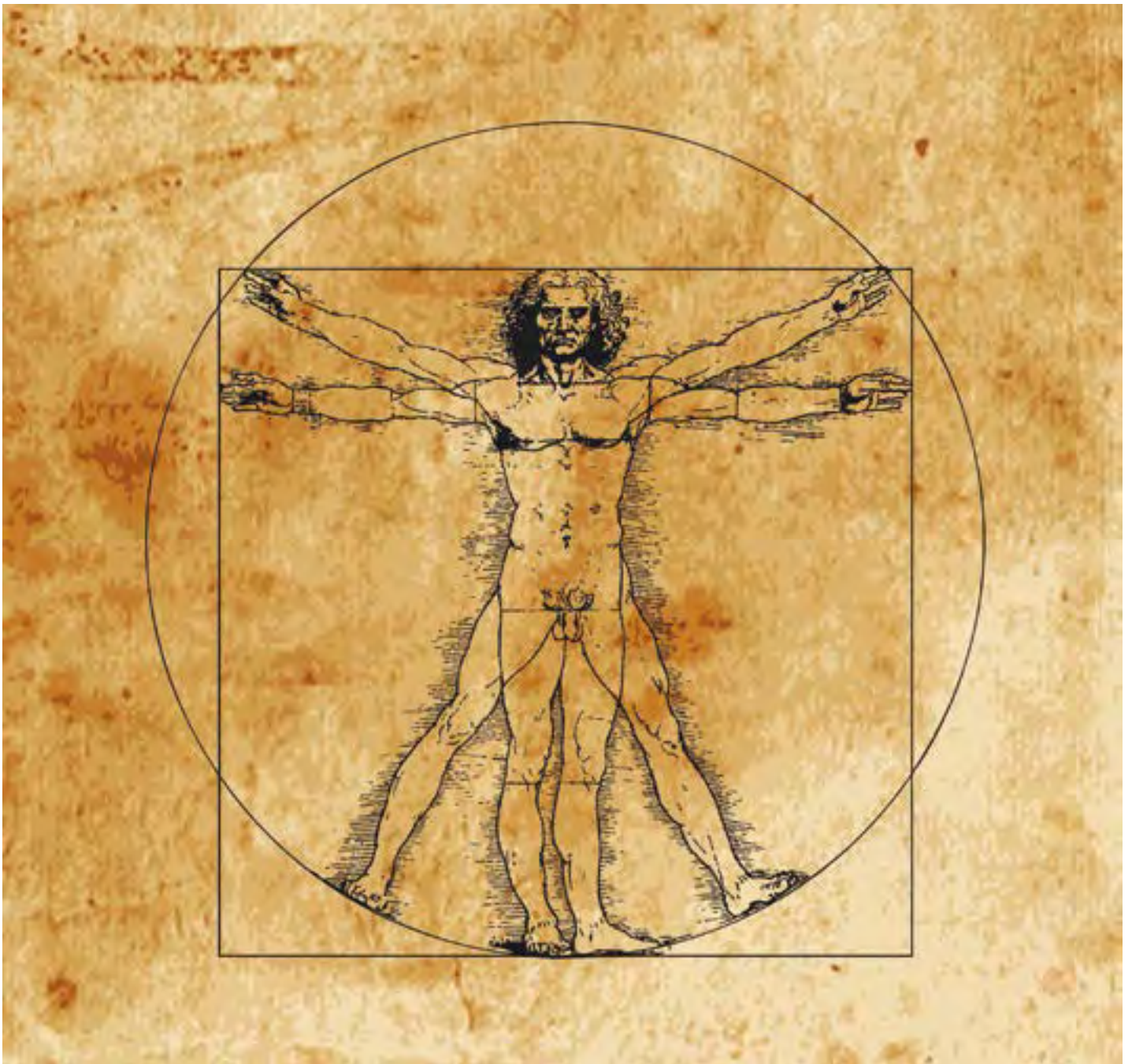




2016 • ročník 12

# REVUE

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ AKADEMIE  
CZECH MEDICAL ACADEMY REVIEW



---

Na obálce tohoto čísla Revue ČLA  
*fotografie: ©Alexandr Mitiuc/Leonardo da Vinci: Vitruvian Man*  
*zdroj: ©HP\_Photo/Fotky&Foto*

<b>Editorial</b> .....	2
<i>Richard Rokyta</i>	
 <b>Přehledné články/Reviews</b>	
Jarní zasedání Evropské federace evropských akademií (FEAM) 2015 s výrazným přispěním ČLA.....	4
<i>Cyril Höschl</i>	
Pokroky v biomedicinském inženýrství: studiem gastrointestinální motility k neurofyziologii enterického nervového systému.....	6
<i>The advances of biomedical Engineering: from the study of gastrointestinal motility to the neurophysiology of enteric nervous system</i>	
<i>Pavel Kučera</i>	
Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie .....	12
<i>The immune intermediary of necrotised myopathy</i>	
<i>Jiří Vencovský, Heřman Mann</i>	
Extrakorporální membránová oxygenace v léčbě respiračního a oběhového selhání u novorozenců a dětí .....	18
<i>Extracorporeal membrane oxygenation in the treatments of respiratory and circulatory failure in newborns and children.</i>	
<i>Václav Vobruba</i>	
Poznámky experimentálního farmakologa k relativitě podobností mezi originálními a generickými lékovými přípravky .....	21
<i>The remarks of experimental pharmacologist to the relativity of similarities between original and generical medicaments.</i>	
<i>Jaroslav Květina</i>	
 <b>Z činnosti ČLA/CMA Activities in the Czech Republic</b>	
Česká lékařská akademie v roce 2015 • Slavnostní shromáždění České lékařské akademie Představení nových členů ČLA a koncert .....	23
<i>Petra Horáková</i>	
Klubová setkání členů České lékařské akademie v roce 2015 .....	24
<i>Jan Starý</i>	
VIII. kongres České lékařské akademie .....	25
<i>Petra Horáková</i>	
Významná výročí členů České lékařské akademie v roce 2016 .....	26
Ctirad John a umění jeho přednášky .....	29
<i>Michal Anděl</i>	
Laudatio u příležitosti udělení čestného členství České lékařské akademie prof. Dr. med. Dr.h.c. mult. Thomasi Ruzickovi .....	32
<i>Michal Anděl</i>	
Vzpomínáme .....	34
Prof. MUDr. Jiří Kraml, DrSc. ....	34
<i>Stanislav Štěpek</i>	
Zemřel prof. MUDr. Miloš Štejf, DrSc., FESC.....	35
<i>Jiří Vítovec, Jindřich Špinar</i>	



prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA  
předseda České lékařské akademie

### **Vážené členky a členové České lékařské akademie, vážení příznivci České lékařské akademie, vážení hosté slavnostního zasedání a koncertu ČLA, dámy a pánové,**

dovoluji si vám podat zprávu o činnosti Rady České lékařské akademie a ČLA v roce 2015.

Vzpomínka na zemřelé členy. V roce 2015 zemřeli:

prof. MUDr. Miloš Štejfa, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Jiří Kraml, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Vratislav Schreiber, DrSc., FCMA

Tito členové jsou vzpomenu ti v nekrolozích otištěných v této Revue s výjimkou prof. Schreibera. Tomu byl věnován článek prof. Stárky k jeho 90. narozeninám v Revue 2014, kde byly vzpomenu ty všechny zásluhy a životní cesta tohoto vynikajícího českého lékaře, vědce, učitele a člověka.

V roce 2015 byli přijati 3 noví členové ČLA:

2 zahraniční

prof. MUDr. Pavel Kučera, Ph.D.

prof. Dr. med. Tomas Ruzicka, CSc.

a český člen

prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.

V roce 2016 slaví významná životní jubilea 11 našich členů, které uvádíme v další části této Revue.

**Výroční zasedání s koncertem** se konalo dne 6. března 2015. Na něm byli představeni noví členové ČLA a koncertně vystoupil Spring Piano Quartet, vedený Slávkou Vernerovou-Pěchočovou.

#### **Akce FEAM (Federation of European Association of Medicine)**

V loňském roce se konaly dvě významné akce FEAM, a to Vědecká konference s psychiatrickým zaměřením v Paříži v květnu 2015. O této konferenci píše prof. Höschl v příspěvku na jiném místě této Revue.

Druhá akce, schůze Rady FEAM, se konala 12. prosince 2015 v Bruselu a zúčastnil se jí předseda ČLA prof. Rokyta. Byl projednán plán akcí FEAM na rok 2016 s tím, že příští Vědecká konference se bude konat ve Švýcarsku v Bernu v květnu 2016. O programu této konference budou členové ČLA včas informováni. Na schůzi Rady FEAM se dále projednávaly finanční otázky a začlenění FEAM do evropských projektů.

ČLA má zaplacený všechny příspěvky do FEAM do konce roku 2015.

Profesor Rokyta a Mgr. Horáková jednali s náměstkyní ministra zdravotnictví ČR Mgr. Ptáčkovou a podali žádost o stálý roční příspěvek na činnost ČLA z fondů MZ ČR. Tato žádost se momentálně projednává.

**Spolupráce s Inženýrskou akademií ČR.** Výroční konference IA v Betlémské kapli s předáváním dekretů novým členům Inženýrské akademie, cen a koncertem se zúčastnil předseda ČLA. Projednával další spolupráci s předsedou Inženýrské akademie prof. Václavíkem a místopředsedou prof. Zunou. Podle dřívějších dohod, které byly projednávány na schůzce, již se účastnil prof. Zuna, prof. Ošťádal a prof. Rokyta, byl vysloven předpoklad, že bychom mohli uspořádat druhou společnou akci pravděpodobně v červnu 2016. K této iniciativě se ze strany ČLA připojili ještě prof. Höschl a prof. Syka.



**Příspěvky a dary.** Děkujeme všem členům ČLA a dalším sponzorům za sponzorské dary a členům za členské příspěvky. U nepracujících důchodců jsou členské příspěvky dobrovolné.

**Revue ČLA** v roce 2016 vyjde a bude distribuována poprvé na výročním zasedání ČLA v Karolínu dne 11. března 2016 v 18 hodin. Budou předány diplomy novým členům ČLA a koncertně vystoupí Dvořákovo kvarteto.

**Klubová setkání.** V roce 2015 proběhla 3 klubová setkání a v roce 2016 proběhnou další 3 klubová setkání. Setkání organizoval místopředseda ČLA prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., FCMA. Ten také podává zprávu na jiném místě této Revue.

**VIII. kongres ČLA** se konal v Mariánských Lázních s mottem To nejlepší z české medicíny. Na kongresu byla pokřtěna kniha z předchozích dvou setkání ČLA v roce 2013 a 2014 pod titulem Bolest a regenerace v medicíně. Tuto knihu editovali prof. Rokyta a prof. Höschl a vyšla v nakladatelství Axonite. V něm vyjde i kniha z loňského setkání To nejlepší v české medicíně. O kongresu a jeho průběhu informuje článek ředitelky ČLA Mgr. Petry Horákové.

**Výroční IX. kongres ČLA** s mottem Moderní medicína – prevence, nebo léčba? se bude konat opět v Mariánských Lázních ve dnech 1.– 3. 12. 2016. Jednu z úvodních přednášek na něm přednese MUDr. Bohdan Pomahač z Bostonu v USA. Prosíme všechny naše členy, aby nám do konce března 2016 napsali eventuální témata bloků přednášek (méně jednotlivé přednášky), které by mohly na konferenci zaznít.

V tomto čísle publikujeme práce nově zvolených členů ČLA v roce 2013 a 2014, a to především prof. Pavla Kučery z Lausanne s názvem Pokroky v biomedicínském inženýrství: studiem gastrointestinální motility k neurofyzilogii enterického nervového systému. Dále článek prof. Jiřího Vencovského z Revmatologického ústavu v Praze se spoluautorem Heřmanem Mannem na téma Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie.

Laskavostí našeho člena prof. Jiřího Zemana jsme získali článek jeho spolupracovníka MUDr. Václava Vobruby Extrakorporální membránová oxygenace v léčbě respiračního a oběhového selhání u novorozenců a dětí.

Vážení přátelé, přeji vám příjemný zážitek při výročním zasedání ČLA, krásné hudbě a dobrém víně.

*Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA  
předseda České lékařské akademie*





prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., FCMA  
zakládající předseda České lékařské akademie

### Jarní zasedání Evropské federace evropských akademií (FEAM) 2015 s výrazným příspěvím ČLA

Dne 13. května 2015 se v budově Singer-Polignac Fondation na Avenue Georges Mandel konalo v Paříži s podporou Fondation de l'Académie de Médecine (FAM) a Fondation Singner-Polignac jarní zasedání Evropské federace evropských akademií (FEAM). Hlavním tématem bylo zdraví mládeže pod názvem *Adolescent Health: investing in the future*. Setkání bylo pozoruhodné tím, že umožnilo výměnu informací mezi předními odborníky z různých oborů od pediatrie přes psychiatrii až po veřejné zdravotnictví, a to za přítomnosti předních lékařských kapacit z celé Evropy včetně děkana lékařské fakulty Imperial College v Londýně, prof. Dermota Kellehera, prezidenta Singer-Polignac Fondation a člena francouzské akademie, prof. Yves Pouliquena, prezidenta francouzské lékařské akademie, prof. Jean-Yvese Le Galla a dalších kapacit včetně zástupců Ministerstva práce a sociálních věcí Francie. Po uvítání a úvodních projevech hostitelů zazněly dvě plenární přednášky na obecně zdravotnická témata týkající se mladistvých. První přednesla Dr. Jane Ferguson z Oddělení zdraví matek, novorozenců, dětí a adolescentů Světové zdravotnické organizace (WHO) a komisařka the Lancet v oblasti zdraví a prospívání (well-being) mladých lidí. Zabývala se adolescencí jako periodou vývoje, kritikou k položení základů dobrého zdraví a prevence chronických onemocnění v dospělosti. Shrnula výstupy programů Světové zdravotnické organizace zaměřených na mládež celého světa. V druhé přednášce profesorka Sally Davies, vrchní lékařská úřednice a vědecká poradkyně Ministerstva zdravotnictví Spojeného království, doplnila předchozí přednášku pohledem z národní perspektivy ve Velké Británii.

Po přestávce na kávu následovalo sympozium zaměřené na vědu a výzkum duševního zdraví adolescentů, jemuž předsedal bývalý prezident FEAM a dnes ředitel Národního ústavu duševního zdraví (NUDZ) v Klecanech, prof. Cyril Höschl, a někdejší přednosta psychiatrie Nemocnice Sv. Anny (Saint Anne) v Paříži, kde byl také mimochodem počátkem 50. let minulého století poprvé podáván chlorpromazin, prof. Jean Pierre Olié. Sekci zahájil prof. Marcel Rufo z pedopsychiatrického oddělení Nemocnice v Marseille přehledem výzkumu adolescentních krizí. Následovaly víceméně souhrnné zprávy o postupujícím výzkumu v oblasti poruch příjmu potravy, o nichž referoval prof. Stephan Zipfel, děkan lékařského vzdělávání a přednosta vnitřního lékařství na Univerzitě v Tübingenu. Profesor Zipfel je zároveň prezidentem německé koleje psychosomatického lékařství.

Sebevražednosti a možnostem její prevence se věnovala prof. Danuta Wasserman, přednosta Katedry veřejného zdravotnictví na Karolinska Institutu ve Stockholmu a členka vědecké rady NUDZ v Klecanech. Pedopsychiatri prof. Bruno Falissard, který je zároveň profesorem biostatistiky v INSERM a člen francouzské Lékařské akademie, přednesl příspěvek o zneužívání alkoholu a drog mezi mladistvými, jež je celoevropsky na vzestupu a představuje do budoucna jakousi časovanou bombu, mimochodem i vzhledem k tomu, že je rizikovým chováním pro rozvoj jiných poruch, včetně duševních. Na podobnou notu (kouření adolescentů jako rizikový faktor pro rozvoj kardiovaskulárních chorob později v životě a přehled současné evidence o elektronických cigaretách) přednášela profesorka Amanda Amos z Univerzity v Edinburghu. Velkou pozornost vzbudila vědecky fundovaná přednáška prof. Tomáše Hájka, profesora psychiatrie z Dalhousie University a staršího výzkumníka z NUDZ v Klecanech, který shrnul výsledky svých několikaletých studií v oblasti psychiatrické genetiky a morfologie mozku pod názvem *My parent has bipolar disorder; am I at risk? Brain imaging and clinical studies of bipolar offspring*.

Profesor Louis Gallagher, přednosta dětské psychiatrie na Trinity College v Dublinu (Irsko), předstoupil před publikum s přehledem o vztahu genů a prostředí pod názvem *Genes, family, times and place: risk factors influencing brain development and mental health in ASD* (poruchy autistického spektra). Sekce pokračovala i po obědě, kdy prof. Gavin Doherty ze školy výpočetní vědy a statistiky z Trinity College v Dublinu přispěl do programu pozoruhodným sdělením o výzvách ze zaujetí technologiemi v souvislosti se zdravím mladistvých (*The challenge of engagement: technology in adolescent mental health*).

Následovalo subjektivní sdělení z perspektivy pacienta (dnes již zesnulý dr. Pedro Montellano, prezident GAMIAN – Global Alliance of Mental Illness Advocacy Network), po jehož příspěvku následovala panelová diskuse o duševním zdraví dospívajících. Té se zúčastnili kromě Pedra Montellana také Martin McKee z Evropského centra pro zdraví společností v přechodu z London School of Hygiene and Tropical Medicine a profesorka Sally Davies z britského Ministerstva zdravotnictví.

Po odpolední pauze se pod předsednictvím bývalého prezidenta FEAM, Španěla prof. Jesús Ángel Fernández Tresguerres Hernández, a člena francouzské Akademie věd, endokrinologa z Montpellier prof. Claude Jaffiola, otevřela sekce zaměřená na obezitu, která je nyní u mladistvých v celé Evropě narůstajícím problémem s vysokým zdravotním rizikem do budoucna. Přehled o tom podal Dr. Phillippe Roux, šéf evropské skupiny pro nutriční a fyzickou aktivitu, která se také zabývá dietou a zdravím, po němž ekonomické aspekty prevence obezity shrnul dr. Franco Sassi, zdravotnický ekonom OECD. Otázka obezity samozřejmě úzce souvisí s narůstající prevalencí diabetu 2. typu, čemuž se věnoval prof. Philippe Froguel z Pasteurova institutu v Lille a zároveň z Oddělení genomiky obecných chorob v Imperial College London. Po něm prof. Jesus Argente, profesor pediatrie a pediatrické endokrinologie z Univerzity v Madridu, upozornil na problémy komorbidit u adolescentní obezity a na nové směry výzkumu v této oblasti. Profesor Harry Rutter z London School of Hygiene and Tropical Medicine upozornil na obezitu jakožto vážný, globální zdravotnický problém. Po těchto příspěvcích opět následovala diskuse, jíž se zúčastnili prof. Claude Dreuw, člen francouzské Akademie a zároveň emeritní profesor University René Descartes, a prof. Detlev Ganten, člen německé Národní akademie věd Leopoldina a její pracovní skupiny zaměřené na veřejné zdraví. Profesor Ganten je mimochodem také prezidentem Světového zdravotnického summitu v Berlíně.

Profesor Dermot Kelleher, prezident FEAM a zároveň člen britské Akademie lékařských věd a také děkan lékařské fakulty v Imperial College v Londýně, spolu s prof. Bernardem Charpentierem, čestným děkanem Lékařské fakulty Paříž-jih a také členem francouzské Akademie lékařství, uzavřeli celý plodný a inspirativní den závěrečnými poznámkami adresovanými směrem nejenom k odborné akademické obci, ale také veřejnosti a k politikům, jimž z tohoto autoritativního fóra sdělili, že zdraví, včetně duševního zdraví dětí a mládeže, neradno podceňovat, a to zejména proto, že narůstající problémy v této oblasti představují obrovsky narůstající riziko pro různá onemocnění v dospělosti a ve stáří a představují významnou socioekonomickou zátěž a výzvu pro výzkum v brzké budoucnosti. Na celém setkání byla potěšující významná účast a role ČLA při organizaci a vysoce hodnocený vědecký příspěvek, který přednesl prof. Tomáš Hájek (NUDZ).

