



Vážení a milí čtenáři,

blíží se konec roku a do vašich rukou se dostává předvánoční vydání našeho laboratorního bulletinu. Snažíme se vám touto cestou přinášet především dobré zprávy – o nových laboratorních vyšetřeních, klinická témata, praktické informace k provozu vašich ambulancí, aktuality z oboru a další. Za všechny pracovníky vám přeji šťastné Vánoce a v příštím roce jen samé dobré zprávy tak, jako v našem bulletinu.

**Ivana Valenová**

*Vedoucí laboratorního provozu  
Laboratorní centrum  
MEDILA Dačice*

## Témata vydání

Diagnostika mnohočetného myelomu .....	1
Klíšťová encefalitida a její prevence očkováním .....	3
Terapeutické monitorování antiepileptik .....	5
Hyaluronan v medicíně – podpora regenerace a hojení .....	8
Elektronická zdravotnická dokumentace .....	11
Aktuality .....	12

Elektronickou verzi naleznete na  
[www.medila.cz](http://www.medila.cz)

## Diagnostika mnohočetného myelomu

**včasně rozpoznávání i se základní laboratorní diagnostikou zachraňuje lidské životy**

Mnohočetný myelom (MM) je lymfoproliferativní onemocnění charakterizované klonální proliferací a akumulací nádorově transformovaných plazmatických buněk v kostní dřeni provázené útlakem normální krevetvorby, osteolytickými poškozeními skeletu a ve většině případů přítomností monoklonálního imunoglobulinu v séru a/nebo v moči.

Historie monoklonálních gamapatií (paraproteinémií) se píše již více než 150 let. Od první analýzy moče nemocného s mnohočetným myelomem v roce 1847 Henry Bence Jonesem, přes první klinický popis mnohočetného myelomu prof. Otto Kahlerem, měl zásadní význam v poznatcích o monoklonálních gamapatiích rozvoj laboratorních metod, zejména elektroforetických a imunochemických, ve 30. letech minulého století, který ve svém důsledku vedl až k současným úspěchům terapeutickým.

Pro klinika je nález paraproteinu, správněji monoklonálního imunoglobulinu nebo pouze jeho částí, výzvou, na kterou musí reagovat odpovídajícím

diagnostickým postupem. Z hlediska diferenciální diagnostiky a indikace k zahájení léčby mnohočetného myelomu (MM) je podle aktuálních mezinárodních doporučení nezbytné odlišit monoklonální gamapatii nejasného významu (MGUS), doutnající (smoldering) formu MM a mnohočetný myelom jako takový (dříve symptomatický MM).

Laboratorní pracovníci poskytují rutinně základní a mnohdy zásadní informace o podezření na přítomnost monoklonálního gradientu, jeho průkazu, typizaci a následné kvantifikaci. Tato vyšetření jsou pro další léčbu pacienta mnohdy klíčová a včasnost léčby také významně závisí na požadování vyšetření praktickými lékaři, či oblastními specialisty. Popis a interpretace laboratorních výsledků by měly být mezilaboratorně srovnatelné a poskytnout lékaři jasné informace, potřebné jak pro přesnou diagnostiku, tak odpovídající léčbu jeho pacientů. Výrazný podíl na úspěšném záchytu onemocnění tedy mají zejména praktičtí lékaři a jejich spádové laboratoře. Zásadní je

pozornost, pečlivost práce a individuální přístup ke každému vzorku v laboratoři, konzultační spolupráce laboratoří s případnou confirmací u nejednoznačných interpretací výsledků.

Za základní klinicko-biochemické vyšetření je považováno stanovení koncentrace celkové bílkoviny, elektroforéza frakcí sérových proteinů a k určení imunoglobulinové třídy a antigenního typu lehkých řetězců paraproteinů se pak nejčastěji používá imunofixační elektroforéza. Své místo v algoritmu laboratorních metod používaných u monoklonálních gamapatií zaujímá také stanovení koncentrace volných lehkých řetězců (nesekretorický myelom, AL amyloidóza, onemocnění z lehkých řetězců). Z řady prognostických faktorů je doporučována kombinace 2-mikroglobulinu a albuminu, v paletě laboratorních vyšetření je třeba myslet také na doplňující stanovení viskozity séra a průkaz kryoglobulinů.

Pro lékaře jsou zdrojem informací také doporučení odborných společností. V případě diagnostiky a monitorování



léčby pacientů s monoklonálními gamapatiemi jsou nenahraditelně důležitým článkem pomyslného řetězce především praktičtí lékaři. Česká společnost klinické biochemie dlouhodobě spolupracuje s Českou myelomovou skupinou, jedním z výsledků společného úsilí jsou také klinická i laboratorní doporučení [2, 3].

#### Požadovaná laboratorní vyšetření související s diagnostikou a sledováním monoklonálních gamapatií

**1. Laboratorní vyšetření, která by měl provést obvodní (praktický) lékař u nemocných s podezřením na mnohočetný myelom**

##### Hematologie:

- Sedimentace erytrocytů. Velmi vysoká sedimentace u nemocných s mnohočetným myelomem souvisí s přítomností monoklonálního imunoglobulinu
- Kompletní krevní obraz. Mnohočetný myelom mohou provázet jak anémie, tak případně trombocytopenie, ale i neutropenie

##### Klinická biochemie:

- Celková bílkovina a albumin v séru
- Urea, kreatinin, elektrolyty včetně kalcia v séru
- Elektroforéza bílkovin séra (detekuje monoklonální imunoglobulin ve vyšších koncentracích, spolehlivě nad 5 g/L)
- Kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru (izolované zvýšení jednoho typu imunoglobulinu se současným snížením jednoho nebo všech ostatních typů dalších se označuje jako imunoparéza a je častým nálezem při diagnóze mnohočetného myelomu)
- Vyšetření přítomnosti lehkých řetězců v moči (Bence-Jonesova bílkovina)

Pokud jsou přítomny příznaky a některé z vyšetření budí podezření na mnohočetný myelom, musí být takový pacient ihned odeslán na specializované pracoviště s možností toto podezření konfirmovat.

**2. Rozsah vyšetření prováděných ve specializovaných centrech s cílem potvrdit mnohočetný myelom, stanovit klinické stadium nemoci a její prognózu**

##### Základní biochemická vyšetření:

- Urea, kreatinin, kyselina močová, Ca, ionizované Ca, Na, K, Cl, P, bilirubin, ALT, AST, ALP, glykémie, CRP a LDH
- Koncentrace celkové bílkoviny a albuminu v séru
- Kvantitativní proteinurie ze sběru moči za 24 hodin
- Vyšetření glomerulární filtrace

##### Vyšetření bílkovin:

- Elektroforéza séra a zahuštěné moči
- Typizace paraproteinu imunofixací (IFE) v séru i v moči. Vyšetření je nutno provést vždy i u pacientů, u nichž je podezření na tuto chorobu a elektroforéza je negativní
- Kvantitativní denzitometrické stanovení monoklonálního imunoglobulinu
- Kvantitativní denzitometrické stanovení lehkých řetězců v moči buď v náhodném vzorku moči se vztažením ke koncentraci kreatininu v tomto vzorku, nebo měřené ve vzorku moči ze sběru za 24 hodin
- Kvantitativní stanovení polyklonálních (neizotypických) imunoglobulinů
- Volné lehké řetězce (FLC) v séru včetně stanovení indexu  $\kappa/\lambda$
- Stanovení koncentrace  $\beta_2$ -mikroglobulinu v séru

Tabulka 1. Základní vyšetření u pacienta s mnohočetným myelomem – biochemické testy v diagnostice monoklonálních gamapatií

Screeningové – lékař prvního kontaktu Levné (sazebník: 65 bodů)	Elektroforéza séra a moči
Potvrzení diagnózy	Volné lehké řetězce v séru, Imunofixace
Zjištění velikosti myelomové masy, prognóza	Ca, albumin, $\beta_2$ -mikroglobulin
Zjištění poškození tkání a orgánů myelomem	Kreatinin, Ca, ALT, AST, ALP, LD, CRP

Tabulka 2. Srovnání kritérií MGUS, asymptomatického a symptomatického mnohočetného myelomu

MGUS	Doutnající myelom	Mnohočetný myelom
Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/L	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru $\geq 30$ g/L a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni $\geq 10$ %	Přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči + známky poškození orgánů při základní diagnóze

Tabulka 3. Postup doporučovaný laboratorním a komentáře k laboratornímu nálezu

Situace	Laboratorní diagnostika
Zpráva o prvním záchytu malého abnormálního pásu při požadavku na vyšetření elektroforézy proteinů v séru (u pacienta bez dříve prokázaného a typizovaného paraproteinu)	Komentovaný výsledek upozorňující na pravděpodobnost přítomnosti monoklonálního gradientu s doporučením provedení IFE
Screening monoklonální gamapatie	Elektroforéza proteinů v séru a následně <ul style="list-style-type: none"> <li>– pokud je nalezen paraprotein, provést IFE, FLC, imunoglobuliny.</li> <li>– elektroforéza proteinů v moči, provést průkaz Bence-Jonesovy bílkoviny imunofixací</li> <li>– vyloučit přítomnost IgE a IgD. Odeslat do referenční laboratoře pro potvrzení, pokud laboratoř sama vyšetření neprovádí</li> <li>– žádoucí je také vyšetření FLC v séru</li> </ul>
Průkaz lehkých řetězců (kappa nebo lambda) bez odpovídajícího těžkého řetězce v séru metodou IFE bez dostupné historie průkazu těžkých řetězců	

## Literatura

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538–e548.

