

Suplementace perorálním vitaminem B₁₂ u pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci. Ano, či ne?

K. Kaštylová, K. Černá, J. Hejnarová, M. Valkus, M. Lukáš

Souhrn

Cíl studie: Ověřit efekt a bezpečnost perorálně podávaného vitaminu B₁₂ u pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci. **Metodika:** U 23 pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci a nízkou počáteční koncentrací kobalaminu jsme porovnávali jeho hladinu a hladinu aktivní formy po měsíční suplementaci kobalaminem (kohorta A) s 19 pacienty rovněž s Crohnovou chorobou po resekci ilea, užívající substituci vitaminem B₁₂ dva měsíce (kohorta B). **Výsledky:** U obou sledovaných skupin byl po 14 dnech terapie kobalaminem zaznamenán signifikantní vzestup jak sérové hladiny vitaminu B₁₂, tak i jeho aktivní formy. Nadále byly koncentrace obou sledovaných parametrů po dobu trvání suplementace cyanokobalaminem stabilní. V případě přerušení substituce po 30 dnech od zahájení (kohorta A) došlo k opětovnému poklesu hladin obou analytů, zatímco v kohortě B (terapie trvající 60 dnů) nedošlo k signifikantní fluktuaci hladin ani jednoho z měřených parametrů. Kohorta B (2měsíční suplementace) zaznamenala signifikantně vyšší koncentraci celkového kobalaminu ($p = 0,0044$), nikoli však aktivního vitaminu B₁₂. Spearmanův korelační koeficient hladin celkového a aktivního kobalaminu byl relativně velmi vysoký ($r = 0,8081$; $p = 0,0001$), a dokládá tak dobrou korelaci dynamiky vzestupu obou sledovaných forem vitaminu B₁₂. **Závěr:** Perorální substituce kobalaminem v dávce 1 000 µg denně je efektivní metoda volby léčby deficitu kobalaminu u pacientů po ileokolické resekci pro Crohnovu nemoc, neboť promptně vedla k normalizaci a udržení fyziologické koncentrace kobalaminu v séru.

Klíčová slova

vitamin B₁₂ – Crohnova nemoc – ileokolická resekce

Summary

Oral vitamin B₁₂ therapy supplementation in patients with ileo-colonic resection for Crohn's disease. Yes or not? Aim of the study: To verify the efficacy and safety of orally administered vitamin B₁₂ in patients with Crohn's disease after ileo-colonic resection. **Methods:** We compared cobalamin levels and his active form in 23 patients with Crohn's disease after ileo-colonic resection and low initial cobalamin concentrations, after one month of cobalamin supplementation (cohort A) with 19 patients also with Crohn's disease after ileo-colonic resection taking vitamin B₁₂ replacement for two months (cohort B). **Results:** After 14 days of cobalamin therapy, both groups showed a significant increase in serum vitamin B₁₂ levels and its active form. The concentrations of both monitored parameters remained stable for the duration of cyanocobalamin supplementation. In case of discontinuation of the substitution after 30 days from the start (cohort A), the levels of both analytes decreased again, while in cohort B (therapy lasting 60 days) there was no significant fluctuation in the levels of either of the measured parameters. Cohort B (two-month supplementation) had significantly higher concentrations of total cobalamin ($P = 0.0044$), but not of active vitamin B₁₂. The Spearman correlation coefficient of total and active cobalamin levels was relatively very high ($r = 0.8081$; $P = 0.0001$), thus demonstrating a good correlation between the dynamics of the rise in both forms of vitamin B₁₂. **Conclusion:** Oral cobalamin substitution replacement at a dose of 1,000 µg per day is an effective method of choice for the treatment of cobalamin deficiency in patients after ileo-colonic resection for Crohn's disease, as it promptly led to normalization and maintenance of physiological serum cobalamin concentrations.

Key words

vitamin B₁₂ – Crohn's disease – ileo-colonic resection

ÚVOD

Vitamin B₁₂ (známý pod názvem kobalamin) řadíme do skupiny vitaminů rozpustných ve vodě. Jedná se tedy o látku, kterou lidské tělo potřebuje, ale nedovede ji samo vytvořit. Hlavními zdroji jsou převážně živočišné produkty, zejména maso, vnitřnosti, mléko, vejce.

Představuje esenciální komponentu pro řadu funkcí – syntéza nukleových kyselin, spoluúčast na krvetvorbě, vývoj centrální nervové soustavy. Diagnostika deficitu vitaminu B₁₂ může být problematická, zejména pokud na ni lékař nepomyslí. Projevy jsou zcela necharakteristické a mohou vést ke stano-

vení jiné, chybné diagnózy. Jedná se o neurologické symptomy (pocit brnění a pálení končetin, poruchy koordinace pohybů) [1], psychiatrické příznaky (depresivní stavy, demence) či rozvoj makrocytární anemie (únava, nevykonnost, dušnost) [2]. Nejen pro svůj nespecifický klinický obraz je de-

ficiencie vitamínu B₁₂ poměrně častou problematikou u pacientů s Crohnovou nemocí.

