čestné členství Asociace poskytovatelů hospicové paliativní péče o.s.
- 2009, 2010 Osobnost roku, Brno Business TOP 100
- 2011 Doctor honoris causa (dr.h.c.) Vysoké školy zdravotnictví a sociální práce, Bratislava
- 2011 Dekret za zásluhy o umění (získání uměleckých děl pro Kampus MU), Pedagogická fakulta MU Brno

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., MUDr. Zdeněk Král, CSc.
✉ Adam.Zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 27. 7. 2018

Prof. MUDr. Ivo Dvořák, DrSc. oslavil 90. narozeniny!



Prof. MUDr. Ivo Dvořák, DrSc., se narodil 13. listopadu 1928 v Jehlicích u Brna v rodině zaměstnance ČSD. Obecnou školu vychodil v Chrlících, reálné gymnázium pak vystudoval v Brně, maturoval v roce 1948. V letech 1948–1953 studoval lékařskou fakultu tehdejší UJEP v Brně. Od začátku studií pracoval jako vo-

lontér, později odborný asistent na Anatomickém ústavu LF a na Farmaceutické fakultě. Zde se pod přísným vedením prof. Žlábků a dalších vynikajících odborníků věnoval kromě pedagogické práce již také i výzkumné činnosti. Po promoci v roce 1953 zůstává na Anatomickém ústavu, kde působil až do roku 1956 jako odborný asistent. Poté se rozhodl odejít z teoretického ústavu na klinický obor – vnitřní lékařství. Přišel na II. interní kliniku FN u sv. Anny – zde zprvu pracoval jako sekundární lékař a po atestaci z vnitřního lékařství se stal samostatným ambulantním lékařem.

Jako vedoucí anatomicko-histologické laboratoře Anatomického ústavu prof. Žlábků měl Ivo Dvořák možnost si také osvojit principy a technické zkušenosti s různými laboratorními přístroji (RTG, tenzometry aj). Zkušenosti z teoretického pracoviště později plně využil na II. interní klinice při řešení zejména kardiologické problematiky.

S prostředím kliniky se seznámil zásluhou svých přátel – kolegů prof. Štejfky a doc. Mocky. V jejich pracovní skupině pak pokračoval ve výzkumné práci, jmenovitě při řešení klinicko-patologické korelace změn koronárního řečiště, lokalizace a charakteru ischemických oblastí u nemocných po infarktu myokardu, které podstatně přispěly ke specifikaci a zavedení syndromologické jednotky – tzv. intermediálního koronárního syndromu.

Atestaci z vnitřního lékařství I. stupně složil v roce 1962 a stal se samostatně pracujícím lékařem. V roce 1963 se pak přihlásil na nabídku Ministerstva zdravotnictví na expertízu do Tunisu, kde zastával funkci vedoucího lékaře v městečku Gafsa (l'Hopital régional de Gafsa). Po návratu z Tunisu koncem roku 1967 se vrátil na II. interní kliniku a po krátké době přešel do školství a byl jmenován odborným asistentem II. interní kliniky.

Začátkem roku 1968 začal budovat na II. interní klinice laboratoř preventivní kardiologie jako jednu z prvních v republice. Mezi priority patřilo zavedení časné rehabilitace nemocných po prodělaném infarktu – tedy ještě v době, kdy se tato metoda považovala za rizikovou. Prioritně u nás zavedl a vypracoval metody izometrického zátěžového vyšetření handgripem k odhalení časných stádií hypertenze a ke kontrole její léčby.

V roce 1972 dokončil a obhájil kandidátskou disertační práci „Pracovní test v diagnostice bolestivého koronárního syndromu“. V roce 1972 se na základě rozhodnutí tehdejšího přednosty kliniky prof. Hendricha stal

vedoucím SVOČ na katedře II. interny. V průběhu 20 roků, během nichž se této činnosti věnoval, prošlo klinikou na 35 studentů SVOČ. Jejich pracovní výsledky dokazují četná vynikající umístění na výročních konferencích SVOČ, ať již v kolech fakultních, tak i na úrovni celostátní a mezinárodní. Z této skupiny studentů jsou k dnešnímu dni 3 univerzitními profesory, 3 docenty, 4 primáři, 4 špičkoví specialisté v interních oborech a 3 vynikající soukromí lékaři.

V roce 1979 získal Ivo Dvořák docenturu, v roce 1985 doktorát věd, v roce 1986 profesuru v oboru vnitřního lékařství. V roce 1991 byl jmenován po prof. Klabusayovi přednostou II. interní kliniky FN u sv. Anny, v roce 1996 předal kliniku doc. Zichovi.

