

Zvýšená hladina kreatinkinázy

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Středoevropský technologický institut, CEITEC MU, Brno

Kreatinkináza (CK) je jeden z klíčových enzymů energetického metabolismu buněk. Katalyzuje přeměnu kreatinu na kreatinfosfát pomocí adenosin trifosfátu (ATP), který se tím mění na adenosin difosfát (ADP), a opačně. Kreatinfosfát slouží jako energetický zásobník, zvláště v energeticky náročných tkáních. Cytoplasmatická CK se vyskytuje ve 3 izoformách, kromě toho existuje i mitochondriální CK, která má dva izoenzymy. Hladina CK je v současnosti považována za nejcitlivější laboratorní indikátor svalového poškození. Dále se její elevace vyskytuje u některých chorob periferního nervového systému. Zvýšená hladina se vyskytuje i u řady jiných stavů, jako je fyzické cvičení, svalová poranění, těhotenství, malignity, abusus alkoholu či jiných drog, onemocnění štítné žlázy a příštinných tělísek, diabetes či medikace. Pro chronickou elevaci CK bez zjevné příčiny se používá termín hyperCKemie. U primárních svalových chorob odráží hladina CK míru destrukce buněčné membrány (sarkolemy) či nekrózu celého svalového vlákna.

Klíčová slova: kreatinkináza, myopatie, svalová dystrofie, rabdomyolýza.

Elevated level of creatine kinase

Creatine kinase is one of the key enzymes of the energy cell system. Creatine kinase catalyses the conversion of creatine and consumes adenosine triphosphate (ATP) to create phosphocreatine and adenosine diphosphate (ADP) and vice versa. Phosphocreatine serves as an energy reservoir, especially in active tissues. Cytosolic CK consist of three, mitochondrial is created by two isoenzymes. Creatine kinase serum level is considered as the most sensitive laboratory parameter of the muscle damage. The elevation could be found also in other circumstances such physical exercise, muscle injury, pregnancy, malignancy, heavy drinking, drugs abuse, diabetes, thyroid diseases, medication or in some peripheral nerve disorders. Chronic elevation of the CK is named hyperCKemia. Among primary muscle diseases reflects the elevated level of CK the extent of the sarcolemmal (muscle cell membrane) destruction or the whole muscle fiber necrosis.

Key words: creatine kinase, myopathy, muscle dystrophy, rhabdomyolysis.

Interní Med. 2012; 14(8 a 9): 322–326

Seznam zkratek

- ADP – Adenosindifosfát
- ALT – Alaninaminotransferáza
- ALS – Amyotrofická laterální skleróza
- AST – Aspartátaminotransferáza
- ATP – Adenosintrifosfát
- BMD – Beckerova svalová dystrofie
- CK – Kreatinkináza
- DMD – Duchenneova svalová dystrofie
- EMG – Elektromyografie
- EFNS – Evropská federace neurologických společností
- FSHD – Facioskapulární svalová dystrofie
- GGT, GMT – Gamaglutamyltransferáza
- IBM – Myozitida s inkluzními tělísky
- MLPA – Multiple ligation probe amplification
- RCT – Randomizovaná klinická studie
- SMA – Spinální muskulární atrofie

Kreatinkináza (CK) je jeden z klíčových enzymů energetického metabolismu buněk. Katalyzuje přeměnu kreatinu na kreatinfosfát pomocí adenosin trifosfátu (ATP), který se tím mění na adenosin difosfát (ADP), a opačně. Kreatinfosfát slouží jako energetický zásobník, zvláště v energeticky náročných tkáních, jako

jsou kosterní svaly, myokard, nervová tkáň, retina, hladké svaly, Cortiho orgán či spermie.

Cytoplasmatická CK se vyskytuje ve 3 izoformách, což je výsledkem kombinace 2 podjednotek: svalové (M – muscle) a mozkové (B – brain). Logicky je tedy výsledkem kombinace MM, BB nebo MB, tedy 3 izoenzymy. Bílkovina každé z podjednotek je kódována jiným genem. Lokus pro svalovou podjednotku je na dlouhém raménku 19. chromozomu (19q13), pro mozkovou podjednotku na chromozomu 14 (14q32).