Z chemického hlediska je vitamin B₁₂ poměrně složitou molekulou, která se skládá z několika sloučenin, jejichž základem je porfyrinový kruh s kobaltem navázaným v centru. Ačkoli existuje řada příčin nedostatku kobalaminu v lidském těle, jednou z nich je i resekce terminálního ilea. Souvisí to zejména s mechanismy resorpce. Ty jsou v podstatě dvojí – aktivní transport a pasivní resorpce. Aktivní transport se odehrává mechanismem – receptory zprostředkovanou endocytózou a je pro něj nezbytná řada komponent. Celý proces začíná již v žaludku, kde působením kyseliny chlorovodíkové dochází k uvolnění kobalaminu z vazby na proteiny obsažené ve stravě. Volný vitamin B₁₂ se ihned váže na první vazebný protein transkobalamin I, tzv. haptocorin. Tento komplex dále putuje do duodena, kde vlivem proteolytických enzymů dochází k uvolnění kobalaminu z vazby. Volný kobalamin se ihned váže na glykoprotein produkováný parietálními buňkami žaludeční sliznice, tzv. vnitřní faktor (intrinsic factor – IF). V distálním ileu se pak komplex vitamin B₁₂–IF váže na receptory nacházející se na povrchu enterocytů, tzv. cubiliny. Ke vstupu do enterocytu dochází pak již zmíněným mechanismem – receptory zprostředkovanou endocytózou – a jsou k tomu potřebné i membránové bílkoviny – megaliny, dále vápenaté ionty Ca a neutrální pH [3–5]. Nově vytvořený komplex kobalamin–vnitřní faktor–receptor chrání kobalamin před utilizací střevními bakteriemi a vnitřní faktor před účinkem proteolytických enzymů. Endocytózou vznikají endozomy, které postupně splývají s lyzozomy. Vlivem lyzozomálních enzymů je IF degradován a vitamin B₁₂ je uvolněn z vazby. V cytosolu enterocytu je volný kobalamin znovu navázan, tentokrát na další transportní protein – transkobalamin II (TC II), čímž vzniká aktivní forma vitamínu B₁₂ holotranskobalamin. Touto cestou opouští vitamin B₁₂ přes bazolaterální membránu, střevní buňku a vstu-

puje do portální krve. Portální krví je následně transportován do periferních orgánů, část je redistribuována a enterohepatálním cyklem se vrací zpět do jater. Tímto mechanismem je zajištěna resorpce kobalaminu, který se v játrech váže na haptocorin. Vzniklý komplex haptocorin–kobalamin je následně žlučí transportován do střeva a je absorbován jako kobalamin přijatý z potravy. Výše uvedeným způsobem se žlučí dostává do střeva 5–10 µg kobalaminu/den [6], obdobně jako z potravy. Aktivní transport představuje 97 % veškerého vstřebaného vitamínu B₁₂ v těle a trvá přibližně 3–4 hodiny [6,7].

Druhou možností resorpce je proces pasivní difuze. Při něm hraje zásadní roli koncentrační gradient, na jehož základě dochází k přesunu částic z prostředí o vysoké koncentraci do prostředí s nízkou koncentrací. Proto se tento princip resorpce uplatňuje pouze při vyšších dávkách kobalaminu. Přibližně 1 až 3 % perorálně podaného množství se dostane do krve úměrně na dávce. Z tohoto důvodu se při vysokých perorálních dávkách (přibližně 1 000 µg/den) dosahuje odpovídající absorpce, i když pacientům chybí intrinsic faktor [3,7,8].

Cílem naší studie bylo ověřit tezi, která dokládá účinnost perorální suplementace vitamínem B₁₂ u pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci. Jedná se o pacienty, kteří, vzhledem k absenci terminálního ilea, a tedy redukované resorpční plochy, spadají do rizikové skupiny, u které v minulosti představovala parenterální forma jediný možný zdroj substituce.

SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA Soubor pacientů

Do našeho projektu bylo zařazeno 45 pacientů s mírnou až středně těžkou aktivitou Crohnovy nemoci ve věku 23–68 let, z toho 24 žen a 21 mužů. V průběhu studie odstoupili (z osobních důvodů) dva pacienti (jeden muž a jedna žena). Dále jedna pacientka ukončila studii po 6 dnech od zahájení z důvodů zhoršení střevních obtíží. Všichni účastníci měli

v osobní anamnéze informaci o absolvování ileokolické resekce v minulosti a v době zahájení studie byli stran substituce vitamínem B₁₂ inertní. Rovněž vstupní koncentrace celkového vitamínu B₁₂ v krvi byla zcela zásadním parametrem pro možnou účast ve studii. Tam musela být < 250 pmol/l. Nedílnou součástí byl i pacientův souhlas s účastí ve studii. Pacienty jsme následně zcela náhodně rozdělili do dvou kohort, které se od sebe odlišovaly délkou užívání suplementace kobalaminem. Kohorta A, čítající 23 účastníků, užívala substituci po dobu 1 měsíce, kohorta B byla tvořena pacienty se suplementací trvající 2 měsíce.