Zvláštní kapitolu jeho klinické práce a výzkumu představuje činnost přednosty interního oddělení v Nemocnici sv. Zdislavy v Mostišti u Velkého Meziříčí, kde působil od června roku 1997 do poloviny roku 2003.

Není možno neuvést, že Ivo Dvořák byl dlouholetým členem redakční rady časopisu „Vnitřní lékařství“ a „Slovenská kardiologie“. Prof. Dvořák je držitelem celé řady medailí a ocenění, mezi jinými zlaté pamětní medaile Lékařské fakulty UJP z roku 1988, jubilejní zlaté medaile MU Brno (1994) a medaile Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy I. stupně za celoživotní tvůrčí pedagogickou činnost (1994).

Známe prof. MUDr. Ivo Dvořáka, DrSc., mnoho a mnoho let. Setkali jsme se s ním už jako studenti medicíny během studií na brněnské lékařské fakultě. Již tehdy zaujal studenty svými pedagogickými schopnostmi. Pod vedením prof. Dvořáka na II. interní klinice vyrostl celý tým velmi schopných mladších vědeckých pracovníků, asistentů a docentů, kteří spolu s prof. Dvořákem důstojně reprezentovali odbornou úroveň II. interní kliniky nejen na domácích, ale i zahraničních sjezdech a konferencích. Pod jeho vedením se II. interní klinika stala důstojným reprezentantem a pokračovatelem brněnské internistické školy, založené prof. Vanýskem a prof. Sieberem.

Prof. Dvořák se aktivně podílel i na činnosti České internistické společnosti spoluprací na koncepci oboru vnitřní lékařství a jeho podoborů, vypracování systému postgraduální přípravy a prakticky při zabezpečování atestačních zkoušek I. a II. stupně z vnitřního lékařství.

Z osobních vlastností si vedle nezdolného životního elánu, vitality a dobrých organizačních schopností u prof. Dvořáka ceníme také jeho zanícení pro prosazování nových koncepcí, neutuchajícího smyslu pro humor a vysoce kolegiálního a přátelského vztahu ke spolupracovníkům na klinice i mimo ni.

Hodně zdraví a optimizmu i do dalších let, pane profesore!

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

✉ miroslav.soucek@fnusa.cz

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
www.muni.cz

Vzpomínka na pana profesora Ctirada Johna

*15. 8. 1920 †12. 10. 2018



V pátek 12. října 2018 odpoledne zemřel nestor českých a slovenských imunologů a mikrobiologů, prof. MUDr. Ctirad John, DrSc. V pátek 19. října se s ním v komorním prostředí obřadní síně hřbitova na Olšanech rozloučila jeho rodina a nejbližší přátelé.

Prof. C. John patřil k osobnostem, které, jak už bylo výstižně řečeno při jeho pětadesátinách, „jsou vlivné, aniž jsou denně v hledáčkách kamer, aniž šéfuji stovkám podřízených, aniž shromáždily mimořádné majetky, poněvadž zosobňují určité hodnoty a principy, bez nichž by společnost chřadla“. Jistě nebudu daleko od pravdy, když řeknu, že mezi generacemi českých a slovenských mikrobiologů, imunologů, alergologů a široké biomedicínské komunity od druhé poloviny minulého století je dodnes jen málo těch, kteří by se s prof. Johnem přímo či nepřímo nesetkali, které by více či méně nepoznamenal. Odešla obdivuhodná renesanční osobnost, která se přes nutkání filtrovat život skrz imunologii a mikrobiologii ve své odborné práci nerozplynula, ale svými názory, svými postoji, svým přístupem, svými laskavým optimismem nasměrovala a ovlivnila životy mnohých, kteří jí zůstávají vděčnými dlužníky. Příkladný byl i jeho noblesní postoj k zdravotním problémům, které ho poslední tři roky upoutaly na lůžko.

Prof. Ctirad John se přiznával, že „hlubinou bezpečí a zdrojem energie“ byl pro něj vždy domov jižních Čech, kam, jak prý říkávaly jeho děti, jezdívá jihnout. Narodil se v Čičenicích, studentská gymnaziální léta prožíval ve Vodňanech a v Prachaticích, v prvním semestru studia na LF UK v Praze, po zavření vysokých škol, se vrátil k rodičům, nastoupil jako dělník v píseckém poli, pracoval jako pomocník veterináře, absolvoval abiturientský kurz při obchodní akademii, učil na učňovské škole v Písku. Podílel se na založení píseckého „Divadélka pro sto“, kde se uplatnil jako dramaturg, režisér i herec. Nechtěje se smířit s okupací, angažoval se v odbojové skupině „Předvoj“.

