

# Vnitřní lékařství

# 2

2024  
ROČNÍK 70

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE: Excerpta Medica | SCOPUS |  
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |  
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |  
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



## HLAVNÍ TÉMA – METABOLICKÝ SYNDROM

Léčba dyslipidemie u metabolického syndromu

Léčba arteriální hypertenze u metabolického syndromu v roce 2024

Metabolické účinky gliflozinů

Inkretiny a metabolický syndrom

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Prevence rozvoje pokročilého chronického srdečního selhání – možnosti farmakoterapie

Rezistentní hypertenze

Novinky v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

## KAZUISTIKY

Podezření na hypervitaminózu A při terapii acitretinem

## DOBRÁ RADA

Jak přistupovat k arteriální hypertenzi u mladistvých a mladých dospělých?

## CO JE NOVÉHO V...?

Co je nového v infektologii?

Obsahuje  
i E-VERZI



**Spojili jsme síly**

**Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou**

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



# RALBIOR

NOVĚ  
HRAZENÉ  
A DOSTUPNÉ

# RAMIPRIL & BISOPROLOL



## Unikátní fixní kombinace

### Dostupná balení:

- 2,5 mg/2,5 mg x 30 tbl.
- 5 mg/2,5 mg x 30 tbl.
- 5 mg/5 mg x 30 tbl.
- 10 mg/5 mg x 30 tbl.
- 10 mg/10 mg x 30 tbl.

### Maximální doplatek\*:

- 38 Kč pro  
všechna balení



#### Zkrácené informace o přípravku

**Název:** Ralbior 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 1,25 mg bisoprolol-fumarátu/ 2,5 mg ramiprilu a 2,5 mg bisoprolol-fumarátu/ 5 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu/ 10 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu/ 10 mg ramiprilu a 10 mg bisoprolol-fumarátu. **Pomocné látky se známým účinkem:** monohydrát laktózy. **Indikace:** Ralbior je indikován jako substituční léčba hypertenze, hypertenze se současným chronickým koronárním syndromem; u pacienta s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetes s alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem a/nebo chronické srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklé dávkování je jedna tobolka denně. Pacienti mají být stabilizováni ramiprilem a bisoprololem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Ralbior se užívá v jedné dávce jednou denně ráno před jídlem. Pro perorální podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1; akutní srdeční selhání; kardiogenní šok; druhý nebo třetí stupeň AV bloku; sick sinus syndrom; sinoatriální blok; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo závažná chronická obstrukční plicní choroba; závažné formy periferního onemocnění tepen nebo Raynaudova syndromu; nekontrolovaný feochromocytom; metabolická acidóza; anamnéza angioedému související s předchozí léčbou ACE inhibitory; angioedém; druhý nebo třetí trimestr těhotenství; současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren; současné použití se sakubitrilem/valsartanem; mimotělní léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem; významná oboustranná stenóza renální tepny. **Zvláštní upozornění:** Zvýšené opatnosti je zapotřebí u pacientů s mimořádným rizikem hypotenze, tedy pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem; pacientů s přechodným nebo trvalým srdečním selháním po infarktu myokardu; pacientů ohrožených při akutní hypotenzii srdeční nebo mozkovou ischemií; u starších pacientů. Sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin. Beta-blokátory mají být podávány s opatností u pacientů s AV blokádou prvního stupně; u pacientů s diabetem; u pacientů, kteří mají přisrný púst. **Interakce:** sakubitril/valsartan, cyklosporin, heparin, antihypertenziva, akopirinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další, soli lithia, antiaritmika, kalcioví antagonisté typu verapamilu, kalcioví antagonisté typu dihydropyrimidinu, parasymptomimetika, lokálně působící beta-blokátory, digitalisové glykosidy, melflochin, inhibitory monoaminooxidázy. **Těhotenství a kojení:** Ralbior se nedoporučuje během prvního trimestru a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Ralbior není doporučen během kojení. **Nežádoucí účinky:** časté: hyperkalemie, bolest hlavy, závrať, synkopa, zhoršení srdečního selhání, hypotenze, pocit chladu nebo necitlivosti končetin, kašel, dušnost, bronchitida, sinusitida, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, svalové křeče, myalgie, astenie, únava, bolest na hrudi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Bausch Health Ireland Limited, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** 58/519/20-C; 58/520/20-C; 58/521/20-C; 58/522/20-C; 58/523/20-C; 58/524/20-C. **Balení dostupná na trhu:** 30 tablet. **Datum první registrace:** 27. 4. 2023. Před předepsáním se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku. Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku získáte na adrese: PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

\* Údaje platné k 1.2.2024 na základě aktuální prodejní ceny, maximální možné přírůžky a stanovené úhrady.

 **PharmaSwiss**  
Choose More Life

**BAUSCH** Health

PharmaSwiss ČR, s.r.o.

Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7

E-mail: czech.info@bauschhealth.com

www.pharmaswiss.cz

# Hlavní téma – metabolický syndrom

Vážení čtenáři a milé čtenářky,

hlavním tématem aktuálního čísla Vnitřního lékařství je metabolický syndrom. Pod tímto pojmem většinou rozumíme stav, kdy se u nemocného současně vyskytuje několik významných onemocnění, které jsou zároveň hlavními rizikovými faktory kardiovaskulárních chorob. Mezi ně patří zejména nadváha a obezita abdominálního typu, vysoký krevní tlak, zvýšená hladina glukózy v krvi a zvýšená hladina krevních lipidů. Kromě kardiovaskulárních chorob je metabolický syndrom spojován také s vyšším rizikem některých nádorových onemocnění, neurodegenerativních a psychických nemocí (zejména kognitivních poruch a depresí), a dále s rizikem některých dalších komplikací (např. jaterní steatózy, artrózy, syndromu spánkové apnoe nebo syndromu polycystických ovárií). Jeho prevalence neustále narůstá a v rozvinutých zemích již přesahuje 30 %. Předpokládá se, že důležitým faktorem pro vznik metabolického syndromu je genetická dispozice, nicméně k jeho rozvoji významně přispívá nesprávná výživa, nedostatek pohybu a stres. Proto by nefarmakologická intervence životního stylu měla být hlavním preventivním, ale i terapeutickým opatřením. Všichni však dobře víme, že účinnost těchto opatření a adherence k jejich realizaci je zejména v dlouhodobém horizontu problematická, a tak často nezbyvá než zahájit farmakologickou intervenci. Ta většinou zahrnuje léčbu jednotlivých projevů metabolického syndromu.

Komplexní léčbě dyslipidemie u metabolického syndromu se věnuje profesor Michal Vrablík, který kromě nefarmakologického přístupu zdůrazňuje možnost využití celé palety současně dostupných hypolipidemik včetně jejich kombinací. Paní doktorka Nussbaumerová se spolu s paní profesorkou Rosolovou zaměřily na strategii léčby hypertenze u nemocných s metabolickým syndromem. Kromě farmakoterapie je opět věnována pozornost i režimovým opatřením. Další dvě sdělení pak zmiňují využití antidiabetik u pacientů s metabolickým syndromem. Pan doktor Krčma popisuje metabolické účinky gliflozinů a jejich kardioprotektivní působení. Článek obsahuje i praktické rady, jak se vyhnout některým nežádoucím účinkům těchto léků a také problémům vyplývajících z jejich překripčních omezení. Tématem posledního příspěvku je využití inkretinových mimetik. V této oblasti probíhá velmi intenzivní vývoj a zdá se, že přichází řada preparátů, která pro komplexní ovlivnění v podstatě všech projevů metabolického syndromu, včetně některých jeho komplikací (např. jaterní steatózy), budeme využívat čím dál častěji.

Věřím, že i další sdělení tohoto čísla Vnitřního lékařství vám přinesou užitečné informace a přispějí k vašemu kontinuálnímu vzdělávání. Přejím vám ničím nerušené, zajímavé čtení,

s úctou

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

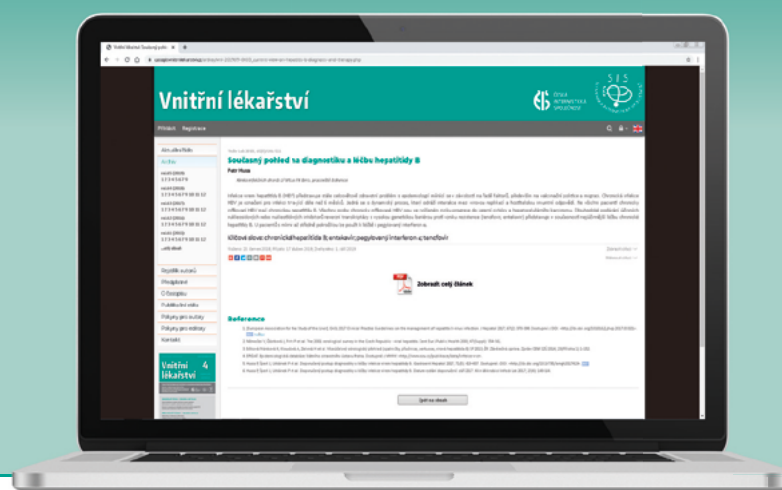
editor hlavního tématu

## Navštivte web Vnitřního lékařství



[www.casopisvitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvitrnilekarstvi.cz)

- › veškeré **informace** o časopisu přehledně a pohromadě
- › informace o vzdělávacích akcích a další **aktuality**
- › kompletní **archiv** článků
- › elektronické **listovačky** nových čísel



# Obsah


 článek v e-verzi

## EDITORIAL / EDITORIAL

### Hlavní téma – metabolický syndrom

David Karásek - - - - - 71

## HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

### Léčba dyslipidemie u metabolického syndromu

Treatment of dyslipidemia in metabolic syndrome

Michal Vrablík - - - - - 76

### Léčba arteriální hypertenze u metabolického syndromu v roce 2024

Arterial hypertension in metabolic syndrome, 2024

Barbora Nussbaumerová, Hana Rosolová - - - - - 84

### Metabolické účinky gliflozinů

Metabolic effects of glyphlozines

Michal Krčma - - - - - 91

### Inkretiny a metabolický syndrom

Incretins and the metabolic syndrome

David Karásek - - - - - 97

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Prevence rozvoje pokročilého chronického srdečního selhání – možnosti farmakoterapie

Prevention of the development of advanced chronic heart failure – pharmacotherapy options

Monika Špinarová, Jiří Vitovec, Lenka Špinarová - - - - - 102

### Rezistentní hypertenze

Resistant hypertension

Jan Filipovský - - - - - 108

### Novinky v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

Novel insights into pathophysiology and management of hypertrophic cardiomyopathy

Miloš Kubánek - - - - - 113



### Farmakologická léčba osteoporózy a prevence zlomenin: doporučení pro klinickou praxi

Pharmacological treatment of osteoporosis and fracture prevention: recommendations for clinical practice

Vít Zikán



### Antibiotická léčba pacientů s hypersenzitivitou na penicilín a β-laktámové antibiotiká

Antibiotic treatment of patients hypersensitive to penicillin and β-lactam antibiotics

Róbert Rosolanka, Dušan Krkoška, Katarína Šimeková



### Fokálně segmentální glomeruloskleróza

Focal segmental glomerulosclerosis

Silvie Rajnochová Bloudíčková, Dana Thomasová

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE



### Špičkové technologie v medicíně: Využití kontinuální monitorace glykemie v rámci hrazené péče v České republice v letech 2014–2021: data z Národního registru hrazených zdravotních služeb

Cutting-edge technology in medicine: the use of continuous glucose monitoring in reimbursed care in the Czech Republic in 2014–2021: data from the National Registry of Covered Health Services

Jan Brož, Jana Urbanová, Martina Nováková, Klára Benešová, Jiří Jarkovský, Ladislav Dušek,

Dominik Foltán, Matuš Marec, Lukáš Rozsival, Denisa Janíčková Žďárská, Milan Kvapil

# První a jediný INHIBITOR SRDEČNÍHO MYOSINU<sup>1,2</sup>

**CAMZYOS**<sup>®</sup>  
(mavacamten)<sup>2,5, 5, 10, 15mg</sup>  
capsules

Pro léčbu symptomatické  
obstrukční hypertrofické  
kardiomyopatie (oHCM)  
u pacientů s NYHA II a III<sup>1,2</sup>

**2x** více pacientů léčených  
mavakamtenem dosáhlo  
primárního složeného cíle  
v porovnání s placebem  
(37 % vs 17 %)<sup>1,2</sup>

**>4** násobné snížení obstrukce  
LVOT u pacientů léčených  
mavakamtenem v porovnání  
s placebem (-47 mmHg  
vs -10 mmHg)<sup>1,2</sup>

**65 %** pacientů léčených  
mavakamtenem se zlepšilo  
o  $\geq 1$  NYHA třídu v porovnání  
s 31 % pacientů s placebem<sup>1,2</sup>

LVOT – výtokový trakt levé komory;  
NYHA – New York Heart Association.

## ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název léčivého přípravku:** Camzyos 2,5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 10 mg tvrdé tobolky, Camzyos 15 mg tvrdé tobolky.

**Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje mavacamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg. **Indikace:** Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby je třeba pomocí echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Přiměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenu (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Bioekvivalence mezi jednotlivými silami nebyla potvrzena v bioekvivalenční studii u lidí; proto je zakázáno použít víc tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít jedna tobolka s náležitou silou dávky. Podrobné informace o dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Mavacamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Přerušeni léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane  $\geq 50$  %. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Jeli u pacienta užívajícího mavacamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavacamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenu a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. **Velikost balení:** 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1716/001-008. **Poslední revize textu:** 08/2023.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, [www.bms.com/cz](http://www.bms.com/cz).

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku CAMZYOS. 2023. 2. Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, a kol. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORERHCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10253):759-769.

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

**Podezření na hypervitaminózu A při terapii acitretinem**

Suspicion of a hypervitaminosis A during acitretin therapy

Markéta Kobzová, Pavel Polák

120

## DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

**Jak přistupovat k arteriální hypertenzi u mladistvých a mladých dospělých?**

How to approach arterial hypertension in adolescents and young adults?

Jitka Mlíková Seidlerová

126

## CO JE NOVÉHO V...? / NEWS IN...?

**Co je nového v infektologii?**

What's new in Infectology?

Petr Husa, Svatava Snopková, Petr Husa ml.

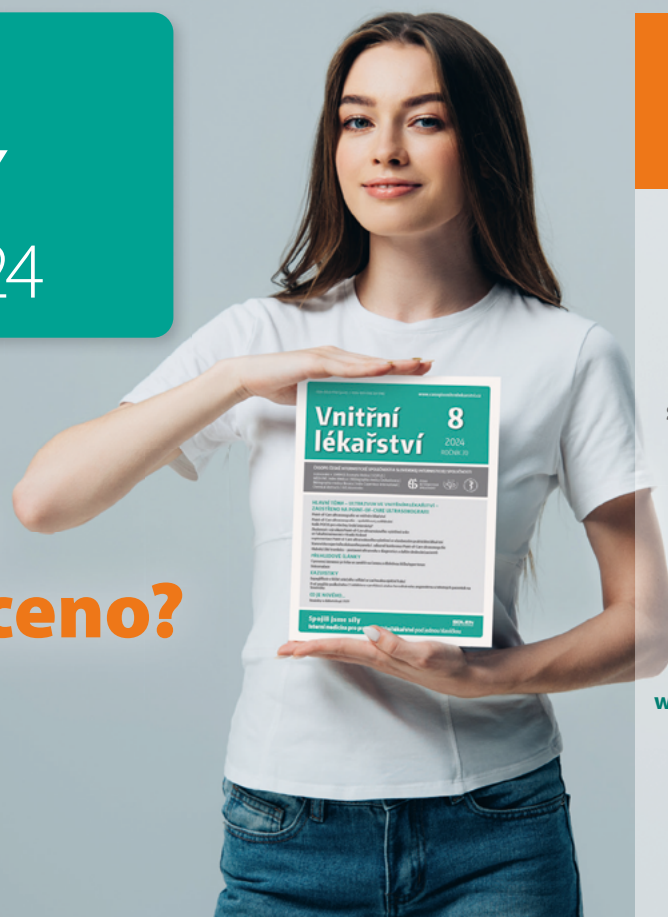
131

# Vnitřní lékařství

na rok 2024

## Už máte předplaceno?

 **SOLEN**  
let s vámi



**PŘEDPLATNÝM  
ČASOPISU  
NA ROK 2024  
ZÍSKÁTE**

8 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

Přístup k archivu PDF  
s praktickými tabulkami  
pro internisty



**OBJEDNÁVEJTE**

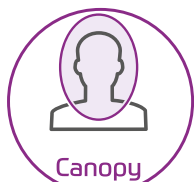
[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)

585 204 335



# METABOLICKÝ MONITOR COSMED Q-NRG



**Q-NRG™+**  
Metabolic Monitor



**Přístroj pro měření kalorimetrické spotřeby ventilovaných pacientů, pacientů s maskou i kanopy.**

- přehledný 10" barevný dotykový displej
- klidová energetická spotřeba u ventilovaných i spontánně dýchajících osob
- metabolické vyhodnocení (REE, RQ, VO<sub>2</sub>, VCO<sub>2</sub>, VE)
- zobrazení distribuce spotřeby cukry, tuky, bílkoviny

**Pro bližší informace nás kontaktujte:**

Čechy: Dušan Tomek  
d.tomek@kardioline.cz  
tel.: +420 725 589 180

Morava: Monika Breksová  
m.breksova@kardioline.cz  
tel.: +420 602 273 983

Kardio-Line spol. s r. o.  
Antonínská 552/5, 602 00 Brno  
www.kardioline.cz

# Léčba dyslipidemie u metabolického syndromu

**Michal Vrablík**

3. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Metabolický syndrom nadále představuje jednu z nejčastějších klinických situací asociovaných se zvýšením kardiometabolického rizika v Česku. Dyslipidemie nacházená u pacientů s metabolickým syndromem je hlavním nositelem zvýšeného rizika atherotrombotických komplikací. Nefarmakologická opatření zlepšují kromě dyslipidemie také všechny ostatní složky metabolického syndromu. Jejich prosazení je nesnadné a farmakoterapie by zejména u osob ve vysokém a velmi vysokém kardiovaskulárním riziku neměla být odkládána. Hypolipidemická léčba u osob s metabolickým syndromem má být založena na statinu, případně v kombinaci s ezetimibem. U statin intolernantních můžeme nově využívat kyselinu bempedoovou. Fenofibrát může být použit u konkrétních pacientů, je třeba otestovat jeho vliv na koncentrace non-HDL-C a apolipoproteinu B u konkrétního léčeného. Využití omega-3 mastných kyselin v našich podmínkách není relevantní, jediný prokazatelně účinný přípravek (ethyl ester eikosapentaenové kyseliny) není v Česku dostupný. PCSK9 terapie pomohou dosáhnout cílových hodnot i u obtížně léčitelných pacientů v kategoriích vysokého nebo velmi vysokého rizika.

**Klíčová slova:** metabolický syndrom, dyslipidemie, statiny, ezetimib, bempedoová kyselina, PCSK9, fenofibrát.

## Treatment of dyslipidemia in metabolic syndrome

Metabolic syndrome continues to represent one of the most common clinical situations associated with increased cardiometabolic risk in the Czech Republic. Dyslipidemia found in patients with metabolic syndrome is the main carrier of increased risk of atherothrombotic complications. Non-pharmacological measures improve all other components of the metabolic syndrome in addition to dyslipidemia. Their enforcement is difficult and pharmacotherapy should not be postponed, especially in persons at high and very high cardiovascular risk. Hypolipidemic treatment in people with metabolic syndrome should be based on a statin, possibly in combination with ezetimibe. For those intolerant to statins, we can now use bempedoic acid. Fenofibrate can be used in specific patients, it is necessary to test its effect on the concentrations of non-HDL-C and apolipoprotein B in a specific patient. The use of omega-3 fatty acids in our conditions is not relevant, the only demonstrably effective preparation (ethyl ester of eicosapentaenoic acid) is not available in the Czech Republic. PCSK9 therapies will help achieve target values even in difficult-to-treat patients in the high or very high risk categories.

**Key words:** metabolic syndrome, dyslipidemia, statins, ezetimibe, bempedoic acid, PCSK9, fenofibrate.

O metabolickém syndromu (MetS) jako nepříznivé konstelaci kardiometabolických rizik asociovaných s inzulinovou rezistencí hovoříme již několik dekád. Prevalence stoupá s věkem, průměrně v dospělé české populaci uvažujeme o přibližně 25 až 30 % osob, které splňují uznávanou definici (1). Jasná data o narůstajícím zastoupení osob s vyšší než optimální tělesnou hmotností následovanou stejným trendem výskytu diabetu v Česku umožňují očekávat, že se i prevalence MetS ubírá tímto směrem (2). Zásadním významem metabolického syndromu je zvýšené

riziko rozvoje diabetu mellitu 2. typu a aterosklerotických cévních onemocnění (ASKVO). MetS představuje velmi názornou ilustraci konceptu multiplikativnosti působení rizikových faktorů přítomných současně (3). I nenápadné odchylky ve výši krevního tlaku, hodnotách krevních lipidů či parametrech glukózového metabolismu, jak je typicky u osob s MetS vidáme, akcelerují průběh aterosklerózy více než významnější elevace jednoho rizikového faktoru. Má tedy smysl stále připomínat význam této situace, s níž se v klinické praxi setkáváme velice často.



- Fixní kombinace ezetimibu a atorvastatinu
- Možné titrace 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg a 10/80 mg
- Léčba hypercholesterolemie
- Prevence kardiovaskulárních příhod
- Účinně redukuje objem aterosklerotických plátů<sup>1</sup>
- Lepší adherence k léčbě díky sloučení dvou tablet do jedné



**Zkrácená informace o přípravku: Zederno 10mg/10mg potahované tablety, Zederno 10mg/20mg potahované tablety, Zederno 10mg/40mg potahované tablety, Zederno 10mg/80mg potahované tablety**  
**Indikační skupina:** látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s jinými látkami upravující hladiny lipidů. **Složení:** jedna potahovaná tableta obsahuje 10mg ezetimibu a 10mg nebo 20mg nebo 40mg nebo 80mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli). **Indikace:** hypercholesterolemie, jako přidatná terapie k dietě u dospělých s primární (heterozygotní a homozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemie nebo smíšenou hyperlipidemií, která již byla kontrolována atorvastatinem a ezetimibem podávanými současně ve stejné dávce, avšak jako dva samostatné přípravky. **Prevence kardiovaskulárních příhod:** jako substituční léčba u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IČS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), u dospělých dostávajících atorvastatin a ezetimib současně ve stejné dávce. **Dávkování a způsob užívání:** 1 tableta denně. Maximální doporučená dávka je 10mg/80mg denně. Přípravek Zederno není vhodný pro počáteční terapii. Zahájení léčby nebo úprava dávky, pokud je to nutné, má být provedena pouze s monokomponenty a po nastavení příslušných dávek je možný přechod na pevnou kombinaci dávek odpovídající síly. **Způsob podání:** perorálně, tableta má být zapita dostatečným množstvím tekutiny. Lze podat jako jednu dávku kdykoli během dne (nejlépe ve stejnou dobu), s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC, v těhotenství, při kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6). Ezetimib/atorvastatin je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo při nevyšetřených přetrvávajících zvýšených sérových transaminázách přesahujících 3násobek horního limitu normálu (ULN), u pacientů léčených antivirotyky glekaprevirem/pibrentasivirem proti hepatitidě C. Přípravek Zederno se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir současně s cyklosporinem (viz body 4.4 a 4.5). **Interakce:** při nasazování ezetimibu/atorvastatinu u pacientů léčených cyklosporinem je nutná opatrnost. U pacientů léčených ezetimibem/atorvastatinem a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.4). **Fibráty:** u pacientů léčených fenofibrátem a ezetimibem si lékaři mají být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát). Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu a ke zvýšenému riziku myopatie. V případech, kdy se současně podávají těchto léčivých přípravků s atorvastatinem vyhnout nelze, je nutno zvážit nižší zahajovací a maximální dávku atorvastatinu, přičemž se doporučuje příslušné klinické sledování pacienta (viz tabulka 1 SPC). Současné podávání přípravků, které jsou inhibitory BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. U pacientů se současnou léčbou přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nemá dávka ezetimibu/atorvastatinu přesáhnout 10/20mg denně (viz body 4.2 a 4.4). Podávání atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir současně s cyklosporinem (viz bod 4.4). Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat, riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být též zvýšeno při současném podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy a daptomycinu. U některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). **Hlavní nežádoucí účinky:** nazofaryngitida, alergické reakce, hyperglykémie, bolest hlavy, faryngolaryngální bolest, epistaxe, nadýmání, průjem, zácpa, nauzea, dyspepsie, artralgie, svalové křeče, otoky kloubů, bolesti končetin, bolest zad, myalgie. Abnormální testy jaterních funkcí, zvýšení kreatininu v krvi. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Upozornění: Myopatie/rhabdomyolýza:** byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. U pacientů s predispozicí k rhabdomyolýze je nutno předepisovat ezetimib/atorvastatin opatrně. Ezetimib/atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. Při podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatin a ezetimib/atorvastatin) současně s daptomycinem byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy. Kvůli neznámému účinku zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní nedostatečností nedoporučuje podávání ezetimibu/atorvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů ezetimibem/atorvastatinem a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5). **Myastenien gravis/Oční forma myastenien:** bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myastenien gravis nebo oční formu myastenien (viz bod 4.8). **Těhotenství a kojení:** ženy ve fertilním věku musí během léčby používat příslušné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3). Ezetimib/atorvastatin je během těhotenství a kojení kontraindikován. **Balení na trhu:** Velikosti balení 30, 30x1 potahovaná tableta/ balení 100, 100x1 potahovaná tableta. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum poslední revize textu:** 10.8.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** Zederno 10mg/10mg potahované tablety: 31/458/20-C/Zederno 10mg/20mg potahované tablety: 31/459/20-C/Zederno 10mg/40mg potahované tablety: 31/460/20-C/Zederno 10mg/80mg potahované tablety: 31/461/20-C. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

Literatura: 1. Kenichi T et al. PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol; 2015; 66(5): 495-507.

## Význam dyslipidemie u metabolického syndromu

Dyslipidemie u MetS (ale i diabetu 2. typu) má nejvíce důkazů pro zásadní význam při urychlení progresu aterosklerotických cévních změn. Je charakterizovaná hypertriglyceridemií, nízkými hladinami HDL-cholesterolu (HDL-C), zvýšením hladin LDL-cholesterolu (LDL-C) nebývá dominantní, charakteristické jsou vysoké koncentrace apolipoproteinu B (apoB) a akumulací malých, denzních LDL částic. Postprandiální dyslipidemie (nebo spíše protražovaná postprandiální hyperlipidemie) v důsledku enterocytární produkce chylomikronů a jejich zbytků, stejně jako zhoršená clearance představuje další významně proaterogenní změny metabolismu lipidů a lipoproteinů, které nacházíme u osob s MetS (4, 5).

Dyslipidemie usnadňuje retenci aterogenních lipoproteinů proteoglykany v arteriální intimě, po které mohou podstoupit oxidativní a enzymatickou modifikaci generující toxické produkty, které mohou podporovat aterogenezi. Malé, denzní LDL jsou snadněji zadržovány vaskulárními proteoglykany než větší LDL částice a jsou náchylnější k oxidativní modifikaci (6). Navíc u chronických zánětlivých stavů, což MetS bezpochyby je, mohou částice HDL získat zánětlivou molekulu, sérový amyloid A (SAA), jehož přítomnost na HDL může vést k jeho vazbě na vaskulární proteoglykany. Jakmile jsou navázány, ztrácí HDL partikule své protizánětlivé a antiaterogenní vlastnosti, což se týká i role v reverzním transportu cholesterolu (7). HDL částice navázané v arteriální intimě mohou také podléhat stejným modifikacím a vytvářet stejné toxické produkty jako zadržované LDL, VLDL a jejich aterogenní zbytky. Ačkoli lipoproteiny bohaté na TG (TRL) nemusí být přímo aterogenní, apolipoprotein C-III v nich obsažený může hrát roli v aterogenezi tím, že indukuje adhezni molekuly a stimuluje zánět, migraci a proliferaci buněk hladkého svalstva cév (8).

Snad nejpřesvědčivější důkazy o tom, že dyslipidemie hraje kauzální roli v patogenezi ASKVO osob, metabolickým syndromem či diabetem poskytují klinické studie, ve kterých hypolipidemická léčba, zejména statiny, ale také ezetimib a inhibitory PCSK-9 zásadně příznivým způsobem ovlivnily prognózu léčených (9–11). Žádný terapeutický přístup neměl tak jednoznačné a zásadní účinky na prevenci ASKVO u MetS jako statiny. Přesto právě u této lékové skupiny nepřestávají pochybnosti s ohledem na dokumentované zhoršení glukózové homeostázy dokumentované pro tato léčiva.

## Změna životního stylu: první nutný krok v léčbě dyslipidemie u metabolického syndromu

Doporučení odborných společností se shodují na důležitosti zdravého životního stylu pro primární a sekundární prevenci ASKVO u všech pacientů (12, 13). Ačkoli mnohá z těchto doporučení nejsou

specifická pro pacienty s MetS, platí, že snížení rizika ASKVO by bylo podobné, ne-li totožné u pacientů s poruchami metabolismu lipidů/lipoproteinů s MetS nebo bez něj. Snížení LDL-C, které posiluje vyhýbání se trans-tukům, snížení nasycených tuků ve stravě a tělesné hmotnosti, pokud je přítomna nadváha/obezita, jsou v souladu s obecnými dietními doporučeními, která dnes můžeme doporučit prakticky každému ke snížení rizika ASKVO. Dieta středomořského stylu se jeví jako univerzálně použitelný vzor zdravé stravy a takto ji také zmiňují všechna relevantní doporučení (14). Pro redukci hmotnosti kalorická restrikce k dosažení snížení hmotnosti o 5–10 % mírně sníží LDL-C, ale také (a významněji) TG, zvýší HDL-C a sníží krevní tlak, biomarkery zánětu, protrombotický stav a hladiny glykemie u pacientů s MetS. Tyto změny v lipidech nastávají týdně po stabilizaci tělesné hmotnosti. Zvýšení fyzické aktivity je také součástí zdravého životního stylu a má být součástí nejen snah o zlepšení kardiometabolického profilu, ale i všech snah o redukci hmotnosti. Jak uvádějí poslední doporučení Evropské kardiologické společnosti, jakékoli zvýšení úrovně fyzické aktivity má význam a měli bychom jej pomoci u pacientů prosadit i v případech, že se nezdáří dosažení cíle alespoň 150 minut pohybové aktivity týdně (12). Za klinicky důležité považujeme fakt, že nemá význam odkládání účinné farmakoterapie u pacienta, který plánuje nebo je již v procesu změny životního stylu. U osob s MetS odkládáním účinných intervencí ztrácíme cenný čas, který by jinak pacient mohl trávit již s úspěšně kontrolovaným krevním tlakem, hladinou cholesterolu atd. V dalším textu zrevidujeme údaje o jednotlivých možnostech hypolipidemické farmakoterapie u pacientů s metabolickým syndromem.

## Statiny

Statiny představují nadále základ hypolipidemické farmakoterapie u pacientů s MetS. Nejenže zlepší lipidový profil, ale především mimo jakoukoli pochybnost zlepši prognózu pacientů snížením rizika aterotrombotické příhody (15). Pacienti s MetS s ohledem na vyšší riziko ASKVO spojené s jeho přítomností budou aspirovat na nižší cílové hodnoty LDL-C (non-HDL-C i apolipoproteinu B) než pacienti srovnatelných charakteristik bez MetS.

Proto bude častěji u těchto pacientů nutné volit intenzivní statinovou terapii (atorvastatin 40 a více mg denně, rosuvastatin 20 a více mg denně). Tato terapie zejména u osob s MetS může urychlit zhoršení glukózové homeostázy a urychlit rozvoj diabetu 2. typu (16). Jak ukazují recentní experimentální práce, jde především o prohloubení inzulínové rezistence (17). To je skutečně významnější právě u osob s MetS. Snížení rizika aterotrombotické příhody u osob s MetS užívajících statiny je však 10krát významnější než zhoršení inzulínové rezistence a neměli bychom proto se statinem z tohoto důvodu vůbec váhat (18).

**Tab. 1.** Cílové hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apolipoproteinu B podle kategorizace rizika ASKVO

Riziko	Nízké až středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 2,6	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	< 1,0	< 0,8	< 0,65	< 0,55

## Ezetimib

Velmi vhodný přípravek do kombinace se statinem u osob s MetS je selektivní inhibitor intestinální absorpce cholesterolu ezetimib. Prokázal opakovaně, že u osob s inzulinovou rezistencí, MetS či diabetem efektivně napomáhá korekci dyslipidemie i snížení cévního rizika (19). Navíc víme, že snižuje postprandiální fluktuace lipoproteinů, které jsou u osob s MetS vždy výraznější a zřejmě se podstatným způsobem podílejí na zvýšení rizika aterosklerózy u těchto osob (20).

## Kombinace statinu s ezetimibem jako možnost zahájení hypolipidemické terapie

V poslední době se jako další možnost rychlého dosažení cílových hodnot v kategoriích vysokého a velmi vysokého rizika připomíná možnost zahájení hypolipidemické farmakoterapie fixní kombinací vysoce účinného statinu s ezetimibem. Tento postup se jeví racionální zvláště u pacientů, jejichž vstupní hodnoty LDL-C (non-HDL-C či apolipoproteinu B) jsou více než 50 % nad doporučenou cílovou hodnotou (21). V takových případech je vhodné kombinaci léčbu zvážit ihned od počátku léčby. Tolerance ezetimibu je většinou tak dobrá, že není problém s odlišením nežádoucích účinků – většina bude vázaná na podávaný statin. Navíc rychlé dosažení cílové hodnoty má příznivý vliv na prognózu nemocného a současně zlepšuje dlouhodobou adherenci (22). Prakticky musíme připomenout, že fixní kombinace statinu s ezetimibem nejsou v současné době, bohužel, hrazeny jako první krok v léčbě dyslipidemie, ale pouze jako tzv. substituční léčba u pacientů léčených volnou kombinací statinu s ezetimibem.

## Bempedoová kyselina

Poslední přírůstek do hypolipidemického portfolia je inhibitor kyselý citrát lyázy, kyselina bempedoová. Inhibicí jednoho z enzymů endogenní biosyntetické kaskády cholesterolu pracuje bempedo-

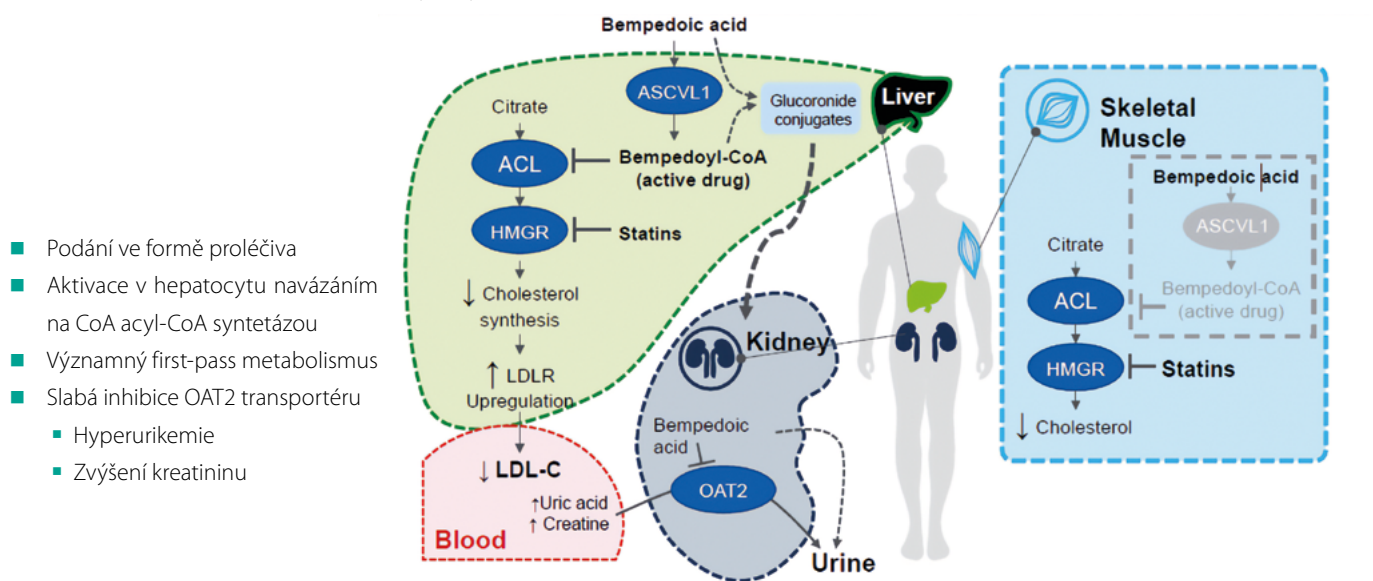
nát na „statinovém principu“, pouze o několik kroků nad místem účinku statinů.

Snížení LDL-C při použití kyseliny bempedoové se pohybuje průměrně na úrovni 25 % hodnot před léčbou. Nejlepších výsledků je dosaženo kombinací s ezetimibem, kdy sledujeme redukcí LDL-C kolem 40 % (23). Důležité je, že tato nová léčba prošla úspěšně klinickým testováním, které poskytlo jasný důkaz o příznivém vlivu na riziko ASKVO (24). Zajímavé je, že bempedoová kyselina ovlivňuje parametry glukózové homeostázy spíše příznivě a nezvyšuje riziko rozvoje DM 2. typu. Naopak v poolované analýze 3 klinických studií se při podávání bempedoové kyseliny osobám s MetS zlepšily hladiny lačné glykemie i HbA1c (25). Zatím je bempedoová kyselina v České republice hrazena pacientům netolerujícím statiny, kteří při monoterapii ezetimibem nemají uspokojivou kontrolu dyslipidemie v kontextu vysokého a velmi vysokého rizika.

## Fenofibrát

Oddíl o agonistech PPAR alfa receptorů nazveme záměrně generickým názvem jednoho ze zástupců, protože ostatní aktuálně na českém trhu nejsou dostupné. PPAR alfa je transkripční faktor regulovaný volnými mastnými kyselinami, jež působí jako hlavní regulátor metabolismu jaterních lipidů a lipoproteinů, včetně zvýšené oxidace mastných kyselin a snížené syntézy mastných kyselin, apo C-III, TG a VLDL, zatímco aktivitu LPL zvyšuje (26). Známa post-hoc analýza několika studií s fibráty zpracovaná profesorem Sacksem naznačila, že tato léčba snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s dyslipidemií charakterizovanou vyššími TG a snížením HDL-C (27). Tento nálezn byl ověřován ve studii PROMINENT s vysoce selektivním agonistou PPAR alfa pemafibrátem. Ten nakonec vedl k příznivému ovlivnění parametrů metabolismu na triglyceridy bohatých částic, ale zvyšoval koncentraci LDL-C i apoB, a tak nepřinesl očekávané snížení rizika ASKVO (28). Nutno v této souvislosti připomenout, že fenofibrát a pemafibrát jsou odlišné molekuly a nelze

**Obr. 1.** Mechanismus účinku bempedoové kyseliny



- Podání ve formě proléčiva
- Aktivace v hepatocytu navázáním na CoA acyl-CoA syntetázou
- Významný first-pass metabolismus
- Slabá inhibice OAT2 transportéru
  - Hyperurikemie
  - Zvýšení kreatininu

ACL, ATP-citrate lyase; ASCVL1, very long-chain acyl-CoA synthetase-1; BA, bempedoic acid; HMGR, 3-hydroxy-3-methylglutarat reductase; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LDLR, low-density lipoprotein receptor; OAT2, organic anion transporter-2. Adapted from Ballantyne et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(4):853–864.

extrapolovat výsledky studie PROMINENT na celou skupinu fibrátů nebo na fenofibrát přímo. Je nadále možné, že některým pacientům s perzistentní hypertriglyceridemií (nad 2,3 mmol/l) při léčbě statiny fenofibrát sníží riziko aterosklerotických komplikací. Tito nemocní budou charakterizováni dalším poklesem koncentrace non-HDL-C a apolipoproteinu B po zařazení fenofibrátu do léčby. Tento efekt se jeví jako značně individuální, a je tedy nutné jej ověřit u konkrétního nemocného. Byly navrženy i některé mechanismy vysvětlující odlišnosti v léčebných efektech na individuální úrovni (např. polymorfismus apolipoproteinu E) (29). Je jisté, že fenofibrát nemá podobně univerzální použití v léčbě dyslipidemie metabolického syndromu jako statiny, ale individuálně může představovat možnost zlepšení dlouhodobého rizika kardiometabolických komplikací u vybraných osob s MetS.

### Omega 3 mastné kyseliny

Ačkoli omega-3 mastné kyseliny přitahují pozornost jako hypolipidemika po dekády, nemáme v současnosti v Česku žádného zástupce této lékové třídy. Dlouhou dobu byly rybí mastné kyseliny považovány za vhodné právě u osob s hypertriglyceridemií/smíšenou DLP. Připomeňme ale, že konzistentní doklad podporující jejich použití máme pouze pro ethyl ester kyseliny eikosapentaenové (EPA), který ve studii REDUCE-IT snížil výskyt sledovaných vaskulárních událostí o 25 % (30). Tento efekt byl ale vlivem na lipidy zprostředkovaný pouze z menší části. Významnější pravděpodobně byly vlivy protizánětlivé nebo antitrombogenní. Žádný

z dostupných přípravků omega-3 mastných kyselin v ČR nemá důkazy o vlivu na aterosklerogenní riziko a suplementaci těmito přípravky nedoporučujeme ani z hlediska ovlivnění lipidů ani jako strategii snížení vaskulárního rizika.

### Terapie ovlivňující PCSK9

Farmakologické přístupy, které inhibují efekty proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9), mohou snížit LDL-C o > 50 %, pokud jsou použity samostatně nebo v kombinaci se statiny a/nebo ezetimibem (10, 11). V současné době dostupné plně lidské monoklonální protilátky, evolocumab a alirocumab, snížily riziko aterosklerotických příhod u vysoce rizikových subjektů ve studiích FOURIER a ODYSSEY OUTCOMES (10, 31). Relativní snížení primárního cíle bylo podobné u pacientů s diabetem, prediabetem nebo normoglykemií; nicméně, protože absolutní incidence primárního cílového ukazatele byla vyšší u pacientů s diabetem, absolutní snížení bylo také větší u pacientů s diabetem než u pacientů s prediabetem nebo normoglykemií. Nebylo zaznamenáno žádné zvýšení rizika nově vzniklého DM u pacientů s prediabetem, jak dříve prokázaly statiny (32).

Inklisiran je malá interferující RNA (siRNA), která inhibuje syntézu PCSK9. Inclisiran působí selektivně v játrech, protože je konjugován s triantenárním N-acetylgalaktosaminem (GalNAc), který poskytuje vysokoafinitní vazbu na asialoglykoproteinové receptory hepatocytu (33). Několik studií prokázalo, že inklisiran je dobře snášen a že subkutánní injekce 300 mg každých 6 měsíců snížily LDL-C přibližně o 50 %

# Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme  
**1 140 kongresů  
a seminářů**



Při **on-line** vzdělávání jsme zaregistrovali  
**31 960 lékařů**



Počet **zobrazení** webových stránek  
našich časopisů je **959 120** za měsíc



Nevňujeme se jen práci.  
V Solenu se narodilo **45 dětí**



V našich časopisech  
jsme vydali **16 523  
odborných článků**

## CHOLESTEROL POD KONTROLOU



- Bez omezení specializace předepisujícího lékaře<sup>1</sup>
- Bez doplatku pro pacienta ve všech silách a baleních<sup>2</sup>

## Rosuvastatin + ezetimib v jedné tabletě je účinnou kombinací pro snížení LDL-C<sup>3,4,5</sup>

### SORVASTA PLUS

#### Zkrácená informace o přípravku:

**Název přípravku:** Sorvasta Plus 10 mg/10 mg, 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 10 mg, 15 mg, 20 mg, nebo 40 mg a ezetimibum 10 mg. Tableta obsahuje laktózu a méně než 1 mmol (23 mg) sodíku. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie/homozygotní familiální hypercholesterolemie. Jako substituční léčba, která je doplňková k dietním a jiným nefarmakologickým léčebným opatřením (např. cvičení, snížení tlmotnosti) pro použití u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemí (heterozygotní familiální a nefamiliální) nebo homozygotní familiální hypercholesterolemí, kteří jsou adekvátně léčeni jednotlivými účinnými látkami podávanými souběžně se stejným dávkováním jako v této fixní kombinaci, ale jako samostatné přípravky. Prevence kardiovaskulárních příhod: Přípravek je indikován k substituční terapii u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni kombinací rosuvastatinu a ezetimibu podávanou souběžně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, ale jako samostatné přípravky, ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IČS) a anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS). **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby má pacient dodržovat standardní dietu ke snížení hladiny cholesterolu, která má pokračovat i během léčby. Doporučená dávka přípravku je 1 tableta denně. Přípravek lze podávat v kteroukoli denní dobu, spolu s jídlem nebo bez něj. Před převedením na přípravek Sorvasta Plus má být pacient léčen stabilními dávkami jednotlivých monokomponentních přípravků podávaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku má být stanovena podle dávek jednotlivých složek kombinace v době převodu. Přípravek není vhodný pro počáteční terapii. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, je-li to nutné, se má provádět pouze s monokomponentními přípravky a po stanovení příslušných dávek je možné přivést pacienta na fixní kombinaci dávek příslušné síly. **Kontraindikace:** Přípravek je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, u pacientů s aktivním onemocněním jater včetně nevyšetřené přetrvávající zvýšené koncentrace sérových aminotransferáz a při zvýšení sérových aminotransferáz překračujících trojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN), u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), u pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sobosbuviv/velpatasvir/vosilaprevir, u pacientů dostávajících současně cyklosporin, během těhotenství a laktace a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají příslušná antikoncepční opatření. Přípravek Sorvasta Plus 40 mg/10 mg je kontraindikován u pacientů s predispozicí k myopatii/rabdomyolýze. **Zvláštní upozornění:** Účinky na ledviny - během rutinního sledování je vhodné u pacientů léčených dávkou rosuvastatinu 40 mg zvážit vyšetření renálních funkcí. Účinky rosuvastatinu na kosterní svalstvo, například myalgie, myopatie a vzácně rabdomyolýza, byly hlášeny u pacientů léčených rosuvastatinem při všech dávkách a zejména při dávkách > 20 mg. Po uvedení ezetimibu na trh byly popsány případy myopatie a rabdomyolýzy. Léčba pacientů, u nichž došlo k rozvoji rabdomyolýzy, užívala spolu s ezetimibem i statin. Nicméně velmi vzácně byla rabdomyolýza popisována i při monoterapii ezetimibem a také velmi vzácně byla popisována i po přidání ezetimibu k ostatním lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšením rizikem rabdomyolýzy. Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) > 10násobek horní hranice normálu (ULN), je nutno ezetimib, všechny statiny a veškeré tyto jiné léky, které pacient souběžně užívá, okamžitě vysadit. Přípravek se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti u důsledku rabdomyolýzy (například seps, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy, nebo nekontrolované záchvaty). Přípravek se nesmí podávat souběžně se systémovou léčbou kyselinnou fosfátovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinnou fosfátovou. Podobně, jako je tomu při použití jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, je třeba přípravek Sorvasta Plus používat s opatrností u pacientů, kteří konzumují nadměrné množství alkoholických nápojů a/nebo kteří mají v anamnéze onemocnění jater. Zvýšená systémová expozice rosuvastatinu byla pozorována u subjektů užívajících rosuvastatin souběžně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem. V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny. Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyly stanoveny. Pokud se přípravek přidá k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fludionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat INR. U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Interakce: Cyklosporin, inhibitory proteázy, inhibitory transportních proteinů, fibráty, kyselina fosfátová, antacidá, antikoagulantia, erythromycin, enzymy cytochromu P450, kofeinstamin, digoxin, perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba (HRT). Pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky známými tím, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. Pokud léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než 2násobně, není nutné upravovat úvodní dávku, avšak je třeba opatrnosti při zvýšení dávek rosuvastatinu nad 20 mg. V některých případech vedlo souběžné podávání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a k rabdomyolýze. Při souběžném užívání tikagreloru a rosuvastatinu se doporučuje kontrola funkce ledvin a hladiny CPK. **Těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován v těhotenství a při kojení. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky pozorované při užívání rosuvastatinu jsou obecně mírné a přechodné. Mezi časté nežádoucí účinky rosuvastatinu patří: diabetes mellitus, bolest hlavy, závrať, zácpa, nauzea, bolest břicha, myalgie, astenie, únava, průjem, flatulence, zvýšené ALT nebo AST. **Balení:** 10/10 mg, 20/10 mg, 40/10 mg po 30 po 30 tbl./tm, 40/10 mg po 30 tbl./tm a 90 tbl./tm. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Datum poslední revize textu SPC: 22. 6. 2023.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko, Reg. č.: 10 mg/10 mg: 31/548/17-C; 15 mg/10 mg: 31/549/17-C; 40 mg/10 mg: 31/551/17-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepřetržitá veřejná informační služba: tel. +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/leciwa-a-jine-produkty.

#### Literatura:

1. <https://www.sukl.cz/modules/medication>; 2. Aktuálně platný ceník KRKA platný od 1.10.2022, na vyžádání; 3. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. Fundamental & Clinical Pharmacology 2010; 24: 19–28.; 4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk. Euro Heart J. 2019; 00: 1–78.doi:10.1093/eurheartj/ehz455; 5. SPC Sorvasta Plus

u několika populací subjektů včetně pacientů s diabetem a MetS (34). Nebyl pozorován žádný vliv na glukometabolické parametry nebo prevalenci nově vzniklého diabetu. Hlavní přitažlivost tohoto léku je, že se podává pouze dvakrát ročně, což bude pravděpodobně spojeno s lepší adherencí než jiné dostupné přístupy ke snížení lipidů (tj. statiny a ezetimib). Zatím máme k dispozici analýzu ze studie ORION-10, která ve skupině 1 561 účastníků s ischemickou chorobou srdeční demonstrovala srovnatelný vliv inklisiranu na hladiny aterogenních lipidů ve skupinách s MetS, DM 2. typu a skupinou s normální glukózovou homeostázou (35). Inklisiran je v současné době hodnocen ve studii ORION-4, 5leté studii hodnotící KV cílové ukazatele u přibližně 15 000 velmi vysoce rizikových subjektů, výsledky by měly být dostupné v roce 2026.

## Intervence dyslipidemie u osob s metabolickým syndromem v roce 2024

Dosažení kontroly dyslipidemie u osob s metabolickým syndromem představuje důležitý a dosažitelný prostředek ke snížení rizika předčasných aterosklerotických příhod u osob s inzulínovou rezistencí a MetS. Časná iniciace kombinačních hypolipidemických režimů založených na statinu s ezetimibem je základem hypolipidemických strategií. U osob s intolerancí statinů můžeme nově využít bempedoovou kyselinu. Fenofibrát budeme používat individualizovaně, předpoklad benefitu z hlediska rizika ASKVO je vázán na dokumentaci příznivého ovlivnění non-HDL-C/apoB. PCSK9 terapie umožní dosažení cílových hodnot i ve skupinách osob s vysokým a velmi vysokým rizikem.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P et al. The Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors in the Czech Population in 2015-2018. The Czech post- MONICA Study. *Cor Vasa* 2020; 62:6-16.
- Zdravotnická ročenka České republiky 2021. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, listopad 2022, Available from: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8619>
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.
- Pang J, Chan DC, Barrett PH, Watts GF. Postprandial dyslipidaemia and diabetes: mechanistic and therapeutic aspects. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:303-9.
- Stahel P, Xiao C, Nahmias A, Lewis GF. Role of the Gut in Diabetic Dyslipidemia. *Frontiers in endocrinology* 2020;11:116.
- Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense low density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993;94:350-6.
- Han CY, Tang C, Guevara ME, et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2016;126:266-81.
- Li C, Zhang M, Dai Y, Xu Z. MicroRNA-424-5p regulates aortic smooth muscle cell function in atherosclerosis by blocking APOC3-mediated nuclear factor-kappaB signalling pathway. *Exp Physiol* 2020;105:1035-49.
- Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-82.
- Marouf BH, Iqbal Z, Mohamad JB, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients With Diabetes. *Clin Ther* 2022;44:331-48.
- Vrablík M, Cífková R, Tuka V, Linhart A. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*. 2022;64:165-211.
- Vrablík M, Piňha J, Bláha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev*. 2019; 4(3):19-30.
- Hernaiz A, Castaner O, Goday A, et al. The Mediterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61.
- The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-125
- Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20167359.
- Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, et al. Statins Are Associated With Increased Insulin Resistance and Secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Nov;41(11):2786-2797. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316159. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34433298; PMCID: PMC8551023
- Sattar N. Statins and diabetes: What are the connections? Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism 2023;37:101749.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571-82.
- Yunoki K, Nakamura K, Miyoshi T, et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipemia and its induced endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2011;217:486-91.
- Banach M, Penson PE, Vrablík M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2021;166:105499.
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165:147-52.
- Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24:791-801.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-64.
- Shapiro MD, Taub PR, Louie MJ, Lei L, Ballantyne CM. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with and without metabolic syndrome: Pooled analysis of data from four phase 3 clinical trials. *Atherosclerosis*, 2023;378:117182, ISSN 0021-9150, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.973>.
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx, J et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-93.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387:1923-34.
- Christidis DS, Liberopoulos EN, Kakafika AI et al. The effect of apolipoprotein E polymorphism on the response to lipid-lowering treatment with atorvastatin or fenofibrate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2006 Sep;11(3):211-21. doi: 10.1177/1074248406293732. PMID: 17056835.
- Mason RP, Eckel RH. Mechanistic Insights from REDUCE-IT STRENGTHen the Case Against Triglyceride Lowering as a Strategy for Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Am J Med*. 2021;134:1085-90.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
- Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:139-47.
- Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:287-94.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-19.
- Wright RS, Kallend D, Ray KK et al. Evaluation of LDL-C reductions by siRNA treatment with inclisiran in patients with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *European Heart Journal Supplements* 2021, 23, Supplement\_G suab136.001, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab136.001>

# ON-LINE kongres Diabetologie pro praxi 2024



Získejte z pohodlí domova  
» až **6 kreditů** «  
do systému vzdělávání ČLK

4. dubna až  
31. srpna 2024



## Programové bloky

### Diabetologie pro praxi I

- Diabetes a kardiovaskulární riziko – Karásek D.
- Fibrilace síní u diabetiků – Vančura V.
- Diabetes a sport – Rušavý Z.
- Empagliflozin: jak zasáhnout tři cíle naráz? – Krčma M.
- Střevní mikrobiota, imunitní regulace a diabetes – Thon V.

### Diabetologie pro praxi II

- Diabetik v urologické ambulanci – Mrkos D.
- Diabetes a těhotenství – Šinská A.
- Diabetik z pohledu androloga – Šrámková T.
- Možnosti ovlivnění absorpce levothyroxinu – Krčma M.
- Očkování u diabetiků – Pazdiora P.

### Diabetologie pro praxi III

- Dopad diabetu na psychiku – Štechová K.
- Dopad psychiky na diabetes – Krolllová P.
- Jak diabetologům pomáhá spolupráce s psychologem – Maková T.
- Poruchy dýchání ve spánku u obézních pacientů – Kraus J.
- Nízkosacharidová strava – Dohnal R.
- Spektrum bariatrických operací – Dočkal J.
- Kanagliflozin v léčbě diabetika 2. typu – Haluzík M.
- Použití patentovaných probiotik a bakteriálních metabolitů (butyrátu) v praxi diabetologa – Vagnerová H.

*Přednáška podporovaná společností FAVEA Plus a. s.*

## ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.  
I. interní klinika FN Plzeň

## AKREDITACE dle nových pravidel ČLK

- Každý **programový blok** je ohodnocen **2 kredity**, které získáte po úspěšném složení autodidaktického testu.
- Celkem můžete získat **až 6 kreditů**.
- Akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

## CENA

- Registrační poplatek je **600 Kč**  
a zahrnuje 3 programové bloky.

## POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., v odborné spolupráci  
s I. interní klinikou FN Plzeň
- Mgr. Vendula Pávková,  
mob.: +420 777 714 679, pavkova@solen.cz

Registrujte se na  
<https://www.vysilame.tv/diabetologie> →



PARTNEŘI:



SOLENE MEDICAL EDUCATION

# Léčba arteriální hypertenze u metabolického syndromu v roce 2024

Barbora Nussbaumerová, Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, 2. interní klinika  
Fakultní nemocnice Plzeň

Metabolický syndrom je soubor vzájemně provázaných kardiometabolických rizikových faktorů. Zahrnuje zvýšený krevní tlak (TK), dyslipidemii (zvýšenou hladinu triglyceridů a snížený HDL-cholesterol), poruchu glukózové homeostázy a nadváhu nebo obezitu abdominálního typu. Základem intervence je úprava životního stylu. Hranice pro diagnózu a zahájení léčby hypertenze je TK  $\geq 140/90$  mm Hg. Cílem léčby hypertenze je snížení předčasné morbidity a mortality. Cílové hodnoty TK jsou kolem 130/80 mm Hg. Při dobré toleranci zejm. u mladších pacientů snižujeme systolický TK k 120 mm Hg a naopak u starších fragilních pacientů může být kompenzace volnější. Je třeba dosáhnout časně kompenzace hypertenze v prevenci orgánového poškození. Léčený TK však nemá klesat pod 120/70 mm Hg. U pacientů s MS preferujeme inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo sartany, ideálně ve fixních kombinacích s blokátory kalciových kanálů nebo metabolicky neutrálními diuretiky.

**Klíčová slova:** arteriální hypertenze, metabolický syndrom, systém renin-angiotenzin-aldosteron, sympatický nervový systém, cílové hodnoty, zdravý životní styl, farmakoterapie, kardiovaskulární riziko.

## Arterial hypertension in metabolic syndrome, 2024

Metabolic syndrome is a cluster of cardiometabolic risk factors. The diagnosis includes elevated blood pressure (BP), elevated plasma glucose, dyslipidemia (elevated triglycerides and low HDL-cholesterol) and abdominal overweight or obesity. Lifestyle changes are essential in the treatment of MS. Hypertension is defined as office systolic BP values  $\geq 140$  mm Hg and/or diastolic BP values  $\geq 90$  mm Hg which are also borderline values to initiate drug treatment. Lowering blood pressure can substantially reduce premature morbidity and mortality. Provided that the treatment is well tolerated, treated BP values should be targeted to 130/80 mm Hg or lower in most patients, although in some groups the evidence is less compelling. In older patients ( $> 65$  years), systolic BP should be targeted to between 130 and 140 mm Hg, Treated BP should not be targeted below 120/70 mm Hg. An early compensation is essential to prevent target organ damage. A preferable (fixed) combination are ACEi or angiotensin receptor blockers with calcium channel blockers and/or metabolically neutral diuretics.

**Key words:** arterial hypertension, metabolic syndrome, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system, target values, healthy lifestyle, pharmacotherapy, cardiovascular risk.

## Úvod

Metabolický syndrom (MS) je cluster vzájemně se ovlivňujících rizikových faktorů aterosklerotických vaskulárních onemocnění (ASKVO) a diabetes mellitus 2. typu. Zahrnuje zvýšený TK, dyslipidemii (zvýšenou hladinu triglyceridů a snížený HDL-cholesterol spojené s vysokým počtem malých aterogenních denzních LDL částic), poruchu glukózové ho-

meostázy a obezitu zejm. abdominálního – centrálního typu (1–3, Tab. 1). Ve vyspělých zemích, včetně Česka, je prevalence MS velmi vysoká (v průměru u 1/3 mužů a 1/4 žen) a stoupá s věkem. Souvisí především s nevhodným sedavým životním stylem a obezitou (4). Tyto osoby mají 2–3x vyšší riziko ASKVO a 5x vyšší riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu a je přítomno i zvýšené riziko mikrovaskulárních komplikací.

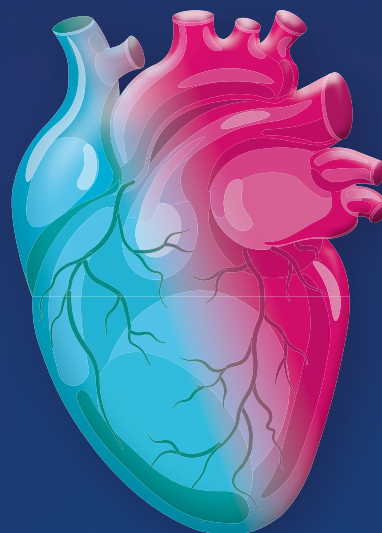
Zkrácené informace o léčivém přípravku **Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety**:  
**Složení:** Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční porucha žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Nežádoucí účinky: Související s telmisartanem:** Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. **Související s indapamidem:** Hypokalemie, únava, závrať, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetrící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny:** Podání s draslíky šetrícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:** Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snížit antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současné léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. **Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:** Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencionována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmu nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natrepii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí zachvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální eufuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 nebo 100 tablet po 80 mg (telmisartanum) / 2,5 mg (indapamidum). **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Vyrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



# YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



**Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku<sup>1,2</sup>**



**Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí<sup>1,2,3,4</sup>**



**Velmi dobrá snášenlivost<sup>3,5,6</sup>**



**Vyšší adherence k léčbě<sup>4</sup>**

**Reference:** 1. SmPLC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. 2. Grassi G., et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66–74. 3. Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66(1): 51–83. Erratum in: Drugs 2006; 66(15): 1987. 4. Widimský J. Jr., et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018; Suppl 7: 1–19. 5. Leonetti G., et al. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-to-moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59–64. 6. Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529–532.

0112012974

**PRO.MED.CS Praha a.s.**  
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4  
Česká republika, www.promed.cs

**35** years  
CARE & INNOVATION

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

Na pacienty s MS se v současné době pohlíží jako na osoby s vysokým tzv. kardiometabolickým rizikem. MS je současně prokoagulačním a prozánětlivým stavem a je přítomno i zvýšené riziko onkologických onemocnění.

Esenciální arteriální hypertenze má multifaktoriální etiologii. Na rozvoji hypertenze se podílí kromě genetické predispozice i řada faktorů zevního prostředí. Je známo mnoho kandidátních genů, jejichž polymorfismy se mohou podílet na kvalitě různých mechanismů řídicích TK – zejména genů pro řízení systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), sympatického nervového systému, metabolismu sodíku atd. Byla prokázána souvislost patofyziologických mechanismů mezi arteriální hypertenzí a poruchami glycidového hospodářství na podkladě propojení genů určujících senzitivitu tkání k vlastnímu inzulinu s geny regulujícími TK. Inzulin má antinatriuretický účinek, protože stimuluje zpětné vstřebávání sodíku. Při inzulinové rezistenci se ztrácí schopnost vazodilatace, naopak kvůli volným mastným kyselinám dochází k vazokonstrikci. Spojujícím článkem je také hyperaktivita sympatického nervového systému (5). Zvýšená aktivita sympatického nervového systému působí presoricky: zvyšuje tepovou frekvenci a způsobuje vazokonstrikci arteriol. Takto zvyšuje periferní cévní rezistenci a následně TK. Sympatická nervová aktivita zvyšuje obsah sodíku v organismu, a tím i objem plazmy, a opět dochází ke zvyšování TK. Katecholaminy působí jako růstové faktory a podílejí se na remodelaci srdce a cév. Sympatikus aktivuje RAAS, který se dále podílí na rozvoji hypertenze (6).

Znalosti nejen diagnostiky, ale i intervence jednotlivých rizikových faktorů MS mohou mnohdy oddálit potenciální komplikace a snížit morbiditu i mortalitu. Včasná detekce a intervence složek MS velmi často ve svém konečném důsledku sníží také náklady v celém systému veřejného zdravotnictví (3). Intervenovány musejí být současně všechny jeho rizikové faktory. Základem je nefarmakologická léčba. V souvislosti s arteriální hypertenzí je třeba zmínit, že v české populaci jsou nejčastějšími rizikovými faktory u osob s MS právě vysoký normální TK a hypertenze spolu s obezitou (4). Zatím neexistuje žádný specifický lék, který by dokázal ovlivnit podstatu MS, i když současný výzkum přinesl již molekuly, které ovlivňují několik rizikových faktorů současně. Léčba arteriální hypertenze musí být proto vedena s ohledem na glukózový a lipidový metabolismus.

## Diagnóza arteriální hypertenze u MS

V diagnostice hypertenze u MS se řídíme platnými odbornými doporučeními pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze. Nejrecentnější

**Tab. 1.** Pro definici MS je nutná přítomnost minimálně 3 rizikových faktorů

Rizikový faktor	
<b>Obvod pasu</b>	muži > 94 cm (nadváha); > 102 cm (obezita) ženy > 80 cm (nadváha); > 88 cm (obezita)
<b>Triglyceridy</b>	≥ 1,7 mmol/l nebo léčba hypolipidemiky
<b>HDL-ch</b>	muži < 1,0 mmol/l ženy < 1,3 mmol/l nebo léčba hypolipidemiky
<b>Krevní tlak</b>	≥ 130/85 mm Hg nebo léčba antihypertenzivy
<b>Glykemie nalačno</b>	≥ 5,6 mmol/l nebo léčba antidiabetiky

HDL-ch – high density lipoprotein cholesterol. Hodnoty obvodu pasu viz citace 1 a 3.

byla vydána v prosinci roku 2023 Evropskou společností pro hypertenzi (ESH). Naše Česká společnost pro hypertenzi (ČSH) je vydala již v r. 2022 (7, 8), přesto se od těch evropských významně neliší. Doporučení ESH i ČSH nedělají žádný rozdíl v diagnostice hypertenze mezi osobami s MS a bez něj. Tzn. za arteriální hypertenzi je považováno opakované zvýšení systolického TK ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolického TK ≥ 90 mm Hg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách v ordinaci standardizovaným postupem a standardizovaným tonometrem; hodnoty nad 135/85 mm Hg potvrzují diagnózu hypertenze při měření TK v domácích podmínkách, při automatickém měření bez přítomnosti lékaře ve zdravotnickém zařízení a jako průměr z denní doby při holterovské monitoraci TK (cut off hodnota pro hypertenzi z 24hodinového průměru je 130/80 mm Hg). Vzhledem k častému výskytu nadváhy nebo obezity u osob s MS je třeba brát v potaz šíři manžety tonometru. Hodnoty TK měřeného v ordinaci v rozmezí 130–139/85–89 mm Hg jsou označovány jako vysoký normální TK a již jsou diagnostické pro MS. Za zmínku stojí odborná doporučení severoamerických odborných společností, která od r. 2017 diagnostikují hypertenzi od hodnot TK 130/80 mm Hg měřených v ordinaci (9).

## Režimová opatření v léčbě hypertenze u MS

Zavedení zásad zdravého životního stylu je pro všechny rizikové faktory MS esenciální (Tab. 2). Pacienti mají být edukováni o nutnosti ukončení kuřáckého návyku, protože kouření zvyšuje aktivitu sympatického nervového systému a prohlubuje inzulinovou rezistenci.

Při redukci hmotnosti o 5–10 % dojde u pacientů s MS k redukci viscerálního tuku až o 40 %, a tím se významně zlepší senzitivita k inzulinu a následně se zlepší také rizikové faktory spojené s MS. V dietě je nutné omezení solení. Doporučený maximální příjem soli je kolem 5 g kuchyňské soli, což odpovídá 1 čajové lžičce a 2 gramům sodíku. Toto množství přijmeme v potravinách, aniž bychom navíc zbytečně přisolovali. Doporučení ESH navíc uvádějí vhodnost navýšení příjmu draslíku a záměnu NaCl za KCl při solení (7). Má se omezovat konzumace nasycených mastných kyselin (živočišné tuky kromě rybích, nejvíce škodlivé jsou trans mastné kyseliny v některých průmyslově zpracovaných tucích). Vhodné je zvýšení příjmu zeleniny a ovoce (minimálně 200 g od každého, u diabetiků sledovat příjem sacharidů), ořechů

**Tab. 2.** Nefarmakologická léčba hypertenze dle (8)

Snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou
Omezení soli na příjem kolem 5 g, tj. 2 g sodíku za den
Pravidelná tělesná aktivita ve formě středně intenzivní aerobní zátěže (chůze, běh, jízda na kole, jóga nebo plavání) cca 30 min 5–7 dní v týdnu. Může být prováděna i ve formě intervalového tréninku (střídání krátkých jednotek vysoké intenzity s následnou odpočinkovou jednotkou nízké intenzity) 2–3x týdně by mělo být zařazeno i posilovací cvičení. Je vhodné dosažení 8 000–10 000 kroků denně
Omezení konzumace alkoholu (u mužů do 20 g/den, u žen do 15 g/den)
Zanechání kouření
Dostatečná konzumace ovoce a zeleniny, nízký příjem tuků, zejména nasycených
Vynechání nebo omezení léků podporujících retenci sodíku a vody, zvláště nesteroidní antiflogistika, sympatomimetika, kortikoidy, některé typy hormonální antikoncepce u citlivých žen

a luštění. Pravidelnou pohybovou aktivitu je nutno přizpůsobit zdravotnímu stavu a celkovým možnostem pacienta. Pravidelná tělesná aktivita ve formě středně intenzivní aerobní zátěže (chůze, běh, jízda na kole, jóga nebo plavání) je doporučena cca 30 minut 5–7 dní v týdnu. Může být prováděna i ve formě intervalového tréninku (střídání krátkých jednotek vysoké intenzity s následnou odpočinkovou jednotkou nízké intenzity); 2–3× týdně by mělo být zařazeno i posilovací cvičení. Je vhodné dosažení 8 000–10 000 kroků denně (může napomoci mobilní aplikace k jejich počítání). Důležité je omezení konzumace alkoholu (do 20 g čistého alkoholu/den u mužů a do 15 g u žen). Je třeba omezit léky, které vedou k retenci sodíku a vody, a tím zvyšují TK i narušují intermediární metabolismus. Mezi tyto léky patří zejména hojně užívaná nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy podávané celkově, hormonální antikoncepce u citlivých žen aj.

Racionální životní styl je základem léčby nejen hypertoniců, ale i pacientů s prediabetem i diabetem. Je také základem k udržení zdraví pro každého. Nestačí provést pouze vstupní edukaci pacienta nutričním terapeutem, odborníkem v odvykání kouření, trenérem nebo koučem. Pro zachování adherence a perzistence k režimovým opatřením je třeba edukaci opakovat a motivovat pacienta kontinuálně (7, 8).

## Kdy zahájit farmakologickou léčbu hypertenze u MS

Dlouhodobě je diskutována otázka, zda máme farmakologicky léčit u jedinců s MS i vysoký normální TK resp. prehypertenzi, anebo začít s farmakoterapií až od hodnot TK  $\geq 140/90$  mm Hg. Odborná doporučení ESH z r. 2023 i doporučení ČSH z r. 2022 nečiní stran zahajování farmakoterapie u TK v pásmu prehypertenze žádný rozdíl mezi osobami s MS a bez MS. Pokud se TK pacienta pohybuje v pásmu vysokého normálního TK, podáváme antihypertenziva pouze ve speciálních indikacích, kde primárním účelem většinou není snížení TK, ale léčba přidruženého onemocnění. Jsou to zejména chronické srdeční selhání, sekundární prevence ASKVO a chronické onemocnění ledvin včetně diabetické nefropatie (7, 8). Protože je TK kontinuální rizikový faktor, uvádějí zmíněná neevropská odborná doporučení farmakoterapii již v pásmu prehypertenze (9). U nás ale stále platí  $\geq 140/90$  mm Hg.