Do projektu nebyli zařazeni pacienti, kteří měli vysokou aktivitu Crohnovy nemoci, podstoupili v posledních 6 měsících chirurgický výkon nebo současně užívali jinou formu substituce vitamínem B₁₂. Vyřazovacím faktorem byla i noncompliance nemocného, anamnéza totální či parciální gastrektomie či v případě žen gravidita a laktace. Rovněž i farmakologická anamnéza mohla představovat limitaci pro zařazení do studie, a to v případě užívání inhibitorů protonové pumpy či antidiabetik obsahujících metformin. Lze tedy říci, že naší snahou bylo maximálně redukovat všechny okolnosti, které by mohly ovlivnit absorpci vitamínu B₁₂, a zkreslit tak výsledky projektu. I z tohoto důvodu byli ze studie vynecháni vegetariáni.

Metodika

Dispenzarizace probíhala po dobu 8 týdnů a opírala se především o kontrolní laboratorní odběry celkového a aktivního vitamínu B₁₂. V den zahájení studie (den 0, D0) postoupili všichni účastníci, po sepsání informovaného souhlasu a vyplnění vstupního dotazníku, odběr žilní krve na stanovení již zmiňované koncentrace celkového a aktivního vitamínu B₁₂. Následně byl účastníkům vydán preparát Vitamin B₁₂ gama v perorální formě. Po dobu prvního týdne užívali pacienti 2 tbl cyanokobalaminu, tj. 2 000 µg/den, následně upravili

Tab. 1. Popisné charakteristiky vyšetřených kohort.

		B ₁₂ total, pmol/l				B ₁₂ aktiv, pmol/l			
		D0	D14	D31	D61	D0	D14	D31	D61
Kohorta A	průměr	176,71	456,32	390,68	265,37	176,71	456,32	390,68	265,37
	medián	173,50	418,00	365,00	239,00	52,00	128,00	118,80	96,15
	SD	42,38	188,95	153,32	124,11	34,27	51,52	77,51	60,05
	min	94,00	197,00	185,00	80,70	17,10	73,70	46,10	26,40
	max	241,00	986,00	786,00	580,00	128,00	256,00	352,00	256,00
	1. kvartil	142,50	346,00	255,00	213,00	28,20	128,00	79,45	53,00
	3. kvartil	216,50	534,00	458,00	285,00	76,00	139,80	128,00	128,00
Kohorta B	průměr	185,48	455,20	392,46	415,11	51,94	140,58	108,98	125,09
	medián	176,00	427,50	408,00	415,00	45,30	128,00	126,00	116,70
	SD	40,12	149,79	151,73	157,11	23,48	91,07	62,69	73,48
	min	128,00	285,00	53,60	152,00	17,00	59,60	43,00	21,30
	max	248,00	748,00	663,00	708,00	198,00	387,00	195,60	256,00
	1. kvartil	152,00	309,00	339,00	347,00	38,10	82,30	52,30	87,00
	3. kvartil	228,00	545,00	462,00	532,00	64,80	132,00	128,00	190,40

Kohorta A, n = 23 – skupina s 30denní suplementací kyanokobalaminem; kohorta B, n = 19 – skupina s 60denní suplementací kyanokobalaminem; B₁₂ total – sérová hladina celkového vitamínu B₁₂; B₁₂ aktiv – sérová hladina aktivní formy vitamínu B₁₂; D0 – vstupní laboratorní parametry; D14 – 14. den suplementace; D31 – 31. den suplementace; D61 – závěrečná laboratorní hodnota; SD – směrodatná odchylka; min – minimální hodnota; max – maximální hodnota.

dávkování na 1 tbl/den. Při určení denní dávky jsme se drželi doporučení výrobce. Aplikace probíhala nalačno, celkově po dobu 4 nebo 8 týdnů, v závislosti na tom, do jaké kohorty byly účastníci zařazeni. Celkově pacienti podstoupili čtyři kontrolní laboratorní odběry, a to ve dnech – den 0, 15, 31 a 61 (D0, D15, D31 a D61).

Biologický materiál a vyšetření

Na základě výše uvedeného schématu byly provedeny odběry vzorků žilní krve z loketní jamky do zkumavky bez aditiva a následně byly odeslány ke zpracování do laboratoře. Oba sledované parametry byly stanovovány na imunochemickém analyzátoru Alinity i (Abbott, USA), souprava Alinity i Active-B₁₂ (Holotranscobalamin) Reagent Kit Alinity i B₁₂ Reagent Kit. Principem stanovení obou analytů je chemiluminiscenční imunoanalýza na mikročásticích (CMIA – chemiluminescent microparticle immunoassay).