Videozáznam z konference lze najít na <https://www.youtube.com/watch?v=pikbnA3ODo4>

*Cyril Höschl  
Past-president České lékařské akademie  
Past-president FEAM*



## Pokroky v biomedicinském inženýrství: studiem gastrointestinální motility k neurofyzilogii enterického nervového systému

Pavel Kučera

*Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT, Faculté de médecine, Université de Lausanne, Faculté des science de la vie, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne*

### The advances of biomedical Engineering: from the study of gastrointestinal motility to the neurophysiology of enteric nervous system

#### Souhrn

Tato minirevue uvádí nový a šetrný způsob vyšetřování gastrointestinální motility: Magnet Tracking System. Metoda otevírá široké možnosti v denní praxi i v základním či klinickém výzkumu. Je schopna odpovědět na otázky, jaké povahy je motorický problém, kde je situován, jak se vyvíjí v čase a jak odpovídá na terapeutický zákrok. Dovoluje rovněž zkoumat vzájemné vztahy mezi gastrointestinálními segmenty.

Cílem prezentace je navržení MTS jako nástroje umožňujícího *in vivo* studie enterického nervového systému a jeho modulací systémem centrálním, humorálním či imunním.

#### Summary

This mini-review presents a new and mild method for investigation of gastrointestinal motility: the Magnet Tracking System. This approach opens large possibilities in daily practice as well as in basic and clinical research. It allows answering the questions about the nature, location and evolution of a motor problem and its response to therapeutic intervention. It allows also investigation of interrelationships among gastrointestinal segments.

The aim of presentation is to offer MTS as a tool allowing *in vivo* investigation of the enteric nervous system and its modulations by central nervous system, humoral and immune systems.

#### Úvod

Základem neurofyzilogie je studium odpovědí nervového systému na kontrolované stimuly. Tyto odpovědi, realizované elektrochemickou aktivitou nervových okruhů, se manifestují vůči prostředí vnitřnímu i zevnímu a mezi jejich konečné primární efekty patří buňky svalové (viscerální a somatická motorika).

Somatomotorická aktivita je řízena periferním a centrálním nervovým systémem a podmiňuje všechny reakce vůči zevnímu prostředí, od jednoduchých reflexů po volní motoriku zajišťující cílevědomou činnost a komunikaci s okolím, tj. chování jedince.

Visceromotorická aktivita je neodlučitelná od homeostázy vnitřního prostředí. Je řízena neurony, které v embryonální době kolonizovaly stěny vnitřních orgánů a představují nervový systém vegetativní či autonomní. Nejčetnější populaci těchto neuronů představuje enterický nervový systém (ENS).

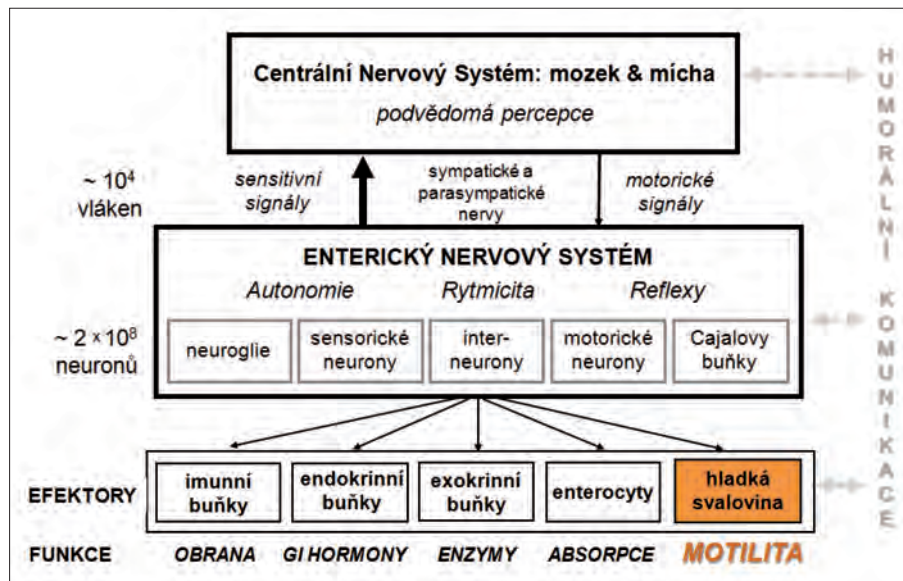
#### Enterický nervový systém

Původní, v podstatě farmakologický koncept popisoval nervové buňky ve stěně trávicí trubice jako postganglionární pleteně řízené míšními preganglionárními sympatickými a parasympatickými neurony. Současná představa (obr. 1) ukazuje, že řízení trávicích funkcí je komplexní a samostatné, i když aktivitou CNS modulované. Je zřejmé, že jednou z možností, jak studovat funkce ENS, je analýza gastrointestinální motility.

#### Gastrointestinální motilita

Gastrointestinální motilita je souhrn mechanických funkcí hladké svaloviny stěny trávicí trubice. Jde o koordinovanou automatickou a periodickou aktivitu. Základní typy GI motility jsou segmentace (míšení chymu s enzymy), peristaltismus (propulze chymu), migrující myoelektrický komplex (interprandiální kontrakce cestující podél GI traktu), tonus sfinkterů (funkční separace





Obr. 1: Blokový diagram schematizující řízení trávicích funkcí. ENS neurony početně daleko přesahují nervová vlákna spojující trávicí trubici s CNS, tvoří okruhy zajišťující autonomní funkce a jsou doprovázeny i buňkami gliálními. Cajalovy buňky představují GI pacemakery a společně s motorickými neurony koordinují gastrointestinální motilitu.

GI segmentů) a mikroskopické pohyby klků sliznice (kontakt chymu s absorpčním epitelem).

Motilita je řízena GI pacemakery (Cajalovy interstiální buňky), neurálními okruhy enterického nervového systému (ENS) a je rovněž modulována centrálním nervovým systémem, cirkulujícími hormony a systémem imunitním (obr. 1).

### Funkční poruchy GI traktu

Přibližně 2/3 gastrointestinálních chorob tvoří poruchy funkční – bez výrazných organických nálezů a s málo známou patofyziologií. Jejich nespecifická symptomatologie (abdominální hypersenzitivita, nadýmání, nauzea, zvracení, bolesti, křeče, zácpa, průjmy) je pozorována např. u funkční dyspepsie, dráždivého tračníku, gastroparézy, zácpy z pomalého tranzitu a pseudoobstrukce.

Původ funkčních poruch je pravděpodobně v dysfunkci ENS nebo jeho pozměněné modulaci centrálním nervovým systémem (CNS). Je otázka, zda poruchy GI motility, často doprovázející tyto stavy, jsou jejich důsledkem, nebo příčinou. Tento problém se zatím nedařilo vyřešit, neboť chyběla vyšetřující metoda neinterferující s trávicími funkcemi a dovolující analyzovat motilitu podél celého GI traktu.

### Vyšetřování

Dostupné metody (zejména manometrie, pH-metrie, radiologie, scintigrafie) jsou invazivní, nepříjemné a finančně nákladné a poskytují data limitovaná na krátkou časovou periodu nebo na malý okrsek. Jelikož poruchy GI motility často postihují více segmentů, je potřebné

vyšetření celého GI traktu. To do určité míry dovoluje Smart pill® (wireless motility capsule) určující doby vyprázdnění žaludku a tranzitu tenkým a tlustým střevem.

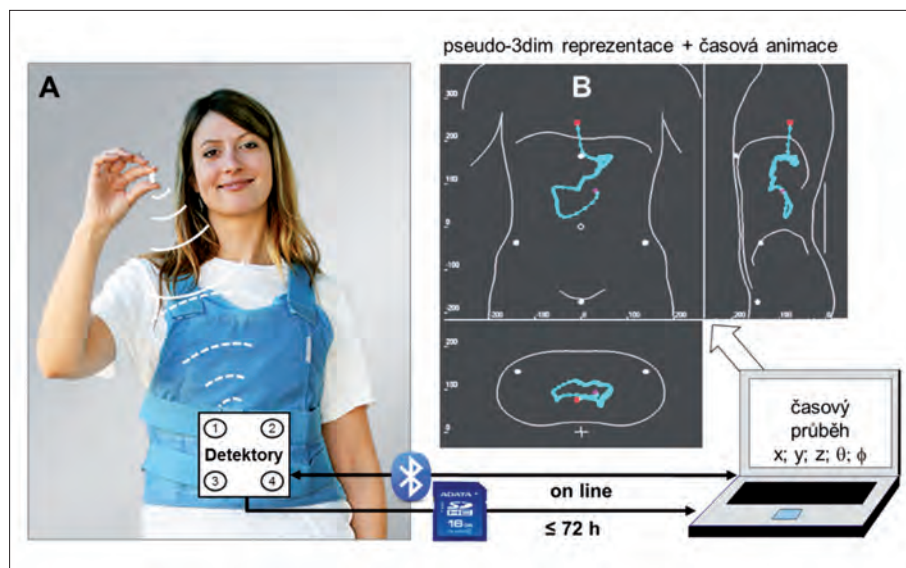
Magnet Tracking System (MTS) – nová metoda zde stručně představená – přináší navíc dosud nejdetailejší prostorové a časové informace o dynamice motility podél celého GI traktu. Metoda nenarušuje normální fyziologické procesy a dovoluje dlouhodobá i opakovaná ambulatorní vyšetřování.

### Magnet Tracking System

#### Princip a užití

MTS je minimálně invazivní systém založený na bezdrátovém stopování spolknuté kapsle vysílající permanentní nebo střídavé magnetické pole (Schlager et al., 2001; Stathopoulos et al. 2005; Haase et al. 2014). Systém tvoří detektory magnetického pole ve formě buď matrice 16 detektorů umístěné paralelně s břišní stěnou (permanentní magnet: MTS1), nebo vesty nesoucí 4 detektory (střídavé pole: MTS2). První varianta, měřící signály kapsle volně se pohybující nebo umístěné na konci žaludečního katétru, vyžaduje nehybnost pacienta a detektorů vůči magnetickému poli Země. Je tedy využívána hlavně pro výzkum. Druhá varianta dovoluje volný pohyb pacienta, a tudíž i ambulatorní vyšetření. Obě varianty doplňuje softwarová analýza s displejem.

Variantu MTS2 ilustruje obrázek 2. Kapsle o průměru 9 mm, délce 21 mm a specifické hmotnosti 1,6 g/cm<sup>3</sup> obsahuje elektromagnet a baterii o životnosti až 72 h. Kapsle



Obr. 2: MTS – neinvazivní a průběžný monitoring dynamiky GI motility. A: Detektory ve vestě pacienta měří magnetické pole vysílané spolknutou kapslí a předávají údaje počítači a zároveň je ukládají do paměťové karty. B: Softwarem rekonstruovaná dráha kapsle monitorovaná v průběhu času ve frontální, kaudo-kraniální a sagitální projekci (zde průběh koncem jícnu, žaludkem a duodenem). Software rovněž vyhodnocuje délku, rychlost, zrychlení a sílu [6] pohybu kapsle. Je možno snímat současně signály až ze 3 kapslí spolknutých ve zvolených intervalech [7].

vydává elektromagnetické signály (10Hz) měřené detektory magnetického pole. Numerické údaje měření jsou ukládány do paměťové karty a mohou být také zároveň předávány počítači. Systém umožňuje sledovat současně dráhu až 3 kapslí spolknutých ve zvolených intervalech. Data z detektorů jsou převedena iterativními algoritmy v časoprostorové souřadnice ( $x; y; z; \phi; q; t$ ) umožňující vektoriální syntézu dráhy a rotací kapsle. Zároveň jsou monitorovány artefakty způsobené náhlými pohyby pacienta (akcelerometr ve vestě). Pacient vede stručný deník o své aktivitě v průběhu vyšetření, který usnadňuje interpretaci výsledků.

Hodnocení dat je buď v reálném čase (pacient přítomen, Bluetooth komunikace), nebo po odevzdání paměťové karty. Displej monitoruje dráhu kapsle ve frontální, kaudo-kraniální a sagitální projekci (obr. 1B). Software rovněž vyhodnocuje proběhlou délku, rychlost a zrychlení pohybu kapsle a rytmickou aktivitu kontrakcí. Vyšetřující tak získává detailní informace jak o anatomii, tak o dynamice tranzitu podél celého GI kanálu. Užitím 2 nebo 3 kapslí je možno studovat funkční vztahy a koordinaci mezi jednotlivými segmenty GI traktu.

Vzhledem k ostatním komplexním technikám je metoda MTS výborně snášena pacientem a je jednoduchá a ekonomická. Je ovšem kontraindikována při podezření na organickou obstrukci nebo možnost perforace.

Systém byl vyvinut v laboratoři autora (Institut de Physiologie de la Faculté de Lausanne) a v laboratořích

Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne. Výrobce je Motilis Medica SA, Lausanne ([www.motilis.com](http://www.motilis.com)).

### Přehled informací, které poskytuje MTS

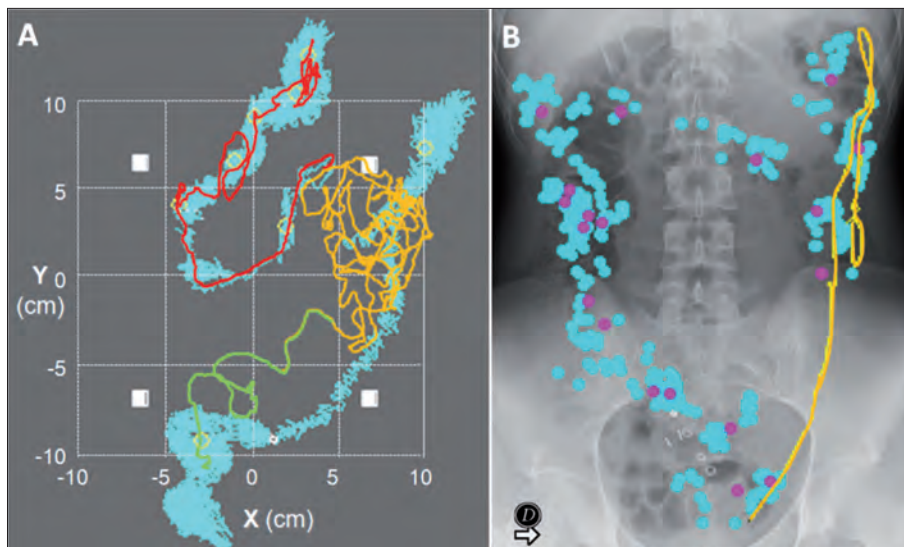
Uvádíme zde příklady výsledků získaných pomocí MTS1 a MTS2 ve spolupráci s gastroenterologickými a chirurgickými centry (Lausanne, Švýcarsko; Aarhus, Dánsko; Londýn, Velká Británie; Hamilton, Kanada). Tyto výsledky se týkají mužů a žen dobrého zdraví (věk 22 až 52 roků) a představují základní informace pro srovnání se studii klinickými (viz uvedená literatura).

#### Konfigurace GI traktu a přehledné hodnocení pohybu kapsle

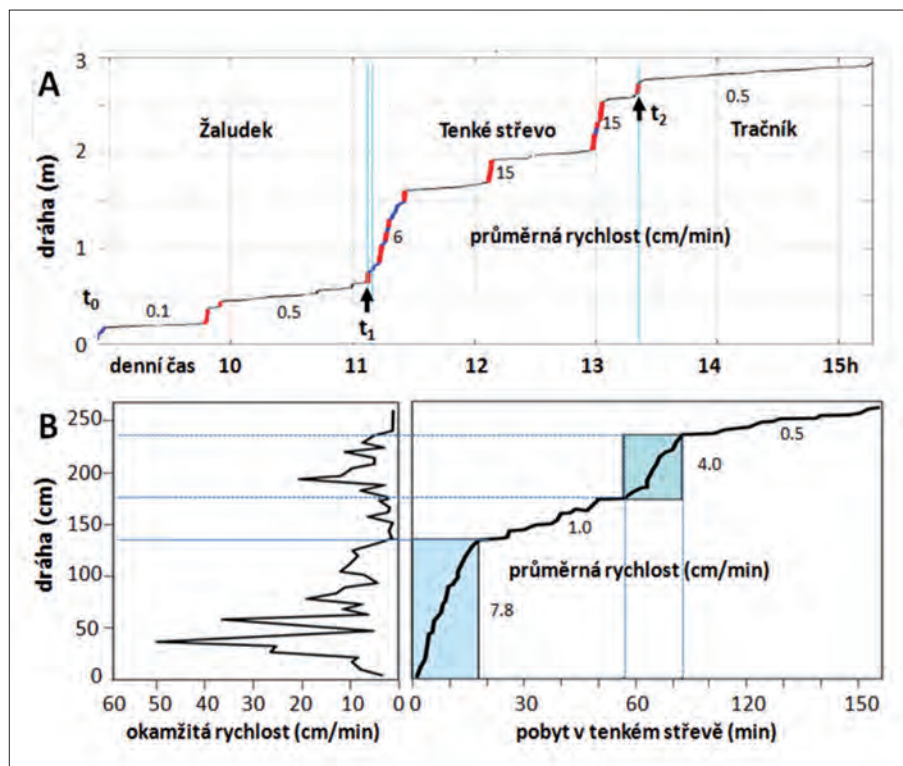
Poloha kapsle monitorovaná každou vteřinu vytváří jakýsi „odlitek“ lumina orgánu, ze kterého je možno stanovit časový posun kapsle podél osy GI kanálu (obr. 3A) a zjistit tak i pohyby retrogradní. Animovaná vizualizace kapsle v delších intervalech usnadňuje rychlou orientační analýzu základních fází motility (klid, oscilace, translace) a směru, rozsahu a rychlosti segmentálního tranzitu (obr. 3B).