Začátky studia medicíny i celou životní profesionální dráhu výrazně ovlivnil jeho učitel biologie, prof. Bělehrádek se svým celostním, holistickým pojetím principů života. Říkal, „vmlouval jsem se do biologie“. Na lékařskou fakultu se mohl vrátit až po válce, v červnu roku 1945. Během studia pracoval jako volentér na Fyziologickém ústavu u prof. Laufbergera, na jehož přání redigoval jeho monografii „Vzruchová teorie“. Po promoci v roce 1949 nastoupil na Ústav pro lékařskou mikrobiologii a imunologii vedeným prof. Františkem Patočkou. Jako vědecký aspirant se věnoval brucelóze; v roce 1957 obhájil kandidátskou disertační práci „Patoogeneze a imunogeneze brucelózy“. Brucely ho přivedly

k obecné problematice celulární imunity a byly, myslím, katalyzátorem v metamorfóze mikrobiologa v imunologa. Venia docendi obdržel v roce 1959 na základě habilitačního spisu „Studie o protilátkové tvorbě při infekci novorozeneckých mláďat a při agamaglobulinemii“. V letech 1961–1962 získal v konkurzu půlroční stipendium francouzské vlády v Pasteurově ústavu v Paříži. Stopy „pasteurovské atmosféry“ s P. Grabarem, A.R. Prévotem, A. Bussardem, S. Avrameasem, s možností být při představení nového obecného modelu regulace tvorby bílkovin na genetické úrovni F. Jacobem a J. Monodem, ale také kulturní prostředí tehdejší Paříže (Jean Paul Sartre, Roger Garaudy, Jean Hyppolit) byly hluboké a zůstaly trvalé. O titul doktora věd mu bylo povoleno ucházet se až v roce 1987, kdy předložil studii „Principy depotní imunizace“. Profesorem lékařské mikrobiologie a imunologie byl však jmenován až v roce 1990. I když byl pověřen vedením katedry mikrobiologie FVL UK hned po odchodu prof. Patočky do důchodu již v 60. letech minulého století, oficiálním vedoucím tohoto pracoviště se stal až v roce 1981. Tuto přednostenskou funkci ukončil v roce 1987, ale ještě do svých 75 let se aktivně podílel na pedagogické i výzkumné činnosti ústavu jako samostatný vědecký pracovník v Laboratoři pro speciální lékařskou mikrobiologii a imunologii a pak v Oddělení obecné imunologie.

Prof. John vstoupil do imunologie v jejím „druhém zlatém věku“, v 60. letech minulého století. Na prvním světovém imunologickém kongresu (Washington, DC, USA, 1971) zazněla památná věta Gustava Nossala: „Imunologie se právě stává samostatnou vědeckou disciplínou“. G. Nossal se tehdy pozastavil nad tím, že pokroky v neinfekční imunologii zastíňují až nežádoucím způsobem oblast, v níž se imunologie formovala a v níž je její hlavní role – oblast mikrobiologie a infekčních chorob. Jeho výtky – „způsobila snad naše pýcha a nadšení z nemikrobiologických úspěchů imunologie, že nejsme v současné době dostatečně upřímní v podpoře přímých následovníků Pasteura, Kocha a Rouxe“ – však v žádném případě neplatila pro zakladatele československé imunologie, k nimž na předním místě patřil i prof. John. I když se později snažil o to, aby se imunologie vymanila, podle některých z limitujícího objetí mikrobiologie, také jako hlavní odborník Ministerstva zdravotnictví pro nově se formující specializační obor „alergologie a klinická imunologie“, vždy vystupoval proti vytváření rigidních bariér mezi těmito dvěma disciplínami a přesvědčoval, že problematika antiinfekční imunity je stále živá. Ve své výzkumné práci vycházel z přesvědčení, že „základním problémem imunologické praxe je zajištění spolehlivé imunity pomocí vhodně připravené vakcíny“ a svou pozornost zaměřil na adjuvantia, látky zesilující imunizační účinek antigenů. Na památném liblickém mezinárodním