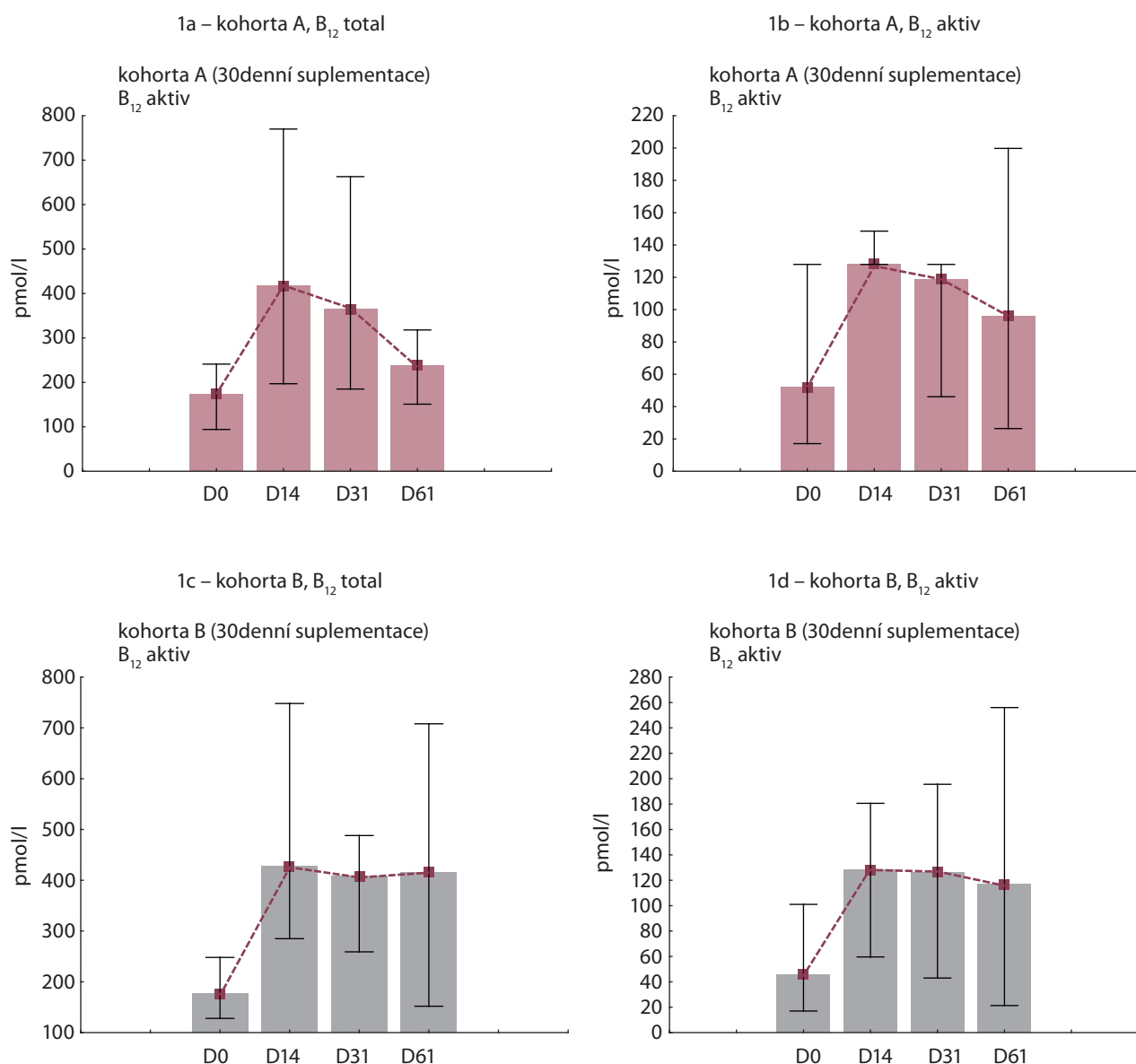
Při imunoanalytické metodě CMIA se měří kvantitativní množství světla emitovaného během oxidace peroxidu vodíku v alkalickém prostředí [9]. Jako luminofory se využívají různé látky, které jsou k produkci světelného záření iniciovány na základě průběhu chemické reakce. Antigen je označen akridinem esterem a protilátka je vázána na paramagnetické částice v pevné fázi. Imunoanalýza je dvoukroková, výsledná reakce se měří v relativních světelných jednotkách (RLU – relative light units). U celkového vitamínu B₁₂ existuje mezi množstvím kobalaminu ve vzorku a signálem nepřímá úměrnost, v případě aktivního vitamínu B₁₂ se jedná o přímou úměrnost. Postup při měření celkového i aktivního vitamínu B₁₂ je podobný, rozdíl spočívá pouze v použité protilátce. Ke stanovení celkového vitamínu B₁₂ se využívá mikročástice potažené intrinsic faktorem (prasečí), u aktivního kobalaminu se jedná o mikročástice s antiholotranskobalaminem (myší, monoklonální).

