

# Vnitřní lékařství

# 1

2025  
ROČNÍK 71

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 – HYPERURIKEMIE

Hyperurikémie a dnová artritida

Hyperurikémie a ledviny

Hyperurikémie a metabolický syndrom

Alopurinol a urikosurika

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Význam s metabolismem asociované steatózy jater a její terapie

Estrogenní léčba a činnost jater

Humorální biomarkery a fibrilácia predsiení

## KAZUISTIKY

Angioedém na podkladě deficitu C1 inhibitoru

## FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Tirzepatid – slibný lék pro kardiovaskulární protekci a léčbu diabetu a obezity

## VE ZKRATCE

Nová doporučení léčby hyperglykemických krizí u pacientů s diabetem

**Spojili jsme síly**

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

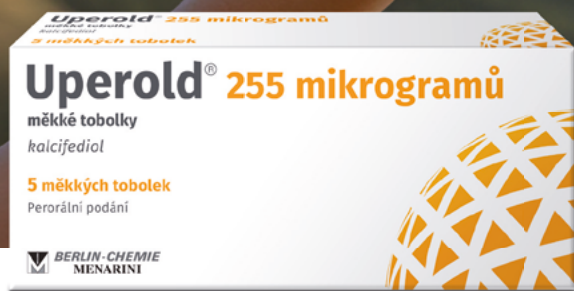
**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Uperold®

kalcifediol 255 µg

## O KROK NAPŘED V LÉČBĚ I PREVENCI NEDOSTATKU VITAMINU D

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ  
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ<sup>1,4</sup>



**1** JEDNODUCHÉ  
DÁVKOVÁNÍ<sup>1</sup>

**RYCHLEJŠÍ  
EFEKT<sup>2</sup>**

**ÚČINNÁ  
LÉČBA<sup>1,2</sup>**

**PREDIKOVATELNÉ  
VÝSLEDKY<sup>3</sup>**

### Indikace přípravku Uperold®:¹

- Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

#### Zkrácená informace o přípravku Uperold®

**Složení:** Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalcie, kalciová litiáza, hypervitaminóza D. **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další induktory enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestýramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčiku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalcie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití.

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. 2. Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandí ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. 3. Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martin R, Pludowski P. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. Nutrients. 2022;14(9):1943. 4. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513.

**Popis studie ref. č. 2 (Pérez et al., 2021):** Design studie: Roční dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitamínu D ve srovnání s cholecalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placebo po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholecalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH)D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0% postmenopauzálních žen léčených kalcifediolem a 8,2% žen léčených cholecalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

**Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.**

**Novinka**



# Kyselina močová a hyperurikémie

Kyselina močová (KM) je považována za jeden z významných antioxidantů v biologických tekutinách i v séru a může tak chránit před ischemickým poškozením mozku a myokardu. Příliš nízká hladina KM působí tedy nepříznivě. Pokud koncentrace KM v séru přesáhne její rozpustnost (cca nad 380  $\mu\text{mol/l}$ ), dojde ke tvorbě krystalů mononatriumurátu. Tyto krystaly se mohou ukládat v kloubech (dna), v ledvinách (urátová nefropatie nebo urátové kameny) nebo v podkoží (urátové tofy). V tomto čísle časopisu shrnuli zmíněné choroby odborníci v této problematice.

Prevalence hyperurikémie (HU) činí podle amerických analýz v USA 21 %, v Evropě 27 % a v Japonsku 9,6 %. V posledních dvou dekáдах stoupá její prevalence i z důvodu stárnutí populace, nevhodného stravování, zvýšené prevalence obezity, onemocnění ledvin aj. V české populaci se vyskytuje HU v průměru u 15 % populace v závislosti na věku a pohlaví: s věkem stoupá výskyt HU a vyskytuje se více u mužů než u žen.

V řadě doporučených postupů je HU zařazena mezi kardiovaskulární (KV) rizikové faktory. Evropská společnost pro hypertenzi (ESH) ve svých doporučeních z roku 2023 uvádí, že HU a dna zvyšují KV riziko a riziko vzniku hypertenze. Stejný údaj lze nalézt již ve společných doporučeních ESH/ESC z roku 2018. Doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) z roku 2022 navrhuje dosáhnout urikémie  $< 360 \mu\text{mol/l}$  ( $< 6 \text{ mg/dl}$ ) z důvodu potenciálního snížení rizika KV příhod a KV mortality.

Existují tři fenotypy pacientů s hyperurikémií (1): 1. Pacienti s dnou. Zvýšené KV riziko u pacientů se dnou lze vysvětlit kumulací krystalků natriumurátů do stěny cévní a vyvolání zánětu a endotelové dysfunkce.

2. Pacienti se zvýšenou aktivitou xantinoxidázy (XO). Tento fenotyp HU je spojen s vysokým KV rizikem. XO může přispívat svými účinky na endotel ke KV riziku: navozuje tvorbu kyslíkových radikálů a má pro-

zánětlivý a protrombotický účinek na endotel. Kromě toho moduluje vrozenou imunitu, zvyšuje tonus cév a krevní tlak, podporuje ukládání tukové tkáně a redukuje produkci vazodilatačního NO. Přispívá k rozvoji hypertenze, nadváhy a obezity, dyslipidemie, diabetu, chronického onemocnění ledvin a KV onemocnění. Aktivita XO je dána geneticky a je stimulována přejídáním se zvýšeným příjmem potravy bohaté na puriny a fruktózu. U těchto pacientů je třeba změnit stravovací návyky a zároveň potlačit aktivitu XO alopurinolem.

Jak zjistíme tento fenotyp s vysokým KV rizikem? Pro jednoduchost byl navržen nový snadno dostupný index. Jedná se o poměr sérové hladiny KM a kreatininu (Kr):  $s\text{KM} / s\text{Kr}$  (v  $\mu\text{mol/l}$ ). Pokud je tento index větší než 3,6 (nebo větší než 5,35 pokud jsou hodnoty v  $\text{mg/dl}$ ), jedná se o pacienta se zvýšenou aktivitou XO a vysokým KV rizikem. Výpočet indexu není vhodný u jedinců bez HU! (2).

3. Pacienti s HU bez zvýšené aktivity XO. Tito pacienti mají sníženou renální exkreci KM, ale normální aktivitu XO. Proto u nich není přínosné podávání inhibitoru xantinoxidázy ke snížení HU, ale tato léčba může být dokonce i škodlivá. KV riziko může být také zvýšené, ale méně než u pacientů se zvýšenou aktivitou XO. V prevenci dny by se mohla uplatnit spíše urikosurická terapie.

Na hyperurikémii je třeba pohlížet nejen jako na rizikový faktor pro tvorbu jejích krystalů, které mohou vyvolat dnovou artritidu nebo urátovou nefropatii, ale také jako na KV rizikový faktor a rizikový faktor pro metabolická a renální onemocnění, a to již při nižších hladinách, než je typické pro tvorbu krystalů (3).

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie  
2. interní klinika FN a LF UK v Plzni

## LITERATURA

1. Borghi C, Fogacci F, Piani F. Causal relationship between serum uric acid and cardiovascular disease: A Mendelian randomization study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2024;54:101503.
2. Casiglia E, Tikhonoff, Virdis A. Serum uric acid / serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events. Detection of prognostic cardiovascular cut-off values. *J Hypertens.* 2023 Jan 1;41(1):180–186.

3. Vrablík M, Borghi C, Rosolová H, et al. Diagnostika a léčba hyperurikémie v kardiovaskulární prevenci na základě patofyziologického mechanismu jejího vzniku. Expertní konsensus českých a slovenských odborníků. Leden 2024.

Vnitřní lékařství

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



# Obsah

## EDITORIAL / EDITORIAL

### Kyselina močová a hyperurikemie

Uric acid and hyperuricaemia

Hana Rosolová - - - - - 3

## HLAVNÍ TÉMA – HYPERURIKEMIE / MAIN TOPIC – HYPERURICEMIA

### Hyperurikemie a dnava artritida

Hyperuricaemia and gouty arthritis

Jan Voříšek, David Suchý- - - - - 8

### Hyperurikemie a ledviny

Hyperuricaemia and kidneys

Brenda Mercy Musungu, Marie Vaňková, Kateřina Oulehle, Oskar Zakiyanov, Jan Vachek, Vladimír Tesař - - - - - 14

### Hyperurikemie a metabolický syndrom

Hyperuricaemia and metabolic syndrome

Lukáš Rozsival, Michael Jenšovský, Jana Urbanová, Natálie Michalcová, Ludmila Brunerová,  
Jana Malinovská, Juraj Michalec, Jan Brož - - - - - 18

### Alopurinol a urikosurika

Allopurinol and uricosurics

Jiří Slíva- - - - - 24

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

### Analýza indikací transfuzních přípravků v Krajské nemocnici Liberec, a. s.

Analysis of indications for blood components in the Regional Hospital Liberec, as

Petr Papoušek, Renata Procházková

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Význam s metabolismem asociované steatózy jater a její terapie

The significance of metabolism-associated steatotic liver disease and its treatment

Adam Vašura, Evžen Machytko, Marek Bužga, Jitka Macháčková, Jan Král- - - - - 29

### Estrogenní léčba a činnost jater

Estrogenic treatment and liver functions

Jiří Slíva- - - - - 37

### Humorálne biomarkery a fibrilácia predsiení

Humoral biomarkers and atrial fibrillation

Martin Ihnatko, Ivica Lazúrová - - - - - 40

### Výživa a její role v primární prevenci osteoporózy

Nutrition and its role in the primary prevention of osteoporosis

Matej Kohutiar, Monika Bartolomějová, Magdaléna Fořtová, Eva Klapková, Jana Čepová

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

### Angioedém na podkladě deficitu C1 inhibitoru

Angioedema caused by of C1 esterase inhibitor deficiency

Ondrej Šantavý, Jaroslav Žák - - - - - 47



# drovelis

14,2 mg estetrolu + 3 mg drospirenonu  
Režim 24/4<sup>(1)</sup>

## PRVNÍ

## ANTIKONCEPCE

## S ESTETROLEM



GEDEON RICHTER

(1) SPC přípravku Drovelis

**ZKRÁCENÉ SPC LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU DROVELIS** ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. **Složení:** Aktivní tableta obsahuje drospirenon 3 mg a estetrol 14,2 mg. Placebo tablety neobsahují léčivou látku. **Indikace:** Perorální antikoncepce. **Dávkování:** Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě následujících dní. Každé následující balení se začíná užívat hned následující den po užití poslední tablety z předchozího balení. **Kontraindikace:** Protože nejsou dosud k dispozici žádné epidemiologické údaje o CHC s obsahem estetrolu, kontraindikace CHC s obsahem ethinylestradiolu jsou považovány za platné i pro použití přípravku Drovelis: Přítomnost rizikových faktorů pro žilní nebo arteriální tromboembolismus. Závažná jaterní onemocnění včetně tumorů. Těžká renální insuficience. Nádory ovlivnitelné pohlavními steroidy. Vaginální krvácení s nejasnou příčinou. Hypersenzitivita na složky přípravku. **Upozornění:** Užívání jakékoli CHC zvyšuje riziko VTE ve srovnání s jejím neužíváním. Nejvyšší riziko je v prvním roce užívání. V souvislosti s užíváním CHC bylo zaznamenáno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Diabetičky užívající CHC musí být pečlivě sledovány. **Interakce:** CHC může interagovat s induktory jaterních enzymů, což může vést až k selhání CHC. Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit koncentrace estrogeneru nebo progestinu v plazmě. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Drovelis není indikován během těhotenství. CHC se během kojení obecně nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří metroragie (4,3 %), bolest hlavy (3,2 %), akné (3,2 %), vaginální krvácení (2,7 %) a dysmenorea (2,4 %). Mezi další časté NU patří: Poruchy nálady a libida, Abdominální bolest, Nauzea, Bolest prsu, Kolísání tělesné hmotnosti. **Velikosti balení:** 84 (3x28). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1547/001-004. **Datum schválení:** 19.5.2021. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

### **Léčba monoklonální gamapatie renálního významu s projevy choroby z ukládání lehkých řetězců (Light Chain Deposition Disease – LCDD) v transplantované ledvině. Popis případu a přehled literatury**

Treatment of monoclonal gammopathy of renal significance with manifestations of Light Chain Deposition Disease (LCDD) in the transplanted kidney

Tomáš Rohál, Martin Kment, Luděk Voska, Zdeněk Adam, Marek Borský, Lenka Zdražilová-Dubská, Marta Krejčí, Zdeněk Král, Luděk Pour

## FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

### **Tirzepatid – slibný lék pro kardiovaskulární protekci a léčbu diabetu a obezity**

Tirzepatide – a promising medication for cardiovascular protection and treatment of Type 2 diabetes and obesity

Pavλίna Piřhová - - - - - 51

## VE ZKRATCE / IN BRIEF

### **Nová doporučení léčby hyperglykemických krizí u pacientů s diabetem**

New recommendations on hyperglycemic crises treatment in patients with diabetes

Jan Škrha jr. - - - - - 58

# Připravujeme do Vnitřního lékařství

2025

2

## HLAVNÍ TÉMA – Kardiologie

- Co přinášejí nová doporučení ESC 2024 pro léčbu hypertenze?
- Nové trendy v diagnostice a léčbě infekční endokarditidy
- Nové trendy v diagnostice a léčbě akutních a chronických koronárních syndromů
- Nové trendy v diagnostice a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Diabetes mellitus a chronická renální insuficience
- Alergie na pyl břízovitých, alergenová imunoterapie a pylově potravinový syndrom
- Možné klinické vztahy mezi exokrinní a endokrinní chybí konec názvu článku

## FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

- Kyselina bempedoová v klinické praxi

## INTERNA HROU

- Hyponatremie a její úskalí v ko(č/st)ce

... a mnoho dalšího



VYJDE  
V DUBNU



# 20. interní medicína pro praxi

6.–7. 3. 2025  
OLOMOUC

## MÍSTO KONÁNÍ

- Clarion Congress Hotel Olomouc, Jeremenkova 36

- účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře

## ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.  
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 26. 2. 2025: **1 900 Kč**
- při registraci od 27. 2. 2025: **2 100 Kč**
- 40% sleva pro lékaře do 35 let**
- 20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2025**

## POŘADATEL

- společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc

## ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ

- Rostislav Reininger, reininger@solen.cz

GENERÁLNÍ PARTNER:

**SERVIER**  
moved by you

HLAVNÍ PARTNER:

**KRKA**

## Program – čtvrtek 6. 3. 2025

SOLEEN MEDICAL EDUCATION

9.00 Začátek odborného programu

### Blok ambulantních internistů

Odborný garant: MUDr. Tomáš Hauer

- Ekonomické a provozní realie ambulantní interny v roce 2025** – Hauer T.
- Sonografie v klinickém kontextu v každodenní praxi internisty:
- POCUS u akutních zhoršení chronických stavů v interní ambulanci** – Hauer T.
- Význam sonografie ledvin v rámci diagnostiky a léčby pacientů s CHRI** – Orság J.
- Echokardiografie v rámci diagnostiky a léčby srdečního selhání v interní ambulanci** – Václavík J.

### Dobrá rada do vaší ordinace I.

- Osud probiotik v našem těle** – Emmer J.

### Kardiovaskulární onemocnění

Odborná garantka: MUDr. Petra Vysočanová

- Nastavení optimální KV terapie v ordinaci internisty** – Wohlfahrt P.
- Vedení AHT léčby v průběhu hospitalizací a před operačními výkony** – Vysočanová P.

### Pokroky v léčbě srdečních onemocnění: Praktické zkušenosti a multidisciplinární pohled

- Praktické zkušenosti s léčbou mavacamtenem** – Kapsová E  
*Přednáška podporovaná společností Bristol Myers Squibb, spol. s r. o.*
- Srdce a ledviny v metabolické harmonii: Význam spolupráce** – Vachek J.  
*Přednáška podporovaná společností Boehringer Ingelheim, s. r. o.*

### Perspektivy medicíny

- IP Eticky sporné situace v interní medicíně a praktickém lékařství** – Ivanová K.

### Vzácná onemocnění v interní medicíně – Blok podpořen společností Sanofi s.r.o.

Odborní garanti: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

- Lyzosomální střádavá onemocnění v praxi** – Ješina P.
- Co se může skrývat za hypertrofií levé komory** – Linhart A.
- Svalová slabost** – Mensová L.
- Kdy pomyslet na Gaucherovu nemoc?** – Sandecká V.

### Dobrá rada do vaší ordinace II

- I dušnost může mít vzácnější příčiny...** – Hutyra M.  
*Přednáška podporovaná společností AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH – organizační složka*

### Komplikace imunoterapie u onkologického pacienta

Odborný garant: prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

- Spektrum imunoterapie nádorových onemocnění a její toxicity** – Melichar B.
- Možnosti kombinace imunoterapie a radioterapie z pohledu bezpečnosti léčby** – Doležel M.
- Kardiotoxicity imunoterapie** – Spisarová M.
- Vedlejší účinky léčby tebentafusem** – Klabusay M.
- Management toxicity imunoterapie nádorových onemocnění** – Melichar B.

## Program – pátek 7. 3. 2025

### „Když méně je více“ Iniciativa Choosing Wisely – Vybírej moudře

V rámci interaktivního bloku se budou v prezentaci a diskuzi střídát následující přednášející s informacemi o situaci v rámci své odbornosti:

- MUDr. Dan Rakušan, MHA – interna, endokrinologie
- PharmDr. Petra Rozsivalová – klinická farmacie
- MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D. – interna, gastroenterologie a hepatologie
- MUDr. Jiří Nový – interna, kardiologie, urgentní medicína

### Úhrady zdravotní péče v ordinaci internisty

- Přednáška právníka Mgr. Jana Zahálky**

### Dobrá rada do vaší ordinace III

- Lehká kognitivní porucha a demence** – Rössner P., Bártová P.

### Novinky v alergologii

Odborný garant: prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.

- Potravinová alergie pro praxi** – Bělohávková S.
- Alergie na jed blanokřídlého hmyzu – od diagnostiky k léčbě** – Vachová M.
- Možnosti diagnostiky v alergologické praxi** – Panzner P.
- Diferenciální diagnostika angioedémů** – Krčmová I.

15.00 – Předpokládáný závěr kongresu

IP interaktivní přednáška / Změna programu vyhrazena

Registrace a průběžně aktualizovaný program:  
[www.kongresinterna.cz](http://www.kongresinterna.cz)



# Hyperurikemie a dnavá artritida

Jan Voříšek, David Suchý

Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň

Krystaly indukované artropatie vznikají ukládáním depozit krystalů v kloubních strukturách. Nejčastěji se v klinické praxi setkáváme s ukládáním krystalů urátu sodného, což je příčinou dnavé artritidy. Dnavá artritida v dospělosti představuje jedno z nejčastějších zánětlivých kloubních postižení. Zejména pak v rozvinuté části světa, kde v posledních letech vidíme trend k nárůstu tohoto onemocnění. Hlavní rizikový faktor pro vznik dnavé artritidy představuje hyperurikemie, tedy patologické zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi. Dnavá artritida ovlivňuje kvalitu života pacientů nejenom výraznou bolestivostí, ale i poměrně úzkým vztahem ke kardiovaskulárním komplikacím. V terapii využíváme jak farmakologické, tak nefarmakologické postupy. Do komplexní terapie je nutno zahrnout i kontrolu systémových rizik choroby.

**Klíčová slova:** allopurinol, dnavá artritida, febuxostat, hyperurikemie.

## Hyperuricemia and gouty arthritis

Crystal-induced arthropathy is caused by the deposition of crystal deposits in joint structures. Most often in clinical practice we encounter the deposition of sodium urate crystals, which is the cause of gouty arthritis. Gouty arthritis in adulthood is one of the most common inflammatory joint disorders. Especially in the developed part of the world, where in recent years we have seen a trend towards an increase in this disease. The main risk factor for the development of gouty arthritis is hyperuricemia, i.e. a pathological increase in the level of uric acid in the blood. Gouty arthritis affects the quality of life of patients not only by significant pain, but also by a relatively close relationship to cardiovascular complications. In therapy, we use both pharmacological and non-pharmacological procedures. Control of the systemic risks of the disease must also be included in the comprehensive therapy.

**Key words:** allopurinol, gouty arthritis, febuxostat, hyperuricemia.

## Úvod

Dnavá artritida je nejčastější z krystalů indukovaných artritid. Představuje heterogenní metabolické onemocnění, které se vyznačuje tvorbou a ukládáním krystalů urátu sodného v kloubu a kolemkloubních tkáních v důsledku zvýšené hladiny kyseliny močové (hyperurikemie).

Kyselina močová (KM) je konečným degradačním produktem purinů v lidském organismu. Vzniká ze tří zdrojů – externím příjmem potravin s vysokým obsahem purinů, sníženým vylučováním kyseliny močové střevem nebo ledvinami. Močí se za normálních okolností vylučuje většina kyseliny močové. Při poruše funkce ledvin pak může docházet k rozvoji hyperurikemie. Třetím zdrojem zvýšené hladiny kyseliny močové jsou příčiny metabolické, často genetické, tedy zvýšená syntéza de novo v játrech (1). V metabolismu kyseliny močové hraje klíčovou roli enzym xantinoxidáza. Tento enzym katalyzuje přeměnu hypoxantinu

na xantin a dále na kyselinu močovou v játrech, méně pak i v tenkém střevě (2).

## Epidemiologie

Prevalence dnavé artritidy se celosvětově pohybuje v rozmezí 1–4 % a incidence kolísá mezi 0,1–0,3 %. Častěji se vyskytuje u mužů než u žen, a to v poměru 3 : 1 až 10 : 1. Incidence a prevalence dny se s každou dekádou života zvyšuje, přičemž prevalence se zvyšuje na 11–13 % a incidence na 0,4 % u lidí starších 80 let. Rasové menšiny v USA, Maorové na Novém Zélandu, Číňané Han a některé etnické skupiny v Asii mají vyšší výskyt dnavé artritidy oproti zbytku světové populace (3). Nárůst prevalence je způsoben nejen vyšším průměrným věkem populace, ale také změnou stravovacích návyků, zvyšujícím se výskytem obezity, častějším onemocněním ledvin a excesivním užíváním zejména

kličkových a thiazidových diuretik. U nemocných s dnava artritida také nacházíme vyšší výskyt komorbidit. Hypertenze je přítomna až u tří čtvrtin pacientů. Chronické onemocnění ledvin stupně 3 nebo vyšší závažnosti je přítomno u mnoha pacientů s dnava artritida. Zda je souvislost dny s metabolickým syndromem a diabetem kauzální, je stále kontroverzní. Vzhledem k biologickému antioxidačnímu účinku urátů v séru se aktivně zkoumá souvislost dny s neurodegenerativními poruchami (3).

## Historie dnava artritida

Dnava artritida je známa lidstvu již od starověku. Historicky se toto onemocnění označovalo jako „nemoc králů“ či „nemoc bohatých“. Ebersův papyrus a papyrus Edwina Smithe (kolem 1550 př. n. l.) zmiňují artritidu prvního metakarpofalangeálního kloubu jako odlišný typ artritidy. Tyto starověké rukopisy citují ještě starší egyptské texty (kolem roku 2500 př. n. l.) o dnava artritida, jejichž autorství bylo připisováno Imhotepovi (4). V textech známého řeckého lékaře Hippokrata (kolem roku 400 př. n. l.) byla zaznamenána absence dnava artritida u eunuchů a premenopauzálních žen (5). Aulus Cornelius Celsus (30 n. l.) popsal souvislost s alkoholem, pozdější nástup u žen a souvislost s problémy s ledvinami. Nizozemský vědec Antonie van Leeuwenhoek poprvé popsal mikroskopický vzhled krystalů natrium urátů v roce 1679 (6). V roce 1848 anglický lékař Alfred Baring Garrod identifikoval nadbytek kyseliny močové v krvi jako příčinu dnava artritida (7).

## Hyperurikemie

Výskyt hyperurikemie – tedy zvýšení hladiny kyseliny močové (KM) se ve vyspělých státech světa pohybuje kolem 20 procent a má tendenci se zvyšovat. Prevalence hyperurikemie se mezi roky 1988 až 2008 zvýšila o 3,2 % a lze ji prokázat u 21 % mužů a přibližně u 5 % žen (8). Jako patologické se bere zvýšení sérové koncentrace KM nad 360  $\mu\text{mol/l}$  u žen a nad 420  $\mu\text{mol/l}$  u mužů (2). U vyšších primátů a člověka představuje KM konečný degradační produkt purinů. U ostatních savců je dále metabolizována na daleko lépe rozpustný allantoin. Vzhledem k této evoluční genetické změně mají i zdraví lidé hladinu KM blízkou jejímu saturačnímu prahu, při které může docházet k její krystalizaci ve formě urátů sodného a k následnému ukládání těchto krystalů do různých tkání – zejména pak chrupavky a vaziva (9). K produkci KM dochází v játrech, částečně také v tenkém střevě, pomocí enzymu xantinoxidázy. Příčinou zvýšené hladiny KM je tak nepoměr mezi její tvorbou a vylučováním. Uplatňují se faktory genetické i vlivy zevního prostředí. Většina exkrece KM se pak děje prostřednictvím ledvin, méně pak trávicím traktem. 90 % hyperurikemie vzniká v důsledku snížené renální exkrece KM ledvinami, 10 % v důsledku zvýšené produkce KM (8).

Jak už bylo zmíněno v úvodu, k hyperurikemii u člověka může docházet trojí cestou – jednak zvýšeným externím příjmem potravin bohatých na puriny (červené maso, vnitřnosti, mořské plody), zvýšenou degradací adenosintrifosfátu při nadměrné konzumaci fruktózy (slazené nápoje) a alkoholu (pivo, destiláty). Druhým důvodem jsou metabolické příčiny, často genetické, tedy zvýšená syntéza de novo v játrech. Poslední příčinou je pak snížená exkrece KM ledvinami (snížená glomerulární filtrace nebo tubulární sekrece, zvýšená tubulární reabsorpce).

Hyperurikemii můžeme rovněž rozdělit na primární – kam patří příčiny genetické a idiopatická hyperurikemie a na sekundární – nadprodukce KM (v důsledku zvýšeného buněčného obratu – karcinomy, psoriáza), snížená exkrece KM (pokles renálních funkcí) a užívání některých léků (např. thiazidová a kličková diuretika, cyklosporin). Právě sekundární hyperurikemii je vždy nutné vyloučit, protože může být projevem jiného dosud nepoznaného onemocnění nebo užívání léků (viz Tab. 1).

Výskyt hyperurikemie je spojený s metabolickým syndromem (obezita, hypertenze, diabetes 2. typu, dyslipidemie). Hypertenze v rámci metabolického syndromu je zodpovědná za zvýšenou reabsorpci KM v ledvinných tubulech, naopak hyperurikemie sama patří mezi rizikové faktory vzniku hypertenze.

## Klinický obraz dnava artritida

V klinickém obraze dnava artritida můžeme nalézt čtyři fáze průběhu onemocnění – asymptomatickou hyperurikemii, akutní dnava záchvat, interkritické období a chronickou tofózní dnu.

## Asymptomatická hyperurikemie

Často bývá přítomna až roky před samotnou manifestací dnava artritida. U většiny pacientů se zvýšenou hladinou KM v krvi se dnava artritida nemusí objevit vůbec, avšak riziko vzniku dnava záchvatu je výrazně závislé na hladině KM. Roční incidence se udává 4,9 % u pacientů s hladinou KM nad 530  $\mu\text{mol/l}$  a pouze 0,1 % u hladiny kyseliny močové pod 416  $\mu\text{mol/l}$  (2).

## Akutní dnava záchvat

První dnava záchvat obvykle postihuje mužské pohlaví mezi 40. a 50. rokem života (8). Pokud se vyskytne v nižším věku, je nutné po-

**Tab. 1.** Příčiny zvýšené hladiny kyseliny močové

	Nadprodukce kyseliny močové	Snížené vylučování kyseliny močové
<b>Genetické příčiny</b>	enzymatické defekty	polycystické ledviny
	deficience hypoxantin - gvanin fosforyl transferázy (HGPRT) (Leschův - Nyhanův syndrom)	Downův syndrom
	zvýšená aktivita syntázy fosforibózytransferázy	
	deficience fruktóza - 1 fosfát aldolázy	
<b>Získané příčiny</b>	dieta s vysokým obsahem purinů	hypertenze
	hypertriglyceridemie	chronické selhání ledvin (jakékoliv etiologie)
	konzumace alkoholu	léky: cyklosporin, thiazidy, furosemid (a další kličková diuretika), etanbutol, pyrazinamid
	myeloproliferativní onemocnění	intoxikace olovem
	lymfoproliferativní onemocnění	pooperační dehydratace a lačnění
	chemoterapie	toxemie v těhotenství
	psoriáza	

Převzato z: Pavelka K. Diagnostika a terapie dny, Vnitř Lék 2015;61(6):517-526

mýšlet na vrozený enzymatický defekt. Charakteristicky se ataka dnavé artritidy objevuje ve druhé polovině noci, kdy je pacient probuzen výraznou bolestivostí postiženého kloubu. Tento kloub je zároveň výrazně oteklý, zarudlý a je přítomna zvýšená kožní teplota (10). V tomto případě je i pouhý dotyk kloubu velmi bolestivý a pacient často nesnese ani dotek přikrývky. Většinou se jedná o monoartikulární postižení v oblasti metatarzophalangeálního kloubu palce nohy (kolem 55 %) (8), ale postižena mohou být i zápěstí, kolena a hlezna. Polyartritida bývá v tomto stadiu vzácná. Laboratorně nalézáme zvýšené reaktanty akutní fáze zánětu. Z celkových příznaků pak může být přítomna schvácenost, tachykardie, subfebrilie a febrilie. Tato fáze pak obvykle nepřekračuje dobu trvání sedmi dnů.

### Interkritické období

Asymptomatické nebo také bezpříznakové období představuje dobu mezi jednotlivými záchvaty dny, obvykle trvající 6–24 měsíců. U menší části pacientů se dnavý záchvat objeví pouze 1x za život.

### Chronická tofózní dna

Výjimečně se chronická dnavá artritida může rozvinout bez přechodných akutních dnavých záchvatů. Obvykle však navazuje na ataky akutní dnavé artritidy, které nejsou adekvátně léčeny. V těchto případech pak dochází k rozvoji chronické tofózní dny, která se vyvine u 5 až 10 % pacientů. Tvorba tofů souvisí s dobou trvání a stupněm hyperurikémie, obvykle se objevují zhruba po 10 letech od první ataky dnavé artritidy. Nejčastěji jsou lokalizovány v okolí kloubů (extenzorové plochy kloubů rukou a loktů, v oblasti palce nohou a jinde), ale mohou být i v oblasti ušního boltce (viz Obr. 1 a 2). Na rozdíl od akutní dny mohou mít pacienti v tomto stádiu častěji polyartritidu (2). Tofy představují depozita krystalů urátu sodného a na proteoglykany bohaté matrix v měkkých tkáních. V kloubech mohou dnavé tofy způsobovat destrukce až eroze přilehlé kosti (na RTG snímcích hovoříme o tzv. průbojníkových lézích).

**Obr. 1.** Typicky lokalizované tofy; archiv MUDr. Jan Voříšek



Chronická tofózní dna se častěji vyskytuje u renální insuficience nebo u uživatelů thiazidových diuretik.