Příznivý vliv antihypertenzní farmakologické léčby na výskyt kardio-/cerebrovaskulárních příhod byl prokázán v mnoha studiích. Léčba hypertenze snižuje především výskyt cévní mozkové příhody (CMP) a srdečního selhání, v menší míře také výskyt ASKVO, renálního selhání a fibrilace síní. Prospěšnost léčby je prokázána u různých forem hypertenze včetně hypertenze ve stáří a izolované systolické hypertenze. Studie CARDIA ukázala, že ve věku 50 let má polovina pacientů s hypertenzí poškozen nejméně jeden cílový orgán (10). Relativně nově diskutovaným tématem, proč léčit arteriální hypertenzi od mladého věku, je prevence demence. Mozek netrpí neléčenou hypertenzí pouze zvýšeným rizikem CMP, ale i poškozením mozkové tkáně vedoucím k alteraci mozkových funkcí. Bylo prokázáno, že časné zahájení farmakologické léčby hypertenze vede k lepší kvalitě kognitivních funkcí ve vyšším věku (11). Toto bylo prokázáno i u hypertenze 1. stupně. Studie zahrnující 128 655 pacientů s nízkým rizikem ASKVO ukázala významně nižší riziko rozvoje demence, i jejich podtypů (vaskulární demence

a Alzheimerova choroba, pokud byla již hypertenze 1. stupně terapeuticky kompenzována) (12).

Dle odborných doporučení ESH se u hypertenze 1. stupně (mírná hypertenze – TK 140–159/90–99 mm Hg) doporučuje okamžité zahájení farmakoterapie u osob s vysokým KV rizikem (což většinou pacienti s MS splňují); nebo velmi vysokým KV rizikem v přítomnosti KV onemocnění, postižení ledvin a přítomnosti orgánových změn hypertenze (např. hypertrofie levé komory srdeční, nález na očním pozadí, albuminurie aj.). Pokud jsou hypertonici v nízkém nebo středním KV riziku (zřejmě bychom našli mladší hypertonicy 1. stupně s MS a např. méně vyjádřenou tíží ostatních KV rizikových faktorů), je farmakoterapie též doporučena, ale u osob s lehce nadhraničním TK, u nichž předpokládáme úspěch úpravy životního stylu, lze vyčkat 3–6 měsíců po implementaci režimových opatření, a teprve při neúspěchu zavést farmakoterapii (7). Doporučení ČSH doporučují u všech hypertoniců 1. stupně s nízkým/středním KV rizikem bez orgánových komplikací zahájení farmakoterapie hypertenze do 1–3 měsíců od diagnózy (8). U osob s hodnotou TK  $\geq 160/100$  mm Hg u středně těžké nebo těžké hypertenze zahajujeme farmakoterapii hypertenze ihned dvojkombinací antihypertenziv (7, 8).

Při léčbě hypertenze je třeba dosáhnout cílových hodnot TK. Je nutné minimalizovat nevyhovující adherenci pacientů k léčbě a vyvazovat se inercie v zahajování léčby a v její intenzitě.

## Volba antihypertenziva u MS

Spolu s arteriální hypertenzí provázejí MS také obezita (abdominální, centrální) a poruchy glycidového a lipidového metabolismu (vysoké kardiometabolické riziko). Antihypertenzní léčba snižuje u obézních osob výskyt KV komplikací (13). Obézní pacienti mají často polypragmázii kvůli mnohým komorbiditám a často rezistentní hypertenzi. Krom uvedených režimových opatření jsou (stejně jako u hypertoniců bez MS) indikovány jako léky první volby inhibitory RAAS – ACEi nebo blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II – sartany, které mají krom antihypertenzního účinku ještě potenciál zlepšit inzulinovou senzitivitu a oddálit rozvoj diabetu. Do dvojkombinace jsou vhodné blokátory kalciových kanálů a jako 3. lék do kombinace thiazidům podobná diuretika (7, 8). Pro své vlastnosti a účinnost prokázanou v mortalitních klinických studiích jsou tyto kombinace preferovány. Pro zlepšení compliance pacientů s léčbou jsou vhodné ve fixních kombinacích.

Verapamil je vhodný do kombinace s ACEi u pacientů s vyšší tepovou frekvencí (vyšší sympatickou nervovou aktivitou), amlodipin nebo jiné dihydropiridiny s dlouhodobým účinkem u pacientů bez zvýšené aktivity sympatiku. U pacientů s MS a hypertenzí nebylo provedeno velké množství studií. Nejvýznamnější z nich je studie STAR (the Study of Trandolapril/verapamil And insulin Resistance) (14). Hypertonici s MS byli randomizováni do skupiny léčené trandolapilem s verapamilem nebo losartanem s hydrochlorothiazidem. První léčebná kombinace po téměř roční léčbě významně snížila glykemii ve 2. hodině orálního glukózového testu (oGTT) a druhá kombinace naopak významně zvýšila glykemii ve 2. hodině oGTT. Na konci studie STAR bylo dosaženo stejného poklesu TK v obou léčebných větvích. Hladiny glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) a plazmatického inzulinu byly významně vyšší ve větvi léčené losartanem a thiazidovým diuretikem ve srovnání se skupinou léčenou

trandolaprilem a verapamilem. Dalším velmi důležitým výsledkem studie STAR bylo snížení rizika vzniku diabetes mellitus 2. typu u nemocných léčených trandolaprilem v kombinaci s verapamilem v porovnání s druhou léčebnou větví; léčba trandolaprilem v kombinaci s verapamilem snížila relativní riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu u hypertenzních nemocných s MS a porušenou glukózovou tolerancí ve srovnání s nemocnými léčenými losartanem s hydrochlorothiazidem téměř o 17 %. Thiazidová diuretika v závislosti na dávce zhoršují inzulinovou rezistenci a zvyšují riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu v průměru o 30 % a je evidentní, že tento negativní účinek nedokázal ve výše zmíněné studii STAR vyrovnat ani přidání losartan. Proto u pacientů s diabetem nebo v prediabetu volíme dle našich národních doporučení raději diuretika podobná thiazidům, což je chlorthalidon a především indapamid, který je u nás dostupný samostatně nebo i ve fixní kombinaci (8).

V patofyziologii hypertenze u obézních osob hraje hlavní roli RAAS a hyperaldosteronismus, na kterém se podílí nejen tkáňový RAAS, ale i hormonálně vysoce aktivní bílá tuková tkáň. Ta produkuje nejen mineralokortikoidní releasing faktory (např. leptin aj), ale i samotný aldosteron. Proto TK obézních hypertoniků velmi dobře reaguje na přidání antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) spironolaktonu nebo ev. eplerenonu k základní trojkombinaci antihypertenziv. Jako čtvrtý lék můžeme přidat i metabolicky neutrální alfablokátor nebo centrálně působící antihypertenziva. Tato antihypertenziva (rilmenidin, moxonidin) stimulují imidazolinové receptory v mozku a prodloužené míše a v důsledku toho tlumí aktivitu centrálního sympatického nervového systému. S těmito preparáty byly provedeny pouze malé klinické studie, které ukázaly u pacientů s MS nebo diabetes mellitus 2. typu příznivý účinek nejen na snížení TK a tepovou frekvenci, ale i na inzulinovou rezistenci. Bohužel tyto léky nemají mortalitní data, a proto jsou doporučeny pouze do kombinační antihypertenzní terapie pro pacienty s těžkou hypertenzí jako lék čtvrté a další volby. Nejsou vhodné pro pacienty se srdečním selháním. Betablokátory je možné podávat v kterémkoli kroku v závislosti na komorbiditách a tepové frekvenci, u nekomplikovaných hypertoniků patří také až na čtvrté a další místo, protože se neosvědčily v prevenci CMP tak dobře jako blokátory RAAS, blokátory kalciových kanálů a diuretika. Negativní metabolické působení mají spíše starší zástupci této skupiny.

Novým lékem, který má též antihypertenzní účinek, ale jeho primární indikací je t.č. diabetická nefropatie, je nesteroidní MRA finerenon. Redukce progresu chronické renální insuficience a KV mortality a morbidity byla u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin prokázána ve dvou placebem kontrolovaných, multicentrických, randomizovaných a dvojitě zaslepených studiích fáze III klinického hodnocení nazvaných FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD (15).

Velký vývoj nastal v poslední době v rozvoji nových tříd antidiabetik, z nichž většina nezvyšuje KV riziko a některá KV riziko i významně snižují (např. agonista GLP 1 receptorů liraglutid nebo SGLT2 inhibitor empagliflozin (16, 17). Kromě snížení glykemie na lačno, glykemie po jídle a snížení

HbA1c dochází při léčbě glifloziny i ke snížení hmotnosti o cca 2 kg a může vést i ke kompenzaci hypertenze u diabetika s dosud rezistentní hypertenzí (18). Důležité je, že se jedná skutečně o úbytek tukové tkáně, a nikoli tekutin, a úbytek hmotnosti přetrvává dlouhodobě. Glifloziny snižují zejména systolický TK, konkrétně dapagliflozin o 3–5 mm Hg (19). Významné snížení průměrného systolického TK bylo pozorováno i při podávání semaglutidu v dávce 0,5 mg (3,5–5,1 mm Hg) a 1 mg (5,4–7,3 mm Hg) v kombinaci s perorálními antidiabetiky nebo bazálním inzulinem (20).

## Cílová hodnota TK

V národních doporučeních z r. 2022 se uvádí nutnost snížení TK v ambulanci pod hodnoty 140/90 mm Hg. Optimální hodnoty se pohybují kolem 130/80 mm Hg. Nejnížší výskyt KV příhod je v hodnotách systolického TK 120–140 mm Hg. Obecně mladší hypertonici tolerují snížení TK lépe a měli by být léčeni přísněji, než fragilnější pacienti zejména vyššího věku (8). Z výsledků studie SPRINT plyne, že u žádné skupiny hypertoniků by neměl být systolický TK snižován pod hodnoty 120 mm Hg, protože v těchto hodnotách již není prokázán prospěch z léčby a je vyšší výskyt nežádoucích účinků (21). Dle doporučení ESH by měli být všichni hypertonici mladší 65 let v případě dobré tolerance léčby, nezávisle na přítomnosti nekomplikované hypertenze, diabetu, KV nebo cerebrovaskulárních onemocnění, léčeni k cílovému systolickému TK pod 130 mm Hg (pouze u nefropatů < 140 mm Hg do 130 mm Hg, pokud je tolerováno). U hypertoniků starších 65 let je cílovým rozmezím systolického TK 130–139 mm Hg, opět při dobré toleranci léčby. Diastolický TK by měl být v rozmezí 70–79 mm Hg u všech hypertoniků (7). V odborných doporučeních není cílová hodnota TK u MS diskutována, ale je zřejmé, že je stejná jako u pacientů s diabetem, tj. kolem 130/80 mm Hg.

Pokud nestačí režimová opatření k normalizaci rizikových faktorů, je často nutná kompenzace pomocí farmakoterapie i u dyslipidemie a diabetu. Lékem první volby u hypercholesterolemie i smíšené dyslipidemie bez extrémní hypertriglyceridemie zůstávají statiny. Další hypolipidemika (ezetimib, fibráty, kyselina bempedová při statinové intoleranci, monoklonální protilátky a inkilsiran) jsou přidávána dle výše KV rizika a cílové hladiny LDL-cholesterolu/hladin ostatních aterogenních částic.

## Závěr

Arteriální hypertenze a MS mají společný patofyziologický podklad, který vede k jejich současnému výskytu. Modifikace životního stylu, zanechání kouření, pravidelná pohybová aktivita a racionální strava jsou nejlevnější a neúčinnější prostředky, jak léčit nemocné s MS a jak snížit jejich vysoké kardiometabolické riziko, tj. riziko vzniku předčasné manifestace aterosklerózy a rozvoje diabetes mellitus 2. typu. Při farmakoterapii vybíráme metabolicky prospěšná nebo neutrální antihypertenziva. Je nutná včasná kompenzace hypertenze v předcházení rozvoje orgánových komplikací a stejně tak i kontrola ostatních KV rizikových faktorů.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena programem Cooperatio – Cardiovascular Science. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

# VYBRANÉ FIXNÍ KOMBINACE S OBSAHEM **PERINDODPRILU** SPOLEČNOSTI **KRKA**



## **PRENEWEL® NEO**

perindoprilum argininum  
et indapamidum



## **TONANDA®**

perindoprilum erbuminum,  
amlodipinum  
et indapamidum

### PRENEWEL NEO

#### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Prewel Neo 5 mg/1,25 mg; Prewel Neo 10 mg/2,5 mg tablety. **Složení:** 5 mg/1,25 mg: 1 tableta obsahuje perindoprilum argininum 5 mg (což odpovídá perindoprilu 3,395 mg) a indapamidum 1,25 mg; 10 mg/2,5 mg: 1 tableta obsahuje perindoprilum argininum 10 mg (což odpovídá perindoprilu 6,790 mg) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** 5 mg/1,25 mg: léčba esenciální hypertenze u pacientů, u kterých krevní tlak není adekvátně kontrolován monoterapií perindoprilem; 10 mg/2,5 mg: substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a indapamidem, podáványi souběžně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** 5 mg/1,25 mg: 1x denně v 1. dávce, nejlépe ráno a před jídlem. Je-li to možné, doporučuje se individuální titrace dávky jednotlivých složek. Prewel Neo 5 mg/1,25 mg tablety se má užívat, pokud není krevní tlak adekvátně kontrolován při užívání kombinace perindopril-arginin 2,5 mg/indapamid 0,625 mg (polovina tablety Prewel Neo 5 mg/1,25 mg). Pokud je to klinicky vhodné, je možno zvážit přímou změnu monoterapie na Prewel Neo 5 mg/1,25 mg tablety. U pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) se doporučuje zahájit léčbu vhodnou dávkou kombinace jednotlivých monokomponent. U pacientů se středně závažným poškozením jater není potřeba úprava dávkování. Léčba starších pacientů má být zahájena po zvážení odpovědi krevního tlaku a renální funkce. 10 mg/2,5 mg: 1x denně, nejlépe ráno a před jídlem. U starších pacientů musí být kreatinin v plazmě přizpůsobeno ve vztahu k věku, váze a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčení, pokud je normální renální funkce a po zvážení odpovědi krevního tlaku. Léčba je kontraindikována v případě středně těžké a těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). U pacientů se středně těžkým poškozením jater není nutná úprava dávkování. Přípravek se nemá používat u dětí a dospívajících. Perorální podání. **Kontraindikace:** Sousedství s perindoprilem; hypersenzitivita na perindopril nebo na některý inhibitor ACE, angioedém (Quinckeho edém) ve spojení s předchozí léčbou inhibitory ACE v anamnéze; dědičný nebo idiopatický angioedém; 2. a 3. trimestr těhotenství. Souběžné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Souběžné užívání se sakubitrilém/valsartanem (odstup 36 hodin). Mimořádně léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabíým povrchem. Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny. Sousedství s indapamidem; hypersenzitivita na indapamid nebo na některý sulfonamid. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). Jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce jater. Hypokalcémie. Sousedství s přípravkem Prewel Neo; hypersenzitivita na kteroukoliv pomocnou látku. Kvůli absenci dostatečných terapeutických zkušeností se přípravek nesmí užívat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s nečleněným dekompenzovaným středním selháním. Sousedství se s přípravkem Prewel Neo 10 mg/2,5 mg: středně těžká a těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). **Zvláštní upozornění:** Obvykle se nedoporučuje kombinace lithia s kombinací perindoprilu a indapamidu, duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu a kombinace perindoprilu s draslíkem setřicímí léky, doplňky draslíku nebo nahradami soli obsahujícími draslík. Neutropenie/agranulocytóza, trombotyopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitor ACE. Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renálního selhání. U pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu, byl vzácně pozorován angioedém obličeje, krk, jazyka, hlasivkové štěrby, hrtanu nebo intestálního angioedém. V takových případech musí být perindopril okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, aby se zajistilo úplné vylizení symptomů před propuštěním pacienta. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájit akutní léčbu. Souběžné užívání inhibitorů ACE s NEP inhibitory (acekadoltriem), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, vitagliptin, viladagliptin) může také zvýšit riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). Byly zaznamenány izolované případy pacientů s hypertenzí, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedním blokátorů ACE; je však možné těchto reakcí předjet dočasným vysazením inhibitoru ACE alespoň na 24 hodin před léčbou. U pacientů užívajících inhibitor ACE se během aferzy nízkozdržených lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vznikaly vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Anafylaktoidní reakce byly zaznamenány také u pacientů dialyzovaných pomocí vysoké propustných membrán a souběžně léčených inhibitory ACE. V případě poruchy funkce jater mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu způsobit, zejména při poruše rovnováhy elektrolytů, jaterní encefalopatii, která může vyvolat jaterní kóma. V takovém případě je nutno podávání diuretik okamžitě přerušit. U thiazidů a diuretik příbuzných thiazidům byly zaznamenány případy fotosenzitivity. Kombinace perindoprilu a indapamidu nevyklučuje možnost vzniku hypokalcémie, zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním. Z důvodu možnosti vyvolání hypotenze během anestezie se doporučuje léčbu přípravkem přerušit jeden den před operací, je-li to možné. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémiu, proto se doporučuje opatnost a pravidelné monitorování draslíku v séru. U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem musí být pečlivě monitorováno glykemie, zejména během 1. měsíce léčby inhibitory ACE. Užívání přípravku u primárních hyperaldehydotických se nedoporučuje z důvodu obvyklé neúčinnosti. U čerňských pacientů může mít přípravek nižší hypotenzní účinek a vyšší riziko angioedému. Sportovci si mají být vědomi, že přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivní reakci u antidopingových testů. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tablete, tzn. je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium, baflofen, nesteroidní antiinfektiva (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), neuroleptika, antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), sakubitril/valsartan, kalium setřicí diuretika (spironolakon, triamteren, amilorid), doplňky stravy obsahující kalium a obsahující kalium, antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika), racekadotriol, inhibitory mTOR, kotrimoxazol (trimetoprim/sulfamethoxazol), antihipertenziva a vazodilatantia, anestetika, alporolol, cytotostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, zlaté, léky vyvolávající torsade de pointes, léky snižující draslík (trihydropyridinové blokátory kalcium setřicímí léky, doplňky draslíku nebo nahradami soli obsahujícími draslík, B<sub>1</sub> systémové gliko- a mineralkortikoidy, tetraoksalid, stimulantní laxativa), srdeční glykosidy (digoxin), jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, takrolimus, aliskiren, estramustin, heparin, antagonisté receptorů pro angiotensin II, gliptiny, symptomatizující. **Těhotenství a kojení:** Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno, v 2. a 3. trimestru těhotenství je kontraindikováno. Nedoporučuje se během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů, především na začátku léčby nebo během kombinovaného užívání s jinými antihipertenzivy, se může vyskytnout hypotenze. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější hlášené: závrat, bolest hlavy, parestezie, dyspnoe, závažné srdeční zastoje, vertigo, tinnitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, pruritus, vyrážka (1 makulopapulární), svalové křeče, astenie, hypokalcémie, hypersenzitivní reakce, zřídka dermatologické, zřídka s předepisací a alergickým a astmatickým charakterem. **Balení:** 90 tableť. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

#### Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 22. 2. 2022. Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, ú.d. Novo mesto, Slovinsko, Reg. č.: 5 mg/1,25 mg: S8/506/20-C; 10 mg/2,5 mg: S8/507/20-C. Léčivé přípravky jsou vydávány pouze na lékařský předpis. Léčivé přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřítá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info@krka.cz, www.krka.cz/lecv-a-jine-produkty

### TONANDA

#### Zkrácená informace o přípravku:

**Název přípravku:** Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg, Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg, Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg, Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg nebo perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg nebo perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podáványi souběžně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato fixní kombinace dávek není vhodná k zahájení léčby. Pokud je to nutno změna dávkování, má se provést individuální titrace všech tří látek samostatně. Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně. U starších pacientů a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilu snižena. Proto bude obvyklé lékařské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek může být podáván u pacientů s clearance kreatininu Clcr ≥ 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravku Tonanda podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Perorální podání. 1 tableta denně jako jednotlivá dávka, užívána nejlépe ráno a před jídlem. Tablety přípravku Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg a přípravku Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg mohou být podle potřeby rozděleny na stejné dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na ktereoli jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na ktereoli jinou sulfonamid, na amlodipin nebo na deriváty thiazidových diuretik nebo na ktereoli jinou pomocnou látku. Anamnéza angioedému souběžně s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioedém. Těžká hypotenze. Sok (včetně kardiogenního soku). Obstrukce vytkového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min); síly 2 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). Jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce jater. Hypokalcémie. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Souběžné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Souběžné užívání se sakubitrilém/valsartanem. Mimořádně léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabíým povrchem. Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se přípravek nesmí užívat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s nečleněným dekompenzovaným středním selháním. **Zvláštní upozornění:** Neutropenie/agranulocytóza, trombotyopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitor ACE. Angioedém obličeje, krk, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Angioedém souběžně s otkem hrtanu může být fatální. U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestální angioedém. Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedním blokátorů ACE. Pacienti užívající inhibitor ACE by vzácně hlášené lipoproteinů (LDL) dextran-sulfátem prodláží vázané anafylaktoidní reakce ohrožující život. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoké propustných membrán (např. Alu 69<sup>®</sup>) a souběžně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu a kalium setřicímí léky, doplňky draslíku nebo nahradami soli obsahujícími draslík se nedoporučuje. Diuretika thiazidového typu mohou způsobit jaterní encefalopatii a fotosenzitivitu. Pozor během prvních dvou týdnů na hypotenzi a pokles objemu tekutin a elektrolytů, zejména pak u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární nedostatečností. Pacienti se středním selháním by měli být léčeni se zvýšenou opatrností. Inhibitory ACE by neměly podávat u pacientů s obstrukcí vytkového traktu levé komory s optností. U pacientů s insulin-dependenčním diabetem mellitem má být léčba zahájena pod dohledem a se sníženou zahajovací dávkou. Léčbu inhibitory ACE s dlouhodobým účinkem, jako je perindopril, se doporučuje vysadit jeden den před chirurgickým zákrokem. V pravidelných intervalech se musí testovat hladina sodíku. U některých pacientů by pozorování vzestupu sérových koncentrací draslíku a/či hypokalcémie, kterou je nutno korigovat, případně snižovat vylučování vápníku moči. Indapamid může způsobit pozitivní reakci na dopingové testy. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tablete, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Aliskiren. Lithium. Kalium setřicí diuretika, draslíkové doplňky nebo nahradami soli s obsahem draslíku. Estramustin. Racekadotriol. Sirolimus, everolimus, temsirolimus. Kotrimoxazol. Baklofen. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové). Antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jina léčiva vyvolávající hypokalcémii (antidotace B<sub>1</sub> (v. x.)), systémové glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetraoksalid, stimulantní laxativa). Srdeční glykosidy. Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (soli). Glykosipon. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem). Inhibitory mTOR (jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus). Induktory CYP3A4 (např. rifampicin, řezalka tektonová), Grapefruitová šťáva. Dantrolen (inutice). Takrolimus. Srivastatin. Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika. Jina antihipertenziva. Algorolol, cytotostatika nebo imunosupresiva, prokainamid, gliptiny, diuretika. Symptomatizující. Zlaté. **Těhotenství a laktace:** Přípravek Tonanda se nedoporučuje během 1. trimestru těhotenství a je kontraindikován během 2. a 3. trimestru těhotenství. Přípravek se nedoporučuje během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů by se měly být v úvahu občasné výskyt závratě nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** Během léčby by pozorování následující časté nežádoucí účinky: hypersenzitivita, hypokalcémie, závrat, bolest hlavy, parestezie, dyspnoe, somnolence, postžení zára, vertigo, tinnitus, palpitace, zvracení, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, suché v ústech, anorexie, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava. **Balení:** 2 mg/5 mg/0,625 mg 30 tbl; ostatní síly po 30 a 90 tabletech. **Doba použitelnosti:** 2 mg/5 mg/0,625 mg: 2 roky; ostatní síly: 3 roky. **Uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

#### Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 2. 2014. Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, ú.d. Novo mesto, Slovinsko, Reg. č.: 2 mg/5 mg/0,625 mg: S8/346/14-C; 4 mg/5 mg/1,25 mg: S8/347/14-C; 4 mg/10 mg/1,25 mg: S8/348/14-C; 8 mg/5 mg/2,5 mg: S8/349/14-C; 8 mg/10 mg/2,5 mg: S8/350/14-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřítá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info@krka.cz, www.krka.cz/lecv-a-jine-produkty

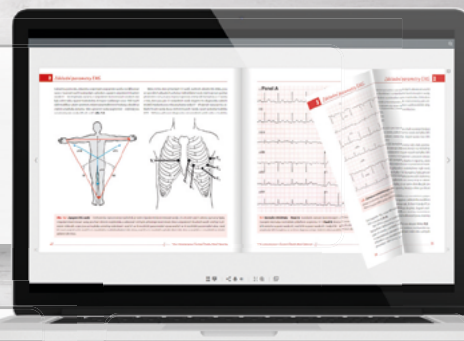
Krka ČR, s.r.o.  
Sokolovská 192/79  
186 00 Praha 8 - Karlín  
Tel. +420 221 115 115  
www.krka.cz

## LITERATURA

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645. Available from DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Definice metabolického syndromu podle Českého institutu metabolického syndromu, o.p.s. Dostupné z: <http://www.cims-ops.cz/cz/uvod>. Cit. 24.1. 2010.
- <https://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy/2023/DP-Metabolicky-syndrom.pdf>.
- Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studia Czech postMONICA. Cor Vasa*. 2011;53:220-229. Available from DOI: 10.33678/cor.2011.050.
- Yanai H, Tomono Y, Ito K, et al. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J*. 2008;7:10. Available from 10.1186/1475-2891-7-10.
- Rosolová H. Sympatický nervový systém a kardiovaskulární riziko. Praha: Maxdorf, 2000.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874-2071. Available from DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2022. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*. 2022;12(2)Suppl:1-23.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138:e426-e483. Available from DOI: doi.org/10.1161/CIR.0000000000000597.
- Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife. *Hypertension*. 2019;74(2):305-312. Available from DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13069.
- Suvila K, Lima JAC, Yano Y, et al. Early-but Not Late –Onset Hypertension Is Related to Mid-life Cognitive Function. *Hypertension*. 2021;77(3):972-979. Available from DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16556.
- Lee CJ, Hwang J, Kang CY, et al. Protective effect of controlled blood pressure on risk of dementia in low-risk, grade 1 hypertension. *J Hypertens*. 2021;39(8):1662-1669. Available from DOI: 10.1097/HJH.0000000000002820.
- Czernichow S, Ninomiya T, Huxley R et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial. *Hypertension*. 2010;55:1193-1198. Available from DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140624.
- Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29:2592-2597. Available from DOI: 10.2337/dc06-1373.
- Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(6):1014-1023. Available from DOI: 10.1093/ndt/gfaa294.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. Available from DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. Available from DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(2):119-126. Available from DOI: 10.1177/1479164115616901.
- Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):211-220. Available from DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. Available from DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116. Available from DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.

## Vyberte si publikace z různých oblastí medicíny v našem e-shopu

Prolistujte si ukázky z knih →



### Knihy oceňované odbornými společnostmi

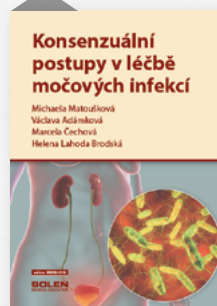


Cena děkana LF UP za významnou publikační činnost za rok 2013 v kategorii monografie a 2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.



Cena České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017 a také 1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017 v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“.

Cena České urologické společnosti ČLS JEP za rok 2022



### Publikace ke stažení zdarma

### E-verze časopisů za zvýhodněnou cenu



# Metabolické účinky gliflozinů

Michal Krčma

1. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

Glifloziny, neboli SGLT-2 inhibitory, jsou relativně novou lékovou skupinou, zavedenou nejprve jako antidiabetikum. Pozorované pozitivní vlivy na kardiovaskulární systém a funkci ledvin vedly později k rozšíření spektra indikací. Článek popisuje jednotlivé metabolické cesty působení, věnuje se i nežádoucím účinkům léčby jakož i postupu ve specifických zdravotních situacích a v závěru podává přehled o možnostech indikace ze zdravotního pojištění.

**Klíčová slova:** glifloziny, SGLT-2i, diabetes mellitus 2. typu, HFpEF, HFrEF, CKD.

## Metabolic effects of glyphlozines

Gliflozins, or SGLT-2 inhibitors, are a relatively new class of drugs, first introduced as antidiabetic agents. The observed positive effects on the cardiovascular system and renal function later led to a widening of the spectrum of indications. The article describes the different metabolic pathways of action, discusses the side effects of treatment as well as the management of specific medical situations. It provides an overview of health insurance reimbursements at the end of the text.

**Key words:** gliflozins, SGLT-2i, type 2 diabetes mellitus, HFpEF, HFrEF, CKD.

Za nejstarší perorální antidiabetikum bývá považován předchůdce metforminu, buformin. Ještě o 80 let dříve, v roce 1835, belgický chemik a paleontolog Laurent-Guillaume de Koninck a belgický chemik Jean Servais Stas společně jako první izolovali ve francouzské laboratoři École Polytechnique v Paříži z kůry jabloně látku florizin (phloretin-2'-β-D-glucopyranoside). Následující studie na zvířatech ukázaly glukosurický efekt a v roce 1886 německý diabetolog Josef von Mering poprvé popsal, že užívání vysokých dávek florizinu u lidí snižuje glykemii díky zvýšenému vylučování glukózy do moče. Naneštěstí je v tenkém střevě florizin rychle hydrolyzován na neaktivní phloretin a bylo potřeba čekat na vývoj více účinných analogů.

V 80. letech 20. století byly popsány sodíko-glukózové transportní systémy, SGLT1 v tenkém střevě (a v řadě dalších orgánů včetně ledvin) a SGLT2 téměř výhradně v buňkách počátečního úseku proximálních renálních tubulů, což vedlo ke zvýšenému zájmu o jejich inhibici. Zprvu se několik molekul nedostalo přes všechny fáze klinických studií a v roce 2012 se na trhu objevil první zástupce gliflozinů – dapagliflozin (schválený v EU) a o rok později kanagliflozin (schválený v USA). Následovaly rychle za sebou další účinné látky a v současnosti je v prodeji v různých zemích řada odlišných molekul (v abecedním pořadí: dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, kanagliflozin, luseogliflozin, sotagliflozin a tofogliflozin).

Zdravé ledviny vstřebávají téměř všechnu glukózu profiltrovanou v glomerulech zpět do krve prostřednictvím sodíko-glukózových kotransportérů, z necelých 90 % SGLT2 a částečně SGLT1. Se stoupající glykemií převyší množství glukózy transportní kapacitu a glukóza se začne uvolňovat do krve. U diabetiků 2. typu dochází ke zmnožení SGLT2 receptorů a kapacita systému (renální práh pro glukózu) je posunuta do vyšších hodnot. Mechanismus účinku gliflozinů není dodnes uspokojivě objasněn v plném rozsahu. Samotný glukosurický efekt (cca 40–80 g glukózy denně, odpovídá snížení energetické bilance o 160–320 kcal/den) je zodpovědný za pokles tělesné hmotnosti a cestou osmotické diurézy i částečně za snížení krevního tlaku. Účinek se proporcionálně snižuje s poklesem glomerulární filtrace. Důležitější z pohledu kardioprotekce a nefroprotekte je vliv na transport sodíku – vlivem inhibice SGLT2 receptorů dochází ke snížení reabsorpce natria v proximálním tubulu, a tím zvýšení nabídky v distálním tubulu pro macula densa, která způsobí vazokonstrikci přírodní arterioly a snížení tvorby reninu. Tento efekt není závislý na glomerulární filtraci ani na kompenzaci/přítomnosti diabetu. Glifloziny zvyšují vylučování kyseliny močové, jejíž zvýšená hladina v krvi přispívá u diabetiků 2. typu se sníženou glomerulární filtrací k rychlosti jejího dalšího poklesu.

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

1. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni  
krcmam@fnplzen.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(2):91-96

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2024

Článek přijat po recenzích: 11. 3. 2024

## Postavení mezi perorálními antidiabetiky

Společná doporučení ADA a EASD léčby diabetes mellitus 2. typu, poprvé publikovaná v r. 2018 a každoročně aktualizovaná, staví glifloziny do pozice léku první volby u pacientů se srdečním selháním (se sníženou i zachovanou ejekční frakcí levé komory) nebo s chronickým onemocněním ledvin. U pacientů s aterosklerotickým onemocněním bez srdečního selhání považují za rovnocennou léčbu glifloziny nebo GLP-1 inhibitory, přičemž připouští indikaci obou skupin jako první volbu léčby diabetu, bez nutnosti předléčení (a nedosažení cílových kritérií léčby) metforminem. Především z farmakoekonomických důvodů v ČR v indikaci léčby diabetu preference metforminu zůstává, v indikacích léčby srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin je možné glifloziny použít i u nediabetiků (bez ohledu na glykovaný hemoglobin).

Změna kompenzace diabetu a průměrné glykemie je tedy jen malou částí celkového benefitu SGLT-2 inhibitorů, lze říci, že po zahájení léčby gliflozinem lze očekávat snížení glykovaného hemoglobinu cca o 6–10 mmol/mol a snížení hmotnosti o 2–5 kg v nadiru křivky, s rok a více trvajícím poklesem hmotnosti proti vstupní cca o 1,0–2,5 kg. Všechna zmiňovaná čísla mají obrovský rozptyl; záleží na tom, jak dekompenzovanou a jak obézní populaci léčíme, efekt na glykemii a na hmotnost je také úměrný renální funkci. V metaanalýze jednotlivých dostupných dat se jeví molekuly srovnatelné, s mírně lepším vlivem na glykovaný hemoglobin u kanagliflozinu v dávce 300 mg.

Všechny glifloziny ovlivňují pozitivně systolický krevní tlak se snížením o cca 2,5–5 mm Hg, které je numericky shodné s účinkem menší dávky thiazidového diuretika. V některých studiích se ukazuje mírný vzestup LDL i HDL cholesterolu mezi 0–0,2 mmol/l.

Existují data na pozitivní vliv gliflozinů u jaterní steatózy; pokles obsahu jaterního tuku je vyšší než při léčbě jinou standardní medikací, vyjma GLP-1 receptorových analog, které prokazují podobné benefity. Při vědomí, že v tomto desetiletí převýší pacienti s jaterní cirhózou, způsobenou nealkoholickým ztukováním jater, dosud nejčastější toxickou (etylickou) příčinou, otvírá se nadějná cesta k léčbě onemocnění jater.

## Kardiovaskulární účinky gliflozinů

Při uvedení na trh byla ověřována kardiovaskulární bezpečnost gliflozinů a již v úvodních studiích, zaměřených na rizikové pacienty z hlediska aterosklerózy, byla prokázána protektivita ve smyslu sníženého výskytu velkých kardiovaskulárních událostí (MACE) nebo dokonce mortality. Studie DECLARE-TIMI, EMPAREG-OUTCOME a CANVAS zahájily éru výzkumu kardiovaskulárního benefitu i u nediabetiků a následující data u pacientů se srdečním selháním (EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED a DAPA-HF) prokázaly velmi významnou redukci zejména hospitalizací pro srdeční selhání (zhruba 30% snížení relativního rizika) a kardiovaskulární morbiditu a mortality bez ohledu na přítomnost diabetu. Léčba těchto nemocných je spojena i s velmi rychlou úlevou od symptomů, efekt se dostavuje během prvních týdnů až měsíců léčby. Při použití gliflozinů je stabilnější dávka diuretik a efekt se projevuje i v kombinaci s moderní léčbou srdečního selhání jako jsou inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu (ARNI). U srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí jsou glifloziny dokonce prvním lékem, který prokázal jasný benefit, což vedlo

v doporučení Evropské kardiologické společnosti k zařazení na první místo léčby.

Kardioprotektivní efekt má několik příčin. První je zvýšení natriurézy, které vede cestou ovlivnění buněk v macula densa ke snížení filtračního tlaku v ledvinném glomerulu, a tím ke snížení krevního tlaku (a afterloadu). Druhou cestou je působení jako „šetrné“ diuretikum, kdy nedochází k vazokonstrikci při sníženém intravaskulárním objemu (ale preferenčně ke snížení intersticiálního objemu), a tím nedochází k sekundární aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Glifloziny pravděpodobně prostřednictvím receptorů angiotenzinu typu II za současné blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron vedou k vazodilataci a pozitivně inotropním účinkům. Čtvrtá cesta je metabolická – diabetické srdce mění svůj metabolismus a preferenčně oxiduje volné mastné kyseliny, čemuž glifloziny čelí zvýšenou nabídkou ketoláték (prostřednictvím zvýšení sekrece glukagonu a sníženého vylučování ketoláték), které představují přirozené palivo pro myokard. Původně jen obávaný vedlejší efekt, zodpovědný za větší sklon ke ketoacidózám, je metabolicky prospěšný. Glifloziny ovlivňují myokard i přímo – cestou inhibice sodíko-vodíkového výměníku NHE-1 a zřejmě sekundárně sodíko-vápníkového výměníku (NCX), který je přítomen na buněčné membráně a mitochondriální membráně kardiomyocytů. Tím dochází ke snížení hladiny sodíku v cytoplazmě a zvyšuje se hladina vápníku v mitochondrii. Vzájemné interakce jednotlivých metabolických cest a jejich podíl na účinku je stále předmětem výzkumu.

## Renální účinky gliflozinů

Ve velkých kardiovaskulárních studiích s glifloziny byla sledována i funkce ledvin. Původní obava, že promývání ledvin tekutinou bohatší na glukózu povede k poklesu renální funkce, byla rychle vyvrácena. Glifloziny sice snižují hyperfiltraci, typickou pro diabetické onemocnění ledvin, ale po přechodném vzestupu kreatininu v prvních 3–12 měsících léčby došlo u pacientů k pomalejšímu poklesu renální funkce a na konci studie byla jejich glomerulární filtrace vyšší a albuminurie nižší než u skupiny léčené standardní terapií.

Pod dojmem těchto výsledků proběhly tři velké renální studie, CREDENCE (kanagliflozin), DAPA-CKD (dapagliflozin) a EMPA-KIDNEY (empagliflozin), které přinesly podobné výsledky. Kromě první uvedené, kde byli léčeni pouze diabetici, byli zařazeni i pacienti s jinou etiologií chronického onemocnění ledvin, jako je IgA nefropatie nebo ischemická (hypertenzní) nefropatie, byť v menším počtu.

Léčba gliflozinem v populaci pacientů s chronickým onemocněním ledvin vedla k významnému snížení progresu renální dysfunkce, oddálení dialýzy a snížení kardiovaskulární mortality. Například ve studii EMPA-KIDNEY se jednalo o snížení primárního cíle (progrese CKD + kardiovaskulární úmrtí) z 16,9 % placebem léčených pacientů na 13,1 pacientů v aktivně léčené skupině. Snížil se také počet hospitalizací z jakékoli příčiny (4 hospitalizace na 100 pacientů léčených po dobu 1 roku). Obdobně ve studii DAPA-CKD se jednalo o snížení primárního cíle (progrese CKD + renální nebo kardiovaskulární úmrtí) z 14,5 % placebem léčených pacientů na 9,2 % pacientů v aktivně léčené skupině. Nefroprotektivita byla prokázána napříč různými věkovými skupinami, diabetiky i nediabetiky, u pacientů s vyšší i nižší albuminurií. U podsku-

# Invokana®

## kanagliflozin

### Cesta k trojí ochraně u diabetu mellitu typu 2\*

\* Ohledně výsledků studií týkajících se vlivu na úpravu glykemie, na kardiovaskulární a renální příhody viz bod 5.1 Souhrnu údajů o přípravku Invokana<sup>1</sup>.

**Zkrácená informace o přípravku Invokana 100 mg resp. 300 mg potahované tablety** **Složení:** Kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg. **Indikace:** Léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem typu 2. **Dávkování:** Počáteční dávka je 100 mg jednou denně. Pacientům tolerujícím tuto dávku, kteří mají eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo ClCR  $\geq 60$  ml/min a je u nich třeba přísnější kontrola glykemie, lze zvýšit dávku na 300 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kteroukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Účinnost kanagliflozinu na kontrolu glykemie je závislá na funkci ledvin. Vzhledem k indukci osmotické diurézy se v případě situací, které mohou vést k objemové depleci, včetně vyššího věku, doporučuje pečlivé monitorování stavu objemu a sérových elektrolytů. U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně kanagliflozinu, byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA). U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu kanagliflozinem okamžitě ukončit. DKA může být po vysazení kanagliflozinu u některých pacientů prodloužena. V dlouhodobých klinických studiích kanagliflozinu u pacientů s DM2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byl přípravek Invokana spojen se zvýšeným rizikem amputace v oblasti dolních končetin v porovnání s placebem (0,63, resp. 0,34 případů na 100 pacientoroků). V dlouhodobé klinické studii u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a diabetickou nefropatií, kde byla použita preventivní opatření, nebyl zjištěn žádný rozdíl v riziku amputace v oblasti dolních končetin mezi pacienty léčenými kanagliflozinem 100 mg a pacienty, jimž bylo podáváno placebo. U pacientů, u kterých dojde k příhodám, které mohou předcházet amputacím, jako jsou kožní vředy, infekce, osteomyelitida nebo gangréna na dolních končetinách, je rovněž nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Invokana. V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy v oblasti perinea. Bylo pozorováno zvýšení hematokritu, komplikované infekce močových cest. V klinických studiích byly hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida. **Interakce:** Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze. Ke snížení rizika hypoglykemie způsobené inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy může být vhodná jejich nižší dávka, pokud jsou používány v kombinaci s kanagliflozinem. Induktory UGT enzymů nebo cholestyramin mohou snížit expozici kanagliflozinu. Pacienti užívající digoxin, jiné srdeční glykosidy nebo dabigatran je nutno monitorovat. Současné užívání kanagliflozinu s lithiem může snížit lithémii. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: vulvovaginální kandidóza, hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo derivátem sulfonylurey. Časté, méně časté a vzácné viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Velikost balení:** 30 a 100 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/13/884/002, 004, 006 a 008. **Datum poslední revize SPC:** 15. 6. 2023. Přípravky jsou vydávány pouze na lékařský předpis a jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění v souladu se stanovenými podmínkami úhrady. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku. Odkaz na plné znění Souhrnu údajů o přípravku Invokana 100 mg resp. 300 mg potahované tablety [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_cs.pdf)

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

Reference: 1 Souhrn údajů o přípravku INVOKANA 100 mg a 300 mg potahované tablety, datum revize textu 15. 6. 2023.

CZ-INV-14-2023-v01-press-digital  
materiál schválen: listopad 2023



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s. r. o.,  
Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4-Michle,  
tel.: 267 199 333, e-mail: office@berlin-chemie.cz

**Tab. 1.** Indikace gliflozinů – stav platný od 1. 3. 2024

Diabetologická indikace	
Léčbu je možno zahájit při $HbA_{1c} \geq 60$ mmol/mol při stabilní léčbě metforminem a/nebo inzulinem po dobu tří měsíců. Léčba je hrazena tehdy, pokud po 6 měsících dojde ke snížení $HbA_{1c}$ o 7 % a snížení hmotnosti o 2 %.	
Předepisujícím lékařem může být diabetolog (endokrinolog), internista nebo nefrolog.	
Nefrologická indikace (dapagliflozin, kanagliflozin)	
Dapagliflozin je hrazen u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (léčených ACEi/ARB nebo kteří mají kontraindikaci), a to buď v přítomnosti diabetes mellitus 2. typu (bez ohledu na albuminurii), nebo bez ohledu na diabetes, mají-li poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 22,6–565 mg/mmol (200–5000 mg/g). Empagliflozin má indikaci pro CKD s eGFR 20–75 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> v přítomnosti diabetu 2. typu a/nebo stejné albuminurie obdobně jako dapagliflozin a úhradu lze očekávat během roku 2024.	Kanagliflozin je hrazen u pacientů s diabetickým chronickým onemocněním ledvin s eGFR 30–90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (léčených ACEi/ARB nebo kteří mají kontraindikaci), mají-li poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 33,9 až 565 g/mol (odpovídá 300 až 5 000 mg/g). V léčbě kanagliflozinem lze pokračovat až do zahájení dialýzy nebo do transplantace ledviny.
Předepisujícím lékařem může být diabetolog (endokrinolog), internista nebo nefrolog.	
Kardiologická indikace (empagliflozin, dapagliflozin)	
HFrEF	HFpEF
Léčba je indikována u pacienta s chronickým srdečním selháním s EF LK $\leq 40$ % a eGFR $> 20$ (25 v případě dapagliflozinu) ml/min/1,73 m <sup>2</sup> s trvajícím symptomatickým NYHA II až III při optimální léčbě (ACEi/ARB/ARNI + betablokátor + spiroloklon/epioren v cílových nebo maximálních tolerovaných dávkách).	Léčba je indikována u pacienta s chronickým srdečním selháním s EF LK $> 40$ % a eGFR $> 20$ (25 v případě dapagliflozinu) ml/min/1,73 m <sup>2</sup> s trvajícím symptomatickým NYHA II až III a hodnotou NT-proBNP větší než 300 pg/ml nebo větší než 900 pg/ml (600 pg/ml v případě dapagliflozinu) v případě pacientů s fibrilací síní.
V kardiologické indikaci jsou hrazena jiná balení léku se stejným názvem (28 tbl) a předepisujícím lékařem musí být internista, angiolog nebo kardiolog (nikoli diabetolog).	

piny pacientů s IgA nefropatií byl prokázán obdobný efekt. Ve studii DAPA-CKD byl pozorován i pokles celkové mortality o 31 % relativního rizika (2,1 % absolutního).

Uvedená data vedla k zařazení léčby SGLT2 inhibitory do armamentaria nefrologie a k rozšíření jejich preskripce i mezi nediabetické pacienty s chronickým onemocněním ledvin. Diabetologům naopak umožnila léčit i dobře kompenzované pacienty s diabetickou nefropatií, kteří by na úhradu léčby z indikace léčby diabetu ( $HbA_{1c} \geq 60$  mmol/mol) nedosáhli.

## Předoperační příprava a akutní stavy u pacientů léčených glifloziny

Vzácně je popsána u diabetiků 2. typu (cca 0,2–0,8 událostí na 1 000 patientských roků) euglykemická ketoacidóza, kdy při středně zvýšené glykemii (a v několika novějších kazuistikách i při normoglykemii u nediabetiků) může dojít ke kumulaci ketolátek a poklesu pH krve se všemi projevy diabetické ketoacidózy (DKA). DKA je většinou spuštěna akutním onemocněním, sníženým perorálním příjmem, nadměrnou konzumací alkoholu, operačním stresem nebo neadekvátním snížením dávky inzulinu (je-li pacient inzulinem léčen). Proto se v akutní situaci doporučuje léčbu gliflozinem přerušit a monitorovat ketolátky.

V r. 2020 bylo publikováno doporučení vynechávat při předoperační přípravě glifloziny 3 dny před výkonem (4 dny v případě ertugliflozinu) místo původně doporučovaných 24 hod k prevenci SGLT-2 inhibitory asociované peroperační ketoacidózy (SAPKA). V loňském roce byla zveřejněna analýza 76 publikací s 99 pacienty, kde při vynechání gliflozinu více než 2 dny před výkonem nedošlo k žádnému případu DKA. Počet reportovaných SAPKA u pacientů, u kterých glifloziny vynechán nebyl, se pohyboval v letech 2016–2021 mezi 10–25 případy ročně s rostoucím trendem. 40 z 99 pacientů si vyžádalo pobyt na jednotce intenzivní péče, 7 umělou plicní ventilaci a 3 přechodnou náhradu funkce ledvin. V praxi někdy stojíme před rozhodnutím, zda výkon při opomenutí přerušit léčby glifloziny odložit, nebo jej s vyšším rizikem nechat proběhnout; při rozhodování bereme v úvahu

krom náležitosti výkonu, fragility a renální funkce pacienta i aktuální hladinu pH a beta-OH-butyátu a v prevenci DKA využíváme kontinuální infuzi glukózy s inzulinem podobně jako u perioperační léčby 1. typu diabetu za frekventních kontrol acidobáze, resp. beta-OH-butyátu. Léčba DKA asociované s užíváním gliflozinů se řídí obdobnými principy jako léčba DKA u inzulin dependentního diabetes mellitus.

Další nežádoucí účinky gliflozinů jsou podobné napříč jednotlivými molekulami; je popisován zhruba trojnásobně vyšší výskyt urogenitálních (balanitidy, vulvovaginitidy) infekcí, zejména u pacientů s anamnézou prodělaného zánětu v této oblasti. Rozdílý jsou opět obrovské napříč jednotlivými populacemi a velký smysl má poučit nemocné o důkladné hygieně. Výskyt močových infekcí se u imunokompetentních pacientů neliší významně proti placebo, o něco rizikovější jsou ženy v prvních týdnech léčby. Při léčbě pacientů po transplantaci ledviny (především z indikace nefropatie v transplantované ledvině) je potřeba gliflozinem léčit opatrně a vyhnout se mu u pacientů s anamnézou močových infekcí.

Volumová deplece se může objevit zvláště u starších nemocných se sníženým pocitem žízně, doporučuje se u těchto pacientů vždy redukovat dávku diuretika. SGLT2 inhibitory patří mezi velkou skupinu léků, které mohou způsobit posturální hypotenzi.

Diskutováním nežádoucím účinkem jsou stavy vedoucí k periferní amputaci dolních končetin (pod kotníkem). Jejich vyšší výskyt přinesla studie CANVAS s kanagliflozinem (6,3 proti 3,4 amputacím na 1 000 patientských roků), v následující studii CREDENCE se tento rozdíl neukázal. Investigátoři ve studii CREDENCE byli instruováni, aby kontrolovali stav dolních končetin a léčbu studijní medikací přerušili u pacientů s jakýmkoli stavem, který by mohl vést (predisponovat) k amputaci. Další RCT vliv na riziko amputace neukázaly. Observační studie z reálné praxe přinášejí rozporné výsledky – od snížení rizika distálních amputací proti léčbě sulfonylureou až po dvojnásobné zvýšení rizika proti GLP-1 analogu nebo jiné medikaci. Je třeba zůstat opatrný a při léčbě gliflozinem sledovat stav dolních končetin pacientů a tam, kde je vysoké riziko vzniku syndromu

diabetické nohy (pokročilá ICHDK, závažná neuropatie, anamnéza SDN), bedlivě a individuálně zvažovat poměr přínos/riziko.

## Soumrak léčby diabetes mellitus 1. typu s pomocí gliflozinu

Snížení renálního prahu pro glukózu jakož i pozitivní metabolické efekty inspirovaly k myšlence použít SGLT2 inhibitory i u diabetiků 1. typu. „Ořezání“ špiček hyperglykemie a z toho rezultující snížení glykemické variability, nemluvě o výše zmíněných kardiorenálních benefitech (ač je nemůžeme mechanicky přenášet mezi typy diabetu), rozšiřuje poměrně úzké možnosti léčby u diabetiků 1. typu. K dispozici máme data pro dapagliflozin, sotagliflozin (duální inhibitor SGLT1 a SGLT2) a ipragliflozin (používaný v Japonsku), která ukazují mírné snížení glykovaného hemoglobinu, snížení glykemické variability (zvýšení času v cílovém rozmezí bez zvýšení hypoglykemií), denní dávky inzulínu, systolického krevního tlaku a hmotnosti pacienta. Pacienti také reportují subjektivní spokojenost s léčbou. Rizikem jsou obdobné nežádoucí účinky jako u diabetu 2. typu, ale zejména častý výskyt euglykemické ketoacidózy (5–17× častější proti placebo), která při jen středně zvýšené hodnotě glykemie může snáze uniknout pozornosti. Optimální pacient pro léčbu gliflozinem by měl mít alespoň nadváhu (ne-li přímo obezitu), neměl by dodržovat nízkosacharidovou dietu, měl by zvládat flexibilní režim a zejména by měl být schopen a ochoten měřit ketolátky proužkem z kapilární krve v případě jakékoli změny zdravotního stavu. V ČR byl přechodně schválen dapagliflozin v nižší dávce (5 mg denně) pro léčbu diabetes mellitus 1. typu, nemělo to ovšem dlouhého trvání. S ohledem na malý počet studií a potenciální rizika se svorně výrobci gliflozinů rozhodli léčbu diabetu 1. typu dále nepropagovat, a naopak do SPC všech přípravků se dostala věta o nevhodnosti (nedoporučení léčby). Toto rozhodnutí bylo kritizováno odbornými autoritami v ČR i v zahraničí, ale zdá se být definitivní.

## Praktická poznámka: úhrada gliflozinů z prostředků veřejného zdravotního pojištění

Úhrady se postupně rozšiřují a tabulka 1 zachycuje stav platný od 1. 3. 2024. Jednotlivé preparáty mají mírně odlišné podmínky úhrady.

**Diabetologická indikace:** Léčbu je možno zahájit při  $HbA_{1c} \geq 90$  mmol/mol při stabilní léčbě metforminem a/nebo inzulínem po dobu tří měsíců. Léčba je hrazena tehdy, pokud po 6 měsících dojde ke snížení  $HbA_{1c}$  o 7 % a snížení hmotnosti o 2 %. Předepisujícím lékařem může být diabetolog (endokrinolog), internista nebo nefrolog.

### Nefrologická indikace (dapagliflozin, kanagliflozin):

Dapagliflozin je hrazen u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (léčených ACEi/ARB nebo kteří mají kontraindikaci), a to buď v přítomnosti diabetes mellitus 2. typu (bez ohledu na albuminurii), nebo bez ohledu na diabetes, mají-li poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 22,6–565 mg/mmol (200–5 000 mg/g).

Kanagliflozin je hrazen u pacientů s diabetickým chronickým onemocněním ledvin s eGFR 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (léčených ACEi/ARB nebo kteří mají kontraindikaci), mají-li poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 33,9 až 565 g/mol (odpovídá 300 až 5 000 mg/g). V léčbě kanagliflozinem lze pokračovat až do zahájení dialýzy nebo do transplantace ledviny.

Empagliflozin má indikaci pro CKD s eGFR 20–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v přítomnosti diabetu 2. typu a/nebo stejné albuminurie jako dapagliflozin a úhradu lze očekávat během roku 2024.

Předepisujícím lékařem může být diabetolog (endokrinolog), internista nebo nefrolog.

### Kardiologická indikace (empagliflozin, dapagliflozin):

HFrEF: Léčba je indikována u pacienta s chronickým srdečním selháním s EF  $LK \leq 40$  % a eGFR > 20 (25 v případě dapagliflozinu) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s trvající symptomatologií třídy NYHA II až III při optimální léčbě (ACEi/ARB/ARNI + betablokátor + spironolakton/eplerenon v cílových nebo maximálních tolerovaných dávkách).

HFpEF: Léčba je indikována u pacienta s chronickým srdečním selháním s EF  $LK > 40$  % a eGFR > 20 (25 v případě dapagliflozinu) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s trvající symptomatologií třídy NYHA II až III a hodnotou NT-proBNP větší než 300 pg/ml nebo větší než 900 pg/ml (600 pg/ml v případě dapagliflozinu) v případě pacientů s fibrilací síní.

V kardiologické indikaci jsou hrazena jiná balení léku se stejným názvem (28 tbl) a předepisujícím lékařem musí být internista, angiolog nebo kardiolog (nikoli diabetolog).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** V posledních letech přednášky / konzultační činnost pro Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Zentiva. **Financování:** Výzkum byl podpořen Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (projekt č. 442220). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Filippatos TD, Liontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med.* 2019 Mar;131(2):82-88. doi: 10.1080/00325481.2019.1581971.
- Fitchett D. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Apr;21 Suppl 2:34-42. doi: 10.1111/dom.13611
- Fletcher RA, Jongs N, Chertow GM, McMurray JJV, Arnott C, Jardine MJ, Mahaffey KW, Perkovic V, Rockenschaub P, Rossing P, Correa-Rotter R, Toto RD, Vaduganathan M, Wheeler DC, Heerspink HJL, Neuen BL. Effect of SGLT2 Inhibitors on Discontinuation of Renin-angiotensin System Blockade: A Joint Analysis of the CREDENCE and DAPA-CKD Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2023 Dec 1;34(12):1965-1975. doi: 10.1681/ASN.000000000000248. Epub 2023 Oct 4.
- Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurlyandskaya R, Stefánsson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler

- DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021 Mar 31;42(13):1216-1227. doi: 10.1093/eurheartj/ehab094.
- Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1190-1198. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.3034
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart

Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

7. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.

8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.

9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.

10. Salmen T, Serbanoiu LI, Bica IC, Serafinceanu C, Muzurović E, Janež A, Busnatu S, Banach M, Rizvi AA, Rizzo M, Pantea Stoian A. A Critical View over the Newest Antidiabetic Molecules in Light of Efficacy-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 5;24(11):9760. doi: 10.3390/ijms24119760.

11. Seki H, Ideno S, Shiga T, Watanabe H, Ono M, Motoyasu A, Noguchi H, Kondo K, Yoshikawa T, Hoshijima H, Hyuga S, Shishii M, Nagai A, Higashi M, Ouchi T, Yasuda K, Kuratani N. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-associated perioperative ketoacidosis: a systematic review of case reports. *J Anesth.* 2023 Jun;37(3):465-473. doi: 10.1007/s00540-023-03174-8.

12. Scherthaner G, Karasik A, Abraitienė A, Ametov AS, Gaál Z, Gumprecht J, Janež A, Kasser S, Lalić K, Mankovsky BN, Moshkovich E, Past M, Prázný M, Radulian G, Smirčić Duvnjak L, Tkáč I, Trušinskis K. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Aug 31;18(1):115. doi: 10.1186/s12933-019-0920-3.

13. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petriani M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

14. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Pasternak B. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018 Nov 14;363:k4365. doi: 10.1136/bmj.k4365.

15. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.

16. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, Zhu H. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017 May;96(21):e6944. doi: 10.1097/MD.0000000000006944.

17. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020 Sep 19;396(10254):819-829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.

19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

## KNIŽNÍ NOVINKA



### Imunofarmakologie

Jana Urbánková Rathouská, Petr Jílek

Kniha je určena zejména farmaceutům a studentům farmacie, dále lékařům ordinujícím imunomodulační léky – především z oborů imunologie, alergologie, revmatologie, kožní, onkologie, gastroenterologie, interna.

Komplexně pojatá publikace otevírá problematiku imunoterapie tradiční kapitolou cytokinů, pokračují kapitoly zaměřené na thymové hormony, přenosový (transfer) faktor a syntetické imunostimulátory. Problematiku nespecifické imunostimulace uzavírá kapitola mikrobiálních imunomodulátorů, hlouběji probírající také otázku stability lidského mikrobiomu, o jehož významu v moderní imunologii nelze pochybovat.

Následuje problematika imunosupresiv, klasických cytostatik či protizánětlivých látek. Kapitola věnovaná aspektům imunosupresivní a protizánětlivé léčby zaměřuje pozornost nejen na oblast transplantáční medicíny, ale rovněž poukazuje na výzvy imunoterapie v oblasti cílené léčby autoimunitních onemocnění. Pozornost tak získává problematika tzv. biologické léčby. Zmíněn je význam imunofarmak na poli infekčních chorob, který zdůraznila mj. nedávná celosvětová pandemie covidu-19/SARS-CoV-2, jež vynesla do popředí problematiku očkování a možnosti využití moderních technologií konstrukce vakcín; tématu specifické aktivace imunity cestou vakcinace je proto věnována samostatná část publikace.

Do knihy je zařazena také problematika přecitlivělosti na některé struktury léčiv. Koncept imunotoxikologie celou publikaci uzavírá.

# Inkretiny a metabolický syndrom

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Metabolický syndrom je charakterizován kumulací nepříznivých kardio-metabolických rizikových faktorů. Důležitou součástí jeho léčby jsou nefarmakologická opatření, která však řada pacientů nedokáže dodržovat, nebo jsou nedostatečně účinná. Farmakologická léčba obvykle spočívá v intervenci jednotlivých složek metabolického syndromu. Přibývá důkazů, že inkretinová mimetika, která byla původně vyvinuta pro léčbu diabetu 2. typu, mají potenciál příznivě ovlivnit nejen hyperglykémii či obezitu, ale také dyslipidemii a zvýšený krevní tlak. Existují také důkazy, že někteří agonisté inkretinových receptorů snižují výskyt kardiovaskulárních příhod a vedou k ústupu steatózy jater. Mohly by tedy představovat ideální lék pro léčbu metabolického syndromu a některých jeho komplikací. Sdělení podává přehled o současných terapeutických možnostech a o blízké perspektivě inkretinové léčby.

**Klíčová slova:** metabolický syndrom, inkretiny, glukagon, glukagonu podobný peptid-1, glukózodependentní inzulinotropní polypeptid.

## Incretins and the metabolic syndrome

**Summary:** Metabolic syndrome is characterized by the accumulation of adverse cardio-metabolic risk factors. Non-pharmacological measures are an important part of its treatment, but many patients cannot follow them, or the measures are insufficiently effective. Pharmacological treatment usually consists in the intervention of individual components of the metabolic syndrome. There is increasing evidence that incretin mimetics, which were originally developed for the treatment of type 2 diabetes, have the potential to beneficially affect not only hyperglycemia or obesity, but also dyslipidemia and elevated blood pressure. There is also evidence that some agonists for incretin receptors reduce the incidence of cardiovascular events and lead to regression of hepatic steatosis. They could therefore represent an ideal drug for the treatment of metabolic syndrome and some of its complications. The review presents current therapeutic options and the near future of incretin therapy.

**Key words:** metabolic syndrome, incretins, glucagon, glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

## Úvod

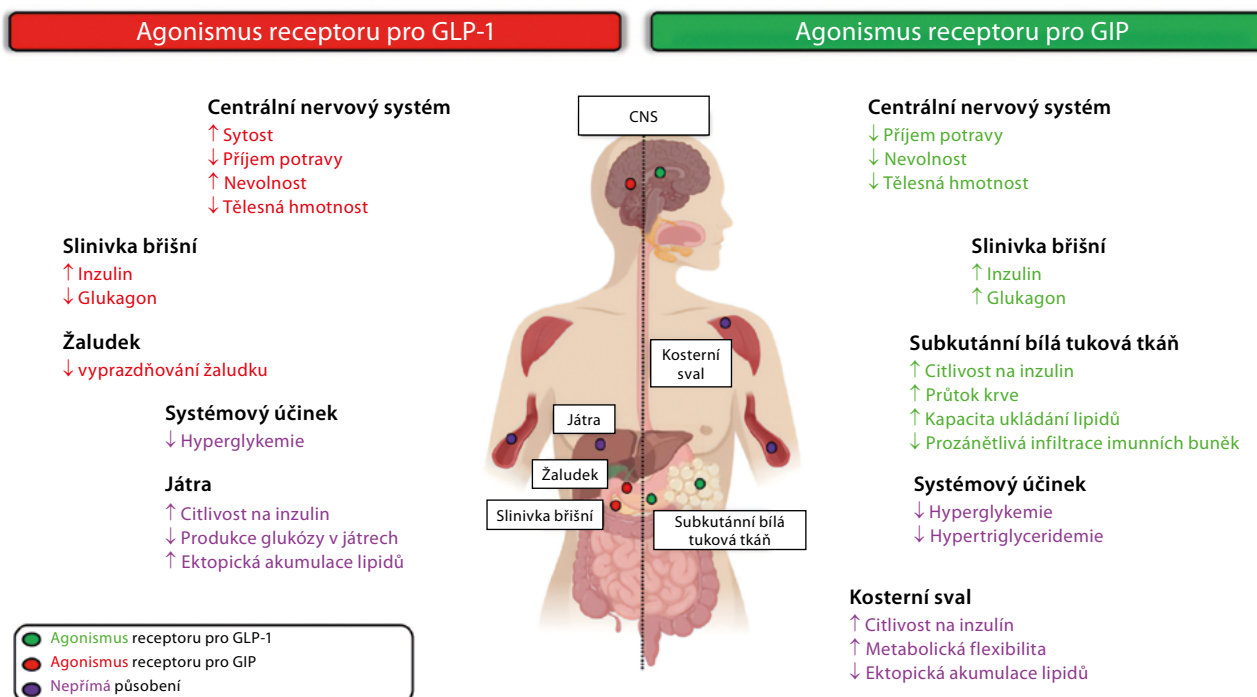
Inkretiny jsou hormony intestinálního původu (patří do tzv. glucagon superfamily), které stimulují sekreci inzulínu v závislosti na hladině glukózy (1). Terapie na bázi inkretinů chrání  $\beta$ -buňky Langerhansových ostrůvků, a protože produkce inzulínu závisí na množství přijaté glukózy, je spojena s nízkým rizikem hypoglykémie. Analoga inkretinů mají prodloužené biologické působení a aktivují inkretinové receptory po různé dlouhou dobu. Kromě korekce hyperglykémie příznivě ovlivňují i další komponenty metabolického syndromu. Navíc některé z nich vykazují přímé antisklerotické a protizánětlivé účinky, což se může podílet na redukci mnoha orgánových komplikací metabolického syndromu.

U lidí existují dva hlavní inkretinové hormony GIP (glukózodependentní inzulinotropní polypeptid) a GLP-1 (glukagonu podobný

peptid-1). Oba jsou vylučovány endokrinními buňkami epitelu tenkého střeva vlivem živin z přijaté stravy a stimulují pankreatickou sekreci inzulínu (1). V ostatních účincích se mohou lišit, či se navzájem doplňují – viz obrázek 1 (2). V klinické praxi se již několik let používají agonisté receptorů pro GLP-1. Brzy by měl být v ČR k dispozici i duální agonista pro GLP-1 a GIP – tirzepatid a intenzivně jsou testovány také další vícečetní agonisté, kteří kromě receptorů pro GLP-1 (popř. pro GLP-1 + GIP) aktivují i receptory pro glukagon.

## Agonisté GLP-1 receptorů

Jsou již téměř 20 let používány v léčbě diabetu 2. typu. Jedná se o heterogenní skupinu několika přípravků. Především dlouhodobě působící agonisté GLP-1 receptorů patří mezi nejúčinnější neinzulinová

**Obr. 1.** Účinky aktivace GLP-1 a GIP receptorů v různých tkáních a orgánech

GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1; GIP – glukozodependentní inzulinotropní polypeptid

Adaptováno z publikace: Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31:410-421.

antidiabetika s relativně nízkým rizikem hypoglykemie, jejichž podávání je spojeno s významným úbytkem hmotnosti (3).

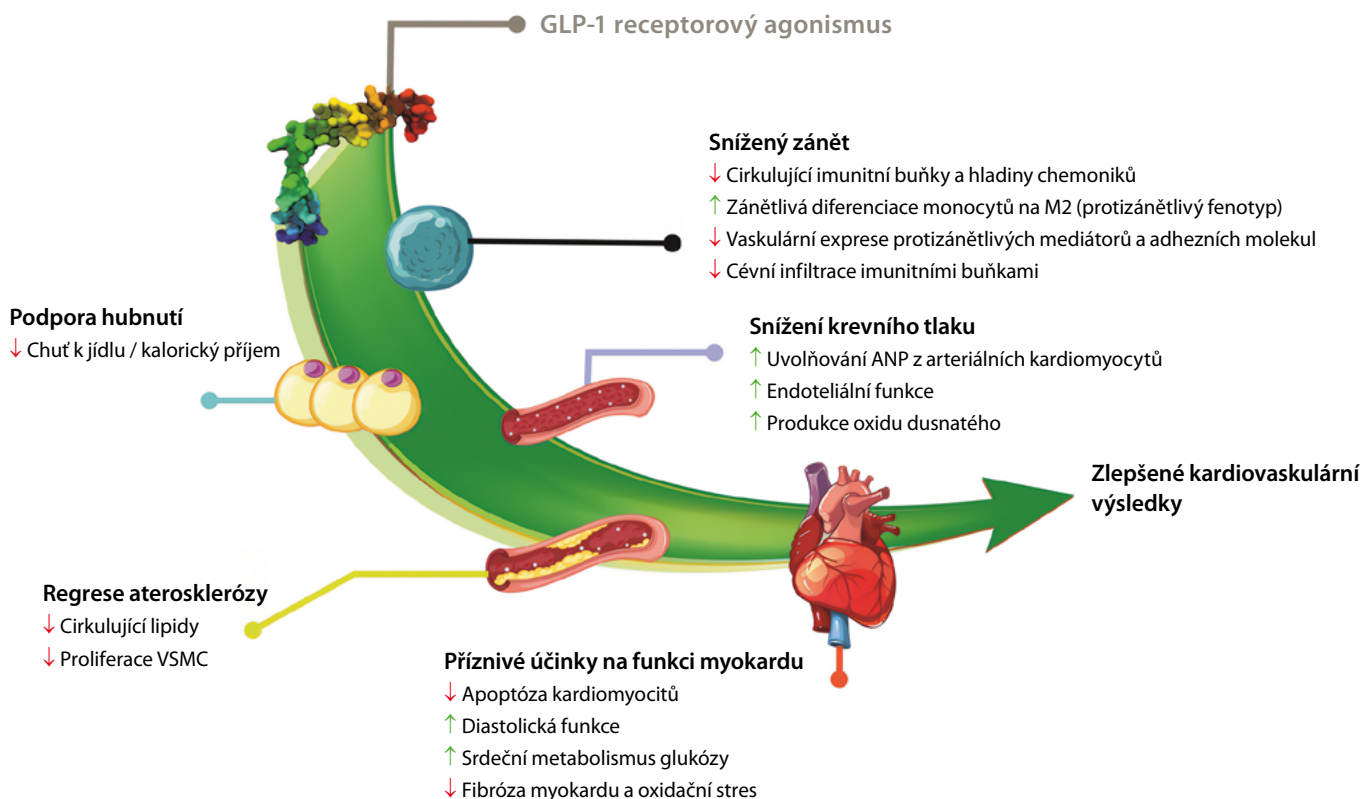
K léčbě obezity byl jako první registrován liraglutid. Byl testován v klinickém hodnocení SCALE, kde vůči placebo vedl u nemocných s DM 2. typu (v dávce 3 mg/den s. c) k průměrné redukci hmotnosti asi o 4 % (4). Observační studie XENSOR z reálné klinické praxe zaznamenala u nemocných s nadváhou či obezitou vyšší účinnost liraglutidu na redukci hmotnosti (-7,7 kg), než tomu bylo v případech orlistatu (-3,3 kg) (5). Ještě účinnější se jeví působení semaglutidu. Jeho orální forma byla jako antidiabetikum testována v klinickém programu PIONEER. Ve studii PIONEER-4 byl semaglutid ve srovnání s ekvivalentní dávkou liraglutidu v redukci hmotnosti významně efektivnější (6). Jako antiobezitikum je semaglutid v některých zemích dostupný ve formě pro subkutánní aplikaci (v dávce 2,4 mg/týden). Účinnost tohoto preparátu v léčbě obezity byla dokumentována ve několika studiích klinického programu STEP, kde semaglutid průměrně vedl k asi 15% redukci vstupní hmotnosti (7). Léčba byla provázena příznivým ovlivněním řady kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Několik meta-analýz zjistilo mírně pozitivní, ale klinicky relativně málo významný efekt agonistů GLP-1 receptorů na lačné lipidové spektrum (8, 9, 10). Mírně snižují hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (LDL-C) a triglyceridů (TG), mají zřejmě neutrální vliv na hladinu HDL-cholesterolu (HDL-C). Zvyšují však funkční kapacitu HDL částic a snižují i počty malých denzních LDL částic (sdLDL). Mnohem významnější se jeví působení GLP-1 receptorových agonistů (GLP-1 RA) na změny lipidového spektra postprandiálně. Signifikantně snižují postprandiální hladiny TG, volných mastných kyselin, VLDL-cholesterolu a apolipoproteinu B-48 (apoB-48), snižují též koncentrace apolipoproteinu C-III (apoC-III) i chylomikronů (11, 12, 13). Pozitivně tak ovlivňují

alterované lipidové spektrum typické pro nemocné s metabolickým syndromem, a to včetně redukce koncentrace postprandiálních aterogenních lipoproteinových částic. To spolu s protizánětlivým účinkem GLP-1 RA zřejmě představuje nejvýznamnější anti-aterogenní efekt spojený s jejich podáváním.