Statistická analýza

Statistická analýza naměřených dat byla realizována s pomocí softwaru Statistica 13 Academic (Tibco, USA). Předmětem analýzy byly tři otázky, jejichž zodpovězení považujeme za přínosné pro praxi. V první řadě jsme za použití neparametrického Kruskal-Wallisova testu hodnotili vliv délky trvání suplementace na koncentraci celkového a aktivního vitamínu B₁₂. Dále jsme se zabývali otázkou, jaký vliv má délka suplementace kyanokobalaminem na sérové hladiny obou sledovaných forem vitamínu B₁₂ po 2 měsících trvání studie a rovněž nákladnost stanovení koncentrace aktivního vitamínu B₁₂ nás vedla k zamyšlení nad nezbytností tohoto vyšetření. K hodnocení jsme použili Spearmanův korelační koeficient. Za statisticky signifikantní byla označena hladina významnosti p ≤ 0,05.

Etické aspekty

Studie byla schválena Etickou komisí Klinického centra ISCARE a.s., číslo protokolu 20211125.



Obr. 1. Dynamika sérových hladin sledovaných forem vitaminu B₁₂ v kohortách dle délky trvání suplementace kyanokobalaminem.

Kohorta A, n = 23 – skupina s 30denní suplementací kyanokobalaminem; kohorta B, n = 19 – skupina se 60denní suplementací kyanokobalaminem; B₁₂ total – sérová hladina celkového vitaminu B₁₂; B₁₂ aktiv – sérová hladina aktivní formy vitaminu B₁₂; D0 – vstupní laboratorní parametry; D14 – 14. den suplementace; D31 – 31. den suplementace; D61 – závěrečná laboratorní hodnota.

VÝSLEDKY

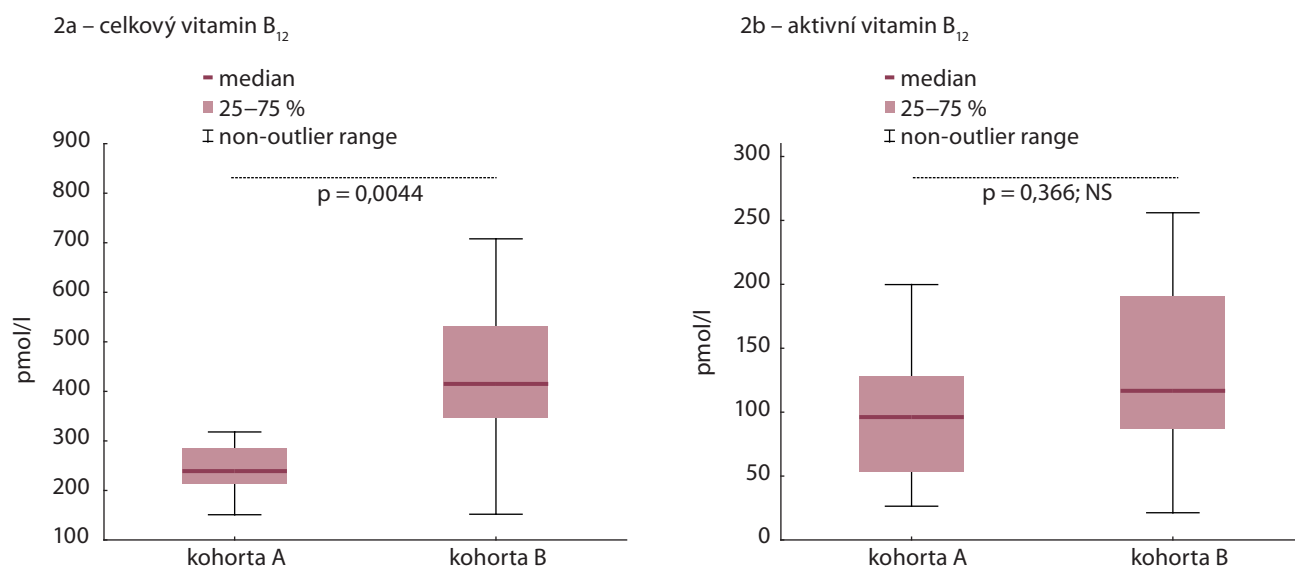
1. Dynamika vývoje sérových koncentrací celkového a aktivního vitaminu B₁₂

Již po 14 dnech terapie byl zaznamenán **signifikantní nárůst sérové koncentrace celkového i aktivního vitaminu B₁₂**, a to v obou kohortách. Po celou

dobu užívání suplementace kyanokobalaminem byly hladiny obou sledovaných parametrů nadále stabilní. Nicméně v případě kohorty A (terapie trvající 30 dnů) došlo ke dni D61 opět k poklesu obou analytů, zatímco kohorta B (substituce po dobu 60 dnů) žádnou signifikantní fluktuaci hladin ani jednoho z parametrů nezaznamenala (tab. 1, obr. 1).

2. Vliv délky suplementace kyanokobalaminem na sérové hladiny obou sledovaných forem vitaminu B₁₂ po 2 měsících trvání studie

Překvapivým faktem byl rozdíl mezi vzestupem koncentrace celkového a aktivního kobalaminu v kohortě B, po 2měsíční suplementaci perorálním



Obr. 2. Sérové hladiny dvou sledovaných forem vitaminu B₁₂ dle délky trvání suplementace perorálním kyanokobalaminem.