### Renální manifestace dnavé artritidy

Kromě zmíněných kloubních postižení je významná i renální manifestace dnavé artritidy, která se projevuje ve formě urátové nefropatie způsobené depozity krystalů urátu sodného v intersticiu ledvin anebo jejich depozity ve sběrných kanálcích ledvin.

### Metabolický syndrom

U pacientů s hyperurikémií a dnavou artritidou můžeme často pozorovat vyšší výskyt onemocnění, které jsou součástí metabolického syndromu. V důsledku toho je u této skupiny nemocných častější výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

### Diagnostika dnavé artritidy

Zlatým standardem v diagnostice stále zůstává průkaz urátových krystalů. Specifita pro diagnózu dnavé artritidy se v tomto případě rovná 100 %. Proto u každého pacienta s podezřením na dnavou artritidu je doporučeno pátrat po přítomnosti urátových krystalů ze synoviální tekutiny z kloubu nebo aspirací z dnavého tofu (8). Krystaly natrium urátu jsou viditelné i při použití normálního mikroskopu, ale pro jednoznačný průkaz se používá kompenzovaný polarizační mikroskop, ve kterém se krystaly jeví jako negativně dvojlomné. V cytologii kloubního výpotku nalezneme silně zánětlivý výpotek. V rámci diferenciální diagnostiky je potřebné odeslat výpotek rovněž na bakteriologické vyšetření, protože je nezbytné vyloučení septické artritidy. Z dalších laboratorních metod je zásadní stanovení sérové koncentrace hladiny KM. Diagnóza dnavé artritidy by však neměla být stanovena pouze na podkladě přítomnosti hyperurikémie. Musíme mít na paměti, že až 10 % pacientů v době akutního záchvatu dnavé artritidy může mít normální hladinu KM. Z toho důvodu se doporučuje odběr provádět dvakrát v odstavu dvou týdnů. V případě ataky dnavé artritidy nacházíme elevaci reaktantů akutní fáze zánětu CRP, FW, bývá také přítomna mírná leukocytóza. Nutné je provádět i screening přidružených onemocnění v rámci metabolického syndromu (lipidogram, glykemie, jaterní testy).

**Obr. 2.** Typicky lokalizované tofy; archiv MUDr. Jan Voříšek



**Tab. 2.** Klasifikační kritéria ACR / EULAR (European League Against Rheumatism) pro dnavu artritida z roku 2015

Kritérium	Charakteristika	Skóre
Vstupní kritérium – musí být naplněno	Alespoň 1 epizoda otoku, bolestivosti nebo citlivosti periferního kloubu nebo burzy	
<b>Dostatečné kritérium</b>		
Pokud je naplněno, má pacient dnavu artritida	Prokázaná přítomnost krystalů natrium urátu v postiženém kloubu nebo burze (v synoviální tekutině nebo tofu)	
Při nesplnění je požadováno dosažení 8 a více bodů splněním následujících kritérií:		
<b>Klinická kritéria</b>		
Kdykoli přítomnost symptomatických epizod se známkami postižení kloubu nebo burzy (otok, bolest)	Postižení hlezna nebo nártu (jako součást mono- nebo oligoartikulárního postižení bez postižení I. MTP kloubu)	1
	Postižení I. MTP kloubu (jako součást mono- nebo oligoartikulární epizody)	2
Kdykoli přítomnost charakteristických znaků symptomatických epizod:		
■ erytém překrývající rozsah postiženého kloubu	Jeden charakteristický znak	1
■ pacient nesnese dotek dotek nebo tlak na postižený kloub	Dva charakteristické znaky	2
■ velké obtíže s chůzí nebo nemožnost použít postižený kloub	Tři charakteristické znaky	3
Časový průběh epizod (kdykoli přítomnost dvou a více epizod, bez ohledu na protizánětlivou léčbu);		
■ maximální bolest v méně než 24 hodinách	Jedna typická epizoda	1
■ odeznění symptomů do 14 dnů	Opakované typické epizody	2
■ kompletní vymizení symptomů mezi epizodami		
Průkaz dnavého tofu při klinickém vyšetření	Přítomen	4
<b>Laboratorní kritéria</b>		
Sérová hladina kyseliny močové (ideálně měřená bez hypourikemické léčby v interkritické periodě > 4 týdny od vzniku epizody)	< 240 $\mu\text{mol/l}$	-4
	240 $\leq$ 360 $\mu\text{mol/l}$	0
	360 $\leq$ 480 $\mu\text{mol/l}$	2
	480 $\leq$ 600 $\mu\text{mol/l}$	3
	$\geq$ 600 $\mu\text{mol/l}$	4
Analýza synoviální tekutiny ze symptomatického kloubu nebo burzy	Bez průkazu krystalů natrium urátu	-2
<b>Zobrazovací kritéria</b>		
Průkaz depozit natrium urátu v symptomatickém kloubu		
■ ultrasonograficky	Pozitivní průkaz alespoň jednou z modalit	4
■ DECT		
Rentgenový průkaz poškození kloubu v souvislosti s dnovou artritidou (průkaz jedné a více erozí na RTG rukou a nohou)	Pozitivní průkaz	4

Převzato z: Němec P. a kolektiv. *Revmatologie pro praxi. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2021*

Pokud je diagnóza dnavé artritidy nejistá a není možná identifikace urátových krystalů, je vhodné doplnit rovněž zobrazovací vyšetření. RTG vyšetření je základní metodou především ve fázi chronické tofózní dny, kde můžeme nalézt zmiňované typické kostní eroze, v akutní fázi je bohužel RTG vyšetření nepřínosné. Ultrasonografie představuje citlivou metodu vhodnou k detekci a měření velikosti urátových depozit v kloubech a periartikulárně. Z dalších metod je to pak DECT (dvouenergieová výpočetní tomografie) a MR vyšetření. MR vyšetření s gadolinem se doporučuje v případě, kdy je nutné zhodnocení postižení šlachových pochev a v rámci diferenciální diagnostiky osteomyelitidy (11).

Alternativně lze použít k diagnostice dnavé artritidy klasifikační kritéria ACR / EULAR z roku 2015 (viz Tab. 2).

## Terapie dnavé artritidy

Léčbu dnavé artritidy musíme rozdělit podle stadia onemocnění, a to na terapii asymptomatické hyperurikémie, akutního dnavého záchvatu, léčbu v interkritickém období a chronické tofózní dnavé artritidy. V léčbě využíváme jak farmakologické, tak nefarmakologické postupy, přičemž oba jsou stejně důležité.

Nefarmakologické léčebné strategie pro prevenci a léčbu dnavé artritidy se zaměřují na ovlivnitelné rizikové faktory (jako je obezita, arteriální hypertenze, diabetes mellitus atd.) a zahrnují léčbu komorbidních stavů, úpravu stravy a zvýšení cvičení. Takové strategie mohou být přínosem pro pacienty s dnovou artritidou nebo pro pacienty s rizikem rozvoje dny. U většiny pacientů je však nutná farmakoterapie snižující hladinu KM. Některé komorbidní stavy (např. obezita, chronické onemocnění ledvin) zvyšují riziko rozvoje dny a mohou přispívat k riziku následného vzplanutí dny a zhoršovat závažnost onemocnění u pacientů s již přítomnou dnovou artritidou. Léčba takových stavů může tato rizika zmírnit. U pacientů s nadváhou nebo obezitou je vhodné poskytnout poradenství o tom, jak může snížení hmotnosti snížit riziko vzniku dny a snížit hladiny KM, čímž se sníží riziko vzplanutí a přechod do chronické formy dnavé artritidy. Zásadní jsou zejména opatření, která se týkají zvýšeného příjmu purinů ve stravě. Pacienti by se měli vyhnout především vnitřnostem, mořským plodům (korýši) či fruktózou slazeným nápojům. Nutné je omezení konzumace alkoholických nápojů, především piva a tvrdého alkoholu. U vína se předpokládá neutrální vliv na hladinu KM. Při atace dnavé artritidy doporučujeme klid na lůžku a lokální aplikaci chladu.

## Farmakologická léčba

**Terapie asymptomatiká hyperurikemie:** V doporučeních indicí Integrated Diabetes and Endocrine academy z roku 2020 se uvádí: zvážit terapii při hladině KM nad 540  $\mu\text{mol/l}$ , kdy se již významně zvyšuje riziko vzniku dnave artritidy (8). Terapie se v těchto případech zahajuje allopurinolem v dávce 50 až 100 mg jedenkrát denně s postupnou titrací dávky. Inhibitor xanthinoxidázy – allopurinol je základem hypourikemické terapie již řadu let. V nových doporučeních je rozšířena dávka, do níž je možno titrovat až na 900 mg/den (12, 13). Allopurinol má průkazný ochranný efekt na poškození ledvinných funkcí a zpomalení kardiovaskulární komorbidity (12). Nepurinový inhibitor xanthinoxidázy febuxostat lze použít v případě selhání, kontraindikace či nemožnosti podávání allopurinolu. Úvodní dávka febuxostatu je 80 mg/den s postupným navýšením až na 120 mg/den. U pacientů s poklesem ledvinných funkcí se podává febuxostat v úvodní dávce 40 mg 1x denně. Febuxostat patří k lékům druhé linie a je určen pro pacienty s chronickou dnovou artritidou, nicméně v případě poklesu ledvinných funkcí je v první linii doporučen febuxostat (8). Cílová hodnota hladiny KM je v těchto případech pod 360  $\mu\text{mol/l}$ . Urikosurika jako je benzbromaron a probenecid mají cílovou strukturu účinku proximální tubuly ledvin, kde vedou k inhibici zpětného vstřebávání kyseliny močové a naopak podporují její vylučování. V současné době není v České republice dostupný žádný ze zástupců této skupiny (13). Ve snaze snížit hladinu kyseliny močové lze využít i urikosurického efektu některých antihypertenziv (blokátory vápníkových kanálů, losartan), hypolipidemik, nebo perorálních antidiabetik (gliflozin) (8).

**Akutní dnavá artritida:** Pacienti v této fázi typicky vyžadují zahájení terapie systémovými protizánětlivými léky, jako jsou glukokortikoidy, nesteroidní antirevmatika (NSAID), kolchicin, adrenokortikotropní hormon (ACTH) nebo inhibitor interleukinu 1 (IL-1). Jako lokální adjuvantní léčba je doporučováno užití ledu (14). To vše jsou účinné možnosti léčby a měly by být zahájeny co nejdříve po propuknutí ataky dnave artritidy. Časné zahájení léčby je důležitější než výběr léku. Dle posledních doporučení je lékem první volby kolchicin. Tato terapie by měla být zahájena do 12 hodin od začátku ataky dnave artritidy. Úvodní dávka je 1 mg, o hodinu později se přidává ještě 0,5 mg v 1. dnu. V následujících dnech je možno podat kolchicin v dávce 0,5 mg 2x denně až do odeznění akutního dnave záchvatu. Průměrná doba léčby je jeden až tři dny. Kolchicin by neměl být podáván pacientům, kteří dostávají silné inhibitory P-glykoproteinů a/nebo inhibitory CYP3A4, jako je cyklosporin nebo klarithromycin (15). Dříve doporučované

vyšší dávky kolchicinu byly často doprovázeny gastrointestinálními nežádoucími příznaky jako průjem, nauzea, zvracení, bolesti či křeče žaludku. Vzhledem k podobné účinnosti a nižšímu riziku nežádoucích účinků se důrazně doporučuje kolchicin v nízkých dávkách před vysokými dávkami kolchicinu (14). V případě těžké renální insuficience není použití kolchicinu doporučeno. V případě kontraindikace kolchicinu nebo jeho intolerance či při neúčinnosti podáváme NSAID. Ideální je podávat vysoké dávky s rychlým nástupem účinku. Často se využívá např. indometacin. Použít můžeme i koxiby, např. etorikoxib. Podle komparativní studie je etorikoxib v dávce 120 mg stejně účinný jako 150 mg indometacinu. Glukokortikoidy (prednisolon či jeho ekvivalent) využijeme v případě kontraindikace NSAID, např. u pacientů s těžkou renální insuficiencí. Obvyklá dávka prednisolonu je 30–35 mg/den po dobu 3–5 dnů podávaného perorálně, eventuálně intramuskulárně či intravenózně (16). V případě postižení jednoho nebo dvou kloubů můžeme glukokortikoidy aplikovat intraartikulárně, což lze spojit s odběrem synoviální tekutiny k laboratornímu zpracování. U pacientů s častými vzplanutími a kontraindikacemi kolchicinu, NSAID a glukokortikoidů ať už perorálních nebo injekčních by měly být zváženy blokátory IL-1. Současná infekce je kontraindikací použití blokátorů IL-1. Léčba glukokortikoidy (intramuskulární, intravenózní nebo intraartikulární) oproti inhibitorům IL-1 nebo ACTH se důrazně doporučuje u pacientů, kteří nejsou schopni užívat perorální léky (14) (viz Tab. 3).

**Interkritické období:** V případě zvládnutí akutní symptomatologie se pacient cítí zcela zdravý. Ovšem v tomto období je nutné pochopení dietních opatření, principů léčby a samozřejmě je nutná vysoká compliance pacienta (12). Samozřejmostí v této fázi je omezení nebo vynechání léků interferujících s vylučováním urátů (zejména thiazidová a kličková diuretika). Snahou je udržet hladinu KM pod 360  $\mu\text{mol/l}$ . Smyslem toho je zabránit vzniku nových atak dnave artritidy, ukládání krystalů urátu do měkkých tkání a podpoření rozpouštění již vzniklých depozitů.

**Chronická tofózní dna:** U pacientů s chronickou artropatií, přítomnými tofy nebo častými atakami by měla být hladina kyseliny močové držena pod 300  $\mu\text{mol/l}$  (16). Indikací pro zahájení hypourikemické terapie jsou tedy nemocní s častými záchvaty, s tofózní dnovou artritidou, s rentgenově prokázanou dnovou artritidou a jedinci, kteří mají komplikace hyperurikemie (nefrolitiáza). Pokud se u nemocných vyskytnou mechanické obtíže, které jsou způsobeny dnavými tofy (iritace měkkých tkání, subjektivní obtíže) nebo mají ulcerované dnave tofy či septické komplikace, je na místě chirurgická extirpace tofů. Výsledky diagnostických zákroků, řešení mechanických problémů a zákroků

**Tab. 3.** Terapie akutního dnave záchvatu

Doporučení	Síla doporučení
Použití kolchicinu, NSAID nebo glukokortikoidů (perorálních, intraartikulárních nebo intramuskulárních) je vhodná léčba první volby při záchvatech dny ve srovnání s inhibitory IL-1 nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) a důrazně se doporučuje u pacientů, u kterých došlo k záchvatu dny. Vzhledem k podobné účinnosti a nižšímu riziku nežádoucích účinků se důrazně doporučuje kolchicin v nízkých dávkách před vysokými dávkami kolchicinu.	<b>vysoká</b>
U pacientů s atakou dnave artritidy, u kterých jsou jiné protizánětlivé léky špatně snášeny nebo kontraindikovány, lze podmíněčně doporučit použití inhibitoru IL-1 před ostatní terapií (kromě podpůrné analgetické léčby).	<b>střední</b>
Léčba glukokortikoidy (intramuskulární, intravenózní nebo intraartikulární) oproti inhibitorům IL-1 nebo ACTH se důrazně doporučuje u pacientů, kteří nejsou schopni užívat perorální léky.	<b>vysoká</b>
U pacientů s atakou dnave artritidy se podmíněčně doporučuje lokální užití ledu jako adjuvantní léčby před non adjuvantní léčbou.	<b>nízká</b>

Převzato FitzGerald 2020 Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 May 11;72(6):744-760

s cílem kontrolovat bolest u dnové artritidy jsou velmi dobré a riziko komplikací je nízké (17). U těžké, refrakterní chronické dnové artritidy lze využít rekombinantní urikázu – Peglotikázu, která přeměňuje kyseliny močovou na rozpustnější alantoin. Podává se jako nitrožilní infuze každé dva týdny. Je vhodná k léčbě tofů, ale na druhou stranu zde nacházíme vysokou míru nežádoucích účinků (anafylaxe, infuzní reakce), které vedou k přerušování léčby (18). Asi u 40 % pacientů se časem vyvine rezistence na léčbu (19). Současné podávání methotrexátu zvyšuje míru odpovědi přibližně dvojnásobně. Botson JK et al. publikovali, že kombinace methotrexátu a i. v. podávané peglotikázy je u pacientů s nekontrolovanou dnou bezpečná a účinná. Jejich průzkumná otevřená klinická studie sledovala 17 pacientů a léčila 14 pacientů (všichni muži, 49,3 ± 8,7 let) i. v. podávanou peglotikázou, s MTX (15 mg/týden) a kyselínou listovou (1 mg/den) podávanými 4 týdny před léčbou a během léčby peglotikázou (20).

Nedílnou součástí terapie dnové artritidy je i řešení a léčba eventuálně přítomných komorbidit a kardiovaskulárních onemocnění (ICHS, chronické onemocnění ledvin, arteriální hypertenze, obezita, diabetes mellitus, kouření). Zvýšená hladina KM je kardiovaskulární rizikový faktor (KV), který je třeba zohlednit při stratifikaci KV rizika. Nejednotné výsledky studií s antihyperurikemickou léčbou při zlepšování KV výsledků je možné vysvětlit existencí různých fenotypů hyperurikemie (21). Jednak se jedná o pacienta s dnovou artritidou, kde zvýšené KV je dáno depozicí krystalů KM v cévách, ledvinách a kloubech. Cílem KV prevence je rozpuštění krystalů KM a prevence depozice nových krystalů. Druhou skupinu představují pacienti se zvýšenou aktivitou xantinoxidázy, kde riziko rozvoje aterosklerózy a KV onemocnění je dáno hyperaktivitou xantinoxidázy. Léčba by

měla spočívat v potlačení aktivity xantinoxidázy. Poslední skupinu pak představují nemocní s hyperurikemií bez zvýšené aktivity xantinoxidázy. Hyperurikemie je dána sníženou renální exkrecí KM bez zvýšené aktivity xantinoxidázy. KV riziko v tomto případě není tak vysoké. V terapii se pak v tomto posledním případě jeví vhodnější urikosurika než inhibitory xantinoxidázy (22).

## Závěr

Hyperurikemie – tedy zvýšení hladiny kyseliny močové se ve vyspělých státech světa pohybuje kolem 20 procent a má neustále tendenci se zvyšovat, přičemž u většiny pacientů se zvýšenou hladinou kyseliny močové se dnová artritida nemusí objevit vůbec. Realitou dnešní doby je však nárůst prevalence dnové artritidy, což je způsobeno nejen vyšším průměrným věkem populace, ale také změnou stravovacích návyků, zvyšujícím se výskytem obezity, častějším onemocněním ledvin a excesivním užíváním některých farmak. U pacientů s hyperurikemií a dnovou artritidou můžeme často vysledovat onemocnění, která jsou součástí tzv. metabolického syndromu. Zlatým standardem v diagnostice stále zůstává průkaz urátových krystalů. Terapii dnové artritidy lze rozdělit podle stadia onemocnění. V případě ataky dnové artritidy musí být terapie zahájena co nejdříve. Lékem volby je v tomto případě kolchicin, při nemožnosti ho podávat lze alternativně volit glukokortikoidy či NSAID. U skupiny pacientů s četnými častými vzplanutími a kontraindikací výše zmíněných léčivých přípravků lze využít blokátory IL-1. Snížení hladiny KM má význam pro předcházení dalším dnovým záchvatům. Využíváme jak nefarmakologická opatření, tak farmakoterapii – allopurinol či febuxostat. Urikosurika, jako je benzbromaron a probenecid, nejsou aktuálně v České republice dostupná.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není 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

- Rychlík I, Widimský P, et al. Vnitřní lékařství II. díl. Praha: Maxdorf, 2024.
- Suchý D. Základní fakta o hyperurikemii a dně. Prakt Lékaren. 2011;7(6).
- Jasvinder S, Angelo G. Gout epidemiology and comorbidities. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2020; 50(3):11-16.
- Schwartz SA. Disease of distinction. Explore 2. 2006(6):515-519.
- The Internet Classics Archive Aphorisms by Hippocrates. MIT. Archived from the original on 7 July 2010. Retrieved 27 July 2010.
- Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM (2007). Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment". Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. 2007;65(3):215-221. PMID 17922673. Archived from the original on 16 December 2008.
- Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819-1907). Rheumatology. 2001;40(10):1189-1190.
- Němec P, et al. Revmatologie pro praxi. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2021.
- Pavelka K, et al. Revmatologie – druhé aktualizované a rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2018.
- Svobodová R. Hyperurikemie a dnavá artropatie – diagnostika a léčba. Interní Med. 2016;18(3):137-141.
- Bruce M Rothschild, MD et al. Gout and pseudogout. Medscape. Jul 30, 2024.
- Bradna P. Terapie hyperurikemie a dnové artritidy. Interní Med. 2019;21(4):212-216.
- Cíferská H, Petrů L, Vachek J. Symptomatická léčba dnové artritidy. Klin Farmakol Farm. 2016;30(2):32-37.
- FitzGerald 2020 Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 May 11;72(6):744-760.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European league against rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. 2020;79:31-8.
- Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. BMJ. 2002;324:1482.
- Öztürk R, Atalay İB, Bulut EK, et al. Place of orthopedic surgery in gout. Eur J Rheumatol. 2019;6(4):212-215.
- Sriranganathan MK, Vinik O, Pardo Pardo J, et al. Interventions for tophi in gout". The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;8(8):CD010069.
- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet. 2016;388(10055):2039-2052.
- John K, Botson J, John RP, et al. Pegloticase in Combination With Methotrexate in Patients With Uncontrolled Gout: A Multicenter, Open-label Study (MIRROR). The Journal of Rheumatology September 2020;200460.
- Vrablík M, Borghi C, Rosolová H, et al. Diagnostika a léčba hyperurikemie v kardiovaskulární prevenci na základě patofyziologického mechanismu jejího vzniku. Expertní konsensus českých a slovenských odborníků. 2024. Atero Review 2024;2:61-71.
- Desideri G, Borghi C. Xanthine oxidase inhibition and cardiovascular protection: Don't shoot in the dark. Eur J Intern Med. 2023 Jul;113:10-12.

# Hyperurikemie a ledviny

**Brenda Mercy Musungu<sup>1</sup>, Marie Vaňková<sup>1</sup>, Kateřina Oulehle<sup>1</sup>, Oskar Zakiyanov<sup>2</sup>, Jan Vachek<sup>1,2</sup>, Vladimír Tesař<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Interní oddělení s hemodialyzačním střediskem, Klatovská nemocnice, a. s.

<sup>2</sup>Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Hyperurikemie se vyskytuje u 60 % pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a dna asi u 25 % těchto pacientů. I přes častý společný výskyt není vliv kyseliny močové na progresi onemocnění ledvin jednoznačně objasněn. O indikacích k léčbě asymptomatické urikemie u pacientů s CKD se vedou spory. Převaha důkazů naznačuje, že asymptomatická hyperurikemie je pravděpodobně škodlivá, ale může se týkat zejména určitých podskupin pacientů, a to pacientů se systémovými depozity urátu, urátovou krystalurií nebo urolitiázou a pacientů s vysokou intracelulární hladinou kyseliny močové. Současné důkazy nepodporují nasazení inhibitorů xantinoxidázy ke zmírnění progresu CKD u pacientů s asymptomatickou hyperurikemií.

**Klíčová slova:** kyselina močová, hyperurikemie, chronické onemocnění ledvin (CKD), inhibitory xantin oxidázy, dna.

## Hyperuricaemia and kidneys

Hyperuricaemia occurs in 60% of patients with chronic kidney disease (CKD) and gout in about 25% of these patients. Despite the frequent co-occurrence, the influence of uric acid on the progression of kidney disease is not clearly understood. There is controversy over the indications for treatment of asymptomatic uricemia in patients with CKD. The preponderance of evidence suggests that asymptomatic hyperuricaemia is likely to be harmful, but may be particularly relevant to certain subgroups of patients, namely those with systemic crystal deposits, urate crystalluria or urolithiasis, and those with high intracellular uric acid levels. Current evidence does not support the deployment of xanthine oxidase inhibitors to ameliorate the progression of CKD in patients with asymptomatic hyperuricaemia.

**Key words:** uric acid, hyperuricemia, chronic kidney disease (CKD), xanthine oxidase inhibitors, gout.

Klinicky významné chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako glomerulární filtrace (GFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> trvající déle než 3 měsíce. Odhaduje se, že CKD postihuje 15 % dospělé populace ve Spojených státech a 8 až 16 % populace na celém světě, což představuje pro zdravotní a sociální systém značný problém (1).

Hyperurikemie je definována jako abnormálně vysoká koncentrace kyseliny močové v séru, tj. nad 416 μmol/l u mužů a nad 357 μmol/l u žen. Průměrná koncentrace kyseliny močové v séru se v průběhu minulého století v mnoha populacích postupně zvyšuje. V posledních letech je hlavním zdrojem epidemiologických údajů o hyperurikemii v západních zemích americký Národní průzkum zdraví a výživy (NHANES). V analýze z let 2009–2010 činila prevalence hyperurikemie v dospělé populaci USA upravená podle věku 19,3 % (2). Prevalence hyperurikemie se zvyšuje

s věkem a je vyšší u mužů než u premenopauzálních žen, protože estrogen zvyšuje vylučování urátu ledvinami. Prevalence hyperurikemie se v čase zvyšuje. Podle údajů NHANES se v USA významně zvýšila z 19 % v letech 1988–1994 na 21,5 % v letech 2007–2008. V pobřežních oblastech východní Číny byla prevalence hyperurikemie v roce 2008 odhadována na 13 %, zatímco v 80. letech 20. století se předpokládalo, že se prakticky nevyskytuje (2, 3).

Hyperurikemie je obvykle spojována s rizikem dny, ale stále častěji je hladina kyseliny močové považována za klinicky relevantní marker jiných onemocnění. Kyselina močová je konečný produkt metabolismu purinů u lidí. Je nejen příčinou dny, ale může hrát roli i při vzniku kardiiovaskulárních onemocnění, jako je hypertenze, fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční a kar-

diovaskulární úmrtí. Několik klinických studií uvádí kyselinu močovou v séru jako prediktivní marker kardiovaskulárních následků. Ačkoli kauzalita mezi hyperurikemií a kardiovaskulárními onemocněními zůstává kontroverzní, zájem o kyselinu močovou roste vzhledem k rostoucí prevalenci hyperurikemie ve světě (4, 5).

Hyperurikemie se může podílet na akceleraci CKD. Patogeneze poškození ledvin vyvolané kyselinou močovou zahrnuje více mechanismů – endoteliální dysfunkce, aktivace systému renin-angiotenzin, snížená produkce oxidu dusnatého, fibróza intersticia a oxidační stres přispívají ke glomerulární hypertenzi, hypertrofii a případné skleróze. Vzhledem k zjištění této souvislosti byly provedeny klinické studie, které hodnotily vztah mezi léčbou snižující hladinu kyseliny močové a progresí CKD, avšak s nejednoznačnými výsledky (4, 5, 6).

Možný vztah kyseliny močové a onemocnění ledvin je již zkoumán více než 100 let (7). Mahomed v 70. letech 19. století předpokládal, že zvýšení kyseliny močové v séru souvisí se zvýšením krevního tlaku. Brzy poté skotský autor Haig<sup>1</sup> postuloval, že kyselina močová zprostředkovává mnoho nemocí včetně chronického onemocnění ledvin, hypertenze, diabetu a „revmatismu“ (8).

Problematickým aspektem hodnocení úlohy kyseliny močové při rozvoji nebo progresi chronického onemocnění ledvin je množství faktorů v každé studii, které mohou ztížit hodnocení nálezů. Konkrétním příkladem může být relativně malá výpovědní hodnota urikemie oproti intracelulární koncentraci kyseliny močové, kterou lze stanovovat jen problematičtě. Vzhledem k tomu, že kyselina močová je převážně odstraňována z 66 % ledvinami, je pokles GFR téměř vždy spojen se zvýšením kyseliny močové v séru. Definitivní zodpovězení otázky, zda je hyperurikemie jen laboratorním korelátem, nebo aktivním promotorem bludného kruhu zhoršování funkce ledvin, vyžaduje klinické studie s dobře definovanou studijní populací, které dosud nebyly provedeny. U pacientů se závažným zvýšením kyseliny močové se mohou vyvinout ledvinové konkrementy, které mohou způsobit nespecifické opakované poškození v důsledku obstrukce, infekce nebo obojího a mohou se u nich vyvinout intratubulární nebo intraparenchymové urátové krystaly. V případě urátové nefropatie však nejde o mechanismus relevantní pro běžnou populaci, která dnou netrpí.

## Role farmakoterapie

Inhibitory xantinoxidázy představují první linii v léčbě hyperurikemie. Alopurinol je purinový inhibitor, febuxostat je zástupcem nepurinových inhibitorů xantinoxidázy. V listopadu 2017 vydal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv varování týkající se užívání febuxostatu kvůli jeho potenciální korelaci se zvýšeným rizikem kardiovaskulární mortality, a proto je třeba jej užívat s opatrností (9).

Druhou linií představují urikosurika (probenecid a benzbromaron), která působí prostřednictvím inhibice URAT1 (urátový transportér – membránový protein na apikální straně buněk ledvinových tubulů, zodpovědný za reabsorpci urátů z moči, čímž ovlivňuje koncentraci kyseliny močové v krvi) a GLUT9 (relativně nově objevený vysokokapa-

citní urátový transportér) (10, 11). Nedávno bylo prokázáno, že užívání benzbromaronu může být spojeno s nižším rizikem cévní mozkové příhody u pacientů s diagnostikovanou dnou, závažnou limitací jeho použití je však hepatotoxický efekt (12). Ve vývoji jsou novější urikosurika a novější inhibitory xantinoxidázy.

Rekombinantní a pegylované urikázy (např. rasburikáza) se užívají v léčbě akutní urátové nefropatie zejména při cytotoxické léčbě v hematologii a onkologii.

Inhibitory SGLT2 rovněž vedou ke snižování hladiny kyseliny močové, zejména u diabetiků a osob s CKD. Inhibice SGLT2 zvyšuje intraluminální glukózu, která bude komperuje s reabsorpcí kyseliny močové prostřednictvím GLUT9b. Jejich nefroprotektivní efekt však je mimořádně komplexní a sahá dalece za efekty na snížení kyseliny močové (13).

Ke snížení hladiny kyseliny močové rovněž vedou estradiol a losartan, v jejichž případě jde o důsledek inhibice URAT1 a GLUT9 (14). Fenofibrát působí pouze prostřednictvím inhibice URAT1 (15).

## Studie zaměřené na snižování kyseliny močové u CKD

V nedávné době byly dokončeny a publikovány dvě velké, dlouho očekávané randomizované kontrolované studie (RCT), které zkoumaly vlivu alopurinolu na progresi CKD. Zahrnuly pacienty s vysokým renálním rizikem, kteří měli buď albuminurii, nebo prokázaný rychlý pokles odhadované GFR (eGFR).

Ve studii Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) byl alopurinol testován proti placebu u 530 pacientů s diabetem 1. typu a známými onemocněními ledvin, tj. mírným až středním zvýšením albuminurie a eGFR mezi 45 a 100 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup> (s průměrnou hodnotou přibližně 70 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup>) nebo významným úbytkem GFR, tj. > 3 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup>/rok, v předchozích 3–5 letech.