ním imunologickém sympoziu v roce 1959 přednesl referát o vlivu parenterálně aplikovaného oleje na tvorbu protilátek a pozdější práce jeho týmu vyústily v závěr, že „zásah adjuvancií do imunitního systému nelze vyložit jen přímým účinkem na imunokompetentní buňky, ale že adjuvans navozuje speciální podmínky, které se uplatňují v rozvoji imunity jako pomocný činitel“. Předpovídal tak to, co o 30 let později, na sympoziu v Cold Spring Harbor v roce 1989, konkretizoval Charles J. Janeway ve své přednášce „Přibližování asymptoty: evoluce a revoluce v imunologii“ a co v současnosti lze označit jako koncepci „spojeného“ imunitního systému: imunitní mechanismy zajišťující vrozenou a adaptivní imunitu jsou integrovány, doplňují se a jsou na sobě závislé, tvoří funkční celek.

Prof. John patřil mezi nejoblíbenější a nejrespektovanější vysokoškolské učitele. Jeho pedagogické aktivity byly především přímé. Jako člen komise expertů WHO a jako, byť „prozatímní“, přednosta Ústavu pro lékařskou mikrobiologii a imunologii 1. LF UK v Praze se podílel na vytváření kurikula imunologie na lékařských fakultách. Jako učitel s apelativně uchvacujícím projevem měl vždy na svých přednáškách plnou posluchárnu nedočkavých a vnímavých studentů. Jako předseda komisí pro obhajoby kandidátských, doktorských a doktorandských prací i jako oponent nezměrného množství nejruznějších dizertací, žádostí o granty a závěrečných zpráv výzkumných úkolů vnášel do oponentních jednání, při lpění na odborné nesmlouvavosti, laskavost, empatii, kulturnost. Nezapomenutelná jsou jeho slova, že „dobrý učitel musí přesvědčit studenta o tom, že něco ví, nikoliv mu dokazovat, že nic neví“. Měl úžasnou schopnost zpřístupňovat poznatky formou sdělnou a nezašifrovanou, svazovat jednotlivé rozličnosti, nacházet a upozorňovat na souvislosti, hledat řád v tom, co se mění, vpečetit to podstatné. Měl dar propojovat syrovou realitu pacienta s teoretickými poznatky oboru, a tak přesvědčit generace mediků a lékařů o tom, že bez znalosti imunologie by byl jejich profesní život přinejmenším ochuzen. Studentské prostředí mu bylo velmi blízké, se studenty si dobře rozuměl. V knize „O duši medika. Jak vzniká lékař“, kterou editoval spolu s prof. Svačinou a která vyšla v roce 2011, napsal: „V listopadových dnech jsem se cítil mezi mediky jako pokropen živou vodou... v zlomových chvílích se u studentů prodere navenek touha

poznávat vše dosud skryvané, nahlédnout do světa a žít v něm podle obrazu vlastního srdce“.

K nepřímému vzdělávacímu a výchovnému působení prof. Johna patří jeho angažovanost v akademických funkcích na Univerzitě Karlově, Akademii věd, Ministerstvu zdravotnictví a školství, v redakcích řady odborných časopisů a v neposlední řadě i v Učené společnosti České republiky, v České lékařské akademii. Byl jedním z pilířů Československé společnosti imunologické, mikrobiologické a České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Uznání jeho přínosu pro českou a slovenskou mikrobiologii, imunologii, medicínu, ale i pro vědecké klima v naší společnosti se odráží v četných vyznamenáních prestižními medailami akademických obcí univerzit, udělením čestného členství v řadě odborných a vědeckých společností, pasováním na Rytíře českého lékařského stavu prezidentem České lékařské komory.

Prof. MUDr. Ctirad John, DrSc., výrazně ovlivnil a nasmazatelně poznamenal imunologii a mikrobiologii v Česku i na Slovensku. Několik generací oceňuje jeho nezištnou, upřímnou, laskavou a moudrou pomoc při hledání cest nejen ve výzkumu, ale i v lékařské praxi. Vzpomínám si, že na jednom kongresu českých a slovenských imunologů zakončil svůj referát nazvaný Československá imunologie: historie, současnost a výhledy do budoucnosti slovy: „Domnívám se, že jedno je charakteristické pro naši imunologii – oddanost všech nás oboru“. Jsem přesvědčen, že na tom měl mimořádnou zásluhu právě on, který tuto oddanost inspiroval, podněcoval a usměrňoval. Jeho zásluhou je i to, že lékaři nejruznějších specializací přijali jeho přesvědčení, že na imunologii je přitažlivé nejen to, že umožňuje přesnou diagnostiku chorob, že nabízí účinnou a specifickou léčbu, ale také, že dokáže sílit zdravé v jejich zdraví.

