



Milí čtenáři,

je mi ctí, že vám můžu v tomto listopadovém vydání Bulletinu popřát k těm nekrásnějším svátkům. V tomto roce, tak jako i v letech předešlých jsme prošli u nás v laboratoři mnoha změnami. Přes otevření odběrového centra na detašovaném praco-

višti v Mikulově až po rozsáhlou rekonstrukci v Laboratoři Valtice. Tyto změny vedly nejen ke zlepšení efektivity práce, ale i nabízených služeb.

Tou největší změnou z mého pohledu byla možnost podívat se na chod laboratoře z jiného úhlu, a to z pozice vedoucí laborantky.

Chtěla bych tak poděkovat všem zkušenějším kolegům a kolegyním za spolupráci, která mě inspiruje a z pracoviště dělá příjemné a přátelské místo.

Posledními řádky bych vám chtěla nejen za sebe, ale i za celý náš tým popřát příjemné prožití svátků vánočních, v novém roce 2025 hodně štěstí, zdraví, mnoho osobních a pracovních úspěchů.

Simona Šebelová, DiS.

Vedoucí zdravotní laborantka
LABO Valtice

Elektronickou verzi Bulletinu naleznete na labovaltice.cz/ke-stazeni

Témata vydání

Lesk a bída testování..... 1

Jaká je optimální suplementační dávka vitamínu D? 3

Fakulta zdravotnických studií v epicentru dění 7

Krevní obraz s pětipopulačním diferencíálem 9

Digitální morfologie – hodnocení nátěrů periferní krve 10

Klinický význam genetických vyšetření v ambulantní praxi 12

Off-line nebo on-line kartotéka? .. 14

Včasná diagnostika nádorů slinivky břišní 17

Vánoční recept 20

Lesk a bída testování

s Mgr. Halinou Šimkovou

Kdo je Mgr. Halina Šimková

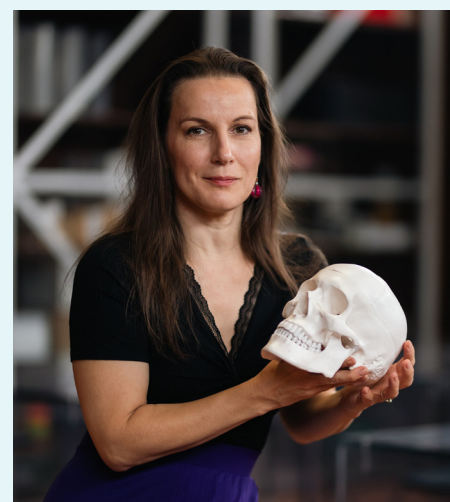
Je nenápadně vystupující dámou neobyčejně širokého spektra zájmů, znalostí a dovedností. Vystudovala mj. antropologii a genetiku člověka na PřF UK. Šestnáct let působila v Kriministickém ústavu Praha jako znalkyně v oboru analýzy DNA. V roce 2005 například působila v Thajsku v jednotkách Interpolu při identifikacích obětí tsunami.

V Pardubicích jsme se setkali na konferenci „Rutinní analýza nukleových kyselin“. Její přednášky „Praxe a trendy moderní forenzní analýzy nukleových kyselin“ (2016) a „Bayesovská interpretace DNA dat hydatiformních mol a nonmolekulárních triploidů“ (2018) byly přijaty s neobyčejným zájmem auditoria. A napovídaly také, že se věnuje bayesovské statistice a jejímu praktickému využití.

Je mj. autorkou obsáhlého „Breviáře forenzní genetiky“. V roce 2016 získala cenu Neuron Prima ZOOM za nejlepší populárně vědecké video, několik let měla vlastní pořad „Expertíza“ na Stream.cz (stream.cz/expertiza) atd. A můžete zaznamenat, že se 26. 3. 2018 objevila na obrazovce v pořadu Show Jana Krause (youtube.com/watch?v=t1OgEJnytWw), kde se důstojně vypořádala se všemi (i košilátými) otázkami. S jejími články i vlastními ilustracemi se setkáte např. v časopisu VESMÍR. Přednáší forenzní genetiku na PřF UK, VŠCHT Praha a Univerzitě Pardubice, ještě raději ale seznamuje se svým oborem úplně laiky. Nově také působí ve Vzdělávacím centru SFÉRA v Pardubicích (www.sferapardubice.eu)

Děkujeme za zajímavý a poučný článek!

Ing. František Šturm Ph.D.



V posledních desetiletích jsme svědky odklonu od čistě expertního odhadu směrem k rozhodování na základě dat. Tento trend se rozšířil prakticky do všech oblastí lidského života, kde je kladen důraz na přesnost a objektivitu. Měříme, analyzujeme, hodnotíme – a díky tomu máme schopnost lépe porozumět světu a kvalifikovaněji se rozhodovat. Ať už jde o diagnostiku domácího mazlíčka, optimalizaci průmyslové výroby nebo vedení politických kampaní, datově podložený přístup přináší nezpochybnitelné výhody. Avšak s tímto pokrokem přichází i riziko nesprávného vnímání testů: někdy jako neomylných nástrojů pravdy, jindy coby pochybných, nespolehlivých pomůcek, které nás spíše matou. Pravda však dlí někde úplně jinde: v naší neznalosti správné kalkulace váhy provedených testů, a tedy i jejich správné interpretace.

Představme si následující situaci: Jana strávila poslední dva týdny o samotě meditací a relaxací v lesní chaloupce na Vysočině. Teď se rozhodla navštívit svou starou babičku, pobývajíc v domově pro seniory. Cítí se sice naprosto zdráva, ale protože je podzim a případy onemocnění covid-19 jsou na vzestupu, chce se před návštěvou pro jistotu otestovat, aby ji nechtěně nenakazila. Koupí si proto v lékárně antigenní test k tomu určený, podle návodu jej provede a zjistí, že výsledek je negativní. S klidným svědomím tedy za babičkou vyrazí. V tu dobu už ale domov pro seniory provádí testy každého příchozího, Jana proto přímo na místě podstoupí obdobný antigenní test ještě jednou. Tentokrát je ale výsledek pozitivní, a Janě je vstup do domova odepřen.

Ve stejnou dobu dorazí za svým dědou do téhož zařízení také Lukáš. Už dva dny se necítí úplně stoprocentně zdrav, pobolívají ho klouby a hlava a má trochu rýmu, ale nemá žádné teploty ani kašel – na rozdíl od jeho dvou kolegů z kanceláře, kteří doma marodí s covidem. Lukáš usoudí, že v jeho případě jde spíše o banální rýmu, ostatně ví, že před vstupem do domova seniorů ho otestují, než ho za dědou pustí. Tak se také stane, přičemž výsledek testu je negativní, a Lukáš s klidným svědomím záměří na plánovanou návštěvu.

Jana i Lukáš podstoupili totožný test, a na základě jeho výsledku bylo rozhodnuto o míře jejich rizikovosti coby zdroje nákazy infekce covid-19. Odpovídá ale toto rozhodnutí jejich skutečné rizikovosti? Co vše a jak musíme vzít do úvahy, abychom se v jejím odhadu fatálně nezmylili?

Za prvé, potřebujeme znát parametry přesnosti provedených testů, které popisují, jak dobře si test vede na osobách,

o nichž VÍME, zda mají či nemají dané onemocnění – tedy senzitivitu a specifitu. Najdeme je zpravidla v příbalovém letáku příslušného testu, neboť jejich stanovení je nedílnou součástí jeho vývoje. Senzitivita nám říká, s jakou pravděpodobností bude test pozitivní u osob, které skutečně příslušné onemocnění mají. Specifita říká, s jakou pravděpodobností bude test negativní u osoby, která daným onemocněním netrpí. Předpokládejme, že v našem případě je senzitivita použitého antigenního testu 70 % a jeho specifita 99 %. Test je tedy správně pozitivní u 70 % nemocných (a falešně negativní u 30 % nemocných) a správně negativní u plných 99 % zdravých (a falešně pozitivní u pouhého 1 % zdravých). Je zásadně důležité si uvědomit, že tato čísla popisují výkonnost testů, ale sama o sobě nijak neodpovídají na otázku, s jakou pravděpodobností je pozitivně otestovaný člověk nemocný a negativně otestovaný člověk zdravý.

Určení výsledného rizika, že osoba s pozitivním či negativním testem je nemocná, totiž vyžaduje zvážit ještě druhý zásadní parametr: riziko, s nímž osoba do testování vstupovala. V některých případech v medicíně toto riziko pramení z prevalence, tedy z četnosti výskytu onemocnění v populaci. V jiných případech musí být ale stanoveno individuálně na základě dalších informací o pacientovi a jeho aktuální situaci. To je i náš případ u Jany a Lukáše. Pojďme ho rozebrat blíže.

Jak už bylo řečeno, Jana měla před provedením testu po delší dobu zcela minimální kontakt s jinými osobami, cítí se zdráva a nemá žádné příznaky onemocnění. Její vstupní riziko bude proto velmi, velmi malé. Není snadné toto pocitové hodnocení převést do řeči čísel. Jak ale uvidíme, i hrubý odhad je mnohem lepší než vstupní riziko ignorovat. Dejme tomu, že u Jany se pohybuje někde kolem 1 : 1000. To Lukáš se nachází ve zcela jiné situaci: má příznaky a byl v kanceláři v kontaktu s kolegy, kteří covidem onemocněli. Pravděpodobnost, že jeho rýmička je covid-19, je tedy dost vysoká – řekněme 4 : 1. Teprve s těmito čísly v ruce můžeme přistoupit k hodnocení.

Začněme protentokrát s Lukášem, který byl testován pouze jednou, a to s negativním výsledkem. Jakou váhu tento negativní test má a jak změni naši původní představu, že Lukáš je nemocen? Na to nám odpoví věrohodnostní poměr negativity testu, což je podíl mezi mírou falešné negativity u nemocných a pravé negativity (tj. specifity) u zdravých. U našeho testu je to 0,3/0,99

tj. cca 0,3. Touto hodnotou původní vstupní riziko aktualizujeme prostým pronásobením: z 4 : 1 se tak posuneme na 1,2 : 1, tedy 6 : 5. To tedy ale znamená, že i přes negativní antigenní test Lukáš spíše covidem-19 trpí, a to s pravděpodobností zhruba 55 %!

U Jany budeme vstupní riziko 1 : 1000 aktualizovat hned dvakrát. Nejprve věrohodnostním poměrem negativity testu, který si prováděla doma: 1 : 1000 se tak změni na 3 : 10000. Druhý test byl ale pozitivní, a my musíme použít věrohodnostní poměr positivity testu, tedy podíl mezi mírou pravé positivity (tj. senzitivity) u nemocných a falešné positivity u zdravých. U našeho testu je to 0,7/0,01 tj. 70. Po druhé aktualizaci bude výsledné riziko 21 : 1000. Znamená to, že i přes pozitivitu druhého testu je Jana velmi pravděpodobně zdráva – onemocněním trpí jen s pravděpodobností cca 2 %.

Jak vidíme, hodnocení rizika pouze na základě výsledku testu nás v obou případech vede ke špatnému rozhodnutí. Zejména podcenění situace u Lukáše kvůli spoléhání na negativní výsledek může mít přitom fatální následky. Janina (velmi pravděpodobně falešná) pozitivita se nám už tak závažně nejeví – Jana prostě jen nemohla navštívit babičku, ačkoliv je nejspíš zdravá. Jsou však situace, kdy je to právě falešná pozitivita, co má velmi neblahý dopad.

V roce 2015 se Japonec Takaaki Hirotu inspiroval vědeckou studií zajímavého jevu: mikroskopičtí červi známi jako hlístice, konkrétně háďátka obecné (*Caenorhabditis elegans*), jsou přitahováni specifickými chemickými látkami, které produkují rakovinné buňky. Hirotuova vedl tento objev k myšlence, zda by nebylo možné vyvinout test, který by na základě této souvislosti dokázal odhalit přítomnost karcinomu. Výsledkem byl N-NOSE, screeningový test založený na sledování pohybu těchto červů, kteří reagují na moč testované osoby, který následně roku 2020 uvedla Hirotuova společnost, Hirotu Bio Science, na trh. Test se díky své jednoduchosti, relativně nízké ceně (přibližně 100 dolarů) a zejména slibným výsledkům z předběžných výzkumů stal rychle populárním. Jaké přesně tyto výsledky byly? Test měl relativně vysokou senzitivitu, tedy schopnost odhalit rakovinu, a to více než 86 %. Jeho specifita, neboli – jak už víme – schopnost testu zůstat negativní u zdravých jedinců, dosahovala 90 %. Taková čísla jsou na první pohled pro laickou veřejnost jistě velmi přesvědčivá.

N-NOSE byl výrobcem propagován jako revoluční nástroj pro včasné

odhalení hned 15 typů karcinomu a jeho prodej brzy dosáhl vysokých čísel, neboť obavami ze skryté se vyvíjejícího nádoru trpí nemalá část populace. Když ale zkrátka lékaři začali v ordinacích vídat desítky, dokonce stovky vyděšených pacientů, kteří si přinesli pozitivní výsledky N-NOSE, situace se zkomplikovala. Po dalších důkladných vyšetřeních u drtivé většiny z nich totiž lékaři žádné známky rakovinného bujení nezjistili. Například na klinice pozitronové emisní tomografie ve Fukuoka Wajiro se rakovina potvrdila pouze u osmi z 333 osob s vysoce pozitivním výsledkem testu N-NOSE. To znamená, že u přibližně 97,6 % pacientů, kteří měli pozitivní výsledek, nebyl karcinom nalezen. Lékaři začali pochybovat o přesnosti testu a jeho udávaných parametrech senzitivity a specifity.

My už ale na základě předchozího příkladu s Janou a Lukášem víme, že za tak ohromným nesouladem mezi laboratorními výsledky a realitou stojí především zanedbání informace o vstupním, předtestovém riziku onemocnění u dané osoby. Právě v případě rakoviny je tato prevalence u bezpříznakových osob relativně nízká, což znamená, že většina lidí, kteří podstoupí test N-NOSE, bude zdravá. To se zásadně promítá do toho, jak „spolehlivý“ je pozitivní výsledek testu.

Představme si modelový příklad: 10 100 lidí si zakoupí test N-NOSE, z toho 100 osob má skutečně rakovinu (prevalence 1:100). Z těchto 100 nemocných osob bude test pozitivní u 86 z nich (senzitivita 86 %). Na druhé straně z 10 000 zdravých osob bude test pozitivní u 1 000 z nich (specifita 90 %). To znamená, že

mezi 1 086 osobami s pozitivním testem je pouze 86 skutečně nemocných, což představuje méně než 8 %.

Takováto prachbídna pozitivní prediktivní hodnota testu má ale zcela zásadní důsledek pro praktické využití testu jako screeningového nástroje. Jeho plošné nasazení totiž začne zákonitě generovat velké množství pozitivních, z většiny však ve skutečnosti zdravých pacientů, kteří následnými vyšetřeními ekonomicky i kapacitně zahlcují zdravotnický systém, a kteří navíc často v důsledku pozitivního výsledku screeningového testu začnou strádat psychicky.