Kontrolovaná studie, která hodnotila zpomalení progresi onemocnění ledvin v důsledku inhibice xantinoxidázy (CKD-FIX), zahrnovala 363 diabetických i nediabetických pacientů s CKD ve stadiu 3 nebo 4 (průměrná hodnota eGFR přibližně 30 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup>) a poměrem albuminu ke kreatininu (ACR) ≥ 265 mg/g nebo mírou poklesu eGFR ≥ 3,0 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup> v předchozích 12 měsících (15,16).

V obou studiích byl pokles eGFR během sledování významný (přibližně -2,5 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup> za rok ve studii PERL a 3,3 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup> za rok ve studii CKD-FIX), což naznačuje, že obě studijní kohorty byly vystaveny vysokému riziku progresi do konečného stadia ledvinového selhání (end stage kidney disease, ESKD), což je klinická situace, v níž by potenciální přínos léčby pro ledviny mohl být relevantní a snadno prokazatelný. Kromě toho bylo v obou studiích dosaženo účinného a trvalého snížení kyseliny močové v rameni s aktivní léčbou ve srovnání s placebem. Ve studii PERL se průměrná kyselina močová snížila ve skupině s alopurinolem z 363 μmol/l na počátku na 232 μmol/l v průběhu léčby, zatímco ve skupině s placebem zůstala na hodnotě 363 μmol/l. Podobně ve studii CKD-FIX zůstala průměrná hladina kyseliny močové ve skupině s placebem konstantní a ve skupině s alopurinolem

1. Alexander Haig (19. ledna 1853 – 6. dubna 1924) FRCP byl skotský lékař, odborník na výživu a propagátor vegetariánské diety. Byl znám především jako průkopník diety bez kyseliny močové.

se snížila na 303  $\mu\text{mol/l}$  ve 12. týdnu a zůstala na 315  $\mu\text{mol/l}$  po celou dobu studie. Bylo dosaženo přibližně 35 % redukce urikémie, které je v podstatě srovnatelná s výsledkem pozorovaným ve studii PERL (36 %). Obě studie však ukázaly negativní výsledky z hlediska nefroprotektce, protože pokles GFR byl u obou skupin během sledování podobný.

Tyto výsledky byly v souladu s výsledky studie FEATHER (Febuxostat versus Placebo Randomized Controlled Trial Regarding Reduced Kidney Function in Patients with Hyperuricemia Complicated by Chronic Kidney Disease Stage 3), dříve publikované randomizované kontrolované studie s použitím febuxostatu (17).

Nedávno publikovaná metaanalýza s 3934 účastníky o vlivu léčby ke snížení kyseliny močové na kardiovaskulární a renální výsledky, která zahrnovala všechny tyto tři RCT, ukázala, že aktivní léčba inhibitory xantinoxidázy nepřináší přínos v klinických endpointech, včetně závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, úmrtnosti ze všech příčin a selhání ledvin (definované jako nejméně 30% pokles eGFR, zdvojnásobení sérového kreatininu nebo selhání ledvin, jak bylo definováno v jednotlivých studiích). Analýza vlastně naznačila, že léčba zvýšené urikémie může mít potenciál zpomalit pokles GFR, ale tento účinek byl způsoben především studii s krátkým sledováním nebo nízkou kvalitou. Studie zahrnuté do této metaanalýzy vykazují významnou heterogenitu související s úrovní výchozí funkce ledvin, základním onemocněním a dalšími podmínkami, jako je užívání inhibitorů RAAS nebo významná míra přerušování léčby, což též mohlo významně ovlivnit výsledky (18).

V aktuálních doporučeních KDIGO je doporučováno osobám s CKD a symptomatickou hyperurikémií nabídnout intervence ke snížení hladiny kyseliny močové (úroveň 1C). Současně se má zvážit zahájení léčby snižující hladinu kyseliny močové u osob s CKD po první epizodě dny (zejména v případech, kdy neexistuje žádný precipitující faktor, kterému by bylo možné se vyhnout, nebo kdy je koncentrace kyseliny močové v séru 535  $\mu\text{mol/l}$ ). U osob s CKD a symptomatickou hyperurikémií mají být preferovány inhibitory xantinoxidázy než urikosurika. Pro symptomatickou léčbu akutní dny u pacientů s CKD jsou dle doporučení KDIGO vhodnější nízké dávky kolchicinu nebo intraartikulární/orální glukokortikoidy než nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Příklady nefarmakologických intervencí, které mohou pomoci předcházet dně, jsou omezení příjmu alkoholu, masa a kukuřičného sirupu s vysokým obsahem fruktózy (glukózo fruktózový sirup). U osob s CKD a asymptomatickou hyperurikémií se nedoporučuje používat preparáty ke snížení sérové kyseliny močové, aby se oddálila progresse CKD (úroveň 2D) (19).

## Akutní urátová nefropatie

Akutní urátová nefropatie (AUN) je charakterizována akutním oligurickým nebo anurickým selháním ledvin, které je přinejmenším zčásti způsobeno precipitací kyseliny močové v distálních tubulech a sběrných kanálcích. V případě AUN způsobené nádorovým rozpadem však mohou k poškození ledvin přispívat i jiné mechanismy, například uvolňování látek z maligních buněk, které poškozují endotel.

UAN nejčastěji vzniká v důsledku nadprodukce a nadměrné exkrece kyseliny močové u pacientů s rychlým obratem maligních buněk, většinou u lymfomu, leukemie nebo myeloproliferativního onemocnění (zejm. polycytemia vera). Obvykle se objevuje po chemoterapii nebo

ozařování, které vyvolají rychlou lýzu buněk, protože nukleové kyseliny uvolněné při cytolýze se přeměňují na kyselinu močovou.

Mezi méně časté příčiny UAN patří katabolismus tkání v důsledku záchvatů nebo léčby solidních nádorů, primární nadprodukce kyseliny močové v důsledku deficitu hypoxantin-guaninofosforibosyltransferázy (Lesch-Nyhanův syndrom) nebo hyperurikosurie v důsledku snížené reabsorpce urátu v proximálním tubulu, např. při akutním Fanconiho syndromu nebo při cvičení u pacientů s familiární renální hypourikémií v důsledku dědičného deficitu aktivity urát-aniontového transportéru URAT1 (20).

Akutní urátová nefropatie není obvykle spojena s žádnými symptomy vztahujícími se k močovým cestám, ačkoli v případě obstrukce ledvinné pánevky nebo močovodu se může objevit bolest v boku. Klinické projevy se tedy neliší od jiných akutních poškození ledvin (AKI). Na diagnózu je třeba mít podezření tehdy, pokud se akutní poškození ledvin objeví v některém z výše uvedených případů ve spojení s výraznou hyperurikémií (plazmatická nebo sérová koncentrace urátů nad 800  $\mu\text{mol/l}$ ). U ostatních forem akutního poškození ledvin je koncentrace urátů v séru obvykle nižší než 700  $\mu\text{mol/l}$ . Výjimku představuje prerenální poškození ledvin, u něhož dochází ke zvýšení proximální reabsorpce sodíku a urátů.

Při vyšetření moči a sedimentu při akutní urátové nefropatii lze často zjistit krystalky kyseliny močové, ale jejich absence tuto diagnózu nijak nevylučuje. K uvolňování dalších intracelulárních složek dochází také při výrazném rozpadu tkání (zejm. při syndromu nádorové lýzy), což může vést k hyperkalemii, hyperfosfatemii a hypokalcemii. Hyperfosfatemie může vést k akutnímu poškození ledvin, nezávisle na precipitaci kyseliny močové.

Strategie prevence AUN u pacientů s vysokým rizikem (např. lymfomy a některé leukemie, syndrom nádorové lýzy) spočívají v intenzivní intravenózní objemové expanzi a použití rekombinantní urát oxidázy (rasburikázy) k přeměně urátu na mnohem lépe ve vodě rozpustný allantoin nebo inhibitoru xantinoxidázy (alopurinol nebo febuxostat) ke snížení produkce kyseliny močové (20).

Terapie po vzniku akutního poškození ledvin spočívá v podávání alopurinolu, febuxostatu nebo rasburikázy a ve snaze „vyplavit“ krystalky kyseliny močové zvýšením výdeje moči pomocí intravenózních tekutin a kličkového diuretika. Bikarbonát by se v této době neměl podávat, zejména pokud pacient nemá metabolickou acidózu, protože se neprokázala jeho účinnost a navíc může zvýšit riziko precipitace kalciumfosfátu. Hemodialýza může odstranit nadbytečný cirkulující urát u pacientů s přetrvávající oligurií nebo anurií a je efektivní při managementu hypervolemie a dalších komplikací akutního poškození ledvin. Prognóza akutní urátové nefropatie je velmi dobrá, pokud je léčba zahájena včas.

## Chronická urátová nefropatie

Chronická urátová nefropatie je formou chronického onemocnění ledvin, která je vyvolaná ukládáním urátových krystalů v dřevném intersticiu. Krystalky vyvolávají chronickou zánětlivou reakci podobnou té, která je pozorována při tvorbě tofů v kloubech, což může vést k intersticiální fibróze a chronickému onemocnění ledvin. Krystalky urátu v ledvinné dřevu mohou být prokázány při biopsii, klinické příznaky chronické urátové nefropatie jsou však spíše nespecifické: porucha

funkce ledvin, nevýrazný močový sediment, mírná proteinurie a sérové koncentrace urátu často vyšší, než lze očekávat pro stupeň poruchy funkce ledvin. Proto je obtížné oddělit tuto poruchu od mnoha dalších příčin poruchy funkce ledvin, které se mohou vyskytnout u pacientů s hyperurikemií, jako je hypertenze, diabetes mellitus a obezita (21).

Důležitou diferenciální diagnózu v některých zemích stále představuje poškození ledvin vlivem olova, v České republice by šlo o raritní stav.

Chronická urátová nefropatie byla v minulosti pozorována především u lidí s manifestní dnou s přítomností tofů. V současné době se však má za to, že je vzácná, a někteří autoři se domnívají, že diagnózu nelze stanovit na základě klinického vyšetření bez biopsie ledviny. Diagnózu ztěžuje možné ovlivnění urikemie farmakoterapií (např. losartan urikemii snižuje, thiazidová diuretika ji zvyšují).

Pro úplnost je třeba ještě zmínit uromodulinové onemocnění ledvin dříve známé jako familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN) nebo familiární juvenilní dnová nefropatie, v současnosti nazývané jako autozomálně dominantní tubulointericiální choroba ledvin (ADTKD) – jež je způsobená mutací genu pro uromodulin (UMOD).

Je charakterizována hyperurikemií a manifestní dnou již na počátku onemocnění a progresivním zhoršováním funkce ledvin. Hyperurikemie

u těchto nemocných dobře reaguje na léčbu allopurinolem, dostupné důkazy však nasvědčují tomu, že depozice krystalů urátu v ledvinách není u této poruch primárním patogenetickým mechanismem chronického onemocnění ledvin.

## Závěr

U pacientů se symptomatickou hyperurikemií a chronickým onemocněním ledvin se má hyperurikemie léčit, stejně tak se má zvážit nasazení léčby ke snížení hladiny kyseliny močové po první atace dny. Lékem volby jsou inhibitory xantinoxidázy, které by měly být preferovány před urikosuriky. Je třeba zhodnotit i ostatní medikaci a popř. nahradit léky zvyšující hladinu kyseliny močové vhodnými alternativami. Ke snížení hladiny kyseliny močové přispívají některé sartany a také SGLT2 inhibitory, jejich efekt je však relativně slabý. V případě akutního dnového záchvatu lze využít kolchicin nebo systémové či intraartikulární glukokortikoidy. Je též třeba vyloučit z diety rizikové potraviny (červené maso, fruktózu, alkohol), vhodná je dieta s obsahem nízkotučného mléka, zvýšeným obsahem vlákniny s preferencí rostlinné stravy. U asymptomatických pacientů s hyperurikemií v současnosti není allopurinol doporučován ke zpomalení progresu CKD.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není 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

- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021. 11. 003. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35529086; PMID: PMC9073222.
- Wen J, Wei C, Giri M, Zhuang R, Shuliang G. Association between serum uric acid/serum creatinine ratios and lung function in the general American population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2007-2012. *BMJ Open Respir Res*. 2023 Mar;10(1):e001513. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001513. PMID: 36882222; PMID: PMC10008480.
- Tan MY, Mo CY, Li F, Zhao Q. The association between serum uric acid and hypertriglyceridemia: evidence from the national health and nutrition examination survey (2007–2018). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 18;14:1215521. doi: 10.3389/fendo.2023.1215521. PMID: 37534213; PMID: PMC10392824.
- Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 16;23(6):3188. doi: 10.3390/ijms23063188. PMID: 35328614; PMID: PMC8949471.
- Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric Acid and Hypertension: Prognostic Role and Guide for Treatment. *J Clin Med*. 2021 Jan 24;10(3):448. doi: 10.3390/jcm10030448. PMID: 33498870; PMID: PMC7865830.
- Casanova AG, Morales AI, Vicente-Vicente L, López-Hernández FJ. Effect of uric acid reduction on chronic kidney disease. Systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2024 Mar 26;15:1373258. doi: 10.3389/fphar.2024.1373258. PMID: 38601468; PMID: PMC11005459.
- Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Nov;18(6):526-30. doi: 10.1097/MNH.0b013e328330d9d0. PMID: 19654543; PMID: PMC2885828.
- Haig A. The Formation and Excretion of Uric Acid, Considered with Reference to Gout and Allied Diseases: Being a Thesis for the Degree of M.D. in the University of Oxford. *Br Med J*. 1888 Jul 7;2(1436):10-2. doi: 10.1136/bmj.2.1436. 10. PMID: 20752365; PMID: PMC2197590.
- Li X, Qi C, Shao M, et al. A System for Discovering Novel Uricosurics Targeting Urate Transporter 1 Based on In Vitro and In Vivo Modeling. *Pharmaceutics*. 2024 Jan 25;16(2):172. doi: 10.3390/pharmaceutics16020172. PMID: 38399232; PMID: PMC10893275.
- Shen Z, Xu L, Wu T, et al. Structural basis for urate recognition and apigenin inhibition of human GLUT9. *Nat Commun*. 2024 Jun 12;15(1):5039. doi: 10.1038/s41467-024-49420-9. PMID: 38866775; PMID: PMC11169512.
- Lan Q, Zhao Z, Liao H, et al. Mutation in Transmembrane Domain 8 of Human Urate Transporter 1 Disrupts Uric Acid Recognition and Transport. *ACS Omega*. 2022 Sep 15;7(38):34621-34631. doi: 10.1021/acsomega.2c04543. PMID: 36188325; PMID: PMC9521027.
- Kang EH, Park EH, Shin A, et al. Cardiovascular risk associated with allopurinol vs. benzbromarone in patients with gout. *Eur Heart J*. 2021 Nov 21;42(44):4578-4588. doi: 10.1093/eurheartj/ehab619. PMID: 34508567; PMID: PMC8633759.
- Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM, et al. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 May;17(5):663-671. doi: 10.2215/CJN.11480821. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322793; PMID: PMC9269569.
- Huynh TLT, Pham PT, Tran HD, et al. Losartan and dapagliflozin combination therapy in reducing uric acid level compared to monotherapy in patients with heart failure. *PeerJ*. 2024 Nov 29;12:e18595. doi: 10.7717/peerj.18595. PMID: 39624121; PMID: PMC11610471.
- Jung JY, Choi Y, Suh CH, et al. Effect of fenofibrate on uric acid level in patients with gout. *Sci Rep*. 2018 Nov 13;8(1):16767. doi: 10.1038/s41598-018-35175-z. PMID: 30425304; PMID: PMC6233215.
- Leoncini G, Barnini C, Manco L, et al. Uric acid lowering for slowing CKD progression after the CKD-FIX trial: a solved question or still a dilemma? *Clin Kidney J*. 2022 Mar 12;15(9):1666-1674. doi: 10.1093/ckj/sfac075. PMID: 36003668; PMID: PMC9394710.
- Kataoka H, Mochizuki T, Ohara M, et al.; FEATHER Investigators. Urate-lowering therapy for CKD patients with asymptomatic hyperuricemia without proteinuria elucidated by attribute-based research in the FEATHER Study. *Sci Rep*. 2022 Mar 8;12(1):3784. doi: 10.1038/s41598-022-07737-9. PMID: 35260678; PMID: PMC8904814.
- Chen Q, Wang Z, Zhou J, et al. Effect of urate-lowering therapy on cardiovascular and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:1576-1586
- Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4):684-701. doi: 10.1016/j.kint.2023. 10. 016. PMID: 38519239.
- Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017 Sep;70(3):422-439. doi: 10.1053/j.ajkd.2017. 01. 055. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456346; PMID: PMC5572666.
- Li K, Ma Y, Xia X, et al. Possible correlated signaling pathways with chronic urate nephropathy: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Aug 11;102(32):e34540. doi: 10.1097/MD.00000000000034540. PMID: 37565908; PMID: PMC10419604.

# Hyperurikémie a metabolický syndrom

Lukáš Rozsival<sup>1</sup>, Michael Jenšovský<sup>2</sup>, Jana Urbanová<sup>3</sup>, Natálie Michalcová<sup>1</sup>, Ludmila Brunerová<sup>3</sup>,  
Jana Malinovská<sup>1</sup>, Juraj Michalec<sup>1</sup>, Jan Brož<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Interní klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Kyselina močová (UA) se převážně tvoří v játrech, střevech a cévním endotelu jako konečný produkt metabolismu purinů získaných exogenně z potravy a endogenně z poškozených nebo mrtvých buněk. Ledviny hrají hlavní roli ve vylučování UA, eliminují asi 70 % denní produkce. Zbytek (přibližně 30 %) je vylučován střevem. Pokud tvorba UA překračuje její vylučování, vzniká hyperurikémie. Hyperurikémie je silně spojena s rozvojem a závažností metabolického syndromu. Nadměrná exprese urátového transportéru 1 (URAT1) a glukózového transportéru 9 (GLUT9) a narušení glykolýzy kvůli inzulinové rezistenci mohou souviset s rozvojem hyperurikémie u metabolického syndromu. Dříve se hyperurikémie považovala pouze za hlavní příčinu dny a dnové artritidy. Také se předpokládalo, že hyperurikémie u pacientů s renálními onemocněními je důsledkem nedostatečného vylučování UA kvůli ledvinovému selhání, a proto nebyla cílem intenzivní léčby. Základní vědecké poznatky nyní naznačují, že hyperurikémie hraje patogenní roli při vzniku chronického onemocnění ledvin a kardiovaskulárních onemocnění, protože způsobuje endoteliální dysfunkci, proliferaci cévních hladkých svalových buněk a aktivaci renin-angiotenzinového systému. Další nashromážděné údaje naznačují, že léčba snižující hladinu UA zpomaluje progresi těchto onemocnění. Snížení hladiny UA je účinnou metodou pro zlepšení stavu, ale ne všechny látky snižující hladinu UA fungují stejně. V klinické praxi je třeba tyto látky používat s opatrností.

**Klíčová slova:** kyselina močová, hyperurikémie, metabolický syndrom, rizika, terapie hyperurikémie.

## Hyperuricaemia and metabolic syndrome

Uric acid (UA) is predominantly formed in the liver, intestine and vascular endothelium as an end product of the metabolism of purines derived from food and endogenously from damaged or dead cells. The kidneys play a major role in the excretion of UA, eliminating about 70 % of the daily production. The remainder (approximately 30 %) is excreted by the intestine. If the production of UA exceeds the capacity of its excretion, hyperuricaemia results. Overexpression of urate transporter 1 (URAT1), glucose transporter 9 (GLUT9) and impaired glycolysis due to insulin resistance may be related to the development of hyperuricaemia in metabolic syndrome. Hyperuricemia is associated with the development and severity of metabolic syndrome. Previously, hyperuricaemia was thought to be the main cause of gout and gouty arthritis only. It was also assumed that hyperuricemia in patients with renal disease was a consequence of inadequate UA excretion due to renal failure and therefore was not a target for intensive treatment. Basic scientific evidence now suggests that hyperuricemia plays a pathogenic role in the development of chronic kidney disease and cardiovascular disease by causing endothelial dysfunction, vascular smooth muscle cell proliferation, and activation of the renin-angiotensin system. Lowering UA levels is an effective method for improving the condition, but not all UA lowering agents work the same. In clinical practice, these agents should be used with caution. Further accumulating data suggest that UA-lowering therapy slows the progression of these diseases.

**Key words:** uric acid, hyperuricemia, metabolic syndrome, risk, hyperuricemia therapy.

## Úvod

Kyselina močová (UA) je tvořena především v játrech, dále pak ve střevech a v cévním endotelu jako finální produkt metabolisme exogenního purinu z potravy (cca 100–200 mg/den) a endogenně z odumřelých buněk (500–600 mg/den) (1). Na tvorbě purinů a následně na tvorbě UA se podílejí nukleové kyseliny, adenin a guanin, které jsou enzymaticky pomocí nukleosidáz metabolizovány na xantin a dále pomocí xantinoxidázy na UA (2). Těmito metabolickými drahami denně vyprodukuje játra zhruba 700 mg UA. Vedoucí roli v exkreci UA hrají ledviny, které vylučují přibližně 70 % denní produkce. Zbývajících 30 % se vylučuje střevem (3). Obvyklé množství UA v séru u dospělého muže je přibližně 1 200 mg, normální hodnoty koncentrace se pohybují u mužů od 210 do 450  $\mu\text{mol/l}$ , u žen od 140 do 360  $\mu\text{mol/l}$ . Jestliže produkce převyšuje možné kapacity vylučování UA z organismu, dochází k hyperurikemii, která je definována jako koncentrace sérové UA nad 450  $\mu\text{mol/l}$  u mužů a 360  $\mu\text{mol/l}$  u žen (4). Hyperurikemie je stav způsobený nadměrným množstvím UA v těle, vznikající především kvůli její zvýšené tvorbě, kterou ovlivňují různé vnější faktory. Mezi přímé příčiny patří strava s vysokým obsahem purinů a zvýšená vnitřní produkce purinů při některých onemocněních, jako jsou myeloproliferativní onemocnění. Tento stav může být také zapříčiněn vzácnými genetickými faktory, mezi něž patří deficit enzymu hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferázy a hyperaktivita enzymu fosforibosyl-pyrofosfát syntetázy. Dalšími faktory nepřímo ovlivňujícími hladinu kyseliny močové v těle jsou nadměrný příjem fruktózy a konzumace alkoholu (5). Renální exkrece UA je hlavním regulátorem sérové koncentrace UA (6, 7). Zásadní roli při ovlivňování sérové koncentrace u člověka hraje tubulární resorpce. Výměna UA je zprostředkována řadou molekul zabudovaných v renálním proximálním tubulu (8). Mezi tyto molekuly patří jako nejdůležitější glukózový transportér 9 (GLUT9) (9), urátový transportér 1 (URAT1) (10) a další. URAT1 se nachází v apikální membráně epitelálních buněk proximálního tubulu (5). Apikální GLUT9 hraje významnou roli v reabsorpci, přičemž reabsorbované množství UA opouští buňku přes bazolaterální GLUT9 (6).

## Hyperurikemie – riziko a závažnost metabolického syndromu

Hyperurikemie je silně spojena s rozvojem i závažností metabolického syndromu. Výzkumy prokázaly, že vyšší sérová hladina UA zvyšuje riziko metabolického syndromu (14). Choi et al. stanovili prevalenci metabolického syndromu při různých hladinách UA v séru na základě údajů od 8 669 osob starších 20 let z The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) (15). Hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 1. Zjistili, že výskyt metabolického syndromu roste s hladinou UA v séru. Visseren et al. (2007) v kohortové studii, která zahrnovala 431 pacientů a byla součástí výzkumu Second Manifestations of Arterial Disease, zjistili, že u 220 pacientů došlo během sledování k novým kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním příhodám. Studie ukázala, že hladiny kyseliny močové v séru byly vyšší u pacientů s metabolickým syndromem než u těch bez něj. Koncentrace v séru se zvyšovala s počtem složek metabolického syndromu, po úpravě podle věku, pohlaví, clearance kreatininu a užívání alkoholu a diuretik (16). Takahashi et al. hodnotili vliv akumulace viscerálního tuku na metabolismus UA u 50

zdravých mužů (17) a prokázali, že plocha viscerálního tuku nejvíce přispívá ke zvýšené hladině UA v séru a ke snížení její clearance. Míra inzulinové rezistence, kterou ve studii stanovili, a hladina UA v séru spolu významně korelovaly ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) a inzulinová rezistence byla nepřímo úměrná clearance UA v moči ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,002$ ).

## Hyperurikemie – hypertenze a ateroskleróza

Metaanalýza provedená na základě 25 studií, které se zaměřovaly na vztah mezi hladinami UA a výskytem hypertenze, naznačuje, že hyperurikemie je spojena s vyšším rizikem vzniku hypertenze (19). Upravené relativní riziko (RR) bylo stanoveno na 1,15 (95% interval spolehlivosti (CI) 95), 1,06 až 1,26) pro každý nárůst hladiny sérové UA o 59,48  $\mu\text{mol/l}$ . UA způsobuje hypertenzi tím, že ovlivňuje funkci endotelu a narušuje produkci oxidu dusnatého (20), což se projeví jako omezení dilatačních schopností cév. Hypertenze může vést k subklinickému poškození ledvin, které je přítomno na buněčné nebo molekulární úrovni, ale neprojevuje se zjevnými příznaky ani abnormalitami při běžných klinických vyšetřeních. U zvířecích modelů hyperurikemie vyvolala hypertenzi aktivací vazoaktivních a zánětlivých procesů, což vedlo k retenci sodíku a zúžení cév ledvin (39). Histologické studie na nich odhalily změny vyskytující se při hypertenzi, včetně arteriosklerózy a tubulárně-intersticiálního poškození (22). Sérové hladiny UA významně korelovaly s cévní rezistencí v aferentních i eferentních arteriolách, což naznačuje, že hyperurikemie může negativně ovlivňovat i glomerulární perfuzi (23). Nové důkazy ukazují, že hyperurikemie hraje významnou roli při aktivaci renin-angiotenzinového systému (RAAS), což přispívá k rozvoji chronického onemocnění ledvin (24). Aktivace RAAS může vést k renální vazokonstrikci a snížení renálního plazmatického průtoku. Kromě toho může UA zvyšovat oxidační stres, což vede k mitochondriální dysfunkci, nadměrné sekreci prozánětlivých cytokinů a proliferaci cévních hladkých svalových buněk. Krystaly UA mohou způsobit tubulární poškození prostřednictvím zánětlivých procesů zprostředkovaných fyzikálními mechanismy.

Podle metaanalýzy zahrnující 29 prospektivních kohortových studií byla hyperurikemie spojena se zvýšeným rizikem morbidity (RR: 1,13; 95% CI, 1,05 až 1,21) a mortality (RR: 1,27; 95% CI, 1,16 až 1,39) v souvislosti se ICHS (25). Každé zvýšení sérové UA o 59,5  $\mu\text{mol/l}$  bylo spojeno s 20% nárůstem mortality na ICHS. Analýzy podle pohlaví ukázaly, že hyperurikemie zvyšovala riziko úmrtí na ICHS více u žen (RR: 1,47; 95% CI, 1,21 až 1,73) ve srovnání s muži (RR: 1,10; 95% CI, 1,00 až 1,19).

**Tab. 1.** Hodnoty hladin UA a stratifikace rizika z The Third National Health and Nutrition Examination Survey

Pohlaví	Hladina ( $\mu\text{mol/l}$ )	Riziko
Muži	< 297,4	Nízké
	297,4–351,92	Mírné
	356,88–410,32	Zvýšené
	415,28–469,72	Vysoké
	$\geq 475,68$	Velmi vysoké
Ženy	< 237,92	Nízké
	237,92–292,44	Mírné
	297,4–351,92	Zvýšené
	356,88–410,32	Vysoké
	$\geq 415,28$	Velmi vysoké

Meta-analýza 15 studií zjistila, že tloušťka intimy-medie karotid byla významně větší ( $p < 0,00001$ ) u jedinců s vysokými hladinami UA ve srovnání s kontrolní skupinou (26). Když byly výsledky analyzovány podle zdravotního stavu, ukázalo se, že vyšší sérové hladiny UA korelovaly s nárůstem tloušťky intimy-medie jak u zdravých jedinců, tak u těch s preexistujícími komorbiditami. Další metaanalýza a systematický přehled, který se zabýval ovlivnitelnými rizikovými faktory karotické aterosklerózy, ukázaly pozitivní korelaci hyperurikemie a přítomnost karotického plaku (27).

## Molekulární mechanismy aterogeneze a trombózy vyvolané hyperurikemií

Hyperurikemie podporuje rozvoj kardiovaskulárních onemocnění prostřednictvím regulace molekulárních signálů, jako jsou zánětlivá reakce, oxidační stres, inzulinová rezistence, stres endoplazmatického retikula a endoteliální dysfunkce. Může také způsobovat mikrovaskulární poškození aktivací systému renin-angiotenzin (RAAS), inhibicí endoteliálního oxidu dusnatého a proliferací účinky na cévní hladkou svalovinu (28). Oxidační stres hraje klíčovou roli v patogenezi aterosklerózy, který je doprovázen aktivací prozánětlivých signálních drah a expresí cytokinů. Xantinoxidáza využívá molekulární kyslík jako elektronový akceptor k tvorbě peroxidu vodíku a superoxidových aniontů. XO se běžně vyskytuje v endoteliálních buňkách a krvi a jeho zvýšené hladiny byly nalezeny v aterosklerotických placích. Několik studií naznačilo, že XO může hrát roli v rozvoji aterosklerózy. U apo-E knockoutovaných myši bylo prokázáno, že aterogenezi lze snížit pomocí inhibitorů XO (25). Inhibice XO také zlepšila endoteliální dysfunkci u silných kuřáků. XO podporuje expresi scavengerových receptorů v makrofázích a buňkách hladké svaloviny cév.

Vysoké hladiny UA také hrají roli v regulaci letálního 7c (let 7c), který ovlivňuje funkci krevních destiček. Výzkum na zvířecím modelu hyperurikemie ukázal, že zvýšení UA v séru může vyvolat trombózu prostřednictvím aktivace drah závislých na myocytárním enhancer faktoru-2 C a nukleárním faktoru-kappa B let 7c (29). U myši vedla inhibice xantinoxidázy (XO) k poklesu exprese inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 a tkáňového faktoru, což naznačuje, že hyperurikemie má významný vliv na vznik protrombotického stavu (30). Mikročástice pocházející z krevních destiček (PDMP) jsou protrombotické molekuly. Jsou to malé fragmenty membránových vezikul, které se uvolňují z krevních destiček při jejich aktivaci nebo apoptóze. V krevním oběhu hrají PDMPs důležitou roli, neboť ovlivňují procesy spojené s krevní srážlivostí a zánětem. Zvýšené hladiny PDMP mohou způsobovat hyperkoagulační stavy. Inhibice XO vedla k významnému snížení hladin PDMP u pacientů s hyperurikemií (31).