Jak ukazují některé meta-analýzy, může se při léčbě GLP-1 RA na snížení kardiovaskulárního (KV) rizika podílet i mírné snížení krevního tlaku (zejména systolického, - 2 až -5 mm Hg) (14, 15, 16). Mezi potenciální mechanismy vedoucí k poklesu krevního tlaku patří přímé působení na centrální i periferní nervový systém snižující aktivitu sympatiku, vaskulárně protektivní účinek zmírňující endotelální dysfunkci a patologickou cévní remodelaci a v neposlední řadě i přímý nefroprotektivní efekt daný především navozením natriurézy (17).

Je tedy evidentní, že agonisté GLP-1 receptorů mohou ovlivnit všechny hlavní složky metabolického syndromu – hyperglykemie, abdominální obezitu, dyslipidemie i hypertenzi. Navíc je známý i jejich přímý vaskulárně protektivní účinek daný inhibicí kumulace aterogenních lipidů v cévní stěně a potlačením zánětlivých procesů (18). Není tak překvapivé, že řada těchto preparátů (liraglutid, semaglutid, dulaglutid, albiglutid, efpeglenatid) prokazatelně snižuje výskyt hlavních KV příhod u nemocných s diabetem 2. typu (19, 20, 21, 22, 23). Recentně byly též publikovány výsledky studie SELECT, ve které semaglutid ve srovnání s placebem snížil výskyt hlavních KV příhod (MACE -3 = KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP) o 20 % i u jedinců s nadváhou, či obezitou, kteří diabetes neměli (24). Léčba semaglutidem byla provázena redukcí kardio-metabolických rizikových faktorů: abdominální obezity, systolického krevního tlaku, hladiny TG, glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub> i chronického zánětu (38% pokles hs-CRP). Kardiovaskulárně protektivní efekt GLP-1 RA je

**Obr. 2.** Kardiovaskulárně protektivní účinky agonistů GLP-1 receptorů

GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1; ANP – atriální natriuretický peptid; VSMC – vaskulární buňky hladké svaloviny.

Adaptováno z publikace: Ussher JR, Greenwell AA, Nguyen MA, et al. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies: Integrating Mechanisms With Cardiovascular Outcome Trials. *Diabetes* 2022; 71:173-183.

tedy komplexní – viz obrázek 2 (25) a ovlivnění jednotlivých složek metabolického syndromu hraje důležitou roli.

## Duální agonisté GLP-1 a GIP receptorů

Prvním komerčně dostupným reprezentantem této skupiny je tirzepatid. Jeví větší homologii s GIP než s GLP-1, a tím i větší afinitu ke GIP receptorům (26). Primárně byl registrován jako antidiabetikum, nyní probíhá registrační řízení i pro léčbu obezity. Tirzepatid byl testován v klinickém programu SURPASS u pacientů s diabetem 2. typu, kde v dávce 5–15 mg týdně snížil jak glykovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub> (o 1,24 až 2,58 %), tak tělesnou hmotnost (o 5,4 až 11,7 kg). Tirzepatid byl účinnější při snižování HbA<sub>1c</sub> i tělesné hmotnosti než selektivní GLP-1 RA semaglutid (v dávce 1,0 mg týdně) (27). Jde tedy o jedno z nejúčinnějších antidiabetik s výrazným dopadem na pokles tělesné hmotnosti.

Studie primárně zkoumající účinek tirzepatidu na redukci hmotnosti u jedinců s obezitou nebo nadváhou zahrnuje klinický program SURMOUNT. Studie SURMOUNT-1 zjistila 15% až 21% váhový úbytek v závislosti na dávce tirzepatidu (28). Došlo také k významnému poklesu obvodu pasu. Na rozdíl od SURMOUNT-1 studie SURMOUNT-2 proběhla u jedinců, kteří měli diabetes 2. typu. Při použití nejvyšší dávky tirzepatidu (15 mg za týden) byl registrován 15% pokles hmotnosti (29). Zatím nejvyšší redukce (až -26 % původní váhy) dosáhli účastníci studie SURMOUNT-4 (po 88 týdnech léčby tirzepatidem) (30) a studie SURMOUNT-3 (při užívání tirzepatidu po dobu 72 týdnů, a to po předchozí intenzivní kalorické restrikci) (31). Zatímco pacientům v SURMOUNT-1 a SURMOUNT-2 byly podávány fixní týdenní dávky

tirzepatidu, účastníci SURMOUNT-3 a SURMOUNT-4 užívali maximální tolerovanou dávku (10 mg nebo 15 mg jednou týdně).

Positivní efekt tirzepatidu na kompenzaci diabetu a redukci hmotnosti provází také příznivé ovlivnění dalších komponent metabolického syndromu. Ve srovnání s placebem i se selektivním GLP-1 RA dulaglutidem bylo jeho podávání spojeno s vyšší redukcí lačných hladin TG, apoB i apoC-III a významně se zvýšily také koncentrace sérové lipoproteinové lipázy (32). Navíc vyšší dávky tirzepatidu (10 a 15 mg týdně) snížily množství na TG bohatých lipoproteinových částic a sdLDL částic. Pozitivní změny lipidového spektra byly provázeny i poklesem zánětlivých parametrů a ukazatelů KV rizika (33). Meta-analýza sedmi randomizovaných klinických studií s tirzepatidem ukázala, že jeho podávání vede nejen ke zvýšení hladin HDL-C, snížení hladin LDL-C a TG, ale také k signifikantnímu poklesu systolického krevního tlaku (-4,2 až -5,8 mm Hg, dle podávané dávky) (34). To vše podporuje nadějná očekávání pozitivního vlivu tirzepatidu na snížení KV rizika nemocných.

Zatím máme k dispozici první meta-analýzu rizika KV příhod při léčbě tirzepatidem, která hodnotila výsledky studie GPGB z fáze 2 klinických hodnocení a výsledky vybraných studií fáze 3 již zmíněného programu SURPASS (35). Primárním sledovaným výsledkem byl čtyřbový kompozitní endpoint = MACE-4, skládající se z úmrtí z KV příčin, IM, CMP a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris. Meta-analýza zjistila sice jen statisticky nevýznamné snížení MACE-4 (signifikantně byl snížen jen počet urgentních perkutánních koronárních intervencí), ovšem napříč skupinami byla patrná konzistentní tendence v redukci KV příhod, zejména při delším užívání tirzepatidu. V současné době

probíhá randomizovaná, dvojité zaslepená studie SURPASS-CVOT, která hodnotí vliv tirzepatidu na předpokládané snížení výskytu KV příhod. Studovanou populací tvoří obézní diabetici 2. typu s potvrzeným aterosklerotickým KV onemocněním. Komparátorem není placebo, ale dulaglutid, který již schopnost snížit výskyt KV příhod prokázal ve studii REWIND (21). Výsledky se dají očekávat v tomto roce.

## Duální agonisté GLP-1 a glukagonových receptorů, další mimitika gastro-enterálních hormonů

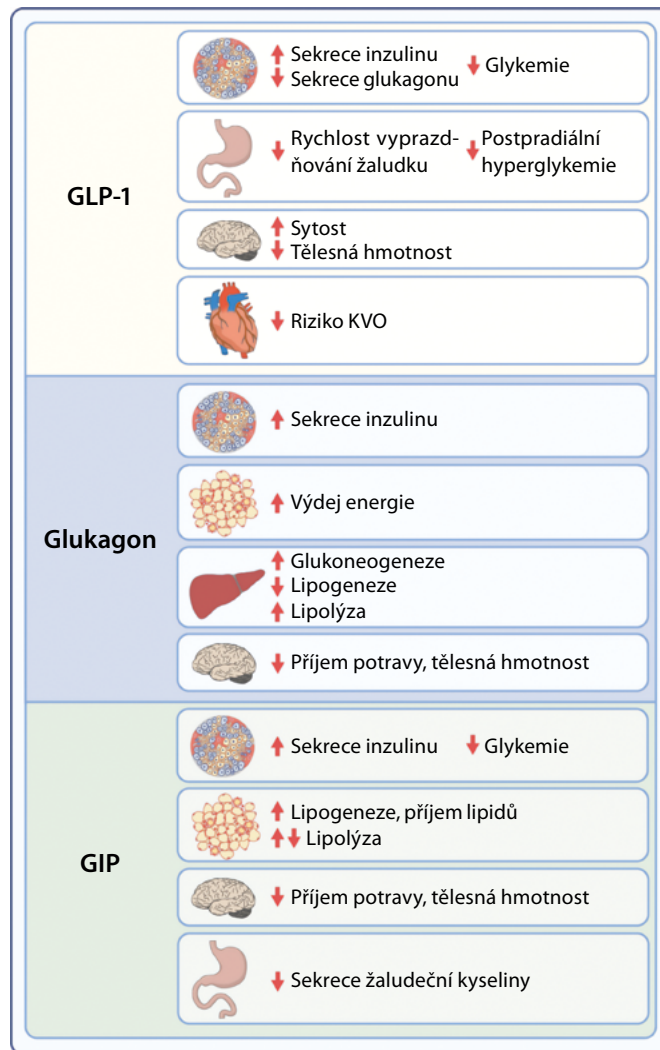
Aktivace glukagonových receptorů snižuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej, což může dále potencovat redukcii hmotnosti a příznivě ovlivnit lipidové spektrum. Zvýšená oxidace lipidů a snížená tvorba VLDL v hepatocytech vede nejen k poklesu hladin lipidů, ale dochází i k regresi jaterní steatózy. Simultánní ko-aktivace GLP-1 receptorů pak chrání před rizikem hyperglykemie (36, 37). Byla vyvinuta celá řada GLP-1/glukagonových receptorových agonistů s různou mírou účinnosti a tolerability. Pro nedostatečnou účinnost byl pozastaven vývoj kotadutidu. Zatím pokračuje testování survodutidu, mazdutidu, pemvidutidu, efinopegdutidu a některých dalších (AZD9550 a LY3305677) (38). Kromě redukce hmotnosti (-12 % až -19 %) a variabilního poklesu HbA<sub>1c</sub> bylo jejich podávání provázeno významnou regresí jaterní steatózy a řada z těchto preparátů obdržela od FDA tzv. „fast-track designation“ pro nemocné s MASH (steatohepatitidou asociovanou s metabolickou dysfunkcí) (38).

Retatrutid je trojitý agonista GLP-1 + GIP + glukagonových receptorů. Má vyšší afinitu ke GIP a nižší ke GLP-1 i ke glukagonovým receptorům (39). Jeho podávání vedlo během krátké doby k významnému úbytku hmotnosti (až 17 % během 36 týdnů u diabetiků a až 24 % během 48 týdnů u obézních nediabetiků), dále k ovlivnění spektra lipidů (pokles TG o 35 % a non-HDL-C o 20 % u diabetiků, pokles TG o 40 % a LDL-C o 22 % u obézních nediabetiků) i ke snížení systolického krevního tlaku (až -9 mm Hg) (40, 41). Byl též zjištěn jeho příznivý efekt na regresi jaterní steatózy (38). Již probíhají klinické studie, které mají zhodnotit účinek retatrutidu i na výskyt KV příhod. Je možné využít také další mimitika gastro-enterálních hormonů – amylinu a peptidu YY, které snižují příjem potravy, potlačují chuť k jídlu, zpomalují evakuaci žaludku a zvyšují energetický výdej. Dlouhodobě působící analog amylinu kagrilintid vedl v kombinaci se semaglutidem až k 17% redukcii hmotnosti u obézních a k 15% redukcii hmotnosti u nemocných s DM 2. typu (42, 43). Kromě parenterálně podávaných analogů inkretinů se testují také malé molekuly působící jako parciální agonisté GLP-1 receptorů, které lze podávat perorálně. Orforglipron u jedinců s obezitou snížil hmotnost až o 15 % se současným zlepšením i ostatních metabolických rizikových faktorů (44). Dalším perorálním nepeptidovým GLP-1 agonistou, který je testován u pacientů s obezitou i DM 2. typu a redukuje významně hmotnost, je danuglipron (38).

## Závěr

Inkretinová mimitika představují léky, které jsou schopny ovlivnit zároveň několik komponent metabolického syndromu. Základem je

**Obr.3.** Klinicky nejvýznamnější mechanismy účinku GLP-1, glukagonu a GIP



GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1; GIP – glukózodependentní inzulintropní polypeptid, KVO – kardiovaskulární onemocnění

Adaptováno z publikace: Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia* 2023; 66:1796-1808.

stimulace GLP-1 receptoru, která zprostředkovává hlavní anti-hyperglykemický efekt. Vede také k redukcii hmotnosti, příznivým postprandiálním změnám lipidového spektra a k mírnému snížení systolického krevního tlaku. Současnou stimulací GIP receptorů se tento efekt potencuje, je spojen s intenzivnějším poklesem příjmu potravy (potlačením chuti jídla, zpomalením evakuaci žaludku), a navíc dochází i k významnějším ovlivněním lipidového spektra na lačno. Ko-stimulace glukagonových receptorů pak mimo jiné přináší zvýšení energetického výdeje, což potencuje redukcii hmotnosti, stimuluje lipolýzu a potlačuje tvorbu lipidů v játrech, čehož se zřejmě bude využívat i k léčbě jaterní steatózy – viz obrázek 3. Komplexní ovlivnění metabolických rizikových faktorů a přímé ovlivnění cévní stěny předurčuje vybraná inkretinová mimitika u nemocných s metabolickým syndromem jako ideální kandidáty k redukcii KV rizika. Některá dostupná data to potvrzují, na výsledky dalších studií si budeme muset počkat.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno grantem IGA\_LF\_2023\_002 a MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Saini R, Badole SL. Bioactive Compounds Increase Incretins with Beneficial Effects on Diabetes. In: Watson RD, Dokken BB. Glucose Intake and Utilization in Pre-Diabetes and Diabetes. Academic Press. 2015, pp. 349-353.
- Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? Trends Endocrinol Metab. 2020;31:410-421.
- Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. Clin Pharmacol Ther. 2019;105:1213-1223.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al.; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314:687-699.
- Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, et al. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XEN-SOR Study. Int J Clin Pract. 2019; 73:e13399.
- Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019;394:39-50.
- Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. Trends Cardiovasc Med. 2023;33:159-166.
- Rezaei S, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, et al. GLP-1 Receptor Agonist Effects on Lipid and Liver Profiles in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021;2021:8936865.
- Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Clin Ther. 2015;37:225-241.
- Berberich AJ, Hegele RA. Lipid effects of glucagon-like peptide 1 receptor analogs. Curr Opin Lipidol. 2021;32:191-199.
- Dahl K, Brooks A, Almazedi F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2021;23:1594-1603.
- Novodvorský P, Haluzík M. The Effect of GLP-1 Receptor Agonists on Postprandial Lipaemia. Curr Atheroscler Rep. 2022;24:13-21.
- Mulvihill EE. Regulation of intestinal lipid and lipoprotein metabolism by the proglucagon-derived peptides glucagon like peptide 1 and glucagon like peptide 2. Curr Opin Lipidol. 2018;29:95-103.
- Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015;110:26-37.
- Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2013;15:737-749.
- [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.146.suppl\\_1.15922](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.146.suppl_1.15922)
- Ribeiro-Silva JC, Tavares CAM, Girardi ACC. The blood pressure lowering effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A mini-review of the potential mechanisms. Curr Opin Pharmacol. 2023; 69:102355.
- Sharma A, Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. Can J Diabetes. 2020; 44:93-102.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoni A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:1834-1844.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 394:121-130.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018; 392:1519-1529.
- Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Epeglenatide in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385:896-907.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023;389:2221-2232.
- Ussher JR, Greenwell AA, Nguyen MA, et al. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies: Integrating Mechanisms With Cardiovascular Outcome Trials. Diabetes. 2022;71:173-183.
- Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. Cardiovasc Diabetol. 2022;21:169.
- Friás JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385:503-515.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022;387:205-216.
- Garvey WT, Friás JP, Jastreboff AM, et al. SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402:613-626.
- Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;331:38-48.
- Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med. 2023;29:2909-2918.
- Wilson JM, Nikooinajad A, Robins DA, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2020;22:2451-2459.
- Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. Diabetes Obes Metab. 2022;24:148-153.
- Kanbay M, Copur S, Siriopol D, et al. Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2023;25:3766-3778.
- Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nat Med. 2022;28:591-598.
- Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. Diabetologia. 2023;66:1796-1808.
- Tan TM. Co-agonist therapeutics come of age for obesity. Nat Rev Endocrinol. 2023;19:66-67.
- Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? Int J Obes (Lond). 2024; doi: 10.1038/s41366-024-01473-y.
- Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. Cell Metab. 2022;34:1234-1247.
- Rosenstock J, Friás J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. Lancet. 2023;402:529-544.
- Jastreboff AM, Kaplan LM, Friás JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. N Engl J Med. 2023;389:514-526.
- Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2-4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. Lancet. 2021;397:1736-1748.
- Friás JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2-4 mg with once-weekly semaglutide 2-4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2023;402:720-730.
- Wharton S, Blevins T, Connery L, et al.; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. N Engl J Med. 2023;389:877-888.

# Prevence rozvoje pokročilého chronického srdečního selhání – možnosti farmakoterapie

Monika Špinarová, Jiří Vítovec, Lenka Špinarová

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Léčba chronického srdečního selhání (CHSS) je vždy komplexní a zahrnuje farmakologické i nefarmakologické postupy. U mnoha pacientů však srdeční selhání progreduje do fáze pokročilého srdečního selhání, která je charakterizována perzistencí symptomů navzdory maximální terapii. Základem léčby pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí (HFrEF) jsou tyto pilíře lékových skupin: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi), duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysin (ARNI), betablokátory (BB), blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukozového kotransportéru 2 (SGLT2, glifloziny), které mají mortalitní data z velkých randomizovaných klinických studií. Doporučované je jejich včasné nasazení a rychlá uptitrace do maximální tolerované dávky. SGLT2i jsou navíc vhodné u všech pacientů se srdečním selháním bez ohledu na hodnotu ejekční frakce a jsou nyní doporučovány i pro léčbu pacientů se srdečním selháním s mírně redukovanou ejekční frakcí (HFmrEF) a zachovalou ejekční frakcí (HFpEF). Jako důležitá se též ukázala léčba komorbidit, a to zejména léčba anémie, kde své pevné místo má již intravenózní podání karboxymaltózy železa (FCM). Pacienti s diabetes mellitus II. typu a chronickým onemocněním ledvin mohou profitovat z léčby finerenonem. U pacientů s geneticky prokázanou hereditární formou srdeční transthyretinové amyloidózy a u pacientů s wild-type formou srdeční transthyretinové amyloidózy je doporučován tafamidis.

**Klíčová slova:** srdeční selhání, inhibice systému renin angiotenzin aldosteron (ACEi, ARNI, MRA), betablokátory, glifloziny (SGLT2), vericiguat, omecamtiv mecarbil, karboxymaltóza železa, tafamidis.

## Prevention of the development of advanced chronic heart failure – pharmacotherapy options

The treatment of chronic heart failure is always complex and includes both pharmacological and non-pharmacological procedures. However, the disease progresses to the end-stage of advanced heart failure in many patients, which is characterized by the persistence of symptoms despite maximal therapy. The basis of the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) are 4 pillars of drug groups: Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibitor (ARNI)/ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi), Beta blockers (BB), Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), which have mortality data from large randomized clinical trials. Their early use and rapid uptitration to the maximum tolerated dose is recommended. In addition, Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors SGLT2i are suitable for all heart failure patients regardless of ejection fraction value, and are also recommended for the treatment of Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) patients.

The treatment of comorbidities is also important, especially the treatment of anemia, where intravenous administration of iron carboxymaltose (FCM) already has its place. Patients with diabetes mellitus II. type and chronic kidney disease can benefit from treatment with finerenone. Tafamidis is recommended for patients with a genetically proven hereditary form of cardiac transthyretin amyloidosis and for patients with a wild-type form of cardiac transthyretin amyloidosis.

**Key words:** heart failure, inhibition RAAS (ACEi, ARNI, MRA), betablockers, SGLT2, vericiguat, omecamtiv mecarbil, ferric carboxymaltose, tafamidis.

Chronické srdeční selhání (CHSS) je závažné onemocnění s vysokou mortalitou a morbiditou a v posledních letech také narůstající incidencí. Cílem léčby těchto pacientů je zlepšit jejich klinický stav a zároveň snížit úmrtnost a četnost hospitalizací pro srdeční selhání. Dle doporučených postupů se srdeční selhání dělí na odlišné fenotypy na základě hodnoty ejekční frakce levé komory (EF LK) na srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF, EF LK  $\leq$  40 %), srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF, EF LK 41–49 %) a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF, EF LK  $\geq$  50 %) (1, 2).

Léčba CHSS je vždy komplexní a zahrnuje farmakologické i nefarmakologické postupy. U mnoha pacientů však srdeční selhání progresuje do fáze pokročilého srdečního selhání, která je charakterizována perzistencí symptomů navzdory maximální terapii. Prognóza zůstává závažná, roční mortalita se pohybuje mezi 25–75 % (2).

## Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

Mezi hlavní přístupy v léčbě chronického srdečního selhání patří ovlivnění systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS). Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) jsou u nemocných s HFrEF lékem první volby pro snížení mortality i morbidity. Klinické studie ukázaly, že zlepšují i symptomy. Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB) – sartany byly doporučovány v případech, že pacient netoleruje ACEI (2). Nyní jsou prakticky nahrazeny duálním inhibítorem receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI) – sakubitřil/valsartanem. Beta-blokátory a antagonisté mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) spironolacton a eplerenon prokazatelně snižují u nemocných s HFrEF morbiditu i mortalitu a zlepšují symptomy (1, 2). Aktualizace doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2023 dále zmiňuje selektivní nesteroidní MRA finerenon, který ve studiích FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD prokazatelně snížil výskyt primárního kompozitního cíle hospitalizace a smrti z kardiovaskulární příčiny a je u pacientů s diabetem mellitem II. typu a chronickým onemocněním ledvin doporučen ve třídě IA (3–5). Mezi 4 základní pilíře léčby CHSS patří ještě ARNI a glifloziny, které jsou dále podrobně rozepsány. Diuretika jsou doporučena u všech pacientů s HFrEF se známkami a/nebo příznaky kongesce. Blokátor kanálu If – ivabradin by měl být zvážen u symptomatických nemocných, se sinusovým rytmem a srdeční frekvencí nad 70/minutu. Digoxin může být zvážen u symptomatických nemocných s HFrEF a sinusovým rytmem (2).

## Duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI)

Pevné místo již má v doporučeních pro léčbu HFrEF duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI) sakubitřil/valsartan. Ve studii PARADIGM-HF snižoval mortalitu a morbiditu více než enalapřil a je indikován u pacientů s ejekční frakcí  $\leq$  35 % a glomerulární filtrací  $>$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kteří jsou přes optimální léčbu včetně ACEI/sartanu, BB a MRA stále symptomatictí (2, 6). Další studie PIONEER HF zařadila pacienty po stabilizaci akutní dekompenzace srdečního selhání a ukázala, že terapie kombinací sakubitřil/valsartan je spojena

s významnějším snížením koncentrace NT proBNP než léčba enalapřilem (7). Studie TRANSITION byla otevřená randomizovaná studie, která porovnávala zahájení léčby sakubitřil/valsartanem před propuštěním z hospitalizace a po propuštění z hospitalizace (1–14 dní) (8). Výsledky těchto studií podporují včasné zahájení léčby přípravkem sakubitřil/valsartan a zároveň demonstrují bezpečnost léčby i u pacientů, kteří před tím nebyli léčeni ACEI/ARB. Tím se ARNI stávají lékem první volby u těchto pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem je symptomatická hypotenze.

## Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i, glifloziny)

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i) nebo-li glifloziny jsou léky, které byly původně vyvíjeny a určeny k léčbě diabetu mellitu. Jejich hlavní mechanismus účinku spočívá v inhibici SGLT2 kontransportéru v ledvinách, což vede ke zvýšenému vylučování glukózy do moči a následnému snížení hladiny cukru v krvi. Mají však také další účinky kardio- a renoprotektivní a snížením reabsorpce sodíku vedou k potenciaci diurézy. Randomizované studie, které prokázaly snížení kardiovaskulární mortality a morbidity gliflozinů u pacientů s HFrEF byly DAPA-HF s dapagliflozinem a EMPEROR-Reduced s empagliflozinem, a to bez ohledu na přítomnost diabetu (9, 10). Klinická studie SOLOIST-WHF prokázala pozitivní efekt přidání sotagliflozinu oproti standardní terapii u pacientů hospitalizovaných pro zhoršení srdečního selhání na pokles rizika výskytu kardiovaskulárního úmrtí, počtu hospitalizací a urgentních návštěv pro srdeční selhání (11). Studie EMPULSE hodnotila podávání empagliflozinu pacientům s akutním SS po stabilizaci klinického stavu bez ohledu na diabetes mellitus či hodnotu ejekční frakce. Podávání empagliflozinu vedlo ke snížení úmrtí nebo hospitalizací pro srdeční selhání a vedlo ke zlepšení kvality života (12). V doporučených postupech ESC jsou nyní jedním ze 4 pilířů léčby HFrEF s doporučením IA (1, 3).

## Solubilní stimulant guanylát cyklázy

Solubilní stimulant guanylát cyklázy vericiguat byl u pacientů s HFrEF klinicky testován nejdříve ve studii SOCRATES-REDUCED. Vericiguat vykazoval u pacientů s progredujícím HFrEF dobrou toleranci a efektivitu ve smyslu snížení hodnoty natriuretických peptidů, jež bylo závislé na dávce léku (13). Studie VICTORIA pak prokázala, že nemocní s HFrEF, kteří jsou pro toto zhoršení hospitalizováni, prosperují z léčby vericiguatem a tento prospěch se začne projevovat asi za 3 měsíce od zahájení léčby. Vericiguat snižoval riziko hospitalizací pro srdeční selhání a měl trend ke snížení kardiovaskulární mortality. Celkovou mortalitu však neovlivnil (14, 15). Hodnoty NT-proBNP ve studii VICTORIA hodnotila ještě subanalýza Ezekowitz, která ukázala, že efekt vericiguatu byl jednoznačný u pacientů s NT-proBNP  $<$  4 000 pg/ml, o něco mírnější pro nemocné s NT-proBNP 4 000–8 000 pg/ml a minimální u pacientů s NT-proBNP  $>$  8 000 pg/ml (16). Vericiguat má minimum lékových interakcí, dle dostupných dat nezvyšuje riziko hypotenze a synkopálních stavů, v plné dávce 10 mg denně snižuje hodnoty NT proBNP a redukuje riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání u nejrizikovější populace nemocných s HFrEF, včetně pacientů s pokročilou renální insuficiencí.

## Aktivátor srdečního myosinu

Omecamtiv mecarbil, selektivní aktivátor srdečního myosinu, zvyšuje systolickou funkci LK a snižuje objem LK, koncentraci natriuretických peptidů a srdeční frekvenci bez významných změn krevního tlaku. Ve studii GALACTIC-HF zlepšil srdeční výkonnost a vedl k mírnému zlepšení prvních příhod srdečního selhání. Výskyt nežádoucích účinků, včetně ischemie myokardu a komorových arytmií, byl ve skupině s omecamtiv mecarbilem podobný v porovnání s placebem. Navíc příznivé účinky omecamtiv mecarbilu vykazovaly tendenci se postupně zvyšovat s poklesem ejekční frakce LK a se závažnějším SS (17). Ačkoliv byl omecamtiv mecarbil ve studii GALACTIC-HF sice účinný, neovlivnil mortalitu a v současné době není k léčbě srdečního selhání schválen (2).

## Intravenózní preparáty železa

Deficit železa je u pacientů s CHSS častý a přibývá údajů o tom, že tato komorbidita přispívá k symptomům, snížené kvalitě života a vyššímu riziku hospitalizace, a to nezávisle na stupni anémie. Deficit železa je u pacientů se srdečním selháním definován jako přítomnost koncentrace ferritinu v séru buď < 100 ng/ml, nebo 100–299 ng/ml, pokud je saturace transferinu (T-sat) < 20 % (18, 19). Dřívější klinické studie FAIR-HF a CONFIRM-HF ukázaly, že korekce deficitu železa u pacientů se stabilním CHSS zlepšuje kvalitu života a toleranci zátěže (20). Nová guidelines ESC pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021 navíc jasně doporučují u všech nemocných se srdečním selháním pátrat po přítomnosti deficitu železa (1). Rozšíření doporučení vychází z výsledků studie AFFIRM-AHF, jež u pacientů po akutní dekompenzaci srdečního selhání s přítomností deficitu železa potvrdila, že po přidání intravenózní karboxymaltózy železa (FCM) ke standardní léčbě srdečního selhání došlo k významné (26%) redukci rizika hospitalizací pro srdeční selhání (21). Následující studie IRONMAN-HF byla prospektivní, randomizovaná, zaslepená studie, která hodnotila podání karboxymaltózy železa (FCM) u pacientů s EF LK ≤ 45 % a saturací transferinu < 20 % resp. sérového feritinu < 100 µg/l. Ukázala významné snížení kompozitního primárního cíle KV úmrtí a hospitalizace pro SS a intravenózní substituce železa podáním FCM je nyní u pacientů s HFREF doporučována ve třídě IA (3, 22).

## Tafamidis

Lečba tafamidisem se doporučuje u pacientů s geneticky prokázanou hereditární formou srdeční TTR amyloidózy a u pacientů s wild-type formou srdeční TTR amyloidózy ve třídě NYHA I nebo II ke snížení symptomů, hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a mortality (1, 2).

## Strategie léčby HFREF

Kompletní farmakoterapie, včetně dosažení maximálních dávek jednotlivých léků, je jednoznačně doporučena u všech pacientů s diagnózou SS. Dřívější doporučení pro CHSS podporovaly zahájení léčby blokátory RAAS, BB a MRA s postupnou uptitrací dávky. Recentní data pak ukazují jasný benefit z léčby ARNI a SGLT2i, což podporuje jejich včasné nasazení. Studie STRONG-HF prokázala bezpečnost a účinnost zahájení perorální medikamentózní léčby a dosažení optimálních dávek

již před propuštěním z nemocnice a při časných kontrolních návštěvách po propuštění (23). Popisem farmakoterapie v české populaci pacientů s CHSS se zabývá multicentrický registr FAR-NHL, který ukázal velmi dobrou adherenci k dodržování léčebných postupů, na druhou stranu však obtíže s dosažením maximální cílové dávky zejména u pacientů s pokročilou formou CHSS (24, 25).

## Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF)

Již dřívější guidelines uvádějí, že inhibitory blokátorů RAAS, BB a MRA mohou být u pacientů s HFmrEF zváženy na základě post hoc analýz z velkých randomizovaných studií, které tyto pacienty zahrnovaly (2). U pacientů s diabetem mellitem II. typu a chronickým onemocněním ledvin je nyní v rámci MRA doporučován již dříve zmíněný finerenon (3). Nové možnosti léčby pacientů s HFmrEF jsou pak shrnuty zejména v poslední aktualizaci Doporučených postupů ESC z roku 2023 (3).

## Duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI)

Studie, která se zabývala podáním sakubitritil/valsartanu u pacientů s HFmrEF, byla PARAGON-HF, která hodnotila podání sakubitritil/valsartanu proti valsartanu samotnému (26). Studie potvrdila přínos sakubitritil/valsartanu u pacientů s HFmrEF a dle současných guidelines ARNI mohou být zváženy s cílem snížit hospitalizace a mortalitu (2).

## Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i, glifloziny)

Podání SGLT2i u pacientů s HFmrEF a HFpEF se zabývaly zejména studie EMPEROR-Preserved s empagliflozinem a studie DELIVER s dapagliflozinem (27, 28). Obě ukázaly pozitivní účinek gliflozinů na snížení počtu hospitalizací i kardiovaskulární úmrtí, a dle poslední aktualizace doporučených postupů ESC z roku 2023 jsou empagliflozin a dapagliflozin u pacientů s HFmrEF doporučovány ve třídě doporučení IA (3).

## Intravenózní preparáty železa

Studie AFFIRM, která hodnotila intravenózní podání karboxymaltózy železa (FCM) u akutního srdečního selhání, zahrnovala i pacienty s HFmrEF. I když pro tuto podskupinu nebyla primárně koncipována, ukázala, že i u těchto pacientů je rozumné intravenózní podání železa zvážit (21). Již zmiňovaná studie IRONMAN-HF, která zahrnovala pacienty s CHSS EF LK ≤ 45 % a ukázala benefit z léčby intravenózní FCM, tak rozšířila indikace i pro tuto skupinu, a to ve třídě IA (3, 22).

## Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF)

Až do roku 2023 nebyla cílená doporučení pro léčbu pacientů s HFpEF, jelikož nebyla jasná data z klinických studií, která by u těchto pacientů prokazatelně snižovala mortalitu a/nebo morbiditu. V roce 2023 však byly publikovány výsledky velkých studií pacientů s HFpEF, které následně vedly k uveřejnění aktualizace doporučených postupů ESC (3).

**Tab. 1.** Management léčby srdečního selhání

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
ACEI/ARNI/ARB (I)	Dapagliflozin/empagliflozin (I)	Dapagliflozin/empagliflozin (I)
Beta-blokátory (I)	Klíčková diuretika při retenci tekutin (I)	Klíčková diuretika při retenci tekutin (I)
MRA (I)	ACEI/ARNI/ARB (IIb)	Léčba etiologie CHSS a komorbidit (I)
Dapagliflozin/empagliflozin (I)	MRA (IIb)	
Klíčková diuretika při retenci tekutin (I)	Beta-blokátory (IIb)	

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II; ARNI – inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II. a neprilysinu; HFmrEF – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (heart failure with mildly reduced ejection fraction); HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction); HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction); MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů

## Duální inhibitor receptoru 1 pro angiotenzin II a neprilysinu (ARNI)

Studie PARAGON-HF sledovala léčbu sakubitřil/valsartanem u nemocných s HFpEF proti valsartanu. Terapie sakubitřil/valsartanem nevedla u nemocných s chronickým HFpEF k významnému poklesu rizika hospitalizací pro srdeční selhání ani ke snížení kardiovaskulární mortality, avšak trend k vyšší klinické účinnosti ve srovnání se samotným valsartanem byl patrný. Kombinace sakubitřil/valsartanu nepochybně prokázala vyšší účinnost v podskupině osob s nižší ejekční frakcí levé komory (EF LK < 57 %), kde došlo k významné redukci rizika výskytu primárního cílového ukazatele. Ve větvi se sakubitřil/valsartanem byl také zaznamenán příznivý efekt na renální funkci oproti léčbě valsartanem samotným (26).

## Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i, glifloziny)

Podáním empagliflozinu u pacientů s HFpEF se zabývala již zmiňovaná studie EMPEROR-Preserved. Podávání empagliflozinu vedlo k 21% redukcí výskytu složeného cílového ukazatele kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání pacientů s HFpEF, na niž se podílelo především 29% snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Prospěch byl pozorován u všech nemocných bez ohledu na hodnotu ejekční frakce levé komory či přítomnost diabetu mellitu. Léčba empagliflozinem významně snížila počet prvních hospitalizací pro srdeční selhání (28). Podobné výsledky ukázala také studie DELIVER s dapagliflozinem, a dle poslední aktualizace doporučených postupů ESC z roku 2023 jsou

empagliflozin a dapagliflozin u pacientů s HFpEF doporučovány ve třídě IA (3). Veškerá dostupná data tak ukazují, že SGLT2i jsou skutečně vhodné u všech pacientů se srdečním selháním, bez ohledu na EF LK, fenotyp nebo místo zahájení terapie.

## Závěr

Srdeční selhání nadále zůstává onemocněním, které je spojeno s vysokou mortalitou a morbiditou a představuje i výraznou ekonomickou zátěž pro zdravotní systém. Jeho léčba vyžaduje komplexní péči zahrnující farmakologické i nefarmakologické postupy. Cílem léčby je zlepšit kvalitu života těchto pacientů, snížit počet hospitalizací a prodloužit život.

Základem léčby pacientů s HFrEF jsou nyní 4 pilíře lékových skupin: ARNI/ACEi, BB, MRA a SGLT2i, které mají mortalitní data z velkých randomizovaných klinických studií. K prevenci rozvoje pokročilého CHSS je doporučováno jejich včasné nasazení a rychlá uptitrace do maximální tolerované dávky. Výsledky posledních studií navíc ukázaly, že SGLT2i jsou vhodné u všech pacientů se srdečním selháním bez ohledu na hodnotu ejekční frakce, a jsou nyní doporučovány i pro léčbu pacientů HFmrEF a HFpEF.

Jako důležitá se též ukázala léčba komorbidit, a to zejména léčba anémie, kde své pevné místo u pacientů s CHSS již má intravenózní podání karboxymaltózy železa (FCM). Pacienti s diabetem mellitem II. typu a chronickým onemocněním ledvin mohou profitovat z léčby finerenonem. U pacientů s geneticky prokázanou hereditární formou srdeční TTR amyloidózy a u pacientů s wild-type formou srdeční TTR amyloidózy je doporučován tafamidis.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21. září 2021;42(36):3599-726.
- Málek F, Veselý J, Pudil R, et al. (Summary of 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure). *Cor Vasa*. 26. duben 2022;64(2):121-62.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1. říjen 2023;44(37):3627-39.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 9. prosinec 2021;385(24):2252-63.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 10. únor 2022;43(6):474-84.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11. září 2014;371(11):993-1004.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nepilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 7. únor 2019;380(6):539-48.
- Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. srpen 2019;21(8):998-1007.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21. listopad 2019;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 26. leden 2021;143(4):326-36.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 14. leden 2021;384(2):117-28.
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. březen 2022;28(3):568-74.
- Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart

Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. JAMA. 1. prosinec 2015;314(21):2251-62.

14. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 14. květen 2020;382(20):1883-93.

15. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Vericiguat u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí - studie VICTORIA. Vnitř Lékařství. 2021;67(3):180-2.

16. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. JACC Heart Fail. listopad 2020;8(11):931-9.

17. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. J Am Coll Cardiol. 13. červenec 2021;78(2):97-108.

18. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. Eur J Heart Fail. prosinec 2018;20(12):1664-72.

19. Melenovský V, Táborský M, Linhart A, et al. Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním. Vnitř Lékařství. 2021;67(8):495-7.

20. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. Eur Heart J. 14. březen 2015;36(11):657-68.

21. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Lond Engl. 12. prosinec 2020;396(10266):1895-904.

22. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet Lond Engl. 17. prosinec 2022;400(10369):2199-209.

23. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet Lond Engl. 3. prosinec 2022;400(10367):1938-52.

24. Špinarová M, Špinar J, Pařenica J, et al. Preskripce a dávkování inhibitorů RAAS u pacientů s chronickým srdečním selháním v registru FAR NHL. Vnitř Lékařství. 2019;65(1):13-8.

25. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Betablokátoři v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. Kardiologická Rev Interní Medicína. 2017;19(1):68-72.

26. Solomon SD, McMurray JJV, PARAGON-HF Steering Committee and Investigators. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Reply. N Engl J Med. 19. březen 2020;382(12):1182-3.

27. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 22. září 2022;387(12):1089-98.

28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 14. říjen 2021;385(16):1451-61.

# CYKLUS SEMINÁŘŮ

# 31. interna informans

14. 5. Olomouc • 21. 5. Plzeň • 4. 6. Brno  
11. 6. České Budějovice • 12. 6. Ústí nad Labem • 25. 6. Praha

Odborný garant



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST

[www.interna-informans.cz](http://www.interna-informans.cz)

Pořádá



NADAČNÍ  
FOND  
ČESKÉ  
INTERNY

WORLD CONGRESS  
OF INTERNAL MEDICINE

THE 37TH WCIM 2024  
PRAGUE  
CZECH REPUBLIC



[WWW.WCIM2024.COM](http://WWW.WCIM2024.COM)



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



NADAČNÍ FOND  
ČESKÉ  
INTERNY



International Society  
of Internal Medicine



Endorsed by  
ACP  
American College of Physicians

Účastníci  
Kongresu ČIS  
mají přístup  
na WCIM

XXXI.  
KONGRES  
ČESKÉ  
INTERNISTICKÉ  
SPOLEČNOSTI ČLS  
J. E. PURKYNĚ

[WWW.KONGRESCIS.CZ](http://WWW.KONGRESCIS.CZ)

30. 10.–2. 11.  
2024

Kongresové  
centrum  
Praha



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



NADAČNÍ FOND  
ČESKÉ  
INTERNY



ČESKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



ČESKÁ ASOCIACE  
SESTER  
ČAS



# Rezistentní hypertenze

Jan Filipovský

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Rezistentní hypertenze je definována jako přetrvávající krevní tlak (TK)  $\geq 140/90$  mm Hg navzdory podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik v maximálních tolerovaných dávkách. Pseudorezistence při špatné adherenci nemocného k léčbě je velmi častá. Při vyhodnocení stavu nezapomínáme na ambulantní monitorování TK, protože až 1/3 nemocných s domněle rezistentní hypertenzí má průměrný TK za 24 hod. v normálním rozmezí. V dalším kroku bychom se měli zaměřit na případné sekundární příčiny hypertenze. Rezistence na léčbu je častá u pacientů s renoparenchymatózní hypertenzí; zde však nebývá odhalení příčiny problémem. Složitější může být odhalení primárního hyperaldosteronismu, na který je třeba myslet u mladších pacientů s hypertenzí nereagující na léčbu. Dalšími příčinami jsou diabetes mellitus s pokročilými orgánovými komplikacemi nebo pokročilá povšechná ateroskleróza. Odpověď na léčbu může také snižovat celá řada léků/látek. Při skutečné rezistenci klademe důraz na podávání diuretika v maximální tolerované dávce. Okultní expanze volumu je totiž zdaleka nejčastější příčinou právě rezistentní hypertenze. Mezi diuretika preferujeme chlorthalidon a indapamid. Při nedostatečném účinku se osvědčuje posílení diuretické léčby přidáním spironolaktonu jako čtvrtého léku. U pacientů v riziku hyperkalemie upřednostníme spíše betablokátor nebo alfablokátor podle konkrétní klinické situace. Denervace renálního sympatiku není průkazně účinnější než farmakologická léčba.

**Klíčová slova:** rezistentní hypertenze, pseudorezistence, adherence k léčbě, sekundární hypertenze, odpověď na léčbu.

## Resistant hypertension

Resistant hypertension is defined as blood pressure (BP)  $\geq 140/90$  mmHg despite administration of at least three antihypertensive drugs including diuretics in maximum tolerated doses. Pseudoresistance due to bad adherence to treatment is very common. Ambulatory BP monitoring should be done should be performed as up to one third of patients has ambulatory BP within normal limits. Secondary causes of hypertension should be excluded. Resistance on treatment is common in patients with renal parenchymatous hypertension. The diagnosis of primary aldosteronism may be more difficult and may occur also in young patients with hypertension. Other causes include diabetes mellitus with advanced organ complications or advanced general atherosclerosis. Response to treatment may also be suppressed by some drugs. Diuretics are very important in the treatment of resistant hypertension because volume expansion, sometimes inapparent, is common. Chlorthalidone and indapamide are preferred. Spironolactone can be added as a fourth drug; in individuals with a risk of hyperkalaemia, betablocker or alphablocker should be used. Denervation of renal sympathicus has not been proved to be more effective than drug therapy.

**Key words:** resistant hypertension, pseudoresistance, adherence to treatment, secondary hypertension, response to treatment.

## Definice, prevalence a rizikové faktory rezistentní hypertenze

Hypertenze je podle nejnovějších doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (1) a doporučení České společnosti pro hypertenzi (2) definována jako rezistentní, pokud po zavedení potřebné úpravy životního stylu a léčbě nejméně třemi antihypertenzivy

setrvává **krevní tlak (TK) měřený v ordinaci na hodnotě 140/90 mm Hg nebo vyšší**. Léčba má zahrnovat základní trojkombinaci antihypertenziv: blokátor renin-angiotenzinového systému (RAS), blokátor kalciových kanálů (BKK) a dlouhodobě působící diuretikum, nejlépe thiazidu podobné, a to v maximálních tolerovaných dávkách.

**Tab. 1.** Okolnosti související se vznikem rezistentní hypertenze

Rizikové faktory
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vysoký krevní tlak před léčbou</li> <li>■ Hypertrofie levé srdeční komory</li> <li>■ Chronické srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí</li> <li>■ Vyšší věk</li> <li>■ Obezita</li> <li>■ Nadměrný příjem soli</li> <li>■ Pravidelná konzumace alkoholu</li> <li>■ Ateroskleróza</li> <li>■ Pokles renálních funkcí</li> <li>■ Diabetes mellitus</li> </ul>
Příčiny
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sekundární hypertenze, zejména: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spánková apnoe</li> <li>▪ Primární hyperaldosteronismus</li> <li>▪ Aterosklerotická stenóza renální tepny</li> <li>▪ Renální parenchymatózní hypertenze</li> </ul> </li> <li>■ Diabetes mellitus s pokročilými orgánovými komplikacemi</li> <li>■ Pokročilá povšechná ateroskleróza</li> </ul>

O **prevalenci rezistentní hypertenze** máme jen nepřesnou představu, protože její určení závisí na mnoha faktorech, např. 1. jaký je základní soubor studovaných osob (obecná populace, klinická studie, jedinci referovaní do specializovaného centra), 2. jaké měření TK provádíme, 3. jakou léčbu považujeme za adekvátní, tj. jak posuzujeme dávky podávaných léků. Odhaduje se, že rezistentní hypertenze se vyskytuje **asi u 5 % neselektovaných nemocných s hypertenzí**.

**Obecné rizikové faktory** jsou uvedeny v tabulce 1. Patří mezi ně závažnost hypertenze zjištěná již před léčbou, dále hypertrofie levé srdeční komory a její častý důsledek: chronické srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí. Pokud hypertenze není dostatečně razantně léčena, TK se časem zvyšuje, a proto rezistentní hypertenze je častější ve vyšším věku. Mezi významné faktory patří dále obezita, nadměrný příjem soli a vysoká konzumace alkoholu a také nízký socioekonomický status a deprese.

Pokles renálních funkcí a diabetes mellitus jsou často přispívajícími faktory ke vzniku rezistentní hypertenze a v případě pokročilých stadií její hlavní příčinou (viz dále).

## Diagnostika rezistentní hypertenze

Velmi často se jedná o **pseudorezistenci**. Její příčinou je zejména **špatná adherence** k léčbě. Je třeba mít na paměti, že adherence se zhoršuje s počtem tablet a se složitostí léčebného schématu, a proto je na místě používat fixní kombinace a snažit se zjednodušit léčebné schéma (adherence je např. významně horší při užívání tablet v poledne a večer). Špatnou adherenci je někdy těžké odhalit, a abychom získali věrohodné informace, musíme se snažit o získání pacientovy důvěry. Cenné informace o adherenci můžeme získat z lékových záznamů, tj. zejména zda si nemocný vyzvedl předepsaná balení léků a po jaké době žádal nový předpis. Na adherenci můžeme také usuzovat podle toho, zda se vyskytují změny typické pro některou lékovou skupinu: bradykardie při betablokátoch, zvýšení hladiny kyseliny močové po diureticích nebo zvýšená hladina reninu při léčbě diuretiky nebo blokátory RAS. Častokrát jsou pacienti „rezistentní“ i na léčbu dalších svých chorob, jako je např. hypercholesterolemie. V odůvodněných případech můžeme volit detekci příslušného léku v séru nebo v moči;

stanovení hladin léků je poměrně nákladné a provádí se jen na několika pracovištích v České republice. Ani tento test zcela neřeší problém, protože nás neinformuje o dlouhodobé adherenci, nýbrž jen o tom, zda nemocný užil lék v den odběru, případně předchozí den. Další možnou příčinou pseudorezistence je **nepřesné měření TK**, zejména při kalcifikaci tepenného řečiště horní končetiny, kdy naměříme falešně vysoký TK; tento stav se vyskytuje při těžké povšechné ateroskleróze, u těžce manuálně pracujících jedinců, u starších nemocných a některých osob s pokročilým chronickým onemocněním ledvin.

Za pseudorezistenci můžeme považovat také stav, kdy nemocný má i při výše uvedené léčbě opakovaně patologické hodnoty TK v ordinaci, ale normální TK mimo ordinaci, tedy **hypertenzi bílého pláště**. Proto při podezření na rezistentní hypertenzi je nutné provést měření mimo ordinaci, a to 24hodinové ambulantní monitorování, případně domácí měření TK podle definovaného schématu: 7 dní v týdnu předcházejícím kontrole u lékaře, 2x ráno před užitím léků a 2x odpoledne nebo večer.

Odhaduje se, že pseudorezistence se vyskytuje u 10–20 % nemocných s podezřením na rezistentní hypertenzi.

Kromě esenciální hypertenze se skutečná rezistence na léčbu může vyskytovat také u **sekundární hypertenze** (viz Tab. 1). Spánková apnoe, považovaná za jednu z příčin druhotné hypertenze, je velmi častá, a proto je žádoucí provést vyšetření u většiny nemocných s rezistentní hypertenzí, kde její příčina není jasná. Odhalení primárního hyperaldosteronismu nemusí být vždy snadné, protože ne každý nemocný má typickou změnu iontogramu, tj. hypokalemii. Je třeba na něj myslet i u mladších pacientů a doplnit hormonální vyšetření. Rezistentní hypertenze se také poměrně často vyskytuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvinného parenchymu. Zde však nebývá odhalení příčiny problémem, protože většinou je onemocnění zjištěno pomocí základních laboratorních a morfologických vyšetření. Vyskytuje se také u renovaskulární hypertenze, kde k diagnóze přispěje zjištění vysoké hladiny reninu a vyšetření ledvinného řečiště, např. pomocí CT angiografie.

Rezistentní hypertenzi zjišťujeme poměrně často u nemocného s pokročilými orgánovými komplikacemi s diabetem mellitem. Také nemocní s generalizovanou aterosklerózou, typicky kuřáci, mají hypertenzi rezistentní na léčbu.

Existuje řada **léků nebo látek, které zvyšují TK**, případně snižují odpověď na antihypertenzní léčbu (viz Tab. 2), proto vyhodnocení veškeré další pacientovy chronické medikace je zásadní.

## Léčebné postupy

Při léčbě nezapomínáme na **změny životního stylu**. Snažíme se především o redukci hmotnosti u obézních nemocných; při neúspěchu běžných opatření a předpokladu dobré spolupráce uvažujeme o spolupráci s obezitologem, aby zvážil speciální léčbu: ať už farmakologickou, zejména za použití GLP1 agonistů, nebo metody bariatrické chirurgie. Důležitá je implementace pravidelné fyzické aktivity. Ve spolupráci s nutričním terapeutem věnujeme pozornost snížení příjmu soli a případnému omezení příjmu alkoholu.

Co se týká **farmakologické léčby**, musíme racionalizovat veškerou léčbu, kterou nemocný užívá. Při léčbě hypertenze vycházíme ze

**Tab. 2.** Látky potenciálně zvyšující krevní tlak

Převažující mechanismus	Skupina látek	Mechanismus účinku	Navržená léčba
<b>Zvýšení intravaskulárního objemu</b>			<b>Diuretika + další léčba</b>
	Nesteroidní antirevmatika	snižují syntézu prostaglandinů E2 a I2, čímž zabraňují vazodilataci a exkreci sodíku, zejména piroxicam, ibuprofen, naproxen	BKK diuretika opatrně: mohou vyvolat nebo zhoršit renální insuficienci; nesteroidní antirevmatika mohou snížit antihypertenzní účinek blokátorů RAS a betablokátorů
	Pohlavní hormony	zvyšují sekreci angiotenzinu II a aldosteronu; prohypertenzní účinek estrogenů a progesterinů přítomen jen premenopauzálně	blokátory RAS
	Kortikosteroidy	aktivují mineralokortikoidní receptory; účinek závislý na dávce	blokátory RAS, event. antagonist mineralokortikoidních receptorů
<b>Sympatikomimetický účinek</b>			
	Dekongestiva	stimulují alfa-1-adrenergní receptory fenylefrín, pseudoefedrin	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Kofein	zvyšuje uvolňování katecholaminů	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Kokain	zabraňuje odbourávání noradrenalinu	blokátory RAS, BKK pozor na izolované podávání betablokátoru – vede ke stimulaci alfa-adrenergních receptorů
	Psychostimulancia	zvyšují presynaptický obsah noradrenalinu v nervových zakončeních: metylfenidát, dextroamfetamin	blokátory RAS, BKK
	Antidepresiva	zvyšují hladinu noradrenalinu tricyklická antidepresiva, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (venlafaxin), inhibitory monoaminoxidázy	blokátory RAS, BKK
<b>Přímá vazokonstrikce</b>			
	Inhibitory kalcineurinu	snižují produkci oxidu dusnatého cyklosporin, v menší míře takrolimus	blokátory RAS, BKK u nemocných po transplantaci ledvin BKK
	Inhibitory VEGF*	snižují produkci oxidu dusnatého a stimulují receptory endotelinu 1 (např. bevacizumab)	blokátory RAS, BKK
<b>Různý</b>			
	Dietní doplňky	stimulují alfa-1-adrenergní receptory (efedra), navozují zvýšenou syntézu kortizolu (lékořice), snižují biologickou dostupnost antihypertenziv	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Erythropoetin	zvyšuje intravaskulární objem, viskozitu krve, aktivuje RAS, zvyšuje produkci endotelinu 1	běžná antihypertenzní léčba, zvážit kličková diuretika, ultrafiltraci
	Alkohol	stimuluje sympatický nervový systém, aktivuje RAS, zvyšuje objem cirkulujících tekutin	běžná antihypertenzní léčba

\*Vascular endothelial growth factor

**Tab. 3.** Terapeutické postupy u rezistentní hypertenze

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Změny životního stylu</li> <li>■ Léčba <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Základní trojkombinace: diuretikum, blokátor RAS, blokátor kalciových kanálů</li> <li>▪ Další léčba: spironolakton, betablokátor, doxazosin, amilorid</li> <li>▪ Potenciálně prospěšná léčba: gliflozin, GLP1 agonista, sacubitril/valsartan, blokátor endotelinových receptorů</li> <li>▪ Denervace renálního sympatiků?</li> </ul> </li> <li>■ Postupy při jasně definované příčině <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Léčba příčiny sekundární hypertenze</li> <li>▪ Komplexní léčba diabetických komplikací</li> <li>▪ Komplexní léčebné postupy u pokročilé aterosklerózy</li> </ul> </li> </ul>
--

**základní léčby třemi antihypertenzivy** a postupně přidáváme další léky (viz Tab. 3). Klademe důraz na podávání diuretika v maximální tolerované dávce, okultní expanze volumu je totiž častou příčinou právě rezistentní hypertenze. Diuretika jsou důležitá zejména u starších osob, černochů afrického původu a nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Je-li glomerulární filtrace (GF) vyšší než 0,5 ml/s, je jasnou první volbou indapamid nebo chlortalidon, případně thiazidové diuretikum.

Při GF < 0,5 ml/s podáváme kličkové diuretikum furosemid. Protože se jedná o krátkodobě působící lék a v indikaci hypertenze chceme docílit delšího účinku, zvažujeme jeho podávání 2x denně, tj. ráno a v poledne. Nedávno přestalo platit tradované dogma, že diuretika thiazidového typu u nemocných s pokročilou ledvinou nedostatečností jsou neúčinná. Studie CLICK zkoumala efekt chlortalidonu na TK u nemocných ve 4. stadiu chronického onemocnění ledvin (GF mezi 0,25 a 0,5 ml/s) se špatně kontrolovanou hypertenzí (3). Jednalo se o dvojitě slepou studii kontrolovanou placebem, jejíž dvojitě slepá fáze 12 týdnů. Dávka chlortalidonu byla postupně zvyšována v závislosti na hodnotě TK od 12,5 až do 50 mg denně; ostatní antihypertenziva užívaná před studií (ACE inhibitory, sartany, BKK a betablokátorů) byla ponechána. Systolický TK měřený pomocí 24hodinového monitorování významně poklesl, a to ze zhruba 141 mm Hg o 11 mm Hg oproti placebu. **Proto u všech nemocných s nízkou GF, tj. až do předdialyzačního stádia, je v současné době na místě zvažovat léčbu chlortalidonem, případně indapamidem;** většina těchto nemocných pak bude mít, stejně jako tomu bylo ve studii CLICK, kombinaci diuretika thiazidového typu a furosemidu.

Dávky ostatních dvou léků základní trojkombinace, tj. blokátoru RAS a blokátoru kalciových kanálů, řídíme podle snášenlivosti a laboratorních hodnot. Obecně sledujeme kromě reakce TK především ledvinné funkce, iontogram a další ukazatele.

Po vyčerpání možností základní trojkombinace přistoupíme k postupnému přidávání dalších léků. V úvahu přichází v první řadě **spironolakton**, jehož účinnost u rezistentní hypertenze byla ověřena ve studii PATHWAY-2 (4). Tento lék měl také dobré účinky ve studii TOPCAT (5), provedené u nemocných se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí, kde se obtížně léčitelná hypertenze vyskytuje často. V souladu s výsledky prvně jmenované studie by denní dávka spironolaktonu měla být 25–50 mg; při GF pod 0,75 ml/s a kalemie nad 4,5 mmol/l je třeba podávat lék opatrně a spíše v nižší dávce, protože riziko hyperkalemie je vyšší. Je možné užít také eplerenon; spíše teoretickou možností je použití nesteroidních antagonistů mineralokortikoidních receptorů, které mají nižší antihypertenzní účinnost. Alternativní léčbou je podávání amiloridu (u nás je k dispozici pouze magistraliter nebo ve formě fixní kombinace s chlortalidonem); amilorid ve vysoké dávce (10 mg) se ukázal být stejně účinný jako 25 mg spironolaktonu (6). Kromě diuretik přicházejí v úvahu také další léky, zejména pokud spironolakton není tolerován nebo kontraindikován: jsou to **bisoprolol** v dávce 5–10 mg a **doxazosin** od 4 do 8 mg za den. Oba tyto léky byly testovány v rámci výše uvedené studie PATHWAY-2 a jejich účinnost na snížení TK oproti placebo byla potvrzena. Pokles TK byl sice menší než při spironolaktonu, ale také výskyt nežádoucích účinků byl podstatně nižší.

Existují **další léky**, které mohou snížit TK u těžké hypertenze, ale jejich primární indikace není arteriální hypertenze nebo nejsou zatím běžně na trhu. Jejich použití je proto v dnešní době omezené, ale u některých z nich je možné je indikovat u nemocných, kteří mají příslušnou komorbiditu umožňující konkrétní lék podávat.

Glifloziny, původně používané jako antidiabetika, mají výrazné pozitivní účinky v léčbě srdečního selhání a v prevenci zhoršení ledvinných funkcí. Tyto efekty souvisí s tím, že blokáda SGLT2 receptorů vede kromě zvýšeného vylučování glukózy také k větší natriuréze, jež má za následek mj. pokles TK: ve velkých studiích byl zaznamenán pokles systolického TK po odečtení vlivu placebo od 5 do 8 mm Hg (7). Také GLP1 agonisté snižují TK, který je zprostředkován především poklesem aktivity sympatiku, a to jak na centrální úrovni v mozgovém kmeni, tak na periférii, kde k poklesu TK dochází v souhře sympatiku se zvýšením natriurézy a zlepšením inzulinové senzitivity (8).

Fixní kombinace sacubitrilu a valsartanu je určena pro léčbu chronického srdečního selhání, avšak tato kombinace je účinná také u hypertenze bez srdečního selhání: ve studii PARAMETER, kam byli zahrnuti starší nemocní se systolickou hypertenzí a pulzním TK větším než 60 mm Hg (9), došlo k poklesu 24hodinového systolického TK o 4,1 mm Hg oproti podávání 20 mg olmesartanu.

Do budoucna se rýsují další možnosti: léčba blokátory endotelinových receptorů. Nedávno ukončená studie s novým preparátem z této skupiny apocitanem ukázala pokles systolického TK zhruba o 4 mm Hg oproti placebo (citace 10; šlo o 3. fázi klinického zkoušení); jednalo se o nemocné s rezistentní hypertenzí a zavedenou trojkombinací léčbou včetně diuretika. Ve fázi výzkumu je zilebesiran, který dlouhodobě – až na 6 měsíců – inhibuje syntézu jaterního angiotenzinogenu, a dále baxdrostat, inhibitor aldosteron syntázy.

Speciální problematiku představuje situace, kdy **rezistentní hypertenze je důsledkem sekundární hypertenze**; zde se snažíme léčebně ovlivnit v první řadě prvotní příčinu. Častou příčinou je syndrom **spánkové apnoe**, a proto nezapomínáme na vyšetření nemocného tímto směrem, a to i u osob, které nejsou výrazně obézní. Vyšetření lze provést s výhodou ambulantně, kdy nemocný stráví noc ve svém přirozeném prostředí. Léčba přetlakovým kyslíkem nemá vždy výrazný antihypertenzní účinek, ale v mnoha případech výrazně zlepšuje kvalitu života nemocného, protože omezí spavost nemocného v průběhu dne, a to může vést také k dalším úpravám životního stylu, zejména co se týká pohybu a diety.

Mezi typické nemocné s rezistentní hypertenzí patří **nemocní s rozvinutými diabetickými komplikacemi**. U některých nemocných je vlivem autonomní neuropatie zcela narušena regulace TK, a ten může v průběhu každého dne kolísat od hypotenze až po extrémně vysoké hodnoty (např. systolický TK nad 200 mm Hg); u takových nemocných v podstatě není možné nastavit léčbu, která by tento problém vyřešila. U ostatních diabetiků s rezistentní hypertenzí můžeme postupně navyšovat medikamentózní antihypertenzní léčbu uvedenou výše a musíme uvažovat o komplexní léčbě diabetických komplikací; zvažujeme zejména časné zařazení do pravidelného hemodialyzačního programu při výrazném nefrotickém syndromu.

U nemocných s **těžkou aterosklerózou**, především pokud ji mají také v periferním řečišti, se setkáváme s rezistentní hypertenzí, která často málo reaguje na léčbu. Přesto nemocní, kteří si navyknou užívat léčbu pravidelně, mohou přežívat dlouhou dobu a k lepší kontrole hypertenze může dojít až po delší době. I zde je na místě komplexní přístup k nemocnému: je důle-



# YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

žité zvážit možnosti intervenční léčby na postižených úsecích tepenného řečiště a v každém případě má nemocný mít agresivní hypolipidemickou léčbu s cílovou hodnotou LDL cholesterolu 1,4 mmol/l, případně nižší.

Již delší dobu se spekuluje o provádění **denervací renálního sympatiku** u rezistentní hypertenze. Výsledky většiny studií nejsou jednoznačné; je možné, že existují nemocní, kteří reagují na tuto proceduru výrazným poklesem, ale prediktory úspěšnosti nebyly zatím dostatečně prostudovány. Výbor České společnosti pro hypertenzi publikoval v říjnu 2023 na svých stránkách ([www.hypertension.cz](http://www.hypertension.cz)) stanovisko, kde stanovuje

podmínky nutné k tomu, aby bylo možno o výkonu uvažovat: je nutné ověřit, že nemocný má skutečnou rezistentní hypertenzi, je adherentní k léčbě, je mladší než 65 let a má glomerulární filtraci vyšší než 0,67 ml/s. Vhodnost pacienta k provedení renální denervace by měla být posouzena nezávisle na pracovišti provádějícím tento výkon, a to týmem odborníků v některém ze specializovaných hypertenzních center. Protože existuje řada farmakologických možností, jak snížit TK, nelze považovat provedení renální denervace, kde nejsou dobře známy dlouhodobé účinky a možné následky výkonu, za běžný postup u rezistentní hypertenze.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena výzkumným programem Karlovy univerzity „Cooperatio – Kardiovaskulární vědy“. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Mancia G, Kreutz R, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2023.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a KV prevence*. 2022;2:1-25. Available from: [www.hypertension.cz](http://www.hypertension.cz).
- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2021;385:2507-19.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.
- Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e018827.
- Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46:481-487.
- Kario K, Ferdinand KC, Vongpatanasin W. Are SGLT2 inhibitors new hypertension drugs? *Circulation*. 2021;143:1750-1753.
- Ribeiro-Silva JC, Tavares CAM, Girardi ACC. The blood pressure lowering effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A mini-review of the potential mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology Volume 69*, April 2023;69:102355.
- Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension. The PARAMETER Study. *Hypertension*. 2017;69:411-42. trial
- Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist apocritentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:1927-1937.



Pro vás  
a vaše pacienty  
vysíláme  
**PODCASTY**

NOVĚ:

## Obžerství – sedmý hřích nebo do očí bijící epidemie?

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.

Více na [www.solen.cz](http://www.solen.cz)



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

# Novinky v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

Miloš Kubánek

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Cílem této práce je shrnout nové poznatky o patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie (HCM). Genetickou etiologií HCM můžeme vystopovat u cca 30–50 % nemocných. U genetických forem HCM jsou dominujícím mechanismem etiopatogeneze hyperkontraktilita sarkomery a porucha relaxace při depleci superrelaxované formy beta-izofomy těžkého řetězce myosinu. Tyto změny vedou ke zvýšené spotřebě energie a pravděpodobně přispívají také k progresi hypertrofie levé komory srdeční (LKS). Inhibice ATPázy srdečního myosinu koriguje hyperkontraktilitu a porušenou relaxaci u tkáňových a zvířecích modelů genetických forem HCM.

Na klinické úrovni je HCM spojena s hyperkontraktilitou LKS, její diastolickou dysfunkcí a u části nemocných také s obstrukcí výtokového traktu LKS. Z terapeutického hlediska je důležitý management známek srdečního selhání u obstrukční i neobstrukční formy HCM, sledování výskytu fibrilace síní s adekvátní prevencí tromboembolických komplikací, prevence náhlé srdeční smrti u rizikových nemocných a specifická léčba fenokopii HCM. Novým registrovaným lékem u nemocných s obstrukční formou HCM je mavacamten, inhibitor ATPázy srdečního myosinu, který významně zlepšuje symptomatologii, toleranci zátěže, obstrukci ve výtokovém traktu a snižuje potřebu invazivní septální ablace. V recentních doporučeních byl zařazen do algoritmu léčby obstrukce výtokového traktu LKS jako lék druhé volby po selhání betablokátorů, verapamilu a diltiazemu.

**Klíčová slova:** hypertrofická kardiomyopatie, léčba, mavacamten.

## Novel insights into pathophysiology and management of hypertrophic cardiomyopathy

We aimed to summarize the current knowledge regarding the pathophysiology and management of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Genetic aetiology of HCM can be traced in approximately 30-50% of probands. The predominant pathogenetic mechanisms of genetic HCM seem to be hypercontractility of sarcomere and its impaired relaxation due to depletion of super-relaxed isoform of cardiac myosin heavy chain. These processes may lead to an increased energetic consumption and possibly to progression of left ventricular (LV) hypertrophy. Inhibition of cardiac myosin ATPase corrects hypercontractility of sarcomere and its impaired relaxation both in tissue and animal models of genetic HCM.

At the clinical level, HCM leads to LV hypercontractility, LV diastolic dysfunction and in a subset of patients also to a significant obstruction of LV outflow tract. The most important therapeutic goals are the management of heart failure in obstructive and non-obstructive form of HCM, surveillance of atrial fibrillation occurrence together with an adequate prevention of systemic thromboembolism, prevention of sudden cardiac death and specific treatment of HCM phenocopies. Mavacamten has been recently registered as a treatment of obstructive HCM. In this setting, the above-mentioned inhibitor of ATPase of cardiac myosin improves symptoms, exercise tolerance, obstruction of LV outflow tract and reduces the need for an invasive septal ablation. The latest guidelines have incorporated mavacamten into the therapeutic algorithm of management of LV outflow obstruction as the second choice after failure of betablockers, verapamil and diltiazem.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, treatment, mavacamten.

## Úvod

Uplynulo více než 65 let od publikace prvních patologicko-anatomických popisů hypertrofické kardiomyopatie. Donald Tear, forenzní patolog z londýnského St. George Hospital, publikoval v roce 1958 pitevní nálezy tzv. asymetrické hypertrofie myokardu levé komory srdeční (LKS), které byly příčinou náhlé srdeční smrti u několika mladých jedinců. Mikroskopicky dokumentoval bizarní a disorganizované uspořádání hypertrofických kardiomyocytů, tzv. disarray kardiomyocytů, a zvýšenou intersticiální fibrózu (1). Svojí publikací navázal na starší práce patologů, které definovaly idiopatickou hypertrofii LKS, odhalily familiární výskyt kardiomegalie a korelovaly systolický šelest v prekorдию s post-mortem diagnostikovanou subvalvulární aortální stenózou při excesivní hypertrofii LKS (2). Termín kardiomyopatie poprvé použil v klinickém kontextu britský kardiolog Wallace Brigden v roce 1957. Označil tak skupinu onemocnění srdečního svalu nejasné etiologie, které nebylo možné vysvětlit postižením koronárních tepen. Pojem hypertrofická kardiomyopatie se objevil již v první klasifikaci těchto onemocnění, založené na popisu strukturálních a funkčních změn, publikované Johnem F Goodwinem v roce 1961 (2). Rozvoj techniky srdečních katetrizací a echokardiografického vyšetření v následujících desetiletích umožnil diagnostiku a klasifikaci kardiomyopatií také v klinické praxi. Molekulárně-genetická příčina HCM byla identifikována až v roce 1990. Tým vedený Christine a Jonathanem Seidmanovými tehdy popsal asociaci patogenní varianty těžkého řetězce srdečního myosinu (MYH7) s familiárním výskytem HCM v rozsáhlé francouzsko-kanadské rodině (3).