Hájek, R. (ed.) et al.: Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a Slovenskou Myelomovou Spoločnosťou pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfúze Hematol dnes* 2018, 24, suplement 1, p. 2–157.

Vávrová J, Kušnierová P, Maisnar V, Šolcová L. Doporučení České společnosti klinické biochemie a České myelomové skupiny k laboratorní diagnostice monoklonálních gamapatií. *Klin. Biochem. Metab.*, 28 (49), 2020, No. 1, p. 26–34.

**Ing. Jaroslava Vávrová, Ph.D.**

*Ústav klinické biochemie a diagnostiky  
Fakultní nemocnice Hradec Králové*

# Klíšťová encefalitida a její prevence očkováním

## Otázky a odpovědi

### Úvod

Klíšťata přenášejí celou řadu infekčních chorob. V našich podmínkách je to nejčastěji virové onemocnění nazývané klíšťová encefalitida (klíšťový zánět mozku). Klíšťata také velmi často přenášejí bakterií způsobované onemocnění označované jako lymeská borelióza. Protože je tato nemoc způsobována bakterií, je možné ji s větším či menším úspěchem léčit antibiotiky.

Klíšťová encefalitida (KE) je závažné virové onemocnění, proti kterému ale existuje spolehlivá ochrana jedině očkováním. Proti jejímu původci, což je virus z rodu flavivirů, totiž neúčinkují žádná antibiotika.

Očkovací látky proti KE jsou u nás dostupné od dvou výrobců a jsou určeny podle věku pro děti a dospělé. Základní konvenční schéma se skládá ze třech dávek vakcíny, po kterých následuje přeočkování. Existují i zrychlená schémata, která přinášejí rychlou ochranu a liší se dle výrobce.

O nebezpečí vzniku KE se ví již mnoho let. Důležitým faktorem, který v České republice jejich výskyt ovlivňuje, jsou změny v podnebí probíhající v posledních letech. Průměrná roční teplota narůstá a vytváří tak dobré podmínky pro přežívání klíšťat, včetně nakažených. Kratší a mírné zimy vedou pak k tomu, že první onemocnění jsou zaznamenávána již na přelomu března a dubna. Ačkoliv se o prevenci i o možnostech onemocnění hovoří, mezi lidmi stále existují dohady a nejasnosti, jak přisátá klíšťata odstraňovat, jak rychle se lze nakazit, jak se očkovat a podobně. Proto využíváme příležitosti a přinášíme odpovědi na nejčastěji kladené otázky.

### Jaké jsou nejčastější nemoci, které klíšťata přenášejí?

Klíšťata přenášejí více nemocí. Mezi nejznámější a také nejčastější nemoci přenesené klíšťaty patří klíšťová encefalitida a lymeská borelióza. První z těchto dvou nebezpečných onemocnění je

způsobováno virem. Nelze jej tedy léčit antibiotiky, protože proti virům lze zasáhnout jen specifickými antivirovými (jako například u viru HIV či chřipky). Tato nemoc může způsobit neurologické komplikace, v některých případech dokonce končí smrtí. Jedinou možností, jak se nemoc bránit je vyhnout se možnosti přisátí klíštěte a také případným očkováním.

Druhé onemocnění, tedy lymeská borelióza, je způsobováno několika druhy bakterií, proti kterým působí antibiotika. Ovšem problém je v tom, že onemocnění až ve 40 procentech zůstává od počátku nerozpoznáno a tím pádem neléčeno. A navíc, bakterie se dokážou „ukrýt“ do pojivové tkáně, a tak se vyhnout působení antibiotika. Mohou tam pak přetrvávat několik let. Zvláštní problém představují chronické formy onemocnění, do kterých může nemoc po několika měsících dospět. Nemocný pak trpí neurologickými, kloubními, srdečními nebo kožními potížemi.

### Kde se může virus klíšťové encefalidity ještě vyskytovat?

Virus může být přítomen i v mléku, zejména kozím a ovčím. Při požití takto kontaminovaného mléka může dojít k přenosu nemoci na člověka. Virus se však ničí pasterizací při teplotě 75°C – 80°C, a to již za deset sekund.

### Jsou nemocemi z klíšťat ohroženi více děti nebo dospělí?

Je třeba rozlišovat mezi infekcí (to znamená, že virus je v člověku) a vlastními projevy nemoci. Děti bývají zpravidla infikovány stejně jako dospělí. Jen v dětském věku onemocnění probíhá velmi lehce (někdy jen jako bolest hlavy). U dospělých onemocnění probíhá s mnohem horšími příznaky a s následky ve formě obrn (někdy přechodných, jindy trvalých). Pokud přijdou k lékaři rodiče a společně s ním najdou důvody pro očkování svého dítěte, pak by se měli nechat očkovat také, protože mají větší riziko horšího průběhu nemoci.

### Jak rychle se člověk nakazí?

Záleží na době, po kterou bylo klíště na člověku přisáté? V případě klíšťové encefalidity na čas tolik nezáleží, i když se předpokládá, že během prvních několika hodin (dvou až tří) by k přenosu nemělo dojít. U lymeské boreliózy se bakterie nacházejí ve střevě klíštěte. Nejprve se musí začít množit, přecházet do slinných žláz a odtud do krve člověka. Tento proces trvá přibližně 24 hodin, a tak k onemocnění boreliózou dochází nejčastěji až po této době od přisátí klíštěte.

### Jak klíště co nejšeterněji odstranit?

S každým klíštětem je nutné zacházet, jako by bylo nakažené. Před jakoukoliv manipulací je nejlepší použít jednorázové gumové rukavice, místo a klíště zakápnout alkoholovým dezinfekčním roztokem a počkat asi tři až pět minut. Alkohol je velmi účinný na virus a je schopen během velmi krátké doby rozleptat jeho obálku a tím ho zničit. Teprve poté se doporučuje použít nejlépe kleštičky určené k vyndávání klíšťat. Ty lze koupit v lékárně. Použít lze i pinzetu. Klíště je třeba zachytit hned u kůže a kývavým pohybem jej dostat ven z kůže. Místo se pak potřeba dezinfekcí. V žádném případě se nesmí klíště rozmačkávat nehty, či jakkoliv mačkat. Klíště není dobré mastit a rozhodně není nutné ho vytáčet ani proti ani po směru hodinových ručiček. Po vytažení je třeba jej smotit opět v kapce dezinfekčního roztoku a vhodit například do toaletní mísy. Klíště by se nemělo ani pálit zapalovačem, ani házet do koše. Jako dezinfekce se může použít například Jodisol, Septoderm, či jiný alkoholový dezinfekční roztok. V přírodě není nejlepší klíště odstraňovat, pokud k tomu nemáme možnosti za výše uvedených podmínek.

### Co dělat v případě, kdy v ráně kousek klíštěte zůstane?

Pokud v ráně zůstane část klíštěte, pak není nutné volit radikální chirurgické řešení, ale místo ošetřit mastí s obsahem antibiotika a počkat na proces přirozené





obranu organismu. Místo drobně zhnísa a zbytek klíštěte se tak vyloučí mimo kůži, jako například dřevěná tříška.

#### Co dělat, když kůž zarudne?

V místě přisátí klíštěte se může objevit zarudnutí. To je varující známkou jen v případě, je-li průměr větší než pět centimetrů. V tomto případě je na místě myslet na možnost nákazy lymeskou boreliózou a navštívit lékaře. Ten předepíše antibiotika nejlépe na dobu alespoň 14 dnů. Obávat se nemusíte, pokud je zarudnutí menší než tři centimetry v průměru. Ovšem je třeba hlídat, zda se během několika následujících dní neobjeví potíže připomínající chřipku (malátnost, bolesti kloubů atd.). To by totiž mohlo značit první fázi onemocnění klíšťovou encefalitidou. Příznaky pak zpravidla ustoupí, nastane několikadenní období klidu. Pak ale začne onemocnění znovu. Nastává druhá fáze. Nemocný trpí náhlou horečkou, bolestí hlavy, vadí mu světlé podněty, trpí třesavkou, zvracením. Následují příznaky dráždění mozkových plen (nemocný např. nepřitáhne pro bolest bradu k hrudníku) a následně též příznaky encefalitidy neboli zánětu mozku (u nemocného se objevují obrny).

#### Pokud mám po vyjmutí klíštěte nějaké potíže či podezření, mohu se obrátit na praktického lékaře?

Na praktického lékaře se můžete obrátit, pokud máte nějaké potíže. Zde je nutné, aby lékař provedl vyšetření a nejméně dva odběry krve pro laboratorní stanovení, první například pokud je zarudnutí v místě vpichu větší než 5 cm a druhé asi za 3 týdny.

#### Jak se chránit v přírodě?

Vůbec nejlepší je dělat vše proto, aby se zabránilo kontaktu s klíštětem. Jdete-li do přírody, vezměte si pevnou obuv, ponožky a kalhoty stažené do ponožek. Klíště se dostává nejčastěji na kůži těla ve štěrbině mezi kalhotami a obuví a pak leze směrem vzhůru do teplých a vlhkých míst. Je velmi citlivé na vyschnutí, a proto pokud leze dlouho po oděvu nedostane se příliš vysoko, protože se pustí nebo odumře. Dobré je používat na kůži repelenty (Repellentní indulona, Off, Autan) a na oděv (okraje rukávů) insekticidy. Klíšťata se nevyskytují příliš vysoko, maximálně do výšky 60 centimetrů od země. Nepadají ani neskákají ze stromů, jak se také často traduje. Nelehejte si do trávy bez podložky.