## Hyperurikemie – diabetes a vliv fruktózy na inzulinovou rezistenci

Metaanalýza 12 kohortových studií ukázala, že vyšší sérové hladiny UA jsou spojeny s vyšším výskytem poruchy glykemie nalačno a diabetu 2. typu (32). V metaanalýze osmi prospektivních kohortových studií bylo zjištěno, že relativní riziko vzniku diabetu 2. typu pro nejvyšší kategorii sérových hladin UA 506,77  $\mu\text{mol/l}$  ve srovnání s nejnižší 149,05  $\mu\text{mol/l}$

činilo 1,56 (95% interval spolehlivosti, 1,39 až 1,76) (33). Analýza dávkování ukázala, že riziko vzniku diabetu 2. typu stoupá o 6 % s každým nárůstem hladiny UA v séru o 59,48  $\mu\text{mol/l}$ . Nadměrný příjem purinů může přispívat ke vzniku hyperurikemie u metabolického syndromu, přičemž přejídání a nedostatek pohybu jsou hlavními příčinami tohoto syndromu. Zvýšená hladina proteinu URAT1 byla zaznamenána u myši v modelu obezity/metabolického syndromu (34). Vysoký příjem purinů a inzulinová rezistence zvyšují reabsorpci UA, což se projevuje zvýšenou expresí URAT1 a sníženým vylučováním UA u potkanů Otsuka-Long-Evans-Tokushima Fatty (35). U inzulinové rezistence a hyperurikemických stavů byly také pozorovány poruchy glykolýzy (36). Při snížení aktivity glycerinaldehyd-3fosfát dehydrogenázy (GA3PDH), která je regulována inzulinem, dochází k přesměrování glykolytických meziproductů směrem k ribóza-5fosfátu (R-5-P), fosfor-ribosyl-pyrofosfátu (PPRP) a UA. Vnitřní defekty GA3PDH a její ztráta reaktivity na inzulin mohou objasnit souvislost mezi inzulinovou rezistencí a hyperurikemií.

## Hyperurikemie a dyslipidemie

Metaanalýza, která zahrnovala 17 studií, zjistila, že hyperurikemie zvyšuje riziko dyslipidemie, konkrétně vyšší hladiny celkového cholesterolu, triglyceridů a LDL-cholesterolu v séru a nižší hladiny HDL cholesterolu (37). Přesný patofyziologický mechanismus propojující hyperurikemii a dyslipidemii není dosud zcela objasněn. Uvažuje se nad spojitostí oxidačního stresu a zánětlivé reakce, které následně ovlivňují metabolismus lipidů. Dále narušení funkce endotelu, což může vést k vyšší tvorbě LDL cholesterolu a snížení HDL cholesterolu. V systematickém přehledu, který se zaměřil na vztah mezi sérovou hladinou UA a složkami dětského metabolického syndromu, byly nalezeny statisticky významné korelace mezi UA a triglyceridy ( $r = 0,23$ ; 95% CI, 0,19 až 0,38) a lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL) ( $r = -0,28$ ; 95% CI, -0,37 až -0,20) (38).

## Hyperurikemie a fruktóza

Metaanalýza 29 dietních studií ukázala, že konzumace fruktózy po dobu 2–10 týdnů způsobuje rozvoj jaterní inzulinové rezistence u dospělých nediabetiků. Další rozsáhlá metaanalýza, která zahrnula 3 102 článků, zjistila, že průmyslově vyráběné potraviny obsahující fruktózu výrazně negativně ovlivňují většinu složek metabolického syndromu (39). Zvýšený příjem fruktózy byl také spojen s vyšším rizikem hyperurikemie a dny (40, 41). Celkově je konzumace fruktózy významně spojena s rozvojem hyperurikemie a metabolického syndromu. V ledvinové tkáni potkanů, kteří byli vystaveni vysokofruktózové dietě pro navození metabolického syndromu, byla výrazně zvýšena exprese genu GLUT9 (42). Imunohistochemické studie odhalily, že hladiny GLUT9 se zvýšily více než třikrát. GLUT9, který je vysoce kapacitním urátovým transportérem v proximálních renálních tubulárních buňkách, a dle studie také přenáší glukózu a fruktózu (9). In vitro studie ukázaly, že fruktóza podporuje transport UA přes tento receptor (9). Genetické variace v GLUT9 ovlivňují akutní reakci sérové UA a její frakční vylučování po fruktózové zátěži (43). Předpokládá se, že genotyp GLUT9 ovlivňuje vývoj dny při konzumaci fruktózou slazených nápojů. Zvýšený příjem fruktózy u potkanů i lidí vede k aktivaci fruktokinázy (44). Akumulace

fruktóza-1fosfátu vede k vyčerpání ATP a anorganického fosforu, což zvyšuje rozklad nukleotidů na UA (45).

## Léčba snižující hladinu UA (ULT)

### ULT

Xantinoxidáza (XO) je enzym, který ovlivňuje rychlost a katalyzuje tvorbu UA v metabolismu purinů a podílí se na tvorbě reaktivních forem kyslíku. Alopurinol je klasifikován jako purinový inhibitor XO, zatímco febuxostat a topiroxostat jsou nepurinové inhibitory XO. Tyto inhibitory XO vykazují antioxidační vlastnosti tím, že snižují produkci reaktivních forem kyslíku během metabolismu purinů a zůstávají první volbou léčby hyperurikemie. Urikosurika jsou stále léky druhé volby nebo alternativními léky, přičemž novější doporučení podporují kombinaci látek, jako jsou inhibitory XO a urikosurika, pokud monoterapie není účinná (46, 47). Probenecid snižuje UA v séru inhibicí URAT1 a GLUT9 a je prototypem urikosurické látky (48). Benzbromaron je účinný urikosurický lék, který působí inhibicí URAT1 a GLUT9. Bylo prokázáno, že benzbromaron je účinnější než probenecid, když se používá jako doplněk k 300 mg alopurinolu denně, přičemž 92 % účastníků dosáhlo cílové hodnoty UA v séru 297,425  $\mu\text{mol/l}$  (49).

Nové důkazy o možné roli hyperurikemie v kardiovaskulárních a metabolických komorbiditách vedly k vývoji novějších látek. Lesinurad a arhalofenát jsou inhibitory URAT1 a OAT4 (48).

## Strategie léčby

### Režimová opatření

Účinnost diety a farmakoterapie při léčbě hyperurikemie se liší v závislosti na přístupu ke snižování hladiny kyseliny močové v krvi. Dieta s nízkým obsahem purinů je založena na omezení potravin bohatých na puriny, jako jsou maso, zejména vnitřnosti, mořské plody, káva a alkohol. Snižování konzumace těchto potravin může pomoci snížit produkci kyseliny močové v těle. Dále je doporučeno zvýšit příjem vody, což může podpořit rychlejší eliminaci kyseliny močové ledvinami. Režimová opatření lze považovat za bezpečnější vzhledem k absenci potenciálních nežádoucích účinků farmakoterapie a nezatěžují pacienta nutností pravidelného užívání medikace. Na druhou stranu může být dlouhodobé udržování dietních opatření pro pacienta obtížné a není tak zaručena stabilní kontrola hladiny kyseliny močové.

### Farmakologické postupy

Kromě dietních a režimových opatření je dále možné ovlivnit hladinu UA farmakoterapií. V současnosti se doporučuje trvale snižovat hladinu kyseliny močové alespoň pod úroveň 360  $\mu\text{mol/l}$  z toho důvodu, že rozpustnost urátů v tělních tekutinách je snížena a vede potenciálně ke krystalizaci při hodnotách okolo 360–400 a více  $\mu\text{mol/l}$ . Zda asymptomatickým pacientům nasadit farmakoterapii, či nikoli, je stále předmětem diskuze. Je vždy potřeba zvážit přínos farmakoterapie nad riziky. Chybí studie, které by jednoznačně prokazovaly přímý přínos léčby asymptomatické hyperurikemie na snížení rizika a komplikací. Hypourikemická léčba je indikována u pacientů s opakovanými dnávy

záchvaty, dnávy, tofy, chronickou dnou a urátovou nefrolitiázou. Po první manifestaci dny by léčba měla být zahájena co nejdříve, zejména u mladých pacientů (< 40 let) při zvýšení hladiny UA (> 480  $\mu\text{mol/l}$ ) a u pacientů s komorbiditami (chronické onemocnění ledvin, hypertenze, ICHS, srdeční selhání). Jestli, že se nám nepodaří ovlivnit příčinu hyperurikemie (např. vliv medikace, cytotoxické léčby, obezita), je nezbytné, aby byla terapie nastavená dlouhodobě, často doživotně. Cílem je dosáhnout a dlouhodobě udržet hladiny UA pod 360  $\mu\text{mol/l}$ . Pokud se nám podaří těchto cílů dosáhnout, můžeme očekávat pokles frekvence dnávy, zmenšení velikosti dnávy tofů a vymizení urátových depozit. Mezi další efekty léčby může patřit i příznivý vliv na renální funkce a kardiovaskulární systém. Výraznější snížení urikemie až pod úroveň 300  $\mu\text{mol/l}$  může potenciálně urychlit vymizení dnávy tofů a příznaků dny. Toto snížení se doporučuje jako dočasné řešení u pacientů s těžkým onemocněním až do úplného rozpuštění urátových krystalů a vymizení příznaků dny. Léčbu je dobré zahajovat nízkými dávkami a postupně upravovat, aby bylo dosaženo maximálního efektu léčby a postupná titrace předešla vzniku nežádoucích účinků zmíněných níže. Důležité je pacienta informovat o zvýšení incidence dnávy záchvatů ze začátku terapie. Je doporučováno po dobu až šesti měsíců od zahájení hypourikemické terapie pacientům předepsat kolchicin v dávce 0,5–1 mg/den nebo NSAID – nesteroidní antiflogistika. Mezi základní léky hypourikemické terapie patří inhibitory XO – alopurinol a febuxostat, které lze v určitých případech nahradit nebo kombinovat s urikosuriky – lesinurad, benzbromaron, probenecid (64).

## Mechanismy účinku základních léků

### Alopurinol

Alopurinol je nejdéle používaným a nejrozšířenějším hypourikemickým lékem. Pro pacienty s normální funkcí ledvin je doporučena úvodní dávka 100 mg denně. Tato dávka by měla být postupně zvyšována o 100 mg každé 2–4 týdny, dokud není dosaženo požadovaného snížení urikemie. U pacientů s normální funkcí ledvin může maximální dávka dosáhnout až 800 mg denně, přičemž dávky vyšší než 300 mg by měly být rozděleny do několika denních podání. Zvýšení dávky alopurinolu na 600 mg denně může vést k dosažení terapeutického cíle u až 78 % pacientů. Vzhledem k renální clearance alopurinolu je u pacientů s ledvinnou nedostatečností nutné upravit dávkování podle glomerulární filtrace. Tato doporučení však často komplikují efektivní léčbu hyperurikemie u těchto pacientů. Alopurinol se v játrech metabolizuje na aktivní metabolit oxypurinol, který je primárně vylučován ledvinami. Při snížené clearance dochází k hromadění oxypurinolu v těle, což zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Dále může omezení maximální dávky snížit účinnost léčby, zejména u pacientů s výrazně zvýšenými hladinami kyseliny močové. U starších pacientů není nutná úprava dávky, pokud nemají sníženou funkci ledvin. Léčba alopurinolem může být spojena s vedlejšími účinky, jako jsou kožní a gastrointestinální potíže, zvýšení jaterních testů nebo bolesti hlavy. Při předepisování je potřeba mít na vědomí, že není optimální kombinovat alopurinol s perorálními antikoagulancii, teofylinem a léky metabolizovanými XO (azathioprin, merkaptopurin) (64).

## Febuxostat

Febuxostat je indikován, pokud léčba alopurinolem nevede k požadovaným výsledkům nebo není vhodná. V klinických studiích se ukázalo, že febuxostat je efektivnější než alopurinol při dosažení cílových hladin urikémie, a to i u pacientů s vysokou urikémií a sníženou funkcí ledvin. Standardní počáteční dávka je 80 mg denně, kterou lze zvýšit na 120 mg, pokud po 2–4 týdnech léčby hladina urikémie neklesne pod 360  $\mu\text{mol/l}$ . Pacientům se závažnými kardiovaskulárními problémy se febuxostat nedoporučuje, pokud jsou dostupné jiné účinné možnosti léčby. Bylo zaznamenáno, že febuxostat je spojen s vyšším rizikem závažných kardiovaskulárních příhod ve srovnání s alopurinolem, což vedlo FDA k vydání varovného prohlášení. Vedlejší účinky febuxostatu jsou vzácné a zahrnují vyrážky, zvýšení jaterních enzymů, průjem a bolesti kloubů. Lékové interakce febuxostatu jsou podobné těm u alopurinolu (64).

## Léčba hyperurikémie a vztah k prevenci kardiovaskulárních příhod

Souvislost mezi kyselinou močovou a kardiovaskulárním rizikem byla poprvé identifikována v 60. letech minulého století (65). Zvýšené hladiny UA v krvi se ukazují jako významný prediktor kardiovaskulárních onemocnění i celkové mortality bez ohledu na to, zda jsou důsledkem nadměrné tvorby nebo sníženého vylučování (65). Zvýšená hladina UA v krvi je asociována jak s vyšším výskytem rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, metabolického syndromu a chronického onemocnění ledvin), tak s kardiovaskulárními onemocněními jako takovými (66). U kardiovaskulárních onemocnění byl prokázán vztah zvýšené hladiny kyseliny močové s vyšším výskytem fibrilace síní a s horší prognózou u pacientů se srdečním selháním (67). Hyperurikémie je také nezávislým rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční (IHS) a konečně byla asociována i se zvýšeným rizikem úmrtí z kardiovaskulárních příčin a celkovou mortalitou (68).

Méně jasný se zdá být vliv snížení hladiny UA pomocí farmakoterapie u asymptomatických pacientů s hyperurikémií na snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění. Byl v některých studiích byl tento efekt prokázán, tak např. v randomizované studii u starších pacientů s IHS vliv na snížení nežádoucích kardiovaskulárních příhod pomocí alopurinolu prokázán nebyl (68). Zdá se také, že vztah hladiny kyseliny močové a výskytu kardiovaskulárních příhod není lineární. Z dostupných studií vyplynulo, že osoby s hladinou kyseliny močové pod 378  $\mu\text{mol/l}$  vykazují trend ke snížení kardiovaskulárního rizika. Naopak u osob, jejichž hladina klesne pod 216  $\mu\text{mol/l}$ , byl pozorován trend ke zhoršení výsledků (69). Podle dalších kohortových studií vztah mezi hladinou kyseliny močové a celkovou úmrtností nebo úmrtností na kardiovaskulární onemocnění často sleduje vzorec křivky ve tvaru písmene U nebo J (69).

Rozdíly v ovlivnění výskytu kardiovaskulárních příhod velmi pravděpodobně existují mezi jednotlivými preparáty užívanými ke snížení hladiny kyseliny močové. Febuxostat byl ve velké randomizované studii u pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním spojen s vyšším rizikem kardiovaskulárních úmrtí ve srovnání s alopurinolem, což vedlo regulačními orgány k vydání varování (70). Byl se tento efekt nepotvrdil v následující peregistrační studii ani metaanalýze, preskripce febuxostatu u pacientů s již známým kardiovaskulárním onemocně-

**Tab. 2.** Základní výstupy expertního konsenzu (72)

Hyperurikémie představuje KV-rizikový faktor.
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ U pacientů s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, kumulací KV-rizikových faktorů či KVO je třeba stanovit hladinu KM a při zjištění hyperurikémie také index sKM/sKR.</li> <li>■ V prevenci KV-rizika je třeba zahájit intervenci při hodnotách indexu sKM<math>\mu\text{mol/l}</math>/sKR<math>\mu\text{mol/l}</math> <math>\geq 3,6</math>. Ten identifikuje pacienty s HU v důsledku zvýšené produkce KM, která je spojena se zvýšeným KV-rizikem.</li> <li>■ Pacienty je třeba edukovat o rizicích spojených s HU a o úpravě životního stylu (omezení konzumace fruktózy (slazené nápoje), vnitřností, mořských plodů, alkoholu, udržování zdravé tělesné hmotnosti a dostatečné hydratace).</li> <li>■ Léčba je vedena k cílovým hladinám KM &lt; 360 <math>\mu\text{mol/l}</math> u mužů a &lt; 300 <math>\mu\text{mol/l}</math> u žen. Poklesy koncentrace KM &lt; 240 <math>\mu\text{mol/l}</math> nejsou pravděpodobně spojeny s benefitem.</li> <li>■ Terapií první volby je inhibitor XO alopurinol, který se podává v postupně titrovaných dávkách obvykle v rozmezí od 100 do 300 mg/den. Do dosažení cílové hladiny KM jsou vhodné kontroly po 4–6 týdnech.</li> <li>■ Léčba má pokračovat i po dosažení cílové hladiny KM při pravidelném monitorování 2x ročně.</li> </ul>

ním by měla být vedena s opatrností a za pravidelné monitorace (70). Možným patofyziologickým mechanismem, který vedl k vyššímu výskytu kardiovaskulárních příhod, je narušování antioxidačních vlastností UA, což omezuje její schopnost neutralizovat reaktivní formy kyslíku (69). Ve velké metaanalýze studií terapie alopurinolem snížila riziko kardiovaskulárních příhod (relativní riziko 0,61, 95% konfidenční interval 0,46–0,80), celkově bylo ale užívání preparátů na snížení hladiny UA asociováno se zvýšeným rizikem celkové mortality (69).

V současnosti není léčba asymptomatické hyperurikémie doporučena Evropskou kardiologickou společností ani za účelem ovlivnění rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, ani v prevenci kardiovaskulárních onemocnění jako takových (71). Nicméně kolektiv českých a slovenských odborníků připravil v roce 2024 expertní konsenzus pro diagnostiku a léčbu zvýšené hladiny kyseliny močové u pacientů se zvýšeným KV-rizikem, který shrnul v bodech uspořádaných v tabulce 2 (72).

## Závěr

Zvýšené hladiny UA jsou výsledkem nadprodukce nebo sníženého vylučování tohoto konečného metabolitu purinů, což vede k hyperurikémii. Hyperurikémie je silně spojena s rozvojem metabolického syndromu, jehož součástí je hypertenze, ateroskleróza, diabetes mellitus 2. typu a dyslipidemie. Moderní výzkum naznačuje, že vysoké hladiny UA přispívají k těmto onemocněním prostřednictvím různých molekulárních mechanismů, včetně zánětlivých reakcí, oxidačního stresu, inzulinové rezistence, endotelální dysfunkce a aktivace renin-angiotenzinového systému (RAAS). Fruktóza, která je častým sladidlem v potravinách, také zvyšuje hladiny UA a podporuje rozvoj metabolického syndromu a hyperurikémie. Inhibice xantinoxidázy (XO), klíčového enzymu v produkci UA, může snížit hladiny UA a souvisejících komplikací, což ukazuje na terapeutický potenciál zaměřený na regulaci hladin UA v prevenci a léčbě těchto onemocnění. Snížení hladiny UA je účinnou metodou pro zlepšení stavu, ale ne všechny látky snižující hladinu UA fungují stejně. V klinické praxi je třeba tyto látky používat s opatrností. Celkově je tedy důležité monitorovat a řídit hladiny UA, zejména u pacientů s rizikem rozvoje metabolického syndromu, kardiovaskulárních onemocnění a dalších souvisejících poruch.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není 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

1. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:9221.
2. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res.* 2017;8:487-493.
3. Sorensen LB. Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid. *Arthritis Rheum.* 1965;8:694-706.
4. Hisatome I, Ichida K, Mineo I, et al. Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout 3<sup>rd</sup> Edition. *Gout Uric Nucleic Acids.* 2020;44(Supplement):1-40.
5. Merriman TR, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Jt. Bone Spine.* 2011;78:35-40.
6. Simmonds HA, McBride MB, Hatfield PJ, et al. Polynesian women are also at risk for hyperuricaemia and gout because of a genetic defect in renal urate handling. *Br J Rheumatol.* 1994;33:932-937.
7. Dalbeth N, Merriman T. Crystal ball gazing: New therapeutic targets for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology.* 2009;48:222-226.
8. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med.* 2008;5:e197.
9. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417:447-452.
10. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:10338-10342.
11. Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet.* 2007;3:e194.
12. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet.* 2008;40:437-442.
13. Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med.* 2009;1:5ra11.
14. Yuan, H.; Yu, C.; Li, X. et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4198-4207.
15. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007;120:442-447.
16. Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, et al. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34:1882-1887.
17. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, et al. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism.* 1997;46:1162-1165.
18. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991;266:3008-3011.
19. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2014;9:e114259.
20. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41:1183-1190.
21. Berger L, Yu TF. Renal function in gout. IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. *Am J Med.* 1975;59:605-613.
22. Feig DI, Madero M, Jalal DI, et al. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr.* 2013;162:896-902.
23. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38:1101-1106.
24. Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, et al. Relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40:315-322.
25. Mallat SG, Al Kattar S, Tanius BY, et al. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: An Emerging Association *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:74.
26. Schröder K, Vecchione C, Jung O, et al. Xanthine oxidase inhibitor tungsten prevents the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice fed a Western-type diet. *Free Radic Biol Med.* 2006;41:1353-1360.
27. Ma M, Wang L, Huang W, et al. Meta-analysis of the correlation between serum uric acid level and carotid intima-media thickness. *PLoS ONE.* 2021;16:e0246416.
28. Ji X, Leng XY, Dong Y, et al. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: A meta-analysis and systematic review. *Ann Transl Med.* 2019;7:632.
29. Men P, Punzo G. Uric acid: Bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J. Hypertens.* 2008;26:2085-2092.
30. Cheng X, Liu T, Ma L, et al. Prothrombotic effects of high uric acid in mice via activation of MEF2C-dependent NF- $\kappa$ B pathway by upregulating let-7c. *Aging.* 2020;12:17976-17989.
31. Yisireyli M, Hayashi M, Wu H, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates stress-induced hyperuricemia, glucose dysmetabolism, and prothrombotic state in mice. *Sci Rep.* 2017;7:1266.
32. Nishizawa T, Taniura T, Nomura S. Effects of febuxostat on platelet-derived microparticles and adiponectin in patients with hyperuricemia. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2015;26:887-892.
33. Jia Z, Zhang X, Kang S et al. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101:88-96.
34. Lv Q, Meng, F, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE.* 2013, 8, e56864.
35. Doshi M, Takiue Y, Saito H, et al. The increased protein level of URAT1 was observed in obesity/metabolic syndrome model mice. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30:1290-1294.
36. Miao S, Yan S, Wang J, et al. Insulin resistance acts as an independent risk factor exacerbating high-purine diet induced renal injury and knee joint gouty lesions. *Inflamm Res.* 2009;58:659-668.
37. Leyva F, Wingrove CS, Godsland IF, et al. The glycolytic pathway to coronary heart disease: A hypothesis. *Metabolism.* 1998;47:657-662.
38. Chen S, Yang H, Chen Y, et al. Association between serum uric acid levels and dyslipidemia in Chinese adults: A cross-sectional study and further meta-analysis. *Medicine.* 2020;99:e19088.
39. Goli P, Riahi R, Daniali SS, et al. Association of serum uric acid concentration with components of pediatric metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2020;25:43.
40. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2014;30:503-510.
41. Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2016;6:e013191.
42. Ng HY, Lee YT, Kuo WH, et al. Alterations of Renal Epithelial Glucose and Uric Acid Transporters in Fructose Induced Metabolic Syndrome. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:1822-1831.
43. Dalbeth N, House ME, Gamble GD, et al. Population-specific influence of SLC2A9 genotype on the acute hyperuricaemic response to a fructose load. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1868-1873.
44. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J.* 1990;4:2652-2660.
45. Van den Berghe G. Fructose: Metabolism and short-term effects on carbohydrate and purine metabolic pathways. In *Metabolic Effects of Dietary Carbohydrates*, Macdonald I, Vrana A, Eds, Progress in Biochemical Pharmacology, Karger, Basel, Switzerland, 1986;21:pp.1-32.
46. An Emerging Association. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:74.
47. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1312-1324
48. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1431-1446
49. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: Current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet. Dis.* 2016;8:145-159.
50. Kanbay M, Siritopol D, Nistor I, et al. Effects of allopurinol on endothelial dysfunction: A meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;39:348-356.
51. Xin W, Mi S, Lin Z. Allopurinol therapy improves vascular endothelial function in subjects at risk for cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther.* 2016;34:441-449.
52. Cicero AFG, Pirro M, Watts GF, et al. Effects of Allopurinol on Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Drugs.* 2018;78:99-109.
53. Alem, M.M. Allopurinol and endothelial function: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther.* 2018;36:e12432.
54. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2017;56:1144-1153.
55. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:24.

Další literatura u autora  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Alopurinol a urikosurika

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Předložený text stručně charakterizuje základní možnosti farmakoterapeutického ovlivnění hyperurikemie. Stále nejčastěji využívanou léčivou látkou v dané indikaci je alopurinol působící jako kompetitivní inhibitor xanthinoxidázy s potenciálem využití přesahujícím rámec pouhého ovlivnění urikemie. Stručně zmíněny jsou rovněž další látky, jakkoliv mnohé z nich nejsou aktuálně v ČR dostupné.

**Klíčová slova:** hyperurikemie, alopurinol, xantinoxidáza, urikosurika, antiuratika, urikáza.

## Allopurinol and uricosurics

The presented text briefly characterizes the basic possibilities of pharmacotherapeutic treatment of hyperuricemia. Allopurinol acting as a competitive xanthine oxidase inhibitor with a potential for use beyond the mere influence of uricemia is still the most commonly used active substance in this indication. Other substances are also briefly mentioned, although many of them are not currently available in the Czech Republic.

**Key words:** hyperuricaemia, allopurinol, xanthine oxidase, uricosurics, antiuratics, uricase.

## Úvod

Kyselina močová je u člověka konečným produktem metabolismu purinů, neboť lidský homolog savčího genu urikázy (urát oxidázy) je strukturálně modifikován do neexprimovaného (pseudogenového) stavu. Zdraví jedinci tedy mají koncentrace urátů v séru blížící se teoretické hranici rozpustnosti urátu v séru (6,8 mg/dl).

Zdravý dospělý muž má celkovou tělesnou zásobu urátů přibližně 1 200 mg, což je asi dvojnásobek hodnoty normální dospělé ženy. Tento rozdíl mezi pohlavími lze vysvětlit zvýšením vylučování urátů ledvinami u žen v plodném věku v důsledku účinků estrogenních sloučenin, které pravděpodobně snižují počet aktivních renálních transportérů urátu, což má za následek menší renální tubulární reabsorpci kyseliny močové, a tím zvýšenou clearance urátů. Za fyziologických okolností se má za to, že veškerý urát naměřený v tělní zásobě je rozpustný urát. Pokud dojde k ukládání nerozpustných krystalů urátu (při dně), laboratorně zjištěný nález poněkud podhodnocuje tělesný urát (1).

Při disociační konstantě pKa přibližně 5,75 v krvi (respektive 5,35 v moči) je reakce



posunuta daleko doprava při normálním arteriálním pH 7,40. Výsledkem je, že většina kyseliny močové cirkuluje jako urátový aniont.

Neexistuje žádná všeobecně přijímaná definice hyperurikemie. Pro účely týkající se ukládání krystalů urátu je fyzikálně-chemická definice hyperurikemie založená na limitu rozpustnosti urátu v tělních tekutinách (tj. koncentrace, nad kterou je dosaženo stavu nasycení urátu v séru) široce preferována před statistickou definicí, přičemž odpovídá koncentracím urátů vyšším než přibližně 7 µg/dl (416 mmol/l) (1).

## Farmakologické ovlivnění urikemie

Ke snížení urikemie jsou primárně doporučována nefarmakologická opatření – snížení konzumace potravin, které mohou vyvolat záchvaty dny zahrnující potraviny s vysokým obsahem purinů (např. červené maso, vnitřnosti, některé druhy mořských plodů (např. sardinky, koryšci), zelený hrášek, špenát, chřest, ořechy, alkoholické nápoje všech druhů, kukuřičný sirup s vysokým obsahem fruktózy a nápoje slazené cukrem apod.), snížení tělesné hmotnosti atd. Teprve po jejich selhání/nebo při iniciálně výrazně zvýšených hladinách kyseliny močové (okolo 500 µmol/l) je třeba přistoupit k farmakoterapii. Pro tento účel nejčastěji volíme urikosurika a urikostatika. Zatímco urikostatika (alopurinol, febuxostat, tisopurin, topiroxostat) jsou léčiva potlačující vznik kyseliny močové, urikosurika (benzbromaron, lesinurad, isobromindion, probenecid, sulfinpyrazon) potencují její vylučování ledvinami inhibicí zpětného vstřebávání. Zejména u velmi vysoké urikemie (např.

v prevenci či léčbě tumor-lysis syndromu) lze využít rovněž enzymů katalyzujících oxidaci kyseliny močové, tj. urát oxidázy, na ve vodě lépe rozpustný alantoin (rasburikáza, peglotikáza).

V České republice v době přípravy tohoto článku jsou z uvedeného přehledu registrovány pouze alopurinol, febuxostat a rasburikáza.

## Urikostatika

### Alopurinol

Alopurinol byl původně syntetizován jako kandidátní cytostatikum, avšak bylo zjištěno, že postrádá antineoplastickou aktivitu. Následně testy ukázaly, že se jedná o inhibitor xanthinoxidázy, jenž se pozléze ukázal být klinicky užitečný pro léčbu dnů.

Alopurinol je analogem hypoxanthinu, tj. na rozdíl od febuxostatu má purinovou strukturu. Jeho aktivní metabolit, oxypurinol (aloxanthin), je analogem xanthinu. Inhibuje xanthinoxidázu, čímž zabraňuje syntéze urátů z hypoxanthinu a xanthinu. Alopurinol se používá k léčbě hyperurikemie u pacientů se dnou a k její prevenci u pacientů s hematologickými malignitami, kteří se chystají podstoupit chemoterapii. I když je základním patofyziologickým podkladem většiny pacientů se dnou spíše vylučování než nadprodukce, alopurinol zůstává účinnou terapií.

Vysoká výchozí koncentrace plazmatického urátu vyžaduje vysokou dávku alopurinolu ke snížení plazmatického urátu pod doporučené koncentrace. Dávka je tedy závislá pouze na koncentraci plazmatického urátu před léčbou a není ovlivněna funkcemi ledvin (2).

V nepřítomnosti alopurinolu je dominantním purinem v moči kyselina močová. Během léčby alopurinolem zahrnují puriny v moči hypoxanthin, xanthin a kyselinu močovou. Protože každý z nich má svou nezávislou rozpustnost, snižuje se koncentrace kyseliny močové v plazmě a zvyšuje se vylučování purinů, aniž by byly močové cesty vystaveny nadměrné zátěži kyselinou močovou. Navzdory zvýšeným koncentracím během léčby alopurinolem jsou hypoxanthin a xanthin účinně vylučovány a nedochází k ukládání ve tkáních. U pacientů s velmi vysokou zátěží urátů před léčbou alopurinolem existuje malé riziko xantinových kamenů, které lze minimalizovat hojným příjmem tekutin a alkalizací moči kombinacemi hydrogenuhličitanu sodného či např. citrátu draselného.

Alopurinol rovněž usnadňuje rozpouštění tofů a zabraňuje rozvoji nebo progresi chronické dnové artritidy snížením koncentrace kyseliny močové v plazmě pod hranici její rozpustnosti. Tvorba kamenů z kyseliny močové prakticky mizí s terapií, což zabraňuje rozvoji nefropatie. Jakmile dojde k významnému poškození ledvin, alopurinol již nedokáže obnovit funkci ledvin, avšak může zpomalit progresi onemocnění (3).