Opustil nás dobrý, moudrý a laskavý člověk. Jeho vlídně nevysloveným přáním bylo, abychom v jeho díle pokračovali. Věřím, že Vás mohu ujistit, náš milý pane profesore, že se o to budeme snažit.

prof. MUDr. Jindřich Lokaj, DrSc.

✉ jlokej@med.muni.cz

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN
u sv. Anny v Brně
www.muni.cz

Zemřel MUDr. Pavel Jerie – skvělý lékař, internista a kardiolog



Zemřel skvělý lékař, internista, kardiolog a klinický farmakolog MUDr. Pavel Jerie, který patřil do generace lékařů, kteří zakládali v 60. letech odborné ambulance – on konkrétně kardiologickou ambulanci v Ústí nad Labem. Pod tlakem událostí roku 1968 musel (jako mnoho ostatních) emigrovat. Připomeňme si životní dráhu tohoto vynikajícího lékaře.

MUDr. Pavel Jerie se narodil 9. prosince 1927 v Praze. Lékařskou fakultu Karlovy univerzity studoval v Praze, promoval 19. prosince 1951. Již během lékařských studií pracoval v letech 1947–1951 v Biologickém ústavu Karlovy univerzity. Po promoci v letech 1952–1956 pracoval na Interním oddělení nemocnice v Mostě a záhy se rozhodl věnovat kardiologii. V roce 1955 složil atestaci z vnitřního lékařství I. stupně. Od roku 1956 do roku 1969 pracoval na Interním oddělení Krajské nemocnice v Ústí nad Labem. V letech 1957, 1961 a 1965 absolvoval stáže v Ústavu chorob oběhu krevního. V lednu 1958 úspěšně složil atestaci z kardiologie a cévních chorob u obávané trojice zkoušejících profesorů Klementa Webera, Jana Broda a Františka Herlese.

Dr. Pavel Jerie se stal jedním z prvních krajských kardiologů, a to v Severočeském kraji, v Ústí nad Labem. V tomto městě by jistě dál působil, kdyby nedošlo k osudné okupaci Československa v srpnu roku 1968. Pavel Jerie se aktivně angažoval v Pražském jaru a stal se členem předsednictva nové Lékařské společnosti založené v Brně v červnu roku 1968, jejímž členem byl také MUDr. F. Kriegel. Ze všech jeho prací té doby jmenujme především učebnici Kardiologie praktického lékaře (*obr*), která se těšila velké oblibě nejen u praktických lékařů, ale sloužila též pro všechny lékaře, kteří se připravovali na atestaci z interny. Tato publikace se dočkala i 2. doplněného vydání. V letech 1962–1968 také přednášel kardiologii na pobočce IPVZ (tehdy ÚDL) v Krajské nemocnici v Ústí nad Labem.

Po srpnových událostech emigroval se svou rodinou do Švýcarska a po řadě obtíží zakotvil v Basileji, v klinickém výzkumném oddělení farmaceutické společnosti Sandoz (nyní součást společnosti Novartis). Pavel Jerie aktivně vedl v Basileji některé studie s novými antihipertenzivy, především s centrálně působícím antihipertenzivem guanfacinem, o němž přednášel např. na 8. světovém kardiologickém kongresu v Tokiu. Klinické zkušenosti s guanfacinem pak uveřejnil v British Jour-

nal of Clinical Pharmacology. V roce 1989 mu bylo uděleno ocenění Distinguished Leadership Award za zásluhy o vývoj léků proti hypertenzi.

Bylo zásluhou Pavla Jerieho, že se v Československu realizovala první prospektivní dvojité slepé, klinická studie o vlivu inhibitoru ACE spiraprilu v léčbě chronického srdečního selhání. Domlouvali jsme tu studii tehdy s Pavlem spolu dohromady. Studie se pak zúčastnilo 17 fakultních pracovišť z České a Slovenské republiky, od Plzně až po Košice. Rád a jistě i ostatní účastníci studie, které se účastnila všechna česká a slovenská kardiologicky orientovaná pracoviště, vzpomínáme na schůzky řešitelů studie konané v Praze, které jsme spolu s Pavlem vedli. Pavel Jerie tak stál u počátků léčby chronického srdečního selhání inhibitory ACE.