Cílem této práce je přehled novinek v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie. Tomu budou předcházet základní informace o definici, etiologii, patofyziologii, epidemiologii, klinických projevech a prognóze onemocnění, které pomohou pochopit indikace a mechanismy působení jednotlivých terapeutických postupů. Toto sdělení je zaměřeno na sarkomerickou formu HCM, nikoliv její fenokopie.

## Definice, etiologie, epidemiologie a prognóza onemocnění

Podle současných doporučení (4) je hypertrofická kardiomyopatie (HCM) definována u dospělých jedinců ztlustěním stěny LKS  $\geq 15$  mm v jednom nebo více segmentech, které nelze vysvětlit objemovým nebo tlakovým přetížením. Nesmí být tedy přítomna těžší arteriální hypertenze, aortální stenóza nebo koarktace aorty, které by hypertrofii LKS způsobily. Menší ztlustění stěn LKS (13–14 mm) odpovídá diagnóze HCM v případě familiárního výskytu onemocnění, hlavně u genotyp pozitivních příbuzných. Diagnóza je tedy postavena na morfologickém nálezu na zobrazovacích metodách, nikoliv na etiologii onemocnění. U třetiny nemocných s HCM je přítomna klidová obstrukce ve výtokovém traktu LKS (LVOT). U další třetiny nemocných je možné obstrukci LVOT provokovat zátěží, Valsalvovým manévrem nebo nitroglycerinem (5). Obstrukce v LVOT je definována jako gradient ve LVOT  $\geq 30$  mm Hg, hranicí pro nefarmatologickou intervenci je obvykle gradient v LVOT  $\geq 50$  mm Hg (4).

Na etiologii HCM se podílejí v 30–50 % mutace genů kódujících proteiny sarkomery. Patogenní varianty MYH7 a myosin vázajícího

proteinu C3 (MYBPC3), kódující proteiny tlustého filamenta sarkomery, lze detekovat až ve 45 % případů HCM. Na druhou stranu geny zodpovědné za strukturu tenkého filamenta jsou postiženy jen v 5 % případů a geny kódující Z-disk sarkomery pouze v 1 % případů (5). Histologickým korelátem sarkomerické formy HCM je hypertrofie kardiomyocytů s jejich nepravidelným uspořádáním (disarray) a intersticiální fibróza. V 5–10 % se jedná o onemocnění napodobující sarkomerickou formu HCM, kdy hovoříme o tzv. fenokopiích. U dospělých jedinců patří mezi nejčastější fenokopie srdeční amyloidózy s depozicí amyloidního proteinu AL nebo transthyretinu v intersticiu, vzácně se jedná o vrozené metabolické poruchy se strádáním metabolitů intracelulárně (Fabryho nemoc, glykogenózy nebo mukopolysacharidózy). Zbývající podíl případů HCM zůstává neobjasněný, označujeme je jako idiopatické formy onemocnění. I když u nich nedokážeme prokázat patogenní varianty sarkomerických genů, z klinického hlediska se chovají jako sarkomerické formy HCM (5).

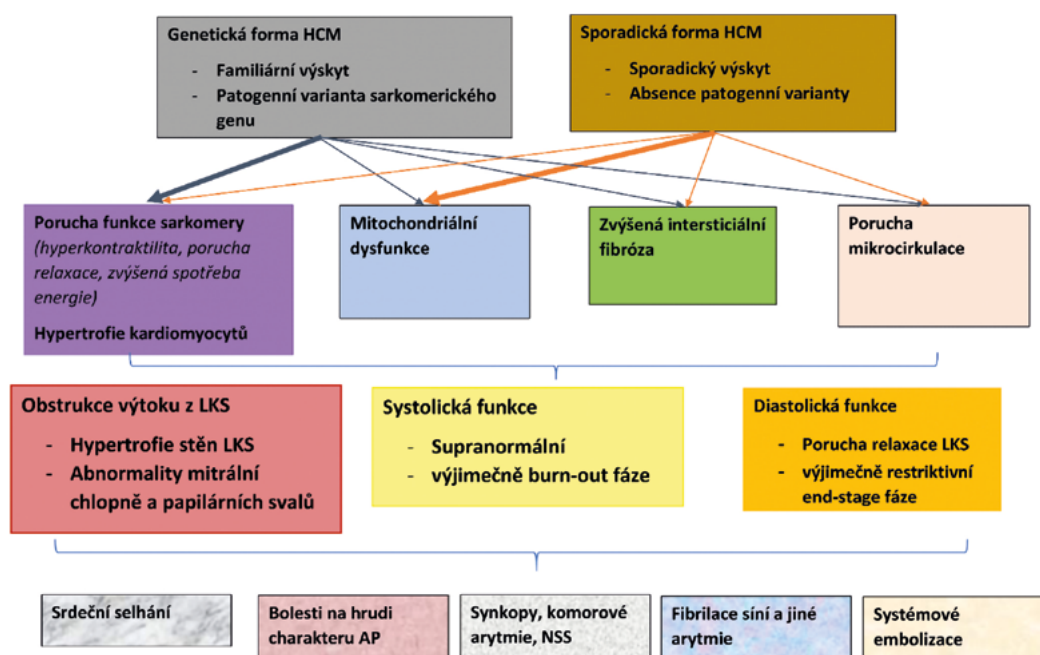
HCM je poměrně časté onemocnění, které většinou výrazněji nezkracuje délku života. V některých případech však může vést k srdečnímu selhání, náhlé srdeční smrti nebo systémovým embolizacím při fibrilaci síní. Prevalence HCM v neselektované populaci je odhadována v rozmezí 0,16–0,29 %, což odpovídá poměru 1 : 625 až 1 : 344 (5). Prevalence HCM stoupá s věkem, mezi jedinci staršími 60 let referovanými v USA k echokardiografickému vyšetření byla prevalence HCM 0,29 % (1 : 344) (6). Přítomnost klidové obstrukce LVOT byla významným nezávislým prediktorem progresu srdečního selhání a úmrtí ve vztahu k HCM (7).

## Patofyziologie a klinika onemocnění

Nejvíce znalostí máme o patogenezi genetických forem HCM, kde stojí v popředí porucha sarkomery s hyperkontraktilitou, poruchou relaxace a zvýšenou spotřebou energie. Sekundárními změnami jsou mitochondriální dysfunkce, zvýšená intersticiální fibróza a porucha mikrocirkulace (5). Na orgánové úrovni se tyto změny manifestují supranormální systolickou funkcí LKS, její diastolickou dysfunkcí a u části pacientů také obstrukcí výtoku LKS (Obr. 1). Obstrukce výtoku LKS může být typicky lokalizována ve výtokovém traktu (LVOT), midventrikulárně, nebo apikálně. Na obstrukci se podílí kromě zúžení LVOT hypertrofií septa LKS také dopředný systolický pohyb předního cípu mitrální chlopně, který je částečně podmíněn změnou anatomii mitrální chlopně a papilárních svalů (Obr. 2). Obstrukce v LVOT je dynamický proces, který se zhoršuje poklesem preloadu (např. při hypovolemii nebo po podání nitroglycerinu) a poklesem afterloadu (např. při vazodilataci). Výše uvedené patofyziologické procesy vedou na klinické úrovni k projevům srdečního selhání, angině pectoris, komorovým arytmiím s rizikem náhlé srdeční smrti, a dále fibrilaci síní s nebezpečím systémových embolizací (5).

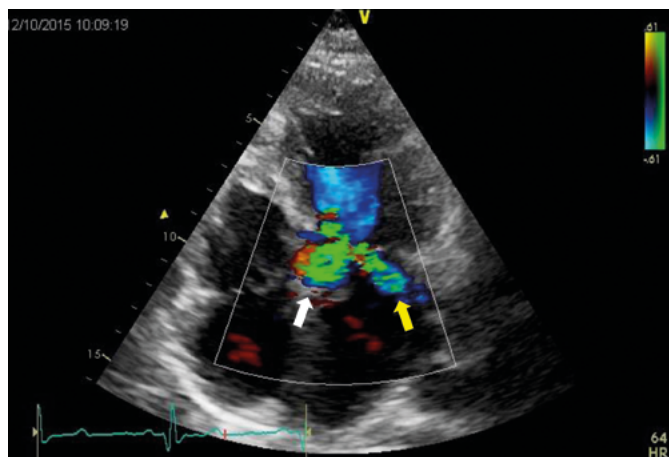
Výzkumy posledních desetiletí přinesly podrobnější informace o poruše funkce sarkomery u jedinců s HCM. Během kontrakce jsou hlavice srdečního myosinu přístupné pro interakce s aktinem a jsou schopné hydrolyzovat adenosin trifosfát (ATP). Během relaxace mohou molekuly myosinu zaujímat dvě konformace. Energeticky výhodná je super-relaxovaná konformace, kdy jsou obě hlavice myosinu inaktivované a spotřeba

**Obr. 1.** Schéma patofyziologie hypertrofické kardiomyopatie (z archivu autora). Jsou zachyceny změny na úrovni kardiomyocytu a myokardu, dále změny na úrovni orgánu a jejich klinické konsekvence



AP = angina pectoris, LKS = levá komora srdeční, NSS = náhlá srdeční smrt

**Obr. 2.** Obraz obstrukce ve výtokovém traktu levé komory u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií (zachyceno v systole, barevné dopplerovské mapování). Bílá šipka ukazuje na turbulentní proudění ve výtokovém traktu levé komory pod aortální chlopní. Žlutá šipka směřuje na signál nevýznamné mitrální regurgitace. Z archivu IKEM



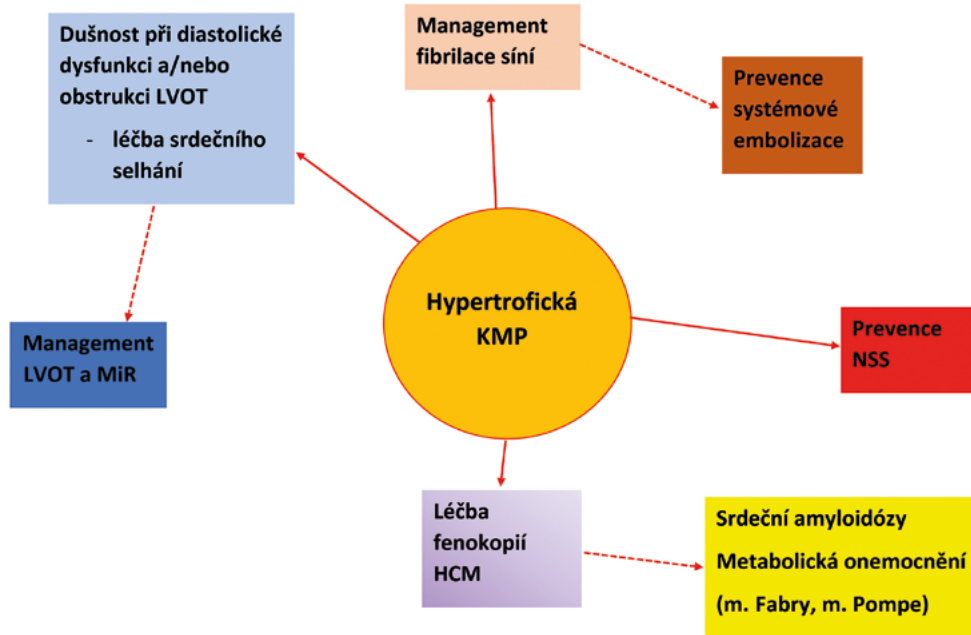
energie je během diastoly minimalizovaná. Méně výhodná je konformace s narušenou relaxací, kdy jen jedna hlavice je opřena o tlusté filamentum a není přístupná pro interakce s aktinem. Zatímco druhá hlavice interaguje s aktinem a spotřebovává energii (8–10). Patogenní mutace myosinu u pacientů s HCM ovlivňují strukturu a funkci motorické domény, výsledkem je zvýšená síla kontrakce motorické domény a zvýšená spotřeba ATP. Narušují také relaxaci kardiomyocytů. V laboratorních modelech byla dokumentována snížená populace myosinu v superrelaxovaném stavu a zvýšená populace myosinu s narušenou relaxací, což zhoršovalo relaxaci sarkomery a zvyšovalo spotřebu energie. V reakci na tyto změny vznikají kompenzační reakce, které patrně podporují progresi hypertrofie myokardu a intersticiální fibrózy (9, 10). Tuto nerovnováhu může příznivě ovlivnit inhibice srdečního myosinu. Inhibitor ATPázy srdečního myosinu

(mavakamten) snižoval u myšího modelu HCM disarray kardiomyocytů a intersticiální fibrózu (11). V případě modelů genetické HCM na myších kardiomyocytech a lidských indukovaných pluripotentních buňkách mavakamten korigoval hyperkontraktilitu a abnormální relaxaci (12).

## Terapie

### A) Současná doporučení pro management HCM

Obrázek 3 ukazuje hlavní terapeutické cíle u nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií. V roce 2023 vyšla nová doporučení Evropské kardiologické společnosti pro management kardiomyopatií (4). K hlavním změnám došlo v algoritmu pro management srdečního selhání a obstrukce v LVOT, tyto změny budou podrobně rozebrány v další části tohoto textu. V platnosti zůstávají doporučení pro pravidelné sledování výskytu fibrilace síní pomocí EKG holterovské monitorace a nasazení antikoagulační léčby bez ohledu na CHA2DS2-VASc skóre. K malým změnám došlo v dosavadních doporučeních pro primární prevenci náhlé srdeční smrti (NSS) u nemocných s HCM. Klasickými rizikovými faktory jsou mladší věk, rostoucí maximální tloušťka stěn LKS, velikost levé síně a gradient v LVOT, dále rodinná anamnéza NSS u prvostupňového příbuzného ve věku do 40 let (při potvrzené diagnóze HCM v jakémkoli věku), záchyt nesetralvé komorové tachykardie nebo anamnéza neobjasněné synkopy. K dispozici je kalkulátor rizika pro dospělé (věk  $\geq 16$  let) HCM Risk-SCD ([https://qxmd.com/calculate/calculator\\_303/hcm-risk-scd](https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd)) i pro děti (věk  $< 16$  let) HCM Risk-Kids (<https://primacy.shinyapps.io/calculator/>) (4). Implantace kardiovertoru-defibrilátoru k primární prevenci NSS je doporučována u dospělých pacientů s HCM s odhadovaným vysokým pětiletým rizikem NSS ( $\geq 6\%$ ), může být zvážena i u středního rizika NSS ( $\geq 4$  až  $< 6\%$ ). Lze indikovat i u nízkého kalkulovaného rizika NSS ( $< 4\%$ ) při přítomnosti  $\geq 1$  z dalších klinických rizikových faktorů, jako jsou rozsáhlé pozdní sycení gadoli-

**Obr. 3.** Přehled klinicky významných komplikací hypertrofické kardiomyopatie a jejich managementu (z archivu autora)

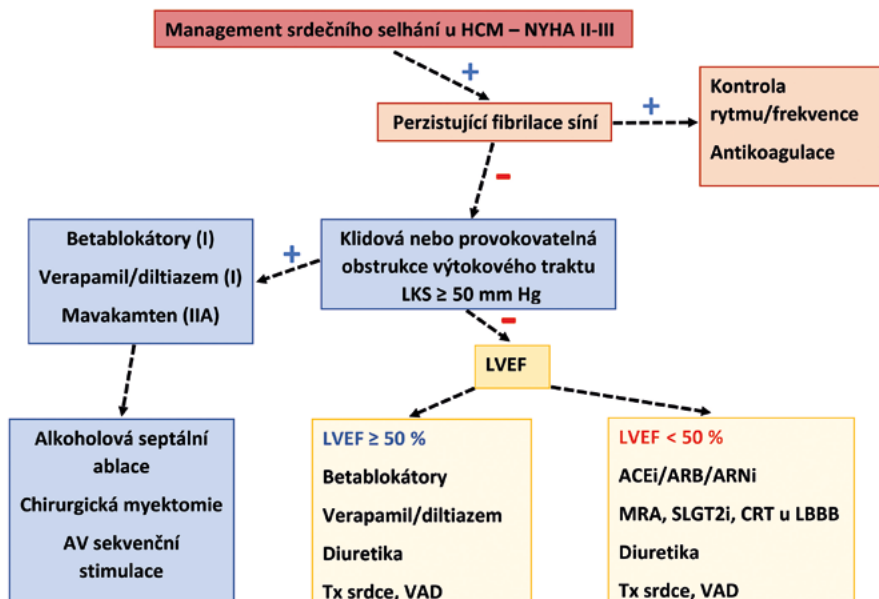
HCM = hypertrofická kardiomyopatie, KMP = kardiomyopatie, LVOTO = obstrukce výtokového traktu levé komory, MiR = mitrální regurgitace, NSS = náhlá srdeční smrt

niem (> 15 %) na magnetické rezonanci srdce nebo ejekční frakce LKS < 50 %. Podle těchto doporučení nehraje genotyp u predikce rizika NSS žádnou roli (4). Důležitá je také diagnostika a terapie léčitelných fenokopii HCM, jako jsou srdeční amyloidózy, Fabryho nemoc nebo glykogenózy. Tyto jednotky však nejsou předmětem tohoto sdělení.

## B) Farmakoterapie srdečního selhání a obstrukce v LVOT

K zásadnímu posunu došlo v oblasti managementu srdečního selhání a zvláště obstrukce LVOT (Obr. 4). Ke stabilizaci srdečního selhání u pacientů s HCM a fibrilací síní přispívá udržení sinusového rytmu

i s použitím katetrizační ablace. Při neúspěchu této strategie alespoň adekvátní kontrola tepové frekvence. Zaměřujeme se na detekci obstrukce LVOT a její léčbu. U symptomatických pacientů korigujeme obstrukci v LVOT pomocí betablokátorů nebo verapamilu či diltiazemu. Při přetrvávání významného gradientu můžeme použít podle nových doporučení také inhibitor srdečního myosinu mavakamten (4), který je nově v České republice registrován. Tomuto léku bude věnován následující bod tohoto sdělení. Při selhání farmakoterapie lze ovlivnit významnou obstrukci v LVOT pomocí nefarmakologických metod, které budou zmíněny v poslední části tohoto textu. Určité léčebné

**Obr. 4.** Schéma managementu srdečního selhání u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. Z archivu autora, modifikováno podle guidelines pro management kardiomyopatií z roku 2023 (3)

ACEi = inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, ARB = blokátory receptoru pro angiotensin II, ARNi = inhibitory receptoru pro angiotensin II a neprilysinu, CRT = srdeční resynchronizační léčba, MRA = antagonisté mineralokortikoidního receptoru, SGLT2i = inhibitory kontransportéru sodíku a glukózy typ 2

možnosti máme také u neobstrukční formy HCM, kde podáváme při známkách srdečního selhání diuretika a při ejekční frakci LKS  $\geq 50\%$  betablokátory nebo verapamil (4). Pokles ejekční frakce LKS pod  $50\%$  u pacientů s HCM signalizuje rozvoj těžké systolické dysfunkce, neboť pro tuto diagnózu je fyziologická supranormální ejekční frakce. V těchto případech aplikujeme stejnou farmakoterapii jako při srdečním selhání se sníženou ejekční frakcí (Obr. 4).

### C) Mavakamten – inhibitor srdečního myosinu

Novým lékem pro obstrukční formu HCM je mavakamten. Mavakamten je selektivní allosterický nízkomolekulární inhibitor srdečního myosinu, který je prvním registrovaným lékem specificky zasahujícím do patofyziologie HCM (13). Podle preklinických studií mavakamten u HCM snižuje nadměrnou tvorbu myosin-aktinových můstků generujících kontrakci kardiomyocytu snížením počtu aktivních myosinových hlavic a posunem populace srdečního myosinu směrem k převaze super-relaxované formy. Výsledkem je snížení hyperkontraktility, zlepšení relaxace a snížení spotřeby energie v kardiomyocytech. Děje se tak reverzibilní inhibicí ATPázy srdečního myosinu (13).

Mavakamten byl nedávno registrován jako lék pro léčbu obstrukční formy HCM u pacientů ve třídě NYHA II až III s ejekční frakcí LKS  $\geq 55\%$ . Vedly k tomu dvě dvojité slepé randomizované studie fáze III. V roce 2020 byly publikovány výsledky studie EXPLORER-HCM (14). Do studie bylo zařazeno 251 symptomatických jedinců s HCM (NYHA II-III) a významnou obstrukcí v LVOT (gradient  $\geq 50$  mm Hg) na maximální tolerované dávce betablokátoru a/nebo verapamilu či diltiazemu. Účastníci studie byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě mavakamtenem v dávce 2,5–15 mg denně nebo placebem, a to po dobu 30 týdnů. V pravidelných intervalech (2–4 týdny) byl sledován klinický stav, EKG, hladina mavakamtenu před podáním a echokardiografie včetně ejekční frakce LKS a gradientu v LVOT v klidu i po provokaci Valsalvovým manévrem. Dávka mavakamtenu byla centrálně užitrována při přetrvávajícím gradientu v LVOT za kontroly hladin mavakamtenu a ejekční frakce LKS, což bylo zaslepeno směrem k pacientovi i lokálnímu studijnímu týmu (14). Podávání studijní medikace bylo vždy přerušeno při poklesu ejekční frakce LKS pod  $50\%$  a obnoveno při jejím vzestupu na  $55\%$  a více. Na začátku a na konci studie byla provedena spiroergometrie se stanovením spotřeby kyslíku na vrcholu zátěže (peak  $VO_2$ ) a dále zátěžová echokardiografie. Primární cílový ukazatel byl definován jako vzestup peak  $VO_2$  alespoň o  $1,5$  ml/kg.min se současným zlepšením funkční NYHA třídy alespoň o jeden stupeň, nebo vzestup peak  $VO_2$  alespoň o  $3,0$  ml/kg.min bez ohledu na změny funkční třídy. Primární cílový ukazatel byl významně častěji dosažen u skupiny intervenované (37 %) nežli u skupiny placebové (17 %) ( $p = 0,0005$ ). Významně byla ovlivněna i většina sekundárních cílových ukazatelů. V intervenované skupině došlo po 30 týdnech k významnému poklesu gradientu v LVOT v klidu i po Valsalvově manévru, a také gradientu ve LVOT po zátěži, u něhož byla průměrná změna v intervenované skupině  $-47$  mm Hg a ve skupině placebové  $-10$  mm Hg ( $p < 0,0001$ ). Výrazné poklesy v gradientu v LVOT byly doprovázeny jen mírným poklesem ejekční frakce LKS v intervenované skupině, průměrně  $-3,9\%$  oproti  $-0,01\%$  ve skupině placebové. Podávání mavakamtenu bylo spojeno také s větším vzestupem peak  $VO_2$  ( $+1,4$  vs.  $-0,1$  ml/kg.min;  $p = 0,0006$ ) při spiroergometrii a větším zlepšení

kvality života dle Kansaského dotazníku. V intervenované skupině byl zaznamenán významný pokles N-terminálního BNP a ultrasenzitivního troponinu, které svědčily pro pokles plnicích tlaků LKS a mechanického napětí jejich stěn. Důležitým nálezem bylo zlepšení NYHA třídy alespoň o jeden stupeň v  $65\%$  případů ve skupině intervenované a pouze v  $31\%$  ve skupině kontrolní;  $95\%$  CI 22,2 až 45,4;  $p < 0,0001$ ) (14). Bezpečnost a tolerabilita mavakamtenu byly podobné placebu. U osmi pacientů byla zaznamenána závažná nežádoucí příhoda (typu SAE). Jednalo se o čtyři pacienty v intervenované skupině, dva pacienti rozvinuli stresovou kardiomyopatii a další dva pacienti fibrilaci síní. V placebové skupině měli čtyři jedinci fibrilaci síní vedoucí k SAE, v jednom případě doprovázenou srdečním selháním. Studijní terapie musela být dočasně přerušena pro pokles ejekční frakce LKS pod  $50\%$  u pěti pacientů (tři nemocných v intervenované a dvou nemocných v placebové skupině). Další čtyři pacienti v mavakamtenové skupině měli ejekční frakci LKS pod  $50\%$  na konci studie, u tří z nich se ejekční frakce upravila při dočasném vysazení před přechodem do extenze studie. Studijní intervence byla trvale ukončena pro nežádoucí účinky u dvou pacientů ve skupině s mavakamtenem, důvodem byla fibrilace síní a synkopa. Jeden pacient v placebové skupině zemřel náhlou smrtí (13, 14).

Druhá registrační studie byla publikována v roce 2022, jednalo se o studii VALOR-HCM, která byla provedena v USA (15). Do této randomizované dvojité zaslepené studie bylo zařazeno 112 výrazně symptomatických pacientů s obstrukční HCM (93 % NYHA III a IV), u kterých byla plánována invazivní septální redukční terapie (většinou chirurgická myektomie septa). Nemocní byli randomizováni v polovině případů k mavakamtenu a v druhé polovině případů k placebu. Zásadním výsledkem bylo, že po 16 týdnech sledování 82 % pacientů v intervenované skupině a pouze 23 % ve skupině kontrolní nesplňovalo kritéria pro invazivní zákrok. O alespoň jednu funkční třídu NYHA se zlepšilo 63 % nemocných ve skupině s mavakamtenem a pouze 21 % ve skupině placebové (15). Na konci této studie se 95 % pacientů v obou skupinách rozhodlo pokračovat v dlouhodobé extenzi místo toho, než by podstoupili invazivní septální ablaci. Byly reportovány výsledky extenze této studie po 32 týdnech sledování, které byly srovnatelné s výsledky z 16 týdnů (16).

Mavakamten je v České republice registrován pod názvem Camzyos k léčbě symptomatické obstrukční HCM u dospělých pacientů s NYHA třídy II–III. Podle SPC má léčba probíhat pod dohledem lékaře specializovaného na problematiku kardiomyopatií (17). Podmínkou zahájení léčby je ejekční frakce LKS  $\geq 55\%$ . Pro stanovení úvodní dávky mavakamtenu je třeba provést genotypizaci izoenzymu 2C19 cytochromu P450 (CYP2C19), neboť u pomalých metabolizátorů hrozí kumulace léčiva a zvýšené riziko systolické dysfunkce. Pro riziko embryotoxicity musí mít ženy ve fertilním věku před zahájením léčby negativní těhotenský test, během léčby účinnou antikoncepci a v té pokračovat až 6 měsíců po poslední dávce mavakamtenu.

Mavakamten je metabolizován v játrech prostřednictvím izoenzymů cytochromu P450 CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) a CYP2C9 (7,6 %). Hlavní eliminační cestou je tedy polymorfní CYP2C19. Výjimkou jsou pomalí metabolizátoři CYP2C19 (např. s genotypem  $*2/*2$ ,  $*2/*3$ ,  $*3/*3$ ), u kterých převažuje degradace mavakamtenu přes izoenzym CYP3A4. Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19 se vyskytuje zhruba u 2 % u bělošské

populace (17). Terminální poločas mavakamtenu je 6 až 9 dní u normálních metabolizátorů CYP2C19 a 23 dní u pomalých metabolizátorů CYP2C19. Metabolismus mavakamtenu je zpomalen také u jaterní cirhózy funkčního stupně Child-Pugh A a B, zkušenosti nejsou u funkčního stadia C (17).

Léčivý prostředek Camzyos je dostupný ve formě perorálních tobolek v gramáži 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 15 mg. Bioekvivalence mezi jednotlivými gramážemi nebyla potvrzena, proto je zakázáno použít více tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít pouze jedna tobolka. U pomalého metabolizátora CYP2C19 nebo při neznámém genotypu CYP2C19 je doporučena počáteční dávka 2,5 mg perorálně jednou denně a maximální dávka je 5 mg denně. U ostatních fenotypů metabolizátorů přes CYP2C19 je doporučena úvodní dávka 5 mg denně a maximální dávka 15 mg denně. V SPC jsou podrobně rozebrány dávkovací algoritmy. Během prvních 12 týdnů se používá pouze nejnižší doporučená gramáž pro daný typ metabolizace přes CYP2C19 s echokardiografickými kontrolami ve 4., 8. a 12. týdnu. Při poklesu gradientu v LVOT pod 20 mm Hg při dávce 2,5 mg denně se podávání mavakamtenu na 4 týdny zastavuje. Pokud dojde k poklesu gradientu ve LVOT pod 20 mm Hg při dávce mavakamtenu 5 mg denně, sníží se dávka na 2,5 mg denně. Po 12 týdnech ponecháváme stávající dávku při ejekční frakci LKS v rozmezí 50–55 % bez ohledu na gradient, nebo když je gradient v LVOT pod 30 mm Hg při Valsalově manévru. Pokud je ale po 12 týdnech gradient v LVOT  $\geq$  30 mm Hg při Valsalově manévru a ejekční frakce LKS  $\geq$  55 %, dále navyšujeme dávku mavakamtenu na nejbližší vyšší gramáž, efekt kontrolujeme po 4 týdnech a při ejekční frakci  $\geq$  50 % pokračujeme v navýšené dávce dalších 8 týdnů. Další navýšení dávky je možné až v intervalu 12 týdnů od předchozí změny dávky opět na nejbližší vyšší gramáž, na maximálně 15 mg denně. Jinak postupujeme ve 12. týdnu u pomalých metabolizátorů, při titraci z 2,5 mg na 5 mg je nezbytná echokardiografická kontrola nejen ve 4. ale i 8. týdnu, maximální dávka je u nich 5 mg denně. Po dosažení individuální udržovací dávky mají být pacienti sledováni jednou za 12 týdnů včetně echokardiografie. Kdykoliv dojde k poklesu ejekční frakce LKS pod 50 %, léčba musí být na 4 týdny přerušena, dokud se ejekční frakce nevrátí na  $\geq$  50 %. Mavakamten potom restartujeme v gramáži o jeden stupeň nižší, při předchozí dávce 2,5 mg denně pokračujeme v dávce stejné. Léčbu trvale ukončíme, je-li při dávce 2,5 mg denně ejekční frakce LKS dvakrát po sobě  $<$  50 %. Dalším důvodem pro ukončení léčby je absence jakéhokoli zlepšení v klinickém stavu nebo gradientu v LVOT po 4–6 měsících podávání mavakamtenu. Ejekční frakci LKS kontrolujeme také při závažné infekci nebo tachyarytmii (včetně fibrilace síní), v takové situaci se také nedoporučuje zvýšení dávky mavakamtenu (17).

Podávání mavakamtenu je kontraindikováno při hypersenzitivitě na jakoukoli složku léčiva, dále v graviditě a u žen ve fertilním věku bez účinné antikoncepce. Podávání mavakamtenu je kontraindikováno při souběžné léčbě kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4, a také je kontraindikováno při léčbě silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 nebo s neurčeným fenotypem CYP2C19. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u mavakamtenu byly závratě (17 %), dušnost (12 %), systolická dysfunkce LKS (5 %) a synkopa (5 %) (17). SPC obsahují následující zvláštní upozornění. Hlavní z nich je riziko vzniku systolické dysfunkce LKS. Je znovu zdůrazněn možný výskyt dysfunkce LKS při interkurentních onemocněních, jako jsou

infekce a arytmie, a kromě toho také riziko srdečního selhání u pacientů, kteří podstupují velkou operaci srdce. Na vznik srdečního selhání kromě klinických a echokardiografických charakteristik upozorní také vzestup NT-proBNP, které za normálních okolností při léčbě mavakamtenem klesá. Druhou důležitou informací je upozornění na riziko srdečního selhání nebo ztrátu odpovědi na mavakamten v důsledku lékových interakcí. Nasazení či změna dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 a dále vysazení silného induktoru CYP3A4 nebo silného induktoru CYP2C19 mohou zvýšit riziko srdečního selhání. Na druhou stranu, vysazení či snížení dávky jakéhokoli inhibitoru CYP3A4 nebo CYP2C19, a také nasazení silného induktoru CYP3A4 nebo silného induktoru CYP2C19 může vést ke ztrátě terapeutické odpovědi na mavakamten. Třetí zvláštní upozornění se týká současného použití negativně inotropních léčiv. Bezpečnost současného použití mavakamtenu s disopyramidem či použitím mavakamtenu u pacientů užívajících betablokatory v kombinaci s verapamilem nebo diltiazemem není doložena. Poslední zvláštní upozornění se týká embryofetální toxicity, která již byla zmíněna (17).

#### D) Nefarmakologická léčba obstrukce v LVOT a další nefarmakologické možnosti

Při selhání farmakoterapie lze významnou obstrukci v LVOT (gradient  $\geq$  50 mm Hg) ovlivnit invazivními metodami (Obr. 4). Patří mezi ně alkoholová septální ablace (ASA), chirurgická myektomie v bazální části septa komor a také implantace kardiostimulátoru s umístěním komorové elektrody do hrotové části pravé komory se stimulací s krátkým atrioventrikulárním intervalem. V České republice se nejčastěji používá ASA. Podmínkou pro použití tohoto postupu je přítomnost vhodné septální větve na ramus interventricularis anterior, která zásobuje bazální část septa komor zodpovědnou za obstrukci v LVOT. Nesmí se však jednat o příliš rozsáhlou oblast, aby aplikovaný alkohol do této větve koronární tepny nezpůsobil příliš rozsáhlý infarkt myokardu. Při indikaci ASA je třeba počítat s rizikem atrioventrikulární blokády, které v některých kohortách dosahovalo až 10 % případů. Zhruba u 8 % pacientů je nutné ASA opakovat pro přetrvávající gradient v LVOT (18). Chirurgická myektomie se v našich podmínkách indikuje nejčastěji u pacientů, kde je třeba korigovat další nálezy, např. významnou mitrální regurgitaci, nebo revaskularizovat koronární tepny. Dále se provádí u výrazně symptomatických pacientů s nízkým chirurgickým rizikem a nálezem nevhodným pro ASA. Riziko atrioventrikulární blokády se pohybuje u chirurgického výkonu pod 3 %, jen málokdy je třeba reintervence pro přetrvávající obstrukci v LVOT. Vzácnou komplikací chirurgické myektomie je však vznik významné aortální regurgitace nebo defektu septa komor. Tyto výkony je třeba soustřeďovat na specializovaných pracovištích, jako je IKEM. Dvoudutinová kardiostimulace se používá k ovlivnění obstrukce v LVOT tehdy, pokud je současně přítomna indikace k trvalé kardiostimulaci nebo nejsou schůdné jiné metody (19). Vzácně u HCM progreduje srdeční selhání do obrazu dilatace a systolické dysfunkce, méně často do restriktivního fenotypu HCM. Hovoříme o tzv. burn-out fázi HCM. U pacientů s blokem levého raménka Tawarova a šíří QRS nad 130 ms můžeme při systolické dysfunkci LKS (EF  $<$  50 %) indikovat implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru nebo defibrilátoru. Ve stadiu pokročilého srdečního selhání u těchto pacientů zvažujeme možnost srdeční transplantace nebo implantace mechanické srdeční podpory.

## Závěr

Došlo k významnému pokroku znalostí o patofyziologii HCM a objevily se nové léčebné možnosti tohoto onemocnění. Naprostou většinu

zásadních léčebných modalit máme k dispozici na Klinice kardiologie IKEM. Pacienty s diagnózou HCM u nás rádi vyšetříme a pokusíme se pro ně stanovit optimální léčebný plán.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Přednášková a poradenská činnost pro společnost Bristol-Myers Squibb. **Financování:** Práce byla podpořena výzkumným programem Karlovy univerzity „Cooperatio – Kardiovaskulární vědy“ **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Tear D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J.* 1958;20(1):1-8.
2. Coats CJ, Hollman A. Hypertrophic cardiomyopathy: lessons from history. *Heart.* 2008;94(10):1258-63.
3. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell.* 1990;62:999-1006.
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-3626.
5. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.* 2017;121(7):749-770.
6. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1590-1595.
7. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348(4):295-303.
8. Spudich JA. Hypertrophic and dilated cardiomyopathy: four decades of basic research on muscle lead to potential therapeutic approaches to these devastating genetic diseases. *Biophys J.* 2014;106(6):1236-49.
9. Alamo L, Ware JS, Pinto A, et al. Effects of myosin variants on interacting-heads motif explain distinct hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Elife.* 2017;6:e24634.
10. Adhikari AS, Trivedi DV, Sarkar SS, et al.  $\beta$ -Cardiac myosin hypertrophic cardiomyopathy mutations release sequestered heads and increase enzymatic activity. *Nat Commun.* 2019;10(1):2685.
11. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science.* 2016;351(6273):617-21.
12. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;141(10):828-842.
13. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivetto I. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2023;44(44):4622-4633.
14. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:759-69.
15. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:95-108.
16. Desai MY, Owens AT, Geske JB, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive HCM referred for septal reduction therapy: outcomes through 32 weeks. *Circulation.* 2023;147:850-63.
17. SPC Camzyos: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/leciv.html#/detail-reg/0271791>.
18. Liebregts M, Vriesendorp PA, Ten Berg JM. Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Word of Endorsement. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):481-488.
19. Nishimura RA, Holmes DR Jr. Clinical practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(13):1320-7.

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz Kardiologie

### PŘEDNÁŠKY

- **Co je u nových tabulek SCORE opravdu důležité? Modelové situace v ordinaci a jak je řešit** – MUDr. Jaromír Ožana, MUDr. Michal Mačák
- **Speciality v léčbě hypertenze** – doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.
- **Aktuality a praktické tipy v léčbě dyslipidemie** – MUDr. Eva Tůmová, Ph.D.
- **Co (ne)budeme potřebovat od biochemické laboratoře pro stanovení kardiovaskulárního rizika?** – prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

### ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**POŘADATEL:** SOLEN, s. r. o.

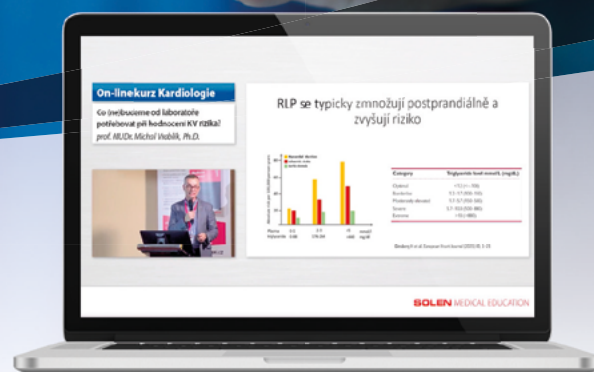
POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
**ZDARMA**

**TERMÍN**  
září 2023  
až srpen 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

PARTNER

**SERVIER**  
moved by you



# Podezření na hypervitaminózu A při terapii acitretinem

Markéta Kobzová, Pavel Polák

Interní oddělení, Vojenská nemocnice Brno

Autoři předkládají popis případu 90leté ženy léčené dva roky pro psoriázu acitretinem, u níž byl pozorován spontánní vznik hemoragických puchýřů na končetinách, na sliznicích dutiny ústní a rozsáhlých podkožních sufuzí a hematomů. Diferenciálně-diagnosticky bylo pomýšeno na závažné alergické projevy po cotrimoxazolu, na plazmocelulární neoplazii, amyloidózu či bakteriální endokarditidu. Mikroskopické a kulturační vyšetření sanguinolentního punktátu bylo uzavřeno jako suspektní kontaminace. Imunoelektroforéza séra neprokázala paraprotein. Při doplnění anamnézy byla zjištěna měsíce trvající xeroftalmie, xerostomie, křehkost nehtů a vypadávání vlasů, což jsou projevy konzistentní s hypervitaminózou A. Krvácivé projevy ustaly během několika dnů od vysazení acitretinu. Sérová koncentrace léčiva ani retinolu stanoveny nebyly.

**Klíčová slova:** acitretin, hypervitaminóza A, krvácení.

## Suspicion of a hypervitaminosis A during acitretin therapy

The authors present a clinical case of a 90 years old woman treated with acitretin for psoriasis during past two years, in whom developed spontaneously haemorrhagic blisters on extremities, on oral mucosal surfaces and large subcutaneous hematomas. In the differential diagnostic work-up an allergy to co-trimoxazole, plazmocellular neoplasia, amyloidosis and bacterial endocarditis were suspected. Both microscopic evaluation as microbial cultivation of the aspirated hemorrhagic fluid were concluded as contamination. There were no signs of paraproteinemia in serum immunoelectrophoresis study. Extended medical history revealed till months persisting xerophthlamia, xerostomia, nail fragility and hair loss, which all are consistent with hypervitaminosis A. The bleeding signs subsided within several days after acitretin withdrawal. Both the drug serum concentrations and retinol concentrations were not performed.

**Key words:** acitretin, hypervitaminosis A, bleeding.

## Úvod

Pojem „vitamin A“ označuje skupinu životně důležitých látek rostlinného i živočišného původu charakterizovaných nesaturovaným izoprenoidovým řetězcem. Vitamin A byl objeven McCollumem a Davisem v r. 1913 jako první z lipofilních vitaminů. Predominantní formou retinoidů v lidském organismu je retinol, hlavními biologicky aktivními látkami pak jeho oxidované deriváty 11-cis-retinal a all-trans-retinová kyselina (ATRA).

V potravě přijímáme retinoidy v již preformované podobě ze živočišných zdrojů, jako jsou maso, játra, ryby a mléčné výrobky, které se vstřebávají v podobě retinolu či retinylesterů. Biologická dostupnost retinoidů živočišného původu je přímo úměrná současné přítomnosti

tuků v potravě. Retinylestery živočišného původu jsou v tenkém střevě štěpeny působením lipoproteinové lipázy (LPL) a triglyceridové lipázy na retinol, jenž může do enterocytů buď pasivně difundovat, nebo jimi může být aktivně absorbován, k čemuž je nezbytný zinek. V enterocytech je pak retinol vázán na buněčný protein vážící retinol (cellular retinol binding protein, CRBP). Po vstřebání enterocyty v orální části tenkého střeva se tyto látky váží na chylomikrony a jsou transportovány lymfatickými cévami do systémové cirkulace. V krevním řečišti dochází k vazbě na protein-vážící retinoidy (retinoid-binding protein 4, RBP4). Hlavní zásoby vitaminu A jsou pak v podobě retinylesterů v Itoových, neboli hvězdicovitých, buňkách jater (80–90 %) a v menší míře v hepatocytech.

Mezi karotenoidy rostlinného původu patří  $\alpha$ - a  $\beta$ - karoten, lutein, lykopen a kryptoxantin. Tyto látky vstupují do enterocytů díky scavengerovému receptoru třídy B1 (SCARB1) a díky povrchovému buněčnému znaku CD36. V enterocyty jsou z menší míry metabolizovány na retinol. Po perorálním požití je intestinální absorpce karotenoidů výrazně nižší než absorpce retinoidů živočišného původu. V systémové cirkulaci je osud těchto látek obdobný jako u retinoidů živočišného původu. Eliminace retinoidů probíhá buď biliární, nebo renální cestou.

V rámci posuzování nutričních potřeb vitamínu A byly původně používány mezinárodní jednotky (International Units, IU), kdy jednu IU představovalo 0,3 mg krystalického all-trans-retinolu nebo 0,6 mg  $\beta$ -karotenu. Od roku 1967 byla v součinnosti se Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organisation, WHO) zavedena jednotka nová: ekvivalent retinolu (Retinol Equivalent, RE). Jeden RE odpovídal 1 mg retinolu, resp. 6 mg  $\beta$ -karotenu. Od roku 2001 se množství potřebného vitamínu A vyjadřuje v ekvivalentech aktivity retinolu (Retinol Activity Equivalent, RAE), kdy jeden mikrogram ( $\mu$ g) RAE odpovídá 1  $\mu$ g all-trans-retinolu, 2  $\mu$ g all-trans- $\beta$ -karotenu v doplňcích stravy či 12  $\mu$ g all-trans- $\beta$ -karotenu v potravě, resp. 24  $\mu$ g ostatních karotenoidů v potravě. Denní potřeba retinolu je u dětí přibližně 400–500  $\mu$ g RAE, u dospělých mužů 900  $\mu$ g RAE, u žen pak 700  $\mu$ g RAE (vyšší potřeba je v graviditě a laktaci).

Vitamin A je nezbytný pro adekvátní buněčnou proliferaci a diferenciaci všech tkání. Při jeho nedostatku se rozvíjí chronická únav, náchylnost k infekcím, šeroslepost až slepota, infertilita. Naopak hypervitaminóza A může probíhat pod obrazem akutní či chronické intoxikace. Projevy hypervitaminózy A jsou pestré a nespecifické, mj. zahrnují komplexní projevy chronické nitrolební hypertenze, poruchu zrakové ostrosti, nevolnost a zvracení, bolesti břicha, svalů a kostí, xerodermii a fotosenzitivitu (Tab. 1). K závažné hyperkalcemii může dojít při současné hypervitaminóze D (1, 2).

Retinoidy lze připravit i synteticky. Acitretin je syntetický monoaromatický retinoid 2. generace používaný k léčbě psoriázy a příbuzných dermatóz od 80. let 20. století. Po vazbě na intracelulární receptory dochází k ovlivnění genů regulujících buněčnou proliferaci a diferenciaci (v případě keratinocytů se jedná o jejich sníženou proliferaci a zvýšenou diferenciaci), současně jsou ovlivněny apoptóza, angiogeneze, sekrece mazu i imunitní funkce. Běžná denní terapeutická dávka acitretinu je 30–50 mg. Lék se užívá s jídlem, vykazuje biologickou dostupnost přibližně 60 %, terminální biologický poločas je 50–60 h. Rovnovážného stavu sérových koncentrací je dosaženo za 2–3 týdny. V cirkulaci se acitretin silně váže na albumin a na buněčný

**Tab. 1.** Projevy hypervitaminózy A (shrnutí)

<b>Kožní a slizniční</b>	xerodermie, xerostomie, exfoliace kůže, erytém, fotosenzitivita, cheilitida, krvácení do kůže a sliznic, epistaxe, alopecie, lomivost nehtů
<b>Oční</b>	xerofthalmie, rozmazané vidění
<b>Neuropsychiatrické</b>	cefalea, podrážděnost, zmatenost, deprese, vertigo
<b>Svalové a kosterní</b>	myalgie, svalová slabost, zvýšená fragilita kostí
<b>GIT</b>	nauzea/zvracení, průjem, bolesti břicha, hepatomegalie, fibróza jater
<b>Metabolické</b>	hypertriacylglycerolemie, hyperkalcemie

protein vážící kyselinu retinovou (cellular retinoid acid binding protein, CRABP). Eliminace probíhá lineárně především žlučí (po glukuronidaci) a v menší míře renální cestou. Hlavním metabolitem je 13-cis-acitretin, jehož biologický poločas je asi 15x delší a jehož sérové koncentrace bývají až 5x vyšší oproti acitretinu. Při současném požití alkoholu se aktivuje inverzní metabolismus se vznikem metabolitu etretinátu, jenž má eliminační biologický poločas asi 120 dnů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky acitretinu patří alopecie, cheilitida, suchost sliznic (xerofthalmie – případně s intolerancí kontaktních čoček, xerostomie, dyspareunie), hypertriacylglycerolemie a hypercholesterolemie, serózní rinitida s častými epistaxemi, myalgie, artralgie, fotosenzitivita, tvorba osteofytů a kalcifikace šlach. Mukokutánní nežádoucí účinky jsou časté, zpravidla nevyžadují přerušeni ani ukončení léčby a bývají plně reverzibilní. Hypertriacylglycerolemie bývá pozorována přibližně u třetiny pacientů – doporučuje se tedy vyloučit dyslipidemii ještě před zahájením léčby a během léčby pravidelně kontrolovat aminotransferázy a lipidové spektrum. Všechny retinoidy jsou teratogenní a je nutno je vysadit alespoň 3 měsíce před koncepcí. Pacienti léčení acitretinem nesmějí darovat krev ani krevní složky, a to ještě minimálně jeden rok po ukončení léčby – důvodem je riziko přenosu metabolitů retinoidů gravidním či kojícím ženám. Klinicky významné lékové interakce acitretinu jsou uvedeny v tabulce 2. Kontraindikace léčby acitretinem jsou shrnuty v tabulce 3 (2–5).

## Popis případu

Interně polymorbidní 90letá pacientka byla v červenci akutně přeložena na Interní oddělení Vojenské nemocnice Brno z lůžka dlouhodobé následné péče pro progresi anémie. Z anamnézy je významné uvést projevy generalizované aterosklerózy (ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, stav po opakovaných cévních mozkových příhodách bez závažných trvalých následků), chronické

**Tab. 2.** Potenciálně rizikové lékové interakce acitretinu

Methotrexát	riziko hepatotoxicity
Imidazolová antimykotika	riziko hepatotoxicity
Tetracykliny	vyšší riziko intrakraniální hypertenze
Hypolipidemika	riziko myotoxicity

**Tab. 3.** Absolutní kontraindikace terapie acitretinem

Těžká jaterní nebo těžká renální dysfunkce *
Hypertriacylglycerolemie **
Ženy v reprodukčním věku ***, gravidita, laktace
Alkoholismus
Darování krve
Diabetes mellitus
Anamnéza pankreatitidy
Hypersenzitivita na účinnou látku
Hypervitaminóza A nebo současné užívání preparátů s obsahem vit. A
*pozn. 1: chronické jaterní onemocnění, nutně zvážit individuálně risk/benefit (21)
**pozn. 2: těžká hypertriacylglycerolemie nad 11,2 mmol/l s rizikem vzniku akutní pankreatitidy, nicméně lehká až středně těžká elevace triglyceridů (2–3násobná elevace nad normální hodnoty) byla zaznamenána u 66 % pacientů užívajících acitretin, je závislá na dávce a je reverzibilní (21)
***pozn. 3: ženy ve fertilním věku musí používat antikoncepci 4 týdny před léčbou, během léčby a po dobu tří let po ukončení léčby

srdeční selhávání, diabetes mellitus 2. typu, chronickou pankreatitidu, recidivující žilní tromboembolickou nemoc a vředovou chorobu duodena. Zajímavý byl údaj o prodělané plicní tuberkulóze v dětství a o již čtyřech komunitních bronchopneumoniích během posledních čtyř měsíců s opakovanou systémovou terapií antibiotiky. Naopak informace o psoriáze v obšírné anamnéze prakticky zanikla. Dlouhodobá medikace zahrnovala: bisoprolol fumarát, pantoprazol, gliclazid, furosemid, antihistaminika, skupinu vitaminů B1, B6 a B12, cholekalciferol (vitamin D3) v dávce 20 kapek týdně, rutosid s kyselinou askorbovou, inhalační přípravek ipratropia, acitretin (Neotigason®, v kumulativní týdenní dávce 100 mg), aciclovir v dávce 400 mg/d pro suspektní herpes zoster thoracicus a probiotika na bázi *Saccharomyces boulardii*. Bez bližší specifikace byly uvedeny alergie na procain, metamizol, ibuprofen a tramadol. Objektivnímu nálezu dominovala celková slabost a vyčerpanost, astenie (hmotnost 55 kg, výška 157 cm, index tělesné hmoty/body mass index, BMI/22,3 kg/m<sup>2</sup>), periorbitální hematomy, výrazně křehká, suchá, atrofická pokožka s četnými podkožními hematomy na celém těle charakteru petechií, ekchymóz a sufuží a makulózní splyvající syté erytematózní exantém pod pravým prsem, jenž byl přehodnocen na intertrigo. S ohledem na celkový stav byla provedena spíše základní laboratorní vyšetření, vybrané parametry jsou uvedeny v tabulce 4. Koncentrace folátu a vitamínu B12 v séru byly v normě, byla přítomna nápadná hyperferritinemie (1 182,1 µg/l; referenční rozmezí 20,0–300,0 µg/l) při hraničně snížené saturaci transferinu 19,9 % (referenční rozmezí 20,0–55,0 %), screeningovým vyšetřením nebyly prokázány antierytrocytární protilátky. Nebyla shledána indikace k vyšetření lipidogramu. Na elektrokardiogramu byl zachycen pravidelný normofrekventní sinusový rytmus, hraniční PQ interval (200 ms), normální šíře QRS komplexů (90 ms), prodloužený QT interval (448 ms), bez jiných zásadních změn

**Tab. 4.** Vybrané laboratorní parametry k případu pacientky

Parametr (jednotky)	Měřená hodnota	Referenční rozmezí
Hemoglobin (g/l)	86,7	120,0–160,0
Hematokrit	0,25	0,35–0,47
MCV (fl)	106,2	82,0–98,0
Erytrocyty (×10 <sup>12</sup> /l)	2,39	3,8–5,2
Trombocyty (×10 <sup>9</sup> /l)	185,8	150,0–400,0
Leukocyty (×10 <sup>9</sup> /l)	6,2	4,0–10,0
aPTT-R	1,52	0,8–1,2
PT-R	1,24	0,8–1,2
Fibrinogen (g/l)	5,54	1,8–4,2
Antitrombin (%)	83,0	80,0–120,0
Albumin (g/l)	28,5	35,0–53,0
Celková bílkovina (g/l)	44,9	66,0–88,0
IgG (g/l)	2,09	5,5–16,3
IgA (g/l)	0,14	0,7–5,2
Kalcemie (mmol/l)	2,12	2,0–2,75
Bilirubin celkový (µmol/l)	6,8	3,4–17,1
Bilirubin konjugovaný (µmol/l)	3,9	0,0–3,4
ALT (µkat/l)	0,28	0,2–0,6
AST (µkat/l)	0,22	0,2–0,6
Urea (mmol/l)	4,6	2,0–6,7
Kreatinin (µmol/l)	64,1	44,0–80,0
C-reaktivní protein (mg/l)	62,1	0,0–5,0

v repolarizační fázi. Radiologicky byla zjištěna difuzně zhrubělá retikulární bronchovaskulární kresba se třemi nodularitami v pravém dolním plicním poli velikosti 8–10 mm. Pro podezření na probíhající infekci byla zahájena parenterální empirická terapie co-trimoxazolem, anémie si vyžádala podání 1 transfuzní jednotky erytrocytů. Pro insuficienci periferního žilního řečiště bylo nutno provést kanylacii v. subclaviae vpravo zkušeným lékařem. Tento výkon byl zatížen výraznou taktilní bolestivostí a navzdory zcela nekomplikovanému průběhu intervence byl zaznamenán prakticky okamžitý rozvoj plošného podkožního hematomu téměř přes celý hemithorax (Obr. 1). V následujících dnech byl pozorován spontánní a rychlý vznik hemoragických bul v dutině ústní a tenzních bul na ploškách dolních končetin vyžadujících odlehčovací punkci (Obr. 3, 4). Diferenciálně-diagnosticky bylo pomýšleno na prokrvácené septické embolizace, na plazmocelulární neoplazii či amyloidózu. Mikroskopicky však byly v získaném sanguinolentním sekretu přítomny jen ojedinělé bakterie, kultivačně byl pouze v jednom vzorku zachycen kmen *Staphylococcus saprophyticus*, což bylo hodnoceno jako kontaminace. Po zvážení všech okolností (celková imobilita, výrazná hyperalgezie, riziko dalších plošných iatrogeně způsobených hematomů, omezená diagnostická výtěžnost) bylo upuštěno i od transtorakálního echokardiografického vyšetření a od sonografického vyšetření dutiny břišní. Zjištěné hypoglobulinemie G a A byly hodnoceny jako pravděpodobný projev nutričního marasmu. Z důvodu jen dočasného efektu nebyla jednorázová substituce IgG u pacientky nejvíce známky systémové infekce indikována. Imunoelktroforetické vyšetření séra neprokázalo paraprotein. Biopický odběr tkání k vyloučení případné

**Obr. 1.** Plošný podkožní hematom



amyloidózy nebyl proveden z důvodu absence možnosti razantnější terapie v případě pozitivního nálezu. Přivolaný dermatolog vyjádřil sedmý den hospitalizace podezření na fixní lékový exantém po co-trimoxazolu, současně však vzhledem k věku a stavu kůže doporučil terapii acitretinem spíše ukončit, což bylo bezprostředně provedeno. Teprve následné doplnění cílené anamnézy výrazně podpořilo podezření na hypervitaminózu A v důsledku užívání acitretinu: Mimo již výše popsané klinické projevy udávala pacientka opakované spontánní epistaxe, výrazný pocit xeroftalmie a xerostomie, spontánně popisovala exfoliaci sliznic v dutině ústní (Obr. 2) a poruchu růstu kožních adnex včetně nehtů. Všechny popsané potíže se postupně horšily v posledním půl roce. Naopak nebyly zaznamenány přesvědčivé indicie pro případnou současnou hypervitaminózu D (neuropsychiatrické projevy, abdominalgie, polydipsie, polyurie). Po ukončení léčby acitretinem ustaly krvácivé projevy prakticky bezprostředně a pacientka byla přeložena zpět do zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče. Odběr krve ke stanovení sérové koncentrace retinolu ani acitretinu nebyl proveden.

## Diskuze

Jak již bylo uvedeno, intoxikace vitaminem A může probíhat akutně či chronicky, s různou intenzitou většinou nespecifických projevů. To může být jedním z vysvětlení, proč je v odborné literatuře relativně málo popsaných případů, autorům se nepodařilo nalézt podobný případ v českém písemnictví za posledních 20 let.

Riziko alimentární intoxikace vitaminem A se zvyšuje směrem k vrcholu tzv. potravní pyramidy. Projevy hypervitaminózy A byly poprvé zaznamenány u polárníků konzumujících játra ledních medvědů, velryb a tuleňů. Odhaduje se, že pro rozvoj poškození jater je třeba užívat krátkodobě více než 100–200 tis. IU/d po dobu dnů až týdnů, resp.  $\geq 40\,000$  IU/d po dobu několika let. V poslední době dochází k projevům intoxikace vitaminem A nejčastěji v důsledku jeho nepřiměřeně vysokého příjmu v doplňcích stravy (1, 2).

Například byla popsána jaterní fibróza s portální hypertenzí v důsledku hypervitaminózy A u 25letého kulturisty pravidelně konzumujícího přibližně 1 kilogram masa/jater denně společně se steroidními anaboliky a vitaminem A v doplňcích stravy (6).

Ascites a pravostranný fluidothorax byly hlavními projevy intoxikace vitaminem A u 52leté ženy, která po dobu téměř 20 let užívala denně

**Obr. 2.** Spontánně vzniklý hematoma vestibulární sliznice dutiny ústní, exfoliace sliznic rtů



až 270 000 IU vitaminu A v potravinových doplňcích. Histologicky byla v játrech prokázána fokální pericelulární fibróza, mikrovezikulární steatóza a hyperplazie a hypertrofie Itových buněk (7).

Brazílskými autory byla u 16 kulturistů popsána série intoxikací vitaminem A často doprovázené hypervitaminózou D se sekundární hyperkalcemií a nefropatií. Tito sportovci si pravidelně aplikovali koncentrát kombinace liposolubilních vitaminů určený pro veterinární použití (dávky jednotlivých vitaminů tedy mnohonásobně převyšovaly denní potřeby člověka). Mezi hlavní klinické projevy patřily nauzea, vomitus, bolest v epigastriu, cefalea a parestezie končetin. Akutní renální selhání bylo přítomno ve 13 případech (8).

K intoxikaci vitaminem A jsou pak zvláště náchylné děti. Mezi hlavní klinické projevy u nich patří bolesti kostí, vyklenutí velké fontanely, kraniotabes, syndrom intrakraniální hypertenze (až charakteru pseudotumoru cerebri) a hyporegenerativní anémie, případně i trombocytopenie. Při vyšetření bioptického materiálu jater nelze stav často jednoznačně odlišit od primární biliární cirhózy, což nezřídka vede k léčbě kyselinou ursodeoxycholovou (9).

Belgičtí autoři popsali případ dívky s diagnostikovaným Schwachman-Diamondovým syndromem (vrozený syndrom selhání kostní dřeně doprovázený insuficientní exokrinní činností pankreatu a chondrodysplazií metafýz kostí). Pankreatopatie vyžadovala pravidelnou suplementaci liposolubilních vitaminů (A, D, E, K) v dávkách adjustovaných věku. V daném případě byly po deseti letech regulérní suplementace těchto vitaminů diagnostikovány známky fibrózy jater a portální hypertenze. Histologicky byla v jaterním parenchymu nápadná hyperplazie Itových buněk vyplněných velkými tukovými vakuolami. Zdravotní stav nemocné byl komplikován rozvojem hepatopulmonálního syndromu s recidivujícími respiračními infekty a rozvojem hypoxemické respirační insuficience a vyžádal si ortotopickou transplantaci jater (10).

Azzam se svými spolupracovníky popsali případ intoxikace vitaminem A u 29měsíčního chlapce došetřovaného pro poruchu ortostázy, dysartrii, edém papily zřakového nervu, pozitivní Babinského znamení, alopecii, exfoliativní dermatitidu, makulózní exantém, epistaxe a hepatosplenomegalii. Intoxikace nastala po užívání vitaminových doplňků ve formě kapek s obsahem vitaminu A, které rodiče podávali dítěti od 1 roku věku pro podezření na celiakii, včetně bezlepkové diety, první symptomy se objevily po 9měsíčním užívání (11).

Hlavní roli při vzniku fibrózy jater v rámci intoxikace vitaminem A hrají Itovy buňky, zvané též jaterní hvězdicovité buňky (hepatic stellate cells, HSCs), které byly poprvé podrobně popsány počátkem 50. let 20. století japonskými anatomy (12). Jedná se o buňky mezenchymálního původu umístěné mezi bazolaterální membránou hepatocytů a endotelem jaterních sinusoid. Při jejich aktivaci dochází k hydrolýze retinylesterů za vzniku mastných kyselin, které se akumulují do velkých tukových vakuol utlačujících jádro, jak podrobně a na subcelulární úrovni popsal již v r. 1974 přerovský rodák žijící v exilu v americkém Bostonu profesor Hruban (13, 14).

Několik ilustrativních případů akutní intoxikace vitaminem A v důsledku požití rybích jater podrobně popsali toxikologové z francouzské Marseille. V prvním případě se jednalo o 62letého muže, jenž se

dvěma dalšími strážníky snědl asi 1 kg smažených jater tuňáka vážícího přibližně 75 kg. Již za 2 hodiny od požití začali všichni muži pociťovat nevolnost, bolesti v pravém podžebří, silné bolesti hlavy a zarudnutí v obličeji (flush). U jednoho z pacientů pak začala od následujícího dne deskvamace pokožky prakticky na celém těle, která přetrvávala téměř 3 týdny. Ve druhém případě se jednalo o 12letou dívku, u níž se rozvinula úporná cefalea, fotofobie, zarudnutí v obličeji a závažné zažívací potíže v návaznosti na požití jater asi 200 kg vážícího marlína. Základní laboratorní parametry včetně koagulogramu a acidobazické rovnováhy byly v akutní fázi onemocnění v normě; retrospektive byl dostupný výsledek stanovení koncentrace retinolu v séru 5,09 mmol/l (referenční rozmezí 1,55–3,30). Za dva dny od rozvoje potíží došlo u dívky k rozvoji deskvamace pokožky především na ploskách nohou, která přetrvávala ještě 2 měsíce. Přechodně bylo zaznamenáno zhoršení preexistujícího strabismu. Deskvamace pokožky byla v mírnější podobě pozorována i u ostatních členů rodiny. Ve třetím případě se jednalo o 36letou ženu, jež v průběhu 2 týdnů celkem 4x konzumovala pokrm z jater ďasa mořského s následným rozvojem bolestí hlavy, nauzey, průjmů a difuzních artralgií. Shodou okolností v té době zjistila graviditu, ale těhotenství zaniklo v osmém týdnu gestace (15).

Dokumentované případy manifestní intoxikace vitamínem A během léčby retinoidy jsou poměrně sporadické.

Italští autoři popsali stav 84leté ženy léčené acitretinem pro geneticky podmíněnou folikulární dyskeratózu (M. Darier-White). Po několika měsících léčby se začaly spontánně tvořit hemoragické buly na dlaních a ploskách nohou. Tyto projevy spontánně ustaly přibližně za 2 týdny od přerušení léčby, ale byly opět zaznamenány při pokusu o pokračování v léčbě acitretinem redukovanou dávkou, což vedlo k definitivnímu ukončení této léčby (17).

V Británii byl u 60leté ženy pozorován rozvoj závažných systémových projevů již po dvou týdnech léčby acitretinem indikované pro diskoidní lupus erythematoses. Dominovaly celková slabost, angulární cheilitida, puchýře rtů, boltců a dlaní, zvýšené padání křehkých vlasů, recidivující konjunktivitida a časté epistaxe. Během dalšího týdne léčby byla pozorována opakovaná enterohagie, což vedlo k definitivnímu ukončení léčby. Doplněná kolonoskopie neprokázala jednoznačný zdroj krvácení (18).

V Turecku byl zaznamenán případ 20leté ženy, u níž se po měsíci léčby acitretinem v dávce 35 mg/d rozvinuly subunguální hemoragie. Tyto projevy spontánně vymizely během dalších tří týdnů od přerušení léčby. Při pokusu o pokračování v léčbě acitretinem redukovanou dávkou 25 mg/d došlo do 48 h k recidivě spontánního krvácení (19).

U 30letého muže užívajícího několik měsíců acitretin v dávce 50 mg/d byl ve Spojených státech amerických zaznamenán vznik periungálních pyogenních granulomů s lokálním krvácením (20).

Mezi další málo časté možné nežádoucí účinky acitretinu patří též akutní pankreatitida, pseudogynekomastie, poškození plic v rámci tzv. diferenciativního syndromu, syndrom kapilárního leaku (capillary leak syndrom) a repigmentace šedivých vlasů. Předávkování retinoidy může též navodit syndrom kyseliny retinové (retinoid acid syndrome), který se klinicky manifestuje jako horečnatý stav s akutním respiračním selháním (acute respiratory distress syndrome, ARDS), pleurálním a perikardiálním výpotkem s rizikem progresu do multiorgánového selhání (3, 4).

Samotné potvrzení intoxikace vitamínem A je v klinické praxi často velmi obtížné, většinou se opírá o kombinaci více či méně specifických klinických projevů v kombinaci s anamnézou. Histologické vyšetření jaterního parenchymu s typickým obrazem hyperplazie a hypertrofie ltvových buněk obsahujících velké lipidové vakuoly výrazně podporuje podezření na hypervitaminózu A, rovněž však není zcela specifické. Laboratorní stanovení aktivity retinolu v séru není k posouzení případné toxicity suficientní, protože nemusí odpovídat depotní koncentraci. Proto někteří autoři doporučují stanovit aktivitu retinyl-esterů v séru, což však není metoda běžně dostupná. Experimentálně lze provést i vyšetření zásob vitamínu A v hepatocytech izotopovou metodou (2, 3).

## Závěr

Popsaný případ demonstruje komplexitu klinických projevů chronické iatrogeně-indukované intoxikace vitamínem A, které však v každodenní klinické praxi nemusí být hodnoceny v souvislostech, a proto mohou být považovány za nespecifické. Terapie retinoidy byla v prezentované kazuistice jistě alespoň relativně kontraindikována pro diabetes mellitus a údaj o chronické pankreatitidě. Na hypervitaminózu A je nutno pomýšlet především v případě akcentované xerodermie, xerofthalmie, xerostomie, neurologických projevů a hypertriglyceridemie.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Kamenská M. Hypo/hypervitaminózy. Část 2, vitaminy rozpustné v tucích. Med praxi. 2023;20(3):180-184.
- Carazo A, Macáková K, Matoušová K, et al. Vitamin A update: forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. Nutrients 2021; 13:1703. doi: 10.3390/nu13051703.
- Nast A, Smith C, Spuls RL, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2461-2498. doi: 10.1111/jdv.16915.
- Sbidian E. Acitretine. 2019. pp. 1-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963819301425>
- Masopust J, Řeháček V, Turek P, et al. Posuzování způsobilosti k dárcovství krve a krevních složek verze 10, 2022\_07\_28 1 z 19 Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP č. STL2007\_03, verze 10 (2022\_07\_28). Available from: <https://transfuznispolecnost.cz/doporucene-postupy#file-accordion-doporucene-postupy-stl>
- Castaño G, Etchart C, Sookoian S. Vitamin A toxicity in a physical culturist patient: A case report and review of the literature. Ann Hepatol. 2006;5(4):293-295.
- Miksad R, de Lédinghen V, McDougall C, et al. Hepatic hydrothorax associated with vitamin A toxicity. J Clin Gastroenterol. 2002;34(3):275-279. doi: 10.1097/00004836-200203000-00017.
- Daher EDF, Martiniano LVM, Lima LLL, et al. Acute kidney injury due to excessive and prolonged intramuscular injection of veterinary supplements containing vitamins A D and E: A series of 16 cases. Nefrologia. 2017;37(1):61-67. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.017.
- Perrotta S, Nobili B, Rossi F. Infant hypervitaminosis A causes severe anemia and thrombocytopenia: evidence of a retinol-dependent bone marrow cell growth inhibition. Blood 2002;99:2017-2022. doi: 10.1182/blood.v99.6.2017.
- Buccioli G, Cassiman D, Roskams T, et al. Liver transplantation for very severe hepatopulmonary syndrome due to vitamin A-induced chronic liver disease in a patient with Schwachman-Diamond syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):69. doi: 10.1186/s13023-018-0818-2.

11. Azzam R, Dilley K, Melin-Aldana H, et al. Clinical Quiz. J Ped Gastroenterol Nutr. 2005;41(3):363-365. doi: 10.1097/01.MPG.0000145793.78028.9E.
12. Ito T, Nemoto M. Kupfer's cells and fat storing cells in the capillary wall of human liver. Okajimas Folia Anat Jpn. 1952;24(4):243-258. doi: 10.2535/ofaj1936.24.4\_243.
13. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. Adv Drug Deliv Rev. 2017;121:27-42. doi:10.1016/j.addr.2017.05.007.
14. Hruban Z, Russel R, Boyer JL, et al. Ultrastructural changes in livers of two patients with hypervitaminosis A. Am J Pathol. 1974;76:451-468.
15. Schmitt C, Domangé B, Torrents R, et al. Hypervitaminosis A following the ingestion of fish liver: report on 3 cases from the Poison Control Center in Marseille. Wilderness Environ Med. 2020;31(4):454-456. doi: 10.1016/j.wem.2020.06.003.
16. Zavattaro E, Celasco M, Delrosso G, et al. Acitretin-induced acral hemorrhagic lesions in Darier-White disease. Cutis. 2014;94(6): E1-5.
17. Fairhurst DA, Clark SM. Rectal bleeding following acitretin therapy for discoid lupus erythematosus. Dermatology. 2005;211(4):385. doi: 10.1159/000088519.
18. Aydogan K, Karadogan SK, Tunalı S. Acitretin-induced subungual hemorrhage. Int J Dermatol. 2007;46(5):494-495. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.03059.x.
19. Thomas M, Shon W, Truong A. Acitretin-induced periungual pyogenic granulomas and review. Dermatol Online J. 2021;27(7): 9. doi: 10.5070/D327754369.
20. G Carretero, M Ribera, I Belinchón, et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology, Actas Dermosifilogr. 2013 Sep;104(7):598-616. doi: 10.1016/j.adengl.2013.01.001

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz Závratě

# 5 2024

## ODBORNÝ PROGRAM

- **Pacient s akutní závratí v ordinaci praktického lékaře**  
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Klinické vyšetření pacienta se závratí – doporučený postup**  
MUDr. Michaela Danková
- **Polohové závratě – diagnostika a léčba** – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Praktická část: Demonstrace základního vyšetření závrativého pacienta a nácvik polohových manévrů BPPV**  
MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.