Důležité také je si uvědomit, jak byly parametry testu stanovovány. V laboratoři výrobce se test evaluuje na skupině osob, u nichž je známo, zda jsou zdraví, či nemocní, čímž se zjistí senzitivita a specifita. Avšak jakmile je test uveden na trh, začneme ho používat k vyšetření osob, o nichž toto známo není – a v běžné populaci, kde je prevalence rakoviny velmi nízká, vede i malá falešná pozitivita testu k velkému podílu nesprávných diagnóz.

V řadě medicínských diagnostických postupů už si správná evaluace prováděných testů a vyšetření své místo našla. Příkladem může být kalkulace rizika aneuploidie plodu při těhotenském screeningu, kdy je vstupní riziko, stanovené na základě věku matky a některých dalších parametrů, aktualizováno věrohodnostním poměrem provedených vyšetření. Jinde se ale stále setkáváme s tím, že je jako hlavní rozhodovací kritérium brán samotný výsledek testu. Možné neblahé důsledky takového postupu jsme přitom nastínili výše.

Pokud bychom měli vše podstatné z tohoto textu shrnout do několika stručných konstatování, zněla by takto:

- Parametry testů (senzitivita a specifita) jsou důležité hodnoty, které nám popisují, jak se test chová na osobách s jistotou nemocných a s jistotou zdravých. Samy o sobě však nijak neodpovídají na otázku, jak pravděpodobná je nemoc u pozitivně nebo negativně otestované osoby
- Při vyšetřeních a testech je bezpodmínečně nutné brát v potaz vstupní riziko daného pacienta, což je někdy snazší (např. prevalence trizomie 21. chromozómu plodu u matky z určité věkové kohorty), někdy obtížnější (individuální riziko infekčního onemocnění). Ne vždy je možné ho vyčíslit přesně, prakticky vždy je tuto hodnotu možné alespoň řádově odhadnout.
- V případě, že je vstupní riziko nízké (nepravděpodobná diagnóza, plošný screening bezpříznakových osob apod.), musíme počítat s tím, že i dobrý test bude generovat převážně falešně pozitivní výsledky, a mnohdy je na zvážení, zda za daných okolností test vůbec provádět.
- V případě, že je vstupní riziko vysoké (pravděpodobná diagnóza, jiným testem diagnostikované onemocnění apod.), musíme mít na paměti, že ani negativní výsledek testu ho mnohdy dostatečně nevyloučí.

Mgr. Halina Šimková
lektor přírodopisu
vzdělávací centrum SFÉRA
Pardubice

Jaká je optimální suplementační dávka vitaminu D?

Prezentace výsledků dvouleté pilotní studie

Úvod

Vitamin D je jedním z nejstarších hormonů, které byly vytvořeny v nejranějších formách života. Většina rostlin a živočichů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, mají schopnost vytvářet vitamin D. Vitamin D je řazen do skupiny vitaminů rozpustných v tucích. Rozlišujeme dvě základní formy vitaminu D: ergokalciferol a cholekalciferol. Ergokalciferol (vitamin D₂) je tvořen prostřednictvím UV záření z jeho prekurzoru ergosterolu, a to zejména v houbách, rostlinách a kvasinkách [1]. Dominantní formou v živočišné říši je cholekalciferol (vitamin D₃), který je syntetizován ze 7-dehydrocholesterolu působením UVB záření (280 – 315 nm) v kůži. Množství UVB záření dopadající na

zemský povrch významně ovlivňuje úhel náklonu zemské osy. Pokud je tento úhel menší než 45°, ve vyšších zeměpisných šířkách (nad 33°) během podzimního a zimního období, dochází pouze k minimální či k žádné syntéze vitaminu D [2]. Syntézu vitaminu D ovlivňuje řada dalších faktorů, jako je oblačnost, znečištění prostředí, vrstva oblečení, používání opalovacích krémů, dále pak genetické polymorfizmy, věk či barva kůže [3].

Vitamin D₃ vytvořený v kůži je transportován do jater navázaný na vitamin D vázající protein (VDBP). V játrech probíhá hydroxylace na [25(OH)D₃] neboli kalcidiol. Biologicky inaktivní forma [25(OH)D₃] je transportována do ledvin, kde dochází k další hydroxylaci na

aktivní formu [1,25(OH)₂D₃], neboli calciatriol. Ten se může tvořit také přímo v cílových tkáních, kde se biologický účinek [1,25(OH)₂D₃] projevuje regulací genové exprese skrze vazbu na receptor pro vitamin D (VDR). VDR se nachází téměř ve všech buňkách a tkáních v organismu, což předurčuje široké spektrum účinků vitaminu D. Role vitaminu D v regulaci homeostázy vápníku a fosforu je široce známá. V posledních letech však vzniká mnoho studií, které poukazují i na mimoskeletální účinky vitaminu D. Jedná se o účinky na buněčnou proliferaci, diferenciaci a imunitní modulaci [4].

Protože se nemůžeme na vlastní syntézu vitaminu D spolehnout po celý rok, jsou pro nás důležité i externí



zdroje vitamínu D. Prvním externím zdrojem je potrava. Mezi potraviny bohaté na vitamín D₃ patří například rybí tuk nebo vaječné žloutky. Alternativou je vitamín D₂, který se nachází v řadě hub nebo potravinách obohacených vitamínem D, jako je mléko a obiloviny. Vitamíny D₂ a D₃ z potravy jsou zabudovány do chylomikronů a transportovány v krvi. Následně podstupují stejné hydroxylační reakce jejímž výsledkem je aktivní forma (kalcitriol), stejně jako v případě vitamínu D₃ vytvořeného v kůži [5]. Další možností, jak dodat do těla potřebný vitamín D, je suplementace. Většinou se pro suplementaci používá nám vlastní forma vitamínu D, cholekalciferol, vitamín D₃. Obsah vitamínu D₃ v komerčních preparátech se udává v mezinárodních jednotkách (IU) nebo v mikrogramech (µg). 1 IU = 0,025 µg krystalického vitamínu D₃. Suplementace vitamínem D je všeobecně dobře tolerována, terapeutické okno je široké.

Hladiny vitamínu D se stanovují z krevního séra, přičemž zásadní je koncentrace [25(OH)D], jakožto hlavní zásobní formy. Doposud chybí globální konsensus o koncentraci [25(OH)D], který by definoval nedostatek vitamínu D, stejně tak chybí globální konsensus o optimální denní suplementační dávce [6].

Na otázku, jaká je optimální suplementační dávka vitamínu D, jsme se snažili odpovědět v naší pilotní studii provedené ve spolupráci Univerzity Karlovy, Lékařské fakulty v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, kdy cílem bylo porovnání efektivity suplementace postupně se zvyšujícími se dávkami cholekalciferolu v průběhu dvou let.

Materiál a Metody

Skupina dobrovolníků

Studie byla provedena v období říjen 2021 až duben 2023. Této pilotní studii se zúčastnilo 30 dobrovolníků ve věku 20 – 25 let (průměrný věk 23,8), z toho 9 (30 %) mužů a 21 (70 %) žen.

Všichni účastníci před zařazením do studie vyplnili dotazník o svém zdravotním stavu, užívaných lécích, dietních návycích a venkovních aktivitách za posledních šest měsíců. Je známo, že všechny tyto modalitty souvisí se změnami hladin vitamínu D v séru. Účastníkům studie nebyla povolena žádná další suplementace vitamínem D ve formě léků nebo potravinových doplňků. Žádný z účastníků nebyl vyloučen na základě svého zdravotního stavu. Nebyla hlášena žádná metabolická nebo endokrinní onemocnění.

Studie probíhala vždy pouze v období od října do dubna s cílem vyloučit

zkreslení výsledků vlastní produkcí vitamínu D v kůži v důsledku působení slunečního UVB záření. Jak známo, od října do dubna je v našich zeměpisných šířkách produkce vitamínu D v kůži minimální či nulová.

Dávkovací schéma

K suplementaci byla zvolena volně prodejná forma kapek cholekalciferolu v olejovém roztoku. Účastníci suplementovali vitamín D podle dávkovacího schématu uvedeného v Tabulce 1.

Tabulka 1. Dávkovací schéma

Období	Dávka/den	Počet dní
Říjen 2021	1000 IU	60
Listopad 2021	1000 IU	
Prosinec 2021	Přestávka v užívání	30
Leden 2022	2000 IU	60
Únor 2022	2000 IU	
Březen 2022	Přestávka v užívání	30
Říjen 2022	4000 IU	60
Listopad 2022	4000 IU	
Prosinec 2022	Přestávka v užívání	30
Leden 2023	8000 IU	60
Únor 2023	8000 IU	
Březen 2023	Přestávka v užívání	30

Vzorky séra

Odběry krve byly navrženy ve vztahu k dávkovacímu režimu. Schéma odběrů je znázorněno v Tabulce 2. Celkem bylo provedeno 10 odběrů krve v období dvou suplementačních sezón.

Vzorky periferní krve byly odebírány do zkumavek pro odběr séra VACUETTE® CAT Serum Separator Clot Activator (Greiner Bio-One, Kremšmünster, Rakousko). Do 2 hodin po odběru byly zkumavky centrifugovány při 1700 ot./min. po dobu 10 min., aby se oddělilo sérum. Každý vzorek séra byl poté rozdělen do 3 alikvotů (1 pracovní a 2 archivní) o stejném objemu 500 µl a před další analýzou uložen při –80°C.

Měření hladin celkového vitamínu D bylo provedeno pomocí chemiluminiscenční soupravy ACCESS 25(OH) Vitamin D Total za použití analyzátoru Unicel® DxI 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Všechny vzorky byly rozmrazeny ve stejnou dobu a analyzovány v jedné sérii. Koncentrace vápníku a fosforu byly stanoveny pomocí systému

Tabulka 2. Odběry krve

Pořadové číslo	Datum	Odběr
1	14. 10. 2021	Před zahájením suplementace
2	15. 12. 2021	Po 60 dnech užívání 1000 IU/denně
3	19. 01. 2022	Po přestávce v užívání 30 dní
4	24. 03. 2022	Po 60 dnech užívání 2000 IU/denně
5	25. 04. 2022	Po přestávce v užívání 30 dní
6	13. 10. 2022	Před zahájením suplementace
7	14. 12. 2022	Po 60 dnech užívání 4000 IU/denně
8	18. 01. 2023	Po přestávce v užívání 30 dní
9	22. 03. 2023	Po 60 dnech užívání 8000 IU/denně
10	26. 04. 2023	Po přestávce v užívání 30 dní

Cobas (Cobas 8000, Cobas c702, Roche Diagnostics, Basilej, Švýcarsko). Vzorky na stanovení iontů byly zpracovány v den odběru. Všechna měření byla provedena v souladu s pokyny výrobce.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí programu SAS, V. 9.4. (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Diskrétní charakteristiky jsou vyjádřeny jako četnost a procenta; spojité charakteristiky jsou vyjádřeny jako průměr, medián, minimum, maximum, dolní a horní kvartil sérových hladin vitamínu D. Hladiny vitamínu D jsou zobrazeny též pomocí box-plot grafu.

Výsledky

Souhrnné výsledky naměřených hladin vitamínu D u skupiny 30 dobrovolníků jsou uvedeny v Tabulce 3.

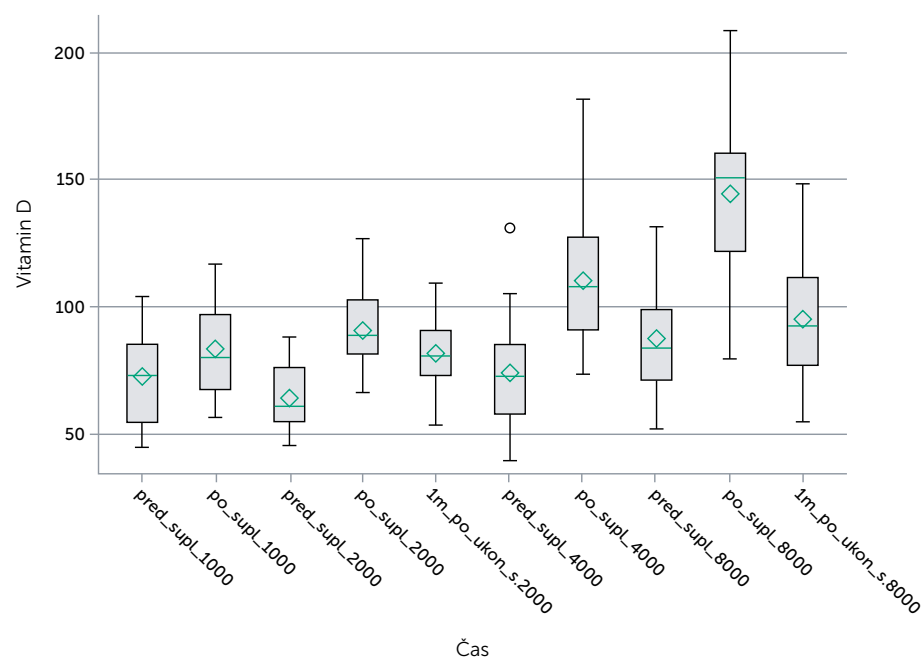
Průměrná počáteční koncentrace [25(OH)D] v séru byla 72,96 nmol/l. Nejnižší zaznamenaná hodnota byla 45,59 nmol/l a nejvyšší 104,4 nmol/l. Po suplementaci 1000 IU vitamínu D vzrostla průměrná koncentrace na 84,00 nmol/l. Po 30 denní přestávce v suplementaci klesla průměrná koncentrace na 64,92 nmol/l. Nejnižší zaznamenaná hodnota byla 46,20 nmol/l. Průměrná koncentrace sérových hladin [25(OH)D] po 60 dnech suplementace 2000 IU vzrostla na 90,97 nmol/l. Po druhé 30 denní přestávce byla průměrná koncentrace

Tabulka 3. Koncentrace vitamínu D v séru ve vztahu k suplementaci. Všechny hodnoty jsou uvedeny v nmol/l

Odběr	Průměr	Min.	Max.	Medián	Dolní kvartil	Horní kvartil
Před zahájením suplementace	72,96	45,59	104,4	73,52	55,69	85,84
Po 60 dnech užívání 1000 IU denně	84,00	57,29	117,1	80,19	68,35	97,52
Po přestávce v užívání 30 dní	64,92	46,20	88,59	61,50	55,33	76,63
Po 60 dnech užívání 2000 IU denně	90,97	67,01	126,9	89,22	81,48	102,9
Po přestávce v užívání 30 dní	82,34	54,21	109,3	81,16	73,74	90,77
Před zahájením suplementace	74,41	40,14	130,9	72,92	58,16	85,91
Po 60 dnech užívání 4000 IU denně	110,7	73,95	181,6	108,4	91,29	127,8
Po přestávce v užívání 30 dní	87,98	52,48	131,5	84,55	71,57	99,27
Po 60 dnech užívání 8000 IU denně	144,6	80,04	202,6	151,1	122,3	160,4
Po přestávce v užívání 30 dní	95,76	55,41	148,4	92,50	77,82	111,74

Tabulka 4. Koncentrace vápníku a fosforu ve vztahu k suplementaci.