Izoenzymy se nazývají podle převážného tkáňového výskytu:

- CK-BB (CK-1, mozkový izoenzym);
- CK-MB (CK-2, myokardiální izoenzym);
- CK-MM (CK-3, svalový izoenzym).

CK-BB se vyskytuje v malém množství ve všech tkáních, v kosterních svaích převažuje izoenzym CK-MM (98 %) a malé množství CK-MB (1 %), v myokardu je poměr odlišný, CK-MM tvoří 70 % a CK-MB 25–30 % aktivity.

Kromě uvedených nukleárně kódovaných izoenzymů existuje i mitochondriální CK, která má také dva izoenzymy: ubikvitární (CKmt-1)

a sarkomerickou formu (CKmt-2). První typ se vyskytuje ve všech tkáních kromě příčně pruhovaných (sarkomerických) svalů, druhý se vyskytuje v příčně pruhovaných svaích, tedy kosterních a myokardu. Obě formy mají asi v 80 % homologní strukturu. Vyskytují se ve formě dimeru a oktameru (1).

Jako první použil měření hladiny CK jako diagnostického markeru svalového poškození Okinaka již v roce 1959 (2). Hladina CK je v současnosti považována za nejcitlivější laboratorní indikátor svalového, resp. neuromuskulárního poškození. Použije-li se (z hlediska obecné diagnostiky svalové léze) jako zlatý standard svalová biopsie, pak je elevace CK stejně citlivým ukazatelem jako EMG vyšetření (74 %) a překonává ho jen MR vyšetření svalů (92 %), které má i vysokou specifitu 89 % (3). Zvýšenou hladinu CK lze zachytit již mezi 2–12. hodinou po vzniku poškození. V případě jednorázového inzultu vrcholí hladina mezi 24–72 hodinami a potom klesá každý den o 39 % předchozí hodnoty (4).

Zvýšená hladina se ale vyskytuje i u řady jiných stavů, jako je fyzické cvičení, svalová poranění, těhotenství, malignity, abusus alkoholu či jiných drog, onemocnění štítné žlázy

a příštích tělísk, diabetes (5) či medikace. Pro chronickou elevaci CK bez zjevné příčiny se používá termín hyperCKemie. Pro etiologicky neobjasněnou, trvalou elevaci CK bez známek nervosvalového onemocnění se potom používá termín idiopatická hyperCKemie (6). Jak velký je výskyt této poruchy v populaci, není známo. Při analýze hyperCKemie odhalíme jako příčinu nervosvalového onemocnění až ve 20 % (6).

Hladina CK se zvyšuje i v případě primárního postižení periferních nervů či motoneuronů. Tam, kde dochází k zániku nervových vláken, dochází i k denervaci a zániku svalových vláken, resp. celých motorických jednotek. Výsledkem je samozřejmě vzestup CK. To vidíme např. u onemocnění motoneuronů: amyotrofické laterální sklerózy, spinální muskulární atrofie (8, 9, 11) nebo u akutních neuropatií se ztrátou axonů (syndrom Guillainův Barréův).

Dalšími enzymy, které se uvolňují při poškození svalového vlákna, jsou alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST). Častou chybou bývá excesivní vyšetřování jaterních funkcí u nemocných s elevací ALT a AST při normální hladině gamaglutamyltransferázy (GGT, GMT) jako specifického markeru jaterního poškození. Pokud je zároveň abnormální hladina CK, jde o postižení svalové, ne jaterní. ALT ani AST nejsou specificky jaterní enzymy a jsou hojně zastoupeny i v kosterních svaích.

Svalově specifickým markerem je myoglobin, který má nižší molekulární hmotnost a jeho vzestup předchází elevaci CK.

Hodnoty CK se významně liší podle pohlaví a etnického původu. U žen je obecně nižší, naopak černošská populace má horní limit (97,5. percentil) posunutý směrem vzhůru, a to až na dvojnásobek (11).

Za hyperCKemii je považována hodnota 1,5násobku horního limitu, kdy byl výsledek naměřen alespoň dvakrát (11).

Hladina kreatinkinázy za různých zátěžových situací

Stále je diskutována otázka příležitostných vnějších inzultů a jejich vlivu na hladinu CK s následkem falešně pozitivního výsledku.