#### Jak je nebezpečné vyndávání klíšťat psům a kočkám?

Každá manipulace s potencionálně nakaženým klíštětem může vést k přenosu

choroby na člověka. Je tedy vhodné místo přisátí a samotné klíště zakápnout dezinfekcí s obsahem alkoholu a pak použít kleštičky. Tím lze snížit riziko infekce. Ještě lepší je použít jednorázové gumové rukavice.

#### Kdy, jak a čím se mohu nechat očkovat?

V současnosti existují kvalitní očkovací látky jak pro děti, tak i pro dospělé. Podávají se u konvenčního schématu ve třech dávkách. Po první dávce se druhá podává za čtrnáct dní až tři měsíce, třetí dávka pak za devět (u některých vakcín i za pět) až dvanáct měsíců.

Přeočkování se provádí jednou dávkou po třech letech. Od druhého přeočkování se vakcíny podávají po pěti letech až do seniorního věku, kdy by se mělo znovu přeočkovávat po třech letech.

Očkování je spojeno s mýtem, že by se nemělo provádět v letních měsících. To však není pravda. Očkovat se může kdykoliv během roku. Očkováný člověk ale musí vědět, že je spolehlivě chráněn teprve za čtrnáct dnů od podání druhé dávky vakcíny. Během doby, kdy je riziko, že se s klíštětem setkáme největší, se proto může podávat vakcína v takzvaném zrychleném schématu.

Tabulka 4. Přehled dostupných očkovacích látek proti klíšťové encefalitidě (Aplikace všech uvedených vakcín se provádí do svalu.)

Název vakcíny	Charakteristika
Encepur pro dospělé	<p>Určená dětem nad 12 let a dospělým.</p> <p><b>Konvenční schéma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– první dávka v den 0, druhá za 14 dní až 3 měsíce, třetí za 9 až 12 měsíců po druhé dávce</li> <li>– první přeočkování za 3 roky, poté po 5 letech do věku 49 let, poté po 3 letech</li> </ul> <p><b>Zrychlené schéma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– den 0, 7, 21</li> <li>– přeočkování za 12 až 15 měsíců, poté po 5 letech do věku 49 let, poté opět po 3 letech</li> </ul>
Encepur pro děti	<p>Určena dětem od 1 roku do 11 let.</p> <p><b>Konvenční schéma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– první dávka v den 0, druhá za 14 dní až 3 měsíce, třetí za 9 až 12 měsíců po druhé dávce</li> <li>– první přeočkování za 3 roky, poté po 5 letech</li> </ul> <p><b>Zrychlené schéma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– den 0, 7, 21</li> <li>– přeočkování za 12 až 15 měsíců, poté po 5 letech</li> </ul>
FSME-IMMUN 0,5 ml	<p>Pro osoby starší 16 let.</p> <p><b>Konvenční schéma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– první dávka v den 0, druhá za 1 až 3 měsíce (možno zkrátit na 14 dní), třetí za 5 až 12 měsíců po druhé dávce</li> <li>– první přeočkování za 3 roky, další po 5 letech do věku 60 let poté po 3 letech</li> </ul> <p><b>Zrychlené schéma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– den 0, 14, měsíc 5–12</li> <li>– přeočkování shodné s konvenčním schématem</li> </ul>
FSME-IMMUN 0,25 ml	<p>Určena dětem od 1 roku do 15 let.</p> <p><b>Konvenční schéma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– první dávka v den 0, druhá za 1 až 3 měsíce (možno zkrátit na 14 dní), třetí za 5 až 12 měsíců po druhé dávce</li> <li>– první přeočkování za 3 roky, další po 5 letech</li> </ul> <p><b>Zrychlené schéma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– den 0, 14, měsíc 5–12</li> <li>– přeočkování shodné s konvenčním schématem</li> </ul>

Tuto rychlou ochranu žádají lidé, kteří se nenechali naočkovat v zimních měsících roku. Zrychlená schémata přinášejí ochranu proti nemoci velmi brzy a jsou rozdílná podle výrobce očkovací látky. Všechna schémata jsou uvedena v přehledu v Tabulce 4. Běžně dostupné jsou na českém trhu Encepur pro dospělé, FSME-IMMUN 0,5 ml, Encepur pro děti a FSME-IMMUN 0,25 ml. Od prvního ledna 2022 je hrazeno z veřejného zdravotního pojištění očkování proti klíšťové meningoencefalitidě u osob starších 50 let.

#### Ve kterých oblastech se očkování nejvíce doporučuje?

Nejvyšší počet klíšťat nakažených virem klíšťové encefalitidy bývá v oblastech řek, zejména Vltavy a Berounky. Zde je nakaženo až pět procent klíšťat. Nejznámějšími přírodními ohnisky klíšťové encefalitidy jsou jižní Čechy, zejména oblastí okolo Českého Krumlova, Českých Budějovic a Strakonice. Dále Jindřichova Hradce, Tábora, Písku, Prachatic, Klatov a Plzně-severu. Klíšťata se také velmi

často vyskytují v Praze a jejím okolí, dále pak na Příbramsku, Klatovsku a Benešovsku. Ze severních Čech jsou na tom nejhůře oblasti kolem Ústí nad Labem. Ohroženými oblastmi jsou také Pardubicko, Kutnohorský, Havlíčkůvobrodský. Na Moravě se nacházejí infikovaná klíšťata v oblasti Opavy, Šumperku, Jeseníku, dále na Ostravsku, Olomoucku a Přerovsku. Z jižní Moravy je to zejména Žďársko, Blansko, Znojemsko, Třebíčsko a Jihlavsko. Ovšem celá Evropa je v podstatě jedno velké ohnisko nákazy. Infikovaná klíšťata se vyskytují od Francie až k Uralu.

#### Může se lymeská borelióza nebo klíšťová encefalitida projevit i v případě, že se žádná skvrna na kůži neobjevila či dokonce v případě, že klíště nebylo na těle nalezeno?

V určitém procentu případů se může stát, že se neobjeví ani zarudnutí typické pro lymeskou boreliózu (tzv. erythema migrans) a že nemocný neudává zákus klíštěte. S největší pravděpodobností však ale klíště bylo přisáto především

pak jeho určité mladší vývojové stádium, tzv. nymfa, která je velikostí asi poloviční v porovnání s dospělou samičkou. Je světlá, a tak se může snadno přehlédnout a saje podstatně kratší dobu. Ačkoliv tomu někteří odborníci věří, lymeskou boreliózu nemůže přenést komár především proto, že by jen stěží došlo k úplnému cyklu množení a přesunu do slinných žláz, jak je popsáno již výše u klíšťat nebo jejich vývojových stádií.

Klíšťová encefalitida může vzniknout i bez zákus klíštěte, a to pozitivně nepasterizovaného ovčího a koziho mléka a sýrů, protože infikované klíště sálo na koze nebo ovci a virus se při virémii (virus cirkuluje v krvi) dostal do mléka.

**Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.**

Centrum očkování  
a cestovní medicíny Hradec Králové  
Pracoviště tropické, cestovní medicíny  
a očkování IPVZ Praha

## Terapeutické monitorování antiepileptik

### Úvod

Terapeutické monitorování (TDM) antiepileptik je nezbytným předpokladem racionální farmakoterapie epilepsie především s ohledem na skutečnost, že je dlouhodobá, často celoživotní, spojena s nežádoucími účinky typu A (augmented), C (chronic) a dnes již velmi vzácně typu B (bizzare). V článku chceme poukázat na klíčové aspekty indikace a interpretace vyšetření lékových hladin antiepileptik.

TDM antiepileptik je silným nástrojem pro správné dávkování vzhledem k individuálním farmakokinetickým a eventuelně farmakodynamickým parametrům jednotlivého organismu. Převážná většina antiepileptik používaných v klinické praxi splňuje základní předpoklad pro TDM, těsnější korelaci mezi sérovou/plazmatickou koncentrací a klinickým účinkem než mezi dávkou a účinkem. Správně prováděné TDM má několik kroků.

Prvním je stanovení koncentrace léčiva a případně jeho metabolitů v krvi ve vhodný časový okamžik vzhledem k dávkování (typicky po ustavení steady-state, odběr trough hladiny před podáním a případně peakové hladiny po podání, při očekávané změně eliminačních schopností organismu, přidání potenciálních interagujících léků i při změně generické formy).

### Následuje interpretace nálezu, při níž se hodnotí:

- zda koreluje nalezená koncentrace léčiva s očekávanou hladinou vzhledem k dávce a individuálním parametrem organismu
- zda je nalezená koncentrace léčiva v referenčních mezích a terapeutických mezích
- zda nalezená koncentrace koreluje s klinickým efektem, případně s projevy toxicity
- zda nejsou přítomny známky abnormálního metabolického profilu

Jakkoliv vykazují antiepileptika nových generací podstatně nižší četnost a závažnost výskytu závažných nežádoucích účinků, považujeme za nezbytné monitorování i velmi bezpečných a relativně málo toxických antiepileptik 3. generace. Důvodem je nejen kontrola compliance, ale také vysoká interindividuální variabilita biologické dostupnosti těchto léčiv. Klinickou laboratoří uváděná referenční rozmezí definují relaci sérové koncentrace, v níž je u většiny pacientů očekáváno dosažení optimální klinické odpovědi. V řadě případů je však vhodnější aplikace individuálních terapeutických koncentrací. Ty jsou definovány jako koncentrace, při které je minimalizováno riziko bez záchrat s dobrou snášenlivostí medikace, resp. snesitelnými nežádoucími účinky.