## ODBORNÝ GARANT:

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.  
Neurootologické centrum  
1. a 2. LF UK v Praze, FN Motol

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
ZDARMA

TERMÍN  
březen 2024  
až únor 2025  
dostupný na  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

PARTNER  
KURZU



# Jak přistupovat k arteriální hypertenzi u mladistvých a mladých dospělých?

Jitka Mlíková Seidlerová

II. interní klinika FN a LF v Plzni

Arteriální hypertenze se vyskytuje u mladistvých a mladých dospělých méně často než u starších osob. Přestože je absolutní kardiovaskulární riziko v této věkové kategorii nízké, je neléčená hypertenze zdrojem vzniku orgánového poškození a zdravotních komplikací v pozdějším věku. Proto je diagnostika a časné zahájení léčby důležitou součástí péče o tuto skupinu populace. Základem diagnostiky je měření krevního tlaku ve zdravotnickém zařízení a za pomoci out-of-office (měření krevního tlaku mimo zdravotnické zařízení) metod. V indikovaných případech je nutné vyloučit sekundární hypertenzi. Vždy pátráme a intervenujeme též další kardiovaskulární rizikové faktory. Základem léčby je úprava životního stylu a farmakologická léčba. Její skladba se neliší od starších osob, výjimkou jsou ženy ve fertilním věku.

**Klíčová slova:** arteriální hypertenze, mladiství a mladí dospělí, ženy ve fertilním věku.

## How to approach arterial hypertension in adolescents and young adults?

Arterial hypertension is observed less frequently in adolescents and young adults than in older persons. Although the absolute cardiovascular risk in this age group is low, untreated hypertension is a source of organ damage development and health complications later in life. Therefore, diagnosis and early initiation of treatment is an important part of the management of this population. The cornerstone of diagnosis is the measurement of blood pressure in a healthcare facility and using out-of-office methods of blood pressure measurement. In indicated cases, secondary hypertension must be excluded. We always search for and intervene other cardiovascular risk factors. The basis of treatment is lifestyle modification and pharmacological treatment. Its composition does not differ from older persons, the exception being women of childbearing potential.

**Key words:** arterial hypertension, adolescents and young adults, women of child-bearing age.

## Arteriální hypertenze mladistvých a mladých dospělých

Přestože arteriální hypertenze je onemocněním především středního věku a starších osob, stále častěji se setkáváme se zvýšeným krevním tlakem i u mladších osob. U dětí bylo dlouhé roky nejčastější příčinou hypertenze onemocnění ledvin, v posledních letech se zvyšuje zastoupení mladistvých s hypertenzí, jejímž hlavním etiologickým faktorem je obezita. V porovnání s dětmi s normální hmotností mají děti s nadváhou 1,7× vyšší riziko hypertenze, zatímco u obézních a extrémně obézních dětí (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) je toto riziko 2,6 a 4,8 × vyšší (1). Jinak řečeno, 2/3 dětí a adolescentů s hypertenzí mají nadváhu či obezitu (2). S tímto vztahem musíme počítat i u osob starších 18 let. Ve framinghamské studii byl přírůstek na váze nejdůležitějším rizikovým faktorem vzniku

hypertenze u mladších dospělých a vysvětloval 75 % rizika pro vznik esenciální hypertenze (3). Tabulka 1 shrnuje klinické rozdíly mezi esenciální a sekundární hypertenzí u dětí.

## Hypertenze u mladistvých

### Hranice hypertenze u mladistvých (věk 15–18 let)

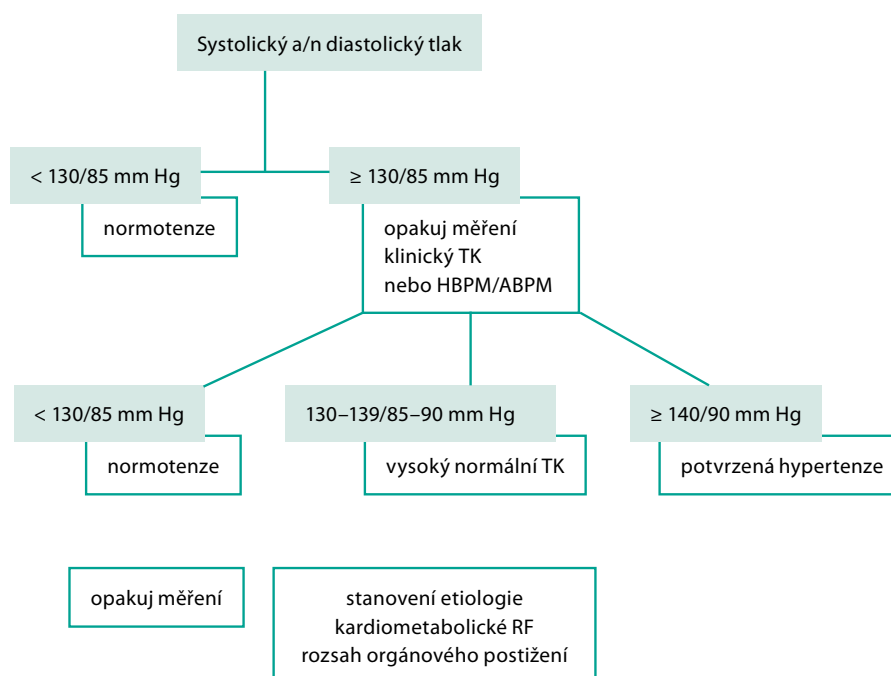
U dětí do 16 let používáme percentilové hodnoty vztažené na věk, pohlaví a výšku. Hodnoty TK ≥ 95. percentil jsou považovány za hypertenzi.

U mladistvých starších 16 let již lze dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (4) použít absolutní hodnoty krevního tlaku (TK), tedy klinický TK > 140/90 mm Hg, změřený při opakovaných

**Tab. 1.** Klinické rozdíly mezi esenciální a sekundární hypertenzí u dětí a adolescentů

	Esenciální hypertenze	Sekundární hypertenze
<b>Věk začátku onemocnění</b>	děti a adolescenti	kojenci (koarktace aorty) malé děti (onemocnění ledvin, tyreotoxikóza, iatrogenní příčina) adolescenti (renovaskulární hypertenze, feochromocytom, prim. hyperaldosteronismus, tyreotoxikóza, iatrogenní hypertenze)
<b>Rodinná anamnéza</b>	často pozitivní	obvykle negativní
<b>Subjektivní potíže</b>	obvykle žádné	někdy přítomné a spojené se závažností hypertenze
<b>Klinické známky</b>	absenze šelestu normální pulzace na femorálních tepnách často nadváha či obezita	srdceční a/nebo abdominální šelest (koarktace aorty) vysoký tlak na horních končetinách a slabý nebo vymizelý pulzace na femorálních tepnách nadváha nebo obezita málo častá
<b>Laboratoř</b>	normální kalemie normální funkce ledvin nepřítomná mikroskopická či makroskopická hematurie normální močový sediment často hyperurikemie	hypo/hyperkalemie porucha funkce ledvin může být mikroskopická či makroskopická hematurie může být patologický močový sediment TSH může být snížený hyperurikemie málo častá

Upraveno dle citace de Simone, Eur Heart J 2022;43:3290-3301 (5)

**Obr. 1.** Postup při zjištěném vyšším krevním tlaku u mladistvých a mladých dospělých

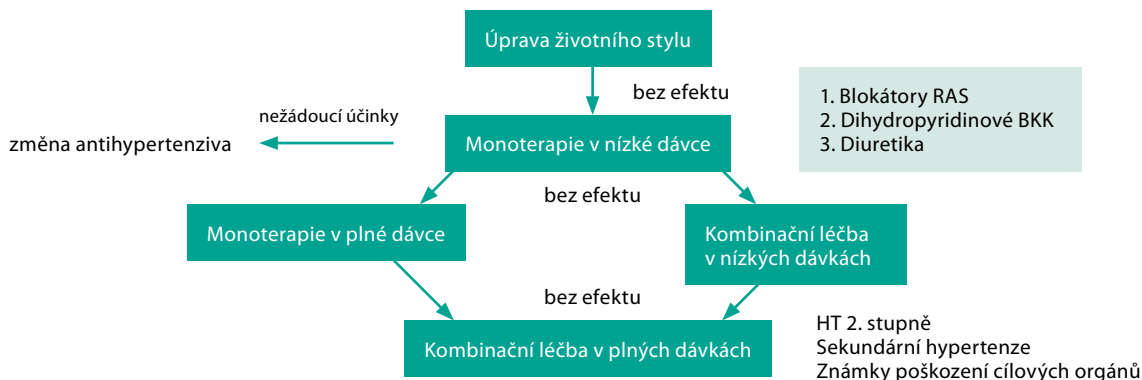
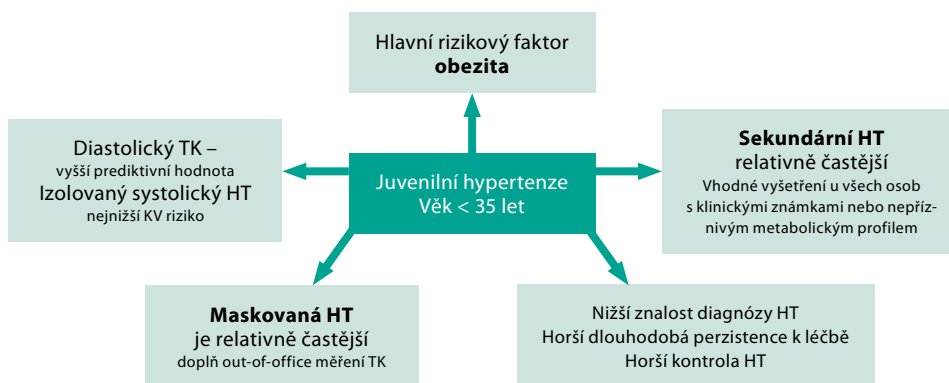
klinických návštěvách (Obr. 1). Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2016 uvádí pro splnění diagnózy hypertenze nutnost detekce vyšších hodnot TK při minimálně třech klinických návštěvách (4). Ve společném dokumentu několika odborných evropských společností (5) vydaném v roce 2022 je konstatováno, že lze stanovit diagnózu arteriální hypertenze, pokud je zvýšený TK zjištěn minimálně na dvou klinických návštěvách (pokaždé TK měříme 3x, řídíme se průměrem 2. a 3. měření), a tato měření jsou zároveň podpořena měřeními TK mimo zdravotnické zařízení. K potvrzení diagnózy je tedy vhodné doplnit buď 24hodinovou monitoraci TK (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring) nebo domácí měření TK (HBPM, home blood pressure monitoring). Podporováno je použití tonometrů validovaných pro měření TK u dětí a měření za standardních podmínek a s použitím správné šířky manžety (5).

### Léčba hypertenze u adolescentů mezi 16 a 18 lety

Léčba hypertenze u adolescentů je založena na úpravě životního stylu – především přechodu ke zdravější dietě a podpoře pravidelné fyzické aktivity. U obézních je velmi vhodná redukce hmotnosti. Farmakologická léčba se opírá o následující třídy antihypertenziv: blokátory renin-angiotenzinového systému, blokátory kalciových kanálů, diuretika a betablokátory (Obr. 2). Na rozdíl od starších osob je při iniciaci antihypertenzní léčby preferováno použití monoterapie. Blíže viz specializovaná literatura (5).

### Hypertenze u mladých dospělých (18–30 let)

Dle populační observační studie post-MONICA má zhruba 20 % mužů a 5 % žen ve věku 25–35 let arteriální hypertenzi (6). V porovnání se staršími věkovými kategoriemi mají mladší hypertonici nižší znalost

**Obr. 2.** Management hypertenze u mladistvých**Obr. 3.** Specifika juvenilní hypertenze**Tab. 2.** Možné rizikové faktory pro vznik hypertenze u mladých jedinců

Sedavý životní styl (nadměrné množství času strávené s mobilním telefonem, tabletem a u počítače)
Vysoký příjem soli
Častá konzumace „junk food“
Častá konzumace energetických nápojů
Anabolika
Drogy (především se stimulačním a vazokonstrikčním efektem)
Omezená doba spánku

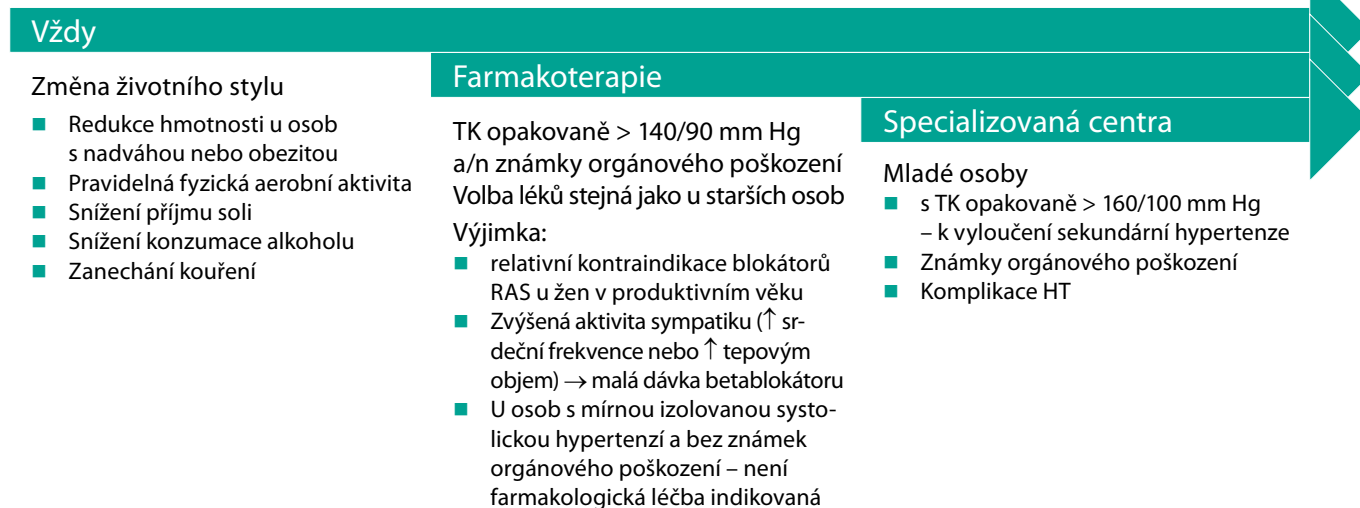
diagnózy hypertenze, horší dlouhodobou perzistenci k léčbě a horší kontrolu hypertenze (Obr. 3) (7). Na rozdíl od starších hyperteniků je diastolický TK lepším prediktorem úmrtnosti než systolický TK, nejvyšší riziko nese mírná izolovaná systolická hypertenze (8, 9). Kromě klasických rizikových faktorů hypertenze je na místě zvážit i „novodobé“ rizikové faktory vzniku hypertenze u mladých osob (Tab. 2). U mladších osob je také oproti starším pacientům častější výskyt sekundární hypertenze (nejčastěji onemocnění ledvin a primární hyperaldosteronismus), proto je na místě zvážit vyšetření k jejímu vyloučení (10).

**Vhodná vyšetření u mladých hyperteniků**

■ Měření TK ve zdravotnickém zařízení je základem. Vzhledem k poddiagnostičnosti hypertenze u mladších osob je nutné měřit TK opakovaně při různých příležitostech (preventivní kontroly, návštěva lékaře z jiných důvodů). Dosud chybí kvalitní data o dostatečné přesnosti bezmanžetových metod měření TK (chytré hodinky, náramky, měření TK za pomoci mobilního telefonu, atd...), proto

je nelze doporučit jako diagnostický nástroj, či podle takto naměřených hodnot upravovat léčbu.

- Out-of-office měření TK (měření TK mimo zdravotnické zařízení, tedy 24hodinová monitorace nebo domácí měření TK) – jeho doplnění je výhodné vzhledem k častějšímu výskytu hypertenze bílého pláště a maskované hypertenze. Při zjištění vyšších hodnot TK v ordinaci je doplnění out-of-office metod měření TK vhodné k vyloučení efektu bílého pláště (u léčených pacientů) a hypertenze bílého pláště (u neléčených osob). Maskovaná hypertenze je naopak stav, kdy je TK normální, pokud je měřen ve zdravotnickém zařízení, avšak zvýšený v domácím prostředí. Tento typ hypertenze s sebou nese srovnatelné riziko jako setrvalá hypertenze 1. stupně.
- Anamnéza – rodinný výskyt hypertenze a KV komplikací, přítomnost diabetu, onemocnění ledvin, endokrinopatie, užívání léků a drog s možným efektem na TK, hormonální antikoncepce.
- Laboratorní vyšetření – běžné zhodnocení glykemie, lipidogramu, renálních funkcí a mineralogramu. Doplnění dalších vyšetření při podezření na sekundární hypertenzi. Tu bychom měli vyloučit v případě výskytu hypokalemie, ať už spontánní, či indukované diuretiky, poruše ledvinných funkcí a přítomnosti albuminurie či proteinurie, při výskytu patologického močového sedimentu a při klinických známkách rozvinuté endokrinopatie a zároveň přítomné hypertenze. Mezi indikovaná vyšetření patří sonografie (CT) ledvin a ledvinných tepen, stanovení poměru aldosteron/renin, stanovení metanefrinů a normetanefrinů. Další specializovaná vyšetření patří do rukou specialisty.

**Obr. 4.** Léčba juvenilní hypertenze

- EKG – pátráme po známkách hypertrofie levé komory srdeční a po výskytu možných komplikací charakteru ischemické choroby srdeční a arytmií.
- Echokardiografie – vyloučení hypertrofie levé komory, koarktace aorty.

**Léčba**

- U všech nemocných je základem změna životního stylu (viz Obr. 4):
  - redukce hmotnosti u osob s nadváhou nebo obezitou,
  - pravidelná fyzická aerobní aktivita,
  - snížení příjmu soli,
  - snížení konzumace alkoholu,
  - zanechání kouření.
- Farmakologickou léčbu zahajujeme, pokud je klinický TK opakovaně > 140/90 mm Hg
  - a jsou přítomné známky orgánového poškození,
  - a/nebo je hypertenze symptomatická,
  - a/nebo se jedná o sekundární hypertenzi,
  - a/nebo je přítomný diabetes mellitus.
- Cílové hodnoty se pohybují kolem 130/80 mm Hg klinického TK, v případě dobré tolerance i níže.
- Výjimkou jsou nemocní s izolovanou systolickou hypertenzí a bez známek orgánového poškození – zde je na místě pouze doporučení změny životního stylu a další sledování – u části nemocných může dojít k rozvoji běžné esenciální hypertenze.

**Mladé ženy ve fertilním věku**

Specifickou kapitolou je management mladých hypertoniček. U žen ve fertilním věku bez účinné antikoncepce je relativní kontraindikací

použití blokátorů RAS, antagonistů mineralokortikoidního receptu a atenololu. Nejvíce nebezpečné jsou ve 2. trimestru těhotenství. Pokud žena otěhotní na této léčbě, je na místě okamžité vysazení těchto léků a jejich náhrada léky, které lze používat v těhotenství.

U žen plánujících otěhotnění je vhodnou alternativou přechod na léčbu metyldopou, možné je také použití betablokátoru nebo blokátoru kalciového kanálu. Po otěhotnění jsou nutné pravidelné klinické kontroly (po 1 měsíci), 24hodinová monitorace TK, kontroly renálních testů a proteinurie. V závažných situacích (sekundární hypertenze, nutnost vícekombinační antihypertenzní léčby, projevy preeklampsie) je vhodné těhotnou hypertoničku odeslat ke sledování do specializovaného centra. Management těhotných hypertoniček shrnují Doporučení ČSH 2022 (10).

Antihypertenzní léčba není kontraindikací kojení. Všechny léky se vylučují do mateřského mléka, většina z nich (s výjimkou nifedipinu a propranololu) se ovšem vyskytují ve velmi nízkých koncentracích. Jako prevence nežádoucích účinků pro dítě je vhodné používat kombinaci antihypertenziv v nižších dávkách.

**Závěr**

Hypertenze u mladistvých a mladých dospělých má svoje některá specifika, jako relativně častější výskyt sekundární etiologie, časté spojení s nadváhou a obezitou, častější výskyt maskované hypertenze a hypertenze bílého pláště, menší znalost této diagnózy a horší dlouhodobou adherenci k léčbě oproti starším věkovým skupinám a důležitější prognostický význam diastolického krevního tlaku. Neopomenutelnou problematikou je management žen ve fertilním věku. Základem léčby je úprava životního stylu a farmakologická léčba.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno grantem COOPERATIO. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

**LITERATURA**

- Nguyen T, Lau DC. The obesity epidemic and its impact on hypertension. The Canadian journal of cardiology. 2012;28(3):326-33.
- Wühl E. Hypertension in childhood obesity. Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2019;108(1):37-43.

Jak přistupovat k arteriální hypertenzi u mladistvých a mladých dospělých?

3. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham offspring study. *Preventive Medicine*. 1987;16(2):235-51.

4. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920.

5. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, et al. Hypertension in children and adolescents. *European heart journal*. 2022;43(35):3290-301.

6. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Šulc P, Jozífová M, et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985 – 2016/17. *PLoS one*. 2020;15(5):e0232845.

7. Zhang Y, Moran AE. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among Young Adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension*. 2017;70(4):736-42.

8. Palatini P, Rosei EA, Avolio A, Bilo G, Casiglia E, Ghiadoni L, et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(6):1222-36.

9. Kanegae H, Oikawa T, Okawara Y, Hoshida S, Kario K. Which blood pressure measurement, systolic or diastolic, better predicts future hypertension in normotensive young adults? *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2017;19(6):603-10.

10. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, Cífková R, Linhart A, Petrák O, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze Kardiovaskulární Prevence*. 2022;supplementum:25.

# TABULKY PRO PŘEDPLATITELE

Od roku 2023 najdete na webu Vnitřního lékařství přehledné tabulky pro vaši praxi – s každým číslem přidáváme nejméně jeden soubor ke stažení.

## Jak tabulky získat?

- 1 předplatit si Vnitřní lékařství**
- 2 registrovat se na webu [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)**
- 3 přihlásit se jako registrovaný předplatitel – v záložce vlevo se vám objeví tlačítko Tabulky pro předplatitele**

PREVIZI 2: Incidentalomy štítné žlázy  
Vnitřní lékařství 2022;098 | <https://doi.org/10.36290/vnl.2022.098>

### Management tyreoidálních uzlů

**Klinické rizikové faktory malignity tyreoidálního uzlu**

Časová expozice
Patronní štítná žláza v rodinné historii anamnéze
Signifikantně zvýšený bazální kalcitonin (bazilární Reiterův jev) a calcitonin-related receptor-like receptor 1 (CLR) genotyp
Příslušný nálezní na krku a/nebo přítomný supraklavikulární lymfatický uzlin
Časová expozice: TR3 a uzlu
Uzlin: trumůl na dlouhodobě trvajícím tyrocytárním uzlu
VW

**Kategorizace a management tyreoidálních uzlů podle ATA a ČES ČLS JEP**

	Benigni	Velmi nízká suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Vysoká suspekce
Charakteristika uzlu	Pravidelný cystoid bez vnitřní struktury	Spongiformní uzlin (bez dalších rizikových faktorů)	Solidní nebo solidně-cystický (bez nebo hypoechogenní uzlin bez dalších rizikových faktorů)	Solidní nebo solidně-cystický hypoechogenní uzlin s dalšími rizikovými faktory	Solidní hypoechogenní uzlin s dalšími rizikovými faktory
Riziko malignity	< 1 %	< 3 %	3-10 %	10-20 %	20-90 %
FNAB	Ne (pokud jako symptomatický uzlin)	Ne (zvaž > 2 cm)	> 1,5 cm	> 1,0 cm	> 1,0 cm (zvaž > 0,5 cm)
Sledování UZ	Ne (více než 1 cm, ale ne více než za 2 roky)	> 0,5 cm za 1-2 roky, pak za 3-5 let	Za 1/2-1 rok, pak za 1-2 roky		

**Skórovací systém podle ACR-TIRADS**

Kompozice	Echogenita	Teur	Okraj	Echogenní ložiska (obrázky 9)
Cystický nebo téměř kompletně cystický uzlin	0 bodů	Anechogenní	0 bodů	Solidní nebo artelefaktý osou karmy (ne „J“ v cystické komponentě > 2 mm)
Spongiformní	0 bodů	Hyperechogenní	1 bod	Výšší než nízký
Solidní nebo téměř kompletně solidní	2 body	Hypoechogenní	2 body	Spátně difrakční
	1 bod	Solidní hypoechogenní	3 body	Labořný nebo nepravidelný
	2 body	Solidní hypoechogenní	3 body	Extratyroidální šíření

**Období → TR 1 (benigni) 2 body → TR 2 (neuspokojivě) 3 body → TR 3 (nízká suspekce) 4-6 bodů → TR 4 (středně suspekce) > 7 bodů → TR 5 (vysoká suspekce)**

ACR: American College of Radiology. TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System.

DÁLEK PRO PŘEDPLATITELE ČASOPISU VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Co je nového v infektologii?

**Petr Husa, Svatava Snopková, Petr Husa ml.**

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU Brno a FN Brno

Infekční choroby představují i ve 21. století závažný zdravotnický, sociální a ekonomický problém. V článku jsou diskutovány nové možnosti léčby virem HIV a virové hepatitidy D, narůstající výskyt virové hepatitidy E a alveolární echinokokózy v České republice. Ve všech případech se jedná o vysoce aktuální témata, které jsou významná v České republice i v mezinárodním měřítku.

Dlouhodobě působící pomalu uvolňovaná antiretrovirová léčba (long-acting slow effective release antiretroviral therapy, LASER ART) představuje nejmodernější formu modifikace antiretrovirové léčby (ART). V České republice je k dispozici od února 2023. Podle klinických studií preferuje dlouhodobý léčebný režim 90–98 % pacientů.

Bulevirtid (BLV) je syntetický lipopeptid, skládající se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na vspecifický receptor (sodium taurocholate cotransporting polypeptide – NTCP) na povrchu jaterních buněk, a tím brání stupu HDV do hepatocytu. BLV je první schválený antivirový lék pro léčbu hepatitidy D u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním.

Počet hlášených případů akutní hepatitidy E v České republice byl v letech 2016–2021 většinou kolem 200–250 případů ročně. V roce 2022 došlo k nárůstu na 319 a v roce 2023 dokonce na 684 případů akutní hepatitidy E. Co je toho příčinou, není zatím definitivně určeno, ale je velmi pravděpodobné, že tento nárůst souvisí se zvýšenou prevalencí infekce HEV u rezervoárových zvířat.

Alveolární echinokokózu způsobuje tasemnice *Echinococcus multilocularis* sensu lato. V Evropě jsou nejčastějším definitivním hostitelem lišky a mezihostitelem hlodavci (myši, hraboši atd.). K přenosu infekce dochází pozřením vajíček obsažených ve stolici definitivních hostitelů: lesní plody, houby, medvědí česnek a jiné potraviny kontaminované trusem nakažených lišek. Klinicky se onemocnění manifestuje jako invazivní jaterní proces podobný svým růstem a šířením malignímu nádoru, a to i možnostmi metastatického šíření do jiných orgánů.

**Klíčová slova:** infekce HIV, AIDS, LASER ART, hepatitida D, bulevirtid, hepatitida E, alveolární echinokokóza, alveokokóza.

## What's new in Infectology?

Infectious diseases are still a major health, social and economic problem in the 21st century. New treatment options for HIV and viral hepatitis D, the increasing incidence of viral hepatitis E and alveococcosis in the Czech Republic are discussed. In all cases, these are highly topical issues that are important in the Czech Republic and internationally.

Long-acting slow effective release antiretroviral therapy (LASER ART) represents the most advanced form of modification of antiretroviral therapy (ART). It has been available in the Czech Republic since February 2023. According to clinical trials, 90–98 % of patients prefer a long-term regimen.

Bulevirtide (BLV) is a synthetic lipopeptide, consisting of 47 amino acids from the preS1 domain of the large HBsAg protein, which binds to a specific receptor (sodium taurocholate cotransporting polypeptide – NTCP) on the surface of liver cells, thereby preventing HDV from entering the hepatocyte. BLV is the first approved antiviral drug for the treatment of hepatitis D in patients with compensated liver disease.

The number of reported cases of acute hepatitis E in the Czech Republic from 2016–2021 was mostly around 200–250 cases per year. There will be an increase to 319 cases of acute hepatitis E in 2022 and even 684 cases in 2023. What is causing this is

not yet definitively determined, but it is very likely that this increase is related to the increased prevalence of HEV infection in reservoir animals.

Alveolar echinococcosis is caused by tapeworm *Echinococcus multilocularis* sensu lato. In Europe, foxes are the most common definitive host and rodents (mice, voles, etc.) are intermediate hosts. Transmission of infection occurs by ingestion of eggs contained in the faeces of definitive hosts: berries, mushrooms, wild garlic and other foods contaminated with the faeces of infected foxes. Clinically, the disease manifests itself as an invasive hepatic process similar in growth and spread to a malignant tumour, including the possibility of metastatic dissemination to other organs.

**Key words:** HIV infection, AIDS, LASER ART, hepatitis D, bulevirtide, hepatitis E, alveolar echinococcosis, alveococcosis.

## Úvod

Infekční choroby představují i ve 21. století závažný zdravotnický, sociální a ekonomický problém. Lidstvo je během celého evolučního vývoje obklopeno mikroorganismy, které soustavně ohrožují jeho existenci.

20. století přineslo po stránce boje proti infekčním chorobám velmi významné pokroky týkající se poznání etiologie řady infekčních nemocí, jejich léčby i předcházení. Přesto se i v tomto století objevily dvě velmi významné události, které vybočily z jinak poměrně stabilní epidemiologické situací v tomto období. V letech 1918–1919 to byla obrovská pandemie chřipky A, která si vyžádala asi 40–100 milionů obětí, a která byla vyvolána již známým, ale výrazně modifikovaným infekčním agens. Naproti tomu pandemie syndromu získaného imunodeficitu (AIDS), jejíž začátek je datován do roku 1981, je způsobena nově objeveným virem, virem lidského imunodeficitu (human immunodeficiency virus – HIV). Odhadem se od 80. let 20. století infikovalo celosvětově více než 77 milionů osob, z nichž více než 35 milionů v důsledku nemoci zemřelo.

Ani 21. století nezůstává ušetřeno pandemiím infekčních chorob. V únoru 2020 byl identifikován 2. typ koronaviru těžkého akutního respiračního syndromu (SARS-CoV-2), který se stal etiologickým agens onemocnění covid-19 (coronavirus disease 2019). Pandemie této infekce postihla celosvětově stovky milionů osob a způsobila úmrtí téměř 7 milionům z nich. V České republice se do začátku února 2024 infikovalo více než 4,7 milionů osob a zemřelo 43,5 tisíc z nich.

V dalším textu jsou diskutovány nové možnosti léčby virem HIV a virové hepatitidy D, narůstající výskyt virové hepatitidy E a alveokokózy. Ve všech případech se jedná o vysoce aktuální témata, která jsou významná v České republice i v mezinárodním měřítku.

## Novinky v léčbě infekce HIV

Terapeutické armamentarium infekce HIV dnes disponuje více než třiceti vysoce účinnými antiretroviroty z osmi skupin s různými mechanismy účinku. Efektivní antiretrovirovou léčbou (antiretroviral therapy, ART) je dosaženo virové suprese, která je definována počtem kopií HIV RNA (plazmatická viremie, virová nálož) pod limitem detekce standardních PCR (polymerázová řetězová reakce) testů s cutt-off hodnotou 20–50 kopií/ml (1, 2). Tato léčebná strategie významně prodloužila a zkvalitnila život lidí s HIV, zachránila a stále zachraňuje miliony infikovaných. ART je také nástroj, který vede k významnému poklesu nově infikovaných, neboť vysoký počet kopií HIV RNA je hlavní rizikový faktor přenosu infekce na jiného jedince. Přenos infekce od člověka, který užívá ART a je u něj dlouhodobě virová suprese, je vy-

soce nepravděpodobný (3). Moderní ART lze do jisté míry dosáhnout kontroly a stabilizace onemocnění a prakticky eliminovat infekční komplikace související s HIV a progredujícím imunodeficitem. Takové okolnosti umožňují nejen prodloužení kvalitního života, ale také posun paradigmatu od nevyhnutelných smrtelných infekčních komplikací ve fázi syndromu získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), k riziku komplikací zcela srovnatelných se stárnoucí všeobecnou populací (4, 5). Účinná ART umožnila přistoupit k terapeutickým modalitám, které byly ještě před několika málo lety absolutně nepředstavitelné.

Díky reálné prognóze normální kvality a délky života léčených pacientů s HIV jsou od přelomu první a druhé dekády tohoto tisíciletí zcela legitimní terapeutickou metodou i u této skupiny pacientů **transplantace solidních orgánů (SOT)**. **Bylo prokázáno, že transplantace od dárce neinfikovaného HIV příjemci infikovanému HIV** je bezpečná a standardně proveditelná za předpokladu splnění stejných kritérií, která platí pro všeobecnou neinfikovanou populaci. U kandidátních příjemců ledvin je podmínkou virová suprese při ART a počet CD4 lymfocytů  $\geq 200/\mu\text{l}$ , u příjemců jater, kromě virové suprese při ART, je nutný počet CD4 lymfocytů  $\geq 100/\mu\text{l}$ . Tato kritéria byla potvrzena několika multicentrickými studiemi v USA i v Evropě (6, 7).

V kontextu těchto skutečností a s cílem zlepšit přístup lidí s HIV k transplantačním programům byla později otevřena otázka možnosti **transplantace od dárců infikovaných HIV, kteří mají při ART virovou supresi** (8). V USA byl schválen zákon HIV Organ Policy Equity (HOPE), který legalizoval transplantaci od dárce s infekcí HIV příjemci s infekcí HIV (8–11). Zákon byl fakticky uveden do praxe v listopadu roku 2015 a v současné době se programu účastní několik desítek amerických transplantačních center (12).

Vysoce supresivní efekt kombinace několika antiretrovirotik v rámci ART posouvá možnosti SOT ještě dál a na zcela novou úroveň, včetně **transplantace od dárce infikovaného HIV příjemci neinfikovanému**. V rámci výzkumných programů je řešena řada závažných etických otázek, které takový přístup odkrývá. Přes veškeré kontroverze a etická dilemata je současná vysoká úroveň léčby HIV pokládána za určitý axiom. Předpokládá se, že díky tomu bude časem spolu s vývojem diagnostiky a léčby farmakologické i chirurgické u potenciálních kandidátů k SOT zvažována situace v nejširších souvislostech a možnostech (13).

Konstantní hluboká virová suprese je klíčovou podmínkou úspěšné ART a předpokládá dokonalou pacientovu adherenci k léčbě. Každodenní pravidelné užívání léčiv umožní trvale udržet jejich hladinu na náležité supresivní úrovni, minimalizovat riziko virologického selhání

# ZBAVTE SVÉ PACIENTY STAROSTÍ S DENNÍ LÉČBOU

Zvažte kombinaci VOCABRIA + REKAMBYS,  
první kompletní dlouhodobě působící injekční režim  
s dávkováním jednou za dva měsíce\* určený pro dospělé,  
virologicky suprimované\*\* pacienty<sup>1,2</sup>



První kompletní dlouhodobě  
působící léčebný režim pro  
léčbu infekce HIV-1<sup>1,2</sup>

\*Podrobnější informace o dávkování viz zkrácená informace o přípravku

\*\*HIV-1 RNA < 50 kopií/ml.<sup>1</sup>

HIV-1 = virus lidské imunodeficiency typu 1



Noninferiorní účinnost oproti  
standardní perorální léčbě  
infekce HIV-1<sup>1,2</sup>



98 % pacientů preferuje tuto léčbu  
před denním perorálním podáním  
(klinická studie ATLAS-2M)<sup>3</sup>

Ve 48. týdnu 98 % ze 306 pacientů, kteří  
odpověděli na dotazník a byli bez předchozí  
expozice kombinace VOCABRIA + REKAMBYS,  
dávalo přednost injekcím podávaným každé 2  
měsíce. 1 % ze 306 pacientů upřednostňovalo  
pokračování v denním perorálním režimu, 1 %  
pacientů nevedlo žádnou preferenci.<sup>3</sup>

**VOCABRIA**  
cabotegravirum injekční suspenze

+

**REKAMBYS**  
rilpivirinum injekční suspenze

Zkrácenou informaci o přípravcích najdete na druhé straně.

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Vocabria** ▼ (30mg potahované tablety a injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním obsahující účinnou látku cabotegravir 600mg ve 3ml), **Rekamby**s ▼ (injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním obsahující účinnou látku rilpivirin 900mg ve 3ml), **Edurant** (25mg potahované tablety obsahující účinnou látku rilpivirin). Před předepsáním těchto léčivých přípravků se prosím seznámte s úplnou informací (SPC), kterou najdete na [www.gskkompandium.cz](http://www.gskkompandium.cz) nebo [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: [cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com). Nežádoucí účinky prosím nahlaste na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com). Přípravky Vocabria a Rekamby podléhají dalšímu bezpečnostnímu sledování a je potřeba hlásit jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Indikace:** Injekce přípravku Vocabria je v kombinaci s injekcí rilpivirinu indikována k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých, u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy NNRTI nebo INI a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání. Tablety přípravku Vocabria jsou v kombinaci s tabletami rilpivirinu indikovány ke krátkodobé léčbě za účelem posouzení snášenlivosti před podáním dlouhodobě působící injekce, nebo jako perorální léčba dospělých, kteří vynechají plánovanou dávku injekce Vocabria + Rekamby. **Dávkování:** Před zahájením injekčního režimu musí být pacienti srozuměni s požadovaným dávkovacím schématem a poučeni o důležitosti dodržování harmonogramu návštěv k podání dávek, aby byla zachována virová suprese a snížilo se riziko virologického reboundu a potenciálního rozvoje rezistence v důsledku vynechaných dávek. V případě perorální úvodní léčby (není povinná), před zahájením injekční aplikace, se podává jedna tableta kabotegraviru 30mg a jedna tableta rilpivirinu 25mg denně po dobu zhruba jednoho měsíce (alespoň 28 dní). V posledním den stávající antiretrovirové léčby nebo úvodní perorální léčby se u dospělých doporučuje úvodní injekční dávka přípravků Vocabria 600mg a Rekamby 900mg. S odstupem jednoho měsíce je třeba aplikovat druhou injekční dávku přípravků Vocabria 600mg a Rekamby 900mg. Po úvodních injekcích se následně injekční dávky podávají každé dva měsíce. Injekční dávka může být podána až 7 dní před nebo po plánovaném datu. Pokud si je pacient vědom, že zmešká plánované podání injekce přípravku Vocabria o více než 7 dní, může být použita perorální terapie (jedna 30mg tableta kabotegraviru a jedna 25mg tableta rilpivirinu jednou denně) jako náhrada jednoho podání injekce. Při perorální léčbě trvající déle než dva měsíce se doporučuje alternativní perorální režim. **Pacienti ve věku 65 let a více:** pouze omezené údaje k dispozici. **U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin** nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu se kombinace přípravku Rekamby se silným inhibítorem CYP3A má používat pouze, pokud přínos převáží nad riziky. Podávání kabotegraviru nebylo zkoumáno u pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin léčených renální substituční terapií. O podávání rilpivirinu **u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater** (Child-Pugh skóre A nebo B) jsou omezené informace, není nutná úprava dávky. **Způsob podání:** Injekce přípravku Vocabria a Rekamby se podávají intramuskulárně a musí být obě podány v průběhu jedné návštěvy lékaře, každá do různého místa gluteálního svalu. Injekce musí podávat zdravotnický pracovník. Injekční lahvičku je třeba pevně uchopit a razantně po dobu 10 sekund protřepávat. Suspenze má mít homogenní vzhled. Při injekční aplikaci musí zdravotnický pracovník vzít v úvahu index tělesné hmotnosti (BMI) pacienta, aby použil dostatečně dlouhou jehlu k dosažení gluteálního svalu. Perorální tablety rilpivirinu se užívají s jídlem. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na pomocnou látku. Souběžné užívání rifabutinu, rifampicinu, rifapentinu, karbamazepinu, oxkarbazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu, systémového dexamethasonu (s výjimkou léčby jednou dávkou), těžzalky tečkované (Hypericum perforatum). Perorální rilpivirin je kontraindikován s inhibitory protonové pumpy. **Upozornění:** K minimalizaci rizika rozvoje virové rezistence je nezbytné nasadit alternativní antiretrovirovou léčbu, která bude zajišťovat úplnou supresi, nejpozději do dvou měsíců po poslední injekci. Kombinace alespoň 2 z následujících základních faktorů mohou být spojeny se zvýšeným rizikem virologického selhání: archivované mutace spojené s rezistencí na rilpivirin, podtyp HIV-1 A6/A1 nebo BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. V

souvislosti s jinými inhibitory integrázy byly hlášeny hypersenzitivní reakce. U omezeného počtu pacientů byl hlášen výskyt hepatotoxicity. Nedoporučuje se u pacientů se souběžnou infekcí virem hepatitidy B. U pacientů se souběžnou infekcí virem hepatitidy C se doporučuje monitorovat funkci jater. Po injekčním podání reziduální koncentrace kabotegraviru a rilpivirinu mohou v systémovém oběhu pacientů zůstat dlouhou dobu. V supratherapeutických dávkách byl rilpivirin spojen s prodloužením QTc intervalu na elektrokardiogramu. Rilpivirin je nutno užívat s opatrností při současném podávání s léčivými přípravky se známým rizikem torsade de pointes. Vzácně se vyskytly závažné postinjekční reakce po náhodném intravenózním podání. Edurant (rilpivirin) tablety obsahují laktózu. **Interakce:** Podání injekcí přípravku Vocabria a rilpivirinu je určeno k léčbě infekce HIV-1 jako kompletní léčebný režim a nemá být kombinováno s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě HIV. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory UGT1A1 nebo UGT1A9 mohou způsobit snížení plazmatických koncentrací kabotegraviru. Rilpivirin je primárně metabolizován cytochromem P450 (CYP)3A. Léčivé přípravky, které inhibují CYP3A (např. Klarithromycin a erythromycin) mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rilpivirinu. Léčivé přípravky, které indukují CYP3A mohou snižovat plazmatické koncentrace rilpivirinu. Kombinaci rilpivirinu a antagonisty H2-receptorů je nutno užívat se zvláštní opatrností. Je možné užít pouze antagonisty H2-receptorů, které lze dávkovat jednou denně. Je nutné užít přísné dávkovací schéma s užitím antagonisty H2-receptorů alespoň 12 hodin před užitím nebo alespoň 4 hodin po užití rilpivirinu. Při současném podávání léčiv s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty OAT1/3 (např. methotrexát), se doporučuje zachovávat opatrnost. **Těhotenství a kojení:** omezené údaje, nedoporučuje se. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** byl hlášen výskyt závratí, únavy a somnolence. **Nežádoucí účinky s frekvencí výskytu velmi časté ( $\geq 1/10$ ):** reakce v místě vpichu (bolest a diskomfort, vznik nodulů, indurace), bolest hlavy, nespavost, závratě, pyrexie, zvýšení hladiny celkového cholesterolu (nalačno), zvýšení hladiny LDL cholesterolu (nalačno), zvýšení aminotransferáz, zvýšení hladiny pankreatické amylázy. **Časté NÚ ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ):** reakce v místě vpichu (otok, erytém, svědění, tvorba modřin, teplo, hematoma), únavy, astenie, malátnost, deprese, úzkost, abnormální sny, insomnie, nauzea, zvracení, bolest břicha, flatulence, průjem, vyrážka, myalgie, zvýšení tělesné hmotnosti, pokles počtu leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu, pokles počtu trombocytů, zvýšení bilirubinu. **Podmínky uchování:** Vocabria inj. se musí chránit před mrazem. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 2 hodin při 25 °C. Jakmile je suspenze natažena do stříkačky, je nutné přípravek ihned použít. Rekamby inj.sus. se musí uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C, chránit před mrazem. Před podáním se injekční lahvička musí nechat ohřát na pokojovou teplotu (nepřekračovat teplotu 25 °C). Injekční lahvička může při teplotě místnosti zůstat v krabičce po dobu až 6 hodin; nedávejte zpět do chladničky. Pokud se nepoužije během 6 hodin, musí se injekční lahvička zlikvidovat. Jakmile se suspenze natáhne do injekční stříkačky, musí se injekce podat co nejdříve, nicméně v injekční stříkačce může zůstat až 2 hodiny. Pokud je doba 2 hodin překročena, léčivo, injekční stříkačka a jehla se musí zlikvidovat. Edurant tbl. se uchovává v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Edurant, Vocabria tbl: Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet. Jednoho balení přípravku Vocabria inj.sus. obsahuje 1x 3ml injekční lahvičku (600 mg). Jedno balení přípravku Rekamby inj.sus. obsahuje 1x 3ml injekční lahvičku (900 mg). **Registrační čísla:** EU/1/20/1481/003 (Vocabria inj.sus.), EU/1/20/1481/001 (Vocabria tbl.), EU/1/20/1482/002 (Rekamby inj.sus.), EU/1/11/736/001 (Edurant). **Datum registrace:** 17.12.2020 (Vocabria tbl. a inj.sus., Rekamby inj.sus.), Edurant tbl. 28.11.2011/22.7.2016 (prodloužení reg.). **Datum poslední revize textu:** Vocabria 10.1.2023. Rekamby 8.6.2023. Edurant 28.10.2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Nizozemsko (Vocabria). Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie (Edurant, Rekamby). **Dostupnost:** Léčivé přípravky jsou vázány na lékařský předpis a jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění (podmínky úhrady viz [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)). Musí předepisovat lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou infekce HIV.

HIV-1 = virus lidské imunodeficiency typu 1; INI = inhibitor integrázy; NNRTI = nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy.

**References:** 1. Vocabria - Souhrn údajů o přípravku, aktuální revize. 2. Rekamby - Souhrn údajů o přípravku, aktuální revize. 3. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* 2020; 396: 1994 - 2005.

a následného nepříznivého vývoje nemoci. Vývoj nových léčebných možností je zaměřen také na dlouhodobě působící léčiva, která by umožnila podstatně méně časté režimy dávkování a přinesla větší pohodlí pro pacienta.

**Dlouhodobě působící pomalu uvolňovaná antiretrovirová léčba** (long-acting slow effective release antiretroviral therapy, LASER ART) představuje nejmodernější formu modifikace léčby. Léčiva ve formě pomalu uvolňovaných nanočástic vykazují vyšší biologickou dostupnost s lepší distribucí a průnikem do variabilních tkáňových kompartmentů, konstantní dlouhodobé uvolňování, delší biologický poločas a nižší toxicitu (14). Tyto vlastnosti umožňují delší intervaly mezi jednotlivými terapeutickými dávkami, redukcí celkové léčebné dávky a snížením rizika dlouhodobé toxicity. Následně se očekává vyšší adherence pacientů k léčbě, nižší riziko vzniku rezistence k antiretrovirovým léčivům a selhání léčby (15, 16). Zatímco klasické molekuly antiretrovirotik proniknou do aktivovaných a částečně aktivovaných CD4 lymfocytů s relativně krátkým poločasem maximálně v řádu několika málo týdnů, LASER ART proniká i do CD4 lymfocytů s dlouhým až extrémně dlouhým poločasem několik desítek týdnů až let a má významně lepší penetraci do infikovaných buněk v heterogenních tkáňových rezervoárech. Do buňky se dostane více než 80 % látky, která je postupně uvolňována a metabolizována na nativní aktivní látku (17). V této modifikaci jsou s různým efektem testovány nové generace většiny stávajících antiretrovirotik a jsou vyvíjena léčiva zcela nová v aplikační formě parenterální, orální, inhalační i topické.

První LASER ART v klinické praxi je **dvojkombinace** inhibitoru virové integrázy **cabotegraviru (CAB)** a nukleosidového inhibitoru virové reverzní transkriptázy **rilpivirinu (RPV)** (3). Duální kombinace CAB-LA/RPV-LA reprezentuje kompletní léčebný AR režim pro již léčené dospělé pacienty s infekcí HIV, kteří dosáhli trvalé virové suprese s počtem kopií HIV RNA < 50/ml po dobu 3–6 měsíců, mají výbornou adherenci k léčbě, v minulosti u nich nikdy nedošlo k selhání léčby a nebyla zjištěna žádná rezistence k některému z podávaných léčiv. Léčivé přípravky jsou aplikovány intramuskulárně do gluteálního svalu v intervalu 1x za 4 týdny nebo 1x za 8 týdnů (3, 18, 19). Na základě výsledků registračních studií byla kombinace CAB-LA/RPV-LA v injekční formě schválena v březnu 2020 v Kanadě, v prosinci téhož roku Evropskou agenturou pro léčivé přípravky a americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv v lednu 2021. V České republice je k dispozici od února 2023. Podle klinických studií preferuje dlouhodobý léčebný režim 90–98 % pacientů. Důvody tak vysoké preference jsou jednoznačně behaviorální. Pacienti uvádí, že se především nemusí bát prozrazení své nemoci, nemusí mít léky stále u sebe a celkově vnímají tyto režimy ve srovnání s režimy každodenními jako mnohem komfortnější, jejichž dodržování je podstatně jednodušší (20).

## Možnost léčit virovou hepatitidu D

Virus hepatitidy D (HDV) může infikovat vnímavého hostitele současně s virem hepatitidy B (HBV) – **koinfekce, nebo superinfikovat osobu chronicky infikovanou HBV**. HBV/HDV koinfekce obvykle vede k akutní hepatitidě s širokým klinickým spektrem od asymptomatického průběhu, přes mírnou hepatitidu až po akutní jaterní selhání. Do chronicity však přechází jen malá část případů (kolem 2 %). Naopak superinfekce HDV na chronickou infekci HBV vede velmi často k těžké akutní hepatitidě, která přechází až v 90 % případů do chronické hepatitidy D (CHD), která je spojena se závažnějšími chronickými výsledky než monoinfekce HBV. Prokázána je častější a rychlejší progresse CHD do jaterní cirhózy, než je tomu u monoinfekce HBV.

Odhaduje se, že celosvětově je 4,5–13 % osob s pozitivitou HBsAg infikováno HDV, což představuje v absolutních číslech 12–72 milionů osob infikovaných HDV. **Infekce HDV je zatím v České republice ojedinělá – jedná se maximálně o několik desítek nebo málo stovek pacientů, a to téměř výlučně cizinců** přicházejících z endemických oblastí, především z Ukrajiny, Mongolska a jiných asijských zemí. S rostoucí migrací osob z endemických oblastí může incidence a prevalence hepatitidy D v naší zemi rychle narůstat (Tabulka 1). Podle odhadu odborníků je prevalence HDV mezi HBsAg pozitivními pacienty v České republice okolo 1 %.

Až do roku 2020 byla léčba založená na interferonu (IFN) a jedinou možností léčby CHD. Postupně se ukázalo, že léčba pegylovaným interferonem (PEG-IFN) a je účinnější než léčba klasickým (konvenčním, standardním) IFNα – 25 vs. 17 % virologické odpovědi na konci 48týdenní léčby. Následně však u více než poloviny dosud úspěšně léčených pacientů došlo po léčbě k virologickému relapsu. Prodloužením doby léčby PEG-IFNα na 2 roky se podle výsledků většiny klinických studií úspěšnost léčby nezvýšila.

**Bulevirtid (BLV)** je syntetický lipopeptid, skládající se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na specifický receptor (sodium taurocholate cotransporting polypeptide – NTCP) na povrchu jaterních buněk, a tím brání stupu HDV do hepatocytu. V klinických studiích byla testována úspěšnost a bezpečnost léčby BLV v dávkách 2, 5 a 10 mg jednou denně podkožně, a to samostatně nebo, v kombinaci s PEG-IFNα. Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebyla zatím možnost posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala. Podle výsledků klinických studií nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně (21, 22).

V červenci 2020 dostal BLV od Evropské lékové agentury (EMA) podmíněně oprávnění k použití pro léčbu CHD s kompenzovaným jaterním onemocněním, s doporučením pokračovat v léčbě BLV v dávce

**Tab. 1.** Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2014–2023 (dle ISIN)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>VH A</b>	673	724	930	772	211	240	183	210	70	66
<b>VH B</b>	105	89	73	85	54	41	27	17	48	37
<b>VH C</b>	867	956	1104	992	1050	1138	771	662	921	1301
<b>VHD</b>	N/D	N/D	N/D	N/D	1	2	2	3	8	12
<b>VH E</b>	299	412	339	344	272	268	223	200	319	684

Legenda: VH = virová hepatitida, N/D = nehlášeno

2 mg denně, dokud je patrný klinický benefit. Podmíněná registrace byla změněna na standardní registraci v červenci 2023.

## Nárůst incidence virové hepatitidy E

Virová hepatitida E je převážně enterálně přenosná virová hepatitida. V minulosti šlo především o infekci spojenou s cestováním do rozvojových zemí Asie, Afriky a Latinské Ameriky. V posledních letech mezi nemocnými jednoznačně převládají osoby infikované v České republice.

Virus hepatitidy E (HEV) se vyskytuje minimálně v 8 genotypech, přičemž genotypy 1 a 2 jsou výhradně lidské a prostřednictvím fekálně kontaminované vody či potravin způsobují epidemie v rozvojových zemích. **Genotypy 3 a 4 jsou lidské i zvířecí a rezervoárovými zvířaty** jsou zejména prasata, divoká i domácí, jeleni, daňci, mufloni a další zvířata. K přenosu infekce dochází prostřednictvím nedostatečně tepelně upraveného vepřového masa a divočiny. **Infekce genotypem 3 v Evropě i České republice dominuje.** Ročně jsou hlášeny minimálně 2 miliony autochtonních infekcí genotypem 3 v Evropě. Nejméně 95 % případů je asymptomatických. Počet hlášených případů akutní hepatitidy E v České republice byl v letech 2016–2021 většinou kolem 200–250 případů ročně. V roce 2022 došlo k nárůstu na 319 a v roce 2023 dokonce na 684 případů akutní hepatitidy E (Tabulka 1). Co je toho příčinou, není zatím definitivně určeno, ale je velmi pravděpodobné, že tento nárůst souvisí se zvýšenou prevalencí infekce HEV u rezervoárových zvířat.

Klinický průběh onemocnění bývá různě závažný, pravděpodobně zejména v závislosti na genotypu HEV, který onemocnění vyvolal. Vysoká pravděpodobnost selhání jater v důsledku akutní infekce genotypem 3 je u osob se závažným jaterním onemocněním jiné etiologie, a to zejména u alkoholiků (mortalita 60–70 %). Chronicita je možná u těžce imunosuprimovaných osob, zejména po transplantacích orgánů.

Terapie akutní hepatitidy E je symptomatická, stejná jako u ostatních akutních virových hepatitid. V případě fulminantně probíhající akutní hepatitidy E se empiricky podává ribavirin.

Vakcína je zatím registrována pouze v Číně a v Pákistánu. Její účinnost je pravděpodobně omezena jen na určité genotypy HEV. Nejvíce informací je o účinnosti proti genotypu 4, který v Číně a východní Asii zcela převládá. Obecnou prevencí je konzumace pouze nezávadné pitné vody a potravin v zemích, kde je riziko infekce genotypy 1 a 2 hepatitidy E. V podmínkách České republiky i zbytku Evropy má zásadní význam vyhnout se konzumaci nedostatečně tepelně zpracovaného vepřového masa a divočiny (23).

## Přibývá alveokokózy (alveolární echinokokózy)

Echinokokóza (hydatidóza) je celosvětově se vyskytující helmintóza vyvolaná drobnými tasemnicemi rodu *Echinococcus*, která vede ke tvorbě pomalu rostoucích cyst či solidních ložisek ve vnitřních orgánech hostitele. Člověk je aberantním hostitelem. Definitivním hostitelem jsou většinou psovité šelmy. Existují 2 odlišné formy echinokokózy: alveolární a cystická.

V České republice, stejně jako ve většině států Evropy, má v současnosti větší význam alveolární echinokokóza. **Alveolární echinokokózu způsobuje *Echinococcus multilocularis sensu lato* (měchožil bublinatý či větvený, řidčeji tasemnice liščí).** V Evropě jsou nejčastějším definitivním hostitelem lišky a mezihostitelem hlodavci (myši, hraboši atd.). V ČR je průměrně nakaženo kolem 20 % lišek. K přenosu infekce dochází pozřením vajíček obsažených ve stolici definitivních hostitelů: lesní plody, houby, medvědí česnek a jiné potraviny kontaminované trusem nakažených lišek. V tenkém střevě se z vajíčka uvolňuje onkosféra, které přes střevní stěnu přechází do krve a putuje dále do kteréhokoliv orgánu, v drtivé většině případů do jater. V postiženém orgánu se onkosféra vyvíjí v pomalu rostoucí cystu. Cysty jsou drobné a mnohočetné, obklopené infiltrativně rostoucí fibrotickou tkání. Postupně se tvoří solidní neohraničená ložiska, jejichž centrální část propadá nekróze. V průběhu choroby se mohou vytvářet i sekundární metastatická ložiska ve vzdálených orgánech. Ložiska rostou rychlostí asi 1–3 cm za rok. K manifestaci dochází až s odstupem několika let, kdy rostoucí ložiska tlačí okolní struktury. První příznaky jsou nespecifické a závisí na umístění ložisek. Nejčastěji jde při postižení jater o bolesti v epigastriu, nevolnost, váhový úbytek, zvracení a ikterus. Diagnostika je založena na kombinaci zobrazovacích metod (ultrazvuk, počítačová tomografie, magnetická rezonance) a sérologických testů. Jistotu většinou přináší až mikroskopické či PCR vyšetření biopsátu či operačního explantátu. Základem je chirurgické odstranění cyst či ložisek a následná chemoterapie antiparazitiky po řadu měsíců i let jako prevence relapsu onemocnění. Alternativou u inoperabilního postižení jater je transplantace. Případně se při kontraindikaci transplantace volí doživotní antiparazitární terapie. Samotná antiparazitika mají pouze parazitostatický účinek. Ložisko přestává růst, ale zůstává přítomno. Při ukončení antiparazitární terapie může dojít k relapsu. Lékem volby je albendazol, případně mebendazol. Bez léčby umírá více než 90 % v horizontu 10–15 let. Prevencí představuje řádné omývání lesních plodů, hub či medvědího česneku před konzumací (24–27).

## Závěr

Infekční choroby dosud nejsou, a pravděpodobně nikdy ani nebudou, plně pod naší kontrolou, protože nebezpečí nehrozí jen od „tradičních“ postrachů lidstva, ale i od dosud neznámých infekčních agens. Každý rok například umírají miliony lidí na průměrná onemocnění, malárii, tuberkulózu, virové hepatitidy B a C a řadu dalších infekčních chorob. Infekční choroby v současnosti představují zhruba jednu třetinu hlavních příčin lidské mortality a morbidita a přibližně čtvrtina všech úmrtí v celosvětovém měřítku je způsobena infekcemi.

Podle vžitě představy jsou infekční choroby akutní onemocněním léčitelná antibiotiky, kterým se dá většinou předcházet vakcínami a hygienickými opatřeními. Tato představa je však mylná, protože mnoho infekcí může probíhat chronicky nebo s těžkými komplikacemi. Klasickými příklady takových chronických infekčních onemocnění jsou infekce HIV nebo chronické virové hepatitidy.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Dominick L, Midgley N, Swart LM, et al. HIV-related cardiovascular diseases: the search for a unifying hypothesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318:H731-H746.
- Perkins MV, Joseph SB, Dittmer DP, et al. Cardiovascular disease and thrombosis in HIV infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43:175-191.
- DHHS
- Srinivasa S, Thomas TS, Feldpausch MN, et al. Coronary vasculature and myocardial structure in HIV: physiologic insights from the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):3398-3412.
- Teer E, Dominick L, Mukonowenzou NC, et al. HIV-related myocardial fibrosis: inflammatory hypothesis and crucial role of immune cells dysregulation. *Cells.* 2022;11:2825. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells11182825>.
- Werbel WA, Durand CM. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: history, progress, and frontiers. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(3):191-203.
- Botha J, Fabian J, Etheredge H, et al. HIV and solid organ transplantation: where are we now. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(5):404-413.
- Durand CM, Florman S, Motter JD, et al. HOPE in action: a prospective multicenter pilot study of liver transplantation from donors with HIV to recipients with HIV. *Am J Transplant.* 2022;22(3):853-864.
- Montero N, Moreso F, Cruzado JM. HIV-positive deceased donor-to-HIV-positive recipient kidney transplantation: The HOPE must go on. *Am J Transplant.* 2021;21(5):1683-1684.
- Durand CM, Zhang W, Brown DM, et al. A prospective multicenter pilot study of HIV-positive deceased donor to HIV-positive recipient kidney transplantation: HOPE in action. *Am J Transplant.* 2021;21(5):1754-1764.
- Lushniak S, Durand CM. Donors with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus for solid organ transplantation: what's new. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(4):321-329.
- Klitenic SB, Levan ML, Van Pilsum Rasmussen SE, et al. Science over stigma: lessons and future direction of HIV-to-HIV transplantation. *Curr Transpl Rep.* 2021;8:314-323.
- Botha J, Conradie F, Etheredge H, et al. Living donor liver transplant from an HIV-positive mother to her HIV-negative child opening up new therapeutic options. *AIDS.* 2028;32(16):F13-F19.
- Thouelle P, Choong E, Cavassini M, Buclin T, Decoster LA. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Feb 2;77(2):290-302. doi: 10.1093/jac/dkab324.
- Patil V, Patel A. Biodegradable nanoparticles: a recent approach and applications. *Current Drug Targets.* 2020; 21(16):1722-32.
- Kevadiya BD, Ottemann B, Mukadam IZ, et al. Rod-shape theranostic nanoparticles facilitate antiretroviral drug biodistribution and activity in human immunodeficiency virus susceptible cells and tissues. *Theranostics.* 2020;10(2):630-56.
- Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benitez-Gutierrez L, Mendoza C, Arias A, Barreiro P, Peña JM, Labarga P. Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Aug;16(8):923-932
- Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, Polli JW, Dorey D, Wang Y, Wu S, Van Eygen V, Crauwels H, Ford SL, Baker M, Talarico CL, Clair MS, Jeffrey J, White CT, Vanveggel S, Vandermeulen K, Margolis DA, Aboud M, Spreen WR, van Lunzen J. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS.* 2021 Jul 15;35(9):1333-1342. doi: 10.1097/QAD.0000000000002883.
- Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Thalmé A, Girard PM, Wong A, Porteiro N, Swindells S, Reynes J, Noe S, Harrington C, Español CM, Acupil C, Aksar A, Wang Y, Ford SL, Crauwels H, van Eygen V, Van Solingen-Ristea R, Latham CL, Thiagarajah S, D'Amico R, Smith KY, Vandermeulen K, Spreen WR. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1 Type 1 Infection: 152-Week Results From ATLAS-2M, a Randomized, Open-Label, Phase 3b, Noninferiority Study. *Clin Infect Dis.* 2023 May 3;76(9):1646-1654. doi: 10.1093/cid/ciad020.
- Nachega JB, Scarsi KK, Gandhi M, Scott RK, Mofenson LM, Archary M, Nachman S, Decloedt E, Geng EH, Wilson L, Rawat A, Mellors JW. Long-acting antiretrovirals and HIV treatment adherence. *Lancet HIV.* 2023 May;10(5):e332-e342. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00051-6.
- Brunetto MR, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2023;79:433-460.
- Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Dlouhý P. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D. Datum vydání doporučení. 2023. *Vnitř Lék* 2023;69(8):525-532.
- Mihalčin M, Husa P. Vývoj poznatků o nemoci způsobené virem hepatitidy E. *Vnitř Lék* 2019;65(9):564-569.
- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010;114(1):1-16. doi:10.1016/j.actatropica.2009.11.001
- CDC. CDC - DPDx - Echinococcosis. Published July 12, 2019. Accessed October 10, 2023. <https://www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html>
- ECDC. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. Accessed October 10, 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-one-health-2021-zoonoses-report>
- WHO. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Bull World Health Organ.* 1996;74(3):231-242.

# Připravujeme do Vnitřního lékařství

2024

3

- Biologická léčba intersticiálních plicních procesů
  - Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD)
  - Měli bychom se již dnes v klinické praxi zabývat lipoproteinem(a)?
  - Biologická a inovativní léčba idiopatických střevních zánětů
  - Kdy nasazovat inhibitory protonové pumpy
  - Mortalita u ischemické choroby dolních končetin
  - Moderní postupy ve vyšetřování krve pro stanovení původců závažných bakteriálních infekcí
- ... a mnoho dalšího



VYJDE  
V KVĚTNU

# Vnitřní lékařství

Ročník 70, 2024, číslo 2

**Předseda redakční rady:**

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Výkonní šéfredaktoři:**

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

**Užší redakční rada:**

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,  
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,  
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,  
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

**Širší redakční rada:**

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,  
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,  
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,  
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,  
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,  
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,  
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,  
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,  
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION**Vydavatel:**

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s.  
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

**Adresa redakce:**

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297.51, 77900 Olomouc  
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

**Redaktorka:**

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz  
tel: +420 725 003 510

**Grafická úprava a sazba:**

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

**Obchodní oddělení:**

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6  
tel: +420 734 567 855

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje  
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze  
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit  
či stylisticky upravovat.**

**Na otištění rukopisu není právní nárok.**

**Předplatné v ČR:**

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2024  
je 1 950 Kč.  
Časopis můžete objednat na [www.solen.cz](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz),  
telefonem: +420 734 254 064

**Předplatné v SR:**

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2024 je 116 €.  
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.  
Oddelenie inej formy predaja  
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3  
tel: 0800 188 826  
e-mail: [predplatne@mpkapa.eu](mailto:predplatne@mpkapa.eu)  
[www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)

**Registrace MK ČR pod číslem E 1202****ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)****Citační zkratka: Vnitř Lék.****Časopis je indexován v:**

EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,  
Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,  
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex





## Nolpaza – ochrana žaludku ve dne i v noci

Vaše volba pro prevenci a léčbu refluxní choroby jícnu<sup>1,2,3</sup>



# Nolpaza<sup>®</sup>

20 mg, 40 mg enterosolventní tablety

pantoprazolum

### NOLPAZA Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Nolpaza 20 mg, Nolpaza 40 mg, enterosolventní tablety. **Složení:** 1 enterosolventní tableta obsahuje pantoprazolum 20 mg nebo 40 mg (ve formě pantoprazolum natrium sesquihydrátem). **Indikace:** Nolpaza 20 mg: Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu. Dlouhodobá léčba a prevence recidiv refluxní ezofagitidy. Dospělí: Proflaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID. Nolpaza 40 mg: Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Refluxní ezofagitida. Dospělí: Eradikace H. pylori v kombinaci s adekvátní terapií antibiotiky u pacientů s vředy souvisejícími s H. pylori. Žaludeční a duodenální vředy. Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece. **Dávkování:** **Nolpaza 20 mg:** Dospělí a dospívající ve věku od 12 let Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu: Doporučená perorální dávka je 1 tableta přípravku denně. K ústupu potíží dochází obvykle během 2–4 týdnů. Pokud tuto období není dostatečné, ústupku obtíží je zpravidla dosaženo během dalších 4 týdnů. Jestliže již bylo úspěšně dosaženo úlevy, případně potíže, které se znovu objeví, mohou být zvládnuty dávkovacím režimem 20 mg jednou denně podle potřeby. V případě, že nelze touto léčbou podle potřeby dosáhnout uspokojivého potlačení příznaků, lze zvážovat přechod na souvislou léčbu. Dlouhodobá léčba a prevence recidiv refluxní ezofagitidy: Při dlouhodobé léčbě se doporučuje udržovací dávka 1 tableta přípravku denně. Pokud dojde k relapsu, zvyšuje se dávkování na 40 mg pantoprazolu denně. Pro tento případ je k dispozici přípravek Nolpaza 40 mg. Po vyléčení relapsu lze dávku opět snížit na 20 mg. Dospělí: Proflaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID: Doporučená perorální dávka je 1 tableta přípravku denně.

**Nolpaza 40 mg:** Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Refluxní ezofagitida: 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. K vyléčení refluxní ezofagitidy je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, je vyléčení obvykle dosaženo během dalších 4 týdnů. Dospělí Eradikace H. pylori v kombinaci se dvěma vhodnými antibiotiky: V závislosti na možné rezistenci je možné pro eradikaci H. pylori doporučit následující kombinace: a) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 1 000 mg amoxicilinu+2x denně 500 mg klaritromycinu b) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu)+2x denně 250–500 mg klaritromycinu c) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 1 000 mg amoxicilinu+2x denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu). V průběhu kombinované terapie pro eradikaci infekce H. pylori je třeba podat druhou tabletu přípravku Nolpaza 40 mg 1 hodinu před večeří. Kombinovaná terapie má obecně trvat 7 až 14 dní. Léčba žaludečního vředu: 1 tableta přípravku denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. Délka léčby 2–4 týdnů. Léčba duodenálního vředu: 1 tableta přípravku denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety Nolpaza 40 mg denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. Léčba 2–4 týdnů. Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece: V dlouhodobé léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece mají pacienti léčbu zahájit denní dávkou 80 mg (2 tablety přípravku Nolpaza 40 mg). Poté může být dávka titrována směrem nahoru nebo dolů podle potřeby stanovené měněním sekrece žaludeční kyseliny. Údavek nad 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána 2x denně. Přechodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno déle než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti. Délka léčby není omezena. **Obě síly přípravku:** Podávání přípravku dětem ve věku do 12 let se nedoporučuje. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nemá denní dávka překročit 20 mg pantoprazolu. Tablety se nesmí žvýkat nebo drtit, polykají se celé 1 hodinu před jídlem a zapijí se trochou vody. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly, sorbitol nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se mají v průběhu léčby pantoprazolem pravidelně kontrolovat jaterní enzymy, zejména při dlouhodobém užívání. Užívání přípravku k prevenci gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID se má omezovat na pacienty, u nichž je potřeba pokračovat v léčbě NSAID a mají zvýšené riziko vzniku gastrointestinálních komplikací.

Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrýt příznaky maligního onemocnění žaludku a tím zpochybí stanovení diagnózy. Pokud se vyskytne jakýkoliv varovný příznak (např. výrazný nechtěný úbytek hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméza, anémie nebo melena) a v případě podezření na přítomnost nebo potvrzení žaludečního vředu, je třeba vyloučit malignitu. Současné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy jako atazanavir se nedoporučuje. Pantoprazol může snížit absorpci vitamínu B12. Může se mírně zvýšit riziko gastrointestinálních infekcí. U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je pantoprazol, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezémie. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezémie (a hypokalémie a/nebo hypokalémie spojené s hypomagnezemií) poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnesiem. IPP, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. S PPI jsou velmi vzácně spojeny případy subakutní kožní lupus erythematosus. Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Přípravek obsahuje sorbitol (18 mg v 1 tabletě Nolpaza 20 mg a 36 mg v 1 tabletě Nolpaza 40 mg). Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Přípravek obsahuje také sodík (méně než 23 mg v 1 tabletě, tzn. je v podstatě bez sodíku). **Interakce:** Pantoprazol může snižovat absorpci léků, jejichž biologická dostupnost závisí na pH (například ketokonazol, itraconazol, posakonazol, erlotinib, atazanavir). Inhibitory HIV proteázy: Kumarinová antikoagulační. Methotrexát. Fluvoxamin. Rifampicin a třezalka tečkovaná. **Těhotenství a laktace:** Přípravek se v těhotenství nedoporučuje. V případě kojení je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. **Nežádoucí účinky:** Přibližně u 5 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků. Mezi časté patří polypye ze žlázek fundu žaludku (benigní). **Balení: 20 mg:** 14 a 98 enterosolventních tablet. **40 mg:** 28 a 84 enterosolventních tablet. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn proti vlhkosti.

**Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.**  
Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Datum poslední revize textu SPC: 30. 7. 2022. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Nolpaza 20 mg: 09/422/07-C, Nolpaza 40 mg: 09/423/07-C. Přípravek Nolpaza 20 mg v balení po 14 tabletách je vydáván bez lékařského předpisu a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Přípravky Nolpaza 20 mg v balení 98 tablet a Nolpaza 40 mg jsou vydávány pouze na lékařský předpis a jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění.

Nepřetřítá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/lecvia-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.  
Sokolovská 192/779  
186 00 Praha 8 – Karlín  
Tel. +420 221 115 115  
www.krka.cz

Sil. Med. 3/2024, Czech Republic, 20241-J-A-420

Literatura: 1. Dabrowski A, Štabuc B, Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. Gastroenterology Rev 2018; 13 (1): 6–15. 2. Leow AH, Lim YY et al. Time trends in upper gastrointestinal diseases and Helicobacter pylori infection in a multiracial Asian population – a 20-year experience over three time periods. AP&T 2016; 43: 831–837. 3. SPC Nolpaza 20 mg a SPC Nolpaza 40 mg

# Moxostad

moxonidin

## ŘÍZENO PŘÍMO Z CENTRA



- **Centrálně působící antihypertenzivum**
- **K léčbě lehké až těžké esenciální hypertenze**
- **Je metabolicky neutrální a snižuje inzulínovou rezistenci**
- **Prověřené antihypertenzivum vhodné pro monoterapii, případně do kombinace s jinými antihypertenzivy**
- **Je bez doplátku pacienta**

### Zkrácená informace o přípravku Moxostad 0,2; Moxostad 0,3; Moxostad 0,4 mg potahované tablety

**Složení:** Moxonidinum 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg v 1 potahované tabletě. **Indikační skupina:** Antihypertenzivum. **Indikace:** Léčba lehké až středně těžké esenciální hypertenze. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Úvodní denní dávka je 0,2 mg moxonidinu ráno. Jestliže léčebný efekt není dostatečný, lze po třech týdnech dávku zvýšit na 0,4 mg moxonidinu, a to buď v jedné dávce ráno nebo rozděleně do dvou dílčích dávek (ráno a večer). Nemá-li po dalších třech týdnech ani tato dávka dostatečná, je možné ji opět zvýšit na maximální možnou dávku 0,6 mg moxonidinu rozdělenou do dvou dílčích dávek ráno a večer. Jednotlivá dávka 0,4 mg moxonidinu a denní dávka 0,6 mg moxonidinu nemá být překročena. Moxostad lze užívat před, během i po jídle a zapít dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na moxonidin nebo kteroukoli pomocnou látku. Sick sinus syndrom. Bradykardie (klidová srdeční frekvence pod 50 úderů/min.). AV blok 2. nebo 3. stupně. Srdeční insuficience. **Upozornění:** Je-li moxonidin užíván u pacientů s AV blokem 1. stupně, má být věnována zvláštní péče tomu, aby nenastala bradykardie. Je-li moxonidin užíván u pacientů se závažnou ischemickou chorobou srdeční, nestabilní anginou pectoris nebo středně závažnou srdeční nedostatečností, má být pacientům věnována zvláštní péče, protože s touto skupinou pacientů jsou jen omezené klinické zkušenosti. Při podávání moxonidinu pacientům se zhoršením renálních funkcí je třeba opatrnosti, protože moxonidin se vylučuje především ledvinami. U těchto pacientů se doporučuje opatrné titrování dávky, a to zvláště na počátku léčby. Dávkování má začít 0,2 mg denně a pokud je to klinicky indikováno a léčba je dobře snášena, může být zvýšeno maximálně na 0,4 mg denně. Jestliže se moxonidin používá v kombinaci s -blokátorem, potom je v případě ukončení léčby nutné nejdříve vysadit -blokátor a až potom s odstupem několika dnů moxonidin, aby se zabránilo zvýšení krevního tlaku protiregulací. Pacienti se vzácnou dědičnou nesnášenlivostí galaktózy, deficitem laktázy, nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by tento lék užívat neměli. **Těhotenství a kojení:** Moxonidin se v těhotenství nemá používat, pokud to není nezbytně nutné. Moxonidin se vylučuje do mateřského mléka, nesmí být užíván během kojení. Jestliže je léčba moxonidinem zcela nezbytná, je nutné kojení ukončit. **Významné interakce:** Současné podávání s jinými antihypertenzivy má za následek zvýšení hypotenzivního účinku moxonidinu. Tricyklická antidepresiva mohou snižovat účinnost centrálně působících antidepresiv. Moxonidin může potencovat účinek tricyklických antidepresiv, trankvilizérů, alkoholu, sedativ a hypnotik. Současné podání moxonidinu může zvyšovat sedativní účinek benzodiazepinů. Moxonidin středně silně negativně zesiloval zhoršené charakteristiky kognitivních funkcí u pacientů užívajících lorazepam. Nelze také vyloučit interakce s jinými léky vylučovanými tubulární sekrecí. Tolazolin může, v závislosti na dávce, snižovat účinek moxonidinu. **Nejčastější nežádoucí účinky:** bolest hlavy, vazodilatace, sucho v ústech, poruchy rovnováhy/závratě, astenie, spavost, ospalost, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, vyrážka/svědění, bolest zad, změněné myšlenkové procesy, poruchy spánku včetně nespavosti, astenie. **Balení na trhu:** 30 a 100 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 28. 5. 2020. **Registrační číslo:** Moxostad 0,2 mg 58/186/04-C; Moxostad 0,3 mg 58/187/04-C; Moxostad 0,4 mg 58/188/04-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

**Literatura:** 1. Karen I, Filipovský J. Arteriální Hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2014. Společnost všeobecného lékařství.

Zastoupení v ČR: STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, Tel.: +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

STADA

# Vnitřní lékařství

# E-2

2024  
ROČNÍK 70



## E-VERZE

## DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

### PŮVODNÍ PRÁCE

Špičkové technologie v medicíně: Využití kontinuální monitorace glykemie v rámci hrazené péče v České republice v letech 2014–2021: data z Národního registru hrazených zdravotních služeb

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Farmakologická léčba osteoporózy a prevence zlomenin: doporučení pro klinickou praxi

Antibiotická léčba pacientov s hypersenzitivitou na penicilín a  $\beta$ -laktámové antibiotiká

Fokálně segmentální glomeruloskleróza

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS |  
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovaca |  
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |  
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



# Obsah

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

- Špičkové technologie v medicíně: Využití kontinuální monitorace glykemie v rámci hrazené péče v České republice v letech 2014–2021: data z Národního registru hrazených zdravotních služeb**  
 Cutting-edge technology in medicine: the use of continuous glucose monitoring in reimbursed care in the Czech Republic in 2014–2021: data from the National Registry of Covered Health Services  
 Jan Brož, Jana Urbanová, Martina Nováková, Klára Benešová, Jiří Jarkovský, Ladislav Dušek, Dominik Foltán, Matúš Marec, Lukáš Rozsival, Denisa Janíčková Žďárská, Milan Kvapil - - - - - E3

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- Farmakologická léčba osteoporózy a prevence zlomenin: doporučení pro klinickou praxi**  
 Pharmacological treatment of osteoporosis and fracture prevention: recommendations for clinical practice  
 Vít Zikán - - - - - E7
- Antibiotická léčba pacientů s hypersenzitivitou na penicilín a  $\beta$ -laktámové antibiotiká**  
 Antibiotic treatment of patients hypersensitive to penicillin and  $\beta$ -lactam antibiotics  
 Martin Sučík, Róbert Rosolanka, Dušan Krkoška, Katarína Šimeková - - - - - E24
- Fokálně segmentální glomeruloskleróza**  
 Focal segmental glomerulosclerosis  
 Silvie Rajnochová Bloudíčková, Dana Thomasová - - - - - E32

# Špičkové technologie v medicíně: Využití kontinuální monitorace glykemie v rámci hrazené péče v České republice v letech 2014–2021: data z Národního registru hrazených zdravotních služeb

Jan Brož<sup>1</sup>, Jana Urbanová<sup>2</sup>, Martina Nováková<sup>3</sup>, Klára Benešová<sup>4,5</sup>, Jiří Jarkovský<sup>4,5</sup>, Ladislav Dušek<sup>4,5</sup>, Dominik Foltán<sup>1</sup>, Matúš Marec<sup>1</sup>, Lukáš Rozsival<sup>1</sup>, Denisa Janíčková Žďárská<sup>6</sup>, Milan Kvapil<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol

<sup>4</sup>Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

<sup>5</sup>Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha

<sup>6</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Kontinuální monitorace glykemie (CGM) je aktuálně nejefektivnější způsob kontroly koncentrace glukózy u pacientů s diabetes mellitus (DM). V České republice hradily zdravotní pojišťovny pro pacienty s DM 1. typu dostatečné množství prostředků k CGM na pokrytí celého roku od prosince 2019. Na základě údajů získaných z Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) využívalo v roce 2021 některý ze systémů pro CGM odhadem 38 % pacientů, přibližně 2/3 tvořila intermitentně skenovaná monitorace (isCGM). Analýza ukázala na rozdíly ve využívání CGM mezi různými věkovými kategoriemi diabetiků a také na velké rozdíly mezi kraji, kdy nejvyšší preskripce podle věku spadala do nižších věkových skupin a na počet obyvatel do Prahy.

**Klíčová slova:** kontinuální monitorace glykemie, flash monitorace glykemie, diabetes mellitus, pojištění.

## Cutting-edge technology in medicine: the use of continuous glucose monitoring in reimbursed care in the Czech Republic in 2014–2021: data from the National Registry of Covered Health Services

Continuous glucose monitoring (CGM) is currently the most effective way to control glucose excursions in patients with diabetes mellitus (DM). In the Czech Republic, health insurance companies have covered enough CGM for patients with type 1 diabetes cover the entire year from December 2019. Based on data obtained from the National Registry of Covered Health Services – NRHZS), an estimated 38% of patients used one of the CGM systems in 2021, with approximately 2/3 of patients using intermittent scan monitoring (isCGM). The analysis showed differences in CGM use between different age groups of diabetic patients and also large differences between regions, with the highest prescribing rate by age falling in the younger age groups and by population in the city of Prague.

**Key words:** continuous glucose monitoring, flash glucose monitoring, diabetes mellitus, insurance.

## Úvod

Úroveň kompenzace diabetes mellitus (DM) nedosahuje v České republice doporučených hodnot. V česko-slovenské studii, která proběhla v letech 2015–2016, byl podíl pacientů s DM 1. typu (DM1T) dosahujících hodnot glykovaného hemoglobinu  $< 53$  mmol/mol pouhých 29,9 % (1). K úspěšnosti kontroly DM přispívá ve velké míře způsob měření glykemie pacienty na dennodenní bázi (2). Proto byly a nadále jsou vkládány velké naděje do kontinuální monitorace glykemie (Continuous Glucose Monitoring – CGM) (3), která v porovnání s glukometrem nabízí pokročilou a velmi efektivní metodu kontroly glykemie u pacientů s DM, jež by mohla vést ke zvýšení počtu pacientů dosahujících cílové glykemické kompenzace, a to bez ohledu na konkrétní způsob inzulínové léčby (4).

S pomocí senzorů zavedených do podkoží měří systémy CGM koncentraci glykemie v intersticiální tekutině. Hodnota je podle typu přístroje generována jednou za 2–5 minut a přenesena s pomocí transponderu do zobrazovacího zařízení (inzulínové pumpy, smartphonu, datamanageru, chytrých hodinek). V těchto zařízeních se z naměřených hodnot postupně skládá glykemická křivka (u většiny 288 hodnot měření za den) nabízející 24hodinový kontinuální pohled na průběh glykemie. Senzor, v závislosti na výrobci, měří po dobu 7–14 dní a poté musí být vyměněn.

CGM v reálném čase (Real-Time CGM – RT-CGM) zobrazují hodnoty glykemie automaticky, bez dalšího zapojení pacienta, systémy pro intermitentní skenování glykemie (isCGM) odečtou hodnotu pouze po aktivním přiložení příslušného zařízení (čtečky nebo smartphonu) do blízkosti senzoru samotným pacientem.

## Přínos CGM v léčbě diabetu

CGM přináší pacientům i jejich ošetřujícím diabetologům řadu výhod. Lékaři mohou na základě softwarem vygenerovaných dat velmi pečlivě zanalyzovat dlouhodobé záznamy z CGM a léčbu podle nich patřičně upravit; pacientům umožňuje CGM sledovat vývoj glykemií v reakci na veškeré denní činnosti. Na základě toho se pak rozhodují o úpravách dávek inzulínu, prevenci vzniku či léčbě hypoglykemie a hyperglykemie. Velký přínos přináší trendové šipky a u systémů pro RT-CGM či isCGM druhé generace také výstrahy (alarmy), které mají za úkol bránit výkyvům do hyperglykemie či hypoglykemie i umožnit kontrolu jejich exkurzí při fyzické aktivitě a pomáhat tak pacientovi udržet glykemie v doporučeném cílovém rozmezí (5, 6). Systémy lze využít i v různých konstelacích (se smart pery, krokoměrem apod.) (7). Samostatnou kapitolou je využití CGM v hybridním uzavřeném okruhu, který nabízí kvalitativní skok v léčbě inzulínem zapojením matematických algoritmů a strojového učení (8).

Řada metaanalýz prokázala pozitivní vliv CGM na hodnoty HbA<sub>1c</sub>, dobu strávenou v cílových hodnotách (Time-In-Range – TIR 3,9–10 mmol/l) i dobu strávenou pod cílovými hodnotami (Time-Below-Range – TBR  $< 3,9$  mmol/l) (9, 10, 11).

Několik studií ukázalo také ekonomickou efektivitu využití CGM s ohledem na nižší počet hospitalizací např. pro hypoglykemie i nižší výskyt komplikací i zlepšení kvality života u pacientů s DM1T (12, 13, 14).

Některé studie naznačují ekonomickou efektivitu použití CGM i u pacientů s DM 2. typu (DM2T) (11, 12, 15).

Vedle důrazu na správné a maximálně efektivní využití CGM jednotlivými pacienty leží před příslušnými poskytovateli zdravotní péče

otázka, jak tyto systémy mezi pacienty rozšířit co nejvíce v rámci jejich efektivního využití.

## CGM v České republice

S ohledem na zavádění CGM do zdravotními pojišťovnami hrazené klinické praxe stojí Česká republika celosvětově v úplném popředí (16). Zdravotní pojišťovny započaly hradit CGM od 7. 1. 2009 v počtu 4ks senzorů/rok pro (zaslepené) systémy iPro a dále u všech pacientů léčených pomocí inzulínových pump. Od 1. 9. 2014 byla CGM hrazena specificky dětem v počtu 24ks senzorů/rok a od 1. 9. 2016 také dospělým, v obou případech v množství 40ks senzorů/rok. Aktuální úhrada 60 000 Kč vč. DPH pro uživatele za rok na celé příslušenství CGM platí od 1. 12. 2020. Úhrada isCGM v ČR byla od 1. 10. 2018 částečná, od 1. 12. 2019 pojišťovna hradí plné množství 26 senzorů na rok a pacienta. Aktuálně je tedy pro indikované pacienty s DM1T každoročně poskytnuta úhrada, která pokrývá potřebu prostředků k RT-CGM/isCGM po celý rok.

Tyto údaje (získané z Národního registru hrazených zdravotních služeb – NRHS) znázorňují grafy 1 a 2, ukazující využití systémů (vykázaných k úhradě pojišťovnou) u pacientů s DM s jakoukoliv inzulínovou léčbou (s ohledem na úhradovou vyhlášku to tedy budou v drtivé většině pacienti s DM1T). Z grafů vyplývá, že se podíl pacientů využívajících některý ze systémů v období 2014–2021 vždy minimálně ob rok zdvojnásobil, což kopíruje také jejich zlepšující se dostupnost ve smyslu zlepšujících se možností jejich úhrady pojišťovnami. Významně k tomu přispěl také nástup isCGM od konce roku 2018, který je pro řadu pacientů jednodušší stranou obsluhy (zavádění senzorů, každodenního užívání), tedy uživatelsky příjemnější a ze strany indikujících lékařů snadnější k prvotní preskripci (bez nutnosti schválení revizním lékařem) a edukaci pacientů. Zřejmě proto tvoří od r. 2019 (od kdy byl navíc pojišťovnami hrazen v plné výši) většinu předepsaných systémů. V roce 2021 je využívány více než 2/3 pacientů. V letech 2020 a 2021 přibližně 1–2 % pacientů užívaný systém vyměnilo za jiný (zaznamenán byl předpis jak RT-CGM, tak i isCGM), směr výměny však z dat nelze odečíst. Jistě se na něm podílel přechod pacientů na inzulínové pumpy i nutnost přechodu na systém s alarmy, které isCGM v této době ve výbavě neměly.

V roce 2021 využívalo některý ze systémů 22 576 pacientů. Vzhledem k tomu, že, až na možné speciální výjimky na základě individuální žádosti, je úhrada poskytnuta pouze pacientům s DM1T, a držíme-li se staršího odhadu, že v České republice je přibližně 60 000 těchto pacientů (17), znamenalo by to, že RT-CGM nebo isCGM využívalo přibližně 38 % pacientů s DM1T.

Informaci o množství pacientů užívajících CGM nebo isCGM s ohledem na věk ukazují grafy 3 a 4. Zajímavější je graf 3, který ukazuje vyšší podíl RT-CGM než isCGM v nižších věkových skupinách, což může reflektovat např. častější využívání inzulínových pump (propojených s RT-CGM) nebo některého ze smart zařízení mezi mladšími pacienty, možnost sdílení dat z RT-CGM s rodinnými příslušníky (např. dítě–rodič) a také větší jednoduchost isCGM pro starší pacienty, apod. Spekulovat lze též o důvodu nižších absolutních počtů přístrojů využívaných ve věkových kategoriích nad 50 let, což může být způsobeno teoreticky nižším počtem pacientů s DM1T v těchto věkových skupinách (méně pravděpodobné, byť incidence DM se v posledních 30 letech zvýšila) (14), jejich nižší adheřencí k tomuto typu léčby, ale i třeba nedostatečným nabízením systémů pro CGM pacientům ve vyšších věkových kategoriích.

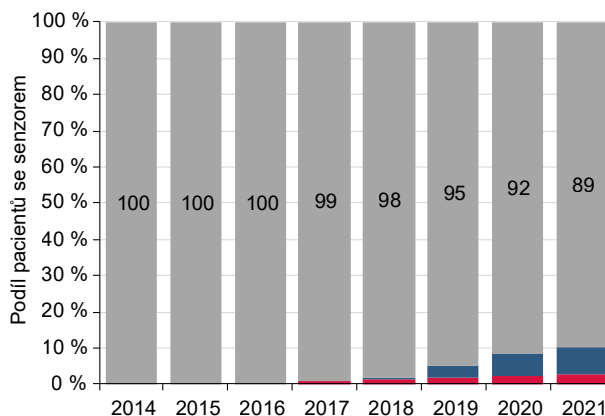
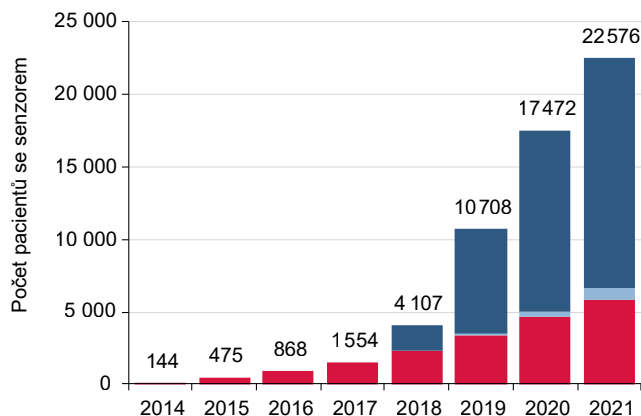
**Grafy 1 a 2.** Počet a podíl pacientů léčených inzulínem užívajících některý ze systémů (CGM nebo isCGM)

## Senzory

Zdroj: NRHVS 2010–2021

**Prevalencepočet a podíl pacientů užívajících inzulín (ATC A10A) se senzorem v letech 2010–2021:**  
(pacienti, u kterých byl v daném roce vykázaný FGM senzor nebo CGM senzor/vysílač/přijímač)

■ FGM  
■ FGM + CGM  
■ CGM  
■ Bez senzoru

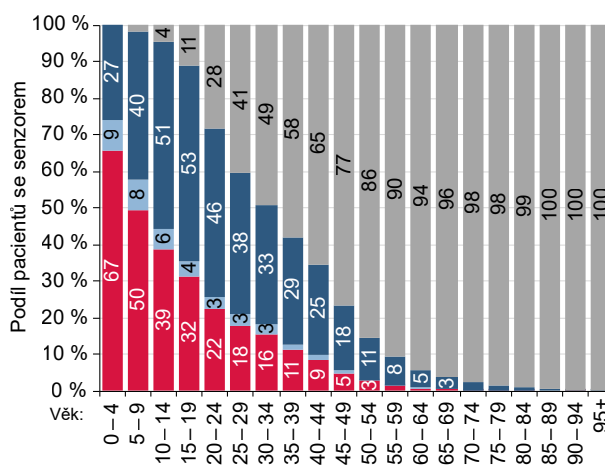
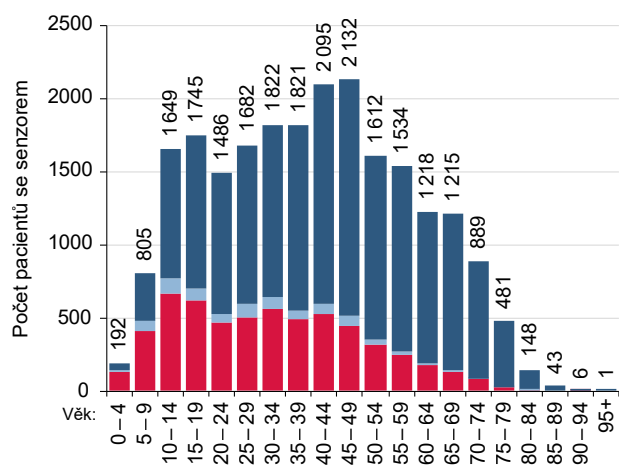
**Graf 3 a 4.** Počet a podíl pacientů léčených inzulínem užívajících některý ze systémů (CGM nebo isCGM) s ohledem na věk

## Senzory dle věku v roce 2021

Zdroj: NRHVS 2010 – 2021

**Prevalencepočet a podíl pacientů užívajících inzulín (ATC A10A) se senzorem v letech 2010 – 2021:**  
(pacienti, u kterých byl v daném roce vykázaný FGM senzor nebo CGM senzor/vysílač/přijímač)

■ FGM  
■ FGM + CGM  
■ CGM  
■ Bez senzoru



Grafy 5 a 6 ukazují rozložení pacientů podle krajů. Tato data patří k těm nejzajímavějším. Největší podíl pacientů s RT-CGM nebo isCGM na počet obyvatel má Praha, i přes to, že je v ní podíl pacientů s DM bez ohledu na typ DM na počet obyvatel nejnižší (viz dále). Roli ve vysoké preskripci hraje zřejmě to, že v Praze je nejvyšší počet diabetologických center a obecně i nejhustší síť poskytovatelů zdravotnických služeb (18). Detailní znalosti o počtech pacientů s DM1T podle krajů k dispozici nejsou, lze ale spekulovat, že se v přepočtu na počet obyvatel nebudou výrazně lišit. Vcelku výrazně se však liší počty pacientů s DM obecně. Podle údajů z diabetologického registru z r. 2017 je průměr počtu těchto pacientů na 100 000 obyvatel v celé ČR 9 366, jejich nejnižší počet je v Praze 7582 a nejvyšší v Královéhradeckém, Moravskoslezském a Ústeckém kraji (1048, 10 009 a 9 977) (19). Životní styl populace ČR lze tedy nazvat „prodiabetogenním“, což potvrzuje i počet pacientů s prediabetem ve věkové skupině 18–64 let, který se odhaduje na

28 % (20, 21, 22). V této souvislosti je na místě zmínit i to, že podle aktuálních českých i mezinárodních doporučení by CGM či isCGM měly být nabízeny všem pacientům s diabetem 1. typu (23).

## Závěr

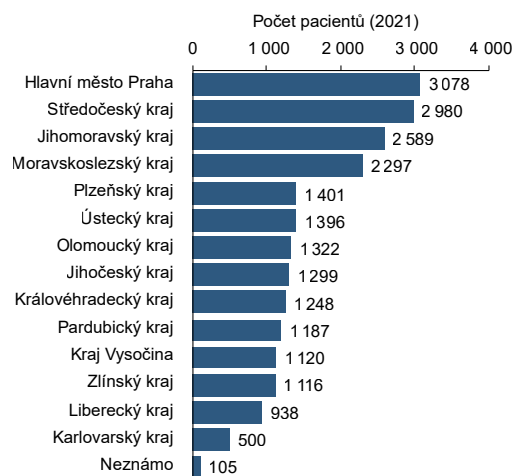
V roce 2021 využívalo systémy pro CGM (RT-CGM nebo isCGM) odhadem 38 % pacientů s DM1T. Preferovanější byla isCGM, které využívaly více než 2/3 pacientů. Možnost CGM zatím tedy nebyla poskytnuta všem diabetikům 1. typu, ale nástup jeho používání lze považovat za razantní, zejména pak od roku 2018 s nástupem isCGM a dále pak ruku v ruce se zlepšováním podmínek úhrady CGM pojišťovny. Analýza ukázala velké rozdíly mezi kraji, nejnižší preskripce na počet obyvatel byla v Ústeckém kraji, nejvyšší v Praze, zřejmě v souvislosti s vysokým množstvím specializovaných diabetologických center.

**Grafy 5 a 6.** Počet a podíl pacientů léčených inzulínem užívajících některý ze systémů (CGM nebo isCGM) s ohledem na bydliště

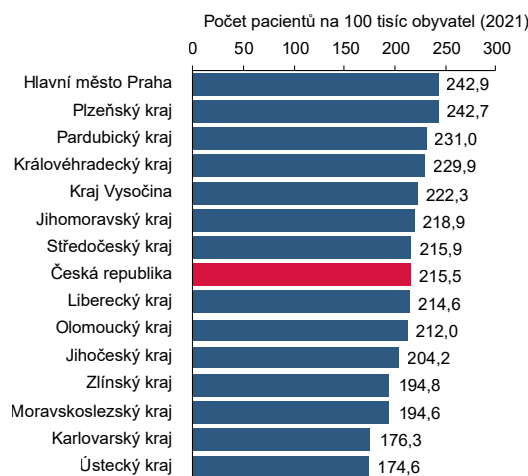
## Senzory dle kraje bydliště v roce 2021

Zdroj: NRHVS 2010 – 2021

**Počet pacientů se senzorem (FGM + CGM) v roce 2021, dle kraje bydliště:**



**Počet pacientů se senzorem (FGM + CGM) v roce 2021 v přepočtu na 100 000 obyvatel, dle kraje bydliště:**



**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Brož J, Janíčková Žďárská D, Urbanová J et al. Current level of glycaemic control and clinical inertia in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: results of a multinational, multicentre observational survey (DIAINFORM). *Diab Therap.* 2018;9(5):1897-1906.
- Pickup J C, Freeman S C, Sutton A J. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data *BMJ.* 2011;343:d3805.
- Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Giugliano D, Esposito K. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2020 May;43(5):1146-1156.
- Brož J, Anděl M. Možnosti invazivní kontinuální monitorace glykemie: realita a perspektivy. *DMEV.* 2003 5:198-204.
- Urbanová J, Michalec J, Brož J. Špičkové technologie v medicíně - vliv nastavení hodnot alarmů u systémů pro kontinuální monitoraci glykemie na metabolickou kompenzaci u diabetiků 1. typu: systematické review. *Vnitr Lek.* 2021;67(6):346-350. doi: 10.36290/vnl.2021.091.
- Brož J, Campbell MD, Urbanová J, et al. Characterization of Individualized Glycemic Excursions during a Standardized Bout of Hypoglycemia-Inducing Exercise and Subsequent Hypoglycemia Treatment-A Pilot Study. *Nutrients.* 2021;13(11):4165.
- Holubová A, Vlasáková M, Mužík J, Brož J. Customizing the Types of Technologies Used by Patients With Type 1 Diabetes Mellitus for Diabetes Treatment: Case Series on Patient Experience. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019 Jul 9;7(7):e11527.
- Templer S. Closed-Loop Insulin Delivery Systems: Past, Present, and Future Directions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 6;13:919942.
- Di Molfetta S, Caruso I, Cignarelli A, et al. Professional continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jan 20. doi: 10.1111/dom.14981.
- Elbalsby M, Haszard J, Smith H, Kuroko S, Galland B, Oliver N, Shah V, de Bock MI, Wheeler BJ. Effect of divergent continuous glucose monitoring technologies on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med.* 2022 Aug;39(8):e14854.
- Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S. Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. *Diabetologia.* 2022 Apr;65(4):604-619.
- Blissett DB, Attvall S, Hellmund RA. Analysis Estimating the Potential Cost Impact of Utilizing Flash Glucose Monitoring with Optional Alarms in Swedish Adults with Diabetes with Impaired Awareness of Hypoglycaemia, Using Intensive Insulin. *Diabetes Ther.* 2021 Aug;12(8):2179-2193.
- Chaugule S, Oliver N, Klinkenbijl B, Graham C. An Economic Evaluation of Continuous Glucose Monitoring for People with Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycaemia within North West London Clinical Commissioning Groups in England. *Eur Endocrinol.* 2017 Aug;13(2):81-85.
- Aggarwal A, Pathak S, Goyal R. Clinical and economic outcomes of continuous glucose monitoring system (CGMS) in patients with diabetes mellitus: A systematic literature review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Apr;186:109825.
- Oser TK, Litchman ML, Allen NA, Kwan BM, Fisher L, Jortberg BT, Polonsky WH, Oser SM. Personal Continuous Glucose Monitoring Use Among Adults with Type 2 Diabetes: Clinical Efficacy and Economic Impacts. *Curr Diab Rep.* 2021 Dec 9;21(11):49.
- Graham C. Continuous Glucose Monitoring and Global Reimbursement: An Update. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Jun;19(S3):S60-S66. doi: 10.1089/dia.2017.0096.
- Cinek O, Šumník Z. Diabetes mellitus 1. typu: etiologie a epidemiologie. *Vnitr Lek.* 2019;65(4):235-247. doi: 10.36290/vnl.2019.041
- UZIS. Available from [https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/nzis\\_rep\\_2018\\_K17\\_A040\\_prakticky\\_lekar\\_pro\\_dospole\\_2017.pdf](https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/nzis_rep_2018_K17_A040_prakticky_lekar_pro_dospole_2017.pdf)
- Kvapil M. Diabetologický registr. In *Diabetologie 2019*, Praha, Triton, 1. vydání, 2019. ISBN: 978-80-7553-676-1
- Pavlovská I, Polcra A, Mechanick JI, et al. Dysglycemia and Abnormal Adiposity Drivers of Cardiometabolic-Based Chronic Disease in the Czech Population: Biological, Behavioral, and Cultural/Social Determinants of Health. *Nutrients.* 2021;13(7):2338.
- Gonzalez-Rivas JP, Mechanick JI, Hernandez JP, et al. Prevalence of adiposity-based chronic disease in middle-aged adults from Czech Republic: The Kardioviez study. *Obes Sci Pract.* 2021;7(5):535-544.
- Brož J, Malinová J, Nunes MA, et al. Prevalence of diabetes and prediabetes and its risk factors in adults aged 25-64 in the Czech Republic: A cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Dec;170:108470.
- Doporučení České diabetologické společnosti: <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/pouziti-inzulínove-pumpy-glukozovych-senzoru-u-pacientu-s-diabetem-lecenyh-inzulínem-final.pdf>

# Farmakologická léčba osteoporózy a prevence zlomenin: doporučení pro klinickou praxi

Vít Zikán

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Klinický význam osteoporózy spočívá v nárůstu výskytu nízkotraumatických zlomenin. Zlomeniny zvyšují morbiditu a mortalitu a vedou ke snížené kvalitě života a ztrátě autonomie. Léčba osteoporózy zahrnuje posouzení rizikových faktorů zlomenin, snížení ovlivnitelných rizikových faktorů prostřednictvím úpravy výživy a životního stylu a vedení farmakologické léčby u pacientů s vysokým rizikem zlomenin. Osteoporóza je chronické onemocnění, a proto potřebuje dlouhodobý plán léčby s individuálním přístupem k léčbě. Současné léky mají osteoanabolické účinky nebo a/nebo snižují kostní resorpci a dramaticky snižují výskyt zlomenin. U osob s vysokým rizikem zlomeniny je poměr přínosu oproti rizikům léčby příznivý až po dobu 10 let při léčbě aminobisfosfonáty nebo denosumabem. Léčba denosumabem ale nesmí být přerušena bez zahájení alternativní léčby, aby se zabránilo rychlé ztrátě BMD a zvýšení rizika zlomenin obratlů. U osob s velmi vysokým rizikem zlomeniny je třeba zvážit v 1. volbě osteoanabolickou léčbu teriparatidem nebo romosozumabem. Vzhledem k tomu, že délka léčby těmito léky je omezena na 12–24 měsíců, musí vždy navázat antiresorpční léky. Včasná diagnostika a léčba osteoporózy dramaticky snižuje výskyt zlomenin a umožní zachovat mobilitu, autonomii a kvalitu života.

**Klíčová slova:** osteoporóza, riziko zlomenin, antiresorpční a osteoanabolické léky.

## Pharmacological treatment of osteoporosis and prevention of fractures: recommendations for clinical practice

The clinical significance of osteoporosis lies in the low-trauma fractures that arise. Fractures lead to increased morbidity, excess mortality, decreased quality of life and loss of autonomy. Management of osteoporosis involves assessing risk factors for fracture, reducing modifiable risk factors through dietary and lifestyle changes, and the use of pharmacologic therapy for patients at significant risk of fractures. Osteoporosis is a chronic condition and therefore needs a long-term management plan with a personalized approach to treatment. Current medications build bone and/or decrease bone breakdown and reduce incident fractures. In individuals at high risk of fracture, the benefit versus risk profile is likely to be favourable for up to 10 years of treatment with bisphosphonates or denosumab. However, denosumab should not be stopped without considering alternative treatment in order to prevent rapid BMD loss and a potential rebound in vertebral fracture risk. In people at a very high risk of fracture, therapy with teriparatide or romosozumab should be considered in the first choice; however, since treatment duration with these drugs is restricted to 12–24 months, treatment should be continued with an antiresorptive drug. Early diagnosis and appropriate management of skeletal fragility can dramatically reduce fractures, and preserve mobility, autonomy, and quality of life.

**Key words:** osteoporosis, fracture risk, antiresorptive and osteoanabolic drugs.

## Úvod

Osteoporotické zlomeniny jsou spojeny se zhoršenou kvalitou života, zvýšenou morbiditou a v případě zlomenin obratlů, pánve

a kyčle i se zvýšenou mortalitou (1). Předpokládá se, že stárnutí populace povede k nárůstu počtu osteoporotických zlomenin do roku 2030 až o 23 % (2). Osteoporóza přesto zůstává onemocněním, které je často

pozdě diagnostikované a nedostatečně léčené (2). Osteoporotickým zlomeninám přitom můžeme předcházet. Včasný záchyt rizikových pacientů a následná léčba osteoporózy významně snižuje riziko závažných osteoporotických zlomenin. Dostupnou farmakologickou léčbu osteoporózy lze dělit podle převažujícího mechanismu působení na antiresorpční (inhibice aktivity a/nebo tvorby osteoklastů a útlum kostní resorpce), osteoanabolickou (stimulace osteoblastů a kostní novotvorby) nebo duálně působící (tlumící osteoresorpci a současně stimulující osteoblasty) (3). Farmakologická léčba osteoporózy významně snižuje relativní riziko zlomenin obratlů o 40–73 % a riziko zlomenin kyčle 40–53 % (3). Léky s osteoanabolickým účinkem u pacientek s těžkou osteoporózou s vysokým a velmi vysokým rizikem zlomenin stimulují tvorbu nové kostní hmoty, zvyšují BMD a snižují riziko zlomenin rychleji a účinněji než antiresorpční léčba. Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu a monitorování její účinnosti a bezpečnosti. Léčba musí být personalizovaná a každý pacient by měl mít individuální plán se zvážením přínosů a rizik dlouhodobé léčby.

## Nefarmakologická opatření

Mezi důležitá opatření pro udržení zdraví skeletu a snížení rizika zlomenin i při zavedené farmakologické léčbě patří zdravé stravovací návyky a další opatření životního stylu, které napomáhají k udržení optimální tělesné hmotnosti (hubnutí i obezita mají negativní vliv na kvalitu kostí). Důležitá je pravidelná pohybová aktivita, opatření ke snížení rizika pádů a omezení škodlivých návyků (nadměrný příjem alkoholu a nikotinu).

## Nutriční doporučení a opatření životního stylu

Meta-analýza observačních studií zkoumajících různé stravovací návyky zjistila snížení rizika osteoporózy a zlomenin kyčle u osob, které dodržují „zdravé“ stravovací návyky (dostatečný příjem ovoce, zeleniny, ryb, drůbeže, celozrnných výrobků a mléčných výrobků). Naopak vyšší příjem zpracovaných potravin s vysokým obsahem zpracovaného a červeného masa, živočišného tuku, rafinovaného cukru a nealkoholických slazených nápojů zvyšuje riziko osteoporózy a zlomenin kyčle (4). Malnutrice a zejména nízký příjem kvalitních bílkovin patří mezi hlavní rizikové faktory pro rozvoj sarkopenie a syndromu frailty. Podle jedné studie se protein–kalorická malnutrice vyskytuje u 4–10 % seniorů žijících doma, u 15–38 % institucionalizovaných a u 30–70 % hospitalizovaných seniorů (5). Denní příjem bílkovin je u starších osob s ohledem na zhoršené využití bílkovin doporučeno navýšit na 1,0 až 1,2 g/kg tělesné hmotnosti. Vyšší příjem bílkovin, než je doporučená denní dávka 0,75 g/kg tělesné hmotnosti/den, je spojen s vyšší BMD v oblasti kyčle a je spojován se sníženým rizikem zlomenin kyčle (6). Pooperační

suplementace proteinů u pacientů s recentní zlomeninou kyčle prokázala snížení rizika infekce a zkrátala se doba pobytu v nemocnici (7).

## Vápník a vitamin D

Dostatečný příjem vápníku je nezbytný pro získání maximální kostní hmoty a udržení zdraví kostí po celý život. U žen po menopauze je doporučeno celkový příjem vápníku 1000–1200 mg denně a pro muže nad 50 let věku 1000 mg denně. Průměrný denní příjem vápníku potravou pro dospělé ve věku  $\geq$  50 let je ale podle řady studií nižší a pohybuje se okolo 600 až 700 mg/den. Účinnost střevní absorpce vápníku klesá s věkem a v důsledku nedostatku estrogenů a vitaminu D nebo při užívání glukokortikoidů. Je doporučeno navýšit příjem vápníku převážně vyváženou stravou bohatou na nízkotučné a fermentované mléčné výrobky, které mají příznivý vliv i na střevní mikrobiotu nebo navýšit příjem potravin obohacené vápníkem (jako nemléčné doplňky). Vápník se ale dostatečně nevstřebává, pokud je přijímán současně s potravinami s vyšším obsahem fosfátů, tuků, vlákniny a kyseliny fytové nebo šťavelové. Pokud nelze dosáhnout adekvátního příjmu stravou, měly by být použity doplňky vápníku, z nichž nejrozšířenější je uhličitán vápenatý. Uhličitán vápenatý vyžaduje ke vstřebávání žaludeční kyselinu, a proto se má užívat společně s jídlem (nikoli ale s hlavním jídlem s vysokým obsahem tuků, které snižují jeho dostupnost). Vápník všech typů se nejlépe vstřebává v dávkách  $\sim$  500 mg nebo méně, kdy se saturují aktivní transportní mechanismy. K zajištění optimální absorpce může být zapotřebí rozdělení dávek. Citrát vápenatý je užitečný v případě achlorhydrie nebo při léčbě inhibitory protonové pumpy. Neexistují žádné důkazy o tom, že by příjem vápníku nad doporučené množství přinášel další přínos pro skelet. Vyšší příjem doplňkového vápníku nad 1200–1500 mg/den může u rizikových jedinců zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů. U pacientů s kalcium–oxalátovou urolitiázou ale není vhodné snižovat příjem vápníku potravou (kalcium váže oxaláty ve střevě a snížení příjmu vápníku paradoxně zvyšuje riziko urolitiázy). Některé studie uvádějí zvýšené kardiovaskulární riziko v souvislosti s doplňky vápníku s vitaminem D nebo bez něj, ale uvádí se rozporuplné údaje (8). Meta-analýza zahrnující randomizované a kohortové studie nenalezla žádný důkaz, že vápník s vitaminem D nebo bez něj zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění (9).

Vitamin D je nezbytný pro účinnou střevní absorpci vápníku, který je nezbytný pro mineralizaci kostí a má rovněž přímé účinky na kostní a svalové buňky. Doporučený denní příjem je 800 až 1000 IU vitaminu D pro dospělé ve věku  $\geq$  50 let. V ČR nejsou potraviny fortifikovány vitaminem D a z běžné stravy získáme maximálně 1/10 doporučené denní dávky, proto je nezbytná suplementace, zejména v zimních a jarních měsících. Nedostatek vitaminu D je definovaný při sérové koncentraci

**Tab 1.** Prahové hladiny 25-hydroxyvitaminu D v séru a jejich vliv na muskuloskeletální systém

Sérový-25OHD	Definice	Vliv na skelet/sval
< 30 nmol/l	těžký nedostatek	porucha mineralizace
< 50 nmol/l	nedostatečnost	zvýšený kostní obrat a/nebo hyperparatyreóza
50–74 nmol/l	mírný nedostatek	kostní obrat a PTH většinou v normě
75–125 nmol/l	optimální koncentrace	žádoucí přínos z hlediska snížení rizika zlomenin, pádů a úmrtnosti, zejména u křehkých (frailty) jedinců
> 150 nmol/l	vysoká koncentrace	riziko nežádoucích účinků hyperkalciurie
> 250 nmol/l	velmi vysoká koncentrace	riziko hyperkalcemie

25-hydroxyvitaminu D (25OHD) < 50 nmol/l, resp. < 75 nmol/l (Tab. 1). Mírně vyšší hladina 25OHD v séru (> 75 nmol/l) je spojena s optimální absorpcí vápníku a se snížením rizika pádů, a proto je preferována (10). Nedostatkem vitaminu D trpí zejména v zimních a jarních měsících více než 60 % osob starších 65 let. Nejnižší koncentrace 25OHD jsou dokumentovány u institucionalizovaných seniorů. V metaanalýze 11 studií (31 000 pacientů) bylo nejvyšší riziko zlomenin u pacientů s plazmatickou koncentrací 25OHD  $\geq$  60 nmol/l ve srovnání s těmi, kteří měli hladiny 25OHD < 30 nmol/l (11). Přibývá důkazů, že suplementace cholekalciferolem má i další příznivé extraskeletální účinky, zejména pro funkci svalů a posturální stabilitu. Nízké koncentrace 25OHD v séru (< 25 nmol/l) u osob  $\geq$  65 let vedou ke snížení svalové síly a zvyšují riziko pádů a zlomenin kyčle. Bischoff-Ferrari a spol. v meta-analýze klinických studií ukázali, že zvýšení sérových hladin 25OHD snížilo výskyt pádů u starších osob o 19 % (12).

Suplementace vápníkem a vitaminem D by měla být zaměřena na osoby s prokázaným nedostatkem vápníku a/nebo vitaminu D nebo s jeho rizikem (např. věk  $\geq$  75 let, dlouhodobá imobilizace, institucionalizované a obézní osoby). Doporučuje se dávkovat vitamin D v denních nebo týdenních dávkách (5600–7000 IU týdně). Dospělí s nedostatkem vitaminu D mohou být léčeni 50 000–60 000 IU vitaminu D<sub>3</sub> jednou týdně (nebo ekvivalentní denní dávkou 7000–8000 IU vitaminu D<sub>3</sub>) po omezenou dobu 5–8 týdnů. Po tomto režimu by měla následovat udržovací terapie 1000 až 2000 IU denně nebo dávka potřebná k udržení cílové sérové hladiny (13). Gastrointestinální absorpce vitaminu D se mezi jednotlivci liší a může být významně snížena u pacientů s celiakií, zánětlivým onemocněním střev nebo po bariatrických operacích. Variabilita v syntéze vitaminu D vyplývá z rozdílů v pigmentaci, ročním období, době pobytu na slunci a používání opalovacích krémů. S věkem také významně klesá schopnost tvorby vitaminu D v kůži. U pacientů s gastrointestinálními chorobami a s malabsorpcí nebo u obézních musí být optimální dávkování vitaminem D stanoveno individuálně a léčba musí být pečlivě monitorována (riziko hyperkalcémie a hyperkalcémie). Nežádoucí účinky hyperkalcémie/hyperkalcémie a nefrolitiáza jsou častěji spojeny s vysokou hladinou 25OHD v séru (> 150 nmol/l). Tato hodnota je udávána jako horní mez, nad kterou se zvyšuje riziko komplikací. Nedoporučují se intermitentní aplikace velmi vysokých dávek vitaminu D (např. jednorázová perorální dávka 500 000 IU za rok nebo 60 000 IU měsíčně), u kterých bylo dokumentováno zvýšené riziko pádů, zejména v prvních 3 měsících, kdy se hladina 25OHD v séru zvýšila nad 112 nmol/l (14). Omezení příjmu vápníku a vitaminu D je nezbytné u pacientů s rizikem hyperkalcémie a hyperkalcémie, např. při primární hyperparatyreóze, idiopatické hyperkalcémii nebo při sarkoidóze (extrarenální tvorba kalcitriolu aktivovanými makrofágy).

### Pravidelná pohybová aktivita se zátěží a posilováním svalů

Pravidelná fyzická aktivita je doporučována v každém věku, a to jak pro prevenci zlomenin, tak pro celkovou kondici. V dětství a dospívání přispívá k získání optimálního vrcholu kostní hmoty. Kombinované cvičební programy, které zahrnují posilování a cvičení proti odporu, jsou účinné při prevenci úbytku BMD v krčku stehenní kosti a bederní páteři u mužů nad 50 let a u žen po menopauze (15). Cvičení se zátěží zahrnuje

pravidelnou chůzi, jogging, tai-chi nebo tanec. Cvičení na posílení svalů zahrnují silový trénink a odporová cvičení, jako je jóga nebo pilates. Účinek cvičení se liší podle intenzity a délky trvání. Pro pacienty s osteoporózou se doporučuje vícesložkový program, který zahrnuje odporový trénink, trénink rovnováhy, posilování extenzorů zad a kardiovaskulární kondici. Je vhodný odborný dohled a pomoc při sestavování programu, aby se předešlo zraněním nebo zlomeninám. Zlepšení svalové síly bylo dokumentováno i u křehkých seniorů s prokázanou sarkopenií, kteří se účastnili krátkodobého vysoce intenzivního cvičení.

### Snížení rizika pádů

U dospělých ve věku 65 let a starších jsou pády hlavní příčinou smrtelných i nefatálních poranění, včetně většiny zlomenin a více než 90 % zlomenin kyčle. Mezi (vnitřní) rizikové faktory pádů patří poruchy chůze, závratě a ortostatická hypotenze, zrakové postižení, deprese, funkční a kognitivní poruchy, nízká tělesná hmotnost, inkontinence moči, chronická muskuloskeletální bolest a věk  $\geq$  80 let. K dalšímu zvýšení rizika pádů dochází po velkých zlomeninách kvůli kombinaci poruchy rovnováhy a ztráty svalové hmoty a síly během období rekonvalescence. Bez nápravných opatření může riziko pádů po zlomenině přetrvávat až 10 let. I když řada rizikových faktorů pro pády není modifikovatelná, jako věk a komorbidity, které špatně reagují na léčbu (např. neurologický deficit, neuromuskulární a muskuloskeletální choroby), jiné jsou do určité míry modifikovatelné. Mezi modifikovatelné faktory patří úprava snížené zrakové ostrosti, snížení dávkování nebo přerušení léků, které mohou snižovat kvalitu vědomí a/nebo zhoršovat rovnováhu a úprava domácího prostředí (korekce kluzkosti podlahy a rohože, zlepšení osvětlení, montáž zábradlí do koupelny ad.). Nutriční management v kombinaci s pravidelnou fyzickou aktivitou/cvičením (zaměřený na silový trénink a rovnováhu) snižují riziko pádů. Recentní metaanalýza RCT zkoumajících středně intenzivní vícesložkovou fyzickou aktivitu (aerobní, balanční a silový trénink) 3krát týdně po dobu 1 roku nebo déle zaznamenala významné snížení pádů: o 22 % nižší riziko pádů a o 26 % nižší riziko zranění po pádu. Riziko zlomenin bylo sníženo o 16 %, ačkoli význam tohoto nálezu je oslaben malým počtem zlomenin ve studii ( $p = 0,05$ ) (16). Zatímco pozitivní účinek cvičení na svalovou sílu, rovnováhu nebo chůzi se v klinických studiích vždy neprojevil sníženým výskytem zlomenin, je vždy zřetelný pozitivní dopad cvičení na kvalitu života. Ke snížení fyzické zdatnosti a křehkosti u starších dospělých přispívá i obezita. Sarkopenie v kombinaci s obezitou (tzv. sarkopenická obezita) zvyšuje riziko ztráty tělesné zdatnosti prostřednictvím více synergických efektů (17). Intervenční strategie v boji proti sarkopenické obezitě zahrnuje redukci hmotnosti, omezení kalorií a cvičení.

### Koho léčit?

Cílem léčby osteoporózy je snížit riziko osteoporotických zlomenin a iniciální volba farmakologické léčby by měla vycházet z určení individuálního rizika zlomeniny (18, 13). Farmakologickou léčbu osteoporózy zvažujeme u žen po menopauze a u mužů ve věku  $\geq$  50 let s vysokým a velmi vysokým rizikem zlomenin (Tab. 2). Kategorie rizika zlomenin jsou klasifikovány pomocí předchozí anamnézy nízkotraumatických (osteoporotických) zlomenin, BMD a validova-

**Tab. 2.** Stratifikace rizika zlomenin u postmenopauzálních žen a mužů ve věku  $\geq 50$  let

A. NÍZKÉ RIZIKO ZLOMENIN
Pacienti ve skupině s nízkým rizikem by měli splňovat všechna následující kritéria: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ bez prevalentních zlomenin a BMD T-skóre <math>\geq -1,0</math> SD</li> <li>■ FRAX® skóre pod léčebným prahem (např. riziko zlomeniny kyčle <math>&lt; 3\%</math> a hlavních zlomenin <math>&lt; 20\%</math>)*</li> </ul> Přehodnocení rizika zlomeniny je doporučováno za 5–10 let.
B. STŘEDNÍ RIZIKO ZLOMENIN
Pacienti ve skupině se středním rizikem by měli splňovat všechna následující kritéria: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ bez prevalentních zlomenin, zejména kyčle nebo obratle a BMD <math>-2,5 &lt; \text{BMD T-skóre} &lt; -1,0</math></li> <li>■ FRAX® skóre pod léčebným prahem (např. riziko zlomeniny kyčle <math>&lt; 3\%</math> a hlavních zlomenin <math>&lt; 20\%</math>)*</li> </ul> Přehodnocení rizika zlomeniny je doporučováno za 3–5 let.
C. VYSOKÉ RIZIKO ZLOMENIN
Pacienti jsou zařazeni do vysoce rizikové skupiny, pokud je splněno alespoň 1 z následujících kritérií: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ prevalentní osteoporotická zlomenina, zejména obratle (klinická nebo asymptomatická, radiologicky zjištěná) nebo kyčle a dále humeru, distálního úseku předloktí a pánve §</li> <li>■ BMD T-skóre <math>\leq -2,5</math> v oblasti krčku stehenní kosti, celkové kyčli, bederní páteři, nebo v oblasti distálního úseku 1/3 radia**</li> <li>■ FRAX® skóre nad léčebný práh (např. riziko zlomeniny kyčle <math>\geq 3\%</math> nebo hlavních zlomenin <math>\geq 20\%</math>)*</li> <li>■ v 1. volbě jsou většinou doporučovány antiresorpční léky (algoritmus 2)</li> </ul>
D. VELMI VYSOKÉ RIZIKO ZLOMENIN
Pacienti jsou zařazeni do skupiny s velmi vysokým rizikem, pokud je splněno alespoň 1 z kritérií: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ recentní nízkotraumatická zlomenina, zejména kyčle nebo obratle (do 24 měsíců po zlomenině)</li> <li>■ prevalentní těžká zlomenina obratle (ztráta výšky obratle <math>&gt; 40\%</math>) nebo vícečetné zlomeniny obratlů (<math>\geq 2</math> středně těžké)</li> <li>■ selhání farmakologické léčby osteoporózy***</li> <li>■ zlomenina nebo BMD v pásmu osteoporózy při užívání léků, které poškozují kosti (např. glukokortikoidy)</li> <li>■ velmi nízká BMD v kyčli (např. T-skóre <math>\leq -3,5</math>) #</li> <li>■ vysoké riziko pádů</li> <li>■ FRAX® skóre nad léčebný práh (např. riziko zlomeniny kyčle <math>&gt; 4\%</math> nebo hlavních zlomenin <math>\geq 30\%</math>)*</li> <li>■ v 1. volbě jsou většinou doporučovány osteoanabolické léky (algoritmus 2)</li> </ul>
<i>Vysvětlivky: *FRAX je preferovaný nástroj pro odhad individuálního rizika zlomenin; intervenční práh ale v ČR zatím nebyl stanoven, orientačně lze užít uvedené fixní prahy; § u pacientů s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou obratle nebo kyčle je riziko dalších zlomenin vysoké nebo velmi vysoké (v případě recentní zlomeniny) a léčba je indikována bez ohledu na výsledek T-skóre. Provedení DXA je ale doporučeno vzhledem k dlouhodobému vedení léčby a jejímu monitorování. U osob s anamnézou nízkotraumatické zlomeniny pánve, proximálního humeru nebo distálního úseku předloktí a s osteopenií nebo při normální BMD by rozhodnutí o léčbě mělo být individuální v kontextu dalších faktorů rizika zlomenin. Při rozhodování může být přínosem využití nástroje FRAX; **prediktivní hodnota izolovaného měření 1/3 radia se liší podle klinického kontextu (zhodnocení dalších rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin a neznamená automatické doporučení pro zahájení léčby; nízká BMD = rizikový faktor zlomenin); ***selhání léčby (ztráta BMD a/nebo nové zlomeniny (viz text); # velmi nízké BMD hodnotíme v klinickém kontextu (riziko zlomeniny mj. závisí na věku, aktivitě kostního procesu ad.)</i>

ných klinických rizikových faktorů zlomenin pomocí nástroje FRAX® (19). Prodělaná osteoporotická zlomenina je významným rizikovým faktorem další zlomeniny. Na rozdíl od předchozích doporučených postupů byla nově definována skupina s velmi vysokým rizikem zlomenin pomocí specifických kritérií, včetně stáří zlomenin a počtu zlomenin, velmi nízké BMD a několika dalších klinických faktorů rizika zlomenin (Tab 2). Recentní zlomenina (zlomenina, ke které došlo během posledních 2 let, je lepším prediktorem hrozícího rizika zlomeniny (tj. rizika zlomeniny během příštích 2 let) než prevalentní zlomenina (před  $> 5$  lety) (20). To platí pro recentní zlomeniny obratlů (21) i pro neobratlové zlomeniny, jako jsou zlomeniny distálního úseku předloktí a pažní kosti (22). Farmakologická léčba u pacientů po recentní zlomenině by proto měla být zahájena bez prodlení, aby se předešlo následným zlomeninám.

Pokud pacientka ještě neutrpěla osteoporotickou zlomeninu, zůstává i její individuální riziko prodělat zlomeninu významně nižší. I když BMD vysvětluje 75–90 % variability mechanické odolnosti kosti a snížení BMD o 1 T-skóre znamená přibližně zdvojnásobení rizika zlomenin, práh BMD, po jehož překročení je zlomenina nevyhnutelná, nebyl zjištěn. Většina zlomenin se navíc zjišťuje u osob, které mají podle denzitometrické klasifikace WHO jen osteopenii (BMD T-skóre  $> -2,5$ ). U pacientů bez prodělané osteoporotické zlomeniny, ale s dalšími validovanými rizikovými faktory zlomenin

je doporučeno zhodnotit individuální pravděpodobnost prodělat během dalších 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (obratle, proximálního femuru, humeru nebo distálního radia) nebo pouze zlomeninu proximálního femuru pomocí nástroje FRAX. FRAX integruje váhu jednotlivých klinických rizikových faktorů zlomenin bez anebo společně s BMD v krčku femuru (případně v celkovém proximálním femuru) (19). Pro výpočet je volně přístupný kalkulátor FRAX na webové adrese: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Výpočet FRAX závisí na věku a také na geografické oblasti (populační riziko zlomenin). Nástroj byl kalibrován i pro populaci v ČR (23). Pokud se do výpočtu FRAX nezadá hodnota BMD, lze zohlednit i vliv dalších rizikových faktorů, které částečně ovlivňují BMD, jako jsou další sekundární příčiny osteoporózy. Nástroj FRAX® není dokonalým prediktorem zlomenin a jeho použití vyžaduje klinické posouzení. Některé rizikové faktory, jako jsou rizika pádů, rychlost úbytku BMD, BMD bederní páteře, specifické sekundární příčiny osteoporózy (DM 2. typu), mnohočetné zlomeniny, ke kterým došlo v krátké době nejsou v algoritmu zahrnuty. Hodnocení ano/ne používané FRAX® vypočítává průměrné riziko spojené s jednotlivými klinickými faktory a nehodnotí efekt dávky. Byly proto navrženy úpravy (18). V ČR zatím nástroj FRAX není využíván pro rozhodování o léčbě v běžné klinické praxi a nebyla stanovena úhrada léčby na základě stratifikace rizika zlomenin.

## Jak léčit?

### Farmakologická léčba osteoporózy

Současné dostupné léky, které snižují riziko zlomenin, lze dělit podle převažujícího mechanismu působení na kostní remodelaci. Remodelace kostí je koordinovaný proces, při kterém osteoklasty resorbují starou kost a poté osteoblasty stimulují produkci kolagenu a tvorbu nové kosti. Během remodelace je aktivita osteoklastů a osteoblastů spojena s ohledem na místo a čas. Kostní modelace na rozdíl od remodelace kosti probíhá primárně během vývoje a růstu kostry a jen v malé míře pokračuje až do dospělosti a je zodpovědná za periostální expanzi kosti během stárnutí. Během modelování se kostní buňky na klidových povrchích, kortikální i trámčité kosti, přeměňují na osteoblasty, avšak aktivita osteoklastů a osteoblastů nemusí být nutně spojena (24).

Mezi léky, které fyziologickým způsobem upravují porušenou rovnováhu v kostní remodelaci, patří menopauzální hormonální léčba, léčba testosteronem u mužů s hypogonadismem a selektivní modulátory estrogenových receptorů (např. raloxifen). Mezi anti-resorpční (antiremodelační) léky patří aminobisfosfonáty (způsobují apoptózu osteoklastů) a denosumab (monoklonální protilátka proti RANKL), který inhibuje, jak aktivitu, tak tvorbu osteoklastů. Anti-resorpční léky tlumí kostní resorpci, zpomalují kostní obrát a zvyšují densitu kostního minerálu (BMD). Léčba ale současně tlumí kostní novotvorbu osteoblasty, protože útlum osteoklastů a kostní resorpce zhorší mj. uvolňování látek z kostní matrix, které jsou důležité pro spřažení s osteoblasty. Zvýšení BMD pozorované u anti-resorpční léčby je proto způsobeno vyplněním remodelačního prostoru a následnou zvýšenou mineralizací kostní tkáně, protože ta není remodelována tak často jako před zahájením léčby. Kostní mikroarchitektura se nezlepší, ale zabrání se jejímu zhoršení (25). Pokud bude mít pacient již významně poškozenou kvalitu kosti a zlomeniny, anti-resorpční léčba sníží riziko následných zlomenin ve srovnání s pacienty bez léčby, ale absolutní riziko zlomenin zůstane vysoké. Naproti tomu osteoanabolické léky, jako je teriparatid (PTH

[1-34], rekombinantní lidský analog parathormonu), stimulují tvorbu nové kostní hmoty více než její odbourávání a mohou tak významně obnovit kvalitu kostní hmoty (26). Romosozumab, monoklonální protilátka proti sklerostinu, má duální účinek na kostní remodelaci, protože na počátku léčby stimuluje osteoblasty a současně inhibuje osteoklasty (27). Duální efekt ale není trvalý, i když inhibice kostní resorpce zůstává po celou dobu léčby, stimulace tvorby kosti trvá přibližně 6 měsíců a postupně mizí navzdory pokračující léčbě (28).

Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu po celý život středního a staršího věku. Účinnost jednotlivých léků u postmenopauzálních žen a u mužů ve věku nad 50 let je uvedena v tabulce 3. Velké klinické studie prokázaly přínos pro redukcí zlomenin obratlů již během prvního roku léčby (např. teriparatid, kyselina zoledronová, denosumab a romosozumab) (29). Mechanismy působení a charakteristiky každého léku se ale liší a volba konkrétního léku závisí jak na individuální pravděpodobnosti prodělat zlomeninu v dalších letech (nízké, vysoké nebo velmi vysoké riziko), tak na posouzení poměru přínosů a rizik zvolené léčby u konkrétního pacienta a jeho preferencích (mj. ochotě setrvat na dlouhodobé léčbě). Každý pacient by měl mít dlouhodobý personalizovaný plán léčby a měl by být dobře informován o výhodách a rizicích léčby, včetně rizik, která souvisí se špatnou compliance nebo předčasným ukončením léčby. V některých situacích, jako je recentní zlomenina, může být výhodnější přípravek s rychlým nástupem účinku než lék, jehož účinnost se projeví až po delší době léčby. Léky s osteoanabolickými účinky teriparatid a romosozumab jsou účinnější než risedronát a alendronát při snížení rizika zlomenin obratlů u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou a s vysokým rizikem zlomenin. Osteoanabolická léčba je omezena na 1–2 roky a vyžaduje navazující dlouhodobou anti-resorpční léčbu (tzv. sekvenční léčba osteoporózy).

Před zahájením farmakoterapie je nezbytné vyloučit sekundární příčiny osteoporózy a potenciální rizika a limitace dlouhodobé léčby osteoporózy. Součástí léčby je zajištění dostatečného příjmu vápníku a vitamínu D. Nedostatek vápníku a vitamínu D je nezbytné upravit ještě před zahájením zvláště parenterální léčby osteoporózy.

**Tab. 3.** Účinnost léků v prevenci zlomenin u postmenopauzálních žen a u mužů nad 50 let (\*\*) s osteoporózou při současné suplementaci vápníkem a vitamínem D

Léčba a	Obratlové zlomeniny	Neobratlové zlomeniny	Zlomeniny kyčle	Evidence superiority nebo inferiority v prevenci zlomenin obratlů*	Léčba mužů**
Teriparatid	Ia	Ia	Ia	superiorita vůči risedronátu (Ib)	ANO
Romosozumab	Ib	IIb	IIb	superiorita vůči alendronátu (Ib)	NE
Denosumab	Ia	Ia	Ia	NA	ANO
Alendronát	Ia	Ia	Ia	inferiorita vůči romosozumabu (Ib)	ANO
Ibandronát	Ib	Ib	NA	NA	NE
Risedronát	Ia	Ia	Ia	inferiorita vůči teriparatidu (Ib)	ANO
Zoledronová kyselina	Ia	Ia	Ia	NA	ANO
HRT	Ia	Ia	Ia	NA	NE
Raloxifen	Ia	NA	NA	NA	NE

Vysvětlivky: \*postmenopauzální ženy s velmi vysokým rizikem zlomenin; \*\*schválení léčby u mužů většinou na základě studií hodnotících BMD; HRT hormonální substituční léčba; NA (není dostupná evidence); Úrovně důkazů studií: Ia) metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií (RCT); Ib) individuální RCT; IIa) systematický přehled alespoň jedné nerandomizované kontrolované studie nebo dobře navržené kohortové studie; IIb) individuální kohortová studie nebo méně kvalitní RCT. Upraveno podle Gregson et al. (17)

## Přehled farmakologické léčby

### Léčba upravující kostní remodelaci

#### Menopauzální hormonální terapie (MHT)

MHT zahrnuje velký počet estrogenových přípravků nebo kombinace estrogen plus progestagen. MHT u postmenopauzálních žen významně snižuje riziko obratlových i neobratlových zlomenin včetně zlomenin kyčle (30, 31) a vede k nárůstu BMD, který je srovnatelný s léčbou BP. Léčba je indikována u mladších postmenopauzálních žen (do 60 let věku nebo méně než 10 let po menopauze), pokud je přítomna klimakterická vazomotorická symptomatika a je nízké výchozí riziko pro nežádoucí účinky (32). Ženy užívající MHT terapii ve srovnání s placebem měly vyšší riziko CMP a žilní tromboembolické nemoci. Při kombinované MHT (estrogen plus progestin) bylo významně vyšší riziko invazivního karcinomu prsu (33). MHT včetně léčby tibolonem může být zvážena ve 2. volbě i u mladších postmenopauzálních žen s osteoporózou s vysokým rizikem zlomenin, které vykazují nekompatibilitu nebo špatnou toleranci k primárně doporučené nehormonální léčbě (34).

#### Selektivní modulátory estrogenových receptorů

Raloxifen (60mg tbl. denně) je selektivní modulátor estrogenového receptoru, který inhibuje kostní resorpci a současně snižuje riziko karcinomu prsu. Je schválen pro léčbu a prevenci osteoporózy u žen po menopauze. Léčba raloxifenem je vhodná při nepřítomnosti vazomotorické symptomatiky po menopauze a u pacientek s vysokým rizikem karcinomu prsu. V ČR je lék dostupný pouze na mimořádný dovoz a úhrada léčby osteoporózy (nikoli prevence) je pouze po schválení RL při intoleranci nebo kontraindikaci jiné léčby. Léčba významně snižuje riziko zlomenin obratlů, ale snížení nevertebrálních zlomenin a zlomenin kyčle nebylo prokázáno (35). Ve studiích fáze III, u žen léčených raloxifenem došlo k výraznému snížení rizika karcinomu prsu (36). Raloxifen je kontraindikován u žen ve fertilním věku, při nevysvětleném děložním krvácení, závažném poškození jater nebo ledvin a u žen s anamnézou žilního tromboembolismu. Nežádoucí účinky zahrnují křeče nohou, edém a vazomotorické příznaky. Dochází k malému zvýšení rizika tromboembolické nemoci, většinou během prvních několika měsíců léčby a k malému zvýšení rizika fatální CMP (37). Léčba je proto kontraindikována u žen s anamnézou CMP nebo s rizikovými faktory CMP.

### Antiresorpční léčba

#### Aminobisfosfonáty

Alendronát sodný (70mg týdenní tableta s 2 800 IU nebo s 5 600 IU D3) má indikaci pro léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů a pro glukokortikoidy navozenou osteoporózu. Léčba alendronátem u postmenopauzálních žen s osteoporózou (s prevalentní zlomeninou obratle a/nebo T-skóre kyčle  $\leq -2,5$ ) snižuje výskyt zlomenin obratlů a kyčle během 3 let asi o 50 % (38, 39). Současná úhradová omezení aminobisfosfonátů jsou uvedena v tabulce 4. Schválení pro použití alendronátu u mužů s osteoporózou a u mužů a žen užívajících

glukokortikoidy byla udělena na základě překlenovacích studií, které dokumentovaly srovnatelnou odpověď BMD (40, 41).

Risedronát sodný (35mg týdenní tableta) je indikován pro léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů a pro glukokortikoidy navozenou osteoporózu. Léčba risedronátem u postmenopauzálních žen s osteoporózou signifikantně snižuje riziko obratlových i neobratlových zlomenin (42, 43). Recentní meta-analýza dokumentovala, že léčba risedronátem ve srovnání s placebem signifikantně snižuje výskyt obratlových zlomenin (o 39 %), neobratlových zlomenin (o 22 %) i zlomenin kyčle (o 27 %) (44). U pacientek s prodělanou zlomeninou obratle došlo významnému snížení rizika zlomenin již během 1. roku léčby. Také v populaci starších žen s osteoporózou léčba risedronátem významně snížila riziko zlomenin kyčle (45). Schválení pro užití risedronátu u mužů s osteoporózou a u žen a mužů léčených glukokortikoidy bylo uděleno na základě překlenovacích studií, které srovnávaly změny BMD (46–48).

Ibandronát sodný (150mg měsíční tableta p.o. nebo 3mg jako intravenózní injekce každé 3 měsíce) je indikován pro léčbu osteoporózy u postmenopauzálních žen (dávka 150 mg p. o. měsíčně a 3 mg i. v. jednou za 3 měsíce jsou považovány za ekvivalentní dávky 2,5 mg denně p. o., která byla užitá v registračních studiích k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen). Ibandronát snižuje incidenci zlomenin obratlů o 33–50 % během 3 let, ale nesnižuje riziko neobratlových zlomenin (49) (Tab. 3). V post hoc analýze postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin (T-skóre v krčku stehenní kosti  $\leq -3,0$  SD) bylo dokumentováno významné snížení rizika neobratlových zlomenin (50). Nejsou k dispozici žádné údaje, které by prokazovaly účinnost ibandronátu ve snížení rizika zlomeniny kyčle. Schválení pro perorální podání 150 mg jednou měsíčně a 3 mg intravenózně každé 3 měsíce bylo umožněno na základě překlenovacích studií, které porovnávaly změny BMD (51, 52).