#### Časoprostorová analýza dat: dynamika tranzitu segmenty gastrointestinálního traktu

Grafické vyjádření dráhy proběhlé kapslí vůči času (obr. 4) podává detailní informace o dynamice tranzitu. Posun GI trubíc probíhá typicky v několika „skocích“

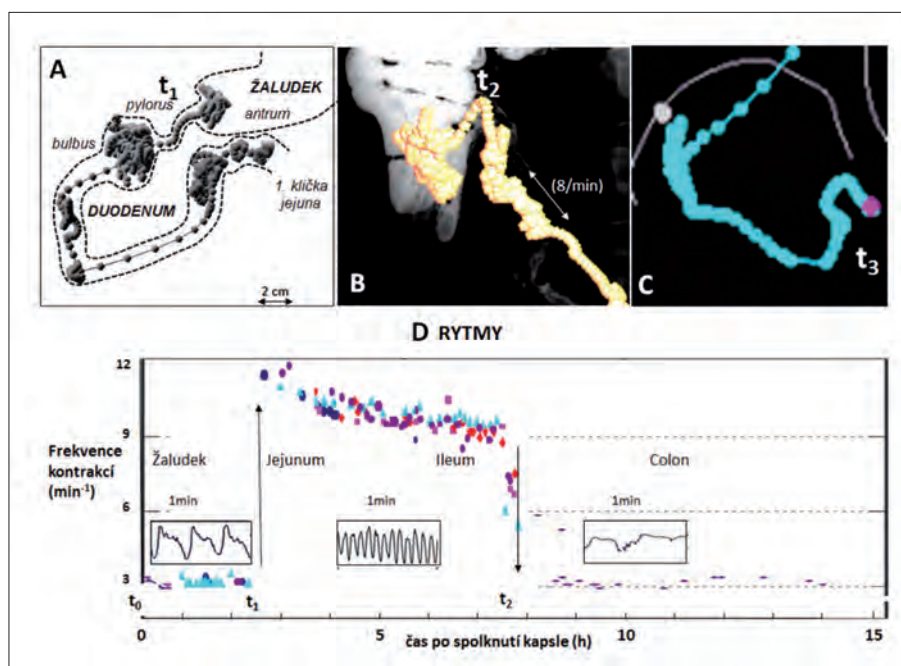


Obr. 3: Frontální projekce dráhy magnetické kapsle trávicím traktem. A. Poloha kapsle (1 modrý bod/s) během průběhu žaludkem, duodenem a levou polovinou tračníku (pravá polovina neměřena). Dráha kapsle běží osou žaludku a duodena (červená), jejuna (žlutá) a ilea (zelená). Bílé čtverečky značí polohu detektorů. B. Posun kapsle v tlustém střevě každou minutu (modrá) a každých 30 minut (růžová). Žlutě vyznačen „gastrokolický reflex“: 45 sekund trvající rychlý posun sestupným tračníkem (tzv. mass movement) začínající 8 minut po vypití ranní kávy (13 cm orálně, pak 28 cm aborálně do sigmatu). Korespondující radiografie koreluje tranzit kapsle a radiokontrastních markerů. Podle [5].

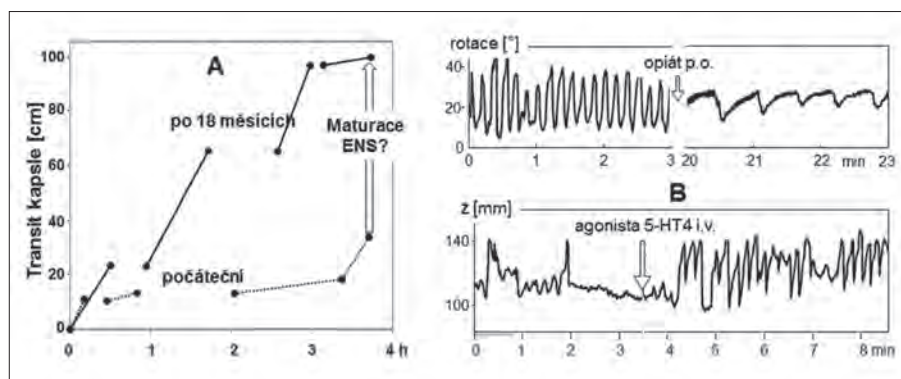


Obr. 4. Rozsah a rychlost tranzitu. A. Tranzit kapsle probíhá fázemi rychlého (červeně) a pomalého posunu.  $t_0$ : vstění kapsle do žaludku;  $t_1$ : přechod do duodena;  $t_2$ : ileo-cekální přechod.  $t_1 - t_0$ : doba vyprazdňování žaludku;  $t_2 - t_1$ : pobyt v tenkém střevě. B. Detailní rozložení okamžité a průměrné rychlosti tranzitu tenkým střevem (2 rychlé a 2 pomalé periody) dovoluje určit místa a okamžiky silných kontrakcí. Podle [6].





Obr. 5. Srovnání anatomických a funkčních aspektů: segmentální a totální GI tranzit. A: Okamžik pasáže gastroduodenální ( $t_1$ ) a posun duodenem. B: Okamžik pasáže do céka ( $t_2$ ). C: Sagitální projekce konce rychlého pohybu sestupným tračníkem a pomalý posun sigmatém do análního kanálu.  $t_1$ : defekace. Doba transitu:  $t_1 - t_0$  = žaludek,  $t_2 - t_1$  = tenké střevo,  $t_3 - t_2$  = tlusté střevo,  $t_3 - t_0$ : totální GI tranzit. D: Profil rytmických kontrakcí podél GI traktu.  $t_1$ : příchod kapsle do žaludku (3/min); přechod pylorem (skok na 12/min);  $t_2$ : přechod ileo-cekální (skok na 3/min). Aborální gradient frekvencí tenkého střeva změřen 5 $\times$  u stejného jedince v různých dnech. Podle [2 a 5].



Obr. 6. Příklady klinické a výzkumné aplikace MTS. A: Výsledky 14 měření tranzitu tenkým střevem u děvčátka s vrozeným těžkým Hirschsprungem před operačními zákroky a po nich (kolo-rektální resekce pro aganglionosu, Dubamel). Významné spontánní zlepšení funkční koordinace střeva během 2 prvních let po narození. Podle [4]. B: Přímá validace farmakologických principů. Ovlivnění žaludeční motility u psa sledované v reálném čase. Drastický útlum rytmu (nahore) a návrat normálního rytmu po periodě chaotické aktivity (dole). [Novartis, Dr. Weber].

náhlé akcelerace sledované fázemi zpomalení. Tenké střevo vykazuje nejčastěji 2–4 těchto period. Derivace dráhy podle času udává v každém segmentu profil okamžité rychlosti, jakož i rychlost průměrnou. Naměřené rychlosti anterográdních i retrográdních posunů se pohybují v rozmezí několika mm/min až po 1 m/min.

Srovnání časoprostorového grafu s anatomickou reprezentací a také s frekvencí kontrakcí (obr. 5) určuje přesnou lokalizaci kapsle při přechodu do segmentu následujícího a tím dobu vyprazdňování žaludku, tranzit duodenem, jejunem, ileem a tračníkem vzestupným, příčným, sestupným a esovitou kličkou. Občas je možno zachytit i defekaci.



## Příklady klinického a výzkumného užití

### *Fyziologické intersegmentální interakce.*

MTS je výborně snášen pacienty, dovoluje až 3denní ambulatorní vyšetření a také simultánní sledování až 3 kapslí spolknutých v daných intervalech (Haase et al., 2014). Tak je možno vůbec poprvé získat objektivní a kvantitativní informace o funkční koordinaci jednotlivých GI segmentů, představující kapitulu fyziologie ještě velmi málo probádanou. Příkladem je gastro-kolická odpověď, tj. masivní posun obsahu tračníku po ranní aktivitě (obr. 3B) nebo změny motility závislé na složení potravy (Guignet et al. 2006).

### *Vývoj patologického procesu*

MTS dovoluje opakovaná (např. pre- a postoperační) vyšetření přinášející cenné informace o vývoji stavu pacienta. Příkladem je obr. 6A dokumentující vývoj tranzitu tenkého střeva u těžce malformovaného dítěte (pouze 35 cm normálního tenkého střeva). Přítomnost rytmické, i když nekoordinované motility vedla k rozhodnutí opustit opakované biopsie a možnost resekce 65 cm zbylého patologického tenkého střeva (dysganglionóza). Následná vyšetření ukázala spontánně se zlepšující tendenci a pomohla naplánovat optimální operační program (Schlageter et al., 2006). Konečné dosažení normálního tranzitu ukazuje na možnost funkční plasticity ENS.

### *Farmakologie*

MTS dokumentuje jednoznačně a v reálném čase efekty (nástup, ovlivnění, odeznění) užívaných léků nebo zkoumaných potenciálních farmakologických principů na GI motilitu (obr. 6).

### **Závěr**

Magnet Tracking Systém je technika, která monitoruje motorickou dynamiku celého GI traktu, aniž by zasahovala do jeho fyziologických procesů. Přináší relevantní poznatky o funkci jednotlivých GI segmentů a jejich koordinaci. Gastrointestinální motilita je řízena enterickým nervovým systémem. Její studium by mělo dovolit

hlubší pochopení funkcí ENS v podmínkách normálních i ve stavech patologických, jako jsou poruchy funkční nebo změny doprovázející neurodegenerativní procesy autonomního nervového systému.

## Literatura

Haase AM, Gregersen T, Schlageter V, Scott MS, Demierre M, Kucera P, Dahlerup JF, Krogh K. Pilot study trialling a new ambulatory method for the clinical assessment of regional gastrointestinal transit using multiple electromagnetic capsules. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1783–1791.

Hiroz P, Schlageter V, Givel JC, Kucera P. Colonic movements in healthy subjects as monitored by a magnet tracking system. *Neurogastroenterology and Motility* 2009;21:838–847.

Guignet R, Bergonzelli G, Schlageter V, Turini M, Kucera P. Magnet Tracking: a new tool for in vivo studies of the rat gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:472–478.

Laulicht B, Tripathi A, Schlageter V, Kucera P, Mathiowitz E. Understanding gastric forces calculated from high-resolution pill tracking. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 2010;107:8201–8206.

Schlageter V, Stathopoulos E, Demierre M, Kucera P, Meyrat BJ. Evaluation of digestive motility by Magnet Tracking System in a case of severe Hirschsprung disease. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:692.

Schlageter V, Besse PA, Popovic RS, Kucera P. Tracking system with 5 degrees of freedom using a 2D array of Hall sensors and a permanent magnet. *Sens actuat* 2001;A92:37–42.

Stathopoulos E, Schlageter V, Meyrat B, De Ribaupierre Y, Kucera P. Magnetic pill tracking: a novel non-invasive tool for investigation of human digestive motility. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:148–154.



## Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie

Jiří Vencovský, Heřman Mann

*Rheumatologický ústav, Praha*

### The immune intermediary of necrotised myopathy.

#### Souhrn

V přehledném článku jsou představeny jednotlivé formy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IZNM), která je poměrně nově rozeznávanou podskupinou idiopatických zánětlivých myopatií. Největší prostor je věnován nekrotizující myopatii vznikající jako indukované autoimunitní onemocnění po léčbě statiny. Tato forma je asociována s produkcí anti-HMGCR protilátek. Statiny blokují aktivitu HMGCR (3-hydroxy-3-metyl glutaryl-koenzym A reduktáza), která je pak zvýšeně produkována ve svalových buňkách. To dosud nejasným mechanismem způsobí ztrátu tolerance vůči HMGCR a organismus vytváří autoprotilátky, které jsou těsně spjaty s vývojem a aktivitou onemocnění. Anti-HMGCR+ IZNM se nezlepší po vysazení statinů, ale pouze po imunosupresivní léčbě.

#### Summary

Individual forms of immune mediated necrotizing myopathy (IMNM) are reviewed as a relatively newly recognized subgroup of idiopathic inflammatory myopathies. The review is mainly focused on necrotizing myopathy which is as an autoimmune disease induced by treatment with statins and is associated with production of anti-HMGCR autoantibodies. Statins block HMGCR (3-hydroxy-3-methyl glutaryl-coenzyme A reductase) and this enzyme is then hyperexpressed in muscle cells. By so far unclear mechanism this leads to loss of tolerance to HMGCR and production of autoantibodies. These antibodies are closely related to induction of the disease and its activity. Anti-HMGCR positive IMNM does not improve after statin withdrawal and responds only to immunosuppressive treatment.

#### Úvod

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IZNM) je poměrně nově rozeznávané onemocnění řazené mezi idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) (tab. 1).

Polymyozitida  
Dermatomyozitida  
Juvenilní dermatomyozitida  
Myozitida s inkluzními tělísky  
Amyopatická dermatomyozitida  
Myozitida asociovaná s maligními nádory  
Myozitida v rámci překryvných syndromů  
Nespecifická myozitida  
Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie/nekrotizující autoimunitní myopatie

Tab. 1 Jednotky, které se řadí mezi idiopatické zánětlivé myopatie (IZM)

Názvosloví není sjednoceno, takže se v literatuře objevuje také název nekrotizující autoimunitní myopatie (NAM). Toto onemocnění je definované především histopatologickým nálezem, kterým se odlišuje od ostatních IZM (tab. 2) (Hoogendijk et al., 2004).

Histologický obraz nekrózy svalových vláken není ovšem zcela specifický pro IZNM a může být přítomen i u jiných onemocnění, především u toxických myopatií vyvolaných léčivou nebo drogami a také u svalových dystrofií (např. dysferlinopatie nebo facioskapulohumerální svalové dystrofie). IZNM je samo o sobě také ještě heterogenní onemocnění. Zejména podle přítomnosti autoprotilátek odlišujeme několik jednotek (tab. 3).

Pro všechna tato onemocnění platí, že postihují dospělou populaci, začínají subakutně či chronicky, způsobí proximální svalovou slabost, ale spíše nezpůsobují významnější bolesti svalů, respektive většinou probíhají bez myalgií, a obvykle nemívají extramuskulární postižení.

1. **Klinická kritéria:** začátek po 18. roce věku, subakutní nebo pomalý nástup příznaků, symetrická slabost proximálních > distálních svalů a flexorů > extenzorů krku. Vyloučení myozitidy s inkluzními tělisky, toxické, endokrinní myopatie, amyloidózy, dystrofie, neuropatie.
2. **Laboratorní kritéria:** zvýšená hladina kreatinkinázy.
3. **Další laboratorní kritéria (1 z 3):**
  - a) typické změny v elektromyografii,
  - b) difuzní či fokální edém ve svalové tkáni v obrazu magnetické rezonance při STIR sekvenci,
  - c) specifická autoprotilátka v séru.
4. **Svalová biopsie:**  
**Kvalifikační kritéria:** Výrazné množství nekrotických svalových vláken jako hlavní abnormalita v histopatologickém nálezu. Zánětlivé buňky jsou jen málo četné nebo uloženy jen mírně perivaskulárně; perimysální infiltrát není přítomný. Mohou být přítomna depozita účinných složek komplementu v malých cévách, v elektronové mikroskopii nejsou tubuloretikulární inkluze v endoteliálních buňkách.  
**Vylučující kritéria:** Nesmí být přítomny biopické známky naznačující jiné svalové onemocnění.

Tab. 2: Hlavní diagnostická kritéria pro IZNM (podle 1)

Bývají vysoce zvýšené enzymy pocházející ze svalové tkáně (především kreatinkinázy – CK) a v elektromyografii se ukáže myogenní nález. V histologickém obraze převažují nekrotické změny (obr. 1). Pokud je nějaký zánětlivý infiltrát, není nijak typicky lokalizován a je převážně tvořen makrofágy. Pro autoimunitní původ IZNM svědčí především častá přítomnost specifických autoprotilátek a odpověď na imunosupresivní léčbu.

IZNM byly jako samostatná skupina v rámci IZM definovány před poměrně krátkou dobou, a proto jsou stále diskutovány jejich příznaky a známky, které se v některých případech mohou odlišovat od výše zmíněného klasického popisu. Tato skupina nemocí tedy zaznamenává neustálý vývoj, na němž se podílí i skutečnost, že patogenetické mechanismy vzniku poškození nebyly dosud objasněny.

### IZNM s pozitivitou anti-HMGCR protilátek

IZNM spjatá s anti-HMGCR protilátkami (HMGCR = 3-hydroxy-3-metyl glutaryl-koenzym A reduktáza) se rychle stala nejvýznamnější jednotkou mezi imunitně zprostředkovanými nekrotizujícími myopatiemi. O její existenci se ví zhruba od roku 2010. Zdá se, že frekvence výskytu této formy stoupá (Klein et al., 2015).

Již dlouhou dobu je známo, že statiny mohou vyvolávat toxickou myopatii. Její obraz sahá od asymptomatické elevace CK, přes stavy, kdy je tato elevace CK doprovázena svalovými bolestmi či svalovou slabostí, až po těžší či těžké stavy rabdomyolýzy s možným akutním selháním ledvin (Alfirevic et al., 2014). Výskyt mírné elevace CK

IZNM asociovaná s anti-HMGCR protilátkami  
 IZNM asociovaná s anti-SRP protilátkami  
 IZNM při antisyntetázovém syndromu  
 IZNM u jiných „onemocnění pojiva“  
 Paraneoplastická myopatie

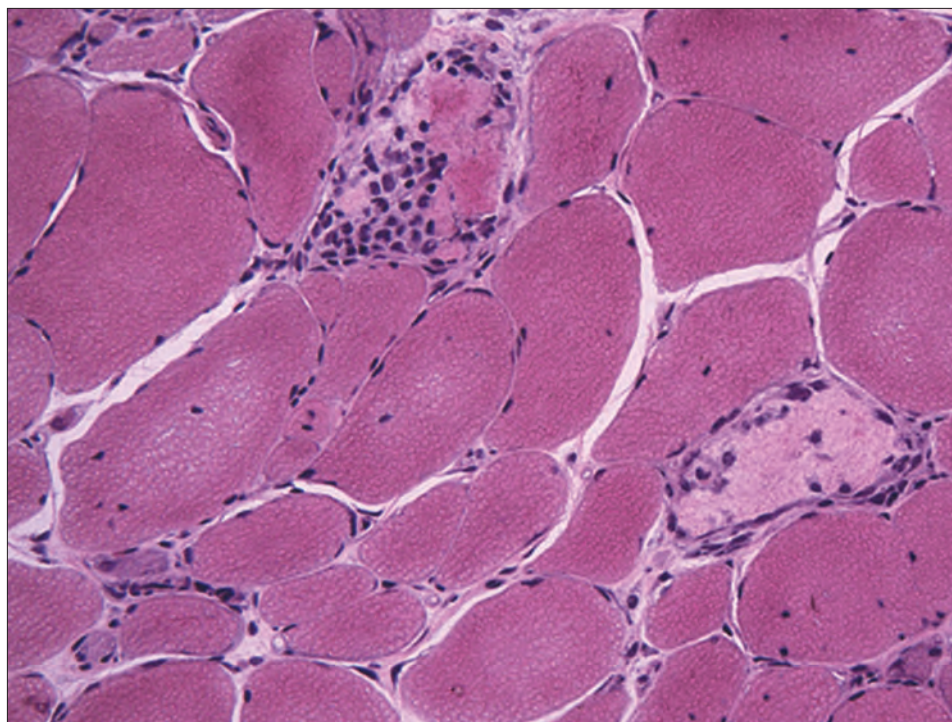
Tab. 3: Formy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie

a případně tolerovatelných myalgii se odhaduje ve velmi širokém rozmezí od méně než 1 % do až 25 %. Závažnější formy jsou však řídké. Myalgie či elevace CK se mohou objevit kdykoliv v průběhu léčby a obvykle odezní za několik týdnů až měsíců po vysazení statinu. Roli pravděpodobně hraje i genetická predispozice, např. v transmembránovém transportéru hepatocytů (Vrablík et al., 2014). Objevily se zprávy, že dosud ne zcela jasným mechanismem může mít permissivní vliv nízká hladina vitamínu D (Khayznikov et al., 2015). Jen velmi vzácně obtíže perzistují a případně se po vysazení statinů dále zhoršují. Ke konci minulého desetiletí se začaly množit popisy případů závažné přetrvávající myopatie i po ukončení statinové léčby. Ukázalo se, že základní patologií u těchto nemocných jsou nálezy nekrotizujících změn ve svalové biopsii, které většinou nejsou doprovázeny infiltrativními zánětlivými změnami ve svalové tkáni. Řada nemocných měla přítomné autoprotilátky proti HMGCR a jejich stav se začínal vylepšovat až po podání glukokortikoidů nebo dalších imunosupresiv (Christopher-Stine et al., 2010).

Zásadní informace o tomto typu IZNM přinesla série prací autorského kolektivu z centra pro léčbu a výzkum myozitid na Univerzitě Johnse Hopkinse. Při vyšetření séra 26 nemocných s nekrotizující myopatií nejasné etiologie byla u 16 z nich (62 %) metodou radioaktivní imunoprecipitace s extraktem izolovaným ze svalové tkáně zjištěna dosud neznámá protilátka precipitující dublet proteinů o molekulové hmotnosti 200 a 100 kDa (Christopher-Stine et al., 2010). Následně bylo prokázáno, že se jedná o protilátku zaměřenou proti katalytické doměně molekuly 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA reduktázy (HMGCR) (Mammen et al., 2011). Deset z 16 nemocných (63 %), u nichž byla tato nová autoprotilátka objevena, dostávalo v minulosti statiny. Tyto nálezy byly podobné jako ve stejné době jinými autory publikovaný popis 25 nemocných, kteří vyvinuli IZNM po expozici statinům (Grable-Esposito et al., 2010).