### Hlavními důvody pro TDM a současně zdroji farmakokinetické variability antiepileptik jsou:

- Variabilita biologické dostupnosti a first-pass metabolismu
- Variabilita intenzity metabolismu (včetně geneticky podmíněných abnormalit)
- Variabilita eliminačních schopností organismu
- Lékové interakce (především na úrovni metabolismu na CYP 450)
- Léky vykazující nelineární farmakokinetiku
- Kontrola compliance

### Doporučení k TDM antiepileptik

V naší laboratoři aplikujeme v oblasti TDM psychofarmak, včetně antiepileptik, poznatky mezinárodního konsenzu společnosti AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie), které řeší otázky indikace a interpretace TDM psychofarmak, definici terapeutických referenčních mezí a varovných kritických hodnot psychofarmak a vybrané metodické otázky.

Na základě mezinárodního konsenzu byla vytvořena kritéria pro TDM psychofarmak, včetně antiepileptik, kdy jsou psychofarmaka rozdělena do 4 kategorií v závislosti na vhodnosti provádění TDM. V Tabulce 5 jsou shrnuty charakteristiky jednotlivých skupin psychofarmak.



U léčiv skupiny 1 (TDM Strongly recommended) by TDM mělo být prováděno zcela rutinně v úvodu do terapie po ustálení steady state a periodicky v intervalech 3–4 měsíce při dosažení remise onemocnění, dále vždy při sehlávání terapie, podezření na intoxikaci a změně farmakoterapie s nasazením potenciálně interagujících léčiv.

V této skupině jsou terapeutické meze dobře definované. Účinek léčby při subterapeutických koncentracích je srovnatelný s placebem, a naopak supratherapeutické hladiny jsou spojeny s vysokým rizikem toxicity.

Pro léčiva skupiny 2 (TDM Recommended) by mělo být TDM prováděno vždy v úvodu do terapie a periodicky v intervalech 6–9 měsíců při dosažení remise. Korelace mezi hladinou a terapeutickým efektem není tak silná jako v předchozí skupině, TDM je vhodné pro titraci dávky a dosažení

terapeutických hladin signifikantně zvyšuje pravděpodobnost léčebné odpovědi. Podobně TDM snižuje riziko toxicity u supratherapeutických koncentrací.

Pro léčiva skupiny 3 (TDM Useful) spočívá význam TDM především pro kontrolu compliance a prevenci dose-dependent nežádoucích účinků.

U léčiv skupiny 4 (TDM Potentially useful) je korelace mezi hladinou a klinickým účinkem slabá. Přínos TDM je především v kontrole compliance.

V Tabulce 5 uvádíme přehled psychofarmak monitorovaných v naší laboratoři se zařazením do příslušné skupiny 1–4 podle potřebnosti TDM.

Tabulka 5. Přehled antiepileptik monitorovaných v naší laboratoři s ohledem na význam TDM.

Skupina TDM	Antiepileptika
1 – TDM Strongly recommended	Fenobarbital, Fenytoin
2 – TDM recommended	Clonazepam, Etosuximid, Felbamát, Karbamazepin + M, Oxkarbazepin, 10-hydroxykarbamazepin, Kyselina valproová, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Primidon, Rufinamid, Stiripentol, Topiramát, Zonisamid
3 – TDM Useful	Gabapentin, Pregabalin, Vigabatrin
4 – TDM Potentially useful	–

Tabulka 6. Přehled monitorovaných antiepileptik a jejich základních farmakokinetických parametrů a referenčních mezí.

Antiepileptikum	Biologická dostupnost (%)	Vazba na plazmatické proteiny (%)	Biologický poločas $t_{1/2}$ (h)	Aktivní metabolit	Referenční rozmezí v mg/l (v závorce v $\mu\text{mol/l}$ )
Ethosuximid	> 90	0	40–60 dospělí 30–40 děti	Ne	40–100 (283–708)
Fenobarbital	> 90	40–60	70–140 dospělí 37 děti	Ne	10–40 (43–172)
Fenytoin	≥ 80	90	30–100 dospělí < 10 děti	Ne	10–20 (40–80)
Primidon	> 90	10	7–22 dospělí 5–11 děti	Ano	5–10 (23–46)
Karbamazepin	75–85	70–80	8–20 dospělí 10–13 děti	Ano	4–9; < 12 v součtu s epoxidem (17–38, < 51 v součtu s epoxidem)
Klonazepam	> 80	82–86	17–56 dospělí 22–33 děti	Ne	40–80 $\mu\text{g/l}$ (127–254 nmol/l)
kys. Valproová	> 90	90	12–16 dospělí 8–12 děti	Ne	50–100 (347–693)
Gabapentin	< 60	0	5–9	Ne	2–20 (12–117)
Lacosamid	100	< 15	12–16	Ne	5–20 (20–80)
Lamotrigin	≥ 95	55	15–35	Ne	3–15 (12–59)
Levetiracetam	≥ 95	< 10	6–8	Ne	10–40 (59–235)
Pregabalin	≥ 90	0	5–7	Ne	0,9–14,2 (5,6–89,2)
Retigabin	60	80	6–10	Ano	0,45–0,90
Rufinamid	≥ 80	26–35	6–10	Ne	5–30 (21–126)
Stiripentol	≥ 70	99	4,5–13	Ne	4–22 absence, 8–12 Dravet sy (17–94 absence, 34–51 Dravet sy)
Tiagabin	≥ 90	96	5–9	Ne	0,02–0,2 (0,05–0,53)
Topiramát	≥ 80	13–17	20–30	Ne	2–20 (5,9–59)
Vigabatrin	60–80	0	5–8	Ne	2–10 (15,5–77,4)
Zonisamid	> 90	40–50	50–70	Ne	10–40 (47–188)



Intenzita metabolismu je v řadě případů, při dodržení předpokladu odběru ve steady-state, odhadnutelná na základě stanovení koncentrace aktivních i neaktivních metabolitů parentního psychofarmaka. Zvýšení metabolického poměru poukazuje na zvýšenou intenzitu metabolismu a naopak. Příčinou změněné intenzity metabolismu mohou být snížené hepatální funkce, častěji lékové, event. potravinové interakce nebo geneticky podmíněná abnormalita metabolismu, nejčastěji mutace některého z CYP 450 (např. 2C9, 2C19, 2D6 aj.). Interakce s jinými léčivy, geneticky podmíněné mutace a polymorfismy, indukce (včetně autoindukce) a suprese v systému cytochromu P450 mohou vést k významným alteracím metabolismu v kvalitativním i kvantitativním směru. V odhalení těchto změn farmakokinetiky přispívá především fenotypizace prostřednictvím TDM, v odůvodněných případech genotypizace (zejm. pomalí a ultrarychlí metabolizátoři).

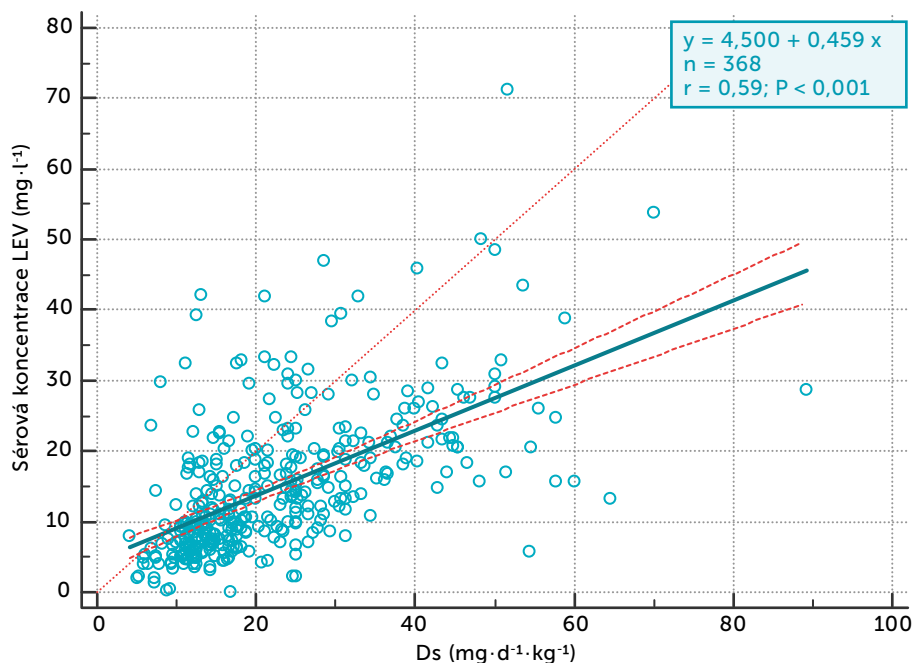
V Tabulce 6 uvádíme přehled antiepileptik, která v naší laboratoři monitorujeme s uvedením jejich základních farmakokinetických vlastností a referenčních mezí.

Dovolujeme si demonstrovat význam TDM antiepileptik na příkladech variability farmakokinetiky bezpečného léčiva 3. generace levetiracetamu a na příkladu lékové interakce karbamazepin – fenytoin.