Fyzická aktivita

Při intenzivní fyzické zátěži dochází k vzestupu CK u většiny lidí. Obecně je doporučován odstup mezi cvičením a stanovením hladiny fyzické námaze.

Ve studii na téměř 500 rekrutech americké armády ve výcvikovém středisku Fort Bennig by-

Tabulka 1. Hodnoty CK u různých svalových dystrofií a chorob

Choroba	Frekvence	Hladina CK
Dystrofinopatie Duchenneova (DMD)	100 %	40–60× (100×)
Beckerova forma (BMD)	100 %	5–20×
Přenašečky DMD	50 %	2–20×
BMD	30 %	2–20×
Facioskapulární svalová dystrofie (FSHD)	75 %	<5×
Myotonická dystrofie I. a II. typu	80 %	<10×
Pletencové svalové dystrofie*	Různá podle typu	<100×
Pompeho nemoc (GSD II)	95 %	<10×
Rabdomyolýza	100 %	5–100×
Zánětlivé myopatie (polymyozitida, dermatomyozitida, autoimunitní nekrotizující myopatie) **	90–95 %	<100×

*Geneticky heterogenní skupina autosomálně dominantních a recesivních svalových dystrofií, které se projevují převážně pletencovou svalovou slabostí. Aktuálně známo 24 typů

**Myozitida s inkluzními tělísky (IBM), která stojí na pomezí zánětlivých a degenerativních svalových onemocnění, uvedenou elevaci CK nevykazuje. Hladina je zde normální nebo zvýšená maximálně 10×, což patří i do diagnostických kritérií (21)

la v 14denním výcvikovém cyklu naměřena abnormální hodnota téměř u 90 %. Ani v jednom případě nepřesáhla 50násobek normální hodnoty a jen v 11 % se jednalo o vzestup nad 10násobek horního limitu s vrcholem v 7. dnu tréninku s následným poklesem na 3 % při trvající zátěži v druhém týdnu. Za zmínku také stojí, že jednotky, které cvičily v chladných měsících, měly vzestup CK výraznější (12). Vzestup hladiny CK ale nepochybně záleží na typu a stupni fyzické aktivity. K vzestupu vede hlavně silový a extrémní vytrvalostní trénink, šetrná aerobní zátěž by však k signifikantnímu vzestupu vést neměla (13).

EMG vyšetření a injekce

Ovlivnění hladiny CK EMG vyšetřením, tradičně mezi neurology, je přeceňováno, a pokud jsou vyšetření prováděna jednorázovými (ostrými) jehlami, je riziko falešně pozitivních výsledků zanedbatelné (14). To ovšem neplatí pro intramuskulární injekce, které mohou být významným jednorázovým zdrojem vzestupu CK.

Kreatinkináza a primární svalové choroby

V případě svalové choroby odráží hladina CK stupeň poškození svalové membrány (sarkolemy) nebo míru nekrózy svalových vláken. Čínští autoři (10) retrospektivně analyzovali 557 případů nervosvalových chorob. Jednalo se o nemocné s dystrofinopatiemi DMD/BMD¹, FSHD a SMA, jejichž diagnóza byla potvrzena geneticky, dále o diagnózu polymyositidy, která byla konfirmo-

1. Dystrofinopatie je nejzávažnější svalová dystrofie, kdy na základě mutace v genu pro dystrofin na X chromozomu se tvoří defektní nebo vůbec netvoří dystrofin. Těžký fenotyp se tradičně označuje jako Duchenneova svalová dystrofie (DMD), lehčí jako dystrofie Beckerova (BMD).

vána biopsií (všichni nemocní splňovali kritéria podle Bohana), pacienti s ALS, kteří splňovali El Escorial kritéria, a nemocné s pletencovými svalovými dystrofiemi podle EMG a klinických kritérií. Stanovili následující pořadí nemocí podle hladiny CK (seřazeno od nejvyšších po nejnižší průměrné hodnoty): Dystrofinopatie > polymyozitida > pletencové svalové dystrofie > lipid-storage myopatie > facioskapulohumerální svalová dystrofie > onemocnění předních rohů míšních (MND, SMA). U onemocnění předních rohů míšních nebo periferních nervů nepřevyšuje elevace CK většinou 5násobek horního limitu. Míru zvýšení CK u různých svalových chorob shrnuje tabulka 1, ze které vyplývá, že různé zvýšené hodnoty jsou indikativní jen pro některé typy svalových chorob. U většiny nemocí je rozptýl a překryv natolik veliký, že neumožňuje vytvoření validních prediktivních modelů.