Později bylo metodou ELISA vyšetřeno 750 nemocných s podezřením na myopatii (Mammen et al., 2011). Protilátky proti HMGCR byly prokázány v séru 45 nemocných (6 %). Téměř všichni tito nemocní měli svalovou slabost a velmi výrazně zvýšenou kreatinkinázu. Svalová biopsie potvrdila ve 42 případech nekrotizující myopatii; 30 z celkem 45 nemocných s prokázanou pozitivitou anti-HMGCR protilátek bylo v minulosti léčeno statiny, přičemž v podskupině nemocných starších 50 let bylo





Obr. 1: Histologický nálezn u nekrotizující myopatie – nekrotická svalová vlákna obklopená makrofágy (barvení hematoxylin a eozin). Obrázek laskavě poskytl: prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D., Ústav patologie a molekulární medicíny UK 2. LF a FN v Motole

statiny léčeno 92% osob. Nemocní s polymyozitidou či dermatomyozitidou stejného věku měli v anamnéze užití statinů mezi 25–37% (Mammen et al., 2011; Mammen et al., 2014). Většina pacientů s pozitivními anti-HMGCR protilátkami vyžadovala imunosupresivní léčbu a při snížení dávek nastávaly relapsy onemocnění. Z uvedeného vyplývá, že ne všichni nemocní s anti-HMGCR protilátkami mají vysledovatelnou léčbu statiny v anamnéze, ale údaje se různí, takže někteří popisují i méně než 50% podání statinů v anamnéze (Allenbach et al., 2014). Anti-HMGCR+ pacienti naivní na statiny bývají většinou mladí, méně často bělošské populace a hůře odpovídají na léčbu imunosupresivy (Werner et al., 2012).

Klasický obraz v histopatologii je popisován u většiny nemocných – tedy převaha nekrotických vláken, bez lymfocytárního zánětlivého infiltrátu, s tím, že nadpoloviční část nemocných má přítomnou expresi molekul HLA I na povrchu svalových vláken, může být přítomna i abnormální morfologie kapilár a ve stěně cév a na povrchu non-nekrotických svalových vláken se najdou depozita komplexu proteinů patřících k terminální fázi aktivace komplementu (membrane attack complex – MAC). Většina pacientů nemá lymfocytární zánětlivou infiltraci, ale makrofágy jsou detekovatelné a u části nemocných se v poslední době popisuje možnost přítomnosti lymfocytárního infiltrátu v perivaskulární oblasti. Toto je spíše častější u anti-HMGCR negativních pacientů.

Výskyt IZNM, která je spjata s anti-HMGCR protilátkami, v posledních několika letech stoupá a je dáván nejspíše do souvislosti se stále frekventnějším užíváním statinů (Klein et al., 2015). V naší kohortě nemocných s anti-HMGCR pozitivní IZNM je frekvence užití statinů přes 90%. Je nutné zdůraznit, že tento typ IZNM je velmi raritní a naprostá většina nemocných, kteří užívají statiny, nemoc nedostane (Mammen et al., 2012). Zatím je incidence onemocnění odhadována na základě výsledků z Univerzity Johnse Hopkinse na asi 2 případy na 1 000 000 osob za rok, ale bude zřejmě vyšší (Mohassel et al., 2013). Zajímavou souvislost s anti-HMGCR pozitivní IZNM u pacienta, který statiny nikdy neužíval, popsal nedávno Mammen (ústní sdělení). Pacient užíval doplňky stravy obsahující hlívu ústříčnou. Ukazuje se, že hlíva ústříčná (*Pleurotus ostreatus*) obsahuje až 2,8% lovastatinu v suché váze, což při denním příjmu doporučených 2× 250 mg suché houby může znamenat významný příjem statinu. Hlíva ústříčná nemusí být jediným přírodním zdrojem, lovastatin je obsažen v červené fermentované rýži a výtazek z ní či rýže samotná mohou být zdrojem příjmu statinu. Souvislost s přímou toxicitou je známá, ale IZNM v takovémto případě popsána nebyla.

Zda závisí vznik IZNM na dávce statinu, není nikde dokumentováno. Souvislost je zmiňována se všemi používanými statiny, nejčastěji uváděný atorvastatin nejspíše odráží jeho nejrozšířenější použití.



Přesný mechanismus vzniku nekrotizující myopatie s pozitivitou protilátek proti HMGCRC není zatím znám. Víme, že statiny blokují aktivitu enzymu HMGCRC. U pacientů s IZNM to způsobí zvýšenou tvorbu HMGCRC, což potvrzují nálezy hyperexprese HMGCRC ve svalové tkáni, především v regenerujících vláknech. Co způsobí ztrátu tolerance proti HMGCRC a tvorbu autoprotilátek proti tomuto enzymu, není jasné – spekuluje se o možnosti změny antigenicity enzymu s navázaným statinem či o roli samotné zvýšené nabídky a exprese HMGCRC ve svalových vláknech. S vývojem anti-HMGCRC protilátek je asociována přítomnost HLA-DR1\*11:01. Protože u nemocných s IZNM je ve svaích prokazována hyperexprese HLA I molekul (normální svalové buňky neexprimují HLA I), je možné zvažovat možnou selektivní roli HLA-DR1\*11:01 molekul v procesu antigenní prezentace HMGCRC. Na přímou účast HMGCRC ukazuje myší model onemocnění, ve kterém byl gen pro HMGCRC ve svaích vyřazen (Osaki et al., 2015). Nedostatek HMGCRC ve svaích u myší vyvolal těžké svalové poškození manifestující se vysokou hladinou CK a nekrózou vláken s celkovým obrazem rabdomyolýzy. Poškození je způsobeno přerušáním metabolické dráhy syntézy cholesterolu, protože u těchto myší dokáže podání kyseliny mevalonové, která je produktem působení HMGCRC, zabránit vývoji svalového poškození. Není těžké si představit, že statiny, ale i anti-HMGCRC protilátky mohou aktivitu HMGCRC omezovat a způsobit podobné důsledky. Tyto teorie podporují také nálezy asociací hladin anti-HMGCRC protilátek s hladinami CK a stupněm svalové slabosti (Allenbach et al., 2014; Werner et al., 2012).

U žádného z pacientů, kteří jsou léčeni statiny a nemají známky nekrotizující myopatie, i když mají třeba známky přímé statinové toxicity, nebyly nalezeny anti-HMGCRC protilátky (Mammen et al., 2012). IZNM asociovaná s pozitivitou anti-HMGCRC protilátek tedy nepatří do spektra toxických myopatií způsobených statiny. Pokud se objeví závažnější symptomy postižení svalů při léčbě statiny, které přetrvávají i po jejich vysazení a pacient má pozitivní anti-HMGCRC protilátky, jedná se s vysokou pravděpodobností o léčbu indukované imunitně podmíněné onemocnění a jako takové by mělo být léčeno.

Klinicky mají nemocní s anti-HMGCRC protilátkami svalovou slabost jako naprosto převažující příznak. Ta bývá těžká, někdy zcela imobilizující. Jen velmi řídko jsou přítomny i další symptomy, např. dysfagie. Organové postižení, jaké můžeme vidět u polymyozitidy, např. plicní či kardiální, u IZNM asociované s pozitivitou anti-HMGCRC protilátek zcela chybí.

Léčebně pacienti reagují na podání glukokortikoidů. Doporučované dávky prednisonu jsou variabilní, ale většinou se pohybují kolem 1 mg/kg váhy. Často je potřebné přidat imunosupresivní léčbu, např. methotrexat, azathioprin, cyklofosamid. Tato terapie má efekt u části nemocných, ale při pokusech o její ukončení onemocnění často vzplane, i když většinou se dá dosáhnout stabilizace při nižších udržovacích dávkách (Christopher-Stine et al.,

2010; Grable-Esposito et al., 2010). Část nemocných však na tuto léčbu prakticky vůbec nereaguje. V literatuře jsou údaje o efektu intravenózních imunoglobulinů (IVIg) (Mammen et al., 2015), což potvrzují naše omezené zkušenosti u 2 pacientů. Léčbu je však pravděpodobně nutné podávat dlouhodobě. Nedávno byly publikovány výborné výsledky u jinak rezistentních pacientů léčených IVIg bez konkomitantní léčby glukokortikoidy (Mammen et al., 2015). Pacienti s anti-HMGCRC protilátkami, kteří nebyli v minulosti léčeni statiny, však bývají na léčbu IVIg rezistentní (Mammen, 2014). Jsou i zprávy o efektu rituximabu (Ramanathan et al., 2015). V několika případech byla také použita plazmaferéza.

### IZNM s pozitivitou anti-SRP protilátek

Signál rozpoznávající částice (SRP) jsou komplexy malých cytoplazmatických RNA s 6 proteiny. Účastní se navádění vytvářejících se polypeptidů při přenosu do endoplazmatického retikula během proteosyntézy. Protilátky proti SRP byly poprvé popsány v roce 1986 a hned od počátku asociovány se závažnou formou polymyozitidy. Najdou se asi u 4–6% IZM (Targoff et al., 1990; Love et al., 1991). Později se ukázalo, že většina nemocných s těmito protilátkami má převážně nekrotické změny ve svalových biopsiích, často bez přítomného zánětlivého infiltrátu (Benveniste et al., 2011) a pacienti se tak nově řadí mezi IZNM. Onemocnění způsobí těžkou svalovou slabost, rychle se vytvářejí svalové atrofie a bývá vysoce zvýšená hladina CK a dalších enzymů pocházejících ze svalových buněk. Část nemocných má potíže s polykáním a ty mohou být někdy velmi těžké a znemožňující výživu. Může být přítomno plicní postižení, ale méně často než u polymyozitidy či dermatomyozitidy. Původní popis zahrnoval také těžké kardiální postižení, ale ne všechny sestavy nemocných s anti-SRP toto pozorování replikují (Hengstman et al., 2006). Častěji než u ostatních typů zánětlivých myopatií jsou přítomny myalgie.

Histopatologické vyšetření ukazuje nekrotizující myopatii, hyperexpresi HLA I molekul na svalových vláknech a nekonstantní přítomnost depozit terminálních částí komplementu v cévách. Většinou nejsou přítomné, nebo jen řídko, lymfocyty ve tkáni.

Pro patogenetický účinek anti-SRP protilátek svědčí jejich výrazná asociace s hladinami CK a klinickou aktivitou choroby (Benveniste et al., 2011). Zajímavé je pozorování častějšího začátku anti-SRP+ IZNM na podzim, ale ne všechny sestavy toto potvrzují. Mohlo by to ukazovat na nějaký zevní indukční činitel.

Průběh tohoto onemocnění je většinou závažný, špatně ovlivnitelný glukokortikoidní či imunosupresivní léčbou. V poslední době se zdá, že část nemocných reaguje na léčbu rituximabem (Valiyil et al., 2010). Role IVIg je sporná, spíše se zdá, že zde většinou nemají efekt.

### IZNM u antisyntetázového syndromu

Antisyntetázový syndrom je charakterizován akutně či subakutně vznikající svalovou slabostí, někdy

s myalgiemi, a je doprovázen přítomností horeček, artritid, Raynaudova fenoménu, plicního intersticiálního zánehtu a hyperkeratotických změn na hranách prstů rukou označovaných jako prsty mechanika. Nemocní mají některou z 8 známých autoprotilátek proti aminoacyl-tRNA-syntetázám. Nejčastější je anti-Jo-1, namířená proti histidyl-tRNA-syntetáze. Tito nemocní mohou mít vedle klasických známek dermatomyozitidy nebo polymyozitidy ve svalové biopsii převažující nekrotický nález s dominujícími makrofágy. Nález doprovází hyperexprese HLA I molekul, depozita komplementu v cévách a na povrchu svalových vláken. Někdy může být zachycena i perifascikulární atrofie, která je jinak typická pro dermatomyozitidu (Stenzel et al., 2012).

### IZNM u systémových onemocnění pojiva

Byly popsány případy IZNM asociované s dalšími chorobami pojiva, jako jsou a systémový lupus erythematosus či smíšené onemocnění pojiva. Teprve velmi nedávno se ukázalo, že významná část nemocných se systémovou sklerodermií a doprovodnou myopatií má významné nekrotické projevy ve svalové biopsii, které jsou do značné míry zodpovědné za celkovou slabost, udávanou těmito nemocnými (Paik et al., 2015).

### Paraneoplastická a virová IZNM

Výskyt paraneoplastické IZNM byl popsán u nemocných s řadou různých maligních onemocnění včetně adenokarcinomů gastrointestinálního traktu, nádorů plic, prsu, prostaty a mnohočetného myelomu. Ojedinele byly dokumentovány případy IZNM vyvolané virem HIV a virové hepatitidy typu C.

### Diagnostika IZNM

Diagnóza IZNM je založena na histologickém nálezu ve spojení s odpovídajícím klinickým obrazem. Pro IZNM je typický subakutní nástup proximální symetrické svalové slabosti, postihující horní i dolní končetiny. Nemocní mívají obtíže se vstáváním ze židle, s chůzí do schodů, nejsou schopni zvedat předměty. Při těžším průběhu mohou být zcela upoutáni na lůžko. Svalová slabost může být doprovázena myalgiemi. Poměrně častá je dysfagie. Někdy jsou přítomné i nespecifické příznaky jako např. únava a hubnutí. Pacienti s pozitivitou anti-SRP protilátek mohou mít postižení myokardu, které se projevuje arytmiemi nebo kardiomyopatií. Typické jsou vysoké hodnoty CK, většinou vyšší než 10násobek horní hranice normy. Určitým vodítkem může být věk: anti-SRP asociovaná IZNM je častější u mladších nemocných (průměrný věk 40 let) než anti-HMGCR asociovaná a paraneoplastická IZNM (průměrně 65 a 70 let). U všech nemocných s nekrotizující myopatií ve svalové biopsii je třeba v první řadě vyloučit toxickou myopatii navozenou drogami a léčivými (např. alkohol, kokain, statiny, fibráty). Ta obvykle odeznívá po vysazení vyvolávající noxy. Zvláště u mladších nemocných a při pomalejším rozvoji příznaků je třeba pátrat po možné svalové dystrofii, důležitou

roli při tom hraje imunohistochemické vyšetření svalové biopsie. V závislosti na klinických souvislostech je třeba také zvážit screening k vyloučení malignity. U většiny nemocných s IZNM lze detekovat některou z autoprotilátek zmíněných výše, což potvrzuje autoimunitní původ onemocnění a je indikací k zahájení imunosupresivní léčby.

*Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).*

### Literatura

Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:150–157.

Alfirevic A, Neely D, Armitage J, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96(4):470–6.

Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63(7):1961–71.

Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41:185–90.

Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635–8.

Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14(5):337–45.

Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2757–2766.

Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, Kumar A, Wang P, Glueck CJ. Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy, or myonecrosis can in most cases be safely resolved by vitamin D supplementation. *N Am J Med Sci* 2015;7(3):86–93.

Klein M, Mann H, Pleštilová L, et al. Increasing incidence of immune-mediated necrotizing myopathy:

- single-centre experience. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(11):2010–4.
- Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360–74.
- Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63:713–721.
- Mammen AL. Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:679–83.
- Mammen AL, Pak K, Williams EK, et al. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:269–272.
- Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2015;373(17):1680–2.
- Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013; 48(4):477–83.
- Osaki Y, Nakagawa Y, Miyahara S, et al. Skeletal muscle-specific HMG-CoA reductase knockout mice exhibit rhabdomyolysis: A model for statin-induced myopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;466(3):536–40.
- Paik JJ, Wigley FM, Lloyd TE, et al. Spectrum of muscle histopathologic findings in forty-two scleroderma patients with weakness. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(10):1416–25.
- Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(3):e96.
- Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: immune-mediated necrotizing myopathies--a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38(7):632–46.
- Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361–70.
- Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with antisignal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res* 2010;62:1328–34.
- Vrablík M, Zlatohlávek L, Štulc T, et al. Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management. *Physiol Res* 2014;63(Suppl. 3):S327–S334.
- Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-HMG-CoA reductase associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2012; 64:4087– 4093.





## Extrakorporální membránová oxygenace v léčbě respiračního a oběhového selhání u novorozenců a dětí

Václav Vobruba

*Univerzita Karlova v Praze, 1. LF a VFN, Klinika dětského a dorostového lékařství*

### Extracorporeal membrane oxygenation in the treatments of respiratory and circulatory failure in newborns and children.

#### Úvod

Extrakorporální membránová oxygenace byla prvně použita v léčbě respiračního selhání v roce 1971 (Hill et al., 1972). Bartlett a kol. publikovali v roce 1976 zkušenosti s léčbou pomocí ECMO u dětí a novorozenců. Technologické a terapeutické inovace v oblasti mimotělní oxygenace vedly v posledních letech k nárůstu počtu kriticky nemocných léčených uvedenou metodou. Podle mezinárodního registru Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) je z důvodů respiračního selhání indikováno k ECMO ročně více než 600 novorozenců a přes 300 dětí. Vzestup počtu dospělých pacientů je exponenciální (Arbor, 2012).

ECMO je způsob mimotělní podpory, při které je krev nemocného pomocí pumpy odváděna extrakorporálně. Při průtoku oxygenátorem se okysličuje a zároveň je částečně eliminován oxid uhličitý. Vysoce oxygenovaná krev se vrací zpět do organismu. Při respiračním selhání nevládnutelném konvenční nebo nekonvenční ventilační technikou se zachovanou a farmakologicky ovlivnitelnou funkcí srdečních komor je indikováno veno-venózní ECMO (V-V ECMO). Při kombinovaném srdečním a respiračním selhání se používá veno-arteriální ECMO (V-A ECMO), kdy je funkce obou orgánů z velké části nahrazena.

Při V-V ECMO je u dětí s hmotností do 20 kg indikován přístup cestou v. jugularis interna l.dx. za použití double lumen katétru velikosti 12-18 F. U novorozenců a kojenců je dávana přednost chirurgickému zavedení. U dětí s hmotností větší než 20 kg je volen podobně jako u dospělých jugulo-femorální přístup se zavedením katétru seldingerovskou technikou. Oxygenace je ovlivněna poměrem extrakorporálního průtoku krve k srdečnímu výdeji pacienta a frakcí kyslíku ve směsi plynů protékající oxygenátorem. Průtok plynů ovlivňuje eliminaci CO<sub>2</sub>.

Při V-A ECMO je u dětí do hmotnosti 20 kg zaváděna nasávací kanyla přes v. jugularis interna do pravé síně

a návratová kanyla cestou a. carotis communis do aortálního oblouku. Účinnost oběhové podpory je určována průtokem krve a oxygenace frakcí kyslíku ve směsi plynů protékajícím oxygenátorem.

Ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze (VFN) byl ECMO program zahájen v roce 2007 u dospělých pacientů a o tři roky později u dětí a novorozenců. VFN je tak jediným pracovištěm v České republice, které poskytuje mimotělní membránovou oxygenaci v celém věkovém rozmezí. V předložené práci jsou uvedeny výsledky léčby pomocí ECMO u novorozenců a dětí za uvedené období.

#### Souhrn pacientů, metodika a výsledky

Souhrn pacientů a výsledky. Od října 2010 do současné doby bylo léčeno na našem pracovišti pomocí mimotělní membránové oxygenace 26 pacientů (14 novorozenců a 12 dětí). Medián stáří a doby umělé plicní ventilace (UPV) před zahájením mimotělní podpory byl u novorozenců 69 hod., resp. 61,5 hod., a u dětí 6 měsíců, resp. 139 hod. ECMO bylo zahájeno po splnění respiračních indikačních kritérií nebo při nevládnutelném oběhovém selhání.