Kohorta A, n = 23 – skupina s 30denní suplementací kyanokobalaminem; kohorta B, n = 19 – skupina se 60denní suplementací kyanokobalaminem.

cyanokobalaminem ke dni D61. Signifikantní vzestup byl zaznamenán v případě hladiny celkového kobalaminu, nikoli však u aktivní formy (obr. 2). Domníváme se, že je tomu tak z důvodu menšího rozptylu hodnot v případě aktivního vitaminu B₁₂.

3. Korelace sérových koncentrací aktivní a celkové formy vitaminu B₁₂

Pro klinickou praxi je zásadní otázka, zda je ke sledování metabolismu vitaminu B₁₂ u nemocných s Crohnovou nemocí nezbytné současné sledování obou parametrů, tedy celkového vitaminu B₁₂ a aktivní formy (holotranskobalamin), nebo pouze celkového. **Obr. 3 dokumentuje velmi dobrou korelaci naměřených hodnot, což dokládá možnost volby jednoho z vyšetření.**

DISKUZE

Podle dostupných informací je tento projekt, který hodnotil účinnost a toleranci suplementace vitaminem B₁₂ v perorální formě u pacientů s Crohnovou

nemocí po ileokolické resekci, pilotní v ČR.

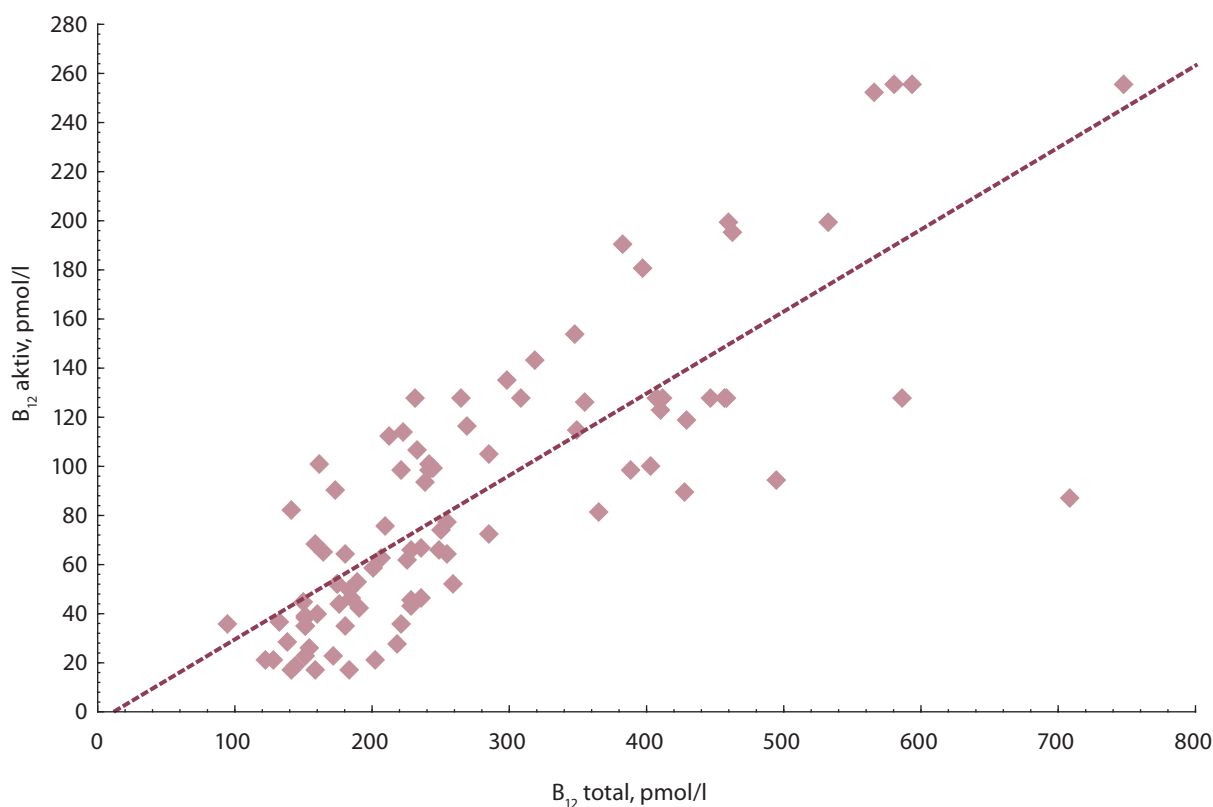
Všichni pacienti s idiopatickými střevními záněty jsou potenciálně ohroženi deficitem mikronutrientů, a to z mnoha důvodů. Zejména se jedná o vliv malabsorpce, malnutrice, ale i proces chronické zánětlivé aktivity, který, stejně jako píštěle, struktury tenkého střeva či enteropatie se ztrátou proteinů, může hrát svou roli. Naše studie se zaměřila na nemocné po ileokolické resekci, a to z toho důvodu, že terminální ileum představuje klíčové místo absorpce kobalaminu do cirkulace a zároveň se jedná o lokalizaci, která je při Crohnově nemoci nejčastěji postižena.