Ion (jednotky)	Průměr	Min.	Max.	Referenční hodnoty
Ca (mmol/l)	2,47	2,20	2,58	2.20–2.60
P (mmol/l)	1,14	0,67	1,53	0.70–1.70



Obrázek 1. Distribuce sérových koncentrací vitamínu D během suplementační studie.

[25(OH)D] v séru 82,34 nmol/l. Nejnižší zaznamenaná hodnota byla 54,21 nmol/l. Průměrná koncentrace před zahájením druhé sezóny suplementace [25(OH)D] v séru byla 74,41 nmol/l. Nejnižší zaznamenaná hodnota byla 40,14 nmol/l a nejvyšší 130,9 nmol/l. Po suplementaci

4000 IU vitamínu D vzrostla průměrná koncentrace na 110,69 nmol/l. Nejnižší zaznamenaná hodnota byla 73,95 nmol/l a nejvyšší 181,6 nmol/l. Po 30 denní přestávce v suplementaci klesla průměrná koncentrace na 87,98 nmol/l. Nejnižší zaznamenaná hodnota byla 52,48 nmol/l

a nejvyšší 131,5 nmol/l. Po suplementaci 8000 IU vitamínu D vzrostla průměrná koncentrace na 144,58 nmol/l. Nejnižší zaznamenaná hodnota byla 80,04 nmol/l a nejvyšší 208,5 nmol/l. Po 30 denní přestávce klesla průměrná koncentrace na 95,76 nmol/l. Nejnižší zaznamenaná hodnota byla 55,41 nmol/l a nejvyšší 148,4 nmol/l.

S ohledem na bezpečnost účastníků studie byly sledovány hladiny vápníku a fosforu. Hladiny iontů byly po celou dobu suplementace stabilní a v referenčních mezích. Přehled naměřených koncentrací uvádí Tabulka 4.

Pro lepší představu čtenářů o rozložení hladin vitamínu D v průběhu studie je prezentován přehledný box-plot graf jako Obrázek 1.

Diskuze

Vitamin D je zapojen do řady fyziologických funkcí. Přestože existuje celá řada doporučení odborných společností i jednotlivých autorských kolektivů ohledně užívání vitamínu D, neexistuje dosud žádný globální konsenzus, pokud jde o hladiny vitamínu D v těle či suplementační dávky nezbytné pro optimální zdraví. Minimální koncentrace [25(OH)D] 50 nmol/l je považována za zásadní pro udržení adekvátního skeletálního zdraví [7]. Pro další, mimoskeletální indikace, nedošlo prozatím k žádnému konsenzu o optimální hladině vitamínu D. Bylo prokázáno, že koncentrace [25(OH)D] > 120 nmol/l jsou běžné u jedinců vysoce vystavených slunečnímu záření, jako jsou lidé pracující venku nebo přírodní národy žijící v tropických a subtropických oblastech [8]. V Evropě jsou již po několik desetiletí koncentrace [25(OH)D] < 25 nmol/l považovány za kritické a dramaticky zvyšují riziko metabolického onemocnění kostí. Americký institut medicíny považuje za kritický nedostatek vitamínu D hodnoty < 30 nmol/l v séru, hladiny [25(OH)D] v séru 30 – 50 nmol/l jsou pokládány za nedostatek vitamínu D, hladiny [25(OH)D] v séru 50 – 75 nmol/l jsou pokládány za snížené, zatímco koncentrace [25(OH)D] > 75 nmol/l většina autorů hodnotí jako dostatek vitamínu D. Různé studie poukazují na fakt, že až při koncentracích [25(OH)D] 75 nmol/l a vyšších dochází ke snižování hladin parathormonu (PTH) a ke zvýšení střevní absorpce vápníku a tím i k výrazně sníženému riziku vzniku sekundární hyperparatyreózy a maximálnímu muskuloskeletálnímu zdraví [9]. Na druhou stranu, nízké hladiny [25(OH)D] jsou v populaci velice časté a představují závažný celosvětový problém [6].



Ke sledování změn sérových hladin vitamínu D u zdravých jedinců byla vybrána skupina účastníků ve věku 20 – 25 let, protože je známo, že starší populace je častěji postižena nedostatkem vitamínu D relativně bez ohledu na zeměpisnou šířku. Některé změny v metabolismu vitamínu D jsou závislé na věku. Absorpce vápníku ze střeva klesá s věkem, počet receptorů pro vitamín D je u starších jedinců nižší a hydroxylace [25(OH)D] v ledvinách se snižuje s věkem v souvislosti se sníženou funkcí ledvin [10]. Léková forma cholekalciferolu v kapkách na olejové bázi byla zvolena pro vyšší biologickou dostupnost ve srovnání s pevnými lékovými formami [11].

Doporučené denní dávky vitamínu D se liší podle věku a přítomnosti různých komorbidit. Snahou úspěšné suplementace je dosažení sérové koncentrace kalcidiolu > 75 nmol/l [12]. Dávka 1000, 2000, 4000 i 8000 IU/den po dobu 60 dnů zvýšila průměrné koncentrace vitamínu D vždy signifikantně oproti předcházejícímu období s $p < 0,0001$. Prokázali jsme přímý vztah mezi dávkou a zvýšením sérové hladiny vitamínu D. Se zvyšující se suplementační dávkou byly dosahovány vyšší a vyšší hladiny [25(OH)D] v séru. Bylo prokázáno, že denní dávka 1000 IU/den cholekalciferolu je dostatečná pro zvýšení hladiny vitamínu D v séru do referenčního rozmezí (75 – 200 IU/ml) během zimních měsíců. 30 dní po vysazení suplementace však došlo k poklesu průměrných hladin sérového vitamínu D pod toto doporučené rozmezí. O něco vyšších hladin vitamínu D bylo dosaženo u dávky 2000 IU cholekalciferolu. 30 dní po ukončení suplementace se naměřená průměrná hodnota vitamínu D, přes určitý pokles, stále držela v doporučeném rozmezí. Tento pokles byl nejnižší ze všech zkoušených dávek s ohledem na průměrné hladiny dosažené po suplementaci. Výrazné zvýšení bylo pozorováno po dávce 4000 IU/den, avšak pokles hladin 30 dní po ukončení suplementace byl výraznější než po dávce 2000 IU/den. U dávky 8000 IU/den byl jak vzestup, tak i pokles hladin ještě výraznější.

Vitamín D může být toxický, je-li podáván denně v dávce > 10 000 IU po dobu několika týdnů až měsíců, během nichž dochází k jeho kumulaci v organismu a jsou dlouhodobě dosaženy sérové koncentrace > 300 nmol/l. Předávkování se projevuje nechutenstvím, nauzeou, únavou, bolestí hlavy, polydipsií, polyurií, průjmy, pocením a parastéziemi. V laboratorním nálezu je

přítomna hyperkalcémie, hyperfosfatémie a zvýšené odpady vápníku a fosforu do moči. Nejzávažnější komplikací je tvorba krystalů fosforečnanu vápenatého v ledvinách a následné selhání ledvin [13]. U sledovaného souboru osob se nevyskytly žádné případy předávkování a to ani u nejvyšší dávky 8000 IU/den. Sledovali jsme nejen klinické příznaky případného předávkování, ale i laboratorní hodnoty vápníku a fosforu, jejichž zvýšené hladiny jsou pro závažné nežádoucí účinky suplementace klíčové. Sledované hladiny iontů byly stabilní. U žádného účastníka studie nedošlo ke zvýšení sérových hladin iontů nad referenční rozmezí. U jednoho účastníka studie jsme zaznamenali po suplementaci dávkou 8000 IU/den hladinu [25(OH)D] v séru 202,6 nmol/l. Hladiny vápníku (2,43 nmol/l) a fosforu (1,29 nmol/l) však byly v normě a ani žádné klinické symptomy předávkování nebyly zaznamenány.

Závěr

Již suplementační dávka 1000 IU/den byla schopna po 60 dnech suplementace zvýšit průměrnou hodnotu vitamínu D u sledovaného souboru osob do doporučeného rozmezí (75 – 200 nmol/l), avšak již po 30 dnech došlo ke snížení pod dolní doporučenou mez. Dávka 2000 IU/den byla schopna udržet průměrné sérové hladiny vitamínu D v doporučeném rozmezí i po 30 denní přestávce v užívání. Suplementace dávkami 4000 IU/den stejně tak 8000 IU/den měla za následek rychlé zvýšení hladin vysoko nad 100 nmol/l, ale poměr poklesu hladin po 30 denní přestávce v užívání byl výrazně vyšší než po dávce 1000 IU/ml nebo 2000 IU/ml.

Jako neefektivnější model suplementace je možné doporučit kombinaci dávek 4000 IU/den (u těžkého deficitu vitamínu D i 8000 IU/den) po dobu 30 (60) dní a poté pokračování v suplementaci dávkou 2000 IU/den. Takto intenzivní suplementace je možná za podmínek monitorace sérových hladin [25(OH)D], u osob bez zvýšeného přívodu vápníku do organismu a za monitorace výše uvedených iontů.

Literatura

- [1] Holick, M. F.: Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc.* 2003 Dec, 78 (12), 1457–9.
- [2] Greene-Finestone, L. S.; Berger, C.; de Groh, M.; Hanley, D. A.; Hidiroglou, N.; Sarafin, K.; Poliquin, S.; Krieger, J.; Richards, J. B.; Goltzman, D.; CaMos Research Group: 25-Hydroxyvitamin D in Canadian

adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int.* 2011 May, 22 (5), 1389–99.

[3] Passeron, T.; Bouillon, R.; Callender, V.; Cestari, T.; Diepgen, T. L.; Green, A. C.; van der Pols, J. C.; Bernard, B. A.; Ly, F.; Bernerd, F.; Marrot, L.; Nielsen, M.; Verschoore, M.; Jablonski, N. G.; Young, A. R.: Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019 Nov, 181 (5): 916–931.

[4] Volmer, D. A.; Mendes, L. R.; Stokes, C. S.: Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the “gold standard” method, and anticipated future directions. *Mass Spectrom Rev.* 2015 Jan – Feb, 34 (1), 2–23.

[5] Meyer, M. B.; Goetsch, P. D.; Pike, J. W.: Genome-wide analysis of the VDR/RXR cistrome in osteoblast cells provides new mechanistic insight into the actions of the vitamin D hormone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul, 121 (1 – 2), 136–41.

[6] Cashman, K. D.; Dowling, K. G.; Škrabáková, Z.; Gonzalez-Gross, M.; Valtueña, J.; De Henauw, S.; Moreno, L.; Damsgaard, C. T.; Michaelsen, K. F.; Mølgaard, C.; Jorde, R.; Grimnes, G.; Moschonis, G.; Mavrogianni, C.; Manios, Y.; Thamm, M.; Mensink, G. B.; Rabenbergh, M.; Busch, M. A.; Cox, L.; Meadows, S.; Goldberg, G.; Prentice, A.; Dekker, J. M.; Nijpels, G.; Pilz, S.; Swart, K. M.; van Schoor, N. M.; Lips, P.; Eiriksdottir, G.; Gudnason, V.; Cotch, M. F.; Koskinen, S.; Lamberg-Allardt, C.; Durazo-Arvizu, R. A.; Sempos, C. T.; Kiely, M.: Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016 Apr, 103 (4), 1033–44.

[7] Ginde, A. A.; Wolfe, P.; Camargo C. A. Jr.; Schwartz, R. S.: Defining vitamin D status by secondary hyperparathyroidism in the U.S. population. *J Endocrinol Invest.* 2012 Jan, 35 (1), 42–8.

[8] Holick, M. F.: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19, 357 (3), 266–81.

[9] Sempos, C. T.; Vesper, H. W.; Phinney, K. W.; Thienpont, L. M.; Coates, P. M.: Vitamin D Standardization Program (VDSP): Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012, 243, 32–40.

[10] Pilz, S.; Hahn, A.; Schön, C.; Wilhelm, M.; Obeid, R.: Effect of Two Different Multimicronutrient Supplements on Vitamin D Status in Women of Childbearing Age: A Randomized Trial. *Nutrients.* 2017 Jan 4, 9 (1), 30.



[11] Diamond, T.; Wong, Y. K.; Golombick, T.: Effect of oral cholecalciferol 2 000 versus 5 000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency, *Osteoporos Int.* 2013 Mar, 24 (3), 1101–5.

[12] Bouillon, R.; Van Schoor, N. M.; Gielen, E.; Boonen, S.; Mathieu, C.;

Vanderschueren, D.; Lips, P.: Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013 Aug, 98 (8), E1283–304.

[13] Kalvachová, B.; Dvorská, M.; Lisá, L.: Léčba růstovým hormonem v endokrinologickém ústavu [Growth hormone treatment in the Institute of

Endocrinology], *Cas Lek Cesk.* 2007, 146 (3), 205–9.

prof. PharmDr. Radek Kučera, Ph.D.
Ústav farmakologie a toxikologie
Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni
alej Svobody 76, 323 00 Plzeň
Radek.Kucera@lfp.cuni.cz

Fakulta zdravotnických studií v epicentru dění

Fakulta zdravotnických studií Univerzity Pardubice byla založena v roce 2007 a jejím cílem bylo poskytovat kvalitní vysokoškolské vzdělání v oblasti nelékařských zdravotnických oborů. A to se zatím daří i v současnosti. Za dobu své existence si fakulta vybudovala pověst moderní a dynamické instituce, která si klade za cíl propojit klasickou teoretickou výukou s praxí.

Uchazeč, který přemýšlí nad tím, jak se svým životem v budoucnu naloží, si na fakultě může vybrat z pěti **bakalářských studijních programů** — Všeobecné ošetřovatelství, Porodní asistence, Radiologická asistence, Zdravotnické záchranářství a Zdravotně sociální péče. A pokud touha po vědění bude ve studentech přetrvávat, ze všech zmíněných programů lze elegantně pokračovat navazujícím magisterským studiem.

Krásným ukazatelem zvyšujícího se hladu po nelékařských zdravotnických pracovnících je rostoucí počet studentů a absolventů. V akademickém roce 2023/2024 na fakultě studuje více než 1 000 studentů v prezenční i kombinované formě studia a každý rok opouští fakultní zdi 250 absolventů, kteří v našem zdravotnictví nemají problém s uplatněním. Mnozí z nich se k nám na fakultu vracejí, a to nejen z nostalgie. Buď rozšiřují řady našich spolupracovníků, externích vyučujících a mentorů, nebo přicházejí v rámci **celoživotního vzdělávání** jako účastníci odborných kurzů, které pravidelně pořádáme.