Pavel Jerie se po listopadu roku 1989 často objevoval na kongresech České kardiologické společnosti a také České společnosti pro hypertenzi. Rád diskutoval a jeho příspěvky znamenaly vždy obohacení diskuse. Četl pravidelně české časopisy, včetně Vnitřního lékařství.

Pavel Jerie byl také jmenován čestným členem České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi. V posledních letech se stal také členem redakční rady Časopisu lékařů českých. Zůstal tak „jednou nohou“ doma a jsme tomu rádi.

Dr. Pavel Jerie zemřel 29. října 2018 ve Švýcarsku ve věku nedožitých 91 let. Mnozí z nás jsou Pavlovi vděční za mnohé poučení nejen o kardiologii, výzkumu léků, ale hlavně za jeho přátelství. Milý Pavle, za všechny kardiology a internisty od Ústí po Brno, Prahu a Košice a další města nevýmájejce, nikdy nezapomeneme, co jsi pro československou kardiologii a internu vykonal. Čest Tvé památce!

Jiří Vítovec a Michal Fejfuša

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

✉ jiri.vitovec@fnusa.cz

I. interní kardio-angiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno
iweb3.fnusa.cz

Vybrané publikace MUDr. Pavla Jerieho



1. Jerie P. Kardiologie praktického lékaře. SNZL: Praha 1964; 1968 (2nd ed).
2. Jerie P. Pro koho je medicína? Světem za lepšími léky. Academia: Praha 2009. Edice Paměť 21. ISBN 978-80-200-1710-9.
3. Jerie P. Clinical experience with guanfacine in long-term treatment of hypertension. Part I. Efficacy and dosage. Br J Clin Pharmacol 1980; 10(Suppl 1): 375–475.

4. Jerie P. Clinical experience with guanfacine in long-term treatment of hypertension. Part II. Adverse reactions to guanfacine. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10(Suppl 1): 157S-164S.
5. Jerie P. Long-term evaluation of therapeutic efficacy of guanfacine. *Am J Cardiol* 1986; 57(9): 55E-59E.
6. Jerie P, Kremer HJ. RENPRESS'R', SANDOPRIL'R' (SPIRAPRIL/TI 211-950). Summary of Chemical, Pharmacological and Clinical Properties. *Cor Vasa* 1992; 34(1): 82-87.
7. Widimský J, Kremer HJ, Jerie P et al Czech and Slovak Spirapril Intervention Study (CASSIS). A randomized, placebo, and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49(1-2): 95-102.

Zemřela Eva Klíma, M.D.



Nečekaná zpráva přišla z Houstonu v USA – ve věku 55 let nás opustila Eva Klíma, dcera pana profesora Tomáše Klímy, zakladatele výměnného programu Texas-Czech Physician Exchange Program. Prof. Klíma přijel do Československa ihned po listopadu roku 1989 a z vlastní iniciativy založil uvedený program, který umožnil 165 (!) českým lékařům

3měsíční stáž v Houstonu (Texas). Program umožnil všem seznámení s medicínou řady oborů v Texas Medical Center, což je jedno z největších medicínských center v USA. A byli to pravidelně kardiologové, kteří prošli stáží na Texas Heart Institute, po návratu mnoho z nich pak úspěšně pokračovalo v akademické kariéře a stali se z nich přednostové a primáři předních českých kardiologických pracovišť. Byli to však i odborníci z řady dalších oborů – onkologie, hematologie, ORL, kardiokirurgové, chirurgové a další, kteří měli možnost poprvé poznávat medicínu v USA.

A byla to právě Eva Klíma, M.D., se svou matkou MUDr. Marcelou Klímovou, které všem, kteří na stáž do Houstonu přiletěli, trvale pomáhaly s poznáváním nového pros-

tředí, organizovaly setkání jak u Klímů doma, tak společenské akce s lékaři a s její rodinou. Eva byla lékařka narozená 3. 1. 1963 v Praze a do Houstonu přijela v roce 1969, když jí bylo 6 let. Tehdy prof. Tomáš Klíma definitivně Československo s rodinou opustil. Po ukončení studia na High School v Houstonu pak pokračovala na University of Texas a Baylor University v Houstonu, kde pak po promoci další 2 roky pracovala – nejprve v Houstonu, a potom v Dallasu v Texasu, až do nečekaného náhlého úmrtí 27. října 2018. Všichni, kdo měli možnost se s Evou poznat, cítili její milou vstřícnost a laskavost v době, kdy pro nás prostředí ve Spojených státech bylo zcela neznámé a nové. Zůstane proto v našich vzpomínkách a vyjadřujeme hlubokou lítost nad jejím předčasným odchodem především Tomášovi Klímovi a celé jejich rodině.