Kyselina zoledronová (5 mg jednou ročně v intravenózní infuzi jako 5mg/100ml infuze podaná minimálně 15 minut intravenózní kanylou) má indikaci pro léčbu postmenopauzální osteoporózy a pro léčbu osteoporózy u mužů včetně pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu, pro glukokortikoidy navozenou osteoporózu a pro léčbu Pagetovy kostní choroby u dospělých. Kyselina zoledronová u postmenopauzálních žen s osteoporózou (definovanou prevalentní zlomeninou obratle a/nebo BMD kyčle v pásmu osteoporózy) snižuje během 3 let léčby incidenci zlomenin obratlů o 62–70 % (s významným snížením rizika již v 1. roce), zlomenin kyčle o 41 % a neobratlových zlomenin o 21–25 % (53, 54). Podávání kyseliny zoledronové ve srovnání s placebem u starších postmenopauzálních žen s osteopenií každých 18 měsíců snižuje po 6 letech léčby riziko zlomenin obratlů o 55 %, neobratlových zlomenin o 34 % a zlomenin předloktí o 44 % (55). Schválení pro užití kys. zoledronové u mužů s osteoporózou a u žen a mužů léčených dlouhodobě glukokortikoidy byla udělena na základě studií hodnotících změny BMD (56, 57). Při podání kys. zoledronové (5 mg jednou ročně) krátce po zlomenině kyčle bylo zjištěno méně klinických zlomenin a nižší mortalita o 3 roky později (58).

#### Nežádoucí účinky a kontraindikace aminobisfosfonátů

Perorální aminobisfosfonáty (BP) by se neměly užívat jako početná léčba u pacientů s poruchami jícnu (achalázie, sklerodermie jícnu,

**Tab. 4.** Úhradová omezení dostupné farmakologické léčby v ČR

AMINOBISFOSFONÁTY
Léčba je dlouhodobá, trvá nejméně dva roky. Terapie delší než dva roky je hrazena pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku BMD.
<b>Alendronát</b> (p. o. 70 mg týdně), <b>risedronát</b> p. o. (35 mg týdně) a <b>ibandronát</b> p. o. (150 mg měsíčně) <ul style="list-style-type: none"> <li>Jsou hrazeny pacientům s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T-skóre <math>\leq -2,5</math> SD) nebo osteoporotickou zlomeninou.</li> </ul>
<b>Kyselina zoledronová</b> (i. v. 5 mg / 100 ml infuze, 1x ročně) <ul style="list-style-type: none"> <li>Je hrazena v terapii (základní úhrada) osteoporózy prokázané celotělovým denzitometrem (T skóre <math>\leq -2,5</math> SD), nebo osteoporotické zlomeniny.</li> <li>Je hrazena v terapii (zvýšená úhrada): 1) osteoporózy prokázané celotělovým denzitometrem (T skóre <math>\leq -2,5</math> SD), nebo osteoporotické zlomeniny při nemožnosti léčby p. o. aminobisfosfonáty (závažná onemocnění gastrointestinálního traktu, malabsorbce, neschopnost setrvat ve vzpřímené poloze); 2) osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy prokázané celotělovým denzitometrem nebo osteopenií (T skóre <math>\leq -1,5</math> SD) u postmenopauzálních žen a mužů se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin. Terapie delší než rok je hrazena pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku BMD; 3) u Pagetovy kostní choroby.</li> </ul>
<b>Ibandronát</b> (i. v. 3 mg/3 ml v 1 předplněné stříkačce, 1x3 měsíce) <ul style="list-style-type: none"> <li>Léčba je hrazena 1) u postmenopauzálních žen s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T skóre méně než <math>-2,5</math> SD), nebo osteoporotickou zlomeninou (základní úhrada); 2) zvýšená úhrada u postmenopauzálních žen s osteoporózou (T skóre <math>\leq -2,5</math> SD), nebo osteoporotickou zlomeninou při nemožnosti léčby p. o. bisfosfonáty (závažná onemocnění gastrointestinálního traktu, malabsorbce, neschopnost setrvat ve vzpřímené poloze).</li> </ul>
<b>DENOSUMAB</b> (60 mg s. c. v předplněné stříkačce po 6 měsících) <ul style="list-style-type: none"> <li>Léčba je hrazena u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T – skóre v intervalu <math>-2,5</math>; <math>-4,0</math> SD) na standardních měřených místech –bederní páteř, proximální femur, event. předloktí), a to při: a) osteoporotické fraktuře, nebo b) ve zdravotní dokumentaci prokázané neúčinnosti, kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných antiosteoporotických léčiv (např. bisfosfonáty nebo raloxifen) nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby, nebo c) dosažení věku 70 let.</li> <li>Terapie <math>&gt; 2</math> roky je hrazena pouze u nemocných s prokazatelnou zástavou úbytku BMD. Léčba nesmí být přerušena bez zahájení alternativní léčby (nejčastěji aminobisfosfonáty), aby se zabránilo rychlé ztrátě BMD a zlomeninám obratlů.</li> </ul>
<b>TERIPARATID</b> (20 ug/ s. c. denně) <ul style="list-style-type: none"> <li>Úhrada v léčbě osteoporózy: 1) postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající a spolehlivě dokumentované antiosteoporotické léčby u nemocných s T-skóre <math>\leq -2,5</math> SD v bederní páteři nebo proximálního femuru či krčku femuru (při nemožnosti měření v oblasti bederní páteře) a zároveň s více než 1 zlomeninou obratlového těla v anamnéze; 2) žen a mužů léčených glukokortikoidy v denní dávce <math>\geq 5</math> mg prednisonu po dobu nejméně 6 měsíců, pokud mají T-skóre v oblasti bederní páteře nebo proximálního femuru či krčku femuru (při nemožnosti měření v oblasti bederní páteře) <math>\leq -2,5</math> SD.</li> <li>Délka léčby teriparatidem je v současné době omezena na 2 roky, ale zvažuje se možnost prodloužení nebo opakování léčby u vysoce rizikových pacientů. Po ukončení léčby by měla následovat antiosteoresorpční léčba.</li> </ul>
<b>ROMOSUZUMAB</b> (210 mg s.c. měsíčně) <ul style="list-style-type: none"> <li>Léčba je hrazena u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou s vysokým rizikem opakovaných zlomenin definovanou: a) nízkou BMD celotělovým denzitometrem (T-skóre <math>\leq -2,5</math> SD) na standardních měřených místech (bederní páteř, proximální femur, event. předloktí) a proděláním osteoporotické zlomeniny. Léčba je hrazena po dobu maximálně 1 roku, a měla by být následována antiosteoresorpční léčbou.</li> </ul>
*Data zjištěná k 11. 3. 2024 z aktuální databáze léků SUKL ( <a href="https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva">https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva</a> )

striktury jícnu), gastritidou, vředovou chorobou gastroduodenální, neschopností dodržovat požadavky na dávkování (např. zůstat ve vzpřímené poloze alespoň 30 až 60 minut) nebo u pokročilé chronické renální nedostatečnosti (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u starších 75 let a/nebo s BMI  $< 18$  nebo  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> je doporučeno hodnocení clearance kreatininu místo eGFR). Perorálním BP je nezbytné se vyhnout po určitých typech bariatrických operací, při kterých jsou přítomny chirurgické anastomózy v gastrointestinálním traktu (např. Roux-en-Y bypass žaludku).

Mezi běžné vedlejší účinky p. o. BP patří příznaky iritace horní části gastrointestinálního traktu, bolesti hlavy a muskuloskeletální bolesti. Perorální BP by měly být užívány ráno nalačno a alespoň 30 min (alendronát a risedronát) a 60 min (ibandronát) před prvním jídlem, pitím (jiné než voda) nebo jinými perorálními léčivými přípravky nebo suplementy (včetně vápníku). Tablety by měly být spolknuty celé a zapité sklenicí čisté vody (~ 200–240 ml), zatímco pacient sedí nebo stojí ve vzpřímené poloze. Pacienti by si neměli lehnout po dobu 30–60 minut po užití tablety. Mezi běžné nežádoucí účinky intravenózní aplikace BP patří reakce akutní fáze, kterou lze zmírnit podáním paracetamolu. Příznaky podobné chřipce (artralgie, bolest hlavy, myalgie, horečka) se objevily po aplikaci kys. zoledronové u 32 % pacientů po první dávce, u 7 % po druhé dávce a u 3 % po třetí dávce. Pacienti by měli být dobře hydratovaní, vypít alespoň 2 sklenice vody před infuzí. Před léčbou

doporučujeme korigovat nedostatek vitamínu D. Kyselina zoledronová může způsobit hypokalcemii, a proto musí být hypokalcemie před léčbou upravena. Před každou aplikací by měla být vypočtena rychlost glomerulární filtrace (eGFR). Kyselina zoledronová je kontraindikována u pacientů s clearance kreatininu  $< 35$  ml/min nebo u pacientů s prokázanou akutní renální insuficiencí. V souvislosti s léčbou kyselinou zoledronovou byla vzácně dokumentován přední uveitida a episkleritida. Symptomatická fibrilace síní byla hlášena jako závažná nežádoucí příhoda ve studii fáze III, ale bez průkazu kauzality (59).

## Denosumab

Denosumab je lidská IgG2 protilátka, která váže a neutralizuje RANKL (ligand pro receptorový aktivátor nukleárního faktoru  $\kappa$ -B). Poločas protilátky v plazmě je 26 dní a denosumab v dávce 60 mg se podává jako subkutánní injekce každých 6 měsíců (aplikace zdravotnickým pracovníkem do stehna, břicha nebo horní části paže). Neutralizující účinek protilátky pro RANKL zabraňuje tvorbě a aktivaci osteoklastů. Protože aktivita osteoblastů a tvorba kosti jsou závislé na faktorech uvolňovaných z osteoklastů a z kosti během resorpce, je během léčby také významně snížena kostní novotvorba. Léčba je indikována u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou se zvýšeným rizikem zlomenin (u žen snižuje riziko zlomenin obratlů a neobratlových zlomenin včetně zlomenin kyčle); u mužů s osteoporózou trpících karcinomem

prostaty, u kterých je zvýšené riziko zlomenin následkem hormonální ablace (snižuje riziko zlomenin obratlů), a u dospělých s osteoporózou při dlouhodobé systémové léčbě glukokortikoidy se zvýšeným rizikem zlomenin (zvyšuje BMD, léčba delší než 2 roky ale nebyla hodnocena). Současná úhradová omezení jsou uvedena v tabulce 4.

Léčba postmenopauzálních žen s osteoporózou denosumabem po dobu 3 let (studie FREEDOM) vedla k významnému snížení rizika zlomenin obratlů (o 68 %), neobratlových zlomenin (o 40 %) a zlomenin v oblasti kyčle (o 20 %) (60). Incidence zlomenin zůstala na úrovni po 3 letech léčby i dalších 7 let léčby (61). Účinek denosumabu na BMD byl také zkoumán u mužů s osteoporózou oproti placebo a u pacientů s glukokortikoidy navozenou osteoporózou ve srovnání s léčbou risedronátem. Zvýšení BMD ve studii u mužů bylo podobné jako u žen po menopauze (62) a výraznější po denosumabu ve srovnání s risedronátem u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou (63). Chybí ale studie, které by prokazovaly snížení rizika zlomenin. Ve studii u mužů s karcinomem prostaty, kteří dostávali androgenní deprivaci terapii, ale léčba denosumabem po dobu 3 let zabránila zlomeninám obratlů ve srovnání s placebem (64).

### Přerušení léčby denosumabem

Optimální celková délka léčby osteoporózy denosumabem nebyla stanovena a po 5–10 letech léčby je nezbytné individuálně zvažovat přínosy a potenciální rizika pokračující léčby. Přerušení léčby denosumabem je spojeno s rychlým úbytkem BMD, který může mít za následek vícečetné zlomeniny obratlů, zejména u pacientů s těžkou osteoporózou s prevalentní zlomeninou obratle (65). U žen, které utrpěly zlomeniny obratlů v prodloužené fázi studie FREEDOM, utrpělo 60,7 % vícečetné zlomeniny ve srovnání s 38,7 % žen, které přerušily placebo (65, 66). Mechanismy „rebound“ efektu po přerušení léčby denosumabem zatím nebyly zcela objasněny (67). Přerušení léčby denosumabem není doporučeno, pokud není zajištěna alternativní antiresorpční terapie. Doporučení European Calcified Tissue Society (ECTS) navrhuje provést DXA 6 měsíců od poslední injekce DMAB a zahájit léčbu BP (kys. zoledronová nebo alendronát) v případě, že předchozí léčba DMAB nepřesáhla 2,5 roku, a léčbu kys. zoledronovou v případě, že léčba DMAB byla delší než 2,5 roku (68). Kromě toho se doporučuje kontrolovat biochemický marker kostní resorpce CTX v séru za 3 a 6 měsíců od zahájení léčby alendronátem nebo kys. zoledronovou, aby bylo zajištěno, že aktivita kostní resorpce zůstává pod průměrem referenčního rozsahu pro premenopauzální ženy. Pokud se hladiny CTX zvýší nad průměr referenčního rozmezí, tak je doporučeno převést pacientku na léčbu kys. zoledronovou. Podobně, v případě nedostatečné odpovědi na kys. zoledronovou po 3 nebo 6 měsících, je doporučeno podat opakovanou infuzi kys. zoledronové. Pokud měření kostních markerů není možné, doporučuje se podat 2. infuzi kys. zoledronové 6 měsíců od první, u pacientů, kteří byli léčeni denosumabem déle než 2,5 roku. Opakované podání infuze kys. zoledronové v intervalech kratších než 1 rok ale t. č. nemá v ČR úhradu ze zdravotního pojištění. Alternativou by mohlo být opakované podání ibandronátu 3 mg i. v. v intervalech 3 měsíců, ale zatím chybí klinické studie.

Před zahájením léčby denosumabem je třeba pečlivě zvážit, zejména u mladších mužů a žen, zda je léčba dostatečně zdůvodněna. Každý pacient, který zahajuje léčbu denosumabem, by měl mít dlouhodobý personalizovaný plán léčby. Pacient by měl být dobře informován o tom, že léčba denosumabem nesmí být ukončena nebo odložena bez zajištění navazující antiresorpční léčby.

### Nežádoucí účinky a bezpečnost léku

Denosumab je dobře snášen. U starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat. Léčba ale může způsobit nebo zhoršit hypokalcemii, a proto musí být hypokalcemie a případný nedostatek vitamínu D korigován před zahájením léčby. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. U těchto pacientů je obzvláště důležitý adekvátní přísun vápníku, vitamínu D a pravidelné sledování hladiny vápníku. Doporučuje se klinicky monitorovat hladinu vápníku před každou dávkou a u pacientů predisponovaných k hypokalcemii i do dvou týdnů po úvodní dávce. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie. Denosumab byl vzácně spojován s hypersenzitivní reakcí, včetně výskytu angioedému, multiformního erytému a dermatitidy. U postmenopauzálních žen léčených denosumabem byl zaznamenán vyšší výskyt závažných infekcí (např. erysipelu); neobjevil se ale žádný jasný vztah k délce expozice denosumabem (69). U pacientů s narušeným imunitním systémem a při současné léčbě imunosupresivy je doporučena opatrnost vzhledem k nedostatku informací a možnému zvýšenému riziku závažných infekčních onemocnění (70). Denosumab se nemá používat u dětí ve věku do 18 let z důvodu bezpečnostních obav souvisejících se závažnou hyperkalcemií a potenciální inhibicí růstu kostí a nedostatečným prožezáváním zubů. Hyperkalcemie na konci aplikačního intervalu se může vyskytnout i u dospělých pacientů a je nezbytné vyloučit případnou asymptomatickou primární hyperparatyreózu.

### Vzácné nežádoucí účinky dlouhodobé léčby BP a denosumabem

Osteonekróza čelisti (ONJ) a atypické zlomeniny femuru (AFF), převážně v subtrochanterické a diafyzární oblasti diafýzy femuru, se vyskytují jen velmi vzácně u pacientů léčených aminobisfosfonáty nebo denosumabem v dávkování užívaném pro léčbu osteoporózy. Charakteristiky ONJ a AFF jsou uvedeny v tabulce 5. Při diskuzi o riziku ONJ a AFF s vysoce rizikovými pacienty je důležité objasnit, že riziko zlomenin spojené s neléčením daleko převyšuje riziko těchto neobvyklých nežádoucích účinků léčby (71). Rizikové faktory pro ONJ zahrnují špatnou ústní hygienu, zubní onemocnění, zubní zákroky, kouření, onkologické onemocnění a chemoterapii a/nebo terapii glukokortikoidy. Incidence ONJ je podstatně vyšší s vyššími dávkami BP nebo denosumabu které se používají k léčbě pacientů s metastázami do skeletu. Osteonekróza zevního zvukovodu po léčbě bisfosfonáty byla popsána velmi vzácně v kazuistikách u pacientů s ušními příznaky včetně chronických ušních infekcí. Mezi možné rizikové faktory patří užívání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako

je infekce nebo trauma. Výskyt AFF je velmi nízký v obecné neléčené populaci. Vyšší riziko je spojeno s asijským etnikem nebo s léčbou glukokortikoidy (72).

Doporučení pro prevenci ONJ a včasný záchyt varovných příznaků AFF při léčbě BP nebo denosumabem:

- Udržovat dobrou ústní hygienu, absolvovat pravidelné zubní prohlídky a hlásit jakékoli orální příznaky, jako je zvýšená pohyblivost zubů, bolest nebo otok.
- Při zubním onemocněním včasná stomatologická revize a ošetření zubů vhodným způsobem ještě před zahájením parenterální léčby nebo v prvních měsících léčby při užití p. o. BP.

**Tab. 5.** Vzácné nežádoucí příhody spojené s léčbou aminobisfosfonáty nebo denosumabem

OSTEONEKRÓZA ČELISTI (ONJ)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ častěji je spojena s onkologickou léčbou s vysokými dávkami i. v. BP (96 % hlášených případů)</li> <li>■ &gt;2 % onkologických pacientů léčených vysokými dávkami denosumabu (XGEVA®).</li> <li>■ nízká incidence při léčbě osteoporózy p. o. BP (1/10 000 až 1/100 000 je mírně vyšší než výskyt ONJ v běžné populaci (73, 74). Riziko ONJ se může zvyšovat s délkou léčby BP (&gt; 5 let). Správné postupy ústní hygieny a péče o zuby mohou být optimální metodou pro snížení rizika. Stupeň snížení rizika ONJ po přerušení antiresorpční léčby, dokonce i u pacientů s ONJ, není znám, ale přerušení léčby musí být zváženo proti riziku ztráty BMD a zlomenin (75)</li> </ul>
ATYPICKÁ ZLOMENINA STEHENNÍ KOSTI (AFF)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ převážně subtrochanterické a v diafyzární oblasti diafýzy femuru</li> <li>■ vznikají atraumaticky nebo po minimální zátěži, častý je oboustranný výskyt</li> <li>■ často předchází bolest v oblasti stehna a/nebo třísla. Lékaři by měli pečlivě sledovat příznaky proaktivním dotazováním pacientů na výskyt jakékoli bolesti stehna a/nebo třísla.</li> <li>■ absolutní riziko při léčbě BP je nízké (3,2 až 50 případů/100 000 osoboroků, zdvojnásobuje se s prodlouženou dobou užívání BP &gt; 3 roky (střední doba trvání 7 let) a rychle klesá po přerušení léčby BP (76)</li> <li>■ výskyt u pacientů léčených denosumabem v prodloužení studie FREEDOM sledovaných po dobu 10 let byl 1/2343 (77)</li> <li>■ bilaterální rentgenové vyšetření femuru a následně MRI nebo radionuklidové vyšetření (78) nebo provedení rentgenová denzitometrie s jednou energií k detekci časných známek AFF (79)</li> <li>■ v některých případech AFF je nutná chirurgická fixace jednoho nebo obou femurů</li> <li>■ vysazení léčby BP nebo denosumabem (80) a ev. zahájení off-label léčby teriparatidem (existují ale jen omezené studie na podporu tohoto režimu) (81); antiresorpční terapie BP by měla začít až několik let po vysazení denosumabu (82); další možností je romosozumab, který byl zatím jen vzácně spojován s ONJ nebo AFF</li> </ul>

**Tab. 6.** Trvání léčby aminobisfosfonáty a přerušení léčby („drug holiday“)

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Léčba perorálními BP (alendronát, risedronát a ibandronát) by měla trvat po dobu nejméně 5 let a intravenózními BP (k. zoledronová, ibandronát) 3 roky</li> <li>■ Delší trvání léčby (&gt; 5 let u p. o. BP a 3 roky u i. v. BP) se doporučuje u žen a mužů, u kterých trvá vysoké nebo velmi vysoké riziko zlomenin (Tab. 2) a není možné zahájit osteoanabolickou léčbu</li> <li>■ hodnocení rizika zlomenin u farmakologicky léčených pacientů by mělo být provedeno pomocí nástroje FRAX s BMD v krčku femuru a se zohledněním (korekcí) významných klinických faktorů rizika zlomenin*</li> <li>■ Zhodnocení rizika zlomenin včetně BMD (a BTM) a zvážení znovuzahájení léčby je doporučeno 18 měsíců po vysazení risedronátu nebo ibandronátu, 24 měsíců po alendronátu a 36 měsíců od poslední aplikaci kyseliny zoledronové</li> <li>■ pokud biochemické markery kostního obratu ukazují relaps z potlačeného kostního obratu a/nebo signifikantní pokles BMD po vysazení BP je doporučeno znovuzahájení léčby</li> <li>■ při výskytu nové zlomeniny při léčbě nebo po přerušení léčby BP je nezbytné vyloučit sekundární příčiny a zvážit 1. volbě osteoanabolickou léčbu (zejména při zlomenině obratle) nebo antiresorpční léčbu i. v. BP nebo denosumabem pro rychlejší nástup účinku (ve 2. volbě, pokud nelze užít osteoanabolický lék)</li> <li>■ po 10 letech léčby aminobisfosfonáty je další management osteoporózy u konkrétního pacienta individuální a je doporučeno zvažovat kontext dalších rizikových faktorů, případně konzultovat další postup s odborným lékařem, který se zabývá léčbou osteoporózy (např. s klinickým osteologem)</li> </ul>
--

\*v ČR zatím prahové hodnoty FRAX pro léčbu nebyly stanoveny, ale zhodnocení FRAX může napomoci při klinickém rozhodování o pokračování léčby

- Během léčby bisfosfonáty nebo denosumabem by se v ideálním případě měla minimalizovat invazivita stomatologických výkonů. Nejsou k dispozici žádné údaje, které by ukázaly, zda ukončení léčby BP nebo denosumabem snižuje riziko ONJ. V případě plánovaných výkonů a parenterální léčby doporučujeme stomatologický výkon odložit na konec aplikačního intervalu léku.
- Poučte pacienty, aby během léčby BP nebo denosumabem hlásili jakékoli nevysvětlitelné bolesti nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, třísla nebo kyčle.
- Pokud se takové příznaky objeví, femur by měl být vyšetřen pomocí RTG, MRI nebo scintigrafii.
- Pokud je identifikována AFF, je vhodné vyšetřit i kontralaterální femur.
- U pacientů, u kterých se rozvine AFF, je doporučeno přerušit léčbu BP nebo denosumabem a další léčba by měla být zvážena po konzultaci se specialistou na léčbu osteoporózy, který může řídit další léčbu vč. osteoanabolické léčby.

## Osteoanabolická léčba

Osteoanabolické léky jsou definovány svou schopností stimulovat novotvorbu kostní hmoty. Léčba tak může obnovit, alespoň částečně, degradovanou kostní mikroarchitekturu, která je charakteristická pro osteoporózu a je nezávislým prediktorem rizika zlomenin (83). Tohoto efektu tvorby nové kosti nelze dosáhnout antiremodelačními léky, které snižují kostní novotvorbu paralelně se snížením kostní resorpce. Osteoanabolické léky jsou indikovány pro léčbu osteoporózy, zejména u pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem zlomenin, protože jsou účinnější než antiremodelační léky ve snížení rizika zlomenin (84–85).

## Teriparatid

Teriparatid je rekombinantní humánní parathormon sestávající z prvních 34 aminokyselin intaktního lidského PTH (rhPTH 1–34), který je syntetizován technologií rekombinantní DNA v bakteriích *E. coli*. Teriparatid se podává formou subkutánní injekce v dávce 20 µg denně (do stehna nebo břicha). Od roku 2002 je dostupný pro léčbu postmenopauzálních žen s osteoporózou s vysokým rizikem zlomenin a následně i pro léčbu osteoporózy u mužů s vysokým rizikem zlomenin a pro léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy. Současná úhradová omezení léčby teriparatidem jsou uvedena v tabulce (Tab. 4).

Aktivací povrchově vázaných receptorů pro PTH (PTH1R) na osteoblastech a osteocytech indukují teriparatid diferenciaci kmenových buněk a kostních povrchových buněk směrem k osteoblastům, zvyšuje jejich aktivitu a prodlužuje životnost existujících osteoblastů. Teriparatid také snižuje expresi sklerostinu, inhibitoru kostní novotvorby. Stimulací RANKL zvyšuje současně aktivitu osteoklastů a kostní resorpci. Přibližně 70 % osteoanabolického účinku teriparatidu závisí na kostní remodelaci (léčba navozuje pozitivní nerovnováhu s převahou kostní novotvorby) a přibližně 30 % účinku je založeno na kostní modelaci (probíhá de novo na kostních površích bez předchozí kostní resorpce) (86).

Biochemické markery kostní remodelace se rychle zvyšují během prvních několika měsíců léčby. V oblasti trámčité kosti zvyšuje léčba teriparatidem tloušťku, počet a konektivitu kostních trámců. V oblasti kortikální kosti se stimuluje periostální apozice kosti a zvětšuje se obvod kortikální kosti. Měření BMD pomocí DXA zachycuje pouze malou část kvalitativních účinků teriparatidu. BMD v bederní páteři se při léčbě zvyšuje, zatímco oblasti s převahou kortikální kosti, jako je distální úsek 1/3 radia, vykazuje pokles plošné BMD. Ztráta BMD ale nezhoršuje kvalitu kosti a nezvyšuje riziko zlomenin. Léčba teriparatidem u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (s prevalentní zlomeninou obratle) v dávce 20 µg denně ve srovnání s placebem (Fracture Prevention Trial, medián léčby 21 měsíců) vedla k významnému zvýšení BMD (zejména v oblasti bederní páteře) a k významnému snížení rizika zlomenin obratlů (o 65 %) i neobratlových zlomenin (o 53 %) (26). Snížení rizika zlomenin se projevilo již po 6 měsících léčby. Příznivé účinky léčby teriparatidem byly nezávislé na věku, výchozí BMD a prevalentních zlomeninách obratlů. Na rozdíl od studií s alendronátem a risedronátem došlo v průběhu 21 měsíců k příliš malému počtu zlomenin kyčle, aby bylo možné hodnotit riziko tohoto typu zlomenin. Recentní meta-analýza ale prokázala, významné snížení rizika zlomeniny kyčle u pacientů léčených teriparatidem ve srovnání s kontrolami [OR 0,44; 95 % CI, 0,22–0,87] (87). Tyto výsledky byly podpořeny i další meta-analýzou ARCH (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk) randomizovaných studií, která uváděla HR 0,35 (95 % CI: 0,15, 0,73) pro zlomeninu kyčle u pacientů léčených teriparatidem ve srovnání s placebem (88). Teriparatid by proto neměl být vyloučen jako terapeutická možnost u pacientů s vysokým rizikem zlomeniny kyčle. Rekombinantní teriparatid je účinný i u mužů s osteoporózou (89) a u pacientů léčených glukokortikoidy. U pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou byl účinek teriparatidu zkoumán ve srovnání s alendronátem. BMD se výrazně zvýšila u účastníků léčených teriparatidem. Studie nebyla primárně zaměřena na hodnocení rizika zlomenin, ale riziko zlomenin obratlů bylo významně nižší u pacientů léčených teriparatidem (90).

Novější randomizovaná kontrolovaná studie VERO (the VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women) porovnávala TPTD s risedronátem u 1 360 žen po menopauze s nízkou BMD a zlomeninami v anamnéze. Léčba TPTD byla významně účinnější než léčba risedronátem. Po 24 měsících se nové vertebrální zlomeniny objevily u 5,4 % pacientů léčených TPTD a u 12 % pacientů léčených risedronátem ( $p < 0,0001$ ). Klinické zlomeniny se vyskytly u 4,8 % žen léčených TPTD a u 9,8 % pacientek užívajících risedronát ( $p = 0,0009$ ) (84).

Délka léčby teriparatidem je v současné době omezena na 2 roky, byť nedávné doporučení FDA (U.S. Food and Drug Administration) otevřelo možnost prodloužení nebo opakování léčby u vysoce rizikových pacientů. Účinky osteoanabolické léčby teriparatidem jsou reverzibilní. BMD významně klesá po vysazení teriparatidu (91). Pokud ale po přerušení léčby teriparatidem pokračovala navazující léčba aminobisfosfonáty, došlo k dalšímu nárůstu BMD a byla zachována účinnost léčby z hlediska snížení rizika zlomenin (92). Teriparatid následovaný denosumabem byl zkoumán ve studii DATA-switch (93). Ženy léčené teriparatidem po dobu 24 měsíců byly převedeny na denosumab v prodloužení (teriparatid → denosumab) a BMD jak v páteři, tak v oblasti proximálního konce femuru se dále zvýšila. Léčba raloxifenem po 12měsíční léčbě teriparatidem vedla ke zmírnění nebo zabránění ztráty BMD v bederní páteři a zvýšení BMD v oblasti proximálního femuru (105).

### Nežádoucí účinky a kontraindikace

Léčba teriparatidem je velmi dobře tolerována. Na počátku léčby se může objevit příležitostná hypotenze nebo tachykardie. Mírná hyperkalcemie a hyperkalciurie jsou dva nejčastější vedlejší účinky. Jedna injekce teriparatidu zvýší hladiny PTH (1–34) ~ 10krát nad výchozí hodnotu, ale ty se vrátí na výchozí hodnoty během čtyř hodin. Klinicky významná hyperkalcemie je velmi vzácná. Léčba obecně nevyžaduje sledování kalcemie, ale obvykle měříme sérový vápník alespoň jednou, většinou za tři měsíce po zahájení terapie. Přetrvávající hyperkalcemie je důvodem k vysazení teriparatidu a k vyloučení sekundárních příčin (např. nepoznaná asymptomatická primární hyperparatyreóza). Ačkoli se hyperkalciurii při léčbě u některých pacientů může objevit, tak nebyly hlášeny žádné případy nefrokalcinózy nebo zvýšeného výskytu nefrolitiázy v souvislosti s léčbou teriparatidem. Při léčbě se mohou zvýšit sérové koncentrace kyseliny močové a velmi vzácně vyvolat záchvat dny. Podávání přípravku je v období těhotenství a kojení kontraindikováno. Nebyly hlášeny žádné případy atypické zlomeniny femuru nebo osteonekrózy čelisti. Nebyl zaznamenán žádný nárůst výskytu nádorového onemocnění. Dlouhodobé registry pacientů a postmarketingové observační studie u pacientů léčených teriparatidem nenaznačily žádné zvýšené riziko osteosarkomu, což vedlo ke změnám v doporučení pro teriparatid: bylo odstraněno varování před osteosarkomem a doporučení americké FDA pro dlouhodobou léčbu teriparatidem na dobu delší než 2 roky se změnilo z „nedoporučuje se“ na „léčba by měla být zvažována pouze tehdy, pokud u pacienta trvá nebo se znovu objevilo vysoké riziko zlomenin“ (<https://pi.lilly.com/us/forte-pi.pdf>).

### Léky s duálním mechanismem účinku na kostní remodelaci

#### Romosozumab

Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG2) proti sklerostinu, která se podává jako měsíční subkutánní injekce v dávce 210 mg (aplikují se dvě injekce po 105 mg zdravotnickým pracovníkem do stehna, břicha nebo horní části paže). Léčba je indikována u postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (manifestovanou zlomeninou) s vysokým nebo velmi vysokým rizikem zlomenin. V sou-

časné době není dostatek dat pro zhodnocení léčby u mužů nebo u glukokortikoidy indukované osteoporózy. Současná úhradová omezení jsou uvedena v tabulce 4.

Glykoprotein sklerostin, který je převážně exprimovaný osteocyty, je inhibitorem osteoanabolické dráhy Wnt (kanonická Wnt) a v souladu s tím inhibuje diferenciaci, proliferaci a přežití osteoblastů. Sklerostin navíc zvyšuje kostní resorpci zvýšením produkce RANKL, což zase stimuluje nábor a aktivaci osteoklastů (94). Romosozumab váže a inhibuje sklerostin, čímž se zvyšuje tvorba kosti v důsledku aktivace kostní novotvorby, která je primárně založena na kostní modelaci nezávislá na předchozí kostní resorpci (95). To je odlišný mechanismus účinku od agonistů receptoru pro PTH, které primárně stimulují tvorbu kosti založenou na remodelaci kosti. Současně romosozumab vede ke změnám v expresi mediátorů osteoklastů (RANKL), čímž se snižuje resorpce kosti.

Podávání romosozumabu vede k rychlému a výraznému zvýšení markerů kostní novotvorby a snížení markerů kostní resorpce (83). Navzdory pokračující léčbě je zvýšení kostní novotvorby pouze dočasné a během dalších 6 měsíců léčby se ztrácí. Markery kostní resorpce ale zůstávají pod výchozí hodnotou po celou dobu léčby (96). Účinnost romosozumabu z hlediska snížení rizika zlomenin u postmenopauzálních žen s FRAME ( FRACTure study in postmenopausal woMen with osteoporosis) osteoporózou byla prokázána v placebem kontrolované studii FRAME, do které bylo zařazeno 7 180 žen s osteoporózou po menopauze (T-skóre  $\leq -2,5$  SD v kyčli). Pacientky byly náhodně přiřazeny k romosozumabu (210 mg s. c. jednou měsíčně) nebo placebo po dobu 12 měsíců a poté všechny ženy dostávaly denosumab (60 mg s. c. po 6 měsících) po dobu dalších 12 měsíců (97). Roční léčba romosozumabem vedla ke statisticky významnému snížení incidence zlomenin obratlů o 73 % ( $p = 0,001$ ). Snížení incidence neobratlových zlomenin nebylo ve studii FRAME prokázáno (sekundární cílový ukazatel). Ve druhé studii ARCH bylo 4 093 postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (s prevalentní osteoporotickou zlomeninou, průměrné T-skóre krčku stehenní kosti  $-2,9$  SD) náhodně přiřazeno k léčbě romosozumabem (210 mg s. c. měsíčně) nebo alendronátem (70 mg p. o. týdně) po dobu 12 měsíců. Všechny pacientky následně dostávaly 12 měsíců alendronát (98). Po 24 měsících se vyskytlo statisticky významně méně radiologických zlomenin obratlů ve skupině léčené romosozumabem a následně alendronátem než ve skupině léčené pouze alendronátem (6,2 vs 11,9 %, RR 0,52, 95% CI 0,40–0,66). V době primární analýzy bylo riziko klinických zlomenin (9,7 vs. 13 %,  $p < 0,001$ ), neobratlových zlomenin (8,7 vs 10,6 %,  $p = 0,04$ ) a zlomenin kyčle (2,0 vs. 3,2 %,  $p = 0,02$ ) také signifikantně nižší ve skupině s romosozumabem. Studie BRIDGE, která porovnávala účinnost romosozumabu ve srovnání s placebem u mužů s osteoporózou, dokumentovala významný nárůst BMD v oblasti bederní páteře a kyčle (99). Nejsou k dispozici žádné informace o účinku romosozumabu na riziko zlomenin u mužů a romosozumab také nebyl hodnocen u pacientů s osteoporózou vyvolanou glukokortikoidy. Délka léčby je omezena na 12. měsíců. Účinek romosozumabu je reverzibilní. To bylo prokázáno v prodloužení studie fáze II (100). Po 2 letech léčby romosozumabem byla koncentrace markeru kostní resorpce CTX v séru mírně snížena ve srovnání s výchozí hodnotou a po přerušení léčby se zvýšila přibližně o 100 %.

Délka léčby je omezena na 12 měsíců. Účinek romosozumabu je reverzibilní. To bylo prokázáno v prodloužení studie fáze II (100). Po 2 letech léčby romosozumabem byla koncentrace markeru kostní resorpce CTX v séru mírně snížena ve srovnání s výchozí hodnotou a po přerušení léčby se zvýšila přibližně o 100 %. Po vysazení romosozumabu je nezbytná navazující antiresorpční léčba, aby se zachoval nárůst kostní hmoty po roční léčbě (37, 98). Romosozumab podávaný jako úvodní terapie u dříve neléčených postmenopauzálních žen s osteoporózou nebo po předchozí léčbě alendronátem významně zvyšuje BMD v páteři i v kyčli (96, 98). BMD se po přerušení léčby vrací zpět k úrovním před léčbou. Následná terapie denosumabem nebo alendronátem zachovává nebo nadále zvyšuje BMD (97, 100, 101). Obě studie prokázaly dobrou účinnost sekvenční antiresorpční léčby, kdy došlo k dalšímu nárůstu BMD a byla zachována účinnost léčby z hlediska snížení rizika zlomenin. Studie STRUCTURE porovnávala účinky romosozumabu a teriparatidu u žen po menopauze, které byly dříve déle než 6 let léčeny BP (102). V obou léčebných skupinách byl pozorován menší nárůst BMD ve srovnání se zvýšením BMD dokumentovaným u žen dříve neléčených BP.

### Nežádoucí účinky/kontraindikace

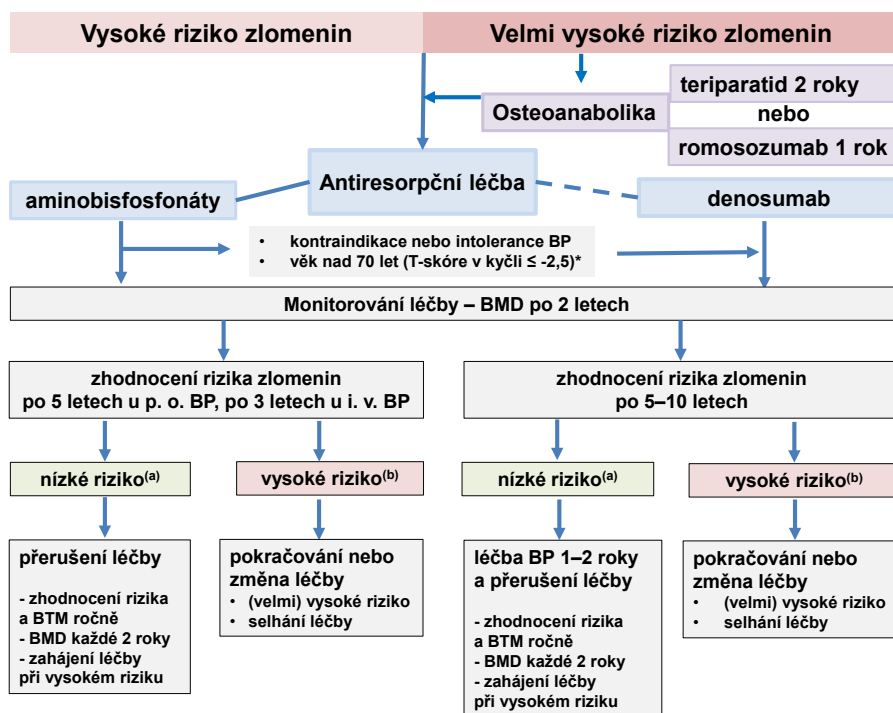
U postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou ve studii ARCH bylo více závažných kardiovaskulárních příhod ve skupině léčené romosozumabem (infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody [0,8 oproti 0,3 %] (98). K určení etiologie kardiovaskulárních a cévních mozkových příhod je zapotřebí další hodnocení. Léčba romosozumabem je proto kontraindikována u žen s předchozí anamnézou nebo se zvýšeným rizikem infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Všechny léčené pacientky by měly být o tomto riziku informovány. Ve studiích s romosozumabem měly skupiny léčené romosozumabem zvýšenou frekvenci reakcí v místě vpichu (97, 98, 102). Ve dvou studiích se vyskytly žádné případy atypických zlomenin femuru nebo osteonekrózy čelisti (98, 102), zatímco v jedné studii se ve skupině s romosozumabem vyskytly dva případy osteonekrózy čelisti a jedna atypická zlomenina femuru (97). Kanonická signalizace Wnt moduluje buněčný růst, včetně novotvarů. V celoživotní studii u potkanů léčených romosozumabem ani v klinických studiích nebyl ale pozorován vyšší výskyt nádorového onemocnění.

### Jaké léky užít v první volbě?

#### Léčba osob s vysokým rizikem zlomeniny

U většiny postmenopauzálních žen a mužů  $\geq 50$  let osteoporózou a s vysokým rizikem zlomenin jsou antiresorpční léky první volbou (Obr. 1).

- První volbou jsou většinou perorální BP (v ČR je k dispozici risedronát, alendronát a ibandronát) nebo intravenózní BP kyselina zoledronová (po zlomenině kyčle a při intoleranci nebo kontraindikaci p. o. BP). Ibandronát i. v. volíme ve 2. volbě u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin obratlů při intoleranci nebo kontraindikaci p. o. BP nebo kys. zoledronové (nebylo prokázáno snížení rizika zlomenin kyčle a nebyl studován u mužů).

**Obř. 1.** Algoritmus 1 – schematické znázornění dlouhodobé léčby osteoporózy. Přehodnoťte riziko zlomenin u pacientů léčených bisfosfonáty p. o. po 5 letech a i. v. BP po 3 letech

a) nízké riziko lze předpokládat u pacientů s T skóre v oblasti kyčle > -2,5, bez prevalentních zlomenin obratlů nebo kyčle a absencí nových během léčby a dalších rizikových faktorů (FRAX); b) vysoké riziko zlomenin lze předpokládat, pokud dojde k významné ztrátě BMD, není snížen kostní obrat nebo v případě nové osteoporotické zlomeniny; d) vysoké riziko lze předpokládat u pacientů s T- skóre kyčle < -2,5, s prevalentními zlomeninami obratlů, novými zlomeninami během léčby nebo dalšími rizikovými faktory zlomenin (FRAX); BTM: biochemické markery kostního obratu; BMD: denzita kostního minerálu

- Pro mladší ženy po menopauze ve věku < 60 let nebo do 10 let od menopauzy je volbou menopauzální hormonální léčba, která upřednostňuje zmírnění klimakterických symptomů. Léčba musí být založena na individuální analýze poměru rizika a přínosu a je indikována u žen, které mají nízké výchozí riziko nežádoucích maligních a tromboembolických příhod.
- U postmenopauzálních žen (≤ 65 let věku, bez klimakterického syndromu) s osteoporózou a s vysokým rizikem zlomenin obratlů je vhodnou volbou i selektivní modulátor estrogenových receptorů raloxifen. V ČR je ale t. č. dostupný pouze na mimořádný dovoz a úhrada je vázaná na posouzení revizním lékařem.
- Denosumab volíme nejčastěji u osob ≥ 70 let věku nebo v případě intolerance nebo kontraindikace BP. Výhodou je rychlý nástup účinku a dobrý průnik do kortikální kosti. Před zahájením léčby denosumabem je nezbytné zajistit dlouhodobý personalizovaný plán léčby a dobře informovat pacienta o tom, že léčba denosumabem nesmí být přerušena bez zajištění navazujících antiresorpční léčby. Neplánované vysazení denosumabu vede k rychlé ztrátě BMD a zvýšenému riziku vícečetných zlomenin obratlů (viz léčba denosumabem a její přerušeni).

### Léčba u osob s těžkou (manifestovanou) osteoporózou s vysokým nebo velmi vysokým rizikem zlomeniny

Pacienti s těžkou osteoporózou mají prevalentní zlomeniny a nízkou BMD a/nebo zhoršenou kostní kvalitu. Riziko zlomenin u pacientů s těžkou osteoporózou zůstává i přes léčbu antiresorpčními léky vysoké.

Bylo prokázáno, že sekvenční použití léků s osteoanabolickým nebo duálním účinkem na kostní remodelaci zvyšuje BMD a zlepšuje mikroarchitekturu a pevnost kosti účinněji než monoterapie (97, 98, 100). Dvě recentní studie dokumentovaly, že osteoanabolická léčba těžké osteoporózy je významně účinnější než samotná antiresorpční léčba BP. Pacienti s těžkou osteoporózou, zejména s velmi vysokým rizikem zlomenin, budou mít z osteoanabolické léčby největší prospěch (Tab. 2).

### Dlouhodobý management osteoporózy

Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu a monitorování její účinnosti a bezpečnosti. Obrázek 1 ilustruje dlouhodobou strategii farmakologické léčby osteoporózy. U pacientů s nově diagnostikovanou osteoporózou bude počáteční léčba ve většině případů antiresorpční léčba BP. Úspěšná léčba může zvýšit BMD a snížit riziko zlomenin. U osob s anamnézou osteoporózy ale zlepšení T-skóre do pásma osteopenie nebo dokonce normy nezmení diagnózu osteoporózy. BMD může být zlepšena a riziko zlomenin sníženo; nicméně, kvalita kosti, např. poškozená mikroarchitektura, se při antiresorpční léčbě nezlepší, ale s věkem se zhoršuje. Pacient může dosáhnout významného nárůstu BMD, ale stále mít nepříjemně vysoké riziko zlomeniny. Změny BMD a riziko zlomenin je proto nutné interpretovat v kontextu vstupních hodnot BMD, anamnézy zlomenin a dalších faktorů, které stanovily původní diagnózu osteoporózy. Například léčba perorálním BP může snížit riziko zlomenin na přijatelnou úroveň u pacienta s nízkou BMD bez anamnézy recentní zlomeniny, ale nemusí být dostačující u vysoce rizikového pacienta (mnohočetné zlomeniny,

recentní zlomenina obratle). Při trvajícím vysokém riziku zlomenin při antiresorpční léčbě nebo velmi vysokém riziku např. při selhání léčby je indikována osteoanabolická léčba teriparatidem nebo léčba romosozumabem. Pro přehodnocení pravděpodobnosti zlomenin při zvažování změny léčby je doporučeno užít nástroj FRAX společně s BMD krčku stehenní kosti (103). Byť intervenční práh pro léčbu pomocí nástroje FRAX zatím nebyl v ČR stanoven, hodnocení FRAX může napomoci při rozhodování o pokračování v léčbě.

### Trvání léčby aminobisfosfonáty

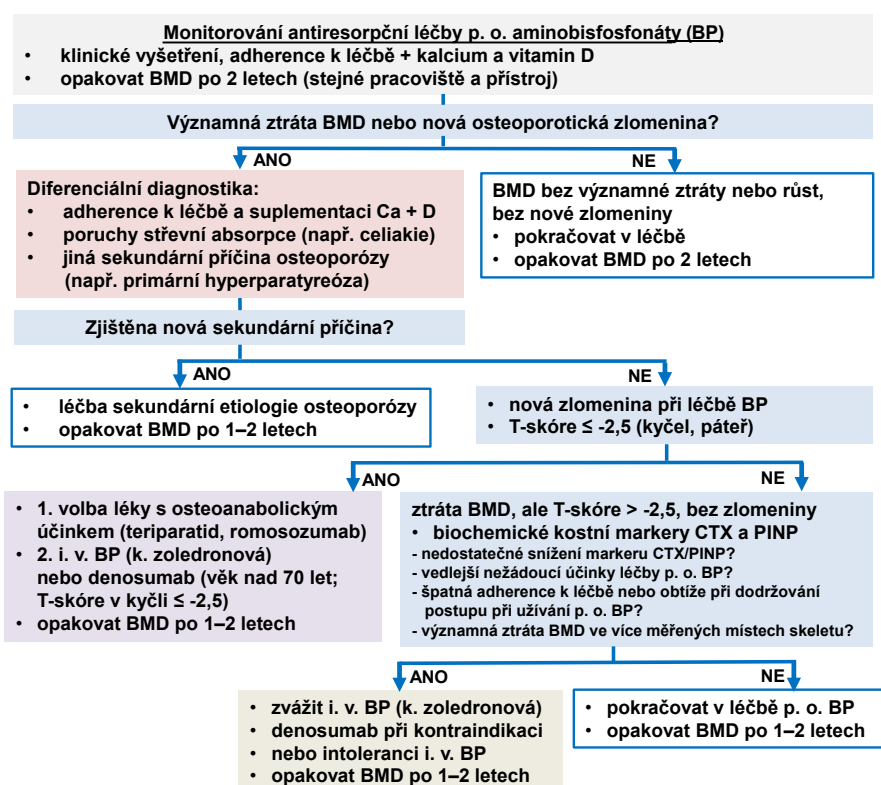
Léčba perorálními BP by měla trvat po dobu nejméně 5 let a intravenózními BP (k. zoledronová, ibandronát) 3 roky (Tab. 6, Obr. 1) (104). Dostupné důkazy naznačují, že s délkou antiresorpční léčby BP se zvyšuje výskyt vzácných nežádoucích příhod, jako jsou atypické zlomeniny stehenní kosti (AFF) a osteonekróza čelistí (ONJ) (Tab. 5). Dlouhodobá vazba BP ve skeletu umožňuje dočasné přerušení léčby. Rozhodnutí o přerušení léčby ale vyžaduje individuální posouzení přínosů a rizik léčby. Přerušení léčby osteoporózy je spojeno se zvýšeným rizikem zlomenin, takže rutinní přerušení antiresorpční léčby není doporučeno a je vhodné volit individuální přístup na základě rizika zlomenin (105). U pacientů s trvajícím vysokým rizikem zlomenin (např. T-skóre  $\leq -2,5$  a/nebo prevalentní osteoporotické zlomeniny) by měla léčba BP pokračovat až 10 let při perorální léčbě a až 6 let v případě léčby i. v. BP. U pacientů s trvajícím vysokým a velmi vysokým rizikem je vhodné vždy zvažovat přerušení léčby BP a zahájení osteoanabolické léčby. U pacientů, u kterých není vysoké riziko zlomenin (např. T-skóre  $> -2,5$  SD a bez prevalentních zlomenin), je vhodné zvážit dočasné přeru-

šení léčby („drug holiday“) po dobu 1–5 let. Délka přerušení se bude lišit podle délky předchozí léčby a typu BP a vyžaduje monitorování (Algoritmus 2). Přerušení léčby alendronátem je po 3–5 letech spojeno s úbytkem BMD a zvýšeným kostním obrátem (106). Po přerušení léčby risedronátem nebo ibandronátem dochází k vzestupu resorpce kosti přibližně po 1,5 roce (107, 108). V případě kyseliny zoledronové je přerušení léčby po 3 letech spojeno pouze s malým úbytkem BMD v dalších 3 letech (109). Post-hoc analýzy z extenze studie FLEX (alendronát) a HORIZON (kyselina zoledronová) naznačují, že největší prospěch z dlouhodobého užívání BP budou mít ženy s nízkou BMD v kyčli (T-skóre  $< -2,0$  ve studii FLEX a  $\leq -2,5$  v studii HORIZON), ženy s prevalentními zlomeninami obratlů a ženy, které utrpěly jednu nebo více zlomenin během léčby BP (110). Vyšší riziko zlomenin po vysazení alendronátu bylo také u starších žen ( $\geq 70$  let).

### Monitorování léčby

Důležitou součástí léčby osteoporózy je i její monitorování, tedy ověření, zda pacient odpovídá na léčbu očekávaným způsobem, nebo naopak na léčbu neodpovídá a je nutné přehodnotit způsob léčby (Obr. 1, Obr. 2.). U pacientů hodnotíme jakékoli vedlejší účinky léčby, dodržování (adherenci) léčby a možné problémy s užíváním p. o. BP. Klinické vyšetření je nezbytné pro identifikaci nových zlomenin, zhodnocení rizika pádů a/nebo nových či zhoršujících se komorbidit. Radiologické zobrazení obratlů (boční rentgenové snímky hrudní a bederní páteře nebo VFA při DXA vyšetření) u pacientů se ztrátou tělesné výšky nebo anamnézou bolestí zad (např. bolest po zvednutí těžšího předmětu) je důležité pro posouzení výskytu nových zlomenin obratlů

**Obr. 2.** Algoritmus 2 – monitorování antiresorpční léčby p. o. bisfosfonáty



BMD: densita kostního minerálu; BP: bisfosfonáty

(mohou být i asymptomatické). Nová zlomenina obratle během léčby je spojena s velmi vysokým rizikem zlomenin. Vždy je nutné vyšetřit, zda příčinou zlomeniny není nepoznaná sekundární příčina osteoporózy a následně zvážit změnu léčby. Opakované měření BMD (po 12–24 měsících) v oblasti celkového proximálního femuru, krčku femuru a bederní páteř je „zlatým standardem“ pro monitorování léčby. Biologické změny v BMD jsou ale malé ve srovnání s chybou v samotném testu a přesná interpretace změny BMD vyžaduje znalost nejmenší významné změny BMD (LSC), která překračuje nepřesnost měření DXA. Nepřesnost měření se liší podle použitého denzitometrického přístroje, pacientů, místa měření a dovednosti operátora s polohováním pacienta a analýzou měření. Posouzení změny BMD v oblasti 1/3 radia je doporučeno v případě pacientů, u kterých nelze měřit BMD v oblasti páteře nebo kyčle a u pacientů s hyperparatyreózou. Informace o tom, jak posoudit nepřesnost měření a vypočítat LSC pro konkrétní přístroje, lze najít na webu Mezinárodní společnosti pro klinickou denzitometrii <http://www.ISCD.org>. Obecně platí, že BMD by při léčbě neměla významně klesat (více než LSC pro danou oblast měření). Doplnujícím vyšetřením, které napomáhá v monitorování léčby, je opakované měření biochemických markerů kostní remodelace. V případě antiresorpční léčby, obvykle měříme sérový C-telopeptid kolagenu I ( $\beta$ CTX, jen nutný odběr nalačno) a/nebo N-terminální propeptid prokolagenu typu 1 (P1NP) v séru (který není nutné měřit nalačno). Ve velkých klinických studiích snížení biochemických markerů kostní resorpce po 3–6 měsících antiresorpční léčby a zvýšení biochemických markerů kostní novotvorby po 1–3 měsících osteoanabolické léčby bylo prediktivní pro následnou odpověď BMD. Pokud jsou tyto markery během antiresorpční terapie významně sníženy (např. pod průměrem referenčního rozmezí pro premenopauzální ženy) nebo naopak zvýšené, zejména PINP v případě osteoanabolické léčby, je špatná adherence k léčbě nebo její neúčinnost méně pravděpodobná. Zhoršení BMD (více než LSC na daném přístroji a pracovišti) a/nebo nedostatečná změna biochemického markeru kostní remodelace je důvodem pro zjištění příčin (nízká compliance k léčbě, špatná indikace léku, sekundární příčiny). Ptáme se pacientů na adherenci k farmakoterapii osteoporózy a hodnotíme jejich příjem vápníku a vitamínu D. Hodnotíme také další možné nepoznané příčiny sekundární osteoporózy, jako je gastrointestinální malabsorpce při celiakii nebo asymptomatická primární hyperparatyreóza.

### Selhání léčby a změna léčby

Selhání léčby osteoporózy je třeba zvážit v případě nových zlomenin ( $\geq 2$ ), významné ztráty BMD nebo nedostatečné odpovědi markeru kostní resorpce u pacienta, který byl déle než 12 měsíců léčen antiresorpční léčbou a je potvrzena dobrá compliance pacienta a byly vyloučeny možné sekundární příčiny osteoporózy (111). Selhání léčby by mělo vést k její změně. Důvodem pro změnu léčby může být i výskyt vzácných nežádoucích účinků dlouhodobé léčby, jako jsou atypické zlomeniny (Tab. 5).

### Antiresorpční léčba nahrazena jinou antiresorpční léčbou

Ve většině případů se bude jednat o nahrazení jednoho antiresorpčního přípravku jinou antiresorpční léčbou (často přechod z p. o.

léčby na parenterální léčbu), ale u těžké osteoporózy, zejména v případě velmi vysokého rizika zlomenin, je třeba zvážit přechod na osteoanabolickou léčbu teriparatidem nebo léčbu romosozumabem. Změna z dlouhodobé léčby alendronátem na léčbu denosumabem nebo kyselinou zoledronovou byla zkoumána v klinické studii zahrnující postmenopauzální ženy s osteoporózou, které byly v průměru déle než 6 let léčeny alendronátem (112). Při navazující léčbě kyselinou zoledronovou došlo k vzestupu biochemických kostních markerů z hluboce nízkých hodnot do pásma průměru premenopauzálních hodnot, na rozdíl od léčby denosumabem, kdy zůstaly kostní markery snižené podobně jako při léčbě alendronátem. Denosumab vedl při větším potlačení kostní remodelace a k většímu nárůstu BMD v oblasti páteře i kyčle ve srovnání s kyselinou zoledronovou. Zatím ale chybí studie, které by dokumentovaly větší účinnost (z hlediska snížení rizika zlomenin) a bezpečnost dlouhodobé léčby denosumabem, kterou nelze přerušit bez navázání antiresorpční léčby (113).

### Antiresorpční léčba je nahrazena léky s osteoanabolickým účinkem

Léky s osteoanabolickými účinky je vhodné zvažovat jak u pacientů, u kterých selhává antiresorpční léčba, tak u pacientů, kteří zůstávají ve vysokém riziku zlomenin po několika letech léčby bisfosfonáty nebo denosumabem. Menší odpovědi BMD na teriparatid i romosozumab byly zaznamenány u žen, které užívaly bisfosfonáty po dobu alespoň 3 let, než bylo pozorováno v jiných studiích bez předchozí expozice bisfosfonátům (113). Zatím ale nebylo prokázáno, že menší nárůst BMD po předchozí antiremodelační léčbě vede i k nižší účinnosti z hlediska snížení rizika zlomenin. V klinické praxi většina pacientů nemá možnost zahájit osteoanabolickou léčbu v 1. volbě. Přechod na osteoanabolickou léčbu teriparatidem je v ČR podmíněn selháním antiresorpční léčby, a proto většina pacientů zahajujících osteoanabolickou léčbu byla dříve léčena BP. Ve studii VERO bylo 1 360 postmenopauzálních žen s těžkou osteoporózou (nejméně dvě středně těžké nebo jedna těžká zlomenina obratle) randomizováno pro léčbu teriparatidem (20 ug denně) nebo risedronátem (35 mg týdně) po dobu 24 měsíců (84). Léčba teriparatidem vedla k signifikantnímu snížení rizika zlomenin obratlů a klinických zlomenin ve srovnání s risedronátem. Předem plánovaná post hoc analýza studie VERO, kde přibližně 60 % pacientů bylo dříve léčeno bisfosfonáty (~3,7 roku), ukázala, že účinnost teriparatidu ve snížení rizika zlomenin ve srovnání s risedronátem nebyla oslabena předchozí léčbou BP (84, 114). Studie DATA-switch ukázala, že přechod z dvouleté léčby denosumabem na teriparatid vede k výraznému zvýšení kostního obratu a k přechodnému snížení BMD páteře (6 měsíců) a BMD kyčle (12 měsíců) (115). Studie DATA-switch nebyla zaměřena na zkoumání rizika zlomenin. Nicméně výrazné zvýšení kostního obratu a přechodná ztráta BMD, zejména v oblasti kyčle, může naznačovat dočasně zvýšení rizika zlomenin. Bylo proto navrženo pokračovat v denosumabu souběžně s teriparatidem nebo léčbu teriparatidem odložit až po navazující léčbě BP. Jeden rok léčby romosozumabem po 12 měsících léčby denosumabem zabránil očekávanému rebound efektu kostní remodelace a zachoval nebo mírně zvýšil BMD (116). Zatím ale

není jasné, zda účinnost romosozumabu bude zachována i v případě dlouhodobé předcházející léčby denosumabem.

## Zlepšení adherence pacienta k léčbě

Odhaduje se, že 25–30 % pacientů s osteoporózou nezačne pravidelně užívat předepsané léky a nejméně 50 % nebude pokračovat v léčbě po 1. roce (117). Důsledky jsou významné: o 30 % vyšší výskyt zlomenin u neadherujících pacientů ve srovnání s adherentními pacienty a vyšší morbidita, mortalita a náklady na zdravotní péči (118). U pacientů, kteří záměrně nedodržují doporučenou léčbu, mezi hlavní důvody uváděné ve studiích patří omezená znalost osteoporózy, obavy z vedlejších účinků, nedůvěra k lékaři nebo lékům obecně a nedostatek přesvědčení o účinnosti léčby. Pro léčbu „tichých nemocí“, jako je osteoporóza, je typické, že léčba nevede k pozorovatelnému zlepšení subjektivních příznaků. Populační studie pacientů užívajících perorální BP prokazují silnou souvislost mezi optimální adherencí v prvním roce léčby a vyšší mírou dodržování léčby v následujících letech. Cílená podpora pacienta a sledování na počátku léčby by tak mohlo zlepšit i jeho dlouhodobou adherenci k léčbě.

## Závěr

Nedostatečná diagnostika a léčba osteoporózy vystavuje pacienty riziku osteoporotických zlomenin, které vedou ke zbytečnému utrpení, invaliditě, závislosti a předčasnému úmrtí a každoročně zvyšují náklady na zdravotní péči. Včasná diagnostika a léčba osteoporózy se musí stát rutinní součástí klinické praxe nejen specializovaných lékařských odborností, ale i lékařů primární péče. Je nezbytná podpora i patientských organizací a poskytovatelů zdravotní péče se zvyšováním povědomí o prevenci zlomenin a úpravách životního stylu mezi pacienty, pečovateli a zdravotníky. Diagnostické nástroje jako DXA jsou stále dostupnější. Máme k dispozici účinnou farmakologickou léčbu, která významně snižuje riziko zlomenin. Nefarmakologické intervence pomáhají udržovat zdravou kostní tkáň a také svalovou hmotu a pomáhají předcházet pádům a zlomeninám. Zavádění programů časného záchytu osteoporotických zlomenin ve zdravotnických zařízeních (programy FLS) může významným způsobem snížit riziko následných zlomenin. Mnohostranná péče o pacienty musí být koordinována, aby byla zajištěna implementace celé škály farmakologických a dietních doporučení, prevence pádů, fyzikální terapie a cvičení.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301:513-521.
2. Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15:59.
3. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178:1891-1906.
4. Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary patterns in relation to low bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2019;10:219-236.
5. Raynaud-Simon A, Revel-Delhom C, Hebuterne X. Clinical practice guidelines from the French Health High Authority: nutritional support strategy in protein-energy malnutrition in the elderly. *Clin Nutr*. 2011;30:312-319.
6. Darling AL, Manders RJF, Sahni S, et al. Dietary protein and bone health across the life-course: an updated systematic review and meta-analysis over 40 years. *Osteoporos Int*. 2019;30:741-761.
7. Myint MW, Wu J, Wong E, et al. Clinical benefits of oral nutritional supplementation for elderly hip fracture patients: a single blind randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2013;42:39-45.
8. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):567-580.
9. Chung M, Tang AM, Fu Z, et al. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):856-866.
10. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175-183.
11. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012;367:40-49.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009.
13. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-2102
14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175-183.
15. Kemmler W, Shojaa M, Kohl M, von Stengel S. Effects of different types of exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2020;107:409-439.
16. de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, Maltais M. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. Published online December 28 2018.
17. Batis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513-537.
18. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022;17:58.
19. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX((R)) and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009;44:734-743.
20. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):775-780.
21. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007;18(12):1617-1624.
22. Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC, et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(1):100-106.
23. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K, et al. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(5):365-372.
24. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: Potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(6):225-235.
25. Genant HK, Libanati C, Engelke K, et al. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Bone*. 2013;56(2):482-488.
26. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344 (19):1434-1441.
27. Langdahl BL, Harslof T. Medical treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Ther Adv Musculoskelet*. 2011;3(1):17-29.
28. McCune MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370(5):412-420.
29. Roux C, Briot C. Osteoporosis in 2017: addressing the crisis in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 14(2):67-68.
30. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD004143.
31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333

32. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M et al (2020) Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int* 31:2271–2286
33. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. (2017) Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 318:2234–2249
34. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. (2019) Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 104(5):1595–1622
35. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282:637–645
36. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. (2006) Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355:125–137
37. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, et al. (2009) Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. *Am J Med* 122:754–761
38. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348:1535–1541
39. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077–2082.
40. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343:604–610
41. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al (1998) Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 339:292–299
42. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282:1344–1352
43. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 11:83–91
44. Barrionuevo PM, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623–1630.
45. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333–340
46. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, et al. (2009) Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 24:719–725
47. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al (2000) Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 67:277–285
48. Reid DM, Hughes RA, Laan RF et al. (2000) Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 15:1006–1013
49. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. (2004) Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 15:792–798
50. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C et al (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241–1249
51. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al (2006) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 65:654–661
52. Eisman JA, Civitelli R, Adami S et al (2008) Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 35:488–497
53. Barrionuevo PM, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623–1630.
54. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809–1822
55. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407–2416.
56. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM et al (2012) Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 367:1714–1723
57. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al (2009) Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 373:1253–1263
58. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:1799–1809
59. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. (2020) Effects of zoledronate on cancer, cardiac events, and mortality in osteopenic older women. *J Bone Miner Res* 35:20–27
60. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756–765
61. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML et al (2017) 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:513–523
62. Langdahl B, L., Teglbjaerg, C. S., Ho, P. R., et al. (2015). A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: Results from the ADAMO trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(4), 1335–1342.
63. Saag, K. G., Pannacchiulli, N., Geusens, P., et al. (2019). Denosumab vs risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: Final results of a 24-month randomized, double-blind, double-dummy trial. *Arthritis & Rheumatology*, 71(7), 1174–1184.
64. Smith, M. R., Egerdie, B., Hernandez, T. N. et al. (2009). Denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 361(8), 745–755
65. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al (2018) Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its extension. *J Bone Miner Res* 33:190–198
66. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. (2019) Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 30:1733–1743
67. Jähn-Rickert K, Wölfel EM, Jobke B, et al. Elevated Bone Hardness Under Denosumab Treatment, With Persisting Lower Osteocyte Viability During Discontinuation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:250.
68. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017 Dec;105:11-17.
69. Watts NB, Roux C, Modlin JF et al (2012) Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int* 23(1): 327–337
70. Choi NK, Solomon DH, Tsacogianis TN, et al. (2017) Comparative safety and effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in patients with osteoporosis: a cohort study. *J Bone Miner Res* 32(3):611–617
71. Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, et al. Atypical femur fractures - review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev*. 2019;40(2):333–368.
72. Starr J, Tay YKD, Shane E. Current understanding of epidemiology, pathophysiology, and management of atypical femur fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:519–529.
73. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22(10):1479-91.
74. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3-23.
75. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1; 37(25):2270-2290.
76. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):743-753.
77. Amgen (2020) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00523341) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00523341>
78. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):1-23.
79. McKenna MJ, McKiernan FE, McGowan B et al. Identifying Incomplete Atypical Femoral Fractures With Single-Energy Absorptiometry: Declining Prevalence. *J Endocr Soc*. 2017 Feb 13;1(3):211-220
80. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC et al (2016) Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 31:16–35
81. Greenspan SL, Vujevich K, Britton C, et al. Teriparatide for treatment of patients with bisphosphonate-associated atypical fracture of the femur. *Osteoporos Int*. 2018 Feb;29(2):501-506.
82. van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B et al. Medical Management of Patients After Atypical Femur Fractures: a Systematic Review and Recommendations From the European Calcified Tissue Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 May 1;105(5):1682-99.
83. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):34-43.

84. Kendler DL, Marin F, Zerbin CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:230–240.
85. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1417–1427.
86. Lindsay R, Cosman F, Zhou H, et al. (2006). A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: Early actions of teriparatide. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(3), 366–373.
87. Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2019;120(3):1–8.
88. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J (2020) Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *Bone* 130:115081
89. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:9–17
90. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. (2009) Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 60:3346–3355
91. Kaufman, J. M., Orwoll, E., Goemaere, S. et al. (2005). Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: Treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis International*, 16(5), 510–516.
92. Lindsay R, Scheele W, Neer R, et al. (2004). Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Archives of Internal Medicine*, 164(18), 2024–2030.
93. Leder B, Z, Tsai J, N., Uihlein, A. V., et al. (2014). Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): A randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(5), 1694–1700.
94. Atkins, G. J., & Findlay, D. M. (2012). Osteocyte regulation of bone mineral: A little give and take. *Osteoporosis International*, 23(8), 2067–2079
95. Ominsky, M. S., Niu, Q. T., Li, C. et al. (2014). Tissue-level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(6), 1424–1430.
96. McClung M, R., Grauer, A., Boonen, S. et al. Bone, H. G. (2014). Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014, 370(5), 412–420.
97. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al (2016) Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 375(16):1532–1543
98. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377:1417.
99. Lewiecki, E. M., Blicharski, T., Goemaere, S. et al. (2018). A phase III randomized placebo controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(9), 3183–3193.
100. McClung MR, Brown JP, Díez-Pérez A et al. (2018) Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *J Bone Miner Res* 33(8):1397–1406
101. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S et al (2018) Romosozumab FRAME Study: a post hoc analysis of the role of regional background fracture risk on nonvertebral fracture outcome. *J Bone Miner Res* 33(8):1407–1416
102. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:1585.
103. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. (2012) Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Mineral Research* 27:1243–1251
104. Fink HA, MacDonald R, Forte ML et al (2019) Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. *Ann Intern Med* 171:37–50
105. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. (2019) Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 30:1733–1743
106. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927–2938
107. Ravn P, Christensen JO, Baumann M, et al. (1998) Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 22:559–564.
108. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. (2008) Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 19:365–372
109. Black DM, Reid IR, Boonen S et al (2012) The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 27:243–254
110. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. (2014) Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab* 99:4546–4554
111. Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Treatment failure in osteoporosis IOF CSA Inadequate Responders Working Group. *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2769–74.
112. Miller, P. D., Pannaciuoli, N., Brown, J. Pet al. (2016). Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(8), 3163–3170.
113. Cosman, F., Nieves, J. W., & Dempster, D. W. (2017). Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(2), 198–202.
114. Geusens, P., Marin, F., Kendler, D. L., et al. (2018). Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The VERO trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(5), 783–794.
115. Leder, B. Z., Tsai, J. N., Uihlein, A. V., et al. (2015). Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): Extension of a randomized controlled trial. *Lancet*, 386(9999), 1147–1155.
116. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int*. 2022 Jun;33(6):1243–1256.
117. Hui RL, Adams AL, Niu F et al (2017) Predicting adherence and persistence with oral bisphosphonate therapy in an integrated health care delivery system. *J Manag Care Spec Pharm* 23(4):503–512
118. Ross S, Samuels E, Gairy K, et al. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value Health*. 2011;14:571–581.

# Antibiotická léčba pacientov s hypersenzitivitou na penicilín a $\beta$ -laktámové antibiotiká

Martin Sučík, Róbert Rosolanka, Dušan Krkoška, Katarína Šimeková

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

Domnelá či potvrdená hypersenzitivita na penicilíny je častým problémom klinickej praxe. Poznatky o podstate skřízenej reaktivity imunitného systému na  $\beta$ -laktámové antibiotiká sa v priebehu rokov značne rozšírili. Pôvodný predpoklad vysokej miery skřízenej reaktivity medzi hlavnými skupinami  $\beta$ -laktámových antibiotík vychádzal z prítomnosti spoločného  $\beta$ -laktámového kruhu v ich molekule. Závěry recentných klinických pozorovaní a štúdií však naznačujú, že dominantnú úlohu pri vzniku skřízenej reaktivity medzi  $\beta$ -laktámovými antibiotikami zohráva zhoda či podoba bočných reťazcov naviazaných na  $\beta$ -laktámový kruh. Znalosť základných štruktúrnych vlastností  $\beta$ -laktámov tak môže prispieť k odstráneniu častých a v mnohých prípadoch aj neopodstatnených obáv z aplikácie väčšiny dostupných cefalosporínov pacientom s anamnézou hypersenzitivity na penicilíny. Článok sumarizuje aktuálne poznatky o rizikách skřízenej reaktivity medzi jednotlivými skupinami  $\beta$ -laktámových antibiotík. Zároveň sprostredkúva odporúčania manažmentu pacientov s anamnézou hypersenzitivity na penicilín, ktoré vychádzajú z aktuálnej odbornej literatúry.