Šedivá je teorie, zelený strom praxe

V duchu tohoto hesla se snažíme naše studenty vzdělávat, a proto ve studijních plánech klademe velký důraz právě na klinickou praxi. Zkušenosti lékařů, sestry, porodní asistentky a další zdravotničtí pracovníci působí na fakultě jako externí vyučující a podílejí se na vedení přednášek, seminářů a praktických cvičení nebo se stávají mentory na vybraných odděleních v rámci odborné praxe našich studentů.

Naši studenti mají přibližně 50 % výuky formou odborné praxe na různých

pracovištích v závislosti na studijním programu. Do praxe, odborných stáží a kurzů se započítává kromě přítomnosti studenta i celá řada úkonů, které musejí studenti v rámci studia splnit. Na praxi nastupují studenti v partnerských nemocnicích a sociálních zařízeních, mezi kterými jsou klíčové Nemocnice Pardubického kraje nebo Fakultní nemocnice Hradec Králové. Spolupráci máme navázanou ale i s dalšími nemocnicemi, zdravotnickými a sociálními zařízeními.

Propojování teorie a další nácvik postupů umožňují také modelové situace a simulovaná hromadná neštěstí, které pravidelně pořádáme, a to ve spolupráci s dalšími složkami integrovaného záchranného systému (IZS). Studenti se tak dostávají do velmi realistických situací a učí se spolupracovat s hasiči, operačním střediskem zdravotnické záchranné služby a dalšími složkami IZS.

Výzkum šitý na míru potřebám skutečného života

Vědecká a výzkumná činnost fakulty je úzce propojená s aktuálními potřebami zdravotnické praxe a je koncipovaná tak, aby přinášela hmatatelné výsledky založené na důkazech (evidence-based practice). Ve své výzkumné činnosti se fakulta zaměřuje na poměrně široké spektrum témat, od ošetřovatelství a porodní asistence přes urgentní medicínu až po využití moderních technologií ve zdravotnictví. Zvláštní pozornost je věnována specifickým skupinám pacientů, jako jsou senioři, chronicky nemocní nebo osoby ze znevýhodněných socioekonomických prostředí.

Příležitost pro mladé začínající vědce

Budoucnost vědy a výzkumu ve zdravotnictví spočívá v rukou nových mladých vědců, a proto se fakulta snaží vytvářet inspirativní prostředí, které je motivuje a podporuje. Jednou z takových příležitostí je možnost zdarma publikovat v odborném recenzovaném časopise **Health & Caring**. Tento časopis se stal uznávanou platformou pro mladé

vědce ze zdravotnických a sociálních oborů, kteří chtějí prezentovat poznatky a výsledky svého výzkumu. Každý článek prochází důkladným recenzním řízením, které zaručuje vysokou kvalitu a relevantnost publikovaných prací, což je nezbytné pro další profesní rozvoj.

Časopis **Health & Caring** vznikl díky úzké spolupráci předních vzdělávacích institucí — Fakulty zdravotnických studií Univerzity Pardubice, Ústavu ošetřovatelství Jesseniovej lékařské fakulty v Martině Univerzity Komenského v Bratislavě a Fakulty zdravotnických studií Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem.

Fakulta zdravotnických studií v mezinárodním měřítku

Akademičtí pracovníci fakulty jsou nedílnou součástí celosvětové vědecké komunity. Pravidelně se účastní prestižních mezinárodních konferencí a symposií, kde prezentují své výzkumy a navazují kontakty s dalšími zahraničními výzkumníky.

Fakulta zdravotnických studií však není jen pasivním účastníkem mezinárodního dění — sama se ujímá role hybatele a inovátora. Jsme hrdými organizátory a partnery řady významných konferencí, které udávají směr vývoje v nelékařských zdravotnických oborech.

Každoročně pořádáme Oborové setkání zdravotně-sociálních pracovníků, které se stalo vyhledávanou platformou pro sdílení zkušeností a diskusí o aktuálních výzvách v této oblasti. Radiologické kolokvium zase přitahuje přední odborníky z oboru radiologie a nukleární medicíny a nabízí prostor pro prezentaci nejnovějších diagnostických a terapeutických metod.

Skutečným klenotem v naší konferenční pokladnici je však **Mezinárodní konference MEKON** (Obrázek 2), kterou organizujeme jednou za dva roky. Tato prestižní událost s mezinárodním dosahem přitahuje špičkové vědce a odborníky z celého světa a je synonymem pro inovace a pokrok ve zdravotnickém výzkumu.





Obrázek 2. Konference MEKON, proděkan Blanař



Obrázek 3. Kurz celoživotního vzdělávání



Obrázek 4. Nová budova FZS

Celoživotní vzdělávání a možnosti dalšího rozvoje

Vzdělání zdravotnických profesionálů nekončí získáním diplomu. Proto fakulta nabízí svým absolventům i široké veřejnosti řadu kurzů a seminářů v rámci Centra péče o zdraví. Laiky osloví kurzy psychoprofylaxe pro těhotné, kurzy první pomoci u dětí a dospělých nebo kurzy

pro seniorcentra či základní a střední školy. Profesionálům nabízíme **certifikované kurzy** (Obrázek 3) např. Katetrizace močového měchýře muže, péče o nemocného s permanentním močovým katétre a čistá intermitentní katetrizace; Mentor klinické praxe ošetrovatelství a porodní asistence, Specifická ošetrovatelská péče o chronické/nehojící se

rány; Ošetrovatelská péče o pacienta se střednědobým a dlouhodobým žilním katétre; nebo specializační vzdělávání Ošetrovatelská péče v psychiatrii.

Nová fakulta pro nové studijní programy

Stávající areál fakulty, která sdílí prostory se Střední zdravotnickou školou v Černé za Bory bohužel nedostačuje ani kapacitně, ani co se týče moderního zázemí pro výuku. Proto vedení fakulty i univerzity dospělo k rozhodnutí, že je potřeba pro fakultu zajistit nové vlastní prostory odpovídající současným trendům výuky i narůstající potřebě vzdělávání zdravotnických profesionálů. Nová fakulta tedy vznikne na místě budovy Telegrafie, v areálu Nová Tesla (Obrázek 4), kde by měla poskytnout moderní zázemí pro cca 1 100 studentů a 100 zaměstnanců fakulty.

V budově bude mimo nového simulačního centra s ovladovnými také posluchárna pro 150 studentů, 7 teoretických učeben a 14 odborných učeben pro zajištění výuky všech stávajících studijních programů včetně těch, které připravujeme – Fyzioterapie (bakalářský studijní program) a Zdravotní vědy (doktorský studijní program).

Fakulta zdravotnických studií se za dobu své existence stala respektovanou vzdělávací institucí, která připravuje kompetentní nelékařské zdravotnické profesionály. S plánovanou výstavbou nové budovy se otevírají další možnosti jejího rozvoje. Věříme, že fakulta bude i nadále hrát klíčovou roli v oblasti vzdělávání nelékařských zdravotnických profesionálů a že svou činností přispěje ke zkvalitnění zdravotní a zdravotně sociální péče nejen v našem regionu, ale i v celé České republice.

**vzděláváme
pro život**

Mgr. Markéta Moravcová, Ph.D.
Proděkan pro studium
a vzdělávací činnost

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Průmyslová 395
532 10 Pardubice 2,
Česká republika

Web: fzs.upce.cz
Instagram: [@fzs_upce](https://www.instagram.com/fzs_upce)
Facebook: [FZSUPCE](https://www.facebook.com/FZSUPCE)

Krevní obraz s pětipopulačním diferenciálem

základní vyšetření v hematologii

Vyšetření krevního obrazu (KO) je základním laboratorním vyšetřením, je to též jedním z nejčastějších požadavků na vyšetření v laboratořích MEDILA. Ve většině našich laboratořích využíváme analyzátoři od firmy Sysmex, které vydávají základní parametry KO, a to celkový počet leukocytů (WBC), erytrocytů (RBC) a trombocytů (PLT), hodnotu hemoglobinu (HGB), hematokrit (HCT), střední objem velikosti erytrocytů (MCV), střední obsah hemoglobinu v erytrocytu (MCH) a v litru erytrocytů (MCHC), a dále též tzv. nadstavbové parametry, např. zastoupení nezralých granulocytů (IG) – více níže v textu.

Pro hematologii patří do základního vyšetření též pětipopulační diferenciál (referenční meze v Tabulce 5). Zastoupení jednotlivých populací leukocytů měříme na analyzátoru KO, který při měření využívá laserovou optickou metodu a rozděljuje buněk do pěti populací dle jejich velikosti, dle velikosti a tvaru jádra, dle prostornosti a obsahu cytoplazmy.

Tabulka 5. Fyziologické hodnoty diferenciálního rozpočtu leukocytů u dospělého člověka

Diferenciální rozpočet	Procentuální hodnoty	Absolutní počet ($\times 10^9/L$)
Neutrofilní segmenty	45 – 70	2,00 – 7,00
Lymfocyty	25 – 45	0,80 – 4,00
Monocyty	2 – 12	0,08 – 1,20
Eozinofily	0 – 5	0,00 – 0,50
Bazofily	0 – 2	0,00 – 0,20

V případě podezření na abnormální či neočekávané hodnoty vzorek krve natíráme a diferencujeme buňky v krevním nátěru mikroskopicky. Dále i samotné analyzátoři KO mohou laboratorního pracovníka upozornit formou hlášek (flags) na přítomnost patologie v morfologii leukocytů, na patologii v populaci erytrocytů, či trombocytů, na přítomnost patologické populace blastů. Při výskytu těchto hlášek má laboratoř definovaný postup, kdy musí provést kontrolu vzorku mikroskopicky.

Navýšení hodnoty jednotlivých populací leukocytů může v diferenciální diagnostice pomoci nasměrovat v rozhodování, co dále u pacienta vyšetřit či jakou nasadit léčbu. V případě leukocytózy s neutrofilii nejčastějším příčinou bývá bakteriální infekce, v případě leukocytózy s lymfocytózou spíše virové

onemocnění. Alergické reakce (nejčastěji polékové) či přítomnost parazitů se v KO může projevit i významnou eozinofilií. Monocytózu vidáme u tuberkulózy, ale i u virových či mykotických infekcí. Bazofilie bývá vzácná. Změny v hodnotách leukocytů (leukopenie, leukocytóza) mohou též odhalit leukemické onemocnění, nejčastější hodnotou podezřelou z akutní leukemie je leukocytóza s lymfo-monocytózou v rozpočtu; u nejčastějšího hematologického onemocnění dospělých, u chronické lymfocytární leukemie (CLL), která se klinicky projevuje zvětšením uzlin, bývá v KO leukocytóza s lymfocytózou, které v hodnotách KO dominují.

Novinkou, kterou jsme si pro Vás připravili v laboratořích MEDILA, je vydávání nadstavbového parametru IG present. Hodnota IG present (IG = Imature granulocytes) udává počet nezralých granulocytů (metamyelocyty + myelocyty + promyelocyty). Analyzátoři Sysmex měří skutečný počet IG [%] a zároveň absolutní počet IG, který zohledňuje podíl nezralých granulocytů k celkovému počtu neutrofilů. Fyziologické

hodnoty IG present nastavené v našich laboratořích jsou uvedené v Tabulce 6. U malých dětí a těhotných žen je výskyt nezralých granulocytů v periferní krvi fyziologický.

V případě patologie výskyt IG v periferní krvi poukazuje na prvotní reakci na infekci nebo zánět. IG je vhodné sledovat u pacientů náchylných k infekcím při supresi imunitního systému. Parametr IG dále sledují kliničtí lékaři u pacientů na jednotkách intenzivní péče, pacientů v průběhu a po chemoterapii a u pacientů s onemocněním HIV/AIDS. K určení diagnózy a prognózy je vhodné parametr IG připojit k vyšetření např. CRP, cytokinů a interleukinů. Jelikož má IG nižší specifitu, je vhodný jako monitorovací parametr v případě stanovení správné diagnózy a probíhající léčby pacienta.

Následující kazuistika potvrzuje prospěšnost ordinování diferenciálního rozpočtu leukocytů. Do odběrové místnosti přišel na odběr muž narozený roku 2002 s diagnózou I10 (esenciální hypertenze) a s požadavkem na vyšetření krevního obrazu. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 7.

Tabulka 6. Fyziologické hodnoty IG present

Věk	Relativní počet	Absolutní počet ($\times 10^9/L$)
1 měsíc – 3 měsíce	0,000 – 0,009	0,000 – 0,090
3 měsíce – 6 měsíců	0,000 – 0,005	0,000 – 0,060
6 měsíců – 2 roky	0,000 – 0,009	0,000 – 0,140
2 roky – 6 let	0,000 – 0,008	0,000 – 0,060
6 let – 12 let	0,000 – 0,003	0,000 – 0,040
12 – 15 let	0,000 – 0,003	0,000 – 0,030
Víc než 15 let	0,000 – 0,005	0,000 – 0,040

Tabulka 7. Výsledky krevního obrazu esenciální hypertenze

Metoda	Zkratka	Výsledek	Jednotky	Fyziologické meze	Referenční mez (RM)
Hemoglobin	HGB	156	g/L	135 – 175	*
Erytrocyty př.	RBC	5,23	$10^{12}/L$	4,00 – 5,80	*
Hematokrit	HCT	0,460	l	0,400 – 0,500	*
Stř. obj. erytr.	MCV	88,0	fL	82,0 – 98,0	*
Barvivo erytr.	MCH	29,8	pg	28,0 – 34,0	*
Stř. barev. kon.	MCHC	339	g/L	320 – 360	*
Erytr. křivka	RDW	14,1	%	10,0 – 15,2	*
Leukocyty př.	WBC	11,0	$10^9/L$	4,0 – 10,0	*
Trombocyty př.	PLT	217	$10^9/L$	150 – 400	*
Tromb. hematokr.	PCT	0,22	%	0,12 – 0,35	*
Tromb. křivka	PDW	11,9	fL	9,0 – 18,0	*
Tromb. stř. obj.	MPV	10,2	fL	7,8 – 11,0	*



Tabulka 8. Výsledky vyšetření diferenciálního rozpočtu leukocytů

Metoda	Výsledek	Jednotky	Fyziologické meze	RM
Neutrofilní segment	0,145	1	0,450 – 0,700	I* I I I
Eozinofilní segment	0,001	1	0,000 – 0,050	I I*I I
Bazofilní segment	0,007	1	0,000 – 0,020	I I*I I
Lymfocyt	0,792	1	0,200 – 0,450	I I I*I
Monocyt	0,046	1	0,020 – 0,120	I I*I I
Neutrofilý – abs. počet	1,59	10 ⁹ /L	2,00 – 7,00	I* I I I
Eozinofily – abs. počet	0,01	10 ⁹ /L	0,00 – 0,50	I I*I I
Bazofily – abs. počet	0,08	10 ⁹ /L	0,00 – 0,20	I I*I I
Lymfocyty – abs. počet	8,70	10 ⁹ /L	0,80 – 4,00	I I I*I
Monocyty – abs. počet	0,51	10 ⁹ /L	0,08 – 1,20	I I*I I

Tabulka 9. Výsledky vyšetření diferenciálního rozpočtu leukocytů

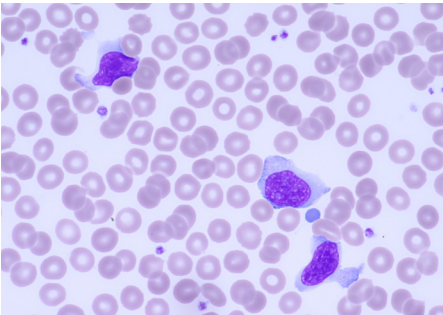
Metoda	Výsledek	Jednotky	Fyziologické meze	RM
Segment neutrofilní	0,18	1	0,47 – 0,70	I* I I I
Tyč neutrofilní	0,02	1	0,00 – 0,04	I I*I I
Metamyelocyt neutrofilní	0,01	1	0,00 – 0,00	I I I*I
Monocyty	0,05	1	0,02 – 0,10	I I*I I
Lymfocyt	0,48	1	0,20 – 0,45	I I I*I
Lymfocyt reaktivní	0,26	1	0,00 – 0,00	I I I*I
Normoblast ortochromní	1,00	/100 b.	0,00 – 0,00	I I I*I

Výsledek základního krevního obrazu je kromě mírné leukocytózy ve fyziologických mezích. Po vyšetření diferenciálního rozpočtu leukocytů (výsledky v Tabulce 8) již můžeme vidět výraznou neutropenii a lymfocytózu, což by naznačovalo na virovou infekci.