Metodika. ECMO okruh je tvořen heparinizovaným hadicovým okruhem, řídicí jednotkou, centrifugální pumpou, oxygenátorem a směšovačem plynů. ECMO kanyly velikosti 8-16 F byly kromě jednoho případu zavedeny chirurgickou cestou po předchozím sonografickém změření průsvitu příslušné cévy. Při dekanylacích byla vždy provedena rekonstrukce a. carotis communis s následným sonografickým průkazem zachovaného průtoku krve.

Všichni pacienti byli heparinizováni. Krátce před zavedením kanyl byl podán heparin v dávce 50-100 j./kg. Kontinuální infuzí heparinu bylo udržováno APTT v rozsahu 65-90 s.

Nastavení parametrů ECMO. Při V-A ECMO byl nastaven průtok krve u novorozenců na 100 ml/kg/min,



v pediatrické indikaci na 80 ml/kg/min s cílem dosáhnout saturace ve smíšené žilní krvi (SvO<sub>2</sub>) více než 70%. Rychlost průtoku byla upravována tak, aby pulzový tlak byl větší než 10 torr. Průtok plynů oxygenátorem se pohyboval v rozmezí 220–650 ml/min. Počáteční FiO<sub>2</sub> bylo 1,0. Při V-V ECMO byl průtok krve u novorozenců 120 ml/kg/min a u dětí 100 ml/kg. Cílová hodnota SvO<sub>2</sub> byla pro tuto modalitu vyšší než 60%. FiO<sub>2</sub> bylo zpočátku vždy 1,0. Výchozí průtok plynů oxygenátorem 800–1000 ml/min byl průběžně korigován podle aktuálních hodnot kapnie.

Po zahájení ECMO bylo pokračováno dále v umělé plicní ventilaci protektivním způsobem.

V případech akutního selhání ledvin byla indikována kontinuální eliminační metoda (CVVHD – kontinuální veno-venózní hemodialýza). Hemofiltr byl zapojen do venózní části ECMO okruhu nebo byl zaveden další cévní vstup.

Propuštění pacienti jsou sledováni ambulantně na našem pracovišti dětským neurologem a pediatrem.

## Diskuse

Extrakorporální membránová oxygenace představuje vysoce specializovanou léčbu respiračního a oběhového selhání v případech neúspěchu konvenčních léčebných postupů. Mugford et al. při srovnání přežití novorozenců léčených pomocí ECMO a konvenční mechanické ventilace (CMV) prokázal analýzou čtyř randomizovaných studií zařazených do třídy I v Cochranově databázi významně vyšší přežití ve skupině léčené ECMO (77% vs. 44%;  $p < 0,00001$ ). Na tři přeživší novorozence léčené ECMO připadl jeden zachráněný oproti skupině z konvenční léčby (Mugford et al., 2008). Obecně platí, že u všech nemocných indikovaných k ECMO podpoře dosahuje hodnota prediktivní mortality téměř 100%.

Výsledky v našem souboru byly porovnány s některými publikovanými studiemi a výsledky uvedenými v ELSO registru (Zabrocki et al., 2011; Skinner et al., 2012; Rehder et al., 2013).

Izolovaně byly porovnávány výsledky ve skupině novorozenců a ve skupině dětí. V České republice je indikováno k ECMO podpoře podstatně méně pacientů ve srovnání s některými státy západní Evropy. Například v Nizozemsku, které má 16 milionů obyvatel, je ročně léčeno pomocí mimotělní membránové oxygenace 40–50 dětí. V České republice je k ECMO podpoře indikováno 4–5 novorozenců a dětí ročně.

## Výsledky mortality

Ve srovnání s údaji z ELSO registru je přežití v našem souboru novorozenců 72% (ELSO 85%) a ve skupině dětí 75% (ELSO 65%). Horší výsledky ve skupině novorozenců jsou pravděpodobně důsledkem závažnosti především oběhového selhání v době připojení k ECMO dokladovatelného vysokou oběhovou podporou a vysokou hodnotou laktátu při přijetí (medián hodnot laktátu při přijetí 10,5 mmol/l). Dalším faktorem je složení souboru novorozenců, resp. jejich hlavní diagnózy. V 7 případech byla

hlavní indikací k zahájení cirkulační podpory těžká sepe, resp. septický šok. Novorozenecká sepe vyžadující ECMO podporu je zatížena vyšší mortalitou. Skinner et al. uvádí u novorozenců se sepsí s nutností V-A podpory 70% přežití, zatímco Zabrocki v pediatrické populaci 40% (Zabrocki et al., 2011; Skinner et al., 2012). V našem souboru novorozenců byla jako hlavní diagnóza těžká sepe, resp. septický šok u 7 pacientů, z nichž 3 zemřeli. V souboru jsou dále 2 pacienti s vrozenou brániční kýlou. V tomto případě je udávána 50% úmrtnost (Zabrocki et al., 2011). Z našich pacientů přežil jeden. Konečně v jednom případě byla post mortem stanovena diagnóza alveolokapilární dysplazie. Diskutabilní je včasnost indikace cirkulační podpory, kterou již zmiňoval Bartlett et al., 1976.

## Komplikace

Obávanou komplikací ECMO, zejména při V-A způsobu, je cerebrální ischemie a krvácení. Incidence ischemie je v ELSO registru uváděna u novorozenců a dětí v 7%, resp. 4% a incidence krvácení v 7%, resp. 6%. Reed et al. popsali v souboru dětských pacientů léčených ECMO v autoptickém materiálu incidenci trombózy v 69% a trombózy a krvácení v 31% (Reed et al., 2010). V našem souboru novorozenců došlo k rozvoji intrakraniálního krvácení u dvou novorozenců (16%). Ani v jednom případě nebylo příčinou úmrtí. Ve skupině dětí jsme krvácení nezaznamenali. Infekční komplikace jsou v ELSO registru uváděny u novorozenců v 6% a u dětí v 18%. V obou našich skupinách byla infekční komplikace zaznamenána po jednom případě (8%, resp. 11%).

## Transport pacientů při ECMO

Závažný stav pacientů indikovaných k ECMO často neumožňuje převoz zajištěný pouze umělou plicní ventilací a medikamentózní oběhovou podporou. V těchto případech je nezbytný výjezd ECMO týmu na odesílající pracoviště, kde je nemocný kanylován, připojen k mimotělnímu oběhu a transportován na naše pracoviště. Zkušenosti s mezinemocničním transportem jsou publikovány některými centry. Velikost souborů se pohybuje mezi 23–100 pacienty (Machin et al., 2007; Coppola et al., 2008; Foley et al., 2002). V našem souboru byl transport zajišťován v 11 případech, a to u 7 novorozenců a 4 dětí. Všichni pacienti transport přežili, nebyla zaznamenána žádná komplikace.

## Závěr

ECMO patří k vysoce specializované péči o nemocné s respiračním a oběhovým selháním, kde multioborová spolupráce je základem a nezbytností (intenzivista, kardiolog, chirurg, perfuzionista, sestra specialista pro dětskou intenzivní péči). Na publikovaném souboru autoři dokazují, že uvedená péče je v dětské populaci naší republiky potřebná. Prezentované výsledky jsou v řadě parametrů i přes malý soubor srovnatelné s výsledky mezinárodního registru.

*Poděkování: Práce vznikla za podpory RVO-VFN64165.*

## Literatura

- Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (Ecmo) Cardiopulmonary Support in Infancy. *Transactions American Society for Artificial Internal Organs* 1976;22:80–93.
- Brogan TV, Zabrocki L, Thiagarajan RR, Rycus PT, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation for children with respiratory failure. *Pediatric Critical Care Medicine* 2012;13:E249–E254.
- Cengiz P, Seidel K, Rycus PT, Brogan TV, et al. Central nervous system complications during pediatric extracorporeal life support: Incidence and risk factors. *Critical Care Medicine* 2005;33:2817–2824.
- Coppola CP, Tyree M, Larry K, Digeronimo R. A 22-year experience in global transport extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 2008;43:46–52; discussion 52.
- Foley DS, Prankoff T, Younger JG, Swaniker F, et al. A review of 100 patients transported on extracorporeal life support. *ASAIO J* 2002;48:612–9.
- Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatric Critical Care Medicine* 2010;11:234–238.
- Guner YS, Khemani RG, Qureshi FG, Wee CP, et al. Outcome analysis of neonates with congenital diaphragmatic hernia treated with venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Ped Surg* 2009;44:1691–1701.
- Hill JD, Bramson ML, Gerbode F, Osborn JJ, et al. Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Posttraumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome) – Use of Bramson Membrane Lung. *N Eng J Med* 1972;286:629.
- Machin D, Scott R, Hurst A. Ground transportation of a pediatric patient on ECMO support. *J Extra Corpor Technol* 2007;39:99–102.
- Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008.
- Reed RC, Rutledge JC. Laboratory and Clinical Predictors of Thrombosis and Hemorrhage in 29 Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Nonsurvivors. *Ped Develop Pathol* 2010;13:385–392.
- Rehder KJ, Turner DA, Cheifetz I. M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Neonatal and Pediatric Respiratory Failure: An Evidence-Based Review of the Past Decade (2002–2012). *Ped Crit Care Med* 2013;14:851–861.
- Rollins MD, Yoder BA, Moore KR, Barnhart DC, et al. Utility of neuroradiographic imaging in predicting outcomes after neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Ped Surgery* 2012;47:76–80.
- Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, Turner MD, et al. Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Ped Surg* 2012;47:63–67.
- Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, et al. Postoperative Course and Hemodynamic Profile after the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants – a Comparison of Low-Flow Cardiopulmonary Bypass and Circulatory Arrest. *Circulation* 1995;92:2226–2235.
- Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. *Crit Care Med* 2011;39:364–370.
- Extracorporeal Life Support Organization: ECLS Registry Report. Ann Arbor, MI, Extracorporeal Life Support organization, 2012.



## Poznámky experimentálního farmakologa k relativitě podobností mezi originálními a generickými lékovými přípravky\*

Jaroslav Květina

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta Hradec Králové

### The remarks of experimental pharmacologist to the relativity of similarities between original and generical medicaments.

Podnět pro shrnutí několika poznatků z autorových více než dvacetiletých experimentálních zkušeností s lékovými bioekvivalencemi vychází z některých nepříliš vyvážených mýtů o mezilékových podobnostech a z jejich občasných nekritických aplikací do strategií lékových obměn. Podstatou těchto neujasněností je skutečnost, že ekvivalenční pravidla jsou domluvenými normami (garantovanými státem pověřenou autoritou), jejichž smyslem je vymezení taxativně ohraničených statistických mezí, do kterých se podobnostní kritéria musí vtěsnat. Jde tedy o kompromisy (rámcově verifikované mezinárodně) mezi ideálem co nejmenší variability při lékových obměnách na jedné straně a na druhé straně vytipováním ekvivalenčních zkoušek tak, aby jejich rozsah nepřesáhl rentabilitu tvorby generických plagiátů. Limity se týkají jak testů „nebiologických“ (především analytických parametrů všeho, co do lékové formy vstupuje), tak testů „bioekvivalenčních“.

Komentář k nebiologickým podobnostním testům lze shrnout do dvou základních normativních podmínek. První z nich je chemická totožnost účinného agens v originálním a generickém přípravku. Toto pravidlo je obecně striktně dodržováno, určitou trhlinou jsou pouze případy léčivých látek s chemickou strukturou optické otáčivosti. U nich nebývá jednoznačně kodifikován vzájemný kvantitativní podíl enantiomerů v lékovém přípravku, takže mohou nastat situace, že se účinnost mezi originálem a generikem může významně lišit. *Varovným příkladem je propafenon: za jeho antidysrhythmickou účinnost zodpovídá pouze S-enantiomer tím, že blokuje Na<sup>+</sup>-kanály*

*v kardiomyocytech, naproti tomu zvýšený podíl R-enantiomeru v lékové formě může vyvolat proarytmický efekt vzhledem ke svému vazokonstrikčnímu účinku a tím zvýšenému perifernímu oběhovému odporu. Druhým bezpodmínečným pravidlem je dodržování stejnosti lékové formy v generickém přípravku, jako je v originálu. S tím je spojen i požadavek na totožnost všech doplňujících látek v lékové formě. Ten je sice zdánlivě rovněž jednoznačný, avšak výrobci jak originálů, tak generických přípravků nejsou povinni uvádět ani vzájemné koncentrace excipientů, ani charakter použitých výrobních meziproduktů a ani zpracovatelské farmaceutické technologie. Nasnadě je tedy možnost, že se technologicky připraví generická léková forma s určitými „vnitřními“ odlišnostmi od originálu anebo od jiného generického přípravku. Jak významně ovlivní tyto variability farmakokinetiku účinné látky, odhalí většinou až výsledky bioekvivalenčních testů. *Příklad z jedné autorovy studie je zároveň argumentem pro opodstatněnost stávajících norem a protiargumentem vůči tlakům některých producentů generik, aby pro podobnostní průkazy stačily nebiologické in vitro testy: mezi tabletami lisovanými buď z meziproduktu pelet, anebo z granulátu prokázala disoluční technika in vitro statisticky vzájemnou ekvivalenci, v bioekvivalenční celoorganismové studii však vyšly diametrální rozdíly v celkové biologické dostupnosti účinné látky, tj. v součtu kinetiky rozpadu lékové formy v trávicím traktu a kinetiky vstřebávání terapeutické složky do systémového oběhu.**

Smyslem komentářů k normativním pravidlům bioekvivalenčního charakteru je pragmatické posouzení stávajících testovacích realit. Pod vlivem ekonomické

\*) Poznámka:

Úvaha je cílena pouze na problematiku generik, záměrně se nezabývá otázkou „biosimilars“, které jsou s generickými přípravky ne zcela adekvátně někdy spojovány. V případě biosimilars (ve slangové zkratce „biologická léčiva“, terminologicky přesněji „léčiva připravená biologickými technologiemi“) se nejedná o zcela identické kopie originálů. Z původní originální dokumentace je přebírán pouze léčebný produkt a jeho terapeutické indikace. Biologická technologie napodobeniny se vyvíjí jako určité „novum“, např. modifikacemi biologické kultury, která daný substrát (např. tumor nekrotizující protein, erythropoetin apod.) vytváří. Podobnostní testy se tím neobejdou bez kritérií farmakoterapeutické účinnosti. Vývojové náklady na biosimilars jsou tak nesrovnatelně vyšší oproti generikům, obsahujícím synteticky připravená chemická individua.



úspornosti a etické únosnosti jsou biologické ekvivalenční podmínky u převážné většiny lékových přípravků zúženy na porovnání farmakokinetických parametrů (osudu účinné složky v organismu), a to po jednorázovém podání zdravým lidským probandům. Výjimkou je jen nevelké spektrum lékových forem obsahujících léčiva s velmi nízkým terapeutickým indexem a s úzkou terapeutickou šíří. U nich je nezbytností i terapeutické účinnosti porovnání obvykle na nevelkých skupinách diagnosticky úzce vymezených pacientů.

– Stanovisko k uvedenému zestručnění na farmakokinetické ukazatele u majority generických přípravků: opodstatněnost vychází z iracionality zavést v obecnější rovině klinické srovnávání farmakoterapeutické účinnosti. V podstatě by to znamenalo vrátit se na úroveň prověřovacích vývojových etap, které reprezentují třetí fázi klinického výzkumu nových lékových originálů. Nezbytností by tak bylo provedení srovnávací škály farmakoterapeutických a toxikologických parametrů „dvojitě zaslepeným“ systémem na souborech nemocných s předmětnou diagnózou. Šlo by tedy o složité a náročné vytváření kohort „head to head“ nemocných, kteří by byli z hlediska výběru na přibližně stejné úrovni patofyziologického procesu a kteří by dané léčivo (včetně referenčního originálu) před zahájením testace neužívali. Vyhodnocení farmakoterapeutické ekvivalence by navíc nemohlo vycházet z jednorázového podání referenčního a srovnávaného preparátu, ale z vyhodnocení průběhu delší léčebné kúry. Zkříženým prostrídáním porovnávaných přípravků by se tak otevřel i etický problém tím, že nejméně v jedné randomizované fázi by byl nemocným podáván lék, který je teprve testován (tedy bez záruky plné účinnosti). Zavedení farmakodynamických porovnávacích testů by tedy významně negovalo jeden ze smyslů vývoje generických přípravků, vedlo by k nemalému prodloužení zpracovávání věcných podkladů pro registrační řízení (v dimenzích měsíců) a ke zvýšení vývojových nákladů (až o několik řádů).

– Stanovisko k vymezeným bioekvivalenčním rozsahům farmakokinetických parametrů ( $c_{\max}$  = maximálně dosažená koncentrace účinné látky krevních vzorcích,  $t_{\max}$  = čas, ve kterém bylo dosaženo  $c_{\max}$ , AUC = parametr celkové biologické dostupnosti účinné látky v systémovém oběhu, eliminační  $t_{1/2}$  = poločas bioelimitační fáze farmakokinetické křivky). Obecně doporučené statistické rozptyly porovnávaných farmakokinetických ukazatelů se pohybují v rozmezí 85–125%. Přípustnost této šíře vyplývá z klasické sentence, že každý jedinec je zvláštností sui generis. Interindividuální rozdíly se samozřejmě týkají i geneticky podmíněných

růzností osudu xenobiotik (včetně léčiv) v organismu. Testovat každého probanda před vstupem do studie na genetické polymorfismy je nemyslitelné už proto, že současné znalosti takový monitoring neumožňují. Ve vývoji možných genetických markerů jsme prozatím na úrovni upřesňování a hledání dalších nuancí v jednotlivých populačních skupinách, a to ať už jde o izoenzymové biotransformační skupiny, anebo o genetické polymorfismy ve výkonnosti transmembránových transportérů.

– Stanovisko k omezení bioekvivalenčních testů pouze na klinickou prověrku. Úmyslné vynechání eventuálního normativního požadavku na přípravné předklinické pokusy před studiemi na lidských jedincích má sice logiku ve fyziologických a biochemických odlišnostech mezi živočišnými druhy, může být však zpochybňováno jak z etického, tak z ekonomické pohledu. *V bioekvivalenčních studiích, ve kterých byl autor této stati angažován, se realizační tým neodvážil zahájit klinickou studii na dobrovolnících, dokud nebylo dosaženo určité úspěšnosti a jistoty na základě opakovaných zpětných vazeb mezi farmaceuticko-technologickými úpravami lékové formy a výsledky farmakokinetických bioekvivalencí v animálních studiích (konkrétně na experimentálních miniprasatech jako na živočišném druhu, který je co do fyziologických a biochemických ukazatelů člověku velmi blízký).* Jestliže se pomine etický aspekt a vezmou se v potaz pouhé ekonomické kalkulace, náklady na klinické farmakokinetiky se většinou pohybují v šestimístných dimenzích (v případě bioekvivalenčního neúspěchu opakovaně), zatímco přípravné testování farmakokinetiky na statisticky přijatelných zvířecích skupinách nepřesahuje částky třímístné.

#### Závěrečné doporučující memento:

– U krátkodobých nárazových farmakoterapeutických režimů je rozmezí normativně stanovených kvantitativních variabilit mezi originálními a generickými přípravky (a i mezi generiky navzájem) relativně tolerovatelné, tím je přijatelný i relativně volný výběr mezi nimi.

– V případech dlouhodobých chronických farmakoterapií je úvodní volnost volby přípravku rovněž akceptovatelná. Jestliže se však daný nasazený přípravek terapeuticky osvědčil, pak by neměl být v dalším léčebném procesu střídán jiným generikem (ať už na základě cenových relací, či propagandy firemních dealerů). Stesky pacientů, že „zelené tabletky fungují jinak než červené“, se nedají svalovat jen na psychiku, podstatou může být zmíněná až 40% diference v biologické dostupnosti účinné látky.