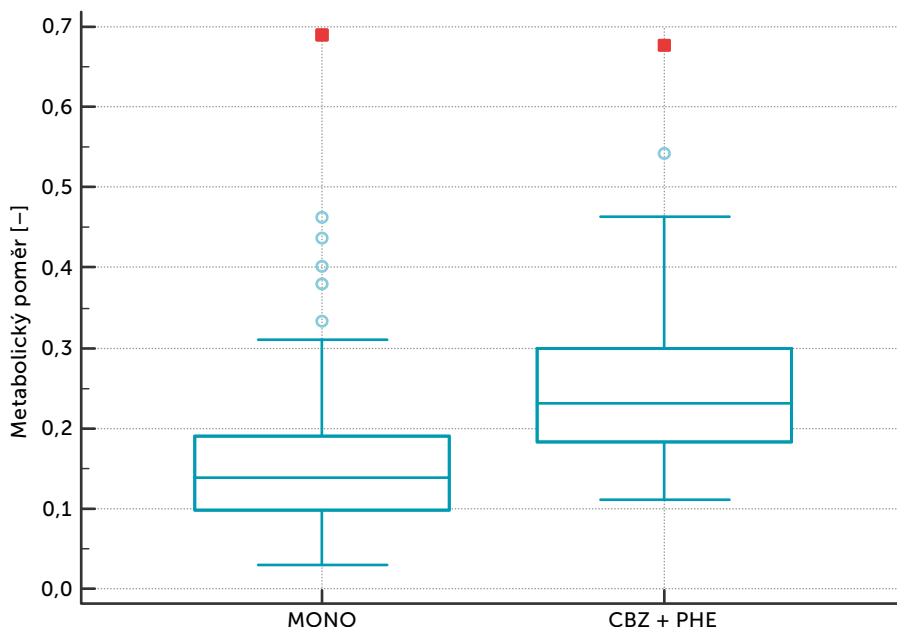
V prvním případě byla sledována míra interindividuální variability farmakokinetiky pomocí studia korelace mezi denní dávkou levetiracetamu (mg/kg/den) a údolní (trough) sérovou koncentrací tohoto léčiva (mg/l). Do vyšetřovaného souboru byli zařazeni pacienti po dosažení steady state. Ze statistického hodnocení dat byli vyloučeni pacienti s podezřením na non-compliance, dále pacienti s indikací TDM při úvodu do terapie a také pacienti s významnou poruchou renálních či hepatálních funkcí (sérový kreatinin > 120 µmol/l, ALT > 0,92 µkat/l). Výsledek korelační studie je uveden na Obrázku 1.

Z grafu na Obrázku 1 je patrná poměrně slabá korelace mezi standardizovanou dávkou a trough sérovou koncentrací. Jen u 59 % pacientů sledovaného souboru (n = 368) tak existuje dobrá korelace mezi dávkou a dosaženou trough sérovou koncentrací. U 186 pacientů (50,5 %) je trough sérová koncentrace v referenčním rozmezí, u 177 pacientů (48,1 %) pod dolní hranici referenčního rozmezí a 5 pacientů (1,4 %) se nachází nad horní hranici referenčního rozmezí.

Ve druhém případě byla sledován vliv lékové interakce fenytoin (PHE) – karbamazepin (CBZ) na populacích 110



Obrázek 1. Korelace mezi standardizovanou denní dávkou a sérovou koncentrací levetiracetamu v populaci 368 ambulantních pacientů po ustavení steady-state.



Obrázek 2. Srovnání metabolických poměrů CBZ-epoxid souborů pacientů s monoterapií CBZ a kombinací CBZ-PHE

pacientů s monoterapií CBZ a 39 pacientů s kombinací CBZ–PHE. PHE je induktorem metabolismu CBZ, zejména jeho přeměny na aktivní metabolit karbamazepin-10,11-epoxid.

Na Obrázku 2 je uvedeno srovnání metabolického poměru (poměru koncentrace 10,11-epoxykarbamazepinu a karbamazepinu) v souboru monoterapie a v souboru kombinované terapie s fenytoinem, kdy je prokázán významný vliv PHE na metabolismus CBZ. Vlivem současného podávání PHE s CBZ dochází ke snížení plazmatické hladiny CBZ. V Tabulce 7 jsou uvedeny charakteristiky studovaných souborů.

Tabulka 7. Základní statistická data studovaných souborů pacientů s monoterapií CBZ a kombinovanou terapií CBZ - PHE.

	CBZ	CBZ + PHE
Velikost souboru	110	39
Aritmetický průměr	0,1632	0,2596
Medián	0,1379	0,2300
Směrodatná odchylka (SD)	0,09886	0,1173
Statisticky velmi významný rozdíl t-test	P < 0,0001	



## Závěr

Z výše uvedených skutečností plyne jasný přínos TDM antiepileptik nejen u léčiv 1. a 2. generace s významnějšími nežádoucími účinky, nižším terapeutickým indexem a rizikem lékových interakcí, ale také u léčiv 3. generace, která jsou výrazně bezpečnější. Z antiepileptik 3. generace vyniká přínos TDM u léčiv s vyšší interindividuální variabilitou farmakokinetiky – levetiracetamu, zonisamidu, stiripentolu a lamotriginu. TDM je objektivní metodou, jejíž včasné,

správné a pravidelné použití vede ke zvýšení bezpečnosti a efektivity farmakoterapie epilepsie.

## Literatura

Hiemke C. et al.: Pharmacopsychiatry 2018, 51, 9–62. doi: 10.1055/s-0043-116492.

Herrlin K., Yasui-Furukori N., Tybring G., Widén J., Gustafsson L.L., Bertilsson L.: British Journal of Clinical Pharmacology 2003, 56 (4), 415–421.

Kacířová I., Grundmann M., Uřinová R.: Klinická farmakologie a farmacie 2012, 26 (3), 131–134.

Baselt R.C.: Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. Biomedical Publications Foster City, California, 2002, ISBN: 0-9626523-5-0.

**RNDr. Tomáš Gucký, Ph.D.**

Laboratoř farmakologie a toxikologie

Laboratoře AGEL a.s.

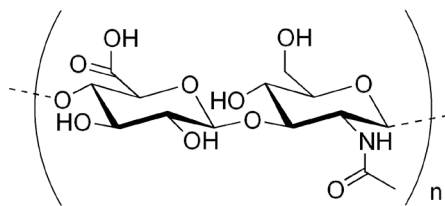
Nový Jičín

# Hyaluronan v medicíně – podpora regenerace a hojení

## Biologie HA

Hyaluronan (kyselina hyaluronová, HA), byl poprvé popsán v roce 1934 Karlem Meyerem a Johnem Palmerem, kdy se podařilo izolovat ze sklivce kravského oka viskózní a průhlednou látku. Od té doby se povědomí o této unikátní, tělu vlastní, látce zvětšilo. Přesto ještě do doby před pár desítkami let převládal názor, že HA je hlavně pasivní výplň v mezibuněčné hmotě. Až s rozvojem molekulární biologie a také citlivých analytických metod se začaly objevovat nové vlastnosti této látky včetně regulačních vlastností při vývoji plodu, hojení, metastatické aktivitě nádorů a zánětech.

HA je přírodní polysacharid, glykosaminoglykan, vyskytující se ve většině lidských a zvířecích tkání. Je to řetězec opakujícího se disacharidu skládajícího se z molekuly kyseliny glukuronové a molekuly N-acetylglukosaminu

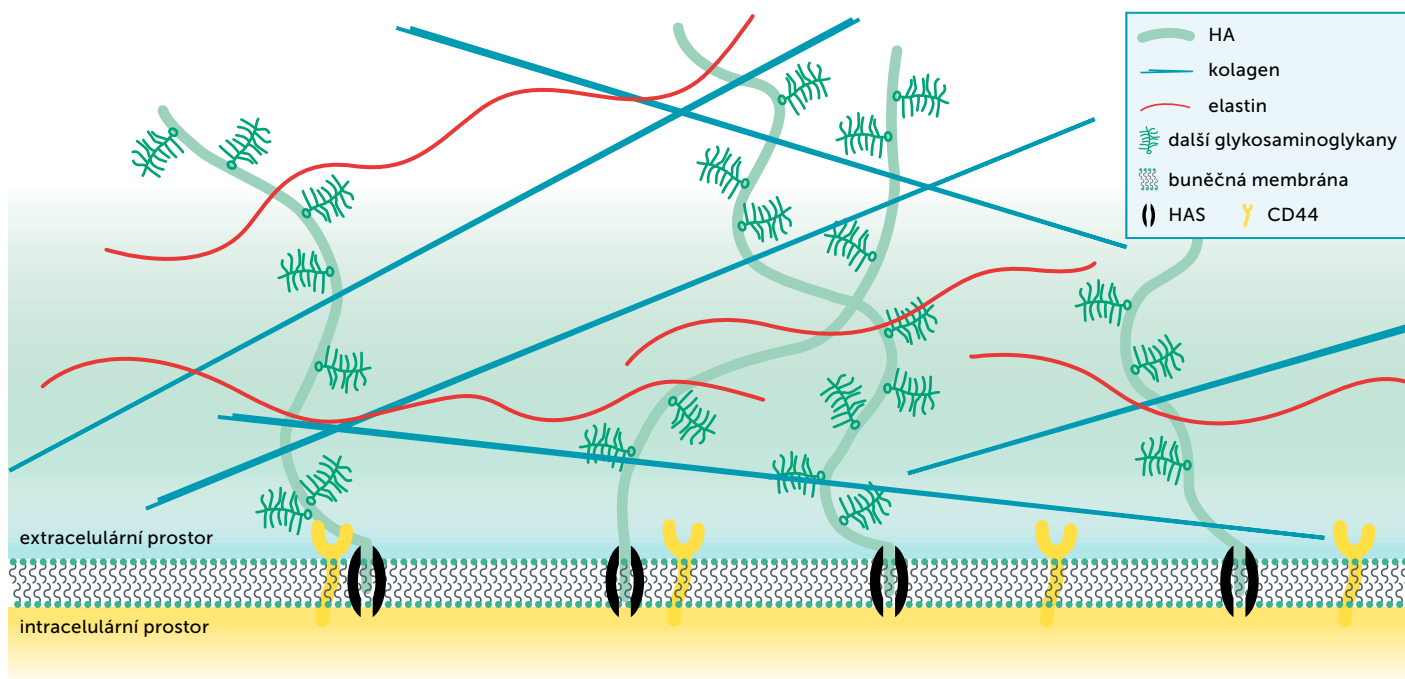


Obrázek 3. Hyaluronan v kůži, základní chemická struktura disacharidu HA.