Výsledkem tohoto projektu jsou data dokládající dobrý efekt a výbornou toleranci perorální formy vitaminu B₁₂. Podarilo se nám ověřit, že podávání vitaminu B₁₂ ve vyšších dávkách vede k normalizaci nízké koncentrace kobalaminu. Setrvání v pravidelném užívání pak vede k zajištění fyziologických hodnot.

V minulých letech opakovaně vyvstala na mysl otázka, zda délka resektovaného

úseku distálního ilea hraje při vzniku deficience cyanokobalaminu nějakou roli. Odpověď na tuto otázku se snažili najít Duerksen et al [10]. Ti za užití Schillingova testu jasně doložili, že resekce < 20 cm terminálního ilea nevedla u všech 14 pacientů, z celkového počtu 56 účastníků, k poruše resorpce vitaminu B₁₂. Zbývajících 24 pacientů, kterým bylo resektováno 20–60 cm terminálního ilea, trpěli, dle výsledku Schillingova testu, deficitem kobalaminu. Bohužel však již nebyl dále zkoumán vztah mezi délkou odstraněného úseku terminálního ilea a výsledkem Schillingova testu.

Jedním z nejsnáze detekovaných příznaků deficitu vitaminu B₁₂ je makrocytární anémie. A možná i z toho důvodu se problematice věnovala většina doposud publikovaných, českých i zahraničních, studií. Zmíníme například Bolamanovu studii z roku 2003 [11], která srovnávala účinnost intramuskulární a perorální suplementace vitaminem B₁₂ u 60 pacientů starších 16 let. Všichni tito pacienti trpěli deficitem vitaminu B₁₂ podmíněnou makrocytární



Nelineární korelační závislost (Spearmanův korelační koeficient)

$$y = -4,4478 + 0,3339 \cdot x; r = 0,8081; r^2 = 0,6530; p < 0,0001$$

Obr. 3. Korelace sérových hladin dvou sledovaných forem vitamínu B₁₂.

B₁₂ total – sérová hladina celkového vitamínu B₁₂; B₁₂ aktiv – sérová hladina aktivní formy vitamínu B₁₂.

anemií a byli rozděleni do dvou skupin – dle formy substituce cyanokobalaminem. Po 90 dnech od zahájení substituce byl u obou skupin zaznamenán nárůst v koncentraci vitamínu B₁₂.

Srovnáváním perorální vs. intramuskulární aplikace kobalaminu se zabývala i Kuzminskyho studie [12] publikovaná roku 1993. Pozitivní výsledky byly zaznamenány u perorální substituce, která vedla po 2 měsících k dosažení mnohem vyšší koncentrace vitamínu B₁₂ v krvi než v případě intramuskulární formy. Rozdíl byl ještě signifikantnější po 4 měsících od zahájení substituce.

Po dobu trvání výše uvedených publikovaných klinických studií byla aplikace perorální formy vitamínu B₁₂ vždy pravidelná, založená na bázi denního užití. Yumi Takasaki et al [13] ve svém pro-

jektu, i navzdory malému souboru pacientů (celkem 17), dokázali, že intermitentní aplikace perorálním vitaminem B₁₂ je stejně efektivní jako intermitentní aplikace parenterální formy.

Zajímavé poznatky přinesla i studie na pediatrické populaci od Tugba-Kartal Ayse a Zeynep Cagla-Mutlu [14]. Ti na skupině 129 dětí nejenže porovnávali efekt parenterální a perorální formy substituce, ale předmětem zájmu se stal i potenciální rozdíl perorálně podávaného cyanokobalaminu s perorálně podávaným metylkobalaminem. Výsledkem studie bylo zjištění, že všechny tři skupiny (i.m. forma cyanokobalaminu, p.o. forma cyanokobalaminu a p.o. forma metylkobalaminu) dospěly k významnému nárůstu v koncentraci celkového kobalaminu.

Pozitivní výsledky stran korekce deficitu vitamínu B₁₂ pomocí perorální formy substituce byly zaznamenány i v projektu Sanz-Cuesty et al [15]. Ti srovnávali efekt perorální a intramuskulární substituce v 8. a 52. týdnu od zahájení studie a pozoruhodnost studie tkví i v tom, že pro různé týdny byla užita různá dávka kobalaminu.

Celkový přehled o problematice pernicinózní anemie a možnostech její korekce perorální suplementací zveřejnili Catherine Qiu Hua Chan et al [16]. Ti v roce 2016 publikovali práci, ve níž shrnuli všechny tehdejší studie, jež se o výše uvedenou problematiku zajímaly. Na základě stanovených kritérií, za pomoci databáze PubMed, byla do projektu zahrnuta data ze dvou randomizovaných kontrolovaných studií, tří prospektiv-

ních prací, jednoho systematického přehledu a tří klinických recenzí. Díky tomuto souboru byla potvrzena úvaha o dostačujícím efektu dávky 1 000 µg kobalaminu/den na korekci perniciózní anemie.