Hypourikemický účinek alopurinolu se zvyšuje relativně málo se zvyšujícími se denními dávkami léčiva. Například byla zaznamenána průměrná plazmatická koncentrace urátu  $62 \pm 12$  % hodnot před léčbou po 200 mg/den po dobu delší než 1 týden a  $56 \pm 13$  % po 300 mg/den (3). Důležité je, že vliv alopurinolu na oxypurinolu na plazmatickou koncentraci urátu je významně nižší u starších pacientů než u mladých jedinců, i když plazmatické hladiny oxypurinolu byly vyšší u starších osob. Tato pozorování naznačují snížený inhibiční účinek alopurinolu ve stáří (4).

Předpokládaným mechanismem účinku alopurinolu na ledvinové kameny je indukované snížení koncentrace kyseliny močové v moči, což může zlepšit rozpustnost vápenatých solí (5).

Alopurinol nachází své klinické uplatnění především u:

- 1) nadprodukce kyseliny močové (24hodinové vylučování kyseliny močové močí > 800 mg při běžné dietě nebo > 600 mg při dietě s omezeným množstvím purinů),
- 2) osob s renální insuficiencí, nefrolitiázou nebo dnou s tofy,
- 3) nemocných s rizikem rozvoje nefropatie vyvolané kyselinou močovou.

Obvyklá udržovací dávka pro dospělé je 200–300 mg/den; iniciálně je často volena dávka 100 mg/den. Dlouhý poločas oxypurinolu umožňuje dávkování jednou denně. Velmi důležité je upravit dávku u osob s chronickým onemocněním ledvin, z důvodu možného zvýšeného rizika nežádoucích účinků.

Obecně však alopurinol bývá dobře snášen většinou pacientů, třebaže se mohou objevit hypersenzitivní reakce (včetně např. DRESS syndromu). Vzhledem k tomu, že kožní exantém může přejít v závažnou hypersenzitivní reakci, pacienti, u kterých se objeví, by měli alopurinol vysadit. Hepatotoxicita, útlum kostní dřene a intersticiální nefritida jsou závažné, ale naštěstí jen vzácně popisované nežádoucí účinky alopurinolu.

### Febuxostat

Febuxostat je perorálně podávaný inhibitor xanthinoxidázy, který byl prvně schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 2009 pro dlouhodobou léčbu hyperurikemie u pacientů se dnou. V ČR je aktuálně schválen ve formě 80 a 120 mg potahovaných tablet určených k:

- 1) léčbě chronické hyperurikemie u stavů, kdy již došlo k vytvoření urátových depozit (včetně anamnézy nebo přítomnosti dnových tofů a/nebo dnové artritidy),
- 2) prevenci a léčbě hyperurikemie u dospělých pacientů podstupujících chemoterapii hematologických malignit, kteří jsou středně až vysoce ohroženi syndromem nádorového rozpadu (tumor lysis syndrom).

Febuxostat je hrazen v léčbě chronické hyperurikemie u pacientů, u nichž je alopurinol kontraindikován nebo intolerován, a to z důvodů řádně uvedených v klinické dokumentaci, nebo u pacientů, u nichž není maximální tolerovanou dávkou alopurinolu dosaženo hodnoty kyseliny močové 360  $\mu\text{mol/l}$  nebo nižší. Pokud je v průběhu dvou po sobě následujících kontrolních vyšetření zjištěno, že hladina urikemie po zahájení léčby febuxostatem neklesá, léčba febuxostatem není nadále hrazena z veřejného zdravotního pojištění.

Febuxostat inhibuje xanthinoxidázu a zabraňuje syntéze urátů z hypoxanthinu a xanthinu (6). Febuxostat se používá k léčbě hyperurikemie u stavů, kdy již došlo k ukládání urátů (včetně anamnézy nebo přítomnosti tofů a/nebo dnové artritidy) (7, 8).

Febuxostat 10–120 mg/den v závislosti na dávce snižuje průměrné hodnoty urikemie oproti výchozí hodnotě o 25–70 % u zdravých dobrovolníků; 24hodinové vylučování kyseliny močové močí 8. den bylo sníženo o 46–77 % ve srovnání s placebem. Oba tyto účinky se ustálily

při dávkách nad 120 mg/den (9). Věk a pohlaví neměly žádný klinicky významný vliv na vlastnosti perorálního febuxostatu v dávce 80 mg/den snižovat uráty u zdravých dobrovolníků (10).

Ve studii CONFIRMS porovnávající febuxostat a alopurinol u 2 269 osob s hladinami dny a sérového urátu  $\geq 8,0$  mg/dl, febuxostat 80 mg denně se ukázal jako lepší než alopurinol 300 mg/den při snižování hladiny kyseliny močové u pacientů s normální funkcí ledvin; febuxostat v dávce 40 mg denně byl u těchto pacientů ekvivalentní alopurinolu. Bezpečnost obou přístupů nicméně byla srovnatelná (11).

## Urikosurika

Donedávna běžně užívaná léčiva primárně zvyšující vylučování kyseliny močové (urikosurika) do moči (probenecid, benzbromaron či sulfinpyrazon) již nejsou v ČR k dispozici.

Lesinurad je ze skupiny urikosurik nejnovějším zástupcem. Jde o selektivní inhibitor reabsorpce kyseliny močové (SURI) určený pro léčbu dny v kombinaci s inhibitory xanthinoxidázy. Inhibuje URAT1, transportér kyseliny močové zodpovědný za reabsorpci kyseliny močové z lumen renálních tubulů. Inhibuje také transportér organických aniontů 4 (OAT4), transportér kyseliny močové spojený s hyperurikémií vyvolanou diuretiky.

Lesinurad musí být podáván současně s inhibítorem xanthinoxidázy a je indikován k léčbě hyperurikémie spojené se dnou u pacientů, kteří nedosáhli cílových hladin kyseliny močové v séru pouze inhibítorem xanthinoxidázy. Není schválen pro asymptomatickou hyperurikémii a je kontraindikován pro zvýšené hladiny kyseliny močové způsobené syndromem nádorového rozpadu nebo Lesch-Nyhanovým syndromem.

Monoterapie nebo vyšší než doporučené dávky jsou spojeny se zvýšenou hladinou kreatininu v séru. Funkce ledvin by měla být vyhodnocena před zahájením léčby a pravidelně po ní.

## Závěr

Farmakoterapeutické ovlivnění hyperurikémie zahrnuje různé přístupy s různými mechanismy. Mezi nejčastěji využívaná léčiva patří inhibitory xanthinoxidázy, jako je alopurinol a febuxostat, která snižují produkci kyseliny močové. Aktuálně v ČR postrádáme zástupce urikosurik zvyšující vylučování kyseliny močové ledvinami; z urikáz je dostupná pouze rasburikáza. Ve zvolené léčebné strategii je vždy důležité zohlednit individuální reakci pacienta na terapii, přítomnost komorbidit a eventuální nežádoucí účinky. Přirozeně se kromě farmakoterapie rovněž doporučuje úprava životního stylu, včetně diety a zvýšení fyzické aktivity, což může dále přispět ke snížení hyperurikémie a zlepšení celkového zdravotního stavu nemocného.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není 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

- Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 31;5:160.
- Graham GG, Kannangara DR, Stocker SL, et al. Understanding the dose-response relationship of allopurinol: predicting the optimal dosage. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;76(6):932-8.
- Day RO, Graham GG, Hicks M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):623-44.
- Turnheim K, Krivanek P, Oberbauer R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Oct;48(4):501-9.
- Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):954-63.
- Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci*. 2005 Mar 4;76(16):1835-47.
- Robinson PC, Dalbeth N. Febuxostat for the treatment of hyperuricaemia in gout. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Aug;19(11):1289-1299.
- Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Mar;31(2):152-158.
- Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, et al. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004 Oct;23(8-9):1111-6.
- Khosravan R, Kukulka MJ, Wu JT, et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol*. 2008 Sep;48(9):1014-24.
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63.

## Pro věrné čtenáře

Součástí Vnitřního lékařství 1/2025 je navíc supplementum **Zaznělo na XXXI. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP.**

Najdete v něm přehledná shrnutí několika zajímavých bloků z podzimního kongresu České internistické společnosti v Praze. Věříme, že pro vás připomenutí této významné internistické akce bude přínosné.



- ➔ **Léčba hyperurikémie a dny\***
- ➔ **Léčba ledvinových kamenů\***
- ➔ **Snížení tvorby kyseliny močové\***

#### Zkrácená informace o přípravku: Milurit<sup>®</sup> 100 mg tablety; Milurit<sup>®</sup> 300 mg tablety

**Složení:** Jedna tableta obsahuje allopurinolum: 100 mg; 300 mg. **Pomocná látka se známým účinkem:** Jedna tableta přípravku Milurit 100 mg tablety obsahuje 50 mg monohydrátu laktosy. **Indikace:** Dospělí: Všechny formy hyperurikémie nekontrolované dietou, včetně sekundární hyperurikémie různého původu a klinických komplikací hyperurikemických stavů, zejména manifestní dny, urátové nefropatie a k rozpouštění a prevenci kamenů z kyseliny močové. Léčba recidivujících smíšených kamenů ze štavelanu vápenatého při současné hyperurikémii. Děti a dospívající: Sekundární hyperurikémie různého původu. Urátová nefropatie při léčbě leukémie. Dědičné poruchy způsobené enzymovým deficitem, Lesch-Nyhanův syndrom a deficit adenin-fosforibosyltransferázy. **Dávkování:** Dospělí: Podávání allopurinolu má být zahájeno nízkou dávkou, např. 100 mg/den, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávka se má zvýšit pouze v případě, že hladina urátů v séru zůstává neuspokojivá. Při zhoršené funkci ledvin je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Doporučená dávkovací schémata: 100 až 200 mg denně při lehkých stavech, 300 až 600 mg denně při středně závažných stavech, 700 až 900 mg denně při závažných stavech. Pokud je požadována dávka v mg/kg tělesné hmotnosti, je třeba užívat 2 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Pediatrická populace (děti a dospívající do 15 let): Doporučená dávka je 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti za den, maximálně 400 mg denně podávaných ve 3 dílčích dávkách. U dětí je užívání indikováno vzácně, s výjimkou maligních stavů (zejména leukémie) a určitých enzymatických poruch, např. při Lesch-Nyhanově syndromu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Syndrom přecitlivělosti, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), alela HLA-B \* 5801, chronická porucha funkce ledvin, porucha funkce jater nebo ledvin, asymptomatická hyperurikémie, akutní záchvat dny, xanthinová depozita, zaklínění ledvinových kamenů tvořených kyselinou močovou, hemochromatóza, poruchy štítné žlázy. Alopurinol se nesmí předepisovat pacientům léčeným azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem, ledaže by byla dávka těchto léčiv snížena na 25 % původně předepsované dávky. Byly hlášeny fatální případy. **Interakce:** 6-merkaptopurin a azathioprin, vidarabin (adeninarabinosid), salicyláty a urikosurika, chlorpropamid, kumarinová antikoagulancia, fenytoin, theofylin, ampicilin/amoxicilin, cytostatika (cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylojící halogenidy), hydroxid hlinitý, cyklosporin, didanosin, ACE inhibitory jako je kaptopril a enalapril, diuretika. **Těhotenství:** Důkazy o bezpečnosti přípravku Milurit v těhotenství u lidí jsou nedostatečné, i když se hojně používá po mnoho let bez zjevných negativních následků. Používejte v těhotenství pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě představuje riziko pro matku nebo nenarozené dítě. **Kojení:** Alopurinol a jeho metabolit oxipurinol se vylučují do lidského mateřského mléka. Alopurinol se nedoporučuje užívat v období kojení. **Nežádoucí účinky:** Časté: vyrážka, zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi (příslušné studie neprokázaly žádný vliv na hladiny volného T4 nebo vykazovaly hladiny TSH naznačující subklinický hypothyroidismus). **Podmínky uchování:** Milurit<sup>®</sup> 100 mg tablety nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Milurit<sup>®</sup> 300 mg tablety uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Egis Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Registrační čísla:** Milurit<sup>®</sup> 100 mg tablety: 29/060/72-S/C, Milurit<sup>®</sup> 300 mg tablety: 29/278/98-C. **Datum první registrace:** Milurit<sup>®</sup> 100 mg tablety: 26. 09. 1972, Milurit<sup>®</sup> 300 mg tablety: 29. 10. 1998. **Datum revize textu:** 6. 12. 2024

Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte se Souhrnem údajů o přípravku.

# Analýza indikací transfuzních přípravků v Krajské nemocnici Liberec, a. s.

Petr Papoušek<sup>1</sup>, Renata Procházková<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Transfuzní oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

<sup>2</sup>Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci

**Cíl:** Správné indikace podání transfuzních přípravků (TP) jsou klíčem k účelné a bezpečné hemoterapii. Cílem této práce bylo zhodnotit indikační kritéria podávání TP, porovnat změny v indikacích TP mezi dvěma obdobími a získat podklady pro zkvalitnění hemoterapie v Krajské nemocnici Liberec, a.s. (KNL).

**Materiál a metoda:** Sledovaným souborem byly všechny TP (erytrocyty, trombocyty, plazma) aplikované v KNL v období od 1. 10. 2020 do 30. 9. 2021 a od 1. 8. 2022 do 31. 7. 2023. Z databáze laboratorního informačního systému byly k jednotlivým TP přiřazeny laboratorní výsledky příjemců TP: hemoglobin (Hb), počet trombocytů a protrombinový čas – poměr (PT-R). Výsledky byly přiřazeny, pokud byly vyšetřeny před výdejem TP do předchozího kalendářního dne, tj. do 48 hodin před výdejem TP.

**Výsledky:** V období 2020/21 bylo 35 % erytrocytů deleukotizovaných (ED) vydáno pacientům s Hb > 80 g/l, v období 2022/23 32 % ED. Porovnáním hodnot průměrného Hb nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi obdobími ( $p = 0,61$ ), přístup k indikacím ED se nezměnil. V období 2020/2021 bylo pacientům s počtem trombocytů >  $50 \times 10^9/l$  vydáno 29 % TP trombocytů, v období 2022/2023 16 % TP trombocytů. TP trombocytů byly v období 2022/23 vydávány pacientům s nižším počtem trombocytů než v období 2020/21 ( $p < 0,001$ ). Zda se jednalo o racionalizaci indikací nebo bylo odlišné složení pacientů, nelze posoudit. V období 2020/2021 bylo pacientům s hodnotou PT-R  $\leq 1,5$  vydáno 52 % klinické plazmy (P), v období 2022/2023 47 % P. Při porovnání hodnot průměrného PT-R nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi hodnocenými obdobími ( $p = 0,45$ ).

**Závěr:** Přístup k indikacím TP erytrocytů stejně jako u klinické plazmy byl konzistentní. U TP plazmy byl v porovnání s literaturou uvážlivější přístup v případě hraničních indikací. U TP trombocytů došlo k racionalizaci indikací nebo bylo odlišné složení pacientů. Obecně TP byly indikovány racionálně. S výsledky studie budeme dále pracovat.

**Klíčová slova:** analýza, indikace, transfuzní přípravky.

## Analysis of indications for blood components in the Regional Hospital Liberec, as

**Aim:** Correct indications of blood components (BC) are the key to effective and safe haemotherapy. The aim of this study was to evaluate the indication criteria of BC, to compare the changes in BC indications between two periods and to improve the quality of haemotherapy at the Regional Hospital Liberec, as (KNL).

**Materials and methods:** The study population consisted of all BCs (erythrocytes, platelets, plasma) administered in the KNL in the period from 1 October 2020 to 30 September 2021 and from 1 August 2022 to 31 July 2023. From the database of the laboratory information system, the laboratory results of BC recipients were matched to each BC: haemoglobin (Hb), platelet count, and prothrombin time - ratio (PT-R). These results were matched if they were tested before the administration of the BC within the previous calendar day, i.e., within 48 hours before the issue of the BC.

**Results:** In 2020/21, 35% of red blood cells, leucocyte-depleted in additive solution (ED) were administered to patients with Hb > 80 g/l, and in 2022/23, 32% to ED. Comparison of mean Hb values revealed no statistically significant difference between

MUDr. Petr Papoušek  
Transfuzní oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.  
[petr.papousek@nemlib.cz](mailto:petr.papousek@nemlib.cz)

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(1):E1-E7  
Článek přijat redakci: 15. 11. 2024  
Článek přijat po recenzích: 6. 2. 2025

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

Vnitř Lék. 2025;71(1):E1-E7 / VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.013>



# Význam s metabolismem asociované steatózy jater a její terapie

Adam Vašura<sup>1,2</sup>, Evžen Machytka<sup>1,3</sup>, Marek Bužga<sup>4,5</sup>, Jitka Macháčková<sup>1,6</sup>, Jan Král<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Oddělení gastroenterologie, hepatologie a pankreatologie, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

<sup>3</sup>Gastroenterologické a hepatologické oddělení, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup>Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

<sup>5</sup>Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

<sup>6</sup>Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

<sup>7</sup>Interní klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD), jež patří mezi nejvýznamnější chronické jaterní choroby a má úzký vztah k metabolickému syndromu, byla v květnu 2023 přejmenována na s metabolismem asociovanou steatotickou chorobu jater (MASLD). Tato choroba v posledních dekádách zažívá celosvětový nárůst prevalence, jež aktuálně činí 32 % především v souvislosti se zvýšením počtu obézních pacientů ve všech regionech a kopíruje nárůst prevalence metabolického syndromu. Po této chorobě je potřebné aktivně pátrat a využívat dostupných diagnostických nástrojů, jež tuto nemoc nejen odhalí, ale pomůžou i vyselektovat rizikové pacienty, u kterých hrozí progresse onemocnění do významné jaterní fibrózy a cirhózy. Pacienti s MASLD však nejsou ohroženi jen jaterními komorbiditami, ale v důsledku provázanosti s metabolickým syndromem mají vyšší výskyt jeho jednotlivých komponent a dominují u nich především kardiovaskulární komplikace. Terapeutickým základem jsou především dietní a pohybová opatření, ale hledá se také účinná farmakoterapie. Při selhání konzervativních metod léčby můžeme u obézních pacientů využít možnosti bariatrické chirurgie a endoskopie.

**Klíčová slova:** steatóza jater, MASLD, NAFLD, steatohepatitida, metabolický syndrom, kardiovaskulární nemoci, fibróza jater, cirhóza jater, zdravá životospráva.

## The significance of metabolism-associated steatotic liver disease and its treatment

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most important chronic liver diseases, which is closely related to metabolic syndrome. It was renamed to metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in May 2023. In recent decades, this disease has experienced a global prevalence increase, which is currently 32 %, mainly in connection with the increase of obese patients in all regions. MASLD prevalence copies the increase of metabolic syndrome. It is necessary to actively search for this disease and use available diagnostic tools, which will detect this disease and also will help with selection of high-risk patients who are at risk of progression of this disease to significant liver fibrosis and cirrhosis. However, patients with MASLD are not only at risk of liver comorbidities, but due to their interconnection with metabolic syndrome, they have a higher incidence of its components. Dominant comorbidities are cardiovascular diseases. The main therapeutic approach is dietary and exercise measures, but we are looking for effective pharmacotherapy. If conservative treatment methods fail, we can use the option of bariatric surgery and endoscopy in obese patients.

**Key words:** liver steatosis, MASLD, NAFLD, steatohepatitis, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, liver fibrosis, liver cirrhosis, healthy lifestyle.

---

MUDr. Adam Vašura

Oddělení gastroenterologie, hepatologie a pankreatologie, Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava  
adam.vasura@fno.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(1):29-36

Článek přijat redakcí: 21. 11. 2024

Článek přijat po recenzích: 22. 1. 2025

## Epidemiologie a definice

Jaterní choroby patří mezi významná onemocnění, jelikož celosvětově ovlivňují výrazně morbiditu a mortalitu populace, kdy samotná jaterní cirhóza je v žebříčku nejčastějších příčin úmrtí uváděna na 11. místě (1). Mezi nejčastější příčiny chronického jaterního onemocnění na světě patří především infekční virové hepatitidy typu B a C a příjem alkoholu (2). Nicméně poslední desetiletí především ve vyspělých zemích začíná dominovat další onemocnění, jehož nárůst souvisí s nezdravým životním stylem. Jedná se o nealkoholovou tukovou chorobu jater (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease) spolu se svojí podjednotkou nealkoholovou steatohepatitidou (NASH). Celosvětová prevalence NAFLD podle posledních dat činí 30–32 % (3, 4).

V květnu roku 2023 došlo na základě konsenzu zástupců řady odborných organizací k přejmenování a úpravě definice nemoci (5). Důvodem byla snaha se vyhnout stigmatizaci pacientů pojmem „fatty“, potřeba vyvarovat se negativní definici NAFLD (pojmem „nealkoholová“) a vyjádřit úzké provázání této nemoci s metabolickým syndromem. Dnes ji označujeme jako s metabolickou dysfunkcí asociovanou steatotickou chorobou jater (MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease). Diagnóza je postavená na detekci akumulace tuku v játrech spolu s výskytem alespoň jednoho z kardiometabolických rizikových faktorů (KRF) u pacienta. Tyto KRF jsou shodné s parametry potřebnými pro definici metabolického syndromu viz tabulka 1 (5–7).

Ve chvíli, kdy se k akumulaci tuku v jaterní tkáni přidá i zánětlivý proces, mluvíme o s metabolickou dysfunkcí asociované steatohepatitidě (MASH – metabolic dysfunction-associated steatohepatitis). Když

má pacient průměrný příjem alkoholu  $\geq 20$  g/den u žen a  $\geq 30$  g/den u mužů a zároveň nepřesahuje 50 g/den u žen a 60 g/den u mužů, hovoříme o MASLD se středně významným příjmem alkoholu (MetALD) (7).

## Přirozený průběh nemoci a komplikace

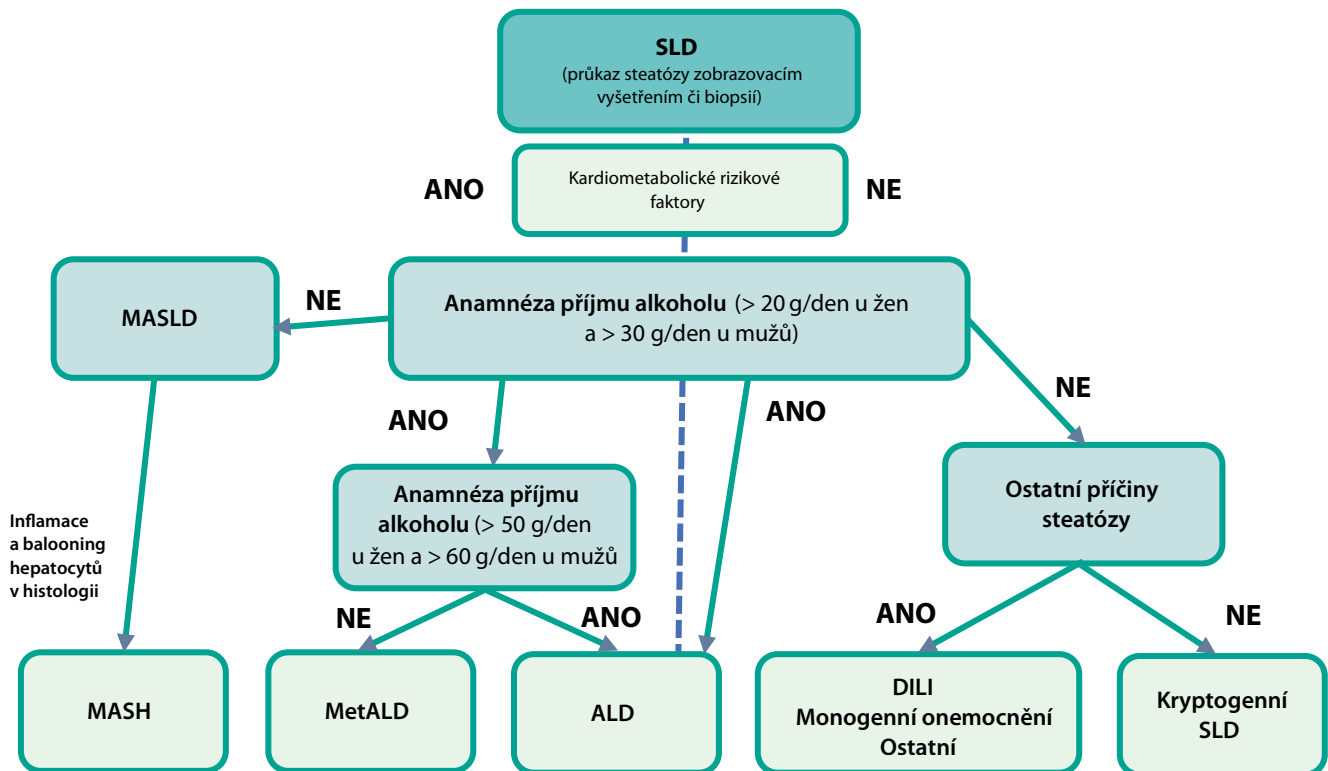
MASLD je spojená s vyšším rizikem mimojaterních komplikací a celkové mortality úměrně počtu přítomných KRF (4, 8, 9). U pacientů s MASLD stoupá se stadiem jaterní fibrózy jednak celková mortalita, a exponenciálně mortalita z jaterních příčin (10, 11). Tento závěr potvrdila i recentní metaanalýza, kdy u pacientů s MASLD s pokročilou fibrózou ( $\geq$  F3) je třikrát vyšší riziko celkové mortality a desetkrát vyšší

**Tab. 1.** Hodnoty pro definici metabolického syndromu platící pro ČR, potřeba přítomnosti 3 a více kritérií (6)

Definice metabolického syndromu pro českou populaci – 3 a více kritérií	
Abdominální <b>obezita</b> – obvod pasu či BMI	muži > 94 cm ženy > 80 cm BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>
Zvýšené <b>TAG</b> nebo hypolipidemická terapie	$\geq 1,7$ mmol/l
Snížení <b>HDL</b> cholesterolu	muži < 1,0 mmol/l ženy < 1,3 mmol/l
Zvýšený <b>arteriální tlak</b> či jeho terapie	sTK $\geq 130$ mm Hg nebo dTK $\geq 85$ mm Hg
<b>DM 2. typu</b> či jeho terapie, IGT či IFG	$\geq 5,6$ mmol/l

BMI – body mass index; TAG – triacylglyceroly; HDL – lipoprotein s vysokou hustotou; sTK – systolický tlak krve; dTK – diastolický tlak krve; DM 2. typu – diabetes mellitus 2. typu; IGT – zhoršená glukózová tolerance; IFG – zvýšená glykemie na lačno

**Obr. 1.** Subkategorie steatotického jaterního onemocnění a jeho dělení (7)

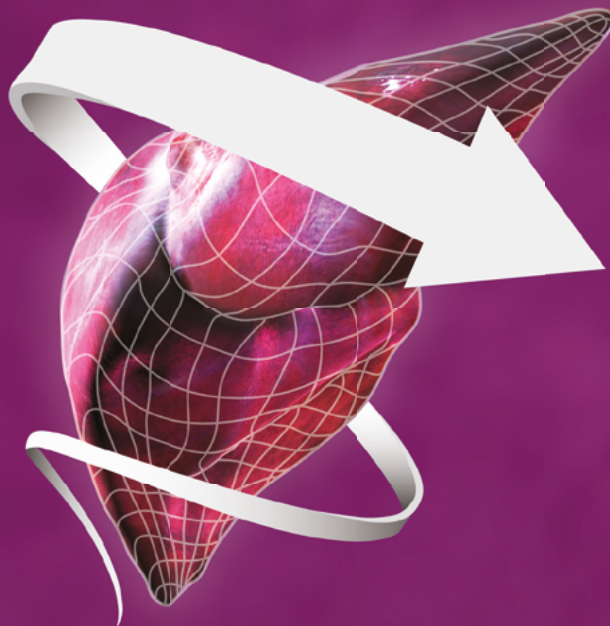


SLD – steatotické jaterní onemocnění (steatotic liver disease), ALD – onemocnění jater související s alkoholem (alcohol-related liver disease), MASLD – s metabolickou dysfunkcí asociovaná steatotická choroba jater (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), MASH – s metabolickou dysfunkcí asociovaná steatohepatitida (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis), DILI – lékové poškození jater (drug-induced liver injury)

# URSOSAN®

ursodeoxycholová kyselina

## Léčba hepatitid různé etiologie s cholestatickým syndromem<sup>1</sup>



### U pacientů s nealkoholickou steatohepatidou UDCA signifikantně snižuje:<sup>2,3,4</sup>

- markery cholestázy GGT a ALP a transaminázy AST, ALT
- histologický stupeň steatózy a skóre fibrózy
- lobulární zánět

**Literatura:** 1. SPC přípravku Ursosan 250 mg. 2. Ratzliff V., et al. 2011. J. Hepatol. 54(5): 1011–1019. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030. 3. Laurin J., et al. 1996. Hepatology 23(6): 1464–1467. doi: 10.1002/hep.510230624. 4. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G., et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology. 2010;52(2):472-479. doi:10.1002/hep.23727.

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky**.

**Složení:** Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 250 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Hepatitidy různé etiologie s cholestatickým syndromem. Primární biliární cirhóza I. a II. stadia (PBC). Primární sklerotizující cholangitida (PSC). Disoluce radiotransparentních cholesterolových žlučových kamenů (do velikosti 1,5 cm) u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypсии s funkčním žlučovníkem. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu. Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí od 6 do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** PBC, PSC a jiné stavy spojené s intrahepatální cholestázou: 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozdělené do 2–3 dávek. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu: 10–14 dní 1 tobolka denně před spaním; u dětí se doporučuje 10–20 mg/kg/den. Disoluce žlučových kamenů: obvykle 10 mg/kg/den, tj. 2–5 tobolek jednorázově večer – délka léčby optimálně 0,5–2 roky. Děti s cystickou fibrózou od 6 do 18 let: 20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách s následným zvýšením na 30 mg/kg/den, je-li to nutné. Tobolky se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na UDCA a pomocné látky; akutní zánět žlučovníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučovníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (zejména klofibrát) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtýdenních intervalech, později 1x za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 25, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek po 250 mg. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 7. 1. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

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

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

**www.promed.cz**

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

riziko mortality z jaterních příčin ve srovnání s pacienty s nepokročilou fibrózou (F0-2) (12). U pacientů s MASLD se předpokládalo, že progresí do pokročilejších stadií jaterní fibrózy jsou ohroženi především pacienti s MASH. Samotná rychlost progresie fibrózy je velmi pomalá, u MASLD činí zhoršení zhruba o 0,03 stadia fibrózy ročně (13). Zdá se, že rozdíl mezi MASLD a MASH je především v rychlosti progresie fibrózy, kdy zhoršení o jeden stupeň trvá u MASLD zhruba 14 let, zatímco u MASH trvá 7 let (14).

## Nemoci asociované s MASLD

Nemoci, které mají velkou vazbu na MASLD, jsou především jednotlivé složky metabolického syndromu.

### Obezita

Vyšší riziko progresie MASLD koreluje s přítomností obezity, jejího trvání a stupni obezity, kdy celosvětový nárůst obezity je kopírován nárůstem prevalence MASLD (7, 15). Hlavním mechanismem rozvoje obezity je energeticky pozitivní bilance. MASLD je přibližně 2× četnější u pacientů s nadváhou a 4× četnější u obézních pacientů (16). Androidní typ distribuce tuku charakteristický především akumulací viscerálního tuku s sebou nese vyšší riziko inzulinové rezistence (IR) a progresie jaterní fibrózy bez ohledu na hodnotu BMI (17). Při dysfunkci tukové tkáně a přítomnosti zánětu v ní dochází k progresivnímu zhoršení IR a nepřiměřenému uvolnění mastných kyselin do oběhu, jež vedou k akumulaci tuku v játrech (15, 18). S obezitou je spojené i vyšší riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC) (19).