Za výbor České kardiologické společnosti a všechny české lékaře, kteří prošli výměnným programem
Michael Aschermann

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

✉ Aschermann@seznam.cz

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

www.cuni.cz

Za profesorem MUDr. Jaroslavem Blahošem, DrSc.



Úterý 27. listopadu 2018 bylo posledním dnem života významného internisty, endokrinologa a emeritního předsedy České lékařské společnosti prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc., který zemřel po dlouhé nemoci ve věku 88 let. Jaroslav Blahoš se narodil 30. června 1930 v Horažďovicích. Pocházel z rodiny advokáta. Na gymnáziu studoval ve Strakonici, a když se jeho rodiče přestěhovali do Prahy, dokončil gymnázium v Karlíně. Až ke konci studia se rozhodl pro medicínu. To již byl hudebníkem s vlastní skupinou, ve které hrál na klavír a na tahací harmoniku. Když nebyl přijat v roce 1949 na pražskou lékařskou a ani na právnickou fakultu Univerzity Karlovy, odešel studovat medicínu do Plzně, kde byla nově zřízena lékařská fakulta. Na ní také v roce 1955 absolvoval. Dostal umístěnku do Františkových Lázní, a tam se vrátil i po vykonání základní vojenské služby. V roce 1959 získal po konkurzu místo v Endokrinologickém ústavu u doc. Karla Šilinka. Tam pracoval celkem 10 let. Z tohoto ústavu byl vyslán v roce 1961 na pomoc rozvojovým zemím do Etiopie. Po návratu do Prahy odjel na stipendium v roce 1967 na endokrinologické pracoviště do Paříže na Hôpital de la Salpêtrière k prof. Klotzovi. Zde pracoval na problematice kalcitoninu a kostního metabolismu a věnoval se také tyreoidologii.

V 70. letech minulého století byl na stážích v Leedsu, v Uppsale a v Tokiu. Rovněž absolvoval další pobyty v Paříži a byl zván na lékařské sjezdy v Evropě i v Americe. Počátkem 70. let 20. století přešel do nemocnice Pod Petřínem, kde pak působil po profesoru O. Gregorovi jako přednosta interní kliniky a profesor 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Stal se docentem (roku 1977) a po obhájení doktorátu (roku 1982) profesorem vnitřního lékařství (roku 1986). Po zrušení kliniky přešel do Ústřední vojenské nemocnice do Střešovic, kde byl od roku 1994 přednostou interní kliniky Vojenské lékařské akademie. V roce 1997 po zrušení kliniky zřídilo mu vedení ÚVN ve Střešovicích speciální oddělení pro endokrinologii a osteocentrum.

Na jaře roku 1990 byl zvolen předsedou České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP). Na celostátních sjezdech ČLS JEP byl opakovaně znovu zvolen a funkci vykonával až do roku 2015. Významně se zasloužil také o obnovu Lékařské komory. Podrobný popis jeho profesního života je uveden např. v knize s názvem *S poselstvím medicíny v labyrintu světa*, která byla vydána v roce 2008 v nakladatelství Galén, a v knize s názvem *Střípky z lékařské brašny*, vydané nakladatelstvím Triton v Praze roku 2014.

Prof. Jaroslav Blahoš si cenil nejvíce těchto poct: v letech 1999–2000 byl prezidentem World Medical Association

(Světová lékařská organizace), v roce 2001 mu prezident Havel udělil Medaili Za zásluhy o Český stát, třetí významnou poctou bylo jmenování Rytířem české legie (roku 2002) Francouzské republiky prezidentem Jacquesem Chiracem (v roce 2008 pak povýšení na důstojníka Řádu čestné Legie). Dalším významnými poctami byly v roce 1993 Cena J. E. Purkyně a v roce 2008 jmenování Rytířem českého lékařského stavu České lékařské komory.