(Obrázek 3). Většina HA ve zdravé tkáni dosahuje skutečně úctyhodné velikosti (až několika megadaltonů, MDa) a obsahuje několik tisíc disacharidových jednotek. HA může být takto extrémně velký díky tomu, že je syntetizována (na rozdíl od jiných glykosaminoglykanů heparan sulfátu, dermatan sulfátu apod.) přímo z buněčné membrány do mezibuněčné hmoty (Obrázek 4). To je možné mimo

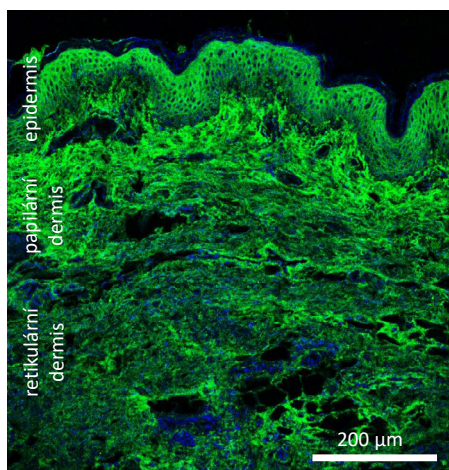
jiné i díky tomu, že HA není větvený a ani sulfatovaný, což je další rozdíl oproti jiným glykosaminoglykanům. Jde tedy o chemicky a strukturně velice jednoduchou, téměř až nudnou molekulu. Ale zdání může klamat.

Až 50 % veškerého HA je uloženo v kůži, především v její dermální části (konkrétně v papilární dermis hned pod pokožkou, Obrázek 5). Vysoká koncentrace HA je také v očním sklivci, kloubech a synoviální tekutině a pupečníku. Právě na synoviální tekutině v kloubech lze demonstrovat jednu z hlavních funkcí HA v našem organismu. V tomto případě jde o roli pasivní – lubrikace a hydratace. Bez HA by naše klouby neklouzaly. A právě úbytek HA v synoviální tekutině následkem zánětu je jednou z příčin bolesti kloubů při artritidě. Ale i v kůži či oku má HA významnou roli, spojenou s jeho unikátní schopností



Obrázek 4. Schématická stavba mezibuněčné hmoty v lidské dermis. HAS – hyaluronan syntázy, CD44 – receptor pro HA.





Obrázek 5. Histofluorescenční detekce HA v lidské kůži. Zelená – HA, modrá – jádra buněk.

hydratace – HA v podobě dlouhého polymeru váže obrovské množství vody a tím udržuje tkáň pevně a odolávající vnějším fyzikálním vlivům.

Co kromě schopnosti hydratovat a lubrikovat určité tkáně dělá z HA tak zajímavou a v posledních letech stále více populární surovinu v medicíně i kosmetice? Je to jeho schopnost regulovat celou řadu významných (pato)fyzilogických jevů spojených především s tvorbou tkání, regenerací či reparací, fibrózou či zánětem. HA je jednou ze složek ECM, která se během poškození (úrazu, mechanické opotřebení, infekce) začne štípat na menší (kratší) fragmenty. Tyto fragmenty HA získávají nové biologické vlastnosti, i když jejich základní struktura zůstává nezměněná; jen jsou místo tisíců disacharidových jednotek stovky, desítky či jednotky v případě nejkratších oligomerů HA. Tyto biologicky aktivní fragmenty v organismu vznikají buď nespecifickým působením kyslíkových radikálů (typicky během infekce či aktivního zánětu) nebo zvýšenou degradací přítomného HA působením hyaluronidáz.

Stejně jako má skoro každá naše buňka 3 různé enzymy syntetizující HA (hyaluronan syntázy 1 až 3, HAS1–3), tak naše tkáň obsahuje i několik hyaluronidáz, některé štěpí nativní vysokomolekulární HA na delší fragmenty (TMEM2, HYAL2), jiné jej štěpí na velice malé oligosacharidy (HYAL1 a PH20). Aktivitu enzymů HA syntetizujících a degradujících jsou za normálních podmínek v rovnováze a odpovídají za přirozený tkáňový obrát HA. HA v dermis setrvá po jeho syntéze několik dní, než je postupně enzymy degradován a z organismu buď vyloučen nebo využit jako stavební jednotky pro nové molekuly glykosaminoglykanů. HA v kloubní chrupavce je

stabilnější – po syntéze tam setrvává až několik týdnů. Naopak z plazmy je HA odstraňován velice efektivně díky játrům a ledvinám. Pokud je rovnováha katabolismu a anabolismu HA narušena lze to často detekovat specifickými citlivými metodami kvantifikujícími množství HA v těle. Typickým příkladem je využití analýzy koncentrace HA v séru jako známky jaterní fibrózy (citace: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-5-32>). Tento typ poškození jater se vyznačuje intenzivní přestavbou tkáně, zvýšenou syntézou ECM (včetně HA), chronickým zánětem a ztrátou schopnosti jater HA z krve odstraňovat. Všechny tyto faktory vedou ke zvýšení hladiny HA v séru. Podobné změny byly pozorovány i při jiných zánětlivých a fibrotických onemocněních a také u některých typů nádorových onemocnění (díky určité fyziologické podobnosti procesů tumorigeneze a fibrózy).

Nejběžnějším receptorem, díky kterému se HA na buňky váže, je receptor CD44. CD44 se v různé míře vyskytuje prakticky na všech typech buněk, ale ve větším množství je přítomen u buněk kmenových, které okolo sebe mají niku bohatou na HA. Podobné funkce jako CD44 má i receptor RHAMM, vyskytující se hojně u nádorových buněk. Tyto receptory se preferenčně váží na vysokomolekulární HA, ale s nižší afinitou interagují i s fragmenty HA a zprostředkovávají tak jejich biologické účinky. Zvláštní skupinou receptorů pro HA jsou LYVE1 a HARE, receptory přítomné na endoteliálních a potažmo jaterních buňkách, které zajišťují tkáňový a systémový obrát HA a jeho odstranění z lymfy a krve. Naopak TLR (toll-like receptory) přítomné na imunitních a epitelálních buňkách umožňují detekovat a odpovědět na přítomnost menších fragmentů HA, které vznikly v důsledku poškození tkáně. Receptor layilin zprostředkovává ochrannou funkci HA pro střevní epitel. Kromě buněčných receptorů existuje také celá řada dalších molekul a proteinů schopných s HA reagovat a tím dále pozměňovat jeho fyzikální biologické vlastnosti. Mezi nejvýznamnější patří bez pochyby TSG-6, protein schopný kovalentně modifikovat HA, s protektivní rolí v zánětu (citace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29362135/>). Široké zastoupení receptorů CD44 i specializovanějších receptorů v těle odráží mnoho rolí, které HA zastává.

To, jak jsou významné funkce HA v organismu, nám dobře ukazuje poněkud extrémní příklad z živočišné říše – hlodavec rypoš lysý. Tato holá a slepá

zvířátka velikosti podobné naší myši žijí v podzemních norách v jižní Africe. Na rozdíl od většiny malých hlodavců se dožívají až 40 let a jen výjimečně umírají na nádory. A děkovat za to mohou zřejmě HA, který syntetizují rypošovy buňky v extrémní molekulární velikosti. Normálně je v lidském či myším organismu HA přítomen v molekulové velikosti 2–8 MDa. Avšak rypoši díky mutaci v genu HAS2 syntetizují HA s více jak dvojnásobnou velikostí. Díky tomu mají o dost pružnější kůži, což jim umožňuje prodíraní se úzkými podzemními chodbičkami bez poškození kůže. Druhotně jim velký HA navíc zajišťuje přirozenou obranu proti buněčné senescenci a nádorovému bujení (citace: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-16050-w>). Rypoš ale není jediný, kdo si užívá výhod nadbytku HA ve své kůži. Psí plemeno šarpej má ve svém genetickém profilu zdvojený genu pro syntézu HA, což u nich vede v hypertrofii kůže a jejich typickému vzhledu. Jestli jim více HA poskytuje odolnost vůči nemoci, není známo.