## Česká lékařská akademie v roce 2015 Slavnostní shromáždění České lékařské akademie Představení nových členů ČLA a koncert

Petra Horáková

*ředitelka České lékařské akademie*

Ve velké aule Karolina Univerzity Karlovy se 6. 3. 2015 sešli členové České lékařské akademie a milí hosté na slavnostním shromáždění. Profesor MUDr. Richard Rokyta, předseda ČLA, přivítal členy ČLA a všechny přítomné. Následovalo představení nově zvolených členů, kteří převzali diplomy a potvrdili tak své členství v České lékařské akademii. Byli to prof. MUDr. Pavel Kučera, hostující profesor 3. lékařské fakulty UK, dále prof. MUDr. Aleksi Šedo, přednosta Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK. Profesor Rokyta předal diplom také prof. MUDr. Jiřímu Vencovskému, který byl zvolen již v roce 2014, nemohl se bohužel v tom roce slavnostního zasedání zúčastnit.

Ve druhé části večera představil prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FFRCPsych., Spring Piano Quartet, které vystoupilo v obsazení Slávka Vernerová-Pěchočová klavír, Jana Vonášková-Nováková housle, Petr Verner viola a Jan Žďánský violoncello. Na programu byly klavírní kvartety Gustava Mahlera, Wolfganga Amadea Mozarta a Antonína Dvořáka.

Na závěr večera se milí hosté sešli v slavnostních prostorách Karolina, kam přítomné pozval předseda České lékařské akademie na neformální setkání s číší vína.



*Spring Piano Quartet*



## Klubová setkání členů České lékařské akademie v roce 2015

Jan Starý

*Univerzita Karlova v Praze, Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol*

V roce 2015 se uskutečnila tři klubová setkání ČLA pořádaná tradičně ve Faustově domě na Karlově náměstí. Dne 21. dubna uvedl prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc., FCMA, ředitel BIOCEV Praha, přednášku Tetrapyrol – kruh života, v níž přítomné členy akademie a zájemce seznámil s dlouholetým předmětem svého výzkumu, porfyriny (cyklickými tetrapyroly) – pigmenty života způsobujícími červenou barvu krve i zelenou barvu trávy.

Profesorka MUDr. Alexandra Šulcová, CSc., FCMA, přednostka Farmakologického ústavu MU v Brně, prezentovala 8. června přednášku Od farmakoterapie založené na důkazech k farmakoterapii individualizované, v níž

představila rozvoj farmakogenetiky a farmakogenomiky, které jsou spolu s genetikou a genomikou základem pro personalizované medicínské přístupy.

Na závěrečném semináři 13. října vystoupila profesorka MUDr. Eva Havrdová, CSc., FCMA, s přednáškou Změnila se prognóza pacienta s roztroušenou sklerózou?, v níž doložila výrazný pokrok v poznání patogeneze nemoci opředené mnoha mýty i obrovský pokrok v její léčbě.

Termíny klubových setkání České lékařské akademie jsou uveřejňovány na [www.medical-academy.cz](http://www.medical-academy.cz)



*Faustův dům, místo konání klubových setkání České lékařské akademie*





## VIII. kongres České lékařské akademie

Petra Horáková

*ředitelka České lékařské akademie*

Již osmý mezioborový kongres České lékařské akademie na téma To nejlepší ze současné české medicíny se uskutečnil ve dnech 26.–28. 11. 2015 v krásném prostředí Mariánských Lázní. Kongresu se účastnilo celkem 180 lékařů a sester z celé České republiky. Opět se podařilo sestavit skvělý odborný program, v rámci něhož zaznělo 33 přednášek, z toho 3 plenární. V úvodním plenárním příspěvku posluchači vyslechli zajímavé povídky o Karlu IV. a sakrálních prostorách Karlštejna v podání profesora Jana Royta, prorektora pro tvůrčí a ediční činnost na Univerzitě Karlově. Následovala přednáška profesora Josefa Syky s názvem Bioetika a současný lékařský výzkum. Blok plenárních přednášek pak uzavřel doktor Václav Větvicka, který pohovořil o stromech a jejich porostech, lesích a parcích. V průběhu kongresu zazněly přednášky z následujících medicínských oborů: psychiatrie, pediatrie a onkologie, kardiologie, chirurgie, urgentní medicína, bolest,

neurologie, vakcinologie, gastroenterologie, diabetologie a dermatovenerologie a revmatologie.

V rámci společenského večera nás poctilo svou návštěvou Dvořákovo klavírní kvarteto, které představil, jak je již tradicí, prof. Cyril Höschl. Druhý kongresový večer se přítomní přenesli do světa magie a kouzel. Po skončení vystoupení kouzelníka pozval prof. Richard Rokyta účastníky na neformální setkání s číší vína.

Velké poděkování patří rovněž všem partnerům kongresu, bez jejichž podpory by nebylo možné kongres uspořádat.

Dovolte mi, abych vás již nyní pozvala na příští, v pořadí již IX. kongres, který se uskuteční opět v Mariánských Lázních, tentokrát v termínu 1.–3. 12. 2016 na téma Moderní medicína: prevence, nebo léčba?



*Dvořákovo kvarteto*

## Významná výročí členů České lékařské akademie v roce 2016



### 96 let prof. MUDr. Ctirad John, DrSc., FCMA

Je nejstarším členem České lékařské akademie, protože se narodil 15. srpna 1920 v Čičenicích. Je to významný český imunolog a mikrobiolog s mimořádnými zásluhami o rozvoj těchto oborů. Svoji všestrannost v oboru mikrobiologie

demonstroval mimo jiné tím, že se podílel na vymýcení brucelózy. Získal mnoho vyznamenání a čestných titulů. Je členem České učené společnosti ČR a je Rytířem lékařského stavu. Jeho výukovým schopnostem se věnuje prof. Anděl ve svém příspěvku v této Revue.



### 95 let prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc., FCMA

Narodil se 27. ledna 1921 v Plzni. Je to vynikající český neurochirurg a lékař. Spolu s prof. Kuncem se podílel na založení kliniky Ústřední vojenské nemocnice v Praze, kde byl až roku 1978 zástupcem přednosty kliniky. V tomto roce se stal primářem Dětské neurochirurgie ve FN Motol, kterou tím založil a působil tam až do roku 1992. Profesor Vladimír Beneš je velmi literárně činný. Napsal knihy sci-fi

a do srdcí zejména plzeňských studentek a studentů lékařství se zapsal jako autor crazy opery Fra Diavolo, kterou hráli jeho lékařští následovníci zejména na kurzech lyžování pro studenty LF v Plzni. Renesanční osobnost prof. Beneše doplňuje i jeho sportovní aktivita. Byl vynikajícím volejbalistou (mistr republiky 1946), ale také skvělým fotbalistou a tenistou. Všechny tyto sporty miloval a pěstoval je až do vysokého věku.



### 90 let prof. MUDr. Maxmilián Wenke, DrSc., FCMA

Narodil se 9. 9. 1926 v Klatovech, kde také na gymnázium maturoval a poté studoval LF UK v Praze. Velmi záhy se stal vedoucím Farmakologického ústavu na FVL UK v Praze. Byl vynikajícím pedagogem a přednášečem. Jeho přednášky byly hojně

navštěvované. Vydal také vynikající učebnice farmakologie. Kromě své odborné publikační činnosti píše i prózu, kterou vydal, a své výtvarné nadání realizoval na několika výstavách v Klatovech. Je to rovněž člověk renesančního rozhledu a skvělý společník.



### 90 let prof. MUDr. Ivan Karel, DrSc., FCMA

Narodil se 26. února 1926 v Praze. Je to oftalmolog se specializací na onemocnění

sítnice. Byl jmenován v roce 2007 Rytířem českého lékařského stavu.



## 85 let prof. MUDr. Pavel Bravený, CSc., FCMA

Narodil se v roce 1931 v Brně. Je žákem prof. Vladimíra Krůty, kterému pomáhal zakládat vynikající tradici brněnského Fyziologického ústavu a zejména kardiofyziologie. Bohužel jeho činnost byla násilně přerušena v roce 1969, kdy ústav opustil, pracoval na klinických pracovištích, ale také se mu podařilo, že mohl vyučovat fyziologii v Kuvajtu.

V roce 1990 se stal přednostou Fyziologického ústavu LF MU v Brně a později prorektorem Masarykovy univerzity pro výzkumnou činnost. Je to vynikající český kardiofyziolog a také skvělý výtvarník, protože již ve spolupráci s prof. Krůtou kreslil mnoho výukových obrázků do společných učebnic, ale nejen do nich. Je nositelem mnoha čestných cen a vyznamenání.



## 85 let prof. MUDr. Milan Šamánek, DrSc., FESC., FCMA

Narodil se 9. května 1931 ve Zborovcích u Kroměříže. Je to vynikající český pediatr kardiolog. V roce 1977 založil první dětské kardiocentrum na světě. Kromě motolského pracoviště pracoval na mnoha světových pracovištích včetně USA. Jeho průkopnické práce v oboru kardiologie byly mnohokrát oceněny. Obdržel například cenu Founding Fellow of the European Society of Cardiology. ČLS JEP jej vyznamenala

Purkyňovou cenou v roce 2001 a prezident republiky mu udělil v roce 2010 státní vyznamenání Medaili Za zásluhy I. stupně. V posledních letech se prof. Šamánek zabývá i fyziologickou a lékařskou úlohou vína. V tomto oboru publikoval i několik knih a před několika lety obdržel Evropskou cenu za nejlepší knižní publikaci o víně a o jeho účincích. Profesor Šamánek je výborným harmonikářem, zpěvákem a skvělým a vtipným společníkem.



## 85 let prof. MUDr. Vladimír Křen, DrSc., FCMA

Byl přednostou a je pracovníkem Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK, kde se věnoval zejména výchově lékařů v oblasti lékařské genetiky a také aplikaci

obecných biologických principů do medicíny. Je člen několika redakčních rad odborných časopisů domácích i zahraničních. Intenzivně se věnoval výchově postgraduálních studentů.



## 80 let prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., FCMA

Narodil se 23. ledna 1936 v Praze. Lékařskou fakultu UK absolvoval v Plzni, kde promoval v roce 1960. Působil poté v Klatovech, ve FN Plzeň a poté na III. interní klinice 1. LF UK a FN v Praze. Na této klinice byl v letech 1990–2001 přednostou. Profesor Marek je vynikající internista, především však endokrinolog se specializací na všechny žlázy s vnitřní sekrecí, ale

zejména na hypofýzu. Je to neobyčejně široce vzdělaný a obětavý lékař s fenomenálními znalostmi medicíny, ale také znalec řady světových jazyků. Kromě mnoha vynikajících uznání a vyznamenání byl v roce 1997 pasován na Rytíře českého lékařského stavu. O jeho obětavosti pro medicínu svědčí i to, že vždy ordinoval i ordinuje do pozdních nočních hodin.





### 75 let prim. MUDr. František Koukolík, DrSc., FCMA

Narodil se 22. listopadu 1941. Je to vynikající neuropatolog, který pracoval dlouhá léta jako primář patologického oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze-Krči. V roce 2001 vytvořil Národní referenční laboratoř pro transmisivní spongiformní encefalopatii a Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc.

Kromě vynikající odborné erudice a autorství mnoha knih, které se týkají především mozku a za které získal několik cen, je vynikajícím popularizátorem vědy např. v rozhlase (Meteor, Leonardo) a v televizi. Jeho příspěvky do časopisů a novin jsou samozřejmostí. Jméno Koukolík nese i planetka 10213 1197 RK7.



### 75 let prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc., FCMA

Narodil se 18. ledna 1941 v Rychnově nad Kněžnou. Je vynikající český anatom, histolog, embryolog a cytolog. Kromě přednášek z normální anatomie v Anatomickém ústavu 1. LF UK (zde byl v letech

1997–2011 vedoucí) se vědecky věnoval zárodečnému vývoji a diferenciaci buněk a také problémům inervace a regenerace svalů. Miloš Grim je rovněž vynikajícím znalcem výtvarného umění a dlouhá léta působil jako vědecký sekretář Spolků lékařů v Praze.



### 70 let prof. MUDr. Michal Anděl, CSc., FCMA

Narodil se 2. června 1946 v Praze. Je to vynikající český lékař a internista, jehož specialitou je metabolismus, diabetes a klinická výživa. Do revoluce působil dlouho v IKEM v Praze, kde byl vedoucím jednotky metabolické péče. Od roku 1990 je přednostou II. interní kliniky 3. LF UK a FN KV. Napsal několik monografií včetně učebnice vnitřního lékařství pro studenty medicíny. Kromě své vynikající odborné erudice je také významným funkcionářem 3. LF a Univerzity Karlovy.

Pracoval jako děkan 3. LF UK v letech 1997–2003 a opět znovu od roku 2010 (volební období mu končí v roce 2018). Pracoval rovněž ve funkci proděkana 3. LF UK a v dalších funkcích. Obdržel mnoho ocenění a je členem vědeckých rad několika univerzit v České republice. Je šéfredaktorem časopisu Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa a členem vědeckých rad dalších časopisů. Profesor Anděl je člověk s velikým akčním radem, mimořádnými lékařskými znalostmi a také je výborně jazykově vybaven.



## Ctirad John a umění jeho přednášky

Michal Anděl

Z celé Fakulty všeobecného lékařství naší univerzity mne v době, ve které jsem studoval, tedy na přelomu šedesátých a sedmdesátých let minulého století (proboha, to zní už historicky, přesná datace 1966–1972 zní snad lépe...), nejvíc ovlivnili Jiří Schindler, Ctirad John, Jan Neuwirt, Jaroslav Šetka a Vojtěch Šnajd. Z mladších učitelů pak Přemek Poňka a Karla Elisová, z těch nejmladších jsem obdivoval staršího kolegu Petra Bartůňka.

Ctirad John má mezi nimi čestné místo. Jan Neuwirt, Jiří Schindler či Přemysl Poňka byli v té době mnohem více ponořeni do výzkumu, Jaroslav Šetka byl duší klinik, což také moc inspirovalo, Vojtěch Šnajd byl známým skvělým operátorem, pro mne však především občansky odvážným děkanem, a Petr Bartůňek zorganizoval úžasnou cestu do Afriky. Ctirad John však v sobě měl kromě zanícení pro mikrobiologii a imunologii i kromě nadšení pro medicínu ještě něco jiného, něco navíc, něco, co mnoho mediků až osudově přitahovalo a co z těch, kteří chodili na jeho přednášky, vytvořilo zvláštní komunitu.

Proč byly přednášky pana docenta Johna v době, kdy jsem studoval, vždycky hodně navštívené, jsem se před sedmačtyřiceti roky moc neptal. Až mnohem později mi došlo, že kromě věcných informací na nich člověk dostával ještě o hodně víc. Kapku z dějin medicíny, pár obecných poznámek, které překračovaly nejen téma, ale i celou medicínu, a ještě něco, co se nese snadno popisuje, něco, co z Johna vyzařovalo: moudrost, ale nejen moudrost, také vlídnost a klid. To vše dohromady přitahovalo i ty mediky, kteří jinak na přednášky moc nechodili.

Ve školním roce 1968/1969 jsem vlastně chodil jen na Johnovy přednášky z mikrobiologie a imunologie, na Patočkovu přednášku na filozofické fakultě a občas na Bednářovu přednášku z patologie. Na Patočkově přednášce jsem se jednak musel hodně soustředit, neměl jsem žádnou filozofickou propedeutiku. Prostředí přednášky, přednášející i posluchači a její atmosféra byly však takové, že jsem se snažil nevynechávat.

Patologie jsem se bál, profesor Bednář občas vyvolával celý kruh a během přednášky zkoušel. Ostatně patologie vždycky byla jednou z nejtěžších zkoušek na medicíně. Říkávalo se také, a traduje se to dodnes, že ten, kdo překoná zkoušku z patologie, má již medicínu skoro jistou.

Mikrobiologie je předmět nesrovnatelně menší, místy však dělal dojem telefonního seznamu. Pane Bože, těch bakterií! Tehdejší docent Ctirad John ale z přednášky často udělal dramatickou detektivku, napínavý příběh s historickými kořeny, s mrtvými i zachránci. A přitom mluvil především o bakteriích a determinantách jejich účinku! Dovedl ve svém výkladu jít dostatečně do hloubky, ale také do hezké šířky. To je ostatně na studiu medicíny i na výkonu lékařského povolání to pěkné, všechny ty kontexty a kontexty kontextů. Jejich uvědomováním se pěstuje asociativní myšlení, tak důležité pro diferenciální diagnostiku. Jindy přednášel o disciplíně tehdy poměrně nové, o imunologii.

Mikrobiologie jsem se vlastně zpočátku trochu bál, měl jsem obavu, že se během praktické výuky mohu nakazit. Když jsem poprvé vstupoval do ústavu v pěkné secesní budově ve Studničkově ulici, říkal jsem si, už aby to bylo za mnou. Hned první mikrobiologické praktikum mne ale okouzlo. Byl začátek října 1968, pouhých šest týdnů po okupaci naší země sovětskými vojsky, a my, kteří jsme se první týden zimního semestru potkali, jsme ještě trochu vyjukaně spolu probírali naše srpnové zážitky. Na tohle první praktikum přinesl asistent Jiří Schindler drobnou knížku kreslených vtipů Ivana Steigera a najednou se můj poměr k předmětu, kterého jsem se trochu bál, úplně změnil. Mikrobiologii jsem si brzy zamiloval a vyučující v ústavu obdivoval. A mezi těmi, které jsem obdivoval, byl v první řadě pan docent John.

Hrdě se hlásil ke svému jihočeskému původu a rád vzpomínal na svá gymnaziální léta. Z jeho vyprávění přitom vždycky dýchla atmosféra předválečného poklidu i intelektuálního kvasu, snad cosi, co ještě pocházelo ze starého Rakouska, co bylo založeno na solidnosti: solidním chování, solidních znalostech a respektu k druhým.

Do Ústavu mikrobiologie jsem pak chodil nejprve jako demonstrátor, po roce jako nejnižší asistent a byl tak zaměstnán až do října 1971. Pak mi to zatrhl, hrozilo mi vyloučení z fakulty, ale naštěstí k němu nedošlo. Do ústavu jsem přesto dál docházel, a to i po promoci. Už ne učil, ale nejvíc za Jiřím Schindlerem a občas jsem se stavil i u pana docenta Johna.

Pokud vím, docentem zůstal až do začátku devadesátých let. Pak bylo úplně samozřejmé, že byl brzy jmenován profesorem. Jen těch zoufalých, dlouhých a bezútěšných dvacet let... Kolik toho on, stejně jako mnozí jemu podobní museli spolknout, zatímco okolo nich měli zajištěný postup jiní, především ti kádrově vhodní. Kolik vynucených kompromisů musel přijmout. I jeho osud patří do mozaiky komunistické éry v českém prostoru obecně a do mozaiky lékařských fakult a výzkumných institucí konkrétně.

Každý z nás, Johnových posluchačů, si z jeho přednášek určitě odnášel něco trochu jiného. Co jsem jako základní Johnovo poselství cítil já a co jsem se od něj naučil? Především, že medicína není zdaleka jen přírodní věda, nýbrž také praktická klinická disciplína, která má vědecké základy. Mikrobiologie pochopitelně věda je, má svá paradigmaty. A protože věda je součástí kultury, medicína s vědeckými základy má své humánní, etické, kulturní, sociální, a zvláště také hodnotové dimenze. U lékařství to platí dvojnásobně.