**Kľúčové slová:** alergia,  $\beta$ -laktámové antibiotiká, bočné reťazce, hypersenzitivita, penicilín, skřízená reaktivita.

## Antibiotic treatment of patients hypersensitive to penicillin and $\beta$ -lactam antibiotics

Presumed or confirmed hypersensitivity to penicillins is a common problem in clinical practice. Knowledge about the nature of cross-reactivity of the immune system to various  $\beta$ -lactam antibiotics has increased considerably over the years. The original notion of a high degree of cross-reactivity between the major groups of  $\beta$ -lactam antibiotics was based on the presence of a common  $\beta$ -lactam ring in their molecule. However, the conclusions of recent clinical observations and studies suggest that the match or similarity of the side chains bound to the  $\beta$ -lactam ring plays a dominant role in the development of cross-reactivity between  $\beta$ -lactam antibiotics. Therefore, knowledge of the basic structural properties of  $\beta$ -lactams may help to eliminate the frequent and, in many cases, groundless concerns about the use of most available cephalosporins in patients with a history of hypersensitivity to penicillins. This article summarizes the current knowledge of the risks of cross-reactivity between different groups of  $\beta$ -lactam antibiotics. It also conveys recommendations for the management of patients with a history of penicillin hypersensitivity based on the current literature.

**Key words:** allergy,  $\beta$ -lactam antibiotics, side chains, hypersensitivity, penicillin, cross-reactivity.

## Alergia na penicilín ako nepriaznivý prognostický faktor

Objav penicilínu bol jedným z najvýznamnejších mílnikov modernej medicíny. Od momentu, keď Sir Alexander Fleming spozoroval, že v plesňami kontaminovanej Petriho miske došlo k usmrteniu kolónií stafylokokov, uplynulo už viac ako 90 rokov (1).  $\beta$ -laktámy ( $\beta$ Ls), ku ktorým sa

penicilín radí, dodnes reprezentujú najpoužívanejšiu skupinu antibiotík (ATBs) (2, 3). Vďaka početným zástupcom sú  $\beta$ Ls dostatočne univerzálne na liečbu širokého spektra infekcií. Využívajú sa v ambulantnej terapii menej závažných infekcií, ale aj u hospitalizovaných pacientov pri život ohrozujúcich infekciách prebiehajúcich pod obrazom sepsy (2). Podľa výročnej správy Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb

(European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) z roku 2022 boli v komunitných podmienkach penicilíny najčastejšie používané ATBs až v 27 krajinách. Jedinú výnimku predstavovalo Slovensko, kde boli komunitné infekcie liečené najčastejšie makrolidovými a linkozamidovými ATBs. Súhrnne ako skupina však  $\beta$ LS aj na Slovensku predstavovali najčastejšie používané ATBs v rámci komunity (4). Suspektná alergia na penicilín predstavuje bežný problém klinickej praxe, ktorý vedie k preskripcii alternatívnych ATBs. Dochádza tak k častejšiemu použitiu nákladných rezervných širokospektrálnych ATBs, ktorých aplikácia je spojená so závažnejšími nežiaducimi účinkami (NÚ) a rizikom selekcie rezistentných kmeňov (3, 5). U pacientov s alergiou na penicilín a  $\beta$ LS dochádza k zvýšeniu rizika suboptimálnej liečby a v krajných prípadoch až k jej úplnému zlyhaniu. Častejšie používanie ATBs neprisluchajúcich k  $\beta$ LS je pri hlásenej alergii na penicilín asociované s horšou prognózou, zvýšením rizika prolongovanej terapie a predĺžením hospitalizácie. Spája sa s častejším pobytom pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti a vyšším rizikom rehospitalizácie (5, 6). V retrospektívnej kohortovej štúdiu u 51 582 hospitalizovaných pacientov s alergiou na penicilín bol v porovnaní s kontrolnou skupinou zaznamenaný častejší rozvoj klostrídiovej kolitídy (CDI) a infekcií spôsobených rezistentnými grampozitívnymi baktériami ako meticilín-rezistentný *Staphylococcus aureus* (MRSA) a vankomycín-rezistentné enterokoky (VRE). V porovnaní s kontrolnou skupinou boli pacienti s „alergiou“ na penicilín liečení signifikantne častejšie non- $\beta$ -laktámovými ATBs ako fluorochinolóny, klindamycín a vankomycín (7). Štúdiá prípadov realizovaná počas 2 rokov v neurologických zariadeniach dlhodobej starostlivosti vo Francúzsku identifikovala liečbu fluorochinolónmi ako rizikový faktor MRSA kolonizácie v nosovej dutine (8). Podľa výsledkov meta-analýzy bolo použitie fluorochinolónov v súbore 24 230 pacientov asociované s 3-násobne vyšším rizikom vzniku kolonizácie či infekcie MRSA. V tomto ohľade boli fluorochinolóny najrizikovejšie ATBs (9). Autori retrospektívnej štúdie v súbore 8385 pacientov, ktorí podstúpili chirurgický výkon, zaznamenali u pacientov s hlásenou alergiou na penicilín (922 pacientov, t. j. 11 % súboru) až 50 % zvýšenie rizika rozvoja infekcie v mieste operačného výkonu. Anamnéza alergie na penicilín bola asociovaná aj s 23 % nárastom rizika rozvoja CDI, 14 % nárastom rizika kolonizácie/infekcie MRSA a 30 % nárastom rizika kolonizácie/infekcie VRE (10). Dlhší čas hospitalizácie, vyššie riziko nozokomiálnych nákaz a infekcií spôsobených rezistentnými kmeňmi baktérií negatívne vplyvajú na zdravotný stav a prognózu pacientov s anamnézou alergie na penicilín. Uvedené faktory zároveň predstavujú nezanedbateľnú prídavnú ekonomickú záťaž pre zdravotný systém, ktorú so sebou diagnóza hypersenzitivity na penicilín prináša (3, 5, 6).

## Alergia na penicilín je veľmi častá... misdiagnóza

S údajom o alergii na penicilín sa možno stretnúť až u 10 % populácie (5, 11). V USA ide dokonca o vôbec najčastejšiu hlásenú liekovú alergiu s prevalenciou atakujúcou 16 % (6). Až do 20 % hospitalizovaných je klasifikovaných ako pacienti alergickí na  $\beta$ LS (5). Predpokladá sa, že > 90 % ľudí s domnelou alergiou na penicilín však skutočnú alergiu nemá (6, 11, 12). Za alergiu bývajú mnohokrát nesprávne považované aj bež-

né NÚ, ako bolesť hlavy či gastrointestinálne (GIT) ťažkosti charakteru abdominálneho diskomfortu, či hnačky (12). Hnačky často sprevádzajú antibiotickú liečbu a vysvetľujú sa predovšetkým narušením fyziologickej črevnej mikrobioty. Hoci hnačka môže potenciálne predstavovať aj prejav hypersenzitívnej reakcie, v prípade, že sa pri podávaní antibiotika (ATB) vyskytne izolovane bez ďalších symptómov hypersenzitivity či anafylaxie, nie je odporúčané interpretovať ju primárne ako alergickú reakciu na aplikované ATB (5, 6). Falošný údaj o alergickej reakcii môže byť podmienený aj zámennou za kožné prejavy detských exantémových infekcií, ako piata či šiesta choroba. V ich iniciálnom štádiu bývajú obvykle prítomné len nešpecifické systémové prejavy. Ľahko tak hrozí zámena infekčného exantému za alergickú reakciu, najmä v prípade, ak lekár predpíše ATB v období pred vznikom kožných prejavov infekcie. K rozvoju vyrážky počas antibiotickej liečby dochádza u > 10 % detí. Mnohým z nich je stanovená alergia na ATB, ktoré užívali, a to bez ďalšieho alergologického vyšetrenia. U detí s podozrením na okamžitú hypersenzitívnu reakciu na penicilínové ATBs je prítomná alergia pri testovaní potvrdená u < 10 % (13, 14). Obávané anafylaktické reakcie na penicilín sú raritné, ich incidencia je len 0,02 – 0,04 % (11). V súvislosti s užívaním cefalosporínov sa s hlásením o alergických reakciách možno stretnúť približne u 1 – 3 % pacientov (15). Karbapenémy sú obvykle dobre tolerované. Pruritus, urtikária či exantém v postmarketingových štúdiách imipenému, meropenému, ertapenému a doripenému boli zaznamenané v incidencii 0,3 – 3,7 % (16).

## Charakteristika hypersenzitívnych reakcií

Hypersenzitívne reakcie na lieky sú NÚ, ktoré klinicky pripomínajú alergiu. Podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization) patria hypersenzitívne reakcie na lieky medzi nežiaduce reakcie na lieky typu B. Tieto reakcie sú nepredvídateľné a nezávislé od dávky, objavujú sa aj pri použití terapeutickú dávku. Reakcie na lieky typu A sú predvídateľné, závislé od dávky, zahŕňajú aj predávkovania. Alergie na lieky sú hypersenzitívne reakcie rozvíjajúce sa na podklade imunologických mechanizmov (účasť špecifických protilátok či T-lymfocytov). Pri suspektnéj alergickej reakcii na liek by mal byť preferenčne používaný termín hypersenzitívna lieková reakcia, pretože skutočná alergia na lieky môže byť len na základe klinickej manifestácie ťažko odlíšiteľná od nealergických hypersenzitívnych reakcií na lieky (17). Včasné hypersenzitívne reakcie sa obvykle prejavujú v priebehu 1 hodiny, maximálne do 6 hodín od podania ATB. Sú mediované špecifickými imunoglobulínmi skupiny E (IgE) (12). Spektrum klinických prejavov pri tomto type hypersenzitivity je veľmi rozmanité, manifestovať sa môžu na úrovni rôznych orgánov a orgánových systémov nasledujúcimi prejavmi:

- kožné – svrbenie, akútna urtikária, angioedémy, generalizovaný erytém,
- respiračné – nazálna kongescia, rinorrhoea, kýchanie, kašeľ, laryngospazmus, bronchospazmus,
- GIT – nauzea, vracanie, hnačka, bolesti brucha,
- kardiovaskulárne – tachykardia, hypotenzia (18).

Závažnou formou včasnej formy hypersenzitivity na  $\beta$ LS je anafylaxia. Ide o život ohrozujúcu reakciu spojenú s náhlym rozvojom prejavov

postihnúť rôznych orgánových systémov. Najviac obávanou formou anafylaxie je anafylaktický šok, ktorý charakterizuje pokles krvného tlaku s rozvojom obehového kolapsu (19). Podľa správy Allergy-Vigilance® Network Európskeho registra bolo až 42,6 % prípadov závažnej anafylaxie vyvolanej liekmi v období 2002 – 2010 spojených s užívaním  $\beta$ LS (20). Oneskorené hypersenzitívne reakcie sa môžu rozvinúť kedykoľvek od 6 hodín do 8 týždňov od poslednej expozície  $\beta$ LS. Mediované sú T-lymfocytmi alebo non-IgE protilátkami (12). Penicilíny vedú k rozvoju hypersenzitívnych reakcií mediovaných T-lymfocytmi najčastejšie zo všetkých ATBs. K najviac pozorovaným oneskoreným reakciám pri užívaní  $\beta$ LS patria benigne makulopapulárne a morbilliformné exantémy (21). Zriedkavé, ale klinicky významné sú závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions – SCAR), medzi ktoré patria:

- akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP),
- Stevens-Johnsonov syndróm (SJS),
- toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (18).

Kombinácia kožných reakcií, hematologických odchýlok a orgánového postihnutia (dominantne obličiek a pečene) charakterizuje DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Podľa prehľadu literatúry predstavovali  $\beta$ LS 2. najčastejšiu skupinu liečiv vykazujúcu pozitívnu patch testov u pacientov s diagnostikovaným DRESS, hneď po antikonvulzívach. Treba však zdôrazniť, že alopurinol a sulfasalazín, ktoré sú často príčinou DRESS, nevykazujú pozitívne výsledky pri použití patch testov. Amoxicilín bol identifikovaný ako  $\beta$ L, ktorého užívanie viedlo k rozvoju DRESS najčastejšie (22). Spektrum možných klinických prejavov a nozologických jednotiek vznikajúcich v dôsledku hypersenzitívnych reakcií na  $\beta$ LS je rozsiahly. Závažnosťou varujú od miernych, ktoré mnohokrát nevyžadujú terapeutickú intervenciu, až po život ohrozujúce stavy s nutnosťou komplexnej a intenzívnej zdravotnej starostlivosti. Ich závažnosť by mala byť zohľadnená pri rozhodovaní o potenciálnej možnosti opätovnej aplikácie  $\beta$ LS pacientom s anamnézou hypersenzitivity na túto skupinu ATBs (6).

## Skrížená reaktivita a štrukturálne vlastnosti $\beta$ -laktámových antibiotík

$\beta$ LS možno klasifikovať do 4 základných skupín:

- penicilíny,
- cefalosporíny,
- karbapenémy,
- monobaktámy.

Všetky skupiny charakterizuje prítomnosť 4-členného  $\beta$ -laktámového kruhu ( $\beta$ LK). Ten je vo väčšine prípadov pripojený k ďalším kruhovým formáciám, výnimkou sú len monobaktámy, ktorých molekuly obsahujú samostatný  $\beta$ LK. K senzibilizácii pacientov môžu viesť spoločný  $\beta$ LK, 5-členný thiazolidinový kruh (súčasť penicilínov), 6-členný dihydrothiazínový kruh (súčasť cefalosporínov) aj postranné reťazce (18). 5-členný kruh v molekulách karbapenémov sa od thiazolidinového kruhu penicilínov líši substitúciou síry za uhlík v mieste C-1 a prítomnosťou dvojitej väzby (16). Miera, akou sa spoločný  $\beta$ LK podieľa na klinicky významných alergických reakciách, doteraz nie je jednoznačne objasnená. Bočné

reťazce zodpovedajú za odlišné vlastnosti  $\beta$ LS a významne napomáhajú rozpoznaníu ich molekúl imunitným systémom. Sú štrukturálnou časťou  $\beta$ LS, ktorej sa najčastejšie pripisuje vplyv na skríženú reaktivitu (15, 18). Zhoda či v niektorých prípadoch len podobnosť postranných reťazcov predstavuje riziko pre vznik skríženej reaktivity aj medzi odlišnými skupinami  $\beta$ LS (6, 15, 18). Skrížená reaktivita je interakcia antigénu s protilátkou, ktorá pôvodne vznikla v reakcii na iný antigén, a to v dôsledku identických či podobných antigénových determinant (23). Miera rizika skríženej reaktivity sa medzi jednotlivými ATBs výrazne líši a údaje o jej frekvencii sa v odbornej literatúre rozchádzajú aj v závislosti od obdobia, v ktorom boli publikované. Iničiálne bola napr. medzi penicilínmi a cefalosporínmi udávaná až 10 % miera skríženej reaktivity. Tento údaj vychádzal zo štúdií realizovaných v 60. a 70. rokoch minulého storočia a k jeho skresleniu zrejme výrazne prispeli prvogeneračné cefalosporíny, ktoré s penicilínmi často zdieľajú štrukturálne podobné bočné reťazce. K skresleniu mohli prispieť aj vtedajšie výrobné procesy. Cefalosporíny totiž bývali, rovnako ako penicilíny, produkované prostredníctvom *Penicillium* spp., čo prinášalo riziko „kontaminácie“ stopovými zvyškami benzylpenicilínu. Cefalosporíny nasledujúcich generácií boli produkované synteticky s modifikáciou R-1 a R-2 bočných reťazcov. Riziko skríženej reaktivity penicilínov s cefuroxímom, cefalosporínom 2. generácie, je tak relatívne nízke. Opatrnosť je naopak nutná v prípade cefprozilu, ktorý zdieľa R-1 reťazec s amoxicilínom a vykazuje podobnosť s penicilínmi G a V, ampicilínom či piperacilínom. V prípade cefalosporínov 3. a 4. generácie je riziko skríženej reaktivity s penicilínmi pravdepodobne < 1 % (15, 18, 23). Napriek tomu sa v praxi lekári často používajú cefalosporínov pri hypersenzitivite na penicilín neopodstatnene obávajú (6). Meta-analýza 21 observačných štúdií, ktoré skúmali mieru skríženej reaktivity cefalosporínov u celkovo 1 269 pacientov hypersenzitívnych na penicilín, preukázala, že riziko skríženej reaktivity varíruje v závislosti od podobnosti R-1 bočných reťazcov. Najvyššiu mieru skríženej reaktivity (16,45 %) dosahovali aminocefalosporíny cefalexín, cefadroxil, cefprozil, cefaklor s identickým bočným reťazcom ako aminopenicilíny. Naopak nízke riziko skríženej reaktivity (< 2,11 %) preukázali cefazolín, cefuroxím, cefixím, cefotaxím, ceftriaxón, ceftazidím, cefpodoxím, ceftibutén a cefepím (24). V prospektívnej štúdií u 214 pacientov s kožnými testami verifikovanou non-IgE hypersenzitívnu reaktivitou na penicilíny nebol zaznamenaný ani jeden prípad skríženej reakcie na cefuroxím a ceftriaxón, u 40 z nich však zaznamenali skríženú reakciu minimálne na 1 aminocefalosporín (cefalexín, cefaklor, cefadroxil) (21). Porovnanie bočných R-1 reťazcov medzi penicilínmi a cefalosporínmi sprostredkúva tabuľka č. 1.

Cefalosporíny sú početnou skupinou  $\beta$ LS. Hypersenzitivita na cefalosporín nemusí automaticky znamenať hypersenzitivitu na cefalosporín inej a dokonca ani totožnej generácie, ak sa ich bočné reťazce navzájom líšia. Skríženú reaktivitu medzi cefalosporínmi podmieňujú predovšetkým R-1 bočné reťazce. Pri biotransformácii totiž dochádza k strate R-2 bočného reťazca v dôsledku prerušenia väzby s dihydrothiazínovým kruhom. R-1 reťazec však ostáva intaktný. V súbore 102 pacientov s Ig-E mediovanou hypersenzitivitou na cefalosporínové ATBs 101 pacientov tolerovalo ceftibutén, 96 cefazolín, 82 cefaklor, 22 cefuroxím-axetil a ceftriaxón. Výsledky naznačujú, že alergická na určitý cefalosporín nie je automaticky fixne viazaná na všetky ostatné cefalosporíny. U pacientov

**Tab. 1** Porovnanie bočných R-1 reťazcov medzi penicilínmi a cefalosporínmi, ktoré sú aktuálne dostupné na slovenskom trhu – upravené podľa (6, 15, 20, 30)

generácia	penicilíny	penicilín G	penicilín V	ampicilín	amoxicilín	piperacilín	flukloxacilín
	cefalosporíny						
1.	cefadroxil	podobné	podobné	podobné	zhodné	podobné	odlišné
	cefalexín	podobné	podobné	zhodné	podobné	podobné	odlišné
	cefazolín	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
2.	cefprozil	podobné	podobné	podobné	zhodné	podobné	odlišné
	cefuroxím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
3.	cefixím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	cefoperazón	podobné	podobné	podobné	podobné	podobné	odlišné
	cefotaxím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	ceftazidím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	ceftizoxím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
4.	ceftriaxón	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	cefepím	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
5.	ceftarolín-fosamil	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné
	ceftolozán	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné	odlišné

riziko skríženej reaktivity je v prípade odlišnosti bočných reťazcov vo všeobecnosti nízke

**Tab. 2.** Porovnanie bočných reťazcov cefalosporínov aktuálne dostupných na slovenskom trhu – upravené podľa (20, 30)

generácia	generácia	1.			2.		3.						4.	5.	
		cefadroxil	cefalexín	cefazolín	cefprozil	cefuroxím	cefixím	cefoperazón	cefotaxím	ceftazidím	ceftizoxím	ceftriaxón	cefepím	ceftarolín-f.	ceftolozán
1.	cefadroxil		p	O	Z	O	P	O	O	O	O	O	O	O	O
	cefalexín	p		O	p	O	p	O	O	O	O	O	O	O	
	cefazolín	O	O		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	
2.	cefprozil	Z	p	O		O	P	O	O	O	O	O	O	O	
	cefuroxím	O	O	O	O		p	O	P	O	P	P	P	p	
3.	cefixím	O	O	O	O	p		O	P	P	P	P	P	p	
	cefoperazón	P	p	O	P	O		O	O	O	O	O	O	O	
	cefotaxím	O	O	O	O	P	P	O		P	Z	Z	Z	p	
	ceftazidím	O	O	O	O	O	P	O	P		P	P	P	p	
	ceftizoxím	O	O	O	O	P	P	O	Z	P		Z	Z	P	
4.	ceftriaxón	O	O	O	O	P	P	O	Z	P	Z		Z	p	
	cefepím	O	O	O	O	P	P	O	Z	P	Z	Z		p	
5.	ceftarolín-f.	O	O	O	O	p	p	O	p	p	P	p	p		
	ceftolozán	O	O	O	O	O	p	O	p	P	p	p	p	P	

O = odlišné R-1 reťazce, P = zhoda v niektorej časti kruhu alebo rozvetveného reťazca v R-1 bočnom reťazci, p = štruktúrna podobnosť R-1 bočného reťazca ako celku či niektorej jeho časti, Z = zhodné R-1 reťazce

s anamnézou alergickej reakcie na cefalosporín tak možno na základe negatívnych výsledkov kožných testov na ostatné cefalosporíny zväžiť aplikáciu cefalosporínov s odlišnými bočnými reťazcami (15, 25). Porovnanie štruktúry R-1 bočných reťazcov medzi jednotlivými cefalosporínmi je zosumarizované v tabuľke č. 2.

Staršie dáta signalizovali vysoký potenciál skríženej reaktivity medzi penicilínmi a karbapenémami, aktuálne zdroje však naznačujú omnoho menšiu mieru vzájomnej skríženej reaktivity (16). Meta-analýza u alergikov na penicilíny pri aplikácii imipenému a meropenému stanovila riziko skríženej reaktivity < 1 %. V 3 štúdiách s účasťou 379 pacientov alergických na penicilín nebol pri použití ertapenému zaznamenaný jediný prípad skríženej reaktivity (24). Nízky potenciál skríženej reaktivity s karbapenémami bol potvrdený aj v štúdií so vzorkou 212 pacientov, ktorí mali kožnými testami verifikovanú skorú IgE-mediovanú hypersenzitivitu na penicilíny. Kožné testy na imipeném, meropeném

a ertapeném boli u všetkých participantov negatívne (26). Odborná literatúra aktuálne poskytuje limitované údaje o skríženej reaktivite medzi cefalosporínmi a karbapenémami. V prospektívnej štúdií bol u 98 pacientov s verifikovanou Ig-E mediovanou hypersenzitivitou na cefalosporíny pozitívny výsledok kožných testov na karbapenémy (imipeném, meropeném) zaznamenaný len u jedného subjektu (27). Miera skríženej reaktivity medzi jednotlivými karbapenémami dosiaľ nebola v štúdiách stanovená. Odborná literatúra zahŕňa kazuistiky opisujúce toleranciu meropenému po predchádzajúcej hypersenzitívnej reakcii na imipeném, respektíve toleranciu ertapenému pacientom, u ktorého sa počas liečby meropenémom rozvinul anafylaktický šok (16). Riziko skríženej reaktivity medzi aztreonámom a väčšinou ostatných  $\beta$ LS je s ohľadom na unikátnu štruktúru monobaktámov nízke. U 214 subjektov s potvrdenou oneskorenou non-IgE hypersenzitivitou na penicilíny nebola v prospektívnej štúdií zaznamenaná skrížená reakcia

na aztreonám (21). Zvýšený potenciál skříženej reaktivity je však nutné pri použití aztreonámu predpokladať u pacientov hypersenzitívnych na ceftazidím alebo cefiderokol, ktoré majú totožný R-1 reťazec (15, 28).

## Optimálny manažment pacientov so suspektou alergiou na $\beta$ -laktámy začína anamnézou

Dôkladná anamnéza zabezpečuje nielen stanovenie predbežnej diagnózy, ale aj mieru rizika vzniku potenciálnych hypersenzitívnych reakcií pri opätovnom použití suspektného  $\beta$ L. V niektorých prípadoch možno už na základe anamnézy vylúčiť hypersenzitivitu na  $\beta$ L, samozrejme s určitou mierou akceptovateľného rizika. 100 % istotu nikdy dosiahnuť nemožno, aplikácia liečiv je vždy spojená s určitým rizikom novovzniknutej senzibilizácie. S prihliadnutím na vysokú incidenciu udávaných alergií na penicilín nie je v podmienkach klinickej praxe možné, aby každý prípad individuálne posudzoval alergológ. Pri akútne prebiehajúcej infekcii v dôsledku časovej tiesne alergologickej testovanie mnohokrát reálne ani nie je možné. V takýchto prípadoch je nutné stratifikovať riziko vzniku závažnej alergickej reakcie a na základe toho eventuálne pristúpiť k použitiu alternatívneho ATB. Snaha o minimalizáciu nepriaznivého vplyvu nesprávne udávaných alergií na penicilín viedla k iniciatívam uľahčujúcim „de-labelling“. Tento termín možno z angličtiny voľne preložiť ako odznačenie či destigmatizáciu diagnózy alergie na penicilín, ktorá (neoprávnené) sprevádza mnoho ľudí od útleho detstva prakticky po celý život (5). Príkladom postupu, ktorý v podmienkach klinickej praxe umožňuje stratifikáciu rizika alergie na penicilíny a následný de-labelling nízkorizikových prípadov, je skórovací systém PEN-FAST. Je výsledkom prospektívnej kohortovej štúdie s 622 pacientmi, ktorí mali testovanú alergiu na penicilín. Externá validácia bola zabezpečená v kohortách s 945 pacientmi s otestovanou alergiou na penicilín. PEN-FAST vykázal vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu (96,3 %) pri identifikácii nízkorizikových prípadov alergie na penicilín, a to len na základe anamnézy. Názov systému je akronym odvodený od úvodných anglických slov jeho jednotlivých komponent, ktoré pacient postupne vyplňa. PEN-FAST spoločne s interpretáciou výsledného skóre zobrazuje tabuľka č. 3 (29).

Odporúčaný postup Holandskej skupiny pre antibiotickú politiku (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid – SWAB), ktorý bol recentne publikovaný v *Clinical Microbiology and Infection*, oficiálnom periodiku Európskej spoločnosti klinickej mikrobiológie a infekčného lekárstva (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases –

ESCMID), dôrazne odporúča priamy de-labelling alergie bez nutnosti ďalšieho alergického testovania v nasledujúcich prípadoch:

- suspektne ATB bolo aplikované po udávanej reakcii bez toho, aby nastal rozvoj hypersenzitívnej reakcie,
- údaj o alergii vychádzal výlučne z pozitívnej rodinnej anamnézy alebo obáv z možnej alergie,
- hlásené symptómy nekorelujú s prejavmi alergie (izolované GIT prejavy, palpitácie, zahmlené videnie),
- chýbanie časovej súvislosti medzi expozíciou ATB a nástupom symptómov (6).

## Vedenie antibiotickej liečby u pacientov s podozrením na hypersenzitívnu reakciu na penicilíny

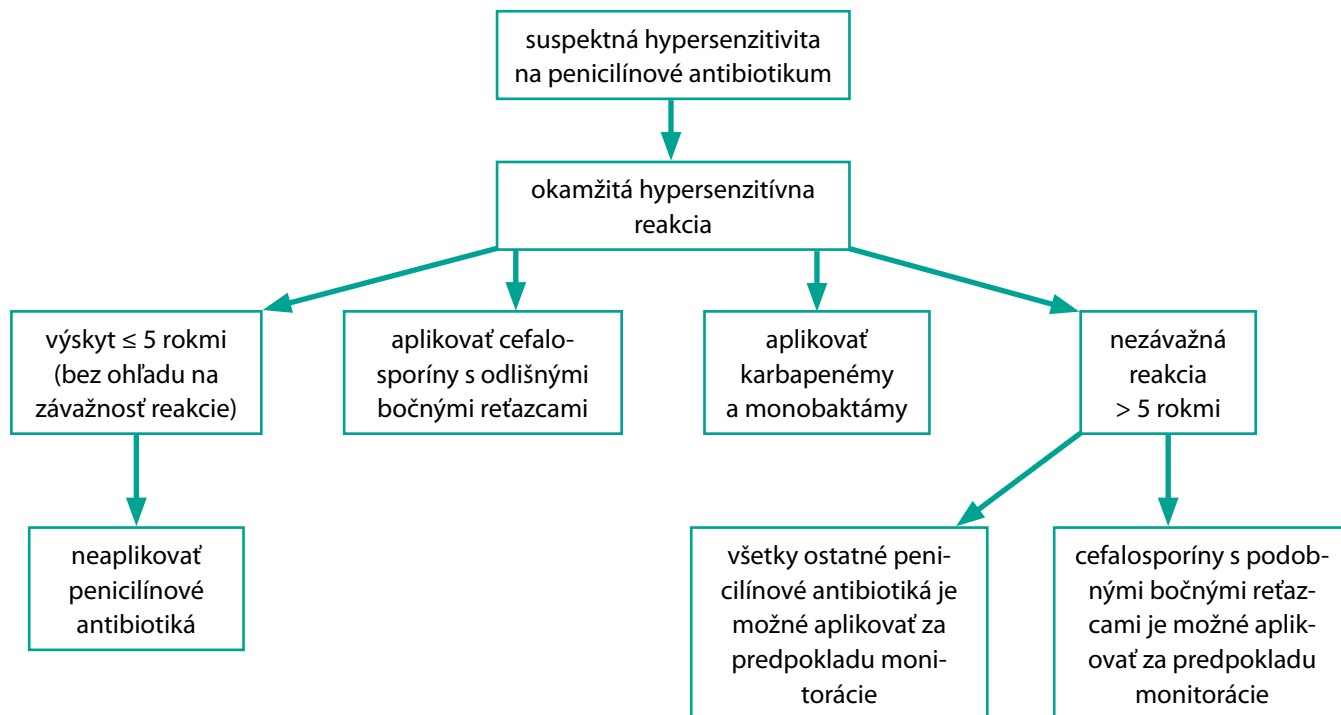
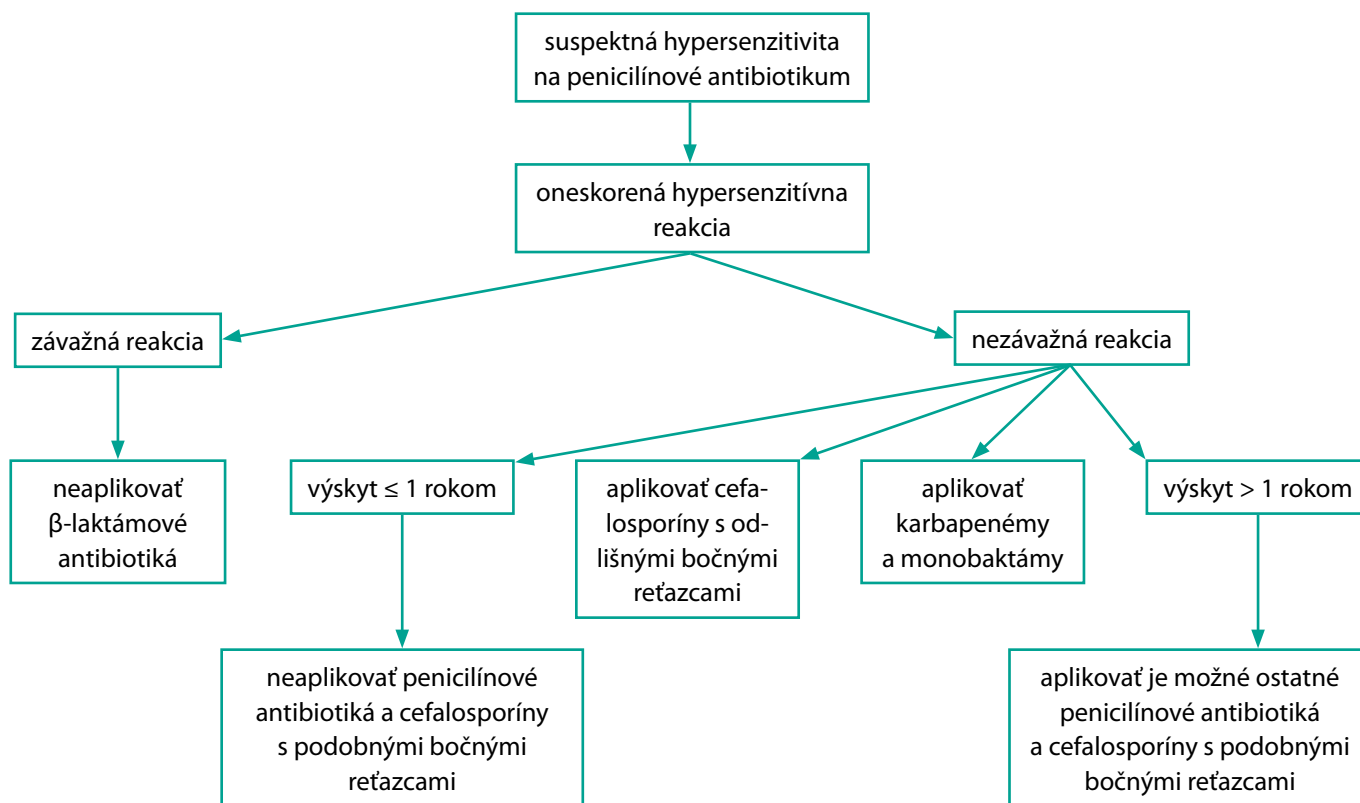
Odporúčaný postup SWAB obsahuje 60 odporúčaní s rôznym dôrazom a kvalitou dôkazov, ktoré možno aplikovať u pacientov s podozrením na hypersenzitivitu na ATBs, vrátane tých, ktoré neprislúchajú k  $\beta$ Ls. Zjednodušený algoritmus postupu pri suspektnej včasnej a oneskorenej hypersenzitívite na penicilíny je podľa odporúčaní SWAB ilustrovaný na obrázkoch č. 1 a č. 2. Všeobecné odporúčania týkajúce sa možnosti opakovaného podania  $\beta$ Ls pri suspektnej hypersenzitívite sú zobrazené v tabuľke č. 4. Pri potvrdenej hypersenzitívite by mala byť možnosť reexpozície ATB, ktoré reakciu vyvolalo, individuálne posudzovaná alergológom. Definícia závažnosti hypersenzitívnej reakcie je uvedená v tabuľke č. 5 (6). Similaritu R-1 bočných reťazcov penicilínových a cefalosporínových ATB opisuje tabuľka č. 1.

## Záverom v skratke

- 90 % pacientov s udávanou alergiou na penicilíny nemá skutočnú alergiu (6, 11, 12).
- Alergia na cefalosporíny a karbapenémy je zriedkavá (15, 16).
- Výskyt kožných reakcií u detí je počas antibiotickej liečby častý, skutočná alergia sa pri testovaní potvrdí u < 10 % (13).
- Podozrenie na hypersenzitívne reakcie a alergie na  $\beta$ Ls by malo vychádzať z dôkladnej anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia.
- Cieľom anamnézy je vylúčiť pomerne častú dezinterpretáciu bežných NÚ, ktoré pacienti mnohokrát chybné považujú za prejavy alergie, zároveň je potrebné určiť závažnosť prejavov suspektnej hypersenzitívnej reakcie a v neposlednom rade aj čas, ktorý od jej vzniku uplynul.
- Ak je na základe anamnézy stanovená nízka pravdepodobnosť hypersenzitívity, možno pristúpiť k „de-labellingu“ alergie (6, 29)

**Tab. 3** PEN-FAST skórovací systém stratifikácie rizika alergie na penicilín – upravené podľa (29)

PENicillin allergy reported by patient	originálny akronym		anamnéza alergie na penicilín	áno	nie
	F	five years or less since reaction	< 5 rokov od reakcie	2	0
	A	anaphylaxis, angioedema OR	anafylaxia, angioedém alebo	2	0
	S	SCAR	SCAR		
T	treatment required for reaction	terapeutická intervencia v dôsledku reakcie	1	0	
PEN-FAST skóre 0: veľmi nízke riziko (< 1 %) pozitivity testu alergie na penicilín					
PEN-FAST skóre 1 – 2: nízke riziko (< 5 %) pozitivity testu alergie na penicilín					
PEN-FAST skóre 3: stredne vysoké riziko (20 %) pozitivity testu alergie na penicilín					
PEN-FAST skóre 4 – 5: vysoké riziko (50 %) pozitivity testu alergie na penicilín					

**Obr. 1.** Vedenie antibiotickej liečby u pacientov s podozrením na včasnú hypersenzitivitu na penicilínové antibiotiká – upravené podľa (6)**Obr. 2.** Vedenie antibiotickej liečby u pacientov s podozrením na oneskorenú hypersenzitivitu na penicilínové antibiotiká – upravené podľa [6]

■ Vyvarovať sa „domino efektu“ – nekritickému a automatickému preberaniu diagnóz kolegov bez ich overovania, bežne sa v praxi stáva, že pokiaľ raz lekár do zdravotnej dokumentácie uvedenie údaj o (suspektnej) hypersenzitívnej reakcii na penicilín či iné  $\beta$ Ls, ostáva táto diagnóza prisúdená pacientovi na celý zvyšok života (5).

■ Hypersenzitivita na jedno  $\beta$ -laktámové antibiotikum automaticky nemusí viesť k hypersenzitívite na ostatné  $\beta$ -laktámy, a to dokonca ani v rámci príbuzných  $\beta$ -laktámov prislúchajúcich do jednej zo 4 hlavných skupín týchto antibiotík (6, 15, 18, 23–26).

■ Pri potvrdenej alergii na penicilíny je najvyššie riziko skříženej reaktivity pri podaní per orálne dostupných prvogeneračných

**Tab. 4.** Všeobecné doporučení SWAB pro reexpozici  $\beta$ -laktámů při podezření na hypersenzitivitu – upravené podle (6)

charakter suspektnej reakcie	doba od vzniku reakcie	odporúčania
nezávažná okamžitá	> 5 rokov	možnosť aplikácie suspektnejho ATB v kontrolovaných podmienkach
nezávažná okamžitá	≤ 5 rokov	alergologické vyšetrenie pred eventuálnou reexpozíciou suspektnejho ATB, z vitálnej indikácie možno zvážiť podanie suspektnejho ATB v kontrolovaných podmienkach aj bez alergologického vyšetrenia
závažná okamžitá	bez ohľadu na čas	alergologického vyšetrenia
nezávažná oneskorená	> 1 rok	suspektné ATB môže byť aplikované bez predchádzajúceho alergologického vyšetrenia
nezávažná oneskorená	< 1 rok	nepodávať suspektné ATB
závažná oneskorená	bez ohľadu na čas	nepodávať suspektné ATB

**Tab. 5.** Definícia závažnosti hypersenzitívnej reakcie – upravené podľa (6)

	definovaná prítomnosťou niektorého z nasledujúcich prejavov:
závažná	1. náhly nástup ochorenia (minúty až hodiny) so súbežným postihnutím kože, slizníc alebo oboch typov tkanív spoločne A SÚČASNOU prítomnosťou minimálne jedného z nasledujúcich prejavov: a) respiračné: dyspnoe, bronchospazmus, stridor, hypoxémia, redukovaný peak expiratory flow b) hypotenzia alebo známky end-organovej dysfunkcie (hypotónia, synkopa, inkontinencia) c) závažné GIT symptómy (opakované vracanie, intenzívne kŕčovité bolesti brucha)
	2. ALEBO náhly rozvoj hypotenzie či bronchospazmu, či postihnutia hrtanu po expozícii známemu alebo vysoko pravdepodobnému alergénu
	3. ALEBO závažné prejavy postihnutia kože – SCAR: a) Stevens-Johnsonov syndróm b) AGEP c) purpura (vaskulitída) d) DRESS
	<b>ALEBO definovaná nasledujúcimi dôsledkami reakcií:</b>
	fatálny, život ohrozujúci priebeh, nutnosť hospitalizácie, spôsobenie perzistentného alebo významného zdravotného postihnutia, nutnosť intervencie na zamedzenie permanentného poškodenia, kongenitálne anomálie
nezávažná	<b>definovaná nasledujúcimi prejavmi postihnutia 1 orgánového systému:</b>
	a) kožné: urtikária, erytém a lokálne zvýšená teplota, pruritus, mravčenie alebo svrbenie pier b) horné dýchacie cesty: kýchanie, rinorea, nazálny pruritus a/alebo kongescia, škriabanie v krku, kašeľ neviazaný na bronchospazmus c) konjunktiválne: erytém, pruritus
	ALEBO 2. prítomnosťou makulopapulárneho exantému bez známok orgánového postihnutia
	ALEBO 3. definovaná ďalšími prejavmi ako nauzea, kovová pachuť

cefalosporínov – cefadroxil, cefalexín, druhogeneračného cefprozilu a tretogeneračného parenterálneho cefoperazónu (6, 15, 20, 30).

- Pri aplikácii ostatných registrovaných cefalosporínov pacientom s hypersenzitivitou na penicilín je riziko skříženej reaktivity nízke (6, 15, 20, 30).
- Nízke riziko skříženej reaktivity pri hypersenzitivite na penicilín je aj v prípade karbapenémov a aztreonámu (6, 16, 20, 21).
- Podezrenie na závažnú oneskorenú hypersenzitívnu reakciu v priebehu liečby penicilínmi je jediným prípadom, kedy sa vo všeobecnosti neodporúča aplikácia žiadneho antibiotika prísúchajúceho k  $\beta$ -laktámom (6).

## Zoznam použitých skratiek

AGEP – akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

ATB – antibiotikum

ATBs – antibiotiká

$\beta$ L –  $\beta$ -laktámové antibiotikum

$\beta$ LS –  $\beta$ -laktámové antibiotiká

$\beta$ LK –  $\beta$ -laktámový kruh

CDI – *Clostridioides difficile* infection, klostridiová kolitída

DIHA – Drug-induced immune hemolytic anemia, imunitná hemolytická anémia indukovaná liečivom

DITP – Drug-induced immune thrombocytopenia, imunitná trombocytopenia indukovaná liečivom

DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb

ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Európska spoločnosť klinickej mikrobiológie a infekčného lekárstva

GIT – gastrointestinálny

IgE – imunoglobulín skupiny E

MRSA – meticilín-rezistentný *Staphylococcus aureus*

NÚ – nežiaduce účinky

SCAR – severe cutaneous adverse reactions, závažné kožné nežiaduce reakcie

SJS – Stevens-Johnsonov syndróm

SWAB – Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid, Holandská pracovná skupina pre antibiotickú politiku

TEN – toxická epidermálna nekrolýza

VRE – vankomycín-rezistentné enterokoky

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATÚRA

- Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. *Br J Exp Pathol.* 1929;10(3):226-236. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/>>.
- Bush K, Bradford PA. β-Lactams and β-Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8):a025247. doi:10.1101/cshperspect.a025247.
- Van Dijk SM, Gardarsdóttir H, Wassenberg MWM, et al. The High Impact of Penicillin Allergy Registration in Hospitalized Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):926-931. doi:10.1016/j.jaip.2016.03.009.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023. [cit. 2024-02-17]. Available from <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022>>.
- Brockow K, Wurpts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *Allergol Select.* 2022;6(01):33-41. doi:10.5414/ALX02310E.
- Wijnakker R, Van Maaren MS, Bode LGM, et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(7):863-875. doi:10.1016/j.cmi.2023.04.008.
- Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):790-796. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.021.
- Couderc C, Jolivet S, Thiébaud AC et al. Fluoroquinolone use is a risk factor for methicillin-resistant Staphylococcus aureus acquisition in long-term care facilities: a nested case-control study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):206-215. doi:10.1093/cid/ciu236.
- Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(1):26-38. doi:10.1093/jac/dkm416.
- Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y et al. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis.* 2018;66(3):329-336. doi:10.1093/cid/cix794.
- Patterson RA, Stankewicz HA. Penicillin Allergy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [2023-6-23]. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459320/>>.
- Minaldi E, Phillips EJ, Norton A. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2021;62(3):449-462. doi:10.1007/s12016-021-08903-z.
- Ben-Shoshan M. Most children labeled as penicillin allergic are at low risk for true penicillin allergy. *J Pediatr.* 2017;188:308-311. doi:10.1016/j.jpeds.2017.06.061.
- Paukert J, Kopelentová E, Dvořáková L, et al. Alergie na betalaktamová antibiotika v dětském věku. *Čes-slov Pediat.* 2015;70(1):9-13. Available from <<https://www.prolekar.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatric/2015-1/alergie-na-betalaktamova-antibiotika-v-detskem-veku-51386>>.
- Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β-Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy (Basel).* 2019;7(3):103. doi:10.3390/pharmacy7030103.
- Lee Y, Bradley N. Overview and Insights into Carbapenem Allergy. *Pharmacy (Basel).* 2019;7(3):110. doi:10.3390/pharmacy7030110.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-437. doi:10.1111/all.12350.
- Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, et al. β-Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy.* 2021;14:31-46. doi:10.2147/JAA.S242061.
- Kalabusová B. Alergie, anafylaxe, anafylaktický šok. *Med. praxi.* 2016;13(2):89-92 [Urol. praxi 2016;17(1):27-29]. Available from <<https://www.solen.cz/pdfs/med/2016/02/09.pdf>>.
- Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β-Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):72-81.e1. doi:10.1016/j.jaip.2017.08.027.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):179-186. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.025.
- De Groot AC. Patch testing in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A literature review. *Contact Dermatitis.* 2022;86(6):443-479. doi:10.1111/cod.14090.
- Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Princess Margaret Hospital, Laichikok, Hong Kong, Lee Q. Use of cephalosporins in patients with immediate penicillin hypersensitivity: cross-reactivity revisited. *Hong Kong Med J.* 2014;20(5):428-436. doi:10.12809/hkmj144327.
- Picard M, Robitaille G, Karam F, et al. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2722-2738.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.05.038.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):685-691.e3. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.012.
- Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, et al. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):972-976. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.011.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):994-999. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.052.
- Devchand M, Trubiano JA. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. *Aust Prescr.* 2019;42(6):192-199. doi:10.18773/austprescr.2019.065.
- Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):745. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0403.
- Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75(6):1300-1315. doi:10.1111/all.14122.

# Fokálně segmentální glomeruloskleróza

Silvie Rajnochová Bloudíčková<sup>1</sup>, Dana Thomasová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

<sup>2</sup>ÚBLG FN Motol a 2. LF UK, Praha

Fokálně segmentální glomeruloskleróza, FSGS, je progresivní onemocnění glomerulů různé etiologie, které vede u téměř 50 % pacientů k nezvratnému selhání ledvin. FSGS je podmíněna poškozením podocytů histologicky charakterizovaným parciální sklerotizací glomerulů, klinicky nejčastěji nefrotickou proteinurií či nefrotickým syndromem a neuspokojivou léčebnou odpovědí. Transplantace ledviny je u pacientů s FSGS spojena s vysokým rizikem rekurence a horšími dlouhodobými výsledky. Zásadní pro prognózu pacienta je včasná léčba, která se liší u jednotlivých forem FSGS (primární, sekundární, genetická).

**Klíčová slova:** fokálně segmentální glomeruloskleróza, genetika, léčba, nefrotický syndrom, rekurence, rizikové faktory, transplantace.

## Focal segmental glomerulosclerosis

Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS, is a progressive glomerular disease of different etiology that leads in almost 50 % of patients to end stage renal failure. FSGS is caused by damage of podocytes, histologically characterized by partial scarring of glomeruli, clinically by nephrotic-range proteinuria or nephrotic syndrome and unsatisfactory therapeutic response. Kidney transplantation in FSGS patients is associated with high risk of disease recurrence and worse long-term outcomes. Early treatment is essential for the patient's prognosis, which varies between different forms of FSGS (primary, secondary, genetic).

**Key words:** focal segmental glomerulosclerosis, genetics, nephrotic syndrome, recurrence, risk factors, therapy, transplantation.

## Úvod

Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) představuje skupinu onemocnění různé etiologie definovanou histologickým nálezem v renální biopsii, který je charakterizován primárně lézí a deplecí podocytů. Iniciálně nacházíme fúzi pedicel podocytů rozlišitelnou na úrovni elektronové mikroskopie, v časných stadiích známky fokální sklerotizace glomerulů postihující jen minoritu glomerulů, které s progresí onemocnění postihuje většinu glomerulů vyúsťující v globální glomerulosklerózu.

V současné době dělíme FSGS na primární, sekundární a geneticky podmíněnou formu, jež se mnohdy svými klinickými projevy překrývají a jejich odlišení může představovat diagnostický problém. Určení formy FSGS je však klíčové pro stanovení terapeutického postupu a pro prognózu pacienta. FSGS patří mezi nejčastější příčiny chronického onemocnění ledvin vedoucí k jejich nezvratnému selhání.

## Epidemiologie a patogeneze

Prevalence FSGS se pohybuje mezi 1,4 až 21 případy na milion obyvatel v závislosti na rase (5x vyšší incidence u černé rasy) a geografii. FSGS se řadí mezi tzv. podocytopatie, onemocnění postihující primárně podocyty. Tyto vysoce diferencované buňky udržují integritu glomerulární bazální membrány (GBM). Poškození podocytů vede k jejich nekróze, následnému obnažení GBM a hypertrofii reziduálních podocytů. Kompenzatorní intrakapilární hypertenze dále poškozuje podocyty, endoteliální buňky a mezangium vyúsťující ve fokálně-segmentální sklerotizaci (1).

Patogeneze nebyla stále jednoznačně objasněna. U primární formy FSGS se předpokládá autoimunitní mechanismus podocytárního poškození vznikajícího v důsledku plazmatického cirkulujícího permeabilního faktoru, který však dosud nebyl jednoznačně identifikován. Sekundární FSGS vzniká v důsledku jiné primární léze – virová infekce

(HIV-1, parvovirus B-19, HCV, CMV, EBV), indukce léky (pamidronát, interferony, anabolické steroidy, lithium, mTORi) či drogami (heroin), malignity, hyperfiltrace v reziduálních nefronech (VVV urotraktu, stavy po nefrektomii, nízká porodní hmotnost) nebo v rámci adaptivních změn (hypertenze, hemodynamické příčiny, obezita), důsledek primárních glomerulopatií. Genetická forma FSGS, familiární či sporadická, je podmíněna mutacemi v genech kódujících proteiny, jejichž funkcí je udržovat strukturální a funkční stabilitu a homeostázu podocytů a glomerulární bazální membrány (2). Monogenní FSGS je podmíněna patogenními variantami ve spektru dominantních (AD) nebo recesivních genů (AR), které jsou odlišné pro různé geografické oblasti, etnicity i věkové skupiny. V současné době bylo identifikováno více než 50 genů asociovaných s FSGS. U FSGS s nástupem v dětství jsou častější mutace v AR genech, s nástupem v dospělosti pak v AD genech. Specifikem FSGS na podkladě mutací v AD genech je inkompletní penetrance s velkou variabilitou symptomů mezi jedinci nesoucími stejný genotyp, což ztěžuje diagnostiku. Nejčastěji mutovaný gen u FSGS v kojeneckém věku jen NPHS1 (nephrin), v dětském věku NPHS2 (podocin) a v dospělosti COL4A3/4/5. Genetická FSGS může být renálně limitovaná nebo se vyskytovat v rámci syndromů, mutace v některých genech ale mohou způsobovat jak izolovanou FSGS nefropatii, tak syndromické onemocnění. V rámci genetických syndromů může být FSGS asociována například s poruchami smyslových orgánů, mentální retardací, neurologickými či kostními aberacemi (Tab. 1). Většina genetických forem FSGS se manifestuje v dětském věku, ale předpokládá se, že v dospělosti je příčinou až v 10–14 % (3, 4).

## Histopatologie

V závislosti na stupni pokročilosti je FSGS histologicky charakterizována fokálně segmentální glomerulosklerózou a fibrózou intersticia. Podocyty jsou již terminálně diferencované buňky, které nejsou schopny další proliferace, a proto je jejich schopnost kompenzatorní hypertro-

fie značně limitovaná. Po překročení kompenzatorních mechanismů dochází k odlučování podocytů od GBM, následnému obnažení GBM a tvorbě synechií, zvýšení intraglomerulárního kapilárního hydrostatického tlaku, kolapsu kapilárních klíčků a akumulaci extracelulární matrix tvořících typickou sklerotizaci kapilárního trsu. Typické je fokální, tedy nerovnoměrné, postižení glomerulů v kůře ledvin. Segmentální značí postižení jen části glomerulárního trsu. Nicméně v průběhu progresse onemocnění dochází k postupnému zániku celých glomerulů (4).

Dle kolumbijské klasifikace světelná mikroskopie (LM) rozlišuje varianty FSGS, bez ohledu na její etiologii, na variantu kolabující, celulární, perihilovou, tip lesion (periferní) a nespecifikovanou (NOS) (Tab. 2). Nález není patognomický pro jednotlivé varianty FSGS, proto nelze její etiologii stanovit pouze na základě LM (5). Imunofluorescence také není patognomická pro jednotlivé varianty FSGS, ale umožní vyloučit nespecifickou příčinu glomerulosklerózy, která vzniká v důsledku jiných imunitně mediovaných glomerulonefritid. Nápomocná v rozlišení primární a sekundární formy FSGS může být mikroskopie elektronová (EM) (6).

## Klinický obraz

FSGS se manifestuje subnephrotickou či nephrotickou proteinurií, často až obrazem nephrotického syndromu. Prevalence nephrotického syndromu se pohybuje mezi 50–90 %, především u primární formy FSGS. Genetická FSGS s manifestací v dětském věku je charakterizovaná nephrotickým syndromem a rychlou progresí chronického onemocnění ledvin (CKD), v dospělém věku nephrotickou proteinurií a pomalu progredující CKD.

## Diagnóza

Diagnóza se opírá o anamnézu (osobní a rodinnou), klinické a laboratorní parametry a histologické vyšetření. Histologický obraz koreluje s dobou trvání onemocnění. Iničiální fáze FSGS může mít v LM zcela normální nález a je detekovatelná pouze v EM. Naopak v pozdní fázi dominuje glomerulo-

**Tab. 1.** Výběr mutovaných genů asociovaných s FSGS s častějším výskytem v české populaci

Gen/protein	Dědičnost	Věk manifestace	Případná asociace se syndromem
NPHS1/nephrin	AR	Kongenitální, časně dětství	
NPHS2/podocin	AR	Časně dětství, adolescence i dospělost	
COL4A3/4/5/			
Kolagen IV- $\alpha$ 3/4/5	AR/AD/XL	Dětství i dospělost	Alportův syndrom – porucha sluchu, zraku
WT1/Wilmsův tumor	AD	Dětství, adolescence	Frasier syndrom – gonadoblastom, mužský pseudohermafroditismus
Denys-Drash syndrom – Wilmsův tumor, mužský pseudohermafroditismus			
ACTN4/ $\alpha$ -actinin-4	AD	Dospělost	
PLCE1/Phospholipase C $\epsilon$ 1	AR	Dětství	
INF2/Inverted formin 2	AD	Adolescence, dospělost	Charcot-Marie-Tooth syndrom – periferní neuropatie
PAX2/Paired box protein PAX2	AD	Adolescence, dospělost	Papilorenální syndrom – zrakové aberace
NUP93/Nucleoporin 93	AR	Dětství	
COQ2/Coenzym Q2,			
Polyprenyltransferáza	AR	Dětství	Encefalopatie
TRPC6/Transient receptor			
Potential cation channel 6	AD	Dospělost	
LMX1B/LIM homeobox TF1 $\beta$	AD	Dětství i dospělost	Nail-patella syndrom – aberace patel a nehtů
CD2AP/CD2-asoc. protein	AD	Dospělost	

**Tab. 2.** Kolumbijská klasifikace FSGS

Varianta	Histologické znaky	Klinické symptomy, prognóza	Progrese do nezvratného selhání ledvin
<b>Kolabující</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hyperplazie podocytů s kolapsem glomerulárního trsu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obvykle abruptní rozvoj nefrotického syndromu</li> <li>kortikorezistence</li> <li>nejhorší prognóza</li> </ul>	70 %
<b>Celulární</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hyperplazie podocytů</li> <li>endokapilární proliferace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>časné stadium FSGS</li> <li>nejčastěji u primární FSGS</li> <li>nejméně častá varianta</li> </ul>	30 %
<b>Perihilová</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>segmentální sklerotizace u vaskulárního pólu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obvykle subnefrotická či nefrotická proteinurie</li> <li>nejčastěji u sekundární FSGS</li> </ul>	30–50 %
<b>Tip lesion (periferní)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>segmentální sklerotizace u proximálního tubulárního pólu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nejčastěji u primární FSGS</li> <li>dobrá odpověď na kortikoidy</li> <li>nejlepší prognóza</li> </ul>	5–20 %
<b>Nespecifikovaná (NOS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>segmentální sklerotizace</li> <li>absence nálezů definujících ostatní varianty</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakákoli forma FSGS</li> <li>nejčastější varianta</li> </ul>	30–40 %

skleróza s fibrózou intersticia. Zásadní je i kvalita bioptického vzorku, neboť v počátečních stádiích bývají postiženy pouze juxtaglomerulární nefrony. Z tohoto důvodu je nezbytná úzká mezioborová spolupráce. Genetické vyšetření může diagnózu FSGS podpořit, stratifikovat typ FSGS a odlišit od jiných geneticky podmíněných nefropatií, např. nefronoftízy nebo Fabryho choroby. Genetické vyšetření je doporučováno provést u pacientů s časnou manifestací onemocnění, které je rezistentní k imunosupresivní léčbě, se syndromickým či familiárním postižením (Graf 1). Nedoporučuje se u sporadických forem s manifestací v adolescenci či dospělosti v případě, že není podezření na genetickou etiologii onemocnění (7).

## Diferenciální diagnóza

Zásadní je rozlišení jednotlivých forem FSGS a odlišení od jiných glomerulopatií. Primární FSGS se manifestuje typicky nefrotickým syndromem, zatímco sekundární FSGS subnefrotickou či nefrotickou proteinurií a detekcí příčiny vedoucí k FSGS. Geneticky podmíněná FSGS se může klinicky manifestovat jako primární i sekundární FSGS, prvním klinickým projevem může být i renální selhání a může být pozitivní rodinná anamnéza. Pravděpodobnost genetické FSGS klesá s věkem její manifestace. V kojeneckém věku se pohybuje mezi 60–100 %, u starších dětí mezi 25–60 %, v adolescenci mezi 10–25 % a v dospělosti mezi 8–14 % (4) (Tab. 3).

## Léčba

Bez ohledu na etiologii FSGS je základem léčby restrikce příjmu soli, korekce hypertenze, která snižuje progresi onemocnění, preferenčně

blokátoři systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) nebo receptoru pro angiotenzin (ARB) posílená o renoprotekci glifloziny (inhibitory SGLT2 – sodium-glucose linked transporter 2). Další léčba závisí na etiologii FSGS. Léčba sekundárních forem FSGS spočívá v léčbě primárního onemocnění, přerušení či vysazení FSGS indukující medikace. Geneticky podmíněná FSGS se léčí pouze maximalizovanou renoprotekcí, tedy kombinací inhibice RAAS a SGLT2. U primárních forem je indikována imunosupresivní léčba. Předpokládá se přímý efekt na stabilizaci cytoskeletu podocyty (cyklosporin) a na funkci podocyty (rituximab). Léčba se zahajuje monoterapií kortikoidy (prednison) v dávce 1 mg/kg, denní dávka by však neměla překročit 80 mg/den. Vstupní dávka prednisonu by měla být podávána minimálně 1 měsíc, optimálně 2–4 měsíce a poté ji pomalu snižovat po dobu 6 měsíců po dosažení kompletní remise. V případě intolerance vysokodávkových kortikoidů anebo přítomnosti komorbidit (těžká osteoporóza, závažné psychiatrické onemocnění, špatně kontrolovaný diabetes) je možné modifikovat iniciační léčbu na kombinaci cyklosporinu v dávce 3–5 mg/kg/den a malé dávky prednisonu. Léčebná odpověď je velmi silným prognostickým faktorem progrese onemocnění. Kompletní remise dosahuje 40–50 % pacientů. Naopak nejhorší prognózu s vysokým rizikem progrese onemocnění mají pacienti bez ovlivnění proteinurie i přes 12–16týdenní léčbu. Tyto kortikorezistentní formy mají být léčeny kombinací s cyklosporinem, popř. takrolimem, po dobu alespoň 4–6 měsíců. V případě navození remise je vhodné pokračovat po dobu dalších 12 měsíců a poté dávku kalcineurinového inhibitoru (CNI) pomalu snižovat. Pokud je tato léčba neúčinná anebo ji pacient netoleruje, pak

**Tab. 3.** Diferenciální diagnóza jednotlivých forem FSGS

Varianta	Histologické znaky	Klinické symptomy, prognóza	Progrese do nezvratného selhání ledvin
<b>Kolabující</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hyperplazie podocytů s kolapsem glomerulárního trsu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obvykle abruptní rozvoj nefrotického syndromu</li> <li>kortikorezistence</li> <li>nejhorší prognóza</li> </ul>	70 %
<b>Celulární</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hyperplazie podocytů</li> <li>endokapilární proliferace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>časné stadium FSGS</li> <li>nejčastěji u primární FSGS</li> <li>nejméně častá varianta</li> </ul>	30 %
<b>Perihilová</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>segmentální sklerotizace u vaskulárního pólu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obvykle subnefrotická či nefrotická proteinurie</li> <li>nejčastěji u sekundární FSGS</li> </ul>	30–50 %
<b>Tip lesion (periferní)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>segmentální sklerotizace u proximálního tubulárního pólu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nejčastěji u primární FSGS</li> <li>dobrá odpověď na kortikoidy</li> <li>nejlepší prognóza</li> </ul>	5–20 %
<b>Nespecifikovaná (NOS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>segmentální sklerotizace</li> <li>absence nálezů definujících ostatní varianty</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakákoli forma FSGS</li> <li>nejčastější varianta</li> </ul>	30–40 %

Lze použít mykofenolát mofetil (MMF) v dávce 1 g 2× denně alespoň 6 měsíců. MMF je doporučován také namísto CNI v případě pokročilé renální dysfunkce s eGFR pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Rituximab lze zvážit u kortikodependentních pacientů, u kortikorezistentních pacientů je jeho účinnost nižší (8, 9).

## Další zkoušené molekuly

Nemalá část pacientů zůstává k léčbě refrakterní a progreduje do nezvratného selhání ledvin.

Ofatutumab, anti-CD20 protilátka, byla úspěšně použita u dětí ve dvou malých kohortách, které byly rezistentní k imunosupresivní léčbě. Abatacept, inhibitor T-buněčné kostimulace mediované CD80 zasahující do interakce integrinů, neprokázal účinnost v kazuistických sděleních. V současné době probíhají studie s inhibitory komplementu (avacopan), anti-TNF protilátkami (adalimumab), bleselumabem, fresolimumabem, bardoxolonem či sparsentanem (10, 11).

## Plazmaferéza

Použití aferézy vychází z hypotézy, že primární FSGS je podmíněna plazmatickým cirkulujícím permeabilním faktorem. Dle KDIGO doporučení není užití plazmaferézy doporučováno jako součást standardní léčby primární FSGS, především z důvodu absence dat z randomizovaných prospektivních studií. Z dosud publikovaných kazuistických sdělení dlouhodobé remise dosáhlo 46 % pacientů, kdy byla plazmaferéza (PF) či výměna plazmy (PE) užitá jako aditivní léčba ke standardní imunosupresi. Podobně nejednoznačná data poskytly malé studie věnující se efektu PF/PE na rekurenci FSGS po transplantaci ledviny (12).

## Transplantace ledviny u pacientů s FSGS

Metodou volby nezvratného renálního selhání v důsledku FSGS, do něhož dospěje 40–70 % pacientů během 10–20 let od stanovení diagnózy, je transplantace ledviny. Úspěch transplantace je limitován poměrně vysokým rizikem rekurence FSGS, které je udáváno mezi 40–60 %. Rizikovými faktory rekurence jsou mladý věk v době manifestace onemocnění, jeho rychlá progresse do nezvratného renálního selhání (během 3 let), negativní rodinná anamnéza, bilaterální nefrektomie, žijící dárce a ztráta předchozího štěpu na rekurenci FSGS. U pacientů, u nichž došlo k selhání štěpu na rekurenci FSGS, je retransplantace spojena s 80–100% pravděpodobností rekurence. Histopatologické nálezy nativních ledvin nepredikují riziko rekurence po transplantaci.

Pětileté přežití štěpů u pacientů s FSGS je signifikantně horší v porovnání s non-FSGS pacienty (81 vs. 88 %), stejně tak je horší pětileté přežití štěpu u pacientů s rekurencí v porovnání s pacienty bez rekurence (52 % vs. 83 %). Rekurence FSGS vede k selhání funkce štěpu u poloviny pacientů. Genetické ani sekundární FSGS prakticky nerekurují, ale primární FSGS rekuruje ve 30–80 %, nejčastěji během prvních dvou let po transplantaci. V případě úvahy o transplantaci ledviny může být genetické vyšetření nápomocné k verifikaci či vyloučení genetické příčiny FSGS u kandidáta transplantace, predikci rizika rekurence a k vyloučení patognomické mutace u asymptomatického potenciálního žijícího dárce (13, 14).

Léčba rekurence FSGS dosud nebyla standardizována pro nedostatky randomizovaných studií. Doporučení tedy vycházejí z doporučení malých kohortových studií a kazuistických sdělení. Plazmaferéza je hlavní léčebnou modalitou rekurence FSGS, přestože odpověď na ni není konzistentní. Přibližně 60 % pacientů dosáhne kompletní remise, 20 % parciální remise a 20 % je rezistentních. Třetina pacientů s navozenou kompletní remisí však vyžadují dlouhodobou (chronickou) aferézu k jejímu udržení. U těchto pacientů lze využít imunoabsorpce, která je selektivní a bezpečná. U části pacientů rezistentních k léčbě plazmaferézou byl úspěšně použit rituximab (15). V nedávno publikované retrospektivní multicentrické studii byla kombinace rituximabu a PF účinnější v navození remise v porovnání s užitím rituximabu s vsazením PF (47 vs. 16 %). Pětileté přežití štěpu u pacientů s léčebnou odpovědí na rituximab byl zaznamenán ve 100 %, zatímco u pacientů nereagujících na léčbu pouze ve 34 % (16). Slibné výsledky byly recentně publikovány u použití ofatumumabu u pacientů refrakterních k léčbě rituximabem (17, 18).

Retransplantace ledviny v případě selhání štěpu na podkladě rekurence FSGS by měla být vždy zvažována individuálně. Preemptivní podání rituximabu ani užití aferézy nesnižuje riziko rekurence FSGS (15, 19).

## Závěr

FSGS představuje skupinu onemocnění různé etiologie, jejichž společným znakem je poškození podocytů. Určení etiologie FSGS je klíčové pro stanovení optimální terapie a prognózy pacienta. Kromě nefrologického, histopatologického vyšetření má své místo i cílené genetické vyšetření. Prakticky polovina pacientů s FSGS dospěje k nezvratnému selhání ledvin. Transplantace ledviny je asociována s vysokým rizikem rekurence onemocnění, které významně snižuje dlouhodobé přežití štěpu.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Předkládaná přehledová práce byla realizována za grantové podpory NV19-06-00443. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Shabaka A, Ribera AT, Fernández-Juárez G. Focal segmental glomerulosclerosis: State-of-the-art and clinical perspective. *Nephron* 2020; 144:413-427. doi: 10.1159/000508099
- Liu J. and Wang W. Genetic basis of adult-onset nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Front Med.* 2017 Sep;11(3):333-339. doi: 10.1007/s11684-017-0564-1.
- Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Mar 7;12(3):502-517. doi: 10.2215/CJN.05960616.
- De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, et al. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Mar;29(3):759-774. doi: 10.1681/ASN.2017090958
- Sethi S, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Mar;30(3):375-84. doi: 10.1093/ndt/gfu035

6. De Vriese AS, Wetzels JF, Glassock R, et al. Therapeutic trials in adult FSGS: lessons learned and the road forward. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Sep;17(9):619-630. doi: 10.1038/s41581-021-00427-1.
7. Ahn W, Bomback AS. Approach to Diagnosis and Management of Primary Glomerular Diseases Due to Podocytopathies in Adults: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jun;75(6):955-964. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.019.
8. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):753-779. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015.
9. Osterholt T, Todorova P, Kühne L, et al. Repetitive administration of rituximab can achieve and maintain clinical remission in patients with MCD or FSGS. *Sci Rep* 2023 Apr 28;13(1):6980. doi: 10.1038/s41598-023-32576-7.
10. Trachtman H. Emerging drugs for treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2020 Sep;25(3):367-375. doi: 10.1080/14728214.2020.1803276.
11. Colucci M, Labbadia R, Vivarelli M, et al. Ofatumumab rescue treatment in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology* (2020) 35:341–345. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04365-w>
12. Miao J, Krisanapan P, Tangpanithandee S, et al. Efficacy of extracorporeal plasma therapy for adult native kidney patients with Primary FSGS: a Systematic review. *Ren Fail* 2023 Dec;45(1):2176694. doi: 10.1080/0886022X.2023.2176694.
13. Shoji J, Mii A, Terasaki M, Shimizu A. Update on Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis in Kidney Transplantation. *Nephron* 2020;144 Suppl 1:65-70. doi: 10.1159/000510748.
14. Bai J, Zhang T, Wang Y, et al. Incidence and risk factors for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2201341. doi: 10.1080/0886022X.2023.2201341.
15. Kienzl-Wagner K, Waldegger S, Schneeberger S. Disease Recurrence-The Sword of Damocles in Kidney Transplantation for Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *ont Immunol.* 2019 Jul 17;10:1669. doi: 10.3389/fimmu.2019.01669.
16. Garrouste C, Canaud G, Büchler M, et al. Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation* 2017 Mar;101(3):649-656.
17. Wang CS, Liverman RS, Garro R, et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017 May;32(5):835-841. doi: 10.1007/s00467-017-3621-8.
18. Bernard J, Bruel A, Allain-Launay E, et al. Ofatumumab in post-transplantation recurrence of a pediatric steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant.* 2018 Jun;22(4): e13175. doi: 10.1111/ptr.13175.
19. Al Shamsi HR, Shaheen I, Aziz D. Management of recurrent focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) post renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2022 Jan;36(1):100675. doi: 10.1016/j.trre.2021.100675.

# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

**AMGEN**<sup>®</sup>

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer  
Ingelheim**

**Dr.Max<sup>+</sup>**

 **KRKA**

 **VIATRIS**

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

 **PRO.MED.CS  
Praha a.s.**

 **Roche**

**sanofi**

**SERVIER**   
*moved by you*

**ZENTIVA**

# Vnitřní lékařství

[www.casopisvitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvitrnilekarstvi.cz)