### Aplikace HA

Význam HA pro zdraví, regeneraci a obnovu kůže je nezpochybnitelný, a i proto je HA oblíbenou kosmetickou surovinou. Avšak koncentrace HA a jeho formulace v kosmetických produktech používaných na neporušenou kůži limituje možnosti, jak může HA pozitivně působit. Nicméně i u topické aplikace bylo prokázáno, že reguluje kvalitu kůže u pacientů dlouhodobě používajících topické kortikosteroidy (citace: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)36174-1/fulltext#secst0010](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)36174-1/fulltext#secst0010)), kde HA vytváří ochranný film na povrchu kůže a brání negativním účinkům znečištěného ovzduší. HA je také oblíbenou komponentou dermálních fillerů a podobných produktů pro augmentaci měkkých tkání nejen v estetické medicíně. HA se v podobě vysoko koncentrovaných roztoků také běžně využívá pro léčbu či alespoň zmírnění příznaků osteoartritidy především v kolenním kloubu. V tomto případě se jedná o přímou náhradu synoviální tekutiny a zlepšení mechanických vlastností kloubu. Vysokomolekulární HA je navíc schopen, na rozdíl od jeho fragmentované podoby, tláhnout zánět, a dokonce působit analgeticky (citace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311398/>). Lubrikační vlastnosti HA jsou také často využívány v oftalmologii, od umělých slz po komplexnější indikace včetně náhrad sklivce (citace: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861721000849>).



Samostatnou kapitolou je využití HA v hojení akutních i chronických ran.

HA používaný v léčivých přípravcích, zdravotních prostředcích či kosmetice se nejčastěji vyrábí biotechnologicky, tzv. fermentací. Českým producentem a významným mezinárodním dodavatelem různých forem HA je Contipro z Dolní Dobrouče na ústeckoorlicku. Tento HA je produkován vybranými kmeny bakterií, které si z HA vytvářejí ochranná pouzdra kolem svých buněk. Takto získaný HA má vysokou kvalitu i čistotu a je zcela identický k HA vyskytujícímu se v lidském organismu. Před rozvojem biotechnologické výroby se většina HA izolovala z odpadních tkání při zpracování masa – nejčastěji z kožních hřebíků či kravských očí. Tento původní způsob izolace HA s sebou nese řadu nevýhod, především větší riziko přenosu zoonóz a také kontaminaci HA zvířecími proteiny, a tedy vyšší pravděpodobnost nežádoucí imunitní reakce na podaný HA.

#### HA v hojení

HA se uplatňuje v procesu hojení hned po vzniku poranění. Z krevních destiček a narušených endotelií se HA dostává do rány, stává se součástí krevní sraženiny a moduluje tak její mechanické vlastnosti. V časných událostech po poranění hraje HA ještě další roli, tvoří totiž důležitou součást otoku okolní tkáně, který je jedním ze čtyřech Celsových průvodních znaků zánětu. V důsledku zánětu následujícího poranění je zvýšen obrát HA – jeho syntéza i degradace. HA je po zranění štěpen v důsledku zánětlivých procesů specifickými (např. uvolněním HYAL2 z krevních destiček) i nespecifickými (radikály) mechanismy na nižší molekulovou hmotnost, která má jiné signalizační vlastnosti. Například fragmenty podporují angiogenezi, moduluji zánět a migraci buněk. Kratší fragmenty HA lákají polymorfonukleární leukocyty a usnadňují jejich průnik skrz tkáň, což vede k efektivnějšímu odstranění debris a invadujících bakterií. Vysokomolekulární HA přítomný v mezibuněčné hmotě se stává cílem radikálů produkovaných zánětlivými buňkami, a tak snižuje zánětlivé poškození okolní tkáně. V prvních dvou týdnech je pozorováno zvýšení syntézy HA fibroblasty, které jsou aktivovány prozánětlivým prostředím. Toto období hojení je spojeno se zvýšeným buněčným dělením ranových buněk. Další glykosaminoglykany (např. heparan sulfát, chondroitin sulfát, dermatan sulfát) jsou syntetizovány o něco později, když už buněčné dělení dosáhne svého maxima.

V hypoxických tkáních je stimulována produkce HA a fragmenty HA indukují novotvorbu cév na několika úrovních. HA je důležitou složkou granulační tkáně a moduluje její mechanické vlastnosti a její zrání. HA stimuluje fibroblasty k tvorbě kolagenu III a jiných molekul ECM. HA slouží jako lešení pro migraci fibroblastů. Ve fázi reepitelizace je HA spolu s CD44 receptorem situovaný více u okrajů rány, což zefektivňuje migraci keratinocytů. Když keratinocyty postrádají funkční CD44, tak je reepitelizace rány významně pomalejší. Naopak do rány dodaná HA urychluje hojení. Je to zřejmě i díky tomu, že HA udržuje v ráně příznivé mechanické prostředí pro dělící se a migrující buňky.

Vysokomolekulární HA naopak moduluje zánětlivou odpověď a spíše ji tlumí a posunuje směrem ke snížení prozánětlivých procesů. Vysokomolekulární HA tak vykazuje protizánětlivé a antiangiogenní vlastnosti. Vysokomolekulární HA dále brání apoptóze buněk, ale také jejich dělení a přispívá k rovnováze v tkáňových signalizačních mechanismech.

Zkoumá se také role HA ve fibrotickém procesu a v tvorbě jizev. Jak se ukazuje, tato role je komplexní. Jiné efekty může mít HA endogenně produkovánými buňkami v místě poškození, kde se chová profibroticky, a odlišné vlastnosti má hyaluronan dodaný do místa poškození například ve formě injekce. I když se jedná o identické molekuly, exogenní hyaluronan nemá na sobě navázané hyaladheriny a není tak provázán s jinými složkami mezibuněčné hmoty. V 90. letech minulého století bylo pozorováno bezjizevné hojení u nenarozených myší související s vysokou produkcí endogenního HA, což vedlo ke snížení zánětu. Cílem aplikace exogenního HA je právě snížení zjizvení akutních ran.

Mimo akutní rány je s výhodou HA používán v prostředcích podporujících hojení chronických ran, které se často kvůli přidruženým patologiím samy nehojí. Výhodná je též kombinace HA s antiseptiky. Chronické rány bývají často infikované a bakterie v ranách přežívají ve formě tzv. biofilmu, což jim propůjčuje odolnost vůči imunitnímu systému i antimikrobiálním látkám. Zde se uplatňují antiseptika, která mají širokospektrální účinek a u nichž není problematický nárůst rezistence, na rozdíl od antibiotik. Oba prostředky jsou úspěšně používány v léčbě chronických ran. Prostředky kombinující HA s antiseptiky tedy v ráně podporují regeneraci, zatímco antiseptikum pomáhá ránu vyčistit od mikroorganismů.

Komplexní léčba se ukazuje zásadní pro léčbu komplikovaných a mnoha faktory ovlivněných chronických ran. Příkladem takových pokročilých prostředků na bázi kyseliny hyaluronové jsou Sorelex (antiseptikum je oktenidin) nebo Hyodine (obsahuje jód).

#### Budoucnost s HA

HA je bezpečnou, multifunkční molekulou, které podporuje přirozené procesy reparace a regenerace. To, že je přirozenou součástí lidských tkání, s sebou nese i jednu nevýhodu – pro určité aplikace je příliš nestabilní, protože je velmi dobře rozpustná ve vodě a také je štěpena hyaluronidázami. HA naštěstí díky své chemické struktuře umožňuje řadu chemických modifikací, kdy vznikají molekuly velice podobné přírodní HA, ale s přidanou hodnotou vyšší stability, odolnosti vůči enzymům, schopnosti vázat aktivní látky, vytváření amfifilních micel apod. Jedním z příkladů může být vývoj derivátu HA inspirovaného přirozeným procesem chlorace extracelulární matrixu myeloperoxidázou během zánětu. Takový derivát HA bude při aplikaci do rány působit antisepticky uvolňováním atomů chlóru a zároveň podporovat přirozené kvalitní zhojení tkáně díky tomu, že po uvolnění chlóru zůstane přírodní hojivá HA (10.1016/j.carbpol.2020.116928). A budoucnost vypadá ještě o mnoho zajímavěji, protože příroda a přirozené procesy odehrávající se v našem těle jsou nejlepší inspirací pro nové medicínské aplikace. HA je přirozenou součástí tzv. niky kmenových buněk, čímž se lze inspirovat při vývoji biomimetických nosičů pro buněčnou terapii v regenerativní medicíně i hojení ran. Podobným způsobem lze plně využít potenciál HA a dokonce jej vylepšovat.

**Mgr. Kristina Nešporová, Ph.D.**

**Mgr. Vojtěch Pavlík, Ph.D.**

*Skupina fyziologie buněk,*

*Contipro, a.s.*

*Dolní Dobrouč*

# Elektronická zdravotnická dokumentace v ambulantním programu FONS Galen



Digitalizace zdravotnictví – stále aktuální téma, které rezonuje všemi směry. Jedna z oblastí, která prochází vývojem a znamená úspěch je projekt Bezpapírová ambulance od společnosti STAPRO, která má již letité zkušenosti s implementací EZD do nemocničních systémů.

## Co je EZD v IS FONS Galen?

První opravdová elektronizace zdravotnické dokumentace pro potřeby soukromých ambulantních zařízení, které používají FONS Galen od společnosti STAPRO s. r. o.

Díky Elektronické zdravotnické dokumentaci můžete zapomenout na stohy papíru a přestane Vás trápit otázka, zda se Vám vše ještě vejde do archivu.