Při měření diferenciálního rozpočtu analyzátor upozornil obsluhu na výskyt abnormalit pomocí těchto flags: WBC Abn Scattergram a Atypical Lympho? Z tohoto důvodu byla provedena mikroskopická kontrola. Výsledky mikroskopického diferenciálního rozpočtu jsou uvedeny v Tabulce 9.

Zhodnocením výsledků mikroskopického diferenciálního rozpočtu jsme potvrdili, že se jedná o lymfocytózu a 26 % lymfocytů bylo zařazeno jako lymfocyty reaktivní (Obrázek 5). Výsledky KO

a mikroskopického hodnocení odpovídaly akutní fázi virové infekce. Kontrolou výsledků dalších vyšetření (Bil 39,5 µmol/L, ALT 8,92 µkat/L, AST 4,60 µkat/L, ALP 8,08 µkat/L, GMT 4,62 µkat/L) a prokázanou pozitivitou EBV protilátek jsme si potvrdili, že se jedná o infekční mononukleózu.



Obrázek 5. Reaktivní lymfocyty

Závěrem je nutné zdůraznit důležitost ordinování diferenciálního rozpočtu na analyzátoru, protože základní hodnoty KO nám někdy nemusí stačit při pátrání po onemocnění pacienta. Laboraťor má dále nastavené postupy (mikroskopické hodnocení krevního nátěru), které jí umožní vydat správný, přesný a spolehlivý výsledek ošetřujícímu lékaři, a tím pomoci např. i v diagnostice onemocnění hematologického původu. Tento vyšetřovací postup je v současné době plně automatizovaný a standardizovaný v podobě přístroje pro digitální morfologii. Pracoviště MEDILA Pardubice je nově vybaveno hematologickou linkou od firmy Sysmex. Součástí linky je hematologický analyzátor XN3000, nátěrový a barvicí automat SP-50 a přístroj pro digitální morfologii DI-60. Více k digitální morfologii naleznete v následujícím článku.

Literatura

[1] Penka, M.; Tesařová, E.; et al.: Hematologie a transfúzní lékařství I, 1. st ed.; Grada Publishing a.s.: Praha, 2011.
[2] Sysmex CZ s.r.o. www.sysmex.cz (accessed Sept 08, 2024).
[3] Swerdlow, S. H.; Campo, E.; Harris, N. L.; Elain, L. H.; Pileri, S. A.; Stein, H.; Siebert, R.; Thiele, J.; Arber, D. A.; Hasserjian, R. P.; Le Beau, M. M.; Orazi, A.; Siebert, R.: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues; IARC, revised 4th ed., Lyon, 2017.
[4] Bain, B. J.: Blood cells. Practical guide. Wiley – Blackwell, London, 5th ed., 2015.
[5] Bain, B. J. In: Dacies and Lewis: Practical Haematology, Churchill Livingstone, 11th ed. 2012; 57–68.

Mgr. Petra Dlabková
MEDILA spol. s r.o., Laboratorní a diagnostické centrum Žamberk

MUDr. Dana Mikulenková
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Digitální morfologie
Nový přístroj pro hodnocení nátěrů periferní krve

Vyšetření nátěru periferní krve je indikováno lékařem při podezření na hematologické či hematoonkologické onemocnění. Laboraťor musí i bez indikace lékařem doplnit morfologické vyšetření nátěru krve při definovaných patologických hodnotách krevního obrazu

(KO) či patologických změnách (hlášky, které vydává analyzátor), aby nedošlo k chybné či nedostatečné interpretaci a k opožděné diagnostice hematologických chorob. Některá hematologická onemocnění vyvolávají život ohrožující stav a k jejich stanovení může přispět

i patologický nález v nátěru periferní krve. Pomocníkem při hodnocení nátěru periferní krve jsou v současné době na našem trhu již běžně dostupné přístroje pro digitální morfologii (DM). V nabídce pro hodnocení nátěru periferní krve jsou přístroje od firmy Cellavison (DI60, DC-1)

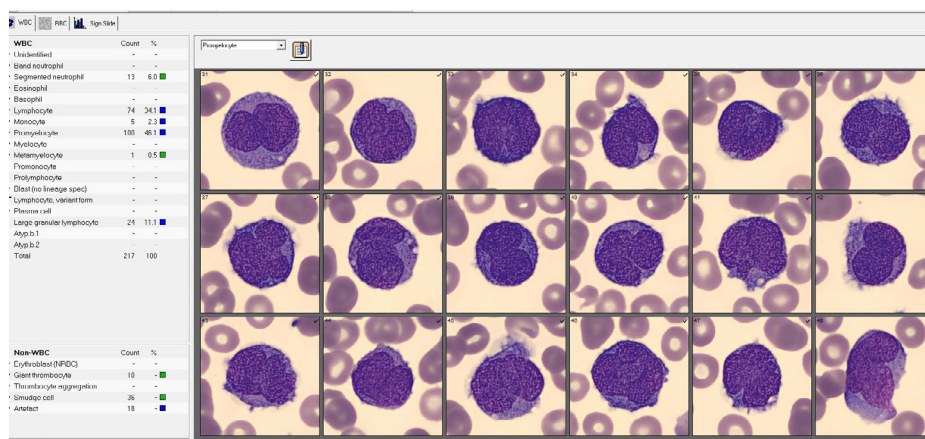
a od firmy Scpio. Výhodou těchto přístrojů je to, že vyšetřovací proces je plně standardizovaný a plně automatizovaný. Obsluhující personál poté, co přístroj provede preklasifikaci buněk a zařadí jednotlivé leukocyty do morfologických skupin, kontroluje a ev. dále rozdělení leukocytů upravuje. Výhodou tohoto postupu je výsledný přehled nafočených buněk v jednotlivých skupinách, což při běžném mikroskopování logicky nelze, a dále možnost porovnat si jednotlivé populace buněk v určité skupině s druhou skupinou společně na jedné obrazovce. Konzultace a zařazení atypických buněk za pomoci zkušeného personálu je další velkou výhodou, zároveň je umožněna i edukace méně zkušených laboratorních pracovníků. Přehledné je i hodnocení morfologie erytrocytů a trombocytů, je prováděno na 500 x zvětšení s možností přiblížit si jednotlivé elementy a odhalit například přítomnost raritních malarických plazmodií v erytrocytech. Primární data z DM jsou archivována, je možno se k fotografiím vrátit a podívat se zpětně na výsledek a ev. zhodnotit morfologii a rozpočet buněk vůči současnému nátěru.

Naše pracoviště je přístrojem DM vybaveno již od r. 2008. Původní přístroj DM96 již dosloužil. Od r. 2016 používáme přístroj DI-60, který je součástí hematologické linky XN3000 společně se dvěma analyzátory KO (XN20, XN10) a s náterovým a barvicím automatem. Většinu mikroskopických hodnocení nátěru krve v současné době provádíme jen digitálně, mikroskopicky hodnotíme vzorky s leukocytózou a ty, které musíme natřít pro přítomnost chladových protilátek ručně. Mikroskop používáme v některých případech ke kontrole sporných elementů. Pokud diferencujeme na mikroskopu, tak někdy s výhodou si pak vzorek necháme zhodnotit na přístroji DI-60, kde si můžeme srovnat jednotlivé populace buněk, např. lymfocytů, které vykazují nejvyšší morfologický rozptýl ve velikosti a charakteru jádra a prostornosti cytoplazmy. Specifické pro naše pracoviště je vyšetřování vzorků od pacientů s podezřením na akutní leukemii. Někteří z nich mají těžkou leukopenii a přístroj DI-60 nám pomáhá v rychlejší diagnostice a „hledání“ blastických buněk. Typickým příkladem je akutní promyelocytární leukemie (APL), při které běžně bývá pancytopenie a v periferní krvi můžeme vidět jen ojedinělé leukemické promyelocyty.

Pro názorný příklad uvádím jednu kaзуistiku. 63 letá pacientka byla přijata 25. 8. 2024 na naše pracoviště s pancytopenií. Nemocná bez interních komorbidit byla referovaná z okresní nemocnice

Tabulka 10. Hodnoty KO při přijetí pacienta s pancytopenií 25. 8. 2024

Parametr	Naměřené hodnoty	Přípustná rozmezí
Leukocyty	$1,51 \times 10^9$ /L	4,00 – 10,00
Erytrocyty	$2,69 \times 10^{12}$ /L	3,80 – 5,20
Hemoglobin	87 g/L	120 – 160
Hematokrit	0,245 L/L	0,350 – 0,470
Stř. objem erytrocytu	91,1 fL	82,0 – 98,0
Stř. obsah Hgb v erytrocytu	32,3 pg	28,0 – 34,0
Stř. koncentrace Hgb v ery	355 g/L	320 – 360
Distr. šíře sle objemu ery	0,146 %	0,100 – 0,152
Trombocyty	78×10^9 /L	150 – 400



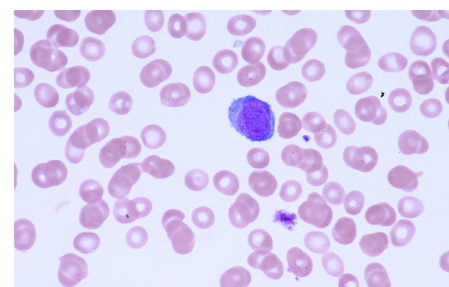
Obrázek 6. APL v DI60

s třítydenní anamnézou nemoci. Zpočátku to byla pouze tvorba hematomů se zlepšením po užívání vitaminu C, postupně progredovala únava, nevykonatelnost, zadýchávala se již při minimální námaze. Pro tyto potíže 24. 8. byla pacientka vyšetřena na urgentním příjmu, kde byla v hodnotách KO zjištěna pancytopenií. Biochemické výsledky byly bez významnější patologie, při vyšetření hemostázy se ukázala koagulopatie s elevací D-dimerů a s těžkou hypofibrinogenémií 0,55 g/L (!). S tímto nálezem byla ale odeslána domů. Následující den při hodnocení provedeného nátěru KO z 24. 8. bylo zjištěno podezření na přítomnost patologických promyelocytů a pro vysoké podezření na APL byla doporučeno přijetí do ÚHKT. Při příjmu byla pacientka v dobrém stavu, bez krvácení, bez klidové dušnosti, bez kašle, bez teploty, bez bolesti. KO při přijetí 25. 8. 2024 s pancytopenií jsou uvedeny v Tabulce 10.

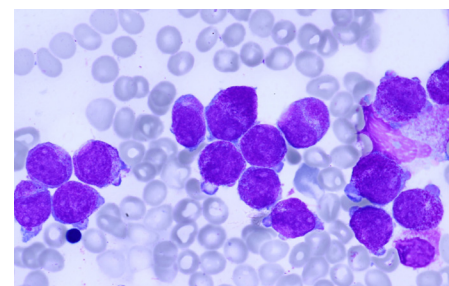
Na přístroji DI-60 byl proveden rozpočet leukocytů a v něm bylo zachyceno 46,1 % leukemických promyelocytů. Na snímku obrazovky (Obrázek 6 v DI60) lze vidět různorodost patologických promyelocytů; některé buňky si nezkušený pracovník může splést s monocytem.

Pacientka byla referována též na raním kolektivu, kdy byla připravena prezentace i s fotografiemi z mikroskopu

(Obrázek 7 periferní krev APL – jeden leukemický promyelocyt, Obrázek 8 nátěr aspirátu kostní dřeně APL – četné leukemické hypergranulární promyelocyty; vše zvětšeno 1000 x).



Obrázek 7. Periferní krev APL



Obrázek 8. Nátěr aspirátu kostní dřeně APL

Dle mých zkušeností DM může pomoci při optimalizaci laboratorního procesu a ulehčit přetížení laboratorního personálu. Hodnocení nátěru periferní krve při tomto vyšetřovacím postupu



plně automatizované a standardizované. Digitalizace nálezu pomáhá v edukaci personálu a fotografie buněk lze s výhodu konzultovat s odborníky napříč ČR. Výhodou je pořízení celé hematologické

linky, která při nedostatku laboratorního personálu, což je bohužel problém současnosti, může nahradit „několikery ruce“ a uspořít tak čas.

MUDr. Dana Mikulenková
Morfologicko-cytochemická laboratoř
ÚHKT, Praha

Klinický význam genetických vyšetření v ambulantní praxi

V roce 2003 byla zveřejněná konečná verze výsledků sekvenování lidského genomu (HGP – Human Genome Project). Během uplynulých, téměř 20 let se vědci na základě získaných informací snažili určit přesný počet genů lidského genomu. Na základě údajů tří největších databází světa (GENCODE/Ensembl, RefSeq a UniProtKB) nyní bioinformatici odhadují, že náš organizmus obsahuje cca osmnáct až triadvacet tisíc genů. Zdá se, že téměř dennodenně se objevují nové poznatky o struktuře, organizaci a funkci lidského genomu, o jeho přepisu do RNA, ještě nějakou dobu neumožní definitivně uzavřít bouřlivé diskuze o skutečném počtu lidských genů.

Přestože jsou přibývajících nové poznatky často zmatečné, zdánlivě zavádějící a nejednoznačné, postupem času dochází k jejich upřesňování a následně jsou implementovány do rutinní praxe molekulární genetiky. V dnešní době je prokázána jednoznačná klinická relevance s poměrně dobře popsány symptomy způsobenými patogenními variantami u přibližně 4500 – 6000 genů.