K jeho 80. narozeninám napsal místopředseda České lékařské společnosti J. E. P. dnes již zesnulý prof. Miloš Hájek: „Shrneme-li životní pouť dnes oslavovaného osmdesátiníka pana profesora Blahoše, můžeme říci, že šel životem šťastně, udělal velký kus vědecké, léčebné a pedagogické práce, publikoval řadu medicínských knih a pro Českou republiku vykonal přímo kolosální profesní prezentaci v zahraničí. Je to skutečný lékař diplomat, má příjemné a nekonfliktní jednání, vyniká přátelskou kolegiální. Můžeme mu jako tradičnímu nestraníkovi a demokratu popřát, aby mu vydrželo zdraví do dalších desetiletí a aby se mohl radovat z vykonané úctyhodné práce pro český i světový stav.“ Zdraví vydrželo prof. J. Blahošovi ještě osm let.

K úmrtí profesora Blahoše přišla na sekretariát České lékařské společnosti řada kondolencí, dopisů a hezkých slov. Z dopisu předsedy Slovenské lékařské společnosti prof. Jána Brezy cituji: „S hlubokým zármutkem jsme přijali zprávu, že nás opustil mimořádně vzácný člověk, dlouholetý předseda a čestný předseda ČLS JEP. Prof. Jaroslav Blahoš se trvale zapsal do historie České i Slovenské lékařské společnosti. Patřil k elitě českého národa. Dílo, které vytvořil, jeho myšlenky a postoje, mají trvalou hodnotu a jsou aktuální pro současnost i budoucnost.“

V říjnu roku 2018 byl prof. J. Blahoš slavnostně uveden do Síně slávy Slovenské lékařské společnosti – toto ocenění za něho převzal jeho blízký přítel doc. Václav Vyskočil.

Na výuku profesora Blahoše vzpomínají především studenti 2. lékařské fakulty. Na této fakultě kandidoval po roce 1990 i na funkci děkana. Žáci prof. Gregora se scházeli tradičně ve Spolku přátel Oty Gregora. Jeho další žák, doc. J. Osten, vykládal na Bulovce jednou při velké vizitě nějakou příhodu o profesorech Gregorovi a Blahošovi a najednou se vztyčil jeden pacient a povídá: „Toho já znám, ten si hrál u nás v Horažďovicích na zámku s paní kněžnou.“ Prof. Blahoš je čestným občanem Horažďovic. Prof. J. Škrha vzpomíná, jak poprvé viděl prof. Blahoše v dětství na koncertech s rodiči. Já jsem se seznámil se jménem pana profesora Blahoše až při studiu učebnice Endokrinologie Blahoš – Bleha vydané v roce 1979. V roce 2015 jsem požádal Jaroslava Blahoše o napsání úvodníku k pamětem doc. O. Blehy s titulem Endokrinolog vzpomíná. Přesný a ve vydávání knih až pedantský profesor Blahoš zde vzpomíná, jak přišel na kliniku za doc. Blehou vystresovaný tím, že propásli všechny ter-

míny nakladatelství a hrozí odložení vydání knihy o dva roky. Ve vypjaté situaci však doc. Bleha řekl: „Kolego, podívejte, jak krásně zapadá slunce. Je to jako, když jsme přijížděli lodí do Kantonu“. Otakar Bleha byl podobně jako Jaroslav Blahoš velký cestovatel. Nakonec stihli knihu dokončit a stali s velkými přáteli.

Organizační schopnosti prof. Blahoše, jeho publikace a přednášky, jeho diskusní příspěvky i jeho specifický humor nám budou všem velmi chybět.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

✉ stepan.svacina@lf1.cuni.cz

předseda České lékařské společnosti J. E. Purkyně

www.cls.cz

Vnitřní lékařství

65 let ve službách interní medicíny

leden 2019 | ročník 65 | číslo 1

vedoucí odborný redaktor
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin
prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP
prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.
doc. MUDr. František Salajka, CSc.
prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

www.vnitrnilekarstvi.eu

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Československá | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex
Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | **registrační značka** MK ČR E 1202 | ISSN 0042-773X (tisková verze) | ISSN 1801-7592 (on-line verze) | **nakladatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | **adresa redakce:** Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | **odpovědný redaktor:** PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | **technická a jazyková redakce a grafické zpracování** Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | **předplatné na ročník** (12 čísel bez supplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus **balné a poštovné** 150 Kč (12 EUR), členům ČIS ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČIS časopis zdarma, pro členy ČIS ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žádejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | **informace o předplatném** podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | **informace o podmínkách inzerce a objednávky** přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | **rukopisy zasílejte na adresu:** MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinavl@seznam.cz nebo svacinavl@hotmail.com | **pokyny pro autory jsou dostupné z WWW** <www.vnitrnilekarstvi.eu>
Toto číslo vychází: 25. 1. 2019