- Místo tisku na papír tiskneme do PDF a podepisujeme certifikátem lékaře
- Zaručujeme vysokou úroveň zabezpečení dat
- Vysoká dostupnost dat v rámci FONS Galen nebo v rámci webového rozhraní. Nemusíte sedět v ordinaci, abyste měli veškerou dokumentaci Vašich pacientů
- Odeslání podepsaných dokumentů může lékař provádět ručně nebo je může systém odesílat automaticky po jejich vytvoření. Elektronické podepsání dokumentů vytvoříte na dva kliky

## Výhody:

- Zbavíte se papírové kartotéky, která zabírá místo. Můžete tedy ušetřit za pronájem větších prostor nebo za prostor pro archiv
- Ušetříte za pořízení nové kartotéky,

kteřá splňuje všechny potřebné parametry GDPR

- V papírových kartách průměrně trvá 2 minuty, než vyhledáte příslušnou informaci. V elektronické podobě ji máte v řádu sekund
- Šetříte svůj čas i čas sestřičky
- Zjednodušíte si práci se skartací dokumentace
- Ušetříte za tisk
- Všechna vaše data budou zálohována, dohledatelná, a přitom maximálně chráněná

## Co je potřeba vědět a zajistit pro vedení čistě elektronické zdravotnické dokumentace?

**Elektronický podpis** (kvalifikovaný osobní certifikát) – ten je stejný, jako používáte pro podepisování eReceptů.

**Objednat si modul EZD do Vašeho FONS Galen** – první úroveň vytváření elektronické zdravotnické dokumentace ve formátu PDF s elektronickým podpisem. Tento modul následně zajistí přehled o dokumentech, zda jsou podepsané, nebo čekají na podpis. Následně v případě použití archivu zajistí náhled dokumentu, který bude uložen v cloudovém archivu. Tato úroveň ještě nezajistí bezpapírovou ordinaci – nesplňuje ukládání dokumentů do archivu a chybí zde časová razítka.

**Objednat si napojení na elektronický archiv EZD** – druhá úroveň elektronické zdravotnické dokumentace, díky níž nebudete muset již vést papírovou dokumentaci. Archiv automaticky opatří podepsaný dokument časovým razítkem a značkou potřebnou pro životní cyklus dokumentu dle legislativních pravidel.

## Pojmy, které budeme v budoucnu všichni používat.

**Elektronický podpis** (kvalifikovaný osobní certifikát) – nahrazuje klasický podpis a razítko.

**PDF/A** – Jedná se o formát PDF, který je možné otevřít ve všech operačních systémech s běžnými nástroji. My jej používáme pro uzamčení dokumentu pro úpravy a pro opatření elektronickým podpisem.

**Elektronický archiv EZD** – Jedná se o software, který splňuje všechny potřeby pro vedení čistě elektronické zdravotnické dokumentace dle platné legislativy. Tento nástroj opatřuje dokumenty časovými razítky, aby bylo jasné identifikovatelné, kdy byl dokument zařazen do archivu, a na tento datum a čas je nastavený jeho životní cyklus (prodloužení archivace, stornování dokumentu, skartace). O všech těchto akcích v rámci životního cyklu vede archiv záznamy. Je možné dohledat, co a kdy se s dokumentem dělo.

Můžete se setkat s pojmem **Balíčkování**

– to je úspora razítek, která vznikne tím, že vezmeme více dokumentů v jednom časovém úseku a podepíšeme je najednou, aniž bychom porušili jakoukoli legislativu. Platnost elektronické zdravotnické dokumentace je závislá na platnosti elektronického podpisu. Po ukončení platnosti elektronického podpisu je nutné dokument podepsat znovu a opatřit ho novým časovým razítkem. Metoda balíčkování zajistí podepsání všech dokumentů v balíčku novým elektronickým podpisem a opatří balíček jedním časovým razítkem. Dochází tak k velké úspoře časových razítek, a tím k výraznému snížení nákladů na provozování elektronické zdravotnické dokumentace.

## Proč vyzkoušet FONS Galen?

FONS Galen byl vytvořen jako cloudový, přehledný a intuitivní nástroj, disponuje mnoha zajímavými a originálními moduly pro praktické lékaře i specialisty. FONS Galen nabízí nejen standardní administrativní práci v ordinaci, ale i plnohodnotnou elektronickou výměnu dat (laboratoří, státní správy, portálů ZP, výměnu zpráv mezi lékaři apod.).

Tým FONS Galen flexibilně reaguje na novinky platné legislativy a také reflektuje na potřeby svých uživatelů.

Nepotřebujete být IT specialista, abyste mohli program FONS Galen používat – pouze jej nainstalujeme a zbytek řešíme za vás.





Pokud ještě nemáte zkušenost s IS FONS Galen, zajímá Vás inovativní řešení Bez-papírové ambulance – EZD nebo mít jednoduchý design svého lékařského programu, přehledné ikony, intuitivní ovládání a maximální zjednodušení

práce, můžete nás kontaktovat na tel. číslo +420 731 193 593 nebo prostřednictvím formuláře na tomto odkazu <https://fongsgalen.cz/demoverze/>.

Budeme se těšit na spolupráci

**Ing. Gabriela Pořízková**  
obchodní manažer FONS GALEN  
STAPRO s. r. o.  
Pardubice

## Aktuality

V červnu 2022 byl v Laboratorním a diagnostickém centru MEDILA Pardubice uveden do provozu nový sérologický analyzátor VirClia LOTUS (VirCell) s detekčním principem chemiluminiscence (CLIA). Tento analyzátor pracuje jednotlivě po pacientech nebo po metodách a disponuje širokým spektrem sérologických vyšetření.

Spektrum sérologických metod jsme od konce měsíce června rozšířili o tyto parametry:

- Klíšťová encefalitida – IgM, IgG
- Hepatitida E – IgM, IgG
- Zarděnky (Rubella, Rubeola) – IgM, IgG
- Parvovirus B19 – IgM, IgG
- HHV-6 (Human herpesvirus 6) – IgG
- Žáškrt (Diphtheria) – IgG, postvakcinační protilátky

Uvedená vyšetření v současnosti provádíme 2 x týdně (úterý, pátek). K vyšetření je potřeba krevní sérum, vzorky se odebírají do zkumavky se žlutým (zlatým) uzávěrem.

V Laboratorním a diagnostickém centru MEDILA Tanvald byly uvedeny do rutinního provozu nové metody – stanovení fosforu, hořčiku a NT-proBNP. V Laboratorním a diagnostickém centru Turnov pak stanovení anti-TG, anti-TPO.

**Mgr. Kateřina Žemličková**  
**Ing. Larisa Havlíková**  
MEDILA spol. s r. o.

## Crinkles

Navrchu křupavé, vevnitř krásně měkké a táák čokoládové!

### Co budete potřebovat (na 45 sušenek):

- 200 g hladké mouky
- 30 g kakaa
- 150 g třtinového cukru
- 75 g másla
- 2 vejce
- 1/2 vanilkového lusu
- lžička kypřicího prášku
- špetka soli
- moučkový cukr na obalení

### Postup:

Nejprve si připravíme těsto na crinkles, které nám musí několik hodin odležet, proto je dobré s přípravou začít den před samotným pečením sušenek.

1. Do velké misky prosejeme mouku, přidáme sůl a kypřicí prášek
2. Vanilkový lusk uprostřed přepůlíme. Jednu část uchováme na jiné pečení, pro tento recept ji již potřebovat nebudeme, a tu druhou podélně prořízneme a špičkou nože z ní vyškrábneme semínka (Tip: vydlabaný lusk vanilky nevyhazujte, ale vložte jej do sklenice s cukrem. Vanilka cukr krásně provoní a takový cukr se hodí na jakékoliv jiné vánoční pečení.). Vyškrábnutá vanilková semínka přidáme do misky k moučné směsi a dále k ní přidáme i kakao, cukr, změkklé máslo a vejce. Vše vařečkou nebo stěrkou promícháme tak, aby

- vzniklo hutné těsto a toto těsto poté dáme do lednice přes noc vychladit.
3. Druhý den si připravíme dva plechy, které vystelíme pečicím papírem.
  4. Troubu dáme předehřívát na 180 °C.
  5. Nyní přistoupíme k přípravě sušenek. Z vychladlého těsta lžičkou odebíráme malé kousky, které vyválíme do kuličky. Kuličky poté obalíme v moučkovém cukru a poskládáme je na připravené plechy. Oba plechy vložíme do trouby vyhřáté na 180 °C a pečeme je 12 minut.

Za Velkou louží se naučila  
**teta Pavlínka**



Editor: Ing. František Štumar, Ph.D.

Vydává: MeDiLa spol. s r. o.

Adresa: Štrossova 1931,  
530 03 Pardubice

E-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

Web: [www.medila.cz](http://www.medila.cz)

Pardubice, Poliklinika MEDILA, Štrossova 1931, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“  
tel. 800 737 304; e-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratří Štefanů 895  
tel. 800 737 305; e-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

Brno, Poliklinika Lesná, Halasovo nám. 1, tel. 800 111 210; e-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

Žamberk, Poliklinika, nám. Gen. Knopa 837, tel. 800 737 306; e-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

Dačice, areál Nemocnice Dačice, Antonínská 85/II, tel. 800 022 891; e-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

Turnov, Ohrazenice 285, tel. 800 888 250; e-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

Tanvald, areál Nemocnice Tanvald, Nemocniční 287, tel. 800 888 770; e-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

Žďár nad Sázavou, Poliklinika, Studentská 1699/4, tel. 800 400 280; e-mail: [medila@medila.cz](mailto:medila@medila.cz)

ATB konzultace; pondělí–pátek 10:00–15:00 tel. 800 737 338