Na našem pracovišti vyšetřujeme metodou masivního paralelního sekvenování (MPS) známého také jako NGS (Next generation sequencing) přes 4300 genů. Seznam genů a onemocnění pravidelně aktualizujeme dle nových vědomostí a potřeb klinických genetiků a specialistů.

Geny jsou rozděleny do 9 virtuálních panelů a jsou sestaveny tak, aby v rámci současných možností dosáhli maximální diagnostické výtežnosti i v rámci diferenciální diagnostiky (Tabulka 11). Diagnostická výtežnost významnou měrou závisí na správném klinickém posouzení pacienta indikujícím lékařem, což u tohoto vyšetření obvykle bývá lékař s odborností lékařská genetika. Nicméně jak je patrné z Tabulky 11, výsledky i dobře klinicky posouzeného pacienta a dobře designovaných panelů genů jsou schopny objasnit klinický fenotyp pouze u 20 – 60 % indikovaných případů. Diagnostická výtežnost tedy nedosahuje 100 % ani u tak sofistikované metody jako je NGS. Důvodem jsou kromě jistých technických omezení NGS ve vztahu ke komplexnějším změnám jako jsou např. inverze, genetické

heterogenita, vzájemné interakce genů nebo genů s prostředím, neprozkoumané zpětnovazebné regulační smyčky a dosud neúplné poznání funkcí některých genů.

Zavedení nových technologií a rozvoj molekulární genetiky, omických studií a bioinformatiky v medicíně má obrovský význam, protože umožňuje odhalit s větší přesností a efektivitou etiologii onemocnění, a to nejen na úrovni dědičného materiálu. Časně a přesně stanovená diagnóza u pacienta, zejména ještě před rozvojem všech příznaků daného syndromu, pomáhá lékařům v rozhodování o adekvátní terapii a umožňuje tak v dalším těhotenství genetickou prevenci v rodinách těžce postižených osob.

Přestože většina genetických onemocnění není v současné době léčitelných, existuje několik výjimek, kde časné odhalení patogenní varianty v daném genu umožňuje úspěšnou terapii.

Například již od počátku devadesátých let minulého století probíhá léčba růstovým hormonem u patientek s Turner syndromem, který lze zjistit cytogenetickými metodami (45, X nebo mozaiková forma, eventuálně strukturální změny X chromosomu). U pacientů s Prader-Willi syndromem, jehož příčina (delece 15q-13, UPD, nebo narušení metylačního vzoru 15q11-13) je potvrzena metodami molekulární genetiky a/nebo molekulární cytogenetiky, je individuálně

aplikovatelná terapie růstovým hormonem již před začátkem třetího roku věku. Od roku 2007 se somatotropin používá i v léčbě idiopatického malého vzrůstu, pokud je v genu SHOX (lokalizovaný na X chromosomu) prokázána patogenní varianta nebo absence celého lokusu, kde tento gen leží (průkaz syndromů Langer a Léri-Weill). Od roku 2016 probíhá genová terapie spinální muskulární atrofie u pacientů s prokázanou genetickou příčinou. V ČR je léčba dostupná na vysoce specializovaných pracovištích pro pacienty do 2 + let věku a do váhy 13,5 kg. Nově je také používána genová terapie přípravkem LUXTURN (voretigene neparvoze-c-rzyl) při léčbě speciální geneticky podmíněné formy retinální dystrofie. Na poli genové terapie onemocnění očí lze předpokládat další bouřlivý vývoj v souvislosti s jinými poškozenými geny.

Velkým tématem současné genetické diagnostiky je personalizace péče o pacienty. Individuální rozdíly v reakcích na přijatá xenobiotika, tedy i léky, jsou ovlivňovány genetickými faktory i faktory prostředí či interakcí léků. Farmakogenetické testy poskytují důležité informace o genetických variantách, které ovlivňují metabolismus a eliminaci léků z těla a minimalizují nežádoucí účinky léků. Jsou užitečné zejména pro léky s úzkým terapeutickým rozsahem, jako jsou anti-koagulanty, protinádorová léčiva nebo nesteroidní protizánětlivé léky. Nejčastěji

Tabulka 11. Rutinně používané virtuální panely s uvedenými počty analyzovaných genů, diagnostickou výtežností a počtem vyšetřených pacientů. Panel vzácných onemocnění v sobě zahrnuje další podskupiny virtuálních panelů, které jsou uvedeny pod tabulkou.

Název virtuálních panelů	Počet genů virtuálního panelu	Diagnostická výtežnost [%]	Celkový počet vyšetřených osob
Onemocnění pojivových tkání	138	28	4000
Nefrogenetika a ciliopatie	586	60	1254
Vady a onemocnění očí	599	48	1005
Vzácná onemocnění*	1400	26	3500
Nesyndromová hluchota	258	51	310
Kardiogenetika	214	23	1300
Onkogenetika	226	22	2940

*Součástí tohoto panelu jsou následující virtuální panely: „Endokrinologie a diabetologie“ (703 genů), „Obezita“ (46 genů + UPD, deleční a metylační analýzy), „Kostní dysplázie“ (394 genů), „Mikrocefálie“ (510 genů), „Makrocefálie“ (69 genů), „Lissencefálie“ (19 genů), „Holoprosencefálie“ (14 genů), „Makrosomie a overgrowth syndromy“ (19 genů + UPD, deleční a metylační analýzy), „Hyperbilirubinémie“ (6 genů).

jsou sledovány vybrané mutace v genech TPMT, CYP2C19, CYP2C9, VKORC, DPYD, SLCO1B1. Tato vyšetření mohou indikovat pouze lékaři s odpovídající odborností. Ty jsou uvedené u jednotlivých vyšetřeních přímo na žádance.

V onkologii jsou k personalizaci léčby finančně nákladnou biologickou léčbou čím dál častěji využívány metody založené na již zmíněné metodice NGS, kterou však mohou indikovat pouze lékaři se specializací klinická onkologie. Tato metodika pomáhá přesně stanovit prognózu onemocnění a predikovat účinek léčby, což umožňuje selektovat pacienty, pro které je daná onkologická léčba vhodná či nikoliv. V tomto kontextu se však již nejedná o farmakogenetiku v pravém smyslu slova, protože se toto vyšetření metodicky zaměřuje jednak přímo na nádorovou DNA a zároveň analyzuje jiné než jaterní metabolizační geny uvedené výše. V rámci komplexního onkologického centra v Novém Jičíně se rutinně analyzují vybrané mutace v genech KRAS, BRAF, NRAS, EGFR aj.

Účelem farmakogenetického vyšetření obecně je tedy poskytnout lékaři informace, které může využít pro případnou úpravu dávky nebo náhradu vybraného léku u pacientů, kterým by standardně podaná dávka mohla způsobit zdravotní komplikace. Na základě schopnosti metabolizace určitého xenobiotika lze pacienty rozdělit do čtyř metabolizačních typů: ultrarychlý, normální, střední a pomalý metabolizátor. V evropské populaci se nejčastěji vyskytují normální metabolizátoři, což odpovídá většinové populaci, a to u všech výše uvedených genů. Detailnější informace, včetně jedné kazuistiky, uvádíme u dvou vybraných farmakogenů TPMT a CYP2C19, které souvisí s metabolizací thiopurinových léčiv resp. clopidogrelu.

Thiopurinová léčiva a genetický polymorfismus genu TPMT

Aktivita enzymu thiopurin S-methyltransferázy je klíčová při metabolismu thiopurinových léčiv (azathioprin, 6-merkaptopurin, 6-thioguanin). Sekvenční varianty v genu TPMT *3A, *3C, *3B, *2 vedou k částečnému nebo úplnému snížení aktivity enzymu, což má toxický vliv na krvetvorbu a může vyvolat život ohrožující hepatotoxicitu a útlum kostní dřeně. U středně rychlých metabolizátorů je nutné snížení dávky léčiva, u pomalých metabolizátorů aplikovat alternativní terapii. Vyšetření je doporučeno provádět před zahájením terapie thiopurinovými léčivy. Na Obrázku 9 je uveden případ pacientky léčené azathioprinem, kdy v průběhu nasazení léku

Pacientka MK 50 r. suspektní pro autoimunitní hepatitidu navštívila 12. 1. 2016 gastroenterologa. Lékař vyšetřuje krevní obraz (KO) – vše v pořádku, nasazuje Imuran (azathioprin) 50 mg – 2 tbl. co 12 hodin a kortikoidní léčbu:



Obrázek 9. Kazuistika pacientky (pomalého metabolizátora) léčené azathioprinem zobrazuje časovou osu léčby a klinického stavu včetně vývoje útlumu kostní dřeně. Po intervenci a vysazení léku došlo k obnově krvetvorby.

došlo postupně ke vzniku život ohrožující myelosuprese. Pacientka je pomalý metabolizátor azathioprinu a spadala do skupiny osob, u kterých by měl být tento lék nahrazen vhodnou alternativou. Vzorek pacientky byl k farmakogenetickému vyšetření poslán až měsíc po hospitalizaci. Indikaci tohoto vyšetření může provádět pouze lékař s odborností 101, 105, 109, 202, 207, 208, 301.

Clopidogrel a genetický polymorfismus genu CYP2C19

Mezi nejčastější genetické varianty patří CYP2C19*2 a CYP2C19*3, které jsou zodpovědné za nedostatečný antiagregační efekt a vznik bioaktivních metabolitů léčiva s rizikem kardiovaskulárních komplikací. Přítomnost genetického polymorfismu vyžaduje alternativní terapii, pokud neexistuje žádná kontraindikace. Naopak u pacientů s genetickou variantou CYP2C19*17 dochází ke zvýšené inhibici agregace krevních destiček a pacienti mohou být ohroženi vnitřním krvácením. Frekvence výskytu osob s rizikem vážných kardiovaskulárních komplikací je 18 – 45 % (střední

metabolizátoři) resp. 2 – 15 % (pomalý metabolizátoři) – Tabulka 12. Jde o robustní a přesný test, který lze v kombinaci s agregometrií využít k odhadu účinku léku resp. odhadu rizika vzniku kardiovaskulárních komplikací. Toto vyšetření mohou indikovat lékaři s odborností 101, 208, 209, 305.

Závěr

Výše uvedené informace poskytují náhled do současné rutinní laboratorní praxe a trendů při diagnostice onemocnění a jejich léčbě. Přestože diagnostická výtěžnost NGS analýz nedosahuje 100 %, přináší u značné části pacientů důležité informace, které mohou být využity pro identifikaci bezpříznakových nosičů patogenních variant v rodině a jejich následnou dispenzarizaci nebo umožňují rozhodnou o genetické prevenci v případech gravidity v rodinách těžce postižených osob. Jiná část spektra genetických vyšetření se do značné míry týká odhadů míry rizika spojeného s farmakologickou léčbou. Naše zkušenosti ukazují, že farmakogenetická vyšetření vybraných genů mají u dobře cílených



Tabulka 12. Shrnutí jednotlivých genotypů genu CYP2C19, fenotypového projevu a doporučení pro léčbu u různých metabolizátorů dle konsorcia PharmGKB.

Fenotyp metabolizátor	FF [%]	DT	Důsledky pro clopidogrel	Doporučení pro léčbu	Klasifikace doporučení dle PharmGKB
Ultrarychlý	5 – 30	*1/*17, *17/*17	Zvýšená inhibice destiček, snížená zbytková agregace destiček	Výrobce doporučené dávkování a podávání	silná
Rychlý „normální“	35 – 50	*1/*1	Normální inhibice destiček, normální zbytková agregace destiček		silná
Střední	18 – 45	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17	Snížená inhibice destiček, zvýšená zbytková agregace destiček, zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních událostí	Alternativní antiagregační terapie např. prasugrel (pokud neexistuje žádná kontraindikace)	střední
Pomalý	2 – 15	*2/*2, *2/*3, *3/*3	Výrazně snížená inhibice destiček, zvýšená zbytková agregace destiček, zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních událostí		silná

skupin pacientů značný prediktivní potenciál a mohou tak lékařům sloužit jako další nástroj pro personalizaci zdravotní péče. Přes vysoký prediktivní potenciál je však vždy nutné mít na paměti, že dávka léku může být ovlivněna i jinými genetickými a klinickými faktory nebo zde mohou hrát roli lékové interakce, které mohou ovlivnit výsledek. Proto by měl být výsledek testu vždy interpretován v kontextu s jinými souběžně podávanými léky popř. dietními návyky pacienta. Nelze zapomenout, že významným přínosem farmakogenetického vyšetření

je redukce počtu vážných nežádoucích účinků léku a tím také snížení nákladů na následnou péči.

Praktické informace

Všechna genetická vyšetření včetně odborností, které mohou dané vyšetření indikovat, jsou uvedena na rutinní genetické žádance na stránkách agellab.cz v záložce Laboratoře. Žádanky mohou být na požádání zaslány přímo do ambulance.

Molekulárně genetické vyšetření syndromů a onkogenetiky může indikovat pouze klinický genetik. Podrobné

informace k diagnózám, indikacím i povoleným odbornostem naleznete také ve věstníku VZP na odkazu vzp.cz.

Pacienti se mohou objednat ke genetické konzultaci v ordinacích klinické genetiky v Praze, Novém Jičíně nebo Ostravě (Genetika Praha T: + 420 601 122 152; Ambulance lékařské genetiky Nový Jičín a Ostrava T: + 420 602 632 736).

Mgr. Spiros Tavandzis

Oddělení lékařské genetiky
Laboratoř molekulární biologie
AGEL a.s. Nový Jičín

Off-line nebo on-line kartotéka?

Dnes již pouze on-line!

V dnešní přetechizované době musíme jít stále s dobou, a to platí i v případě zdravotnické dokumentace. Vedení zdravotnické dokumentace se řídí vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR („MZd“) č. 98/2012 Sb. („Vyhláška“). Z mého pohledu se jedná o jednu z nejkratších vyhlášek ve zdravotnictví, která je zároveň i přehledná – povšimnete si, že má jen 8 paragrafů a 4 přílohy.

Valná většina ambulančí v ČR vede svoji dokumentaci v listinné podobě. Všichni si říkáme, jak je to nejlepší, nemusíme řešit žádné skenery a jiné vymoženosti, všechno máme dostupné offline a když vypadne internet, tak se nic neděje a jedeme dál. Položme si ale otázku – kolik místa nám tato dokumentace zabírá? Nebylo by vhodné místo kartotéky navýšit kapacitu ordinace něčím přínosným nejen pro pacienty, ale především pro náš personál?

V naší diabetologické a endokrinologické ambulanci INTENDIA klinika s.r.o. v Chrudimi fungujeme již více než rok bez kartoték. Na Obrázku 10 můžete vidět, jak vypadala jedna z našich ambulančí před přechodem na elektronickou zdravotnickou dokumentaci („EZD“).

Co bylo spouštěčem pro přechod na EZD?