### DM 2. typu

Hlavním faktorem, který u pacientů s MASLD zvyšuje rychlost progresie fibrózy a zvyšuje riziko vzniku HCC, je přítomnost a doba trvání DM 2. typu, kdy spojujícím článkem je především přítomná IR (7, 15, 20). Celosvětově je výskyt MASLD u pacientů s DM 2. typu uváděn 55,5 % a MASH 37,3 % a přítomnost fibrózy je u těchto pacientů uváděna 17 % (21). Tento vztah platí i opačně, kdy u pacientů s již přítomným MASLD je v budoucnosti 2–5× vyšší riziko rozvoje DM 2. typu (15).

### Dyslipidemie

Pacienti, kteří mají MASLD, mají 2× větší pravděpodobnost ve výskytu abnormalit lipidogramu než pacienti bez MASLD, a navíc jednotlivé frakce lipidů jsou u pacientů s MASLD mnohem více aterogenní (15, 22).

### Arteriální hypertenze

Neobézní pacienti s arteriální hypertenzí a normálními jaterními testy mají signifikantně vyšší výskyt MASLD a vyšší míru IR a dále je hypertenze spojená s vyšším rizikem progresie MASLD do fibrózy (15, 23). Pacienti, kteří mají přítomnou jak hypertenzi, tak i dyslipidemii, mají 1,8× vyšší riziko progresie MASLD do cirhózy či vzniku HCC ve srovnání s pacienty bez KRF (7, 24).

### Další onemocnění

Základní vedoucí příčinou úmrtnosti pacientů s MASLD jsou především kardiovaskulární nemoci, kdy jaterní příčiny jsou až třetí v pořá-

dí (25). Pacienti s MASLD jsou ohroženi vyšším rizikem výskytu fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod (26). Další skupinou nemocí, jež mají vazbu na MASLD, jsou chronická onemocnění ledvin (CKD). Pacienti s MASLD mají 2× častěji CKD a tento výskyt stoupá se stupněm jaterní fibrózy (15, 27). Jinou asociovanou chorobnou jednotkou je obstrukční spánková apnoe, u které mají pacienti vyšší riziko pokročilejších histologických změn u MASLD/MASH (28). S MASLD je také spojen syndrom polycystických ovarii, u kterého jsou opět popsány pokročilejší histologické změny v játrech (29).

## Diagnostika a screening

Správná diagnóza MASLD/MASH má svá úskalí a v praxi můžeme na pacienta narazit při náhodně zjištěné jaterní steatóze po některém ze zobrazovacích vyšetření z jiné indikace, kdy následně pátráme, zda se jedná o steatózu spojenou s metabolickou dysfunkcí a hledáme složky metabolického syndromu a zároveň se snažíme vyšetřit jiné možné příčiny jaterních chorob, jež mohou vést k jaterní steatóze (15). O MASLD se jedná, když k přítomné steatóze prokážeme alespoň jeden KRF (5). Opačná situace je u pacientů s abnormalitou ve vyšetřených jaterních enzymech, kdy v přítomnosti komponent metabolického syndromu myslíme na možnou MASLD a následně doplňujeme zobrazovací vyšetření k průkazu steatózy.

Jak správně postupovat záleží na tom, zda se pacient objeví ve specializované ambulanci gastroenterologa, jiného odborníka či u praktického lékaře. Základem je podrobná osobní a rodinná anamnéza zaměřená i na KRF, v lékové anamnéze nezapomenout i na užívání volně prodejných léků a preparátů, velký důraz klademe na toxikologickou anamnézu apod. Následně cílíme široké laboratorní vyšetření k posouzení jiných příčin jaterní léze. Odhalení jaterní steatózy pomocí jaterní ultrasonografie je poměrně jednoduché, ale v případech mírnějších forem steatózy ji nedokážeme spolehlivě detekovat. Zobrazovací metody vykazují v detekci fibrózy/cirhózy jater nedostatečnou senzitivitu. Pro tento účel je nutné použít jiné metody, o kterých bude pojednáno dále.

## Průkaz jaterní steatózy

Ultrazvuk je nejrozšířenější metodou, jejíž výhodou je dobrá dostupnost, nízká cena a neinvazivní povaha. Přítomnost steatózy hodnotíme pomocí srovnání vyšší echogenity jaterního parenchymu vůči echogenitě zdravé pravé ledviny, nicméně se jedná o subjektivní hodnocení. Další známky jako dorzální zeslabení ultrazvukového signálu či zneostření jaterních cév mohou přítomnost steatózy podpořit. Při průkazu středně těžké až těžké steatózy má ultrazvuk senzitivitu kolem 85 % a specificitu až 98 %, avšak u mírné steatózy je přesnost horší (30). Aktuálně jsou dostupné nové ultrazvukové metody, které dovedou objektivizovat a kvantifikovat množství tuku v játrech, například parametr CAP (controlled attenuation parameter) využívající zeslabení ultrazvukového signálu při provedení transienční elastografie (TE) na přístroji Fibroscan (15). Z jiných pokročilých modalit lze využít CT s duální energií, nevýhodou je však riziko nefrotoxicity kontrastní látky a radiační zátěž. Další jsou metody magnetické rezonance. Různé sekvence MRI jsou schopné detekovat tuk v játrech, kdy je nejpřesnější magnetická rezonanční spektroskopie (MRS) či stano-

vení tzv. proton denzity fat fraction (PDFF), obojí je však limitované dostupností a cenou (15).

## Průkaz jaterní fibrózy

Přítomnost jaterní fibrózy je zásadní, jelikož jak bylo uvedeno výše, s její progresí se zvyšuje celková mortalita i mortalita z jaterních příčin. Tuhost jaterní tkáně je fyzikální vlastnost, která narůstá spolu s progresí fibrózy. Pro její měření je nejčastěji užívána ultrazvuková elastografie (31). Možné je měření pomocí TE na přístroji Fibroscan nebo dnes už u mnoha výrobců zavedených ultrazvukových přístrojů metodou tzv. shear wave elastografie (SWE), u které je výhodou implementace do klasických abdominálních ultrazvukových sond (15). Jinou metodou měřící tuhost jater je magnetická rezonanční elastografie (MRE), jejíž praktické uplatnění je limitováno cenou a dostupností.

## Využití skórovacích systémů a screening velkých populací

Pro potřebu vyšetřování velkých populací (například mezi pacienty s přítomnými KRF) je vhodné mít levný a jednoduše dostupný test, který nám pomůže pátrat po významné steatóze a především fibróze. Můžeme využít různé biochemické markery, které ve vhodné kombinaci stratifikují pacienty na ty s vyšším rizikem významné steatózy a především fibrózy. Skórovacích systémů existuje mnoho, lze je však rozdělit na 2 základní skupiny. První jsou skóre nespecifická, která využívají běžně stanovené markery (jako je aktivita ALT, AST, koncentrace trombocytů a další) např. volně dostupné FIB-4 skóre. Druhou skupinou jsou skórovací systémy využívající přímo speciální markery, které jsou spojené s tvorbou vaziva v jaterním parenchymu, například ELF skóre (Enhanced liver fibrosis), jež dosahuje o něco vyšší přesnosti, ale jeho analýza je dražší a není všude volně dostupné (15). Pro screening větších populací se jeví jako nejlepší kombinace víceúrovňového vyšetřování, kdy v první linii používáme některé z uvedených skóre, která dostatečně spolehlivě dokážou identifikovat nízké rizikové jedince. Zbylí rizikovější pacienti podstupují ve druhé linii přesnější metodu, a to jaterní elastografii, jež odhalí ty s významnou fibrózou jater (7, 15). Schéma doporučeného diagnostického algoritmu pro primární screening velkých populací viz obrázek 2 (31).

## Detekce MASH

Pro diagnostiku pacientů s MASH, kteří jsou ohroženi rychlejší progresí nemoci, dosud nemáme adekvátní neinvazivní test a jediná diagnostická metoda je biopsie jater (15).

## Terapie MASLD

Jedním z hlavních opatření u pacientů s MASLD je především navození negativní energetické bilance změnou životosprávy, především zdravou dietou a pravidelnou fyzickou aktivitou. Jelikož MASLD není jen jaterní onemocnění, ale velmi úzce souvisí se samotným metabolickým syndromem, pro optimalizaci terapie je vhodné, aby se o pacienta staral multidisciplinární tým složený nejen z hepatogastroenterologa, ale také z dalších odborností, jako je diabetolog, kardiolog, nutriční dietolog, obezitolog, psycholog a eventuálně další obory (15). Ve chvíli,

kdy režimová opatření selžou, je nutné se uchýlit k dalším možnostem, jako je farmakoterapie, kam patří i léčba jednotlivých komponent metabolického syndromu, ale i další možnosti, například využití metod bariatrické chirurgie či endoskopie.

## Režimová opatření

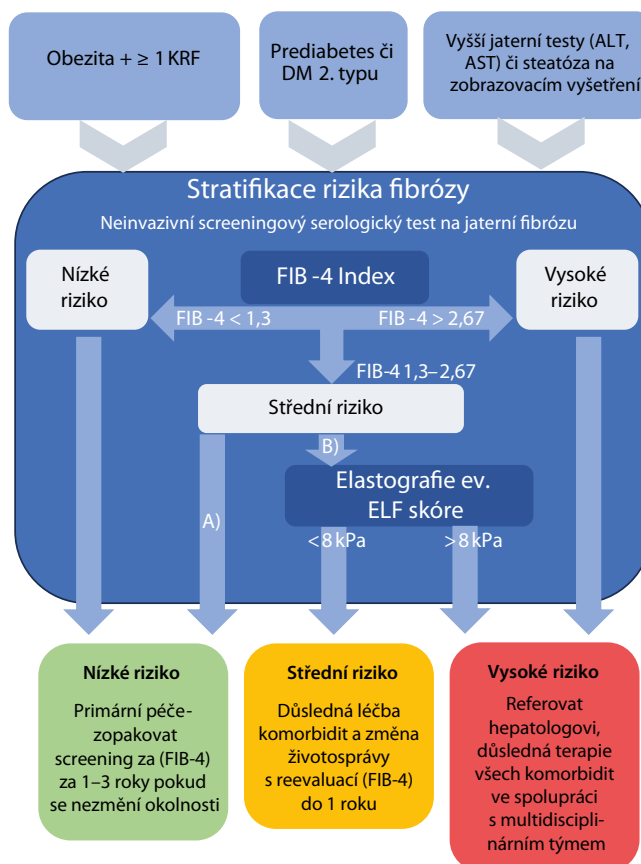
### Redukce hmotnosti

Toto opatření je především vhodné u pacientů s nadváhou a obezitou. Doporučuje se ideálně pokles hmotnosti o více než 10 %, jež zlepšuje histologické známky MASLD, především zánět a fibrózu, ale i již menší pokles hmotnosti přesahující 5 % redukuje množství tuku v jaterním parenchymu (7). Pokud dojde k poklesu váhy i u neobézních pacientů s MASLD o pouhých 3–5 %, tak u poloviny pacientů dochází k remisi steatózy (32). U pacientů s jaterní cirhózou při redukcí hmotnosti alespoň o 10 % dochází k redukcí portosystémového gradientu (33).

### Cvičení

Díky cvičení se zvyšuje energetický výdej a pacient snáze hubne, avšak fyzická aktivita vede ke zlepšení MASLD i nezávisle na redukcí hmotnosti. Pravidelné cvičení střední intenzity alespoň pětkrát týdně o celkové době trvání 150 minut či zvýšení fyzické aktivity o více než 60 minut týdně vede ke zlepšení MASLD (15). Při srovnání různých typů cvičení bylo zjištěno, že jak aerobní, tak i rezistenční tréninky byly oba

**Obr. 2.** Algoritmus screeningu velkých populací k odhalení pacientů s rizikem významné fibrózy (spodní cut off hodnota FIB-4 indexu při věku > 65 let je místo 1,3 vyšší - 2,0 z důvodu falešné pozitivivity), volně dle (7, 31)



**Tab. 2.** Uvedené doporučené konkrétní změny životosprávy při terapii MASLD; volně dle (37)

Oblast	Intervence
Příjem energie	Snížit o 500–1000 kcal/den
Složení makronutrientů	Přizpůsobit složení středomořské stravy Vysokoproteinová dieta či dieta ketogenní s nízkým obsahem sacharidů Dieta s nízkým až středním obsahem tuků a středním až vyšším obsahem sacharidů
Příjem fruktózy	Vyvarovat se jídlu a nápojům s vysokým obsahem fruktózy
Pití kávy	Bez limitací z jaterních příčin
Příjem alkoholu	Striktně se držet minimálního množství alkoholu (M < 30 g, Ž < 20 g alkoholu/den)
Mikronutrienty	Krátkodobá terapie vitamínem E (800 IU/den) u pacientů s biopticky prokázaným NASH bez diabetu a bez známé cirhózy
Hubnutí	Týdně ideálně pokles váhy o 0,5–1 kg 7–10% pokles váhy jako ideální cíl pro MASLD pacienty s nadváhou a obezitou (nezbytný pokles alespoň 3–5 %) Kognitivně behaviorální přístup zaměřený k udržení váhy pomocí fyzické aktivity
Fyzická aktivita/cvičení	Preferenze aerobního cvičení střední intenzity po dobu 150–200 min/týden ve 3–5 sezeních (rychlá chůze, jízda na kole apod.) Rezistentní trénink prokázal svou efektivitu a vede k muskuloskeletální zdatnosti s efektem na metabolické rizikové faktory Vysoká míra únavy a denní ospalosti vyvolané inaktivitou vede k horší complianci se cvičením

srovnatelně efektivní v redukci steatózy u MASLD. Výhodný může být rezistenční trénink u kardiorepiračně méně zdatných jedinců, jelikož bývá lépe tolerován (34).

### Složení potravy

Velmi negativní vliv má dieta s vysokým obsahem kalorií, jako je strava s nadbytečným množstvím rafinovaných cukrů, především fruktózy, a satureovaných tuků, která je spojena s výskytem MASLD (35). Jako zástupce vhodné stravy je uváděna středomořská dieta, která vykazuje pozitivní

vliv na kardiovaskulární i jaterní morbiditu, zlepšuje jaterní steatózu a fibrózu, přičemž tento vliv je nezávislý na míře kalorické restrikce (7, 35). Nevhodný je tzv. západní styl stravování s vysokým obsahem rafinovaných cukrů, satureovaných tuků, solí, červeného masa, s malým obsahem polynenasycených mastných kyselin – typicky zastoupený tzv. vysoce zpracovanými potravinami (7, 15). Dalším prospěšným nutriem je káva, která nezávisle na obsahu kofeinu při užívání více než 3 šálků denně vede ke snížení rizika vzniku MASLD a fibrózy jater (36). Přehled doporučených změn životosprávy uvádíme v tabulce 2.

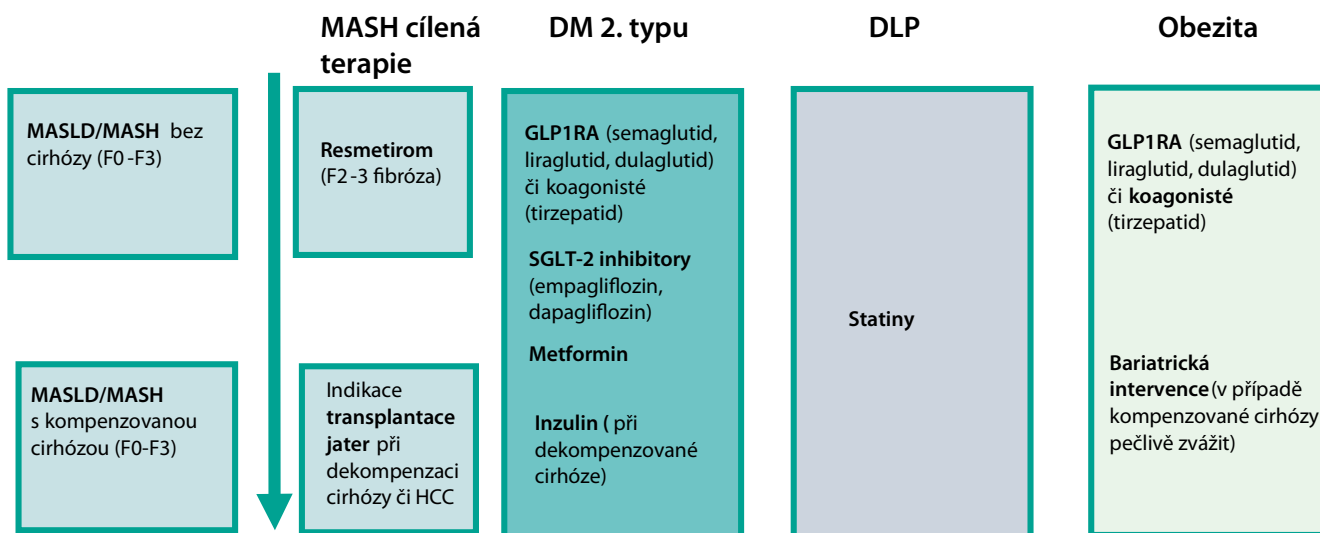
### Farmakoterapie

Pokud u pacientů selžou režimová opatření či mají pokročilejší formu MASLD, je vhodné přistoupit k zahájení medikamentózní léčby.

### Antidiabetika

#### Inkretinová mimetika

Jedná se o glukagon-like peptid 1 (GLP1) agonisty, dále také o takzvané duální agonisty, kde kromě vazby na receptor pro GLP1 se vážou také na receptor glukózo-dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP) se zástupcem tirzepatidem či na glukagonový receptor se zástupcem survodutidem či cotadutidem. Mezi triple inkretinové agonisty (GLP1, GIP a agonisty glukagonového receptoru) patří například retatrutid (38). Zástupci těchto skupin mají slibné výsledky u terapie DM 2. typu a některé z nich jsou indikovány k terapii obezity (liraglutid, semaglutid a tirzepatid), kdy prokázaly pozitivní vliv na kardiovaskulární a renální rizika (7). Mají multipotentní účinky, kdy zlepšují prandiální sekreci inzulinu, zvyšují pocit sytosti ať už centrálně, tak i přes snížení gastrické motility. U velké studie se semaglutidem u pacientů s MASH ve srovnání s placebem bylo prokázáno histologické zlepšení MASH, avšak bez zlepšení fibrózy (39). Tirzepatid u pacientů s histologicky prokázanou MASH s fibrózou stadia F2-3 prokázal efekt na histologickou regresi MASH bez zhoršení fibrózy a také ve srovnání s placebem u většího zastoupení pacientů došlo k regresi fibrózy o jeden stupeň

**Obr. 3.** Přehled komplexního přístupu farmakoterapie a dalších intervencí u MASLD; volně dle (7)

GLP1RA – agonisté receptoru glukagon-like peptidu 1, SGLT-2 – sodíko-glukózový transportér typu 2, HCC – hepatocelulární karcinom.

bez zhoršení histologie MASH (40). Survodutid ve srovnání s placebem také prokázal u histologicky potvrzené MASH s fibrózou stadia F1-3 efekt na zlepšení MASH histologie bez zhoršení fibrózy, vedl k redukci tuku v játrech a u malého procenta vedl také k redukci fibrózy (41).

Další studie zaměřené na vliv těchto léků na jaterní histologii u MASLD zatím probíhají a tyto léky zatím nejsou doporučovány jako cílená terapie (7).

### Antagonisté sodíko-glukózového transportéru typu 2 (glifloziny)

Mechanismus jejich účinku je přes inhibici reabsorpce glukózy v ledvinných tubulech pomocí vazby na sodíko-glukózový transportér typu 2 (SGLT-2), což vede ke glykosurii, poklesu hmotnosti a redukci tlaku krve. Tyto léky se ukázaly jako velmi účinné v terapii DM 2. typu. Empagliflozin a dapagliflozin mají i pozitivní vliv na kardiovaskulární a renální rizika (7). Jednoznačné studie zaměřené na ovlivnění histologie u MASLD zatím chybí, ale léky jako empagliflozin, dapagliflozin a licogliflozin prokázaly schopnost redukce obsahu tuku v játrech (7).

### Agonisté jaterního thyroïdního receptoru

Účinek tzv. liver-directed thyroid hormone receptor agonistů vychází z faktu, že u pacientů s MASLD a MASH je vyšší výskyt klinické a subklinické hypotyreózy. Thyroïdní hormony jsou schopné redukovat množství tuku v játrech přes stimulaci jaterní lipofagie, mitochondriální biogeneze a inhibici lipogeneze (7). A právě toho využívají speciální tyreomimetika, která se vážou na  $\beta$  podtyp receptoru pro thyroïdní hormony, který je exprimován především v jaterní tkáni (7, 42). Jejich zástupcem je resmetirom, jež se vysoce selektivně váže na  $\beta 1$  receptor, a který dle III. fáze registrační studie prokázal u pacientů s MASH bez přítomné cirhózy, že zlepšuje známky steatohepatitidy a fibrózy ve srovnání s placebem (43). Tyto výsledky byly tak slibné, že v USA byl lék v dubnu roku 2024 u FDA registrován jako historicky první lék indikovaný přímo k terapii MASH.

### Statiny

V případě terapie přidružené dyslipidemie se doporučují statiny, jejichž podání u MASLD je bezpečné (7). Recentní metaanalýza hodnotila efekt statinů přímo u MASLD, kdy bylo prokázáno zlepšení jaterních enzymů, ale nebyl hodnocen efekt na jaterní fibrózu či steatózu (44).

### Chirurgická a endoskopická bariatric

Bariatrická chirurgie je efektivní metoda terapie obezity a je indikovaná u pacientů, u kterých selhaly předchozí konzervativní metody. Pacienti by měli mít BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> nebo BMI  $\geq 35$ –40 kg/m<sup>2</sup> spolu s přítomnými dalšími komorbiditami či u pacientů s BMI  $\geq 30$ –35 kg/m<sup>2</sup> a DM 2. typu či arteriální hypertenzí se špatnou kontrolou navzdory

adekvátní farmakoterapii (7). Bariatrická chirurgie prokázala efekt u pacientů s MASLD, kdy vedla ke zlepšení stupně steatózy, zánětu i fibrózy v játrech (45). Avšak malá část bariatrických pacientů vykazovala známky zhoršení jaterních parametrů někdy až s progresí do jaterní cirhózy (46). Možným vysvětlením může být efekt malabsorpčních výkonů, jako je například biliopankreatická diverze, distální gastrický bypass či bypass s jednou anastomózou s biliopankreatickou kličkou delší než 200 cm, kdy dochází k tak výrazné malabsorpci spojené s rapidním poklesem hmotnosti, že dochází k alteraci lipidového metabolismu a následné akumulaci volných mastných kyselin v jaterní tkáni (46). Mezi hojně rozšířené bariatrické chirurgické metody patří laparoskopická sleeve gastroplastika, laparoskopický Roux-Y gastrický bypass, gastrický bypass s jednou anastomózou a další, a metody se zdají být v efektu na MASLD srovnatelné (7).

### Endoskopická bariatric a metabolická terapie (EBMT)

Vzhledem k invazivitě klasické bariatrické chirurgie, možným komplikacím a finanční náročnosti se nabízí využití endoskopie, i když efektivita na pokles váhy může být o něco nižší (47). Tato metoda je však efektivnější než samotná režimová opatření a změna životního stylu. Dle recentní rozsáhlejší metaanalýzy byly hodnoceny různé metody EBMT (intragastrické balony, endoskopická gastroplastika, aspirační terapie) ve vztahu k MASLD a bylo zjištěno, že po šesti měsících od výkonu došlo signifikantně ke zlepšení ve skóre jaterní fibrózy a steatózy a v některých analyzovaných studiích došlo i ke zlepšení histologických změn u MASLD (48).

### Závěr

MASLD patří mezi nejčastější jaterní choroby celosvětově a v blízké budoucnosti se dále očekává její nárůst spolu s přibýváním pacientů s metabolickým syndromem. Důsledky onemocnění pro pacienta nejsou jen riziko rozvoje jaterní fibrózy a cirhózy, ale také vyšší riziko HCC a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Je nezbytné se věnovat jak prevenci, tak i adekvátní multidisciplinární terapii MASLD. Potřebné je využití celého spektra terapeutických možností, kdy základem jsou režimová opatření vedoucí ke změně životního stylu ve smyslu zdravé výživy a pravidelného pohybu. Využití se dá účinná farmakoterapie, ať už přímo cílená na samotnou MASLD, či řada dalších léků určených k terapii asociovaných komorbidit, především ze skupiny antidiabetik. Ve chvíli, kdy veškeré výše uvedené postupy selžou, tak u obézních pacientů můžeme využít jak klasické bariatrické chirurgie, tak i méně invazivní endoskopické bariatrické a metabolické terapie. V budoucnosti by se snad díky novým možnostem diagnostiky a léčby mohlo podařit zvrátit neblahý trend nárůstu výskytu MASLD a jejich komplikací.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNO, IČO 00843989) 04/RVO-FNOs/2021. **Poděkování:** Rád bych poděkoval celému týmu našeho a spolupracujících pracovišť, jež se podílí na našem projektu zaměřeném na problematiku MASLD. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70:151-71.
- Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023;79:516-37.
- Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:851-61.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77:1335-47.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78:1966.
- Karen I, Rosolová H, Souček M, et al. Metabolický syndrom. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2019. Anotace. [cit. 2025-01-21]. Available from: <https://www.svl.cz/svl-docs/doporucene-postupy/43/metabolicky-syndrom-2019.pdf>.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO), European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81:492-542.
- Liu Y, Zhong GC, Tan HY, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9:11124.
- Golabi P, Paik JM, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism.* 2023;146:155642.
- Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017;65:1557-65.
- Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158:1611-1625.e12.
- Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:931-939.e5.
- Roskilly A, Hicks A, Taylor EJ, et al. Fibrosis progression rate in a systematic review of placebo-treated nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2021;41:982-95.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:643-54.e1-9; quiz e39-40.
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77:1797-835.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274-85.
- van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology.* 2008;48:449-57.
- Lomonaco R, Bril F, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic Impact of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:632-8.
- Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer.* 2012;131:193-200.
- Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol.* 2023;78:471-8.
- Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71:793-801.
- Patel S, Siddiqui MB, Roman JH, et al. Association Between Lipoprotein Particles and Atherosclerotic Events in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021;19:2202-4.
- Donati G, Stagni B, Piscaglia F, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut.* 2004;53:1020-3.
- Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2020;71:808-19.
- Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2020;111S:154170.
- Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:948-63.
- Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11:e1001680.
- Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:830-41.
- Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int.* 2020;40:355-9.
- Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54:1082-90.
- Šmíd V, Dvořák K. FIB-4 index – interpretace získaného výsledku a doporučení dalšího postupu 2023. Doplnění Doporučeného postupu České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu NAFLD. Anotace. [cit. 2025-01-21]. Available from: <https://www.ces-hep.cz/file/746/doplneni-dop-postupu-fib-4-schvaleno-05-12-2023.pdf>.
- Wong VW-S, Wong GL-H, Chan RS-M, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;69:1349-56.
- Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The Sport-Diet study. *Hepatology.* 2017;65:1293-305.
- Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66:142-52.
- Mai BH, Yan LJ. The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2019;12:821-6.
- Chen YP, Lu FB, Hu YB, et al. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38:2552-7.
- Parra-Vargas M, Rodriguez-Echevarria R, Jimenez-Chillarón JC. Nutritional Approaches for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Evidence-Based Review. *Nutrients.* 2020;12:1-22.
- Singh A, Sohal A, Batta A. GLP-1, GIP/GLP-1, and GCGR/GLP-1 receptor agonists: Novel therapeutic agents for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2024;30:5205-11.
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine.* 2021;384:1113-24.
- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;391:299-310.
- Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;391:311-9.
- Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD, et al. Discovery of 2-[3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor  $\beta$  agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia. *J Med Chem.* 2014;57:3912-23.
- Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390:497-509.
- Zhou H, Toshiyoshi M, Zhao W, et al. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. *Medicine.* 2023;102:e33981.
- Lee Y, Doumouras AG, Yu J, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1040-1060.e11.
- Kehagias D, Mulita F, Drakos N, et al. Bariatric surgery: blessing or sometimes curse for the liver? *Prz Menopauzalny.* 2021;20:108-11.
- Král J, Machytka E, Horká V, et al. Endoscopic Treatment of Obesity and Nutritional Aspects of Bariatric Endoscopy. *Nutrients.* 2021;doi: 10.3390/nu13124268.
- Jirapinyo P, McCarty TR, Dolan RD, et al. Effect of Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:511-524.e1.

# Estrogenní léčba a činnost jater

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Estrogeny jsou klíčové hormony, které hrají zásadní roli ve fyziologii reprodukčního systému u žen. Jejich terapeutické využití v hormonální léčbě, antikoncepci a léčbě hormonálně závislých onemocnění však může být spojeno s řadou nežádoucích účinků, zejména na játra. Tento článek se zaměřuje na mechanismy působení estrogenů a jejich potenciální hepatotoxické účinky, stejně jako na rizikové faktory a možné rozdíly mezi jednotlivými představiteli.

**Klíčová slova:** estrogeny, estradiol, estetrol, ethinylestradiol, játra, bezpečnost, nežádoucí účinky.

## Estrogenic treatment and liver functions

Estrogens are key hormones that play a vital role in the physiology of the reproductive system in women. However, their therapeutic use in hormonal treatment, contraception and the treatment of hormone-dependent diseases may be associated with a number of side effects, especially on the liver. This article focuses on the mechanisms of action of estrogens and their potential hepatotoxic effects, as well as risk factors and possible differences between representatives.

**Key words:** estrogens, estradiol, estetrol, ethinyl estradiol, liver, safety, side effects.

Játra jsou největší žlázou lidského těla. Jako taková zastávají celou řadu úloh. Ponejvíce je akcentována jejich role v metabolismu tuků (zejm. vznik cholesterolu, triacylglycerolů či fosfolipidů a samozřejmě beta-oxidace mastných kyselin), sacharidů (zejm. syntéza glykogenu či glukoneogeneze) i bílkovin (vznik a zánik většiny plazmatických bílkovin), avšak neméně důležitá je syntéza žluči. Dále je zřejmá funkce termoregulační, skladovací či detoxikační (léky/xenobiotika) a nelze opomenout ani skutečnost, že játra zastávají i významnou roli v obranyschopnosti organismu (vedle přítomných fagocytujících Kupfferových buněk zde probíhá syntéza celé plejády látek uplatňujících se v imunitních reakcích, včetně např. C-reaktivního proteinu, komplementu a mnoha jiných). V raných fázích života zde probíhá rovněž krvetvorba.

Mezi celosvětově nejvýznamnější onemocnění vedoucí k závažnému poškození jater jsou přirozeně vedle alkoholismu a infekčních onemocnění (dominantně virové hepatitidy B a C) aktuálně stále častější MASH – steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí (z angl. Metabolic-Associated SteatoHepatitis). Zahrnuje pacienty, kteří mají steatózu jater, jeden z pěti kardiometabolických rizikových faktorů a prakticky nepijí alkohol. V současné době postihuje přibližně každého třetího z nás. Důvodem je nedodržování zásad zdravého životního stylu, přejídání se, konzumace průmyslově vysoce upravených potravin. Zdraví

jater jistě neprospívají ani mnohá, byť v dobré víře užívaná, léčiva. U žen středního věku se jistě bude jednat o nesteroidní antiflogistika (léčba cefaley, dysmenorey atp.) či např. hormonální kontraceptiva. Naprostá většina těchto látek je přitom metabolizována v játrech, a svým způsobem tak představuje pro ně větší či menší zátěž.