Kreatinkináza a sekundární svalová postižení

Nejnámější je poškození svalů a elevace CK při léčbě hypolipidemiky. Ta však nejsou jedinými léky se škodlivým vlivem na kosterní

Tabulka 2. Nejčastější myotoxické léky

- Hypolipidemika (statiny, fibráty, kyselina nikotinová)
- Kolchicin
- Antimalarika (hydroxychlorochin)
- Chinolonová antibiotika
- Amiodaron
- Antipsychotika (zvl. clozapin, risperidon, olanzapin a haloperidol)
- Imunosupresiva (cyklosporin, tacrolimus, mykofenolát)
- Zidovudin
- Některé betablokátory (propranolol)
- Fluorované kortikosteroidy
- H₂ inhibitory a inhibitory protonové pumpy

Tabulka 3. Příčiny rabdomyolýzy

Získaná
Zvýšená svalová námaha - Pochodová myoglobinurie - Status epilepticus - Tetanus
Mechanické vlivy - Crush syndrom - Imobilita – poziční trauma
Ischémie a teplotní vlivy - Kompartment syndrom - Diseminovaná intravaskulární koagulace - Hypertermie
Metabolické příčiny - Hypokalemie - Ketoacidóza
Léky a toxiny - Alkohol - Statiny - Maligní neuroleptický syndrom - Serotoninový syndrom
Virové a bakteriální infekce
Autoimunitní choroby Autoimunitní nekrotizující myopatie
Geneticky podmíněná
Metabolické myopatie s poruchou metabolismu glykogenu - Glykogenóza typ V (McArdle) - Glykogenóza typ VII (Tarui)
Metabolické myopatie s poruchou metabolismu lipidů Deficit carnitin – palmytoil transferázy
Mitochondriální poruchy
Dystrofinopatie
Maligní hypertermie, central core disease (mutace v ryanodinovém receptoru typ I)
Maligní hypertermie při mutaci ve svalovém nátriovém, chloridovém či kalciovém kanálu

svaly. Látky, které nejčastěji vyvolávají myopatii a elevaci CK, jsou shrnuty v tabulce 2.

Statinová myopatie je nejznámější a nejdiskutovanější a odpovídá významu a frekvenci podávání těchto léků v populaci. Je známým paradoxem, že statinová myopatie s elevací CK je pozorována mnohem častěji v klinické praxi a observačních studiích než v randomizovaných klinických studiích (RCT) (15). Myopatii způsobenou statiny lze rozdělit na 4 stupně (16, 17): Nejlehčí jsou myalgie s vzestupem CK $\leq 3\times$, lehká myopatie (CK $> 3\times$), klinicky signifikantní myopatie (CK $> 10\times$) a rabdomyolýza (viz níže). Pokud se při medikaci statiny objeví zvýšení CK, je třeba postupovat podle výše uvedených zásad (odběr $2\times$ s dostatečným odstupem od cvičení) a zvážit i rizikový efekt eventuálních dalších léků či nemocí (tyreopatie, diabetes) (5).

Onemocnění štítné žlázy je častou příčinou vzestupu CK. Manifestní myopatie při hypoty-

reóze se projevuje vzestupem CK až na $10\times$ sobek, naopak při svalové slabosti způsobené hyperfunkcí štítné žlázy je hladina CK většinou normální (patrně jako důsledek většího metabolického obrátu). Vzhledem k vysokému výskytu hypotyreózy v populaci se doporučuje při nejasně zvýšené hladině CK vždy vyšetření TSH a T3 (viz tabulka 4).

Kreatinkináza a rabdomyolýza

Rabdomyolýza představuje obraz destrukce nebo desintegrace příčně pruhované svalové tkáně různé etiologie. Rozpad a nekroza znamená únik intracelulárních substancí do krevního oběhu, tedy i významný vzestup hladiny CK. Projevy kolísají od asymptomatického zvýšení CK až po těžkou svalovou slabost, myalgie a extrémní vzestup myoglobinu s renální insuficiencí, která se vyskytuje u 10–50 % nemocných (18). Příčinou selhání ledvin je množství vylučovaného myoglobinu, samotná CK i při extrémních zvýšeních ($100\times$) není sama schopna způsobit renální insuficienci. Příčiny rabdomyolýzy shrnuje tabulka 3 (4).