Příprava na vedení dokumentace v elektronické formě probíhala postupně od roku 2019, kdy jsme ambulanci přestěhovali z chrudimské polikliniky do zrekonstruovaného domu, kde ambulance zabírá celé přízemí a tvoří jeden organický celek. Koupili jsme pořádné skenery, které jsou s automatickým podavačem a automatickým oboustranným skenerem. Naučili jsme sestry správně ukládat data v počítačích tak, aby byla dohledatelná na serveru ambulance.

Tímto krokem jsme dosáhli zmenšení obsahu karet pacienta – v listinné podobě nám pacienti nechávali pouze naši vyžádanou péči, zpravidla oční pozadí u pacientů s diabetem.

Dalším krokem k digitalizaci byla nástavba k FONS GALEN. Zjistili jsme, že jsou určitá vyšetření, která vyžadují přítomnost papíru. Proto jsem ve spolupráci se všemi sestrami a lékaři naprogramoval nástavbu, díky které jsme zdigitalizovali například vyšetření rizika syndromu diabetické nohy nebo vyšetření pacienta s poruchou rozpoznávání hypoglykémie. V prvním případě jsme původně měli formulář, který vyplnila sestra při vyšetření nohou, vložila jej do karty a lékař pak výsledek zanesl do dekurzu (Obrázek 11). Nyní to funguje tak, že sestra v nástavbě vyplní dotazník, který se jí postupně ptá na položky vyšetření a pak výsledek automaticky přeloží do věty a tu přesune do dekurzu. Lékař tedy



jen pak upřesní, jestli je riziko syndromu diabetické nohy zvýšeno, či nikoliv. V nábavbě se pak evidují i fotografie nohou pořízené speciálním mobilním telefonem (v něm je aplikace vlastní výroby, která komunikuje s nábavbou FONS GALEN). U druhého vyšetření (rozpoznávání hypoglykémie) se střídá použití dvou různých dotazníků. Nábavba automaticky střídá tyto dotazníky, aby pacient neměl pokaždé stejný dotazník. Po vyplnění dotazníku se spočítají body a nábavba pak automaticky udělá závěr z vyšetření ve formě věty, která se pak automaticky přenese do dekuru. Touto nábavbou jsme dosáhli transparentní a jednotné tvorby zdravotnické dokumentace a zároveň vyšetření trvá kratší dobu, jelikož nemusíme nic opisovat do FONS GALEN. Tato naše nábavba umí komunikovat i s kamerou pro fotografii očního pozadí, dále pak vede podrobnou čekárnu, ve které vidíme přesně, na co pacient čeká – jestli na přípravu u sestry, na lékaře, na žádanku nebo ještě na edukaci po vyšetření. Úžasným modulem jsou pak požadavky od pacienta (Obrázek 12 a 13). Lékaři již nedostávají lístečky, na kterých je napsáno, co který pacient chtěl, ale mají vše pěkně v tabulce, kde mohou vyřešené požadavky označit a tím požadavky zmizí.

Modernizace sesterny a přechod na EZD

V roce 2023 přišla paní ředitelka Střední zdravotnické školy s tím, že by potřebovala umístit žákyně na praktickou výuku, jelikož stav Chrudimské nemocnice neumožňoval absolvovat praxi v potřebném rozsahu. Výuka s sebou přinesla zvýšení počtu lidí v sesterně, která na tuto situaci nebyla dimenzována. Proto jsme rozhodli, že přejdeme na EZD a z místnosti původně z poloviny okupované kartotékou uděláme krásnou velkou sesternu, kam se všichni vejdou (Obrázek 14 a 15).

Spojili jsme se s dodavatelem ambulantního informačního softwaru FONS



Obrázek 10. Ordinance s kartotékou

Vyšetření rizika syndromu diabetické nohy provedeno dne "16. 11. 2023": Střed pravého nártu měl teplotu: 36.1°C. Střed levého nártu měl teplotu: 36.0°C. Nedostatečná citlivost na dotyk monofilamentem: "Pod hlavičkou levého I. metatarsu", "Plantární plocha pravého palce", obuv byla vyhovující. Citlivost pro vibrace: "dorzální strana levého palce - 0 z 8", "dorzální strana pravého palce - 4 z 8". "Další nálezy: Defekt - levá noha - 2.prst po úrazu." Testy provedl/a: Doležalová Petra, DiS.

"Závěr: riziko SDN zvýšeno - nezvýšeno"

Vyšetření pacienta s rizikem poruchy rozpoznávání hypoglykémie dne: "16.11.2023"

Pacient získal celkem 1 bod v Clarkově metodě. Získání 3 a méně bodů značí, že pacient nemá poruchu vnímání hypoglykémie. Testy provedl/a: Doležalová Petra, DiS.

Vyšetření pacienta s rizikem poruchy rozpoznávání hypoglykémie dne: "16.11.2023"

Pacient získal celkem 2 body v Gold skóre. Získání 2 a méně bodů značí, že pacient nemá poruchu vnímání hypoglykémie. Testy provedl/a: Doležalová Petra, DiS.

HbA1c změřeno 16.11.2023 v ordinaci POCT přístrojem s výsledkem 36,6 mmol/mol.

Oční pozadí "24. 08. 2023": Provedeno vyšetření diabetické retinopatie, foto fundu kamerou Tomey, provedl/a: Doležalová Petra, DiS.. Počítačová analýza provedena aplikací RetCAD by Thirona se závěrem "NEGATIVNÍ".

EKG 05/2023 - SR, pravidelná akce 58/min., PQ 0,194 s, QRS 0,100 s, red r III, ST úsek v isoe. linii, osa doleva -6 st., křivka bez akutních ischemických změn, bez arytmií, nejsou známky hypertrofie srdečních oddílů

Stažen glukometr, hodnocení posledních 90 dní. Průměr 8,2 mmol/l, v cílovém rozmezí 79 % hodnot, hypoglykémie neměl. Průběh glykémie během dne vyrovnaný.

Obrázek 11. Dekurz obsahující texty, které generuje naše nábavba FONS GALEN, není již zapotřebí papírových formulářů

GALEN, který již byl připravený na EZD, a nechali jsme si aktivovat potřebný modul. Po tomto kroku následoval přesun všech karet z kartotéky do našeho archivu (Obrázek 16). Když jsem viděl to množství karet a představil jsem si, že některé karty budou smět skartovat až moje děti, možná až moje vnoučata, tak mě to utvrdilo v názoru, že jim tohle udělat nemůžu. A protože se karty stěhovaly narychlo, nebylo dodrženo řazení dle abecedy. Takže následovalo rozhodování – buď

vše seřadíme tak, aby bylo možné kartu rychle najít (například v případě ukončení dispenzarizace, vyhledání historických záznamů, jež nebyly v počítači, případně při úmrtí pacienta přeradit jeho kartu do krabice s pevně danou skartační lhůtou podle přílohy Vyhlášky č. 3). Druhá možnost spočívá v tom, že vše zdigitalizujeme, skartujeme a nebudeme se tím muset již nikdy zabývat ani karty znovu stěhovat. Po jistém boji s konzervativním křídlem zvítězila možnost „vše zdigitalizovat“.

INTENDIA klinika s.r.o. - Přidání požadavku pacienta

Jméno pacienta	Číslo pojistěnce	Lékař	Typ požadavku	Podrobnosti	
Doležal Miroslav		Vyber lékaře	Vyber typ požadavku		Uložit

Jméno pacienta	Číslo pojistěnce	Lékař	Sestra	Datum požadavku	Typ požadavku	Podrobnosti	Stav
Doležal Miroslav		Brettová Markéta MUDr.	Doležalová Petra, DiS.	02. 11. 2023	E-preskripce	Letrox 75	Vyřízeno 02. 11. 2023
Doležal Miroslav		Pullerová Machač Hana MUDr.	Doležalová Petra, DiS.	02. 11. 2023	Laboratoř	Gly 2,3 mmol/l	Stornováno
Doležal Miroslav		Málková Lenka MUDr.	Doležalová Petra, DiS.	02. 11. 2023	Konzultace s lékařem	Zhoršení stavu- prosí zavolat	Vyřízeno 02. 11. 2023

Obrázek 12. Systém požadavků pacienta – rozhraní sestry pro přidání požadavku



Jak postupujeme při digitalizaci?

Všechny papíry z karty pacienta odsponkujeme, aby se daly oskenovat automatickým oboustranným podavačem skeneru. Vše skenujeme oboustranně s nastavenou nejvyšší kvalitou skenování. Skenujeme nejdříve atypické formáty papíru – všechny jiné než A4, čímž dosáhneme vyšší efektivity, protože když se nám zatoulá atypický formát mezi A4, může dojít k chybě skenování a musíme skenovat celou dávku znovu. Nakonec skenujeme formát A4, což je z 95 % bezstarostný proces – můžete se věnovat přípravě další karty. Po oskenování karty přejmenujeme soubory na tvar číslopojištění_digitalizovaná_karta.pdf. Toto je ideální tvar pro rozpoznání dokumentu ve stromu Průzkumníka Windows. Soubor pak nahrajeme do FONS GALEN jako přílohu dekuru pomocí nástroje Převod listinné ZD. Takto nahraný dokument se nahraje s doložkou, která splňuje § 6 Vyhlášky č. 2. Díky tomuto převodu se vytvoří automatický text dekuru: „V přílohách dekuru byl proveden převod listinné zdravotnické dokumentace do podoby elektronické typu PLS. Název souboru: číslo Pojištění digitalizovaná karta.pdf“. Tento dekuru následně odešleme s přílohou do úložiště EZD. Takto převedená dokumentace splňuje § 6 Vyhlášky č. 3, což znamená, že můžeme originální dokumentaci zlikvidovat.

Funguje to takhle opravdu v praxi?

Funguje to trochu jinak, ještě efektivněji. Nebojte se do procesu zapojit co nejvíce lidí. Do digitalizace jsme u nás zapojili: já, vedoucí sestra a naše FrontOffice manažerka, a dokonce i moji prarodiče. Dělbá práce je rozvržena tak, aby celý proces byl co nejrychlejší: vedoucí sestra s FrontOffice manažerkou skenují, já pak kontroluji kvalitu skenů a vkládám do FONS GALEN, který sken opatří doložkou, pak vše hromadně elektronicky podepíšu a originální papírovou dokumentaci odešlu ke skartaci, kterou bravurně provedou moji prarodiče. Po zničení skartovacím strojem se papírová drť ještě spálí, aby bylo zničení dokonalé.

Digitalizace v ambulanci MIRINT

Modernizace a přechod na FONS GALEN

V interní a diabetologické ambulanci MIRINT s.r.o. v Přelouči provádíme digitalizaci jako součást celkové modernizace. Prvním krokem byla výměna starých tiskáren za multifunkční tiskárny, které mají automatický podavač skeneru s oboustranným skenováním. Druhým krokem byl pak přechod z programu

INTENDIA klinika s.r.o. - požadavek od pacienta							
Jméno pacienta	Číslo pojištění	Lékař	Sestra	Datum požadavku	Typ požadavku	Podrobnosti	Stav
		Doležalová Barbora MUDr.	Doležalová Petra, DiS.	01. 10. 2024	Jiné / Ostatní	Holter	Uložit
		Doležalová Barbora MUDr.	Vrecková Renáta	02. 10. 2024	E-preskripce	Letrox	Uložit
		Doležalová Barbora MUDr.	Jakubovičová Nikola	02. 10. 2024	Konzultace s lékařem	Proší o konzultaci - posla Vám email	Uložit
		Doležalová Barbora MUDr.	Jakubovičová Nikola	02. 10. 2024	E-preskripce	Euthyrox	Uložit
		Doležalová Barbora MUDr.	Jakubovičová Nikola	02. 10. 2024	Konzultace s lékařem	Domluva nového termínu - viz dekuru	Uložit
		Doležalová Barbora MUDr.	Jakubovičová Nikola	02. 10. 2024	E-preskripce	Letrox	Uložit
		Doležalová Barbora MUDr.	Lukášová Denisa	03. 10. 2024	Konzultace s lékařem	Byla v nem. se zánětem ledvin, Zhubla 11 kg. V nem. ji doporučili změnit léky. Cukr v moči.	Uložit
		Doležalová Barbora MUDr.	Jakubovičová Nikola	03. 10. 2024	E-preskripce	Tesība	Uložit

Obrázek 13. Systém požadavků pacienta – rozhraní lékaře, po kliknutí na uložit požadavek zmizí



Obrázek 14. Nové pracoviště sester



Obrázek 15. Nové pracoviště sester



Obrázek 16. Část kartotéky přesunutá do archivu

Amicus na FONS GALEN. V Přelouči se na digitalizaci dokumentace podílí sestřička, jež do procesu úžasně zapojila i svou dceru, které to jde pěkně od ruky a zvládly spolu již převést 75 % původních listinných dokumentů.

Pár optimistických slov na závěr

Závěrem bych chtěl všechny povzbudit v digitalizaci jejich ordinací. Říkáme si samozřejmě, že až jednou vypadne internet, tak nebudeme mít v ruce nic, ale ve výsledku v případě výpadku nenapišeme ani recepty a někde ani poukazy, jelikož je vše v systému ePreskripce. Digitalizace ušetří zejména sestrám mnoho času. Dříve sestra denně až hodinu hledala karty na další den. Dnes se můžeme tu hodinu před ambulancí věnovat jiným, pro poho-
du na pracovišti daleko přínosnějším věcem. Onehdy jsem na serveru novinky.cz viděl v rubrice Vtip Miroslava Kemela tématický obrázek... Digitalizaci zdar!



Digitalizujte !!! Nešetřete nikoho !!!

Miroslav Doležal

jednatel ambulance MIRINT s.r.o.
Přelouč

manažer provozu

INTENDIA klinika s.r.o., Chrudim
miroslav.dolezal@intendia.cz

Včasná diagnostika nádorů slinivky břišní

Studie funkční způsobilosti Lipidica a její potenciál

Úvod

Nádory slinivky břišní (PaC), zejména pankreatický duktální adenokarcinom, představují jedno z nejagresivnějších maligních onemocnění, vyznačující se mimořádně nepříznivou prognózou. V České republice vykazuje incidence PaC od konce 70. let minulého století trvalý vzestupný trend, přičemž v roce 2018 dosáhla hodnoty 21,9 nových případů na 100 000 obyvatel. Toto onemocnění je charakterizováno vysokou mortalitou, což poukazuje na omezené možnosti včasné diagnostiky a účinné léčby.

Prognóza PaC je nepříznivá především z důvodu pozdní detekce onemocnění, která je způsobena absencí specifických symptomů v raných fázích a obtížnou diagnostikou pomocí konvenčních metod. Nedostatek senzitivních a specifických onkologických markerů dále komplikuje včasnou diagnózu. PaC je rovněž charakteristický rychlou progresí s časným vznikem vzdálených metastáz, což výrazně zkracuje terapeutické okno pro kurativní zásahy.

Pětileté přežití pacientů s PaC se celkově pohybuje mezi 7 – 9 %, přičemž resekabilní onemocnění je diagnostikováno pouze u přibližně 10 % pacientů. U této skupiny dosahuje pětileté přežití až 42 %, zatímco u pacientů s lokálně pokročilým, neresekabilním onemocněním je pětileté přežití pouze 12 % a u pacientů s metastatickým onemocněním klesá až na 3 %.