Dnes diskutovaných možností sloužících k podpoře či dokonce zlepšení činnosti jater je celá řada. Pověštinou však nejsou spolehlivě účinná a u mnohých se setkáváme i s nedostatečnou evidencí účinnosti. Přesto ze základních doporučených opatření, která bychom mohli označit i jako klíčová, uvedme:

1. zdravou a vyváženou stravu (dostatek ovoce, zeleniny, celozrnných potravin, omezení jednoduchých sacharidů a alkoholu a především průmyslově vysoce zpracovaných potravin);
2. pravidelnou tělesnou aktivitu vedoucí k optimalizaci tělesné hmotnosti;
3. dostatečný spánek;
4. adekvátní hydrataci;
5. prevenci infekcí (odpovídající hygienická opatření, vakcinace proti hepatitidám);
6. užívání vhodné suplementace podporující činnost hepatocytů, respektive jater jako celku.

## Vybraná kinetika vybraných estrogenů

Estrogeny kromě své esenciální role jako pohlavní hormony zasahují do celé řady fyziologických procesů na úrovni prakticky všech orgánových soustav. Jejich metabolismus probíhá především v játrech, třebaže mezi jednotlivými zástupci jsou patrné rozdíly. Jsou známy 2 hlavní cesty, kterými jsou estrogeny metabolizovány. První je s pomocí cytochromu P450 (izoformy 1A2, 2B6, 2C19, 2C9 či 3A4), ve druhé dominují konjugační reakce s kyselinou glukuronovou pomocí UDP-glukuronosyltransferázy (glukuronidace), kyselinou sírovou pomocí sulfotransferázy (sulfatace), případně dochází i k metylaci pomocí katechol-O-metyltransferázy (COMT). Při metabolizaci navíc mohou vznikat potenciálně škodlivé reaktivní metabolity působící oxidační poškození hepatocytů (1, 2).

Estradiol (E2) je přirozený estrogen, který je metabolizován na různé hydroxylované metabolity, jako je 2-hydroxyestradiol a 4-hydroxyestradiol, které mají odlišné biologické aktivity a potenciální karcinogenní vlastnosti. Estradiol valerát (E2V), ester estradiolu, je štěpen na valerát a estradiol, jenž je dále metabolizován jako přirozený estrogen E2 (1, 2).

Naproti tomu v hormonálních kontraceptivech velmi bohatě zastoupený syntetický estrogen ethinylestradiol (EE) je biotransformován hydroxylací aromatického jádra (prostřednictvím cytochromu P-450). Hlavním metabolitem je 2-hydroxy-EE, který je metabolizován na další metabolity a konjugáty.

V hormonálních kontraceptivech je nejnověji dostupnou estrogenní komponentou estetrol (E4), jenž se nachází přirozeně v těle těhotných žen, do jejichž krevního oběhu se dostává skrze placentu, neboť je tvořen játry vyvíjejícího se plodu. Není známo, že by E4 byl jakkoliv metabolizován mikrozomálním systémem prostřednictvím cytochromu P450. Popsány byly pouze konjugáty s kyselinou glukuronovou na D-kruhu a konjugáty s kyselinou sírovou. Estetrol není nikterak dále metabolizován na žádný z možných přirozených estrogenů, tj. estriol (E3), estradiol (E2) ani estron (E1) (1, 2).

Metabolity estrogenových molekul jsou schopny, stejně jako původní estrogeny, interakce s estrogenovými receptory, a tedy schopné indukovat odpovídající biologické účinky. To má významné důsledky nejenom pro farmakoterapii, nýbrž také stran hodnocení potenciálu možných nezamýšlených vedlejších reakcí (1, 2).

Z výše uvedeného je patrné, že EE jako jediný z uvedeného výčtu estrogenů je jedinou látkou disponující potenciálem pro možné lékové interakce na úrovni cytochromu P450, ať již s inhibitory (např. azolová antimykotika, citrusy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a mnohé další), nebo induktory (např. starší antiepileptika, třezalka, některé komponenty cigaretového kouře aj.). Důsledkem takových interakcí pak na straně jedné může být např. vyšší riziko trombotických příhod, a nebo naopak nižší kontracepční účinnost z důvodu facilitované degradace (3, 4). Některé starší studie navíc referují o možném negativním vlivu některých typů vlákniny na

vstřebávání estrogenů ze střeva, což ostatně rovněž může modifikovat rozsah jejich finálního účinku (5).

Vzhledem k důležité roli UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) při tvorbě konjugátů, může mít estrogenem indukovaná up-regulace UGT2B15 významný moderující účinek na koncentrace estrogenů a androgenů v cílových tkáních (6). Pozorována byla též indukce jiných isoform (např. UGT1A1), ovšem praktický klinický dopad není podrobněji zmapován (7).

## Ovlivnění globulinu vázajícího pohlavní hormony a vybraných proteinů tvořených játry

Vedle možného rizika interakcí je v souvislosti s estrogenní medicínou často poukazováno na zvýšení tvorby globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) v závislosti na velikosti podané dávky (pozn. progestiny mají na SHBG opačný účinek, přičemž se tento odvíjí od typu zvoleného gestagenu a jeho dávky). Jeho vyšší plazmatická hladina je spojována s nižší volnou frakcí estrogenů či testosteronu, a tedy nezřídka i nižší sexuální apetencí uživatelů. Stanovení jeho hladiny je využíváno jako zástupný ukazatel vlivu steroidní medicíny na činnost jater, respektive možného rizika žilního tromboembolismu (8, 9).

Podobně jako v případě farmakokinetiky, i zde jsou mezi různými estrogeny zřejmé rozdíly. Kupříkladu E4 má minimální vliv na produkci SHBG, zatímco podávání kombinace EE s drospirenem (DRSP) bylo provázeno jeho výrazným nárůstem (10).

Klipping et al. prokazuje, že kombinace E4 15 mg/DRSP 3 mg sice způsobila zvýšení hladin SHBG o 55 % v průběhu šestého cyklu užívání, což však bylo stále výrazně méně než u kombinací EE/LNG (74 %) a EE/DRSP (251 %) (11). Rovněž i další studie potvrdily pouze minimální vliv kombinace E4/DRSP na produkci SHBG (12, 13).

Byly studovány i některé další proteiny tvořené játry. Změny angiotensinogenu vykazovaly podobný profil jako SHBG, což je nepochybně velmi významné i z pohledu patofyziologie v populaci vysoce prevalentní esenciální arteriální hypertenze (14, 16). C-reaktivní protein, globulin vázající kortizol, globulin vázající tyroxin a ceruloplazmin vykazovaly pouze mírné změny při užívání kombinace E4/DRSP, což potvrzuje omezený estrogenní účinek E4 na játra také v kombinaci s antiandrogenními progestiny. Mimoto E4 nikterak významně negativně neovlivňuje ani množství a spektrum lipidů obsažených v krvi či homeostázu glukózy (10, 11).

## Závěr

Estrogeny jsou účinné a široce používané v mnoha terapeutických oblastech, avšak jejich potenciální jaterní nežádoucí účinky nelze podceňovat. Důležité je, aby klinici byli obeznámeni s těmito riziky a aby se zaměřili na individuální přístup k pacientkám. Studie o estetrolu poskytují nadějný pohled na jeho potenciál nejen jako efektivního estrogenů, ale také jako relativně bezpečného agens pro játra.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není 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

1. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett.* 2005 Sep 28;227(2):115-24. doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.007. Epub 2004 Nov 19. PMID: 16112414.
2. Lee AJ, Cai MX, Thomas PE, et al. Characterization of the oxidative metabolites of 17beta-estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome p450 isoforms. *Endocrinology.* 2003 Aug;144(8):3382-98. doi: 10.1210/en.2003-0192. PMID: 12865317.
3. Zhang H, Cui D, Wang B, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(2):133-57. doi: 10.2165/00003088-200746020-00003. PMID: 17253885.
4. Rodrigues AD. Drug Interactions Involving 17alpha-Ethinylestradiol: Considerations Beyond Cytochrome P450 3A Induction and Inhibition. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jun;111(6):1212-1221. doi: 10.1002/cpt.2383. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34342002.
5. Rose DP, Goldman M, Connolly JM, Strong LE. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1991 Sep;54(3):520-5. doi: 10.1093/ajcn/54.3.520. PMID: 1652197.
6. Harrington WR, Sengupta S, Katzenellenbogen BS. Estrogen regulation of the glucuronidation enzyme UGT2B15 in estrogen receptor-positive breast cancer cells. *Endocrinology.* 2006 Aug;147(8):3843-50. doi: 10.1210/en.2006-0358. Epub 2006 May 11. PMID: 16690804.
7. Rodrigues AD. Drug Interactions Involving 17alpha-Ethinylestradiol: Considerations Beyond Cytochrome P450 3A Induction and Inhibition. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jun;111(6):1212-1221. doi: 10.1002/cpt.2383. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34342002.
8. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10:992-997. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04720.x.
9. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002;81:482-490. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810603.x.
10. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2015;20:463-475. doi: 10.3109/13625187.2015.1068934.
11. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception.* 2021;103:213-221. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001.
12. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception.* 2017;95:140-147. doi: 10.1016/j.contraception.2016.08.018.
13. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102:396-402. doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
14. Arnal JF, Scarabin PY, Trémollières F, et al. Estrogens in vascular biology and disease: Where do we stand today? *Curr. Opin. Lipidol.* 2007;18:554-560. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282ef3bca.
15. Hodgins JB, Kregel JH, Reddick RL, et al. Estrogen receptor alpha is a major mediator of 17beta-estradiol's atheroprotective effects on lesion size in Apoe-/- mice. *J. Clin. Investig.* 2001;107:333-340. doi: 10.1172/JCI11320.
16. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: Results from a multiple-rising-dose study. *Menopause.* 2017;24:677-685. doi: 10.1097/GME.0000000000000823.

**38. AGU**

**38. Aktuální gastroenterologie**  
**10. dubna 2025**  
**09:00–16:30 hod.**

**Ústřední vojenská nemocnice –  
Vojenská fakultní nemocnice Praha  
Kongresové centrum, pavilon CH2**

**[www.aktualnigastroenterologie.cz](http://www.aktualnigastroenterologie.cz)**

# Humorálne biomarkery a fibrilácia predsiení

Martin Ihnatko, Ivica Lazúrová

I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšia arytmia v klinickej praxi prispievajúca k zvýšenej morbidite a mortalite. Humorálne biomarkery, ako natriuretické peptidy, troponín, aldosterón, kortizol, kopeptín a apelin, zohrávajú čoraz dôležitejšiu úlohu v diagnostike, predikcii prognózy a manažmente FP. Zvýšené hladiny týchto biomarkerov naznačujú nielen poruchu funkcie myokardu a remodeláciu predsiení, ale aj zápalové a prokoagulačné stavy, ktoré ovplyvňujú vývoj a komplikácie FP. Sledovanie hladín biomarkerov poskytuje hlbší náhľad na patofyziologické mechanizmy FP a môže pomôcť pri identifikácii pacientov so zvýšeným rizikom komplikácií, ako sú tromboembolické príhody alebo progresia ochorenia. Integrácia biomarkerov do klinickej praxe môže výrazne zlepšiť stratifikáciu rizika, umožniť personalizovanejší prístup k liečbe FP a prispieť k efektívnejšiemu monitorovaniu priebehu ochorenia. Dôkazy o spojitosti medzi biomarkermi a FP sú povzbudzujúce, avšak sú potrebné ďalšie štúdie na potvrdenie ich klinického využitia v štandardnej starostlivosti o pacientov s týmto závažným ochorením.

**Kľúčové slová:** aldosterón, apelin, fibrilácia predsiení, kopeptín, kortizol, natriuretické peptidy, troponín.

## Humoral biomarkers and atrial fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice, contributing to increased morbidity and mortality. Humoral biomarkers, such as natriuretic peptides, troponin, aldosterone, cortisol, copeptin, and apelin, are gaining importance in the diagnosis, prognosis, and management of AF. Elevated levels of these biomarkers indicate not only myocardial dysfunction and atrial remodeling but also inflammatory and procoagulant states that influence the progression and complications of AF. Monitoring biomarker levels provides deeper insight into the pathophysiological mechanisms of AF and can aid in identifying patients at higher risk of complications, such as thromboembolic events or disease progression. Integrating biomarkers into clinical practice can significantly improve risk stratification, facilitate a more personalized approach to AF treatment, and contribute to more effective disease monitoring. Evidence linking biomarkers with AF is promising; however, further studies are needed to confirm their clinical utility in standard care for patients with this serious condition.

**Key words:** aldosterone, apelin, atrial fibrillation, copeptin, cortisol, natriuretic peptides, troponin.

## Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšou arytmiou v klinickej praxi a predpokladá sa, že výskyt FP sa prinajmenšom zdvojnásobí do roku 2050. FP je tiež spojená s takmer 5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP) a srdcového zlyhávania (SZ) (1).

Humorálne biomarkery významne prispievajú kčasnej diagnostike mnohých kardiovaskulárnych (KV) ochorení, ako je akútne koronárny syndróm (AKS), SZ, pľúcna embólia, alebo zápalových stavov. Je však dobre známe, že zvýšené hladiny humorálnych biomarkerov sa môžu vyskytnúť aj v iných situáciách, ako je to napríklad pri FP. Ich význam

v diagnostike, liečbe a určovaní prognózy pacientov s FP nie je úplne objasnený (2).

## C-reaktívny proteín a interleukín 6

Biomarker zápalových stavov C-reaktívny proteín (CRP) sa zúčastňuje imunologických procesov, ktoré môžu podporovať rozvoj a pretrvávanie FP, pravdepodobne tým, že spôsobujú štruktúrnu a/alebo elektrickú remodeláciu predsiení (3).

V metaanalýze Liho a kol. zvýšené hladiny CRP v sére predpovedali vyššie riziko výskytu FP vo všeobecnej populácii (RR 1,27, 95 % CI

1,14 – 1,42,  $p < 0,001$ ), avšak v mendelovskej randomizačnej analýze CRP nemal kauzálny vplyv v etiológii FP (3).

Interleukín 6 (IL-6) patrí medzi zápalové cytokíny s pleiotropným účinkom na imunitnú odpoveď a zápal. Je syntetizovaný v imunitných (makrofágy a monocyty) a tiež endotelových bunkách (4).

V metaanalýze piatich štúdií Zhou a kol. vyššia hladina IL-6 u pacientov s FP súvisela s dlhodobými tromboembolickými príhodami vrátane CMP (RR 1,44, 95 % CI 1,09 – 1,90,  $p = 0,01$ ). IL-6 znamenal vyššie riziko dlhodobého rizika krvácania (RR 1,36, 95 % CI 1,06 – 1,74,  $p = 0,02$ ), AKS (RR 1,81, 95 % CI 1,43 – 2,30,  $p < 0,001$ ) a celkovej mortality (RR 2,35, 95 % CI 2,09 – 2,65,  $p < 0,001$ ). Zvýšená hladina IL-6 je spojená s prokoagulačným stavom a rizikom trombózy. Podporuje tiež nadmernú produkciu vaskulárneho endotelialného rastového faktora, čo vedie k zvýšenej angiogenéze a zvýšenému riziku krvácania. Trombogenéza pri FP je tiež asociovaná so zápalom. Hladina IL-6 pozitívne súvisí so CHA2DS2 skóre, zatiaľ čo antikoagulačná liečba môže hladinu IL-6 znížiť. Zápal môže spôsobiť dysfunkciu endotelu, aktiváciu trombocytov a endotelových buniek a aktiváciu koagulačnej kaskády (4).

Hladiny CRP a IL-6 teda môžu slúžiť ako prognostické faktory, ale nie ako terapeutické ciele pre FP, nakoľko ich priamy kauzálny vplyv na rozvoj FP nie je jednoznačne potvrdený (3, 4).

## Troponín

Elevácia markera myokardiálneho poškodenia troponínu pri FP je zriedkavo spôsobená aterotrombotickým mechanizmom. Väčšinou k nej dochádza v dôsledku nerovnováhy medzi potrebou a dodávkou kyslíka v myokarde, spôsobenej zvýšenou srdcovou frekvenciou a mikrovaskulárnou dysfunkciou pri zápale, oxidačnom strese a abnormálnej intracelulárnej regulácii vápnika (2, 5, 6).

V retrospektívnej observačnej štúdii Quesadu a kol. bola hladina troponínu I vyššia než 40 ng/l u pacientov vyšetrených na urgentnom príjme pre FP nezávislým prediktorom celkovej mortality (HR 2,03, 95 % CI 1,64 – 2,51,  $p < 0,001$ ). Zvýšené hladiny troponínu I boli tiež signifikantne asociované s vyššou frekvenciou hospitalizácií pre dekompenzované SZ (26,7 % vs. 2,5 %,  $p = 0,002$ ) počas sledovaného obdobia 4 rokov (5).

V prospektívnej observačnej štúdii Cortésovej a kol. u pacientov s FP, ktorá trvala menej ako 48 hodín, hladiny vysokosenzitívneho troponínu T (hsTnT) počas 1 roka následného sledovania boli silným prediktorom závažných nežiaducich KV príhod (HR 3,486, 95 % CI 1,256 – 5,379,  $p = 0,009$ ), avšak neboli asociované s kardioverziou na sínusový rytmus ( $p = 0,869$ ) a ani recidívou FP ( $p = 0,132$ ) (2).

Progresia FP je úzko spojená s elektrickou a štrukturálnou remodeláciou ľavej predsieni (ĽP), čo je možné pozorovať ako nízkonapäťové oblasti ĽP (NOLP) pri periprocedurálnom mapovaní počas katérovej ablácie. V retrospektívnej observačnej štúdii Kornejovej a kol. u pacientov s FP podstupujúcich prvú katérovú abláciu boli hladiny hsTnT signifikantne vyššie u pacientov s FP v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou (8,4 vs. 3,8 pg/ml,  $p < 0,001$ ). hsTnT sa ukázal ako nezávislý prediktor prítomnosti NOLP (AUC 0,675, 95 % CI 0,598 – 0,752,  $p < 0,001$ ) a bol tiež asociovaný s progresiou FP (paroxyzmálna a perzistujúca FP bez/s NOLP: 7,3, 12,9, 8,4, 11,3 ng/l,  $p < 0,001$ ). Prítomnosť NOLP bola spojená s vyššími hladinami hsTnT, zatiaľ čo typ FP nebol takýmto fak-

torom. NOLP odrážajú prítomnosť profibrotickej remodelácie spojenej s apoptózou kardiomyocytov, zatiaľ čo progresia FP je multifaktoriálny proces, ktorý nemusí nevyhnutne zahŕňať apoptózu kardiomyocytov. Remodelácia extracelulárnej matrix pri fibróze vedie k stuhnutiu myokardu, zníženej difúzii kyslíka a vyššej záťaži na zostávajúce kardiomyocyty, čo vedie k ich apoptóze a vzniku bludného kruhu. Tieto zistenia naznačujú, že hsTnT by mohol byť špecifickým markerom elektrickej a štrukturálnej remodelácie ĽP pri FP a mohol by mať potenciál určiť štádium progresie FP (6).

Hladiny troponínov môžu slúžiť ako prognostický marker pri FP, keďže ich zvýšené hladiny súvisia s progresiou FP a vyšším rizikom KV príhod. V budúcnosti by tiež mohli ovplyvniť terapeutické intervencie, napríklad rozhodovanie o katérovej ablácii (2, 5, 6).

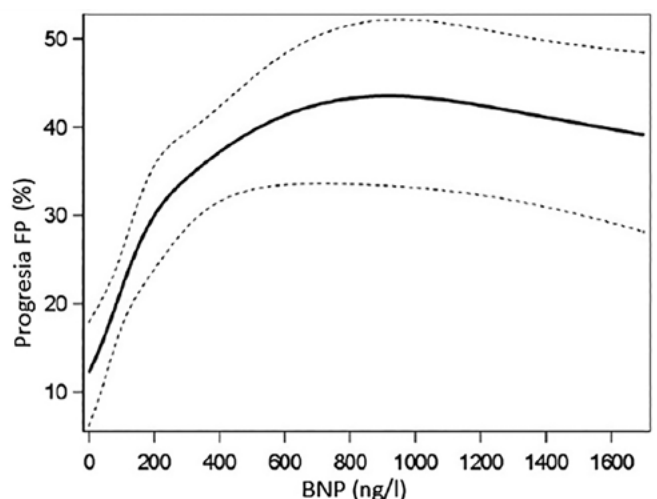
## Natriuretické peptidy

Natriuretický peptidový systém hrá prostredníctvom svojich pleiotropných účinkov dôležitú úlohu pri regulácii krvného tlaku a objemu telesných tekutín (7).

V observačnej štúdii Zhaoa a kol. bola hladina N-terminálnej časti prohormónu mozgového natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) štatisticky významne vyššia v skupine pacientov s FP v porovnaní so skupinou bez FP, v prípade výskytu FP v skupine so zväčšenou ĽP v porovnaní so skupinou s normálnou veľkosťou ĽP a pri normálnej veľkosti ĽP v skupine s FP oproti v skupine bez FP. Menšie, nepravidelné a asynchrónne natiahnutie myokardu počas FP môže viesť k zmenám v natiahnutí myokardu, čo môže viesť aj k zvýšeniu hladín NT-proBNP. To môže byť rizikovým faktorom (RF) pre výskyt FP, či už s vplyvom alebo bez vplyvu zväčšenej ĽP (7).

V observačnej kohortovej štúdii Inoharu a kol. zvýšené hladiny mozgového natriuretického peptidu (BNP) až na 800 ng/l boli spojené so zvýšeným rizikom progresie FP, paradoxne hodnoty BNP nad 800 ng/l boli asociované so zníženým rizikom progresie FP (Obr. 1). Napriek asociácii zvýšeného BNP so zvýšeným rizikom závažných nežiaducich KV alebo neurologických príhod, hladina BNP nemala žiadnu súvislosť s rizikom krvácania. Táto absencia asociácie medzi zvýšenou hladinou BNP (> 800 ng/l) a progresiou FP pravdepodobne súvisí s neatriálnym

**Obr. 1.** Vzťah medzi hodnotami BNP a progresiou FP; upravené podľa (8)



pôvodom BNP, pretože u symptomatických pacientov so SZ sa BNP vylučuje viac z komorových kardiomyocytov ako z predsieňových. Zároveň táto skupina pacientov mala vyššiu mortalitu, závažné KV a neurologické komplikácie, čo znamená, že väčšina týchto pacientov mohla zomrieť pred progresiou FP (8).

Prevalencia NOLP je výrazne asociovaná so zvýšeným tlakom v LP a recidívou FP, pričom pridanie riadenej ablácie NOLP vykazuje lepšie výsledky v porovnaní so samotnou izoláciou pľúcnych vén. V retrospektívnej observačnej štúdii Matsuda a kol. bol výskyt NOLP signifikantne častejší u pacientov s vysokým BNP a pravdepodobnosť absencie recidívy FP bola štatisticky významne nižšia u pacientov s BNP < 81 ng/l. V multivariačnej analýze bola hladina BNP < 81 ng/l nezávislým prediktorom výskytu NOLP (OR 2,7, 95 % CI 1,01 – 7,1,  $p = 0,048$ ). Súvislosť medzi vysokými hladinami BNP a prevalenciou NOLP možno vysvetliť viacerými faktormi, ako je objemové alebo tlakové preťaženie ľavej komory (LK) a LP, záťaž samotnou FP a starnutie, ktoré spôsobujú fibrózu predsiení a znižujú endokardiálne napätie. U pacientov bez NOLP, u ktorých došlo k recidíve FP, nebolo pozorované zníženie BNP, pričom nedošlo k zvýšeniu plniaceho tlaku LP alebo LK. Možným mechanizmom, ktorý by mohol byť základom zníženia hladín BNP po katérovej ablácii, môže byť zlepšenie termodynamiky prostredníctvom obnovenia koordinácie predsiení s komorami a so súčasnou normokardiou s následným znížením plniaceho tlaku LK (9).

V multicentrickej observačnej prospektívnej štúdii Crypto-AF sa BNP aj NT-proBNP zvýšili do 72 hodín u pacientov s kryptogénnou CMP a detegovanou FP. Hoci oba biomarkery boli nezávislými prediktormi výskytu paroxyzmálnej FP, BNP vykazoval lepšiu diagnostickú presnosť (AUC 0,720 vs. 0,669,  $p = 0,0218$ ) a špecificitu (IDI 3,7 %, 95 % CI 0,87 – 6,5) oproti NT-proBNP bez signifikantného rozdielu v senzitivite. BNP môže byť špecifickejším biomarkerom na detekciu FP vďaka svojej biochemickej charakteristike. Jeho vyššie hladiny môžu odrážať pretrvávajúcu sekréciu kardiomyocytmi v dôsledku atrálnej dysfunkcie, ktorá je základom pre rozvoj FP po prekonanej CMP. NT-proBNP môže byť viac ovplyvnený nekardiálnymi stavmi, ako je renálna insuficiencia. Modely korigované na renálnu insuficienciu a SZ ukázali podobné výsledky. NT-proBNP má dlhší biologický polčas, čo môže vysvetliť jeho dlhšie pretrvávanie po CMP, až 72 hodín (10).

Natriuretické peptidy predstavujú významné prognostické markery pri FP, pretože zvýšené hladiny sú spojené s rizikom progresie FP a vyššou pravdepodobnosťou komplikácií. Na rozdiel od troponínov, ktoré sú viac špecifické pre poškodenie myokardu, natriuretické peptidy lepšie odrážajú tlakové a objemové preťaženie predsiení. V klinickej praxi by mohli napomáhať aj pri výbere terapeutických postupov pri izolácii pľúcnych vén (7, 8, 9, 10).

## Aldosterón

Nadmerná produkcia aldosterónu je považovaná za významnú zložku patogenézy FP s rozvojom sekundárnej artériovej hypertenzie a hypokaliémie (11, 12).

V metaanalýze Mahadevana a kol. u pacientov s artériovou hypertenziou liečba blokátormi renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), t. j. inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI)

a sartanmi, viedla k poklesu výskytu novodiagnostikovanej FP (24 %) a jej recidív (38 %) v porovnaní s inými triedami antihypertenzív a placebo (11).

V talianskom registri START u pacientov s FP užívajúcich orálne antikoagulanciá bola v multivariačnej regresnej analýze liečba ACEI a sartanmi nezávisle asociovaná s nižším rizikom celkovej mortality (ACEI: HR 0,758, 95 % CI 0,612 – 0,940,  $p = 0,012$ ; ARB: HR 0,623, 95 % CI 0,487 – 0,796,  $p < 0,001$ ) (12).

Antiarytmický účinok a redukcia mortality týchto RAAS blokátorov boli spájané nielen s potlačením elektrickej a štrukturálnej, ale aj autonómnej remodelácie predsiení, ktorá vzniká v dôsledku nerovnováhy medzi aktiváciou sympatika a parasympatika pri interakcii rýchlejšej atrálnej stimulácie a autonómneho nervového systému srdca. Zároveň potlačením tvorby a účinku angiotenzínu II znižujú tvorbu voľných kyslíkových radikálov a aktiváciu trombocytov (11, 12).

## Kortizol

Steroidný hormón kortizol hrá kľúčovú úlohu v stresovej reakcii a podieľa sa na regulácii širokého spektra homeostatických funkcií. Dysregulácia jeho hladín môže prispievať k rozvoju metabolických porúch. Stres, ktorý je významným RF pre KV ochorenia, vedie k zvýšenej sekrécii kortizolu, ktorá je sprostredkovaná aktiváciou hypotalamo-hypofyzárnno-adrenálnej osi. Štúdia Larssona a kol. využívajúca Mendelovskú randomizáciu na základe dvoch vzoriek, skúmala možnú kauzálnu súvislosť medzi plazmatickým kortizolom a FP. Výsledky tejto štúdie naznačili, že geneticky predpovedaný nárast hladín kortizolu o jednu štandardnú odchýlku bol spojený so zvýšeným rizikom vzniku FP (OR 1,20, 95 % CI 1,06 – 1,35,  $p = 0,03$ ). Po zahrnutí vplyvu geneticky predpovedaného systolického krvného tlaku a obvodu pásu sa však táto súvislosť oslabilila (OR 0,99, 95 % CI 0,72 – 1,38,  $p = 0,975$ ), čo naznačuje, že mechanizmus prepojenia medzi kortizolom a FP môže byť sprostredkovaný týmito faktormi (13).

V retrospektívnej štúdii Di Almazioho a kol. u pacientov s incidentálomami nadobličiek a AKS bola závažnosť hyperkortizolizmu (hladina kortizolu po dexametazónovom supresnom teste > 50 nmol/l) identifikovaná ako nezávislý prispievajúci faktor pre rozvoj FP (HR pre každé zvýšenie o 10 nmol/l 1,15, 95 % CI, 1,07 – 1,24,  $p < 0,001$ ). Mechanizmy spájajúce hyperkortizolizmus s FP zahŕňajú aktiváciu mineralokortikoidných a glukokortikoidných receptorov s ovplyvnením srdcovej kontraktility prostredníctvom zmien intracelulárnej koncentrácie vápenatých katiónov s následnou systolickou dysfunkciou a dilatáciou LP (14).

Hladiny kortizolu môžu byť užitočné ako prognostický marker pri FP, keďže zvýšené hladiny sú spojené s vyšším rizikom rozvoja FP prostredníctvom stresovej odpovede. Aktuálne však nie je dostatok dôkazov na ich využitie ako primárneho terapeutického cieľa (13, 14).

## Kopeptín a arginín-vazopresín

Glykozylovaný polypeptid kopeptín má pravdepodobne úlohu v axonálnom transporte a proteolytickom dozrievaní prekursora arginín-vazopresínu (AVP). V porovnaní s AVP predstavuje štrukturálne stabilnejšiu molekulu, pričom je s ním vylučovaný do krvného obehu v ekvimolárnom množstve. V klinickej praxi sa preto využíva ako náhradný biomarker pre stanovenie AVP (15, 16).

AVP V1a receptory sprostredkujú vazokonstrikciu, agregáciu trombocytov, hypertrofiu a fibrózu myokardu, V1b receptory zvyšujú sekréciu ACTH, inzulínu a glukagónu, zatiaľ čo aktivácia receptorov V2 v obličkových zberných kanálikoch sprostredkúva antidiuretické účinky (15).

V štúdií Avciho a kol. u pacientov s miernou a stredne závažnou reumatickou mitrálnou stenózou hladiny kopeptínu korelovali s plochou mitrálného ústia ( $r = -0,289$ ,  $p < 0,01$ ), indexovaným objemom ľP vzhľadom na plochu povrchu ľudského tela ( $r = 0,282$ ,  $p < 0,01$ ), NT-proBNP ( $r = 0,371$ ,  $p < 0,01$ ), vysokosenzitívnym CRP ( $r = 0,312$ ,  $p < 0,01$ ) a v multivariačnej logistickej regresnej analýze boli nezávislým prediktorom paroxyzmálnej FP (OR 2,81, 95 % CI 1,3 – 5,29,  $p < 0,001$ ). Hladiny kopeptínu významne klesajú do 24 hodín po perkutánnej balónikovej mitrálnnej valvuloplastike, čo naznačuje silnú koreláciu medzi hladinami kopeptínu, AVP a intraatriálnym tlakom a natiahnutím stien predsiení s následným zvýšeným sklonom k FP (15).