Při rabdomyolýze se vzhledem k menší molekulové hmotnosti nejprve zvyšuje hladina myoglobinu, potom teprve následuje vzestup CK, hladina myoglobinu také rychleji klesá (poločas 2–3 hodiny). Zvýšení hladiny CK se objevuje do 12 hodin a vrcholí 2.–3. den, potom klesá 3–5 dnů, (poločas CK je 1,5 dne). Hladina CK je prediktivní pro poškození ledvin: hodnoty na úrovni $20\times$ a více ukazují na významné riziko renální insuficience.

Myoglobin je vylučován močí a způsobuje její typickou tmavou barvu (1 mg myoglobinu na litr), což je jeden z charakteristických klinických znaků, který bývá občas u recidivujících potíží zaměněn za hematurii. Hodnota kreatinkinázy, která svědčí pro rabdomyolýzu, není přesně stanovena, jde o arbitrární údaj: nejnižší hodnota, kdy se o rabdomyolýzu uvažuje, se pohybuje mezi 5– $10\times$ horního limitu (4, 18). Obvykle jde zpravidla ale v akutní fázi o hodnoty podstatně vyšší.

Idiopatická hyperCKemie

Horní limit pro normální hodnoty je postaven na 97,5. percentilu, tedy na 2,5 % pozitivních výsledků v populaci. Při použití $1,5\times$ tohoto horního limitu dojdeme k hodnotě asi 0,5–1,5 % abnormálních výsledků v závislosti na rasové příslušnosti (11). Tento limit je doporučen jako cut-off hodnota pro vyšetřování ve smyslu tzv. idiopatické hyperCKemie. Znamená to vlastně vyšetřovat asi polovinu populace s abnormální hodnotou CK při přijatelném poklesu senzitivity.

Tabulka 4. Jiné než primárně neuromuskulární příčiny hyperCKemie (11)

- Medikace
- Cvičení, zvl. silové
- Trauma
- Chirurgické výkony
- Abusus (alkohol, drogy)
- Endokrinopatie (tyreopatie, hypoparathyreoidismus)
- Virová onemocnění
- Iontová dysbalance (hypokalemie, hyponatremie)
- Vliv rasy a pohlaví
- Chronické srdeční onemocnění (CK-MB)
- Obstrukční spánková apnoe

Za osoby s asymptomatickou hyperCKemii se považují všichni bez známek jakéhokoliv neuromuskulárního onemocnění. V tomto kontextu se ještě používá termín paukosymptomatická hyperCKemie, u osob s elevací CK a vágními příznaky, jako myalgie, únavnost, křeče a intolerance zátěže.

Doporučení Evropské federace neurologických společností (EFNS guidelines) pro tyto asymptomatické či paukosymptomatické osoby je následující (11): Za hyperCKemii je považován $1,5\times$ sobek horního limitu normy měřený dvakrát po sobě. Při posuzování se doporučuje zvážit jiné než primárně neuromuskulární příčiny (tabulky 2 a 4), stejně jako provést zevrubnou rodinnou anamnézu zaměřenou na svalové choroby a maligní hypertermii. Před zahájením časově náročných a drahých testů je třeba se přesvědčit, že vyšetření je dvakrát abnormální a vzestup nebyl indukován cvičením (pro silové cvičení doporučen odstup 7 dnů). Při potvrzené zvýšené hladině CK je indikováno EMG vyšetření (jak kondukční studie, tak i jehlové vyšetření).

Svalová biopsie by měla být provedena, když je splněna alespoň jedna z níže uvedených podmínek:

- CK $\geq 3\times$
- EMG myopatické
- Věk pod 25 let
- Intolerance zátěže, cvičením navozené bolesti

U mladých žen ve fertilním věku, které mají elevaci CK i menší než trojnásobek, by mělo být provedeno vyšetření DNA na nosičství dystrofinopatie metodou MLPA (multiple ligation probe amplification), která odhalí až 70 % přenašeček.