Vzhledem k těmto nepříznivým statistikám je zřejmé, že je nutné zaměřit se na včasnou detekci PaC, zejména u jedinců s vysokým rizikem vzniku tohoto onemocnění. V současnosti je screening v České republice realizován na základě aktivit: Surveillance karcinomu pankreatu u osob s vysokým rizikem – HEPACAS (Česká gastroenterologická společnost) a Screening karcinomu Pankreatu u osob s vysokým rizikem – ScrePan (Masarykův onkologický ústav). Studie funkční způsobilosti společnosti Lipidica, a.s. zaměřená na ověření klinické funkce inovativního lipidomického testu, představuje potenciální průlom v oblasti včasné diagnostiky nádorů

slinivky břišní, a tím i zlepšení prognózy a přežití pacientů.

Lipidomický test LDPC a jeho význam v diagnostice nádorů slinivky břišní

Lipidomický test LDPC (Lipidomic Diagnostics of Pancreatic Cancer) je nástroj zaměřený na včasnou detekci nádorů slinivky břišní. Tento test využívá pokročilou lipidomickou analýzu s využitím inovativních metod chromatografie (Obrázek 17). ve spojení s hmotnostní spektrometrií a softwarové nástroje, které umožňují identifikovat změny koncentrací specifických lipidů v krevní plazmě (lipidomický profil), jež jsou spojeny s přítomností maligních procesů v pankreatu a odrážejí



Obrázek 17. Laboratoř



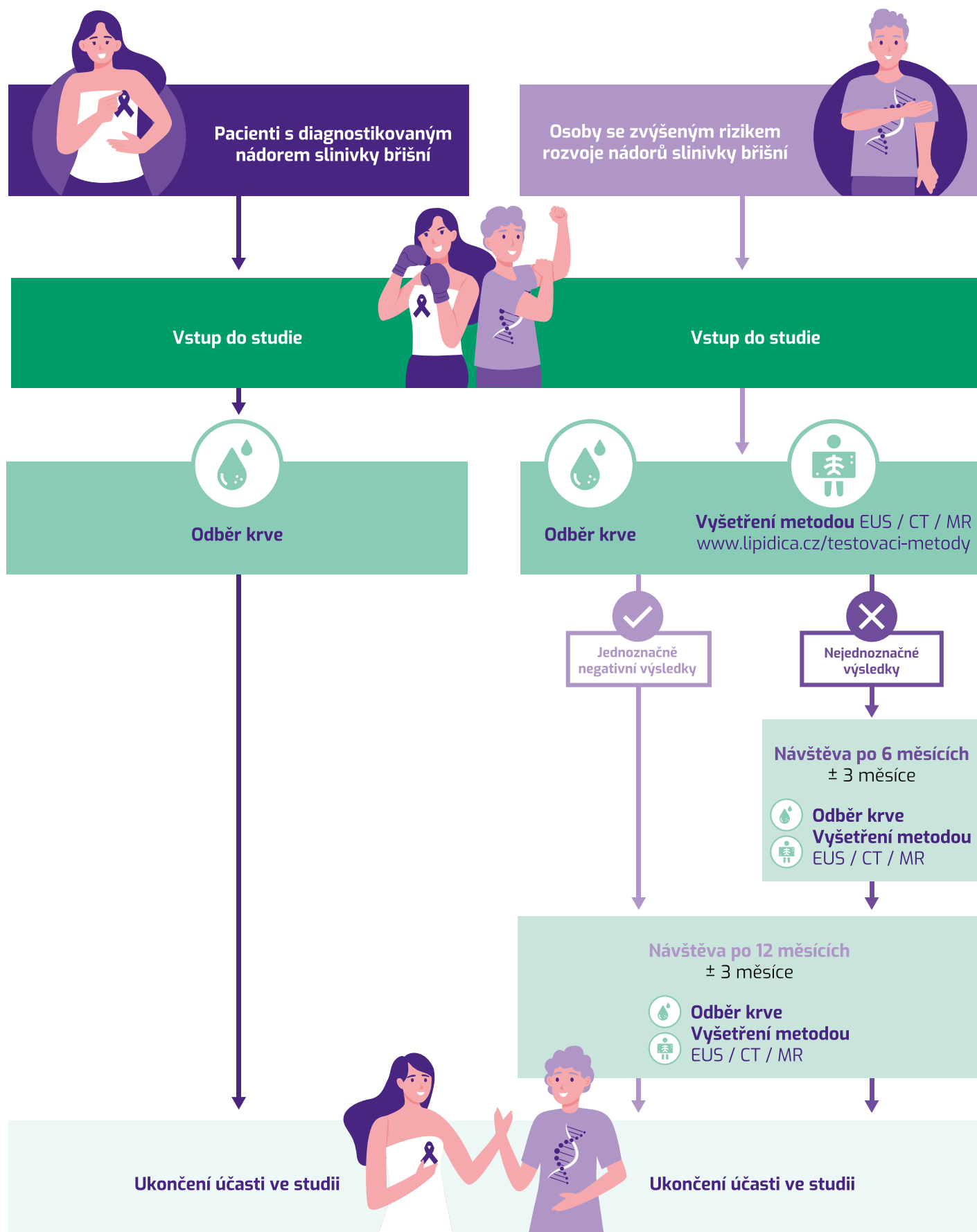
nejen biochemické změny v nádorových buňkách samotných, ale také širší systémovou reakci organismu na přítomnost nádoru, včetně imunitní odpovědi.

Specifický lipidomický fenotyp byl

robustně prokázán zejména u pacientů s pankreatickým duktálním adenokarcinomem. U těchto pacientů byly zjištěny výrazné změny v koncentracích vybraných lipidů, zejména sfingomyelinů,

ceramidů a (lyso)fosfatidylcholinů.

Tyto specifické změny v lipidomickém profilu mohou sloužit jako biomarkery pro diferenciaci mezi pacienty s PaC a osoby ve vysokém riziku PaC,



Obrázek 18. Průběh účasti

což podtrhuje potenciál lipidomického testu LDPC v klinické praxi.

Cíle a design studie Lipidica

Hlavním cílem studie Lipidica s názvem „Studie klinické funkce zdravotnického prostředku-software Lipidica zpracovávajícího data z lipidomické analýzy pro screening nádorových onemocnění slinivky“ (ClinicalTrials.gov ID: NCT06549725), je nezávislé stanovení senzitivity a specifity LDPC testu a softwarových nástrojů při detekci nádorů slinivky břišní. Studie je zaměřena na dvě klíčové skupiny účastníků:

- Osoby s nově diagnostikovaným nádorem slinivky břišní: jedná se o pacienty starší 18 let s nádory v resektabilním stádiu.
- Osoby se zvýšeným rizikem rozvoje nádorového onemocnění slinivky břišní.

Zvýšené riziko je definováno na základě rodinné anamnézy nebo přítomnosti hereditární pankreatitidy či specifických genetických mutací genů např. STK11 (LKB1), CDKN2A, APC, ATM, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53.

Účastníci studie podstoupí řadu vyšetření. Pacientům s diagnostikovaným nádorem bude odebrán jeden vzorek krve za účelem provedení lipidomického testu, stanovení onkologických markerů a glykovaného hemoglobinu. Poté bude jejich účast ve studii ukončena.

Osoby v riziku na začátku a konci studie podstoupí vyšetření zobrazovacími metodami (EUS, CT nebo MR) a odběr vzorku krve pro stanovení lipidomického profilu, onkologických markerů a glykovaného hemoglobinu. Pokud výsledky lipidomického testu a zároveň zobrazovacích metod na první návštěvě nebudou jednoznačně negativní, zúčastní se návštěvy po 6 měsících \pm 3 měsíce. Účast ve studii bude ukončena po 12 měsících \pm 3 měsíce.

Tímto způsobem bude možné monitorovat změny v lipidových profilech a identifikovat přítomnost nádorových nebo přednádorových stavů (Obrázek 18).

Výhody a přínosy účasti ve studii

Účast pacientů s nově diagnostikovaným resektabilním nádorem slinivky břišní může přispět k vývoji nových diagnostických nástrojů a zlepšení včasné diagnostiky u budoucích pacientů.

U osob se zvýšeným rizikem vzniku nádoru slinivky břišní může účast ve

studii přinést významné zdravotní přínosy. Pravidelná vyšetření umožní včasný záchyt nádorových nebo přednádorových stavů, což je zásadní z hlediska zahájení efektivní léčby a dosažení lepší prognózy. Po ukončení studie budou tyto osoby nadále sledovány v rámci národních aktivit pro sledování osob v riziku HEPACAS a ScrePan.

Náklady na realizaci studie nese společnost Lipidica, a.s. Účastníkům nebude za účast v této studii vyplacena žádná finanční nebo jiná odměna.

Role praktických lékařů a patientských organizací

Praktičtí lékaři hrají klíčovou roli v identifikaci vhodných kandidátů pro zařazení do studie a informování ohledně možnosti účasti ve studii a případně asistence při vyplnění jednoduchého dotazníku na webových stránkách Lipidica. Pokud pacient bude na základě odpovědí z dotazníku (www.lipidica.cz/dotaznik-1/dotaznik.php) vyhodnocen jako osoba, která pravděpodobně spadá do rizikové skupiny a má zájem stát se dobrovolníkem ve studii, má možnost zanechat své kontaktní údaje a bude následně kontaktován týmem studie a přiřazen do nejbližšího účastnického centra v České republice (Obrázek 19).

Významnou roli při propagaci studie a informování veřejnosti o možnostech zapojení se hrají také patientské organizace, které mohou sdílet náborové letáky a další informační materiály na svých webových stránkách a sociálních sítích, čímž pomohou oslovit širší spektrum potenciálních účastníků.

Závěr

Studie funkční způsobilosti Lipidica představuje důležitý krok směrem k včasné diagnostice nádorů slinivky břišní. Inovativní lipidomický test LDPC nabízí potenciál pro neinvazivní, rychlou a přesnou detekci nádorů, což může

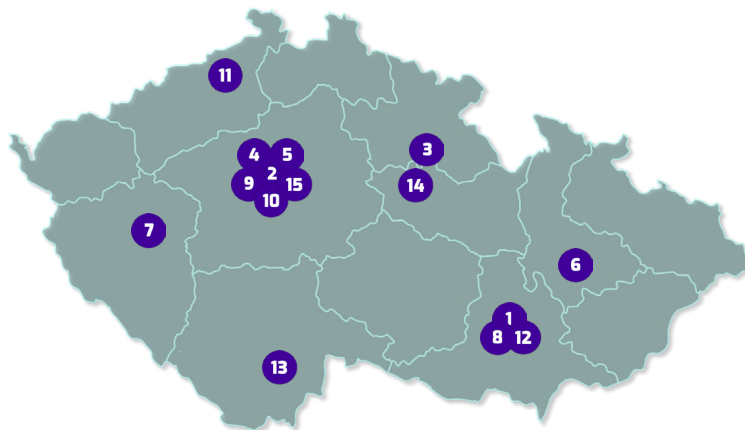
zásadně ovlivnit přístup k diagnostice a léčbě tohoto závažného onemocnění.

Studie byla schválena Státním ústavem pro kontrolu léčiv a etickými komisemi a bude probíhat na několika místech po celé České republice, což zajišťuje snadnou dostupnost pro větší počet potenciálních účastníků. Společnost Lipidica, a.s. tímto děkuje všem lékařům, kteří se rozhodnou podpořit tuto iniciativu, a těší se na spolupráci, která může přispět k záchraně životů mnoha pacientů.

Literatura

- [1] Vaněk, P.; Zoundjiekpon, V.; Slodička, P.; Tichý, T.; Tesaříková, J.; Švébišová, H.; et al.: Pancreatic cancer screening: ready for prime time? *Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct 31; 75 (5): 390–8.
- [2] Goggins, M.; et al.: Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium, *Gut* 2020; 69; 7–17. doi:10.1136/gutjnl-2019-319352
- [3] Mandeep, S. Sawhney; et al.: ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations. Prepared by: ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE, February 16, 2022 doi: org/10.1016/j.gie.2021.12.001
- [4] Clinicaltrials.gov: clinicaltrials.gov/study/NCT06549725?term=lipidica&rank=1
- [5] Wolrab, D.; Jirásko, R.; Cífková, E.; Höring, M.; Mei, D.; Chocholoušková, M.; et al.: Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nat Commun.* 2022 Jan 10; 13 (1): 124.

Ing. Karolína Grodová
Koordinátor náboru, Lipidica, a.s.



Obrázek 19. Mapa zdravotnických zařízení zapojených do klinické studie Lipidica dle regionů



Kornoutky tety Terezky z Rosic

Suroviny na těsto

- 200 g polohrubé mouky
- 6 bílků
- 170 g cukru krystal
- 140 g namletých vlašských ořechů
- Kůra nebo šťáva z 1 citrónu
- Skořice

Postup

Ušleháme sníh z 6 bílků, do kterého zamícháme 170 g cukru, namleté ořechy a citrónovou kůru nebo šťávu. Dále vmícháme trochu skořice a polohrubou mouku. Na plech vyložený pečícím

papírem tence z těsta namažeme kolečka a pečeme 7 minut při 180°C. Ještě horká kolečka stáčíme do kornoutků. Vychladlé konce pak namáčíme do čokolády a plníme zvoleným krémem.

Kávový krém

2 žloutky, 70g cukru vaříme v parní lázni, necháme vychladnout, přidáme vychladlý vanilkový pudink (asi z ½ pudinku a poloviny množství mléka) a 250 g změkklého másla. Ušleháme a nakonec přidáme trochu hodně silné kávy.

Karamelový krém

Den dopředu si uvaříme salko (vaříme 2 hodiny). Vychladlé, zkaramelizované salko ušleháme s 250 g změkklého másla do hladkého krému.

Tereza Helsnerová
MEDILA Brno



Editoři: Ing. František Štumar, Ph.D.

Mgr. Jitka Beerová

Vydává: MEDILA spol. s r. o.

Adresa: Štrossova 1931

530 03 Pardubice

web: www.medila.cz

Registrace: MK ČR E 24518

Verze: VALTICE BULLETIN

Vychází: 2 x ročně

Vydáno dne: 18. 11. 2024

Laboratorní a diagnostické centrum Valtice

Valtice, Klášterní 1150, 691 42, tel. 519 363 152; e-mail: info@labovaltice.cz

Mikulov, Komenského náměstí 224, 692 01, tel. 519 324 497; e-mail: info@labovaltice.cz

MEDILA spol. s r. o.

Pardubice, Poliklinika MEDILA, Štrossova 1931, 530 03 Pardubice – areál „Veteriny“,

tel. 800 737 304; e-mail: medila@medila.cz

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

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

Mikrobiologické konzultace: pondělí–pátek 10:00–15:00, tel. 800 737 304