V retrospektívnej analýze prospektívnej štúdie Arbault-Bitonovej a kol. koncentrácie kopeptínu neboli nezávisle asociované s dĺžkou trvania FP (16).

V multicentrickej observačnej štúdií Cavusogluho a kol. u pacientov so SZ s redukovanou ejekčnou frakciou ĽK bol výskyt FP 33,3 % u pacientov s hyponatriémiou a 18,8 % u pacientov s normonatriémiou ( $p < 0,001$ ). V multivariačnom logistickom regresnom modeli bola hyponatriémia tiež významne a nezávisle asociovaná s výskytom FP (OR 2,457, 95 % CI 1,586 – 3,806,  $p < 0,001$ ) okrem iných dobre známych RF pre FP. Pomer pacientov s pokročilou triedou NYHA III-IV bol vyšší u pacientov s hyponatriémiou ( $p = 0,015$ ). U pacientov s normonatriémiou sa prevalencia FP signifikantne zvyšovala so zhoršujúcou funkčnou triedou NYHA ( $p = 0,001$ ). U pacientov s hyponatriémiou však bola prevalencia FP vyššia vo funkčnej triede NYHA I a II bez významného rozdielu medzi kategóriami funkčných tried NYHA ( $p = 0,966$ ). Okrem toho, prevalencia FP bola tiež významne vyššia u pacientov triedy NYHA I a II s hyponatriémiou v porovnaní s pacientmi s normonatriémiou ( $p = 0,023$  a  $p = 0,001$ ) (17).

Dysnatriémia predstavuje jednu z najčastejších elektrolytových dysbalancií u hospitalizovaných pacientov, je častou komorbiditou a komplikáciou akútnych ochorení. V univariačnej analýze prospektívnej observačnej kohortovej štúdie Zhoua a kol. bola hyponatriémia (HR 2,19, 95 % CI 1,5 – 3,2,  $p < 0,001$ ) a hypernatriémia (HR 4,03, 95 % CI 2,32 – 7,02,  $p < 0,001$ ) pri prijatí na hospitalizáciu u pacientov s FP bez SZ signifikantne asociovaná so zvýšeným rizikom celkovej mortality počas 365-dňového obdobia po prepustení. Tento vzťah zostal zachovaný aj po úprave na vek, komorbiditu a medikáciu. Prognostický vzťah medzi koncentraciami sodíka v sére a neupravenými pomermi rizík pre celkovú mortality po prepustení mal tvar krivky tvaru U s vyšším rizikom na oboch koncoch distribúcie koncentrácie sodíka (Obr. 2). Hyponatriémia aj hypernatriémia pri prijatí na hospitalizáciu boli nezávislými RF celkovej mortality u pacientov s FP bez SZ (1).

Vysvetlením vzťahu medzi hyponatriémiou a FP u pacientov so SZ by mohol byť účinok AVP, ktorý prostredníctvom V2 receptorov spôsobuje hypervolemiu so zvýšeným napínaním stien predsiení, hypervolemická hyponatriémia môže modifikovať elektrické vlastnosti

sinoatriálneho uzla, cez V1a receptory môže iniciovať spúšťanú aktivitu v pľúcnych vénach a cez V1b receptory modifikovať intracelulárny metabolizmus vápnika v kardiomyocytoch. Zároveň bol pozorovaný zvýšený výskyt FP po podaní vazopresínu u pacientov pri vazoplegickom šoku po kardiochirurgickej operácii a pri septickom šoku. Únikom z tohto trojuholníka hyponatriémia-FP-SZ by mohla byť blokáda AVP receptorov pomocou vaptánov, avšak v štúdií EVEREST nebol pozorovaný pozitívny efekt blokátora V2 receptora Tolvaptánu na KV morbiditu a mortalitu. Do budúca sa uvažuje o kombinovanej blokáde AVP receptorov (V1a/V2), ale pre prospešnosť, užitočnosť a efektívnosť tohto postupu zatiaľ chýbajú dôkazy (18).

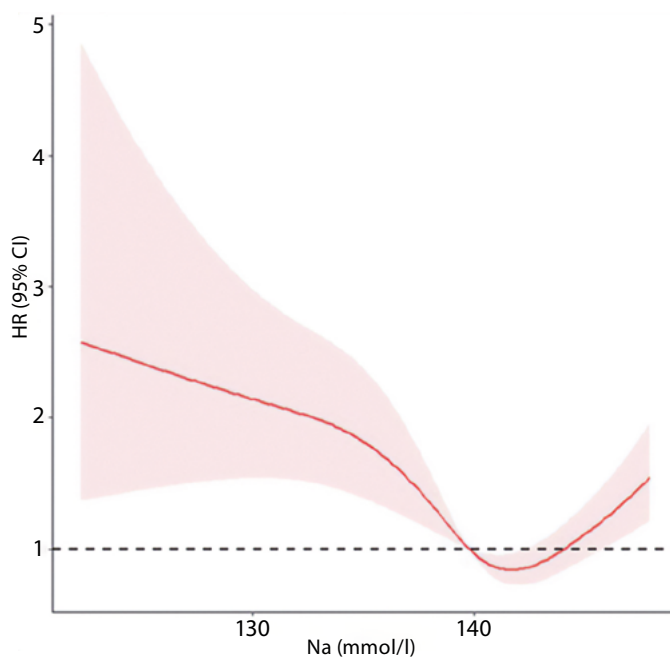
## Apelín

Apelín je vazoaktívny peptid produkovaný v mnohých tkanivách. V srdci je jeho imunoreaktivita až 200-násobne vyššia v predsieňach v porovnaní s komorami, čo naznačuje jeho úlohu v regulácii predsieňovej elektrofyziológie. Apelín pôsobí ako endogénny ligand pre APJ receptor spojený s G-proteínom. Systém Apelin-APJ má široké spektrum účinkov na KV systém, ktoré ovplyvňujú angiogénu a vaskulárny tonus, pôsobí ako pozitívny inotropný faktor, antagonizuje RAAS a potláča elektrickú a štruktúrnu prestavbu predsiení (19).

V prospektívnej kohortovej štúdií Böhma a kol. u pacientov bez štruktúrneho ochorenia srdca mal apelín (cut-off 890 ng/l, AUC 0,96) vysokú senzitivitu (89 %) a špecificitu (94 %) v predikcii FP a nepriamo koreloval s veľkosťou ľP, koncovodiastolickým priemerom ĽK a trvaním FP, čo môžu byť nepriame markery chronicky zvýšeného napínania stien predsiení a extenzívnejšieho arytmogénneho substrátu v ľP (19).

V ďalšej multicentrickej kohortovej štúdií Böhma a kol. u pacientov s vysokým rizikom CMP bez SZ s redukovanou ejekčnou frakciou ĽK mal v predikcii FP apelín (cut-off 969 ng/l, AUC 0,66) vysokú senzitivitu (96,6 %), avšak nižšiu špecificitu (46,7 %), čo sa dávalo do súvisu s prítomnosťou komorbidít. Apelín na rozdiel od predchádzajúcej

**Obr. 2.** Coxov model proporcionálneho rizika dysnatriémie; upravené podľa (1)



štúdie nekoreloval s veľkosťou ĽP a ani s NT-proBNP a diastolickou dysfunkciou. Preto môžeme predpokladať, že hladiny apelínu skôr odrážajú elektrickú ako štrukturálnu remodeláciu ĽP, nakoľko je známe, že apelín zvyšuje rýchlosť predsieňového vedenia, refraktérnosť, skracaie trvanie akčného potenciálu a ovplyvňuje iónové kanály v kardiomyocytoch (20).

Apelín môže byť užitočným markerom pri FP, pretože jeho hladiny odrážajú zmeny v elektrofyziológii a predsieňovej remodelácii. Hoci má potenciál na predikciu rizika FP, na definitívne potvrdenie jeho klinického významu je potrebný ďalší výskum (19, 20).

## Záver

Konvenčne aj nové humorálne biomarkery ako kopeptín a apelín, poskytujú hlbší pohľad na patofyziologické procesy a ukazujú potenciál pre zlepšenie diagnostiky a predikcie prognózy u pacientov s FP. Ich využitie môže napomôcť nielen pri včasnej identifikácii pacientov s vyšším rizikom komplikácií, ale aj pri lepšom celení liečby a monitorovaní priebehu ochorenia. Zahnutie biomarkerov do klinickej praxe tak predstavuje perspektívu pre individualizovanejší prístup k manažmentu pacientov s FP, čo môže viesť k lepším výsledkom liečby a zníženiu rizika závažných komplikácií (1, 8, 11, 12, 16).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není 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.

## LITERATÚRA

- Zhou Y, Lin D, Wu S, et al. Dysnatremia is associated with increased risk of all-cause mortality within 365 days post-discharge in patients with atrial fibrillation without heart failure: A prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:963103.
- Cortés M, Arbucci R, Lambardi F, et al. High-Sensitivity Troponin T For The Risk Assessment Of Patients With Acute Atrial Fibrillation. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(11):101079.
- Li X, Peng S, Wu X, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: Insights from epidemiological and Mendelian randomization studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(6):1519-1527.
- Zhou P, Waresi M, Zhao Y, et al. Increased serum interleukin-6 level as a predictive biomarker for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2020;39(12):723-728.
- Quesada A, López-Valero L, Marcaida-Benito G, et al. Prognostic value of troponin I in atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;67:80-88.
- Kornej J, Zeynalova S, Büttner P, et al. Differentiation of atrial fibrillation progression phenotypes using Troponin T. *Int J Cardiol.* 2019;297:61-65.
- Zhao X, Li H, Liu C, Ren Y, Sun C. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol.* 2022;45(1):68-74.
- Inohara T, Kim S, Pieper K, et al. B-type natriuretic peptide, disease progression and clinical outcomes in atrial fibrillation. *Heart.* 2019;105(5):370-377.
- Matsuda Y, Masuda M, Asai M, et al. High Brain Natriuretic Peptide Level Predicts The Prevalence Of Low-Voltage Areas And Poor Rhythm Outcome In Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(3):2279.
- Palà E, Pagola J, Juega J, et al. B-type natriuretic peptide over N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict incident atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Eur J Neurol.* 2021;28(2):540-547.
- Mahadevan A, Garikipati S, Vanani S, et al. Meta-analysis of renin angiotensin aldosterone modulators mitigating Atrial Fibrillation risk in hypertensive patients. *Am J Med Sci.* 2024; S0002-9629(24)01351-X.
- Menichelli D, Poli D, Antonucci E, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and mortality risk in elderly patients with atrial fibrillation. Insights from the nationwide START registry. *Eur J Intern Med.* 2024;119:84-92.
- Larsson SC, Lee WH, Burgess S, Allara E. Plasma Cortisol and Risk of Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):e2521-e2526.
- Di Dalmazi G, Vicennati V, Pizzi C, et al. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in a Large Cohort of Adrenal Incidentalomas: A Long-Term Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):dgaa270.
- Avcı İI, Sahin I, Gungor B, et al. Higher Copeptin Levels are Associated with the Risk of Atrial Fibrillation in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis. *Acta Cardiol Sin.* 2021;37(4):412-419.
- Arbault-Biton C, Chenevier-Gobeaux C, Legallois D, et al. Multiple biomarkers measurement to estimate the duration of atrial fibrillation. *Ann Clin Biochem.* 2021;58(2):102-107.
- Cavusoglu Y, Kaya H, Eraslan S, Yilmaz MB. Hyponatremia is associated with occurrence of atrial fibrillation in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction. *Hellenic J Cardiol.* 2019;60(2):117-121.
- Kaya H, Cavusoglu Y. Arginine vasopressin and difficult triangle of heart failure, atrial fibrillation, and hyponatremia. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61(4):296.
- Bohm A, Urban L, Tothova L, et al. Concentration of apelin inversely correlates with atrial fibrillation burden. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(3):165-171.
- Bohm A, Snopek P, Tothova L, et al. Association Between Apelin and Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Ischemic Stroke. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:742601.

## Pro věrné čtenáře

### Národní program komplexní interní péče.

#### Vnitřní lékařství jako páteřní obor zdravotního systému ČR

Jako supplementum Vnitřního lékařství 1/2025 vychází nový Národní program komplexní interní péče. Za pracovní skupinu výboru a krajských konzultantů ČIS ČLS JEP jej vypracovali Zdeněk Monhart, Tomáš Hauer, Luboš Kotík, Miroslav Souček, Jiří Widimský jr. a Richard Češka.



# Vnitřní lékařství

na rok 2025

## Už máte předplaceno?

**PŘEDPLATNÝM ČASOPISU  
NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:**

**20% slevu**  
na **kongresy\*** pořádané  
společností SOLEN

Přístup do archivu  
praktických tabulek  
pro internisty

Tematická suplementa

**Cena  
předplatného  
na rok 2025**

**1 950 Kč**

(8 čísel/rok)

**Objednávejte**

[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)  
[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)



\* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



# Výživa a její role v primární prevenci osteoporózy

Matej Kohutiar<sup>1</sup>, Monika Bartolomějová<sup>2</sup>, Magdaléna Fořtová<sup>1,3</sup>, Eva Klapková<sup>1</sup>, Jana Čepová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>2</sup>Psychiatrická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

<sup>3</sup>Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Osteoporóza je chronické metabolické onemocnění kostí, které vzniká důsledkem nerovnováhy mezi kostní novotvorbou a resorpcí. Kostní remodelace je dynamický proces ovlivněný genetickými faktory, výživou a pohybovou aktivitou. Vápník, fosfor a vitamin D jsou ústředními nutričními faktory v prevenci a léčbě osteoporózy, ale vzhledem ke složitosti kostní tkáně je nezbytné zohlednit i další nutrienty. Článek shrnuje význam jednotlivých živin, diskutuje rizika spojená s nevhodnými stravovacími návyky, rostoucí spotřebou průmyslově zpracovaných potravin a zdůrazňuje význam celkového životního stylu v prevenci osteoporózy. Přehled poskytuje ucelený obraz na význam jednotlivých živin v primární prevenci osteoporózy s ohledem na aktuální trendy a nabízí praktická doporučení pro podporu zdraví kostí.

**Klíčová slova:** kostní metabolismus, malnutrice, mikronutrienty, minerální látky, osteoporóza, prevence, vitamin D, výživa.

## Nutrition and its role in the primary prevention of osteoporosis

Osteoporosis is a chronic metabolic bone disease that results from an imbalance between bone formation and resorption. Bone remodeling is a dynamic process influenced by genetic factors, nutrition and physical activity. Calcium, phosphorus, and vitamin D are key nutritional factors in the prevention and treatment of osteoporosis, but due to the complexity of bone tissue, other nutrients must also be considered. This article summarizes the importance of each nutrient, discusses the risks associated with inappropriate dietary habits, increasing consumption of ultra-processed foods and emphasizes the importance of overall lifestyle in the prevention of osteoporosis. This review offers a comprehensive view of the role of individual nutrients in the primary prevention of osteoporosis in the context of current trends and provides practical recommendations for maintaining bone health.

**Key words:** bone metabolism, malnutrition, micronutrients, minerals, nutrition, osteoporosis, prevention, vitamin D, nutrition.

## Úvod

Kost je metabolicky aktivní orgán, který prochází neustálou přestavbou a obnovou. Metabolismus kostní tkáně je ovlivňován hormonálními, mechanickými a nutričními faktory. Jedno z nejvýznamnějších onemocnění spojených s úbytkem kostní hmoty a změnami v její struktuře je osteoporóza, která vede ke zvýšení křehkosti kostí, jejichž komplikace mohou mít vážné zdravotní následky, včetně zvýšené mortality. Mezi rizikové faktory patří genetická predispozice, vyšší věk, ženské pohlaví, nedostatek fyzické aktivity, nevhodná strava, kouření a nadměrná konzumace alkoholických nápojů. Dostatečný přísun živin

je nezbytný pro udržení optimální funkce a fyziologii kostí. Průměrná prevalence osteoporózy v Evropě byla v roce 2019 5,6 %, přičemž existují výrazné rozdíly mezi zeměmi v přístupu k diagnostice, léčbě a prevenci osteoporotických zlomenin. V České republice dosahovala prevalence osteoporózy 5 %, zatímco incidence osteoporotických zlomenin byla odhadována na 2,2 % (1). Osteoporóza je často asymptomatická až do první zlomeniny kosti, což ztěžuje její včasnou diagnózu. Prevence primární osteoporózy začíná již v mladém věku, kdy se organismus vyvíjí, přičemž maximálního množství kostní hmoty je dosaženo mezi 20. a 30. rokem života (2).

MUDr. Bc. Matej Kohutiar, Ph.D.  
Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FN Motol  
[matej.kohutiar@gmail.com](mailto:matej.kohutiar@gmail.com)

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(1):E8-E13  
Článek přijat redakci: 26. 11. 2024  
Článek přijat po recenzích: 6. 2. 2025



# Angioedém na podkladě deficitu C1 inhibitoru

Ondrej Šantavý, Jaroslav Žák

Interní oddělení Karlovarské krajské nemocnice

Kazuistika popisuje případ pacienta s hereditárním deficitem C1 inhibitoru, který se iniciálně prezentoval obrazem ileokolitidy. Diagnóza byla laboratorně potvrzena 0% funkční aktivitou C1 inhibitoru, byla zahájena terapie antagonistou B2 receptoru s dobrým efektem.

**Klíčová slova:** angioedém, deficit C1 inhibitoru.

## Angioedema caused by of C1 esterase inhibitor deficiency

Our case study presents patient with C1 esterase inhibitor deficiency, whose first manifestation was due to abdominal colic. Our diagnosis was confirmed by assessing the C1INH levels and C1INH functional deficit. Therapy was started with B2 receptor antagonist Icatibant with promising result.

**Key words:** angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency.

## Úvod

Deficit C1 inhibitoru je vzácné onemocnění, které je charakterizováno opakovaným výskytem epizod angioedému v různých lokalizacích, nejčastěji v orofaciální oblasti a v oblasti horních dýchacích cest. Rozlišujeme dvě formy, formu dědičnou – onemocnění zvané hereditární angioedém (HAE) a formu získanou, získaný angioedém (z anglického acquired, AAE). Incidence HAE je 1 : 50 000, AAE je onemocnění ještě přibližně o řád vzácnější. Získaný angioedém může být primárním, idiopatickým onemocněním bez nalezené vyvolávající příčiny, nebo je asociován s jinými onemocněními – lymfoproliferativními chorobami (monoklonální gammapatie, B-lymfomy) nebo autoimunitními záněty, popřípadě virové infekce (infekce virem HIV nebo HBV). Léčba jak HAE, tak AAE je obdobná, cíle léčby jsou dvojí: v první řadě prevence vzniku angioedému, v druhé řadě jeho samotná léčba v případě, že již dojde k rozvoji angioedému (1).

## Popis případu

Naším pacientem je 73letý muž s arteriální hypertenzí a dyslipidemií, hypertonik s chronickou ischemickou chorobou srdeční kardiak po prodělaném STEMI před deseti lety. Od té doby bez jakýchkoliv zdravotních potíží, ve velmi dobré kondici, biologický věk nižší než kalendářní. V chronické medikaci aspirin, sartan, statin, betablokátor.

Pacient se poprvé objevil na akutním příjmu naší nemocnice v březnu. Byl přivezen pro kolikovitě bolesti břicha, zvracení, dehydrataci. V předchorobí si nikdy na podobné obtíže nestěžoval. Vstupní laboratorní vyšetření odhalilo mírnou elevaci CRP (22) a leukocytózu (16, 7), jinak bez pozoruhodností. Byl vyšetřen chirurgem, klinické vyšetření přineslo nález difuzně bolestivého břicha při jeho palpačním vyšetření, bez jasně vyjádřených známek peritoneálního dráždění. Bylo provedeno kontrastní CT dutiny břišní s nálezem dlouhého, kontinuálního postižení stěny prakticky celého ilea (vrstevnatá výrazně rozšířená stěna) přesahující proximálně na jejunum a distálně přes cékum na colon ascendens, nebyly popsány známky ischemie či venookluze. Vedlejším nálezem byl objemný ascites. Vzhledem k CT nálezu ileokolitidy byla vyjádřena suspekce na idiopatický střevní zánět (IBD), nemocný byl přijat na chirurgické oddělení. S odstupem tří dnů od admise byla provedena kolonoskopie, s nálezem klidné divertikulosy sigmatu. Biopsie nebyla provedena. Byla provedena kultivace a PCR analýza stolice a výtěr z anu, s negativním nálezem. Za hospitalizace byla podána symptomatická terapie (parenterální hydratace a spasmolytika), došlo k úplnému ústupu obtíží včetně vymizení průjmu. V klinicky uspokojivém stavu byl nemocný dimitován.

S odstupem 14 dnů se pacient pro totožné obtíže objevil na akutním příjmu naší nemocnice opět. V laboratoři tentokrát byla přítomna středně významná zánětlivá aktivace s leukocytózou (18) a elevací CRP

(50), nově přítomno akutní renální selhání, R dle RIFLE klasifikace. Při příjmu bylo provedeno nativní CT vyšetření břicha, popisován obdobný obraz jako na prvním, kontrastním CT, nově postižen delší úsek jejunum. Admise tentokrát na interní oddělení. Pracovní diagnózou zůstávala IBD. Při příjmu podán krystaloid, analgetika a spasmolytika. Krátce po admisi zopakována kolonoskopie a push enteroskopie, s výjimkou nálezu četných erozí sliznice duodena normální endoskopický nálezu. Byla provedena biopsie z colon, céka i z terminálního ilea, všechny vzorky s normálním nálezem. Provedena diagnostická punkce ascitu, dle serum-ascites albumin gradientu (SAAG) neodpovídající portohypertenzní etiologii. Cytologie i mikrobiologie ascitické tekutiny byla negativní. Vzhledem k normální biopsii duodena vyloučena gluten-senzitivní enteropatie i autoimunitní enteropatie. Zopakována mikrobiologická analýza stolice, tentokrát včetně parazitologie, kompletně negativní. Provedena základní imunoanalýza, vyloučeny ANCA-asociované vaskulitidy, negativní ANA. Pacient byl v dobrém klinickém stavu, bez návratu potíží, po 4 dnech hospitalizace dimitován. Poučen o okamžitém návratu do nemocnice v případě návratu potíží. Byl vysazen anopyrin pro námi pracovně zvažovanou NSAID-enteropatii/kolopatii, aspirin vyměněn za klopidogrel.

Za dva týdny po dimisi byl pacient vyšetřen akutně dermatologem pro otok dolního rtu a tváře. Dermatologem stav interpretován jako angioedém, v akutní ambulanci podán i. v. steroid, zvolen ambulantní postup, z ambulance propuštěn s per os steroidem (prednison 40 mg 1x denně na týden) a antihistaminikem (bisulepin 2 mg 3x denně na týden). Za dalších 21 dní pacient admitován k observaci na ORL oddělení pro obdobné potíže – otok jazyku, rtu a vchodu laryngu, rovněž na podkladě angioedému. Po 24 hodinové observaci dimitován.

Projevy angioedému v oblasti tváře a horních dýchacích cest nás přinutily zvážit deficit C1 inhibitoru jako příčinu vysvětlující pacientovy

symptomy. Pacienta jsme pozvali k ambulantní kontrole, byla provedena rozšířená imunologická analýza včetně stanovení hladiny C1 inhibitoru. Detekována snížená hladina C4 a C1 inhibitoru (C1INH), funkční aktivita C1INH0%. Stav jsme interpretovali jako deficit C1 inhibitoru, vzhledem k věku pacienta a negativní rodinné anamnéze předpoklad získaného deficitu.

Pacienta jsme referovali do Centra pro léčbu hereditárního angioedému, patřícího pod 2. LF UK a FN Motol. Pacient byl časně přebrán do péče, byl mu vydán antagonist B2 receptoru (preparát Icatibant) k časné domácí léčbě akutní ataky. Ve sledovaném období (3 měsíce) pacient Icatibant aplikoval jednou, celá ataka byla zvládnuta doma pacientem. Bylo provedeno genetické vyšetření, nebyla provedena mutace v genu SERPING. Příčina získaného deficitu nebyla v době psaní tohoto článku objasněna. Bylo provedeno PET/CT, bez jasného místa akumulace radiofarmaka.

## Diskuze

Angioedém tvoří spolu s urtikárií společnou skupinu onemocnění. Podkladem obou onemocnění je vazodilatace a únik tekutiny z intravaskulárního prostoru do intersticia. V případě urtikárie je otok lokalizován do povrchové vrstvy dermis, při angioedému do hlubších vrstev kůže a podkoží, popřípadě sliznice. Z patofyziologického hlediska rozlišujeme dva mechanismy vedoucí k vzniku otoku. V případě takzvaného histaminergního angioedému dochází k rozvoji angioedému na podkladě IgE mediované reakce vedoucí k uvolnění histaminu a dalších vazoaktivních substancí z aktivovaných mastocytů. Druhou variantou je bradykininem mediováný angioedém. Angioedém může vznikat kdekoliv v těle, nejtypičtější lokalitou je oblast tváře, dutiny ústní, horních dýchacích cest. Další poměrně častou lokalitou je trávicí trakt, angioedém trávicího traktu se projevuje krutou, kolikovitou bolestí, zvracením a průjmem (2, 3).

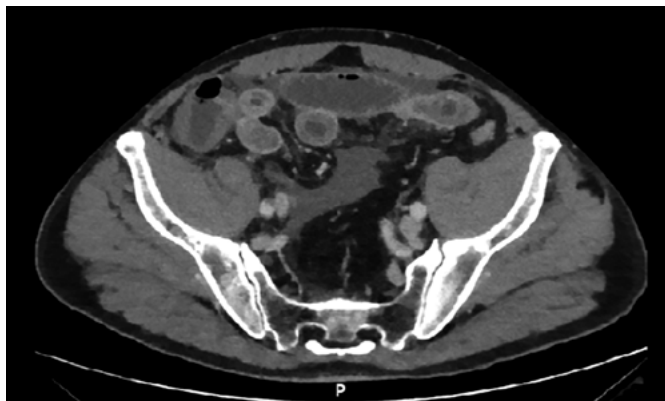
**Obr. 1.** Nativní CT snímek, koronární projekce; na tomto snímku je vidět zánětlivé postižení stěny tenkého střeva, volná tekutina perihepatálně



**Obr. 2.** Kontrastní CT, koronární projekce, portální fáze. Vidíme rozšíření stěny kliček tenkého střeva, vrstvení stěny, volná tekutina perihepatálně



**Obr. 3.** Kontrastní CT dutiny břišní, planární projekce; vidíme rozšíření stěny tenkého střeva a vrstvení stěny, volná tekutina v mezikličkovém prostoru



Bradykininem-mediovaný angioedém má dvě formy, hereditární a získanou. Hereditární angioedém (HAE) je autozomálně dominantně přenosné onemocnění, které je způsobeno mutací v genu *SERPING 1*, genu pro C1 inhibitor. Mutace v genu může vést ke kompletnímu deficitu C1 inhibitoru, nebo k tvorbě nefunkčního proteinu. Třetí variantou je HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru, tato forma je způsobena mutací v genu pro faktor XII. Získaný (sporadický) deficit C1 inhibitoru vzniká tvorbou autoprotilátek proti C1INH nebo extenzivní konzumací C1INH při aktivaci komplementu. C1INH blokuje katalytickou aktivitu faktoru XII (Hagemanova faktor) a přeměnu prekalikreinu na kalikreinu, kalikrein reguluje tvorbu bradykininu. Ať už získaný, nebo hereditární deficit C1 inhibitoru vede ke snížené degradaci bradykininu, k jeho zvýšeným hladinám v séru, vysoké sérové hladiny bradykininu vedou k rozvoji angioedému.

Na možnou diagnózu HAE či získaného deficitu C1INH bychom měli pomýšlet nejenom u pacientů prezentujících se rekurentními epizodami otoku hrtanu, jazyka či rtů, ale i u pacientů s opakovanými epizodami abdominální koliky. Definitivní diagnóza se opírá o průkaz deficitu C1INH, popřípadě snížené funkce C1INH. Dalšími nálezy je nízká hladina C4 a C2, v případě získaného deficitu i C1 a C1q. Pacientům se získaným deficitem chybí pozitivní rodinná anamnéza. Všichni pacienti, u kterých je podezření na získanou formu, by měli podstoupit onkologický

a autoimunitní screening. Nejčastějším onemocněním asociovaným se získaným deficitem C1INH je primární lymfom sleziny (2, 3).

Terapie nemocných pacientů s deficitem C1INH má dvě úrovně – léčba profylaktická, které cílem je zamezení rozvoje angioedému, a terapie akutní ataky. V léčbě bradykininem indukovaného angioedému se nevyužívají antihistaminika ani kortikoidy, jelikož jsou neúčinné.

K terapii akutní ataky je v ČR dostupných několik preparátů. Prvním z nich je plazmatický derivát C1 inhibitoru (pdC1-INH) Berinert. Podává se nitrožilně v dávce 20 IU/kg tělesné hmotnosti. Druhou možností je využití rekombinantního lidského C1 inhibitoru (rhC1-INH, preparát Ruconest). Pacienti léčení rhC1-INH nejsou ohroženi přenosem infekčních onemocnění, jako jsou recipienti plazmatických koncentrátů. Podává se v dáce 50 jednotek na kilogram do maxiální dávky 4 200 jednotek. Pro tyto preparáty platí, že jsou dostupné pouze centrově. Posledním preparátem dostupným v ČR v terapii akutní ataky je antagonist B2 receptoru pro bradykinin, Icatibant (obchodní název Firazyro®). Preparát Icatibant se podává podkožně, je distribuován jako předplněná stříkačka. Jednotlivá dávka je 30 mg. Tento preparát je určen k autoaplikaci pacientem v případě rozvoje projevů angioedému. V terapii akutního, život ohrožujícího angioedému mimo centra (tedy v případě nedostupnosti výše uvedených léčiv) lze využít transfuze čerstvě zmrazené plazmy (FFP), která C1INH přirozeně obsahuje. V případě rozvoje otoku s rizikem sufokace přistupujeme k tracheální intubaci s umělou plicní ventilací (4, 5, 6).

Léčbu profylaktickou rozdělujeme na krátkodobou profylaxi ataky, tato je indikována u pacientů se známým deficitem, kteří podstupují plánovaný chirurgický výkon. Používají se nitrožilní C1 inhibitory derivované z plazmy, podání by mělo proběhnout ne více než 6 hodin před výkonem.

K dlouhodobé profylaktické léčbě (long-term prophylactic treatment) je v dispozici několik preparátů. Jedná se o koncentrát plazmatického humánního C1 inhibitoru Berinert. Alternativou jsou subkutánní injekce monoklonální protilátky proti kalikreinu (Lanadelumab, obchodní název Takhzyro). Poslední možností je podávání perorálního inhibitoru plazmatického kalikreinu (Berotralstat, preparát Orladeyo).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není 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

- Kerrigan MJ, Naik P. C1 Esterase Inhibitor Deficiency. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538166/>.
- Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. McGraw-Hill Education 2022. ISBN 10 1264268505.
- Cicardi M, et al. Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 69:602, 2014.
- Saini SS: Urticaria and angioedema, Middleton's allergology: Principles and Practice, 8<sup>th</sup> ed. NF Adkinson et al. Philadelphia, Saunders, 2