Dále stojí za zvážení předřadit před biopsii screeningový test na Pompeho nemoc metodou suché kapky. Jde o jednoduché neinvazivní vyšetření, přičemž u nejasné hyperCKemie byla Pompeho nemoc nalezena jako příčina elevace CK v 9 % případů (19). Stojí

za zmínku, že Pompeho nemoc (glykogenóza II. typu) je první léčitelnou hereditární svalovou chorobou a její diagnostické promeškání je tak zvláště tíživým problémem. Choroba se v dospělém věku projevuje necharakteristickou pletencovou a trupovou svalovou slabostí s lehkou elevací CK. Doba mezi prvními příznaky a správnou diagnózou se pohybuje v České Republice mezi 3–14 roky (20).

Literatura

1. Anflous K, Veksler V, Mateo P, Samson F, Saks V, Ventura-Clapier R. Mitochondrial creatine kinase isoform expression does not correlate with its mode of action. *Biochem J*. 1997 Feb 15; 322(Pt 1): 73–78.
2. Okinaka S, Sugita H, Momoi H, Toyokura Y, Kumagai H, Ebashi S, et al. Serum creatine phosphokinase and aldolase activity in neuromuscular disorders. *Trans Am Neurol Assoc*. 1959; 84: 62–64.
3. Cardy CM, Potter T. The predictive value of creatine kinase, EMG and MRI in diagnosing muscle disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Oct; 46(10): 1617–1618.
4. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth. J. Med*. 2009 Oct; 67(9): 272–283.
5. Frank M, Finsterer J. Creatine kinase elevation, lacticacidemia, and metabolic myopathy in adult patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2012 May 1; 18(3): 387–393.
6. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *Journal of Neurology*. 2002; 249(3): 305–311.
7. Lima AF, Evangelista T, de Carvalho M. Increased creatine kinase and spontaneous activity on electromyography, in amyotrophic lateral sclerosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2003 May; 43(3): 189–192.
8. Ilzecka J, Stelmasiak Z. Creatine kinase activity in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurol. Sci*. 2003 Nov; 24(4): 286–287.
9. Chahin N, Sorenson EJ. Serum creatine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2009 Jul; 40(1): 126–129.
10. Zhang Y, Huang J-J, Wang Z-Q, Wang N, Wu Z-Y. Value of muscle enzyme measurement in evaluating different neuromuscular diseases. *Clin. Chim. Acta*. 2012 Feb 18; 413(3–4): 520–524.
11. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur. J. Neurol*. 2010 Jun; 17(6): 767–773.
12. Kenney K, Landau ME, Gonzalez RS, Hundertmark J, O'Brien K, Campbell WW. Serum creatine kinase after exercise: Drawing the line between physiological response and exertional rhabdomyolysis. *Muscle Nerve*. 2012 Mar; 45(3): 356–362.
13. Reijneveld J, Boekhorst T, Zonderland M, Kalmijn S, Notermans N. Response to exercise of patients with idiopathic hyper-CK-emia. *Muscle Nerve*. 2002 Dec; 26(6): 832–837.
14. Finsterer J, Mittendorfer B, Neuhofer W, Loscher W. Influence of disposable, concentric needle electrodes on muscle enzyme and lactate serum levels. *J. Electromyogr. Kinesiol*. 2002 Aug; 12(4): 329–337.
15. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2011 Jun; 78(6): 393–403.
16. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch. Intern. Med*. 2005 Dec 12; 165(22): 2671–2676.
17. McKenney J, Davidson M, Jacobson T, Guyton J. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol*. 2006 Apr 17; 97(8A): 89C–94C.
18. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005 Apr; 9(2): 158–169.
19. Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, Krahm M, Giorgi R, Chabrol B, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology*. 2006 May 23; 66(10): 1585–1587.
20. Voháňka S, Ošlejšková H, Lukacs Z, Hlavatá J. Adultní forma Pompeho nemoci v ČR, rok druhý. *Cesk Slov Neurol N*. 2010; 73/106(4): S470.
21. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain*. 1989 Jun; 112 (Pt 3): 727–747.

Článek přijat redakcí: 23. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 11. 7. 2012

MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA

Neurologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
svohanka@fnbrno.cz