Když nastanou období, kdy medicína takto chápána není, je také snadno zneužitelná. K izolaci psychiatrických pacientů před významnými výročími za komunismu u nás či dokonce likvidaci psychiatrických pacientů za nacismu v Německu přispívali absolventi lékařských fakult kvalitních středoevropských univerzit. Jiní absolventi sovětských lékařských fakult se podíleli na izolaci disidentů v psychiatrických klinikách a detencích.

Absolventi českých a moravských univerzit mají svůj podíl i na zákazech genetiky či informatiky v padesátých letech. Ty přispěly k mnohaletému zaostávání české vědy v těchto oblastech. Ve výčtu bychom mohli pokračovat i mimo lékařské fakulty: absolventi právnické fakulty, často provorepublikoví, byli prokurátory či soudci ve vykonstruovaných politických procesech v padesátých letech. Absolventi filozofické fakulty ochotně zdůvodňovali ideologicky totalitní režim. Jiní psali nejen propagandistické články do novin, ale i články a literární díla, které politické procesy přímo podporovaly. A dodnes se musíme ptát, proč tomu tak bylo, jak se stalo, že mnozí absolventi univerzit s takovou tradicí, jakou má Univerzita Karlova, nejen nebyli proti tak zjevnému zneužití vzdělání imunní, ale naopak se rádi do mnoha problematických procesů zapojovali. A také co musíme dělat, aby se rizika podobného zneužití absolventů univerzit zmenšila. Právě tyto souvislosti mne vedou k názoru, že učitel, který dovede kromě věcné materie svým žákům předávat i její širší kontexty, je to nejdůležitější, co může univerzita studentovi poskytnout.

S rozvojem počítačů, počítačových sítí, sdílení dat a nejrůznějších důsledků tohoto rozvoje se pochopitelně mění celý svět a s tím i svět výuky, včetně univerzitní výuky. Prudce narůstá množství dat, faktů i mnoha jejich souvislostí, jež jsou dostupné z domácnosti, včetně domácnosti studenta.

E-learning je jistě v mnoha aspektech velmi užitečný. Může na přednášku či seminář připravit, jindy téma

zopakovat. Ale pod dojmem toho, co vše mi dal Ctirad John a jemu podobní, myslím na to, že mnohem podstatnější je p-learning. Tedy personalizovaná výuka, taková, ve které se předávají nejen poznatky, ale i postoje, souvislosti, hodnoty, kultura a etika. Výuka, která nás alespoň trochu vrací ke kořenům tradiční středověké univerzity, s jejími disputacemi, tříbením mozkových závitů a neopakovatelnou atmosférou posluchárny.

Přednáška či seminář představují takovou formu výuky, při které jsou předávána a do logických souvislostí řazena relevantní fakta. Ale zdaleka nejen to. Mají v sobě i aspekt setkávání a interakce. Proto jsou z tohoto hlediska sotva nahraditelné anonymními přednáškami na internetové síti či nějakým výukovým programem nebo prezentacemi, které si člověk přehrává sám v koutku svého pokoje. V koutku pokoje se totiž může naučit vlastní materií, sotva už širšímu kontextu medicínskému a téměř určitě ne kontextu kulturnímu. Vůbec pak už mizí kontext přednášky či semináře i sociální a hodnotový přesah tématu.

Přednáška nebo seminář ale mají také aspekt komunitní. Setkávají se na nich studenti s učitelem, avšak také navzájem. To jsou podmínky nutné k tomu, aby vznikala a také se udržovala komunita. Moderní nezbytnost vytvářet týmy souvisí také s nutností týmové práce studentů během semináře. Jistě, v moderní době je třeba přednášky i semináře tvořit jinak, než tomu bylo před třiceti nebo osmdesáti roky. Nově pojatý seminář či přednáška s interaktivitou a zapojením studentů musí počítat.

Konrád Paul Liessmann ve své slavné knize *Teorie nezdělanosti* ukazuje jasně na limity současných vzdělávacích tendencí. Již v úvodu knihy si všímá, že množství poznatků a vědění mnoha lidí v moderní době chybí nějaká syntetizující síla. Následně mluví o slepenině, které lze rychle dosáhnout, rychle si ji osvojit a také rychle zapomenout. Tak tomu bylo a je mnohdy při studiu medicíny. Ať již před pětačtyřiceti roky, nebo dnes. Mimo jiné je to proto, že se málo zamýšlíme nad širšími cíli vzdělání na univerzitě i na jednotlivých fakultách. Podle Liessmanna je to důsledkem myšlení, které vzdělání redukuje na profesní vyučení a vědění pak na vypočitatelný ukazatel humánního kapitálu.

Pan profesor Ctirad John byl určitě jedním z těch, kteří se snažili, aby vzdělání na lékařské fakultě nebylo slepencem faktů, ale aby někam směřovalo a aby dávalo i širší smysl. Myslím, že nebyl teoretikem lékařského vzdělávání, ale svou denní praxí vracel univerzitu k principům, které se ve střední Evropě odvíjejí od Wilhelma von Humboldta a Immanuela Kanta. Jeho přednášky pak toho byly praktickým každotýdenním svědectvím.

Nevím, kde se tak pěkně naučil přednášet. Určitě to nebylo v nějakém kurzu. Řekl bych, že ho k tomu již musela dobře připravit střední škola. Možná, to se ale mohu jen domnívat, jeho nadání přednášet mělo kořeny i v rodině.

Soudím rovněž, že se svými přednáškami musel dost podrobně zabývat. Nejen tím, co v nich chce věcně sdělit,



ale také jejich strukturou a dramaturgií. V každém případě v mnoha svých posluchačích vyvolal obrovský zájem. Zájem o mikrobiologii, imunologii, medicínu, o vše, co s těmito obory v plné šíři souvisí. A u některých z nás také zájem o to, jak se má učit medicína.

Posledním důležitým prvkem přednášení Ctirada Johna, který chci zmínit, jsou pozitivní emoce. Těch je v Čechách a na Moravě vždy spíše nedostatek. Přitom strašně přitahují. K předmětu i k jeho vyučujícímu.

Ctirad John byl a je radiátorem pozitivních emocí. Proto také spoustu studentů a nejen studentů, jak už

jsem napsal na začátku, osudově přitahoval. Díky, pane profesore.

Autor byl posluchačem Ctirada Johna ve školním roce 1968/69. Jeho kroužkovým asistentem mikrobiologie byl tehdy Jiří Schindler. Z mikrobiologie ho zkoušel profesor František Patočka, bratr filozofa Jana Patočky.

Prof. MUDr. Ctirad John se v loňském roce dožil 95 let.



## Laudatio u příležitosti udělení čestného členství České lékařské akademie prof. Dr. med. Dr.h.c. mult. Thomasi Ruzickovi

Michal Anděl

Vážený pane předsedo České lékařské akademie, prof. Dr. Dr.h.c. mult. Thomas Ruzicka, FCMA, se narodil v Praze před 64 roky, 12. ledna 1952. V roce 1965, v době, kdy byl Tomáš třináctiletý, rodina emigrovala do Vídně a později do Mnichova. Tam také Tomáš Růžička maturoval v roce 1971. Ve stejném roce se zapsal ke studiu medicíny na Heinrich Heine Universität v Düsseldorfu. Na té promoval v roce 1977 jako doktor medicíny (Dr. med.) Tento titul mu byl udělen na podkladě práce o Lyellově syndromu. Poté dva roky pracoval jako sekundární lékař na kožní klinice düsseldorfské univerzity, od roku 1980 byl výzkumným stipendistou Deutsche Forschungsgemeinschaft v Ústavu farmakologie University of California v San Diegu. Jeho výzkumným tématem byly kožní eikosanoidy. Vrátil se na Ludwigs-Maxmilian Universität do Mnichova na nejvýznamnější německou kožní kliniku, tam pracoval po vedením profesorů Braun-Falca a Plewiga mezi roky 1982 a 1993. V Mnichově byl také jmenován docentem a posléze v roce 1991 jako devětatřicetiletý profesorem dermatologie. Od roku 1993 do roku 2006 byl přednostou Dermatologické kliniky Heinrich Heine Universität v Düsseldorfu a jeho profesní kariéra vyvrcholila v roce 2006 jmenováním přednostou Kliniky dermatologie a alergologie na Ludwigs-Maxmilian Universität v Mnichově, kde před svou düsseldorfskou kapitolou strávil jedenáct let. Byl jmenován do edičních rad deseti vědeckých dermatologických časopisů včetně významného Journal of The American Academy of Dermatology. Za svou výjimečnou vědeckou a organizační činnost byl jmenován ve Spojených státech čestným členem American Academy of Dermatology. Čestné členství mu udělily také dermatologické společnosti maďarská, slovenská, česká, chorvatská, lotyšská, litevská, polská, bulharská, skotská, izraelská, srbská, rumunská, rakouská a tchajwanská. Je čestným doktorem Univerzity v Szegedu, Univerzity ve Vilniusu a Univerzity v Užhorodu. V roce 2008 byl zvolen členem Německé akademie věd Leopoldina.

Thomas Ruzicka je autorem 15 knih, více než 950 originálních článků a více než 700 abstraktů přednášek a posterů. Předmětem jeho zájmu vědeckého je dermatologická onkologie, fotodermatologie, alergologie, problematika kolagenních onemocnění a proktologie a dále otázky terapie v kožním lékařství.

Pozorovat vědeckou kariéru Thomase Ruzicky vede jak k úžasu, tak k obdivu. Za vším jeho úsilím se skrývá vysoko organizovaný muž s pevnou disciplínou, extrémně pracovitý i cílevědomý. Tyto vlastnosti stojí za jeho úspěchem a výčtem všech jeho vyznamenání.

To vše by byl jen velmi nedokonalý pokus o portrét nového člena České lékařské akademie. Thomas je spolupracující, přátelský a vždy připravený pomoci. Přestože žil v Praze jen 13 let, má k ní neskryvaný sentiment. Také proto jsem měl čest ho poznat již před 18 lety při jedné z jeho návštěv Prahy. Brzy jsme se domluvili na sérii konferencí, které začal spolu s celou Univerzitou Heinricha Heineho v Düsseldorfu organizovat jako společné dílo s Univerzitou Karlovou. Z konferencí, které se s dvouroční periodicitou konaly v Düsseldorfu a v Praze, se stala na deset let významná instituce, neboť jejich tématem byly významné mezioborové otázky a témata, jakými byly například cenzura či zneužití tisku v Německu a Česku v období nacismu a komunismu, Karlo-Ferdinandova a Karlova univerzita v období mezi roky 1882–1938, problematika etických a vědeckých aspektů soudobé a budoucí biologie či problematika stáří. Z konferencí vyšlo celkem 6 sborníků, z toho dva v Praze a čtyři v německém nakladatelství Klartext. Díky Thomasi Ruzickovi se konferencí účastnil pravidelně jeden z nejrenomovanějších německých odborníků na české moderní dějiny Detlef Brandes. Kromě něj ale přijíždělo vždy asi 20 předních düsseldorfských přednostů klinik, profesorů medicíny, historie, filozofie či etiky. Přínos Thomase Ruzicky k česko-německému dialogu i k osobnímu přátelství mezi jednotlivými profesory obou či vlastně všech tří univerzit je obrovský. Již díky tomu by měl být vyznamenán.

Tomáš je člověkem, pro kterého pojem pomoc či pomáhat má konkrétní podobu. Díky němu se na klinice, kterou dříve řídil, i na té, kterou řídí nyní, vystřídaly vysoké desítky lékařů z mnoha zemí střední a východní Evropy. Na klinice stážovala či stážuje i řada českých lékařů a lékařek. Díky aktivitě Thomase Ruzicky má jen 3. lékařská fakulta možnost pěti míst v programu Erasmus v Düsseldorfu a nyní také tři místa na LMU v Mnichově. Pražské lékařské fakulty pak mají na nejlepší německé univerzitě k dispozici v tomto programu pro pregraduální studenty celkem míst sedm.

Své tři syny vede Thomas odmalička k hudbě. Všichni tři jsou skvělí klavíristé, laureáti mnoha německých cen, jeden z nich je navíc dirigentem. Na hudební profesionální kariéru se vydal jen jeden z nich, dva jdou v otcových šlépějích a studují medicínu. Sám profesor Ruzicka je velkým znalcem jak symfonické hudby, tak zejména opery.

V období, kdy spousta vědeckých pracovníků je uzavřena do svého oboru, je pro mne Thomas Ruzicka příkladem univerzální osobnosti, osobnosti, která by obstála mezi

encyklopedisty. Jeho universalismus je spojen s hlubokým lidstvím a snahou vidět četné přesahy medicíny i vědy. Vážený pane předsedo, bylo pro mne současně velikou radostí i obzvláštní ctí profesora Thomase Ruzicku navrhnout členem České lékařské akademie a dnes ho představit jak vám, tak kolegům, kteří na jeho slavnostní přednášku i na předání diplomu člena České lékařské akademie přišli.





## Vzpomínáme

**Prof. MUDr. Jiří Kraml, DrSc.**

**Stanislav Štípek**

V neděli 20. září 2015 zemřel ve věku 85 let **prof. MUDr. Jiří Kraml, DrSc.**, vědec a pedagog z Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK.

Profesor Kraml se narodil 23. dubna 1930 v Praze. Po ukončení studia na Fakultě všeobecného lékařství Karlovy univerzity v roce 1955 se stal sekundářem na interním oddělení nemocnice v Chomutově, kde pracoval též v biochemické laboratoři. V roce 1959 se vrátil na fakultu, kde získal atestaci z vnitřního lékařství. V 1. ústavu lékařské chemie a biochemie se obklopil mladými spolupracovníky a vytvořil enzymologické oddělení, které přineslo nové poznatky o charakteru, regulaci a ontogenetickém vývoji střevních glykosidáz. Řada jeho žáků se uplatnila též na klinikách fakulty, na Československé a pak České akademii věd a v Endokrinologickém ústavu.

Přednášky prof. Kramla byly zdrojem exaktních informací – pečlivě seřazených a vynikajícím způsobem a krásnou češtinou proslovených. Z jeho výukových textů jsou nejvíce a nejdéle používána skripta pro praktická cvičení. Byl spoluautorem českých celostátních učebnic lékařské chemie a biochemie a editorem dvou překladů ve světě rozšířené Harperovy Biochemie. V roce 1975 byl jmenován

docentem a v roce 1990 profesorem biochemie. Mezitím v roce 1989 obhájil doktorskou disertační práci na téma Střevní beta-glykosidázy ve vztahu k enzymům kartáčového lemu.

Profesor Kraml se zasloužil o rozvoj oboru, ústavu a fakulty také obětavou organizační činností. Desítky let se podílel na vedení 1. ústavu lékařské chemie jako tajemník katedry a v letech 1990–1998 byl jeho přednostou. V letech 1990–1993 byl proděkanem pro výuku. Rozhodujícím způsobem přispěl k zavedení anglické výuky medicíny na fakultě. V letech 1992–1999 byl vedoucím učitelem anglické paralelky. Především jeho zásluhou byly připraveny veškeré náležitosti české strany pro uznání srovnatelnosti standardů curricula medicíny na českých lékařských fakultách s americkými standardy. Profesor Kraml byl mnoho let vědeckým sekretářem Československé a České společnosti pro biochemii a molekulární biologii a členem i předsedou řady hodnotitelských grémií, komisí pro obhajoby a grantových komisí. V roce 2010 mu byla udělena Zlatá pamětní medaile Univerzity Karlovy v Praze.

Česká medicína ztratila uznávaného vědce, vynikajícího učitele a vzácného člověka.



## Zemřel prof. MUDr. Miloš Štejfa, DrSc., FESC

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar

Dne 20. května 2015 odešel vzácný člověk, úžasný učitel, skvělý lékař a vědec profesor Miloš Štejfa, který se velmi zasloužil o českou medicínu, kardiologii a vnitřní lékařství. Byl prvním prezidentem České lékařské komory po roce 1989 a členem České lékařské akademie. Dokázal zvládnout i neuvěřitelnou lékařskou kariéru a byl příkladem pro mnohé z nás.

Pan profesor se narodil 28. května 1929 v Brně v rodině známého lékaře prof. MUDr. Miloše Štejfy, přímého pokračovatele Vanýskovy moravské internistické školy a uznávaného zakladatele brněnské kardiologie.

Profesor Štejfa absolvoval III. reálné gymnázium v Brně (1940–1948). Na lékařské fakultě promoval v roce 1953 a první místo dostal na interně v nemocnici v Banské Bystrici. V roce 1957 vyhrál konkurz na sekundáře II. interní kliniky ve FN u sv. Anny v Brně. Přinesl si s sebou na kliniku zkušenosti z terénní práce, ale také pevný úmysl následovat některé své klinické učitele a vzory.

V roce 1968 habilitoval spisem Angina pectoris a poté odjel do Alžírka na oranskou lékařskou fakultu, kde byl profesorem a přednostou interní kliniky. Z Oranu se na II. interní kliniku vrátil až v roce 1973. Z politických důvodů mohl zastávat jako docent pouze funkci asistenta. Teprve v roce 1980 se stal titulárním docentem a roku 1988 mohl po obhajobě titulu doktora lékařských věd být jmenován profesorem vnitřního lékařství, ovšem bez funkčního zařazení. Na II. interní klinice vybudoval kardiologickou jednotku intenzivní péče a vychoval řadu nejen kardiologů, ale též lékařů intenzivní péče.

V roce 1990 se stal přednostou 1. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny, kterou v roce 1996 přejmenoval na 1. interní kardiologickou kliniku. Za dobu jeho působení a jeho aktivní zásluhou vznikly specializované kardiologické programy: akutní a chronická ICHS včetně

intervenční léčby, komplexní arytmiologický program, péče o nemocné se srdečním selháním včetně srdeční transplantace. Klinika dostala jeho zásluhou evropský rozměr.

Profesor Štejfa napsal více než 250 odborných článků, byl prvoautor či spoluautor 17 učebnic a monografií. Jeho Kardiologie, s vynikajícím klinickým pohledem, se dočkala tří vydání, poslední v roce 2007, a je velmi ceněna mezi lékaři i mediky.

Za svou lékařskou, výzkumnou i pedagogickou práci byl v průběhu života vyznamenán řadou ocenění: za dílo Angina pectoris cenou České internistické společnosti, za Hemodynamiku akutního infarktu myokardu cenou Československé internistické společnosti, v roce 1998 medailí I. stupně Ministerstva školství za vynikající vědeckou práci. Masarykova univerzita v Brně mu v roce 1999 udělila Zlatou medaili a posléze i titul emeritního profesora LF MU. Byl členem redakční rady Vnitřního lékařství a šéfredaktorem Kardiologické revue, kterou v roce 1999 založil. Byl dále členem řady lékařských společností, korespondentem Pařížské lékařské společnosti (od roku 1971), Fellow of European Society of Cardiology (od roku 1989), čestným členem České internistické a kardiologické společnosti. V roce 2007 byl oceněn Českou kardiologickou společností Libenského zlatou medailí. Za své působení prvního prezidenta ČLK byl oceněn prestižním titulem Rytíř České lékařské komory. V roce 2004 se stal zakládajícím členem České lékařské akademie.

V osobě profesora Štejfy ztrácí česká lékařská a akademická obec vzácnou osobnost, skvělého vědce, učitele a mentora, ale hlavně úžasného člověka. Profesor Štejfa se nesmazatelně zapsal do medicínského života a my všichni, kteří zde jsme zůstali, budeme dále pokračovat v jeho díle.