Ačkoli se naše studie detailně nezabírala délkou resekovaného úseku ilea a rovněž ani doba uplynulá od chirurgického zákroku nebyla pro nás určující, podařilo se nám přinést odpovědi na dvě zásadní otázky. Jednak jsme si ověřili tezi, že **perorální substituce vitamínem B₁₂ je v námi definované skupině pacientů účinná**, jednak že k monitoraci efektu suplementace není nezbytně nutné měřit hladinu aktivního kobalaminu. **V praxi si vystačíme i pouze s monitorací celkového vitamínu B₁₂** [17].

ZÁVĚR

Perorální substituce kobalaminem u pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci se jeví jako dobře tolerovaná a hlavně účinná forma. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky nebyly prakticky registrovány, mohla by představovat náhradu parenterální formy. Přínosná by mohla pak být zejména pro ty pacienty, kteří nemohou parenterální formu užívat. Jedná se zejména o pacienty s poruchou srážlivosti krve či pacienty užívající terapii antikoagulans. Benefit perorální formy aplikace by rovněž mohli ocenit malnutriční pacienti, u nichž parenterální substituce může představovat bolestivou formu aplikace. Jedinou komplikací spojenou s perorální substitucí vidíme v absenci úhrady zdravotními pojišťovnami.

Literatura

1. Stabler SP. Vitamin B 12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 149–160. doi: 10.1056/NEJMcp1113996.
2. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017;129(19): 2603–2611. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186.
3. Combs GF. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. 1st ed. Burlington: Elsevier Academic Press 2008.
4. Christensen EL, Birk H. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(4): F562–573. doi: 10.1152/ajprenal.2001.280.4.F562.
5. Verroust PJ, Christensen EL. Megalin and cubilin – the story of two multipurpose receptors unfolds. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 17(11): 1867–1871. doi: 10.1093/ndt/17.11.1867.
6. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced nutrition and human metabolism. 5th ed. Australia: Wadsworth/Cengage Learning 2009.
7. Stipanuk MH. Biochemical, physiological and molecular aspects of human nutrition. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2006.
8. SPC léčivého přípravku Vitamin B12 gamma.
9. Brozmanová H. Laboratory methods in therapeutic drug monitoring. *Klin Farmakol Farm* 2020; 34(2): 56–62. doi: 10.36290/far.2s020.012.
10. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B₁₂ malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition* 2006; 22(11–12): 1210–1213. doi: 10.1016/j.nut.2006.08.017.
11. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25(12): 3124–3134. doi: 10.1016/s0149-2918(03)90096-8.
12. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92(4): 1191–1198.
13. Takasaki Y, Moriuchi Y, Tsushima H et al. [Effectiveness of oral vitamin B₁₂ therapy for pernicious anemia and vitamin B₁₂ deficiency anemia]. *Rinsho Ketsueki* 2002; 43(3): 165–169.
14. Tuğba-Kartal A, Çağla-Mutlu Z. Comparison of Sublingual and Intramuscular Administration of Vitamin B₁₂ for the Treatment of Vitamin B₁₂ Deficiency

in Children. *Rev Invest Clin* 2020; 72(6): 380–385. doi: 10.24875/RIC.20000208.

15. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, CuraGonzalez I et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB₁₂). *BMJ Open* 2020; 10(8): e033687. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033687.
16. Chan CQ, Low LL, Lee KH. Oral Vitamin B₁₂ Replacement for the Treatment of Pernicious Anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2016; 3: 38. doi: 10.3389/fmed.2016.00038.
17. Kaštylová K, Černá K, Hejnarová J et al. Perorální léčba vitamínem B₁₂ u pacientů po ileokolické resekci pro Crohnovu nemoc. *Gastroent Hepatol* 2022, 76(2): 145–151. doi: 10.48095/ccgh2022145.

Autoři článku nedeklarovali konflikt zájmů s výjimkou následujících skutečností: • K. Kaštylová: participace na klinických studiích/firemním grantu pro ISCARE a.s. a Nadační fond IBD Comfort, Eli Lilly & Co; přednášející pro společnosti Janssen-Cilag s.r.o., Wörwag Pharma Česko s.r.o.; konzultant pro společnost Janssen-Cilag s.r.o. • K. Černá: participace na klinických studiích/firemním grantu pro společnost BIOGEN (CZECH REPUBLIC) S.R.O.; přednášející pro společnosti BIOGEN (CZECH REPUBLIC) S.R.O., Celltrion Healthcare Co., Ltd., Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. • M. Lukáš: přednášející pro společnosti Janssen-Cilag s.r.o., Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., Celltrion Healthcare Co., Ltd., S&D Pharma CZ, BIOGEN (CZECH REPUBLIC) S.R.O.; konzultant/odborný poradce pro společnosti Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., Janssen-Cilag s.r.o., BIOGEN (CZECH REPUBLIC) S.R.O.

MUDr. Kristýna Kaštylová¹

MUDr. Karin Černá¹

RNDr. Jaroslava Hejnarová²

Ing. Martin Valkus²

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF¹

¹ Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s.
a 1. LF UK v Praze

² Vidia Diagnostika, s.r.o., Praha
kastylova.k@seznam.cz