Česká lékařská akademie si Vás dovoluje pozvat na již  
**IX. mezioborový kongres s názvem**

# Moderní medicína: Prevence nebo léčba?

který proběhne v **Mariánských Lázních**  
ve dnech **1.–3. 12. 2016.**

Úvodní přednášku přislíbil prof. MUDr. Bohdan Pomahač, PhD.,  
nově jmenovaný člen České lékařské akademie

Více informací naleznete na [www.medical-academy.cz/cia](http://www.medical-academy.cz/cia)



**AOP ORPHAN**  
FOCUS ON RARE DISEASES

Již více než 15 let usilujeme o inovativní řešení  
pro pacienty se vzácným onemocněním.

**Jsme Evropským průkopníkem  
v této oblasti.**

Specializujeme se na diagnostické, preventivní  
a léčebné obory hematologie, onkologie,  
kardiologie, pneumologie, neurologie a psychiatrie.

**REMODULIN<sup>®</sup>**  
treprostinilum infuzní roztok

**adasuve<sup>®</sup>**  
prášek k inhalaci  
loxapin

**TETMODIS<sup>®</sup>**  
tetrabenazinum

**Lojuxta<sup>®</sup>**  
lomitapide

**Thromboreductin<sup>®</sup>**  
anagrelid



# Můžeme podpořit a urychlit hojení po operacích a úrazech?

Stále více přibývá těch, pro které je delší vyřazení z pracovní aktivity značný problém – ať ekonomický, nebo profesní. Zvyšuje se tak počet jedinců, kteří se zajímají o to, jak by mohli co nejvíce zkrátit dobu trvání nepříjemných symptomů spojených s úrazy a operacemi (bolest, otok, omezení hybnosti, ztráta soběstačnosti), urychlit hojení, a tak zkrátit dobu pracovní neschopnosti a vyřazení z dalších aktivit. Řada pracovišť chirurgických oborů doporučuje svým pacientům pro úspěšný průběh hojení volně prodejné léky pro **systémovou enzymoterapii (dále SET - Wobenzym® a Phlogenzym®)**.

Hlavními účinnými složkami léků pro SET jsou proteolytické enzymy (trypsin, chymotrypsin, bromelain, papain), pankreatin (enzymová směs s aktivitou proteolytickou, lipolytickou a amylolytickou) a flavonoid rutin. Předpokladem systémového účinku orálně podávaných enzymových preparátů je vstřebávání části enzymů podávaných ve formě acidorezistentních tablet v horní části tenkého střeva. Tento proces byl opakovaně prokázán experimentálně i klinicky pomocí selektivních imunoanalytických a enzymatických metod. Přednost SET spočívá ve spojení protizánětlivého a protitokového působení spolu se schopností podpořit vstřebávání hematů, omezit bolest a zlepšit průnik antibiotik do tkání.

Reparativní (sterilní) zánět je základem hojivé reakce po jakémkoliv poranění a tedy i po operaci. SET optimalizací a urychlením této reakce podporuje hojivý proces. Redukce otoku pomocí přípravků SET s pozitivním ovlivněním reologických vlastností krve přispívá ke zlepšení mikrocirkulace, které s sebou nese zlepšení žilní a lymfatické drenáže. Vše v součinnosti pomáhá lepšímu oxyličení tkání, zásobení živinami, odplavování zplodin metabolického procesu a tím i hojení. Tyto účinky jsou také podkladem sekundárně analgetického efektu léků pro SET. Stimulace aktivity fagocytujících buněk proteolytickými enzymy obsaženými v těchto přípravcích urychluje vstřebávání hematů. Při infekčních komplikacích hojení, efekt vehikula enzymových přípravků podporuje vstřebávání a průnik antibiotik do tkání, a tím se zlepšuje léčebný efekt.

Pozitivní účinky léků pro SET u **pooperačních a poúrazových stavů** byly prokázány řadou klinických hodnocení i v experimentu.

**Rahn (1990) - stavy po operacích fraktur v oblasti stehna nebo bérce. Wobenzym® (WE) před operací i v pooperačním období (3 + 7 dnů, 30 tbl./den).** U pacientů léčených WE se významně rychleji vstřebávaly hematomy a otoky, rychlejší byl i ústup bolesti. Průměrná doba hospitalizace pacientů s WE byla o 6,4 dne kratší než u skupiny placebo (17,7 vs. 24,1 dne).

**Rahn (1994) - stavy po artroskopické operaci menisku. WE týden v dávce 24 tbl./den.** Ve skupině s WE bylo statisticky významně rychlejší vstřebávání otoku, zmenšení intenzity bolesti i zlepšení hybnosti kolenního kloubu oproti skupině léčené placebem. Pacienti léčení WE také mnohem dříve zahajovali rehabilitaci.

**Gál - stavy po operacích dislokované supracondylické zlomeniny humeru u dětí. WE v dávce 3x2-3 tbl. (podle hmotnosti) 8 dní po operaci.** Hodnocen ústup otoku podle průtoku krve v a. radialis, periferní oxymetrie a pO<sub>2</sub> v rámci vyšetření ABR z periferní krve II. prstu. Hodnoty na končetině s frakturou byly po-

rovnávány s hodnotami na zdravé končetině. U dětí léčených WE došlo, díky rychlejšímu ústupu otoku, k časnější normalizaci patologických hodnot v porovnání s kontrolní skupinou.

**Kameníček - stavy po osteosyntézách fraktur dlouhých kostí. Phlogenzym® (PHL) podáván 14 dní - první 3 dny po operaci 3x3 tbl., dále 3x2 tbl. Porovnáván efekt PHL a standardních protitokových preparátů na bázi aescinu.** Ústup otoků byl při podávání PHL plynulý a statisticky významně rychlejší než u pacientů léčených aescinem. Tito pacienti měli také mnohem menší spotřebu obligátních analgetik zejména v časném pooperačním období a dříve zahajovali rehabilitaci.

**Pekař - stavy po operacích prostého výhřezu meziobratlové ploténky. PHL v dávce 2x5 tbl./den na 50 dní přidán k obligátní pooperační léčbě (NSAID a opioidy) a fyzioterapii.** Prokázány statisticky významné rozdíly v rychlosti ústupu subjektivně vnímané bolesti (podle VAS) a omezení způsobených bolestmi zad

(podle Roland-Morrison Disability Questionnaire a Oswestry Dissability Index) ve prospěch skupiny léčené PHL. Za rok po výkonu tato skupina také vykazovala významně lepší subjektivní hodnocení výsledku operace.

**Neumayer - experimentální model ischemie-reperfuze. PHL podán jednorázově před počátkem ischemie. Zvířata, kterým byl podán PHL, vykazovala nižší hladiny markerů peroxidace lipidů a poškození buněčných membrán. PHL působil jako prevence mikrovaskulární konstriktce a no-reflow fenomenu, zmírnila se tvorba intersticiálního edému a krevní průtok se po reperfuzi udržel na bazální úrovni. Z toho rezultovalo minimální poškození ultrastruktury reperfundovaného svalu.**

Přípravky pro SET jsou optimální podpůrnou léčbou také po zákrocích **plastické a estetické chirurgie**. Nejenže zkracují pooperační období, ale omezují také vznik komplikací a přispívají k utváření esteticky uspokojivého vzhledu jizvy a tím i k žádoucímu kosmetickému výsledku operace (**Dušková**). Výrazně také zvyšují komfort pacientů po **běžných stomatologických výkonech** i po rozsáhlých **stomatochirurgických operacích** a po výkonech dentální implantologie (**Vinzenz**).

Svoje nezastupitelné místo a nejdelší tradici má SET ve **sportovní medicíně a traumatologii**, kde zvyšuje úspěšnost jak konzervativní tak operační léčby poškození pohybového aparátu, u výkonnostních sportovců zkracuje tréninkový výpadek.

Vybraná literatura:

1. Rahn HD. Die Wirksamkeit hydrolytischer Enzyme in der Traumatologie. Ergebnisse nach 2 prospektiven randomisierten Doppelblindstudien. Allgemeinmedizin 1990.
2. Rahn HD. Begleitende Therapie durch hydrolytische Enzyme bei arthroskopischer Meniskusektion. Prakt. Sport-Traumatologie und Sportmedizin, 1994.
3. Gál P. Systémová enzymoterapie v léčbě suprakondylické zlomeniny humeru u dětí. Rozhl. Chir. 1998.
4. Kameníček V. Systémová enzymoterapie v léčbě a profylaxi potraumatických a pooperačních otoků. Acta Chir. Ortoped. et Traum. Čech. 2001.
5. Pekař L. Systémová enzymoterapie po operacích výhřezu bederní meziobratlové ploténky. Klin. Farmakol. Farm. 2009.
6. Duškova M. Orally administered proteases in aesthetic surgery. Aesthetic Plast Surg. 1999.
7. Vinzenz K. Edema therapy in dental interventions with hydrolytic enzymes. Quintessenz 1991.
8. Neumayer C. Combined enzymatic and antioxidative treatment reduces ischemia-reperfusion injury in rabbit skeletal muscle. J Surg Res. 2006.

Další literaturu je lze najít na:

<http://www.wobenzym.cz/cdweb/chir-rozc.htm>

<http://www.wobenzym.cz/cdweb/sport-rozc.htm>

Zaslání literatury je možné vyžádat na: [mucos@mucos.cz](mailto:mucos@mucos.cz)

## Zkrácená informace o přípravku:

S: pancreatinum 300 Protease Ph. Eur.-j., trypsinum 360 F.I.P.-j., chymotrypsinum 300 F.I.P.-j., bromelaina 225 F.I.P.-j., papainum 90 F.I.P.-j., amylasum 50 F.I.P.-j., lipasum 34 F.I.P.-j., rutosidum trihydricum 50 mg. Celková proteolytická aktivita: 570 F.I.P.-j., celková amylolytická aktivita: 4030 F.I.P.-j., celková lipolytická aktivita: 4525 F.I.P.-j. v 1 enterosolventní tabletě. IS: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, enzymy. I: Jako alternativa k dosud užívaným postupům – poúrazové otoky, lymfédém, fi brocystická mastopatie. Jako podpůrná léčba – některé pooperační stavy v chirurgii, záněty povrchových žil, potrombotický syndrom dolních končetin, revmatoidní artritida, revmatismus měkkých tkání, artróza (pokročilá stádia), mnohočetná mozkomíšní skleróza, chronické a recidivující záněty (v oblasti ORL, horních i dolních cest dýchacích, močového a pohlavního ústrojí, trávicí trubice, kůže aj.), jako podpůrná léčba při podávání antibiotik. Kl: Přecitlivělost na složky přípravku, situace spojené se zvýšeným sklonem ke krvácení nebo se zvýšenou fi brinolýzou. Před operací vstít v úvahu fi brinololytický účinek přípravku, podávání v těhotenství zvažít. NÚ: Ojedinelé změny konzistence, barvy a zápachu stolice, alergické reakce. Při užívání vyšších jednotlivých dávek se mohou objevit pocity plnosti, nadýmání, výjimečně nevolnost. D: Léčba se zahajuje dávkou 3x5 až 3x10 tbl. denně. S ústupem chorobných projevů se dávkování postupně snižuje až na udržovací dávku 3x3 tbl. denně. Při infekčních zánětech nenahrazuje léčbu antibiotiky, ale zvyšuje jejich účinek. Volně prodejný lék. Bez úhrady z prostředků veřejného zdrav. pojištění. Držitel rozhodnutí o registraci: Mucos Pharma GmbH & Co. KG, Německo, reg.: 87/322/91-C. Datum poslední revize SPC: 13.1.2011. Úplné informace o léku jsou k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku a na adrese: MUCOS Pharma CZ, s. r. o., Uhlířská 448, 252 43 Příbram, tel.: 800 160 000, e-mail: [mucos@mucos.cz](mailto:mucos@mucos.cz)





Šance na  
spokojený  
život

www.xeplion.cz



Zajištěnou léčbou k lepší budoucnosti

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU XEPLION®.

**Název:** XEPLION 50 mg (75 mg, 100 mg, nebo 150 mg) injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním. **Účinná látka:** paliperidon palmitas. **Indikace:** udržovací léčba schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných paliperidone nebo risperidonem. U vybraných dospělých pacientů se schizofrenií a předchozí citlivostí na perorální paliperidon nebo risperidon lze použít dlouhodobě působící injekční léčbu přípravkem XEPLION bez předchozí stabilizace perorální léčbou za předpokladu, že psychotické symptomy jsou mírné až středně závažné. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 150 mg, která se po týdnu (8. den) sníží na dávku 100 mg. Doporučená měsíční udržovací dávka je 75 mg. Úpravy udržovací dávky lze provádět měsíčně. Přechod z paliperidonu nebo perorálního risperidonu nebo přechod od injekčně podávaného risperidonu s dlouhodobým účinkem – viz SPC. V případě zmeškání dávky – viz SPC. XEPLION je určen pouze pro nitrosvalovou aplikaci. Kvůli rychlejšímu dosažení terapeutických koncentrací se přípravek aplikuje do deltového svalu, po podání druhé dávky lze podávat i do hýžděového. Užívání přípravku a zacházení s ním viz příbalová informace (informace určené pro zdravotnické pracovníky). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, risperidon nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** XEPLION se nesmí používat při ošetřování pacientů v náhle rozrušeném nebo v těžkém psychotickém stavu, kdy je okamžitě nutno dostat příznaky pod kontrolu. Při užívání paliperidonu byly hlášeny případy neuroleptického maligního syndromu (NMS) charakterizovaného zvýšením tělesné teploty, svalovou ztuhlostí, autonomní nestabilitou, změnou stavu vědomí a zvýšením sérové hladiny kreatinfosfokinázy. Další klinické příznaky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní ledvinové selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky nebo projevy NMS, musí se léčba všemi antipsychotiky, včetně paliperidonu, ukončit. Jestliže se objeví příznaky a projevy tardivní dyskineze, musí se zavázat vysazení všech antipsychotik včetně paliperidonu. Pacienti s anamnézou klinicky významného nízkého počtu bílých krvinek nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a zvážit ukončení léčby při prvních známkách klinicky významného nízkého počtu bílých krvinek při nepřítomnosti jeho jiných možných zdrojů. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné příznaky infekce a pokud se takové příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů se závažnou neutropenií (absolutní počet neutrofilů < 1x 10<sup>9</sup>/l) je nutno léčbu přípravkem XEPLION ukončit a sledovat počet bílých krvinek do návratu k normálu. U pacientů léčených atypickými antipsychotiky, je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a u pacientů s diabetes mellitus je nutno pravidelně monitorovat zhoršení glukózové kontroly. Je nutno pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. Paliperidon se musí podávat opatrně pacientům s možným prolaktin-dependenčním nádorovým onemocněním. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdečním selháním, infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou, poruchami přenosu), cerebrovaskulárním onemocněním nebo při stavech, které pacienty predisponují k hypotenzii (např. při dehydrataci nebo hypovolémii), se musí XEPLION podávat s opatrností, neboť hrozí riziko ortostatické hypotenze. XEPLION se musí podávat opatrně u pacientů s křečemi v anamnéze nebo při jiných stavech, kdy je potenciálně snížen křečový práh. XEPLION se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min). U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nejsou údaje k dispozici. U starších pacientů s demencí a rizikovými faktory pro mozkovou příhodu je nutno užívat XEPLION s opatrností. Při předepisování přípravku XEPLION pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělisky (DLB) musí lékaři posoudit riziko proti přínosu, protože u obou skupin může být zvýšeno riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšena citlivost vůči antipsychotikům. U antipsychotik byla hlášena indukce přiapismu. Před zahájením léčby a během léčby je nutné identifikovat všechny možné rizikové faktory VTE a přijmout preventivní opatření. Další zvláštní upozornění viz SPC. **Interakce:** Opatrnost se doporučuje při předepisování současně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval, např. antiarytmiky třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmiky třídy III (např. amiodaron, sotalol), některými antihistaminiky, některými jinými antipsychotiky a některými antimalariky (např. meflochin). Nepředpokládají se farmakokinetické interakce s přípravky, které jsou metabolizovány izoenzymem cytochromu P-450. XEPLION se musí předepisovat s opatrností v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky, např. anxiolytiky, většinou antipsychotiky, hypnotiky, opiáty atd. nebo alkoholem. Levodopa a jiné dopaminových agonisty se musí předepisovat v nejnižší ch účinných dávkách u každé jednotlivé léčby. Aditivní účinek může být pozorován při podávání spolu s léčivými látkami, které mají tento potenciál ortostatické hypotenze např. jinými antipsychotiky, tricyklickými antidepresivy. Opatrnost se doporučuje při podávání v kombinaci s přípravky, které snižují křečový práh (např. tenotiaziny nebo butyrofenony, tricyklickými antidepresivy nebo SSRI, tramadolem, melflochinem atd.). Při zahájení léčby karbamazepinem je nutno přehodnotit dávkování přípravku XEPLION a je-li to nutné, zvýšit dávku. Naopak, při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku XEPLION a dávku případně snížit. Současné podávání risperidonu nebo perorálního podávání paliperidonu s přípravkem XEPLION je třeba zvážit. Tento seznam není úplný – viz SPC. **Fertilita, těhotenství, kojení:** O užívání paliperidonu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici dostatečné údaje. U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně paliperidonu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu extrapyramidových a/nebo abstinenčních příznaků, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitace, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni. XEPLION se nesmí podávat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Paliperidon je vylučován do mateřského mléka v takové míře, že při podávání terapeutických dávek kojícím matkám je účinek na kojenče pravděpodobný. XEPLION se proto nesmí při kojení užívat. Při neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky fertility. **Nežádoucí účinky: velmi časté:** insomnie, bolest hlavy; časté: infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, chřipka, hyperprolaktinémie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, agitovanost, deprese, úzkost, parkinsonismus akatize, útlum/ospalost, dystonie, závrat, dyskineze, třes, bradykardie, tachycardia, hypertenze, kašel, kongesce nosní sliznice, bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest zubů, zvýšení transamináz, vyrážka, muskuloskeletální bolest, bolest zad, pyrexie, astenie, únava, reakce v místě injekce. Další NÚ s frekvencí méně časté, vzácné a není známo viz SPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Druh obalu a velikost balení:** Předplněná stříkačka (cyklický olefinový kopolymer) s pístem a krytkou špičky (brombutylová pryž), s bezpečnostní jehlou 1 1/2 palce, 22G (0,72 mm x 38,1 mm) a bezpečnostní jehlou 1 palec, 23G (0,64 mm x 25,4 mm). Balení obsahuje 1 předplněnou stříkačku a 2 jehly. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/11/672/002-005. **Datum revize posledního schváleného SPC:** 09/2013. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC), která je dostupná na vyžádání. Úplná informace o přípravku je k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese: Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5; www.janssen-cilag.cz. Podrobné informace o přípravku jsou taktéž uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu.

Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 - Smíchov  
tel.: + 420 227 012 111, fax: +420 227 012 300  
www.janssen-cilag.cz

CZ PHCZ/XEP/1014/0001











Vydání Revue 12 podpořily:



Mediální spolupráce:



---

Revue České lékařské akademie / Czech Medical Academy Review • Číslo / Issue: 12 • Ročník / Volume: 2016 • Vydavatel / Publisher: Česká lékařská akademie, z. s. • Adresa / Address: Řehořova 992/10, 130 00 Praha 3 • Internet: [www.medical-academy.cz/cla](http://www.medical-academy.cz/cla) • e-mail: [cla@medical-academy.cz](mailto:cla@medical-academy.cz) • Ediční rada – předseda / Editorial board – chairman: prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA • Odpovědní redaktoři / Editoři: Mgr. Petra Horáková prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc., FCMA • Grafický návrh časopisu / Graphic layout of the magazine: David Weil, MEDICAL TRIBUNE CZ • Sazba a tisk / Typesetting and print: TIGIS, spol. s r.o., Brumovická 998/24, 102 00 Praha 10 • Redakční uzávěrka / Editorial deadline: 4. 3. 2016 • Registrace / Registration: MK ČR E 15513 ISSN 1214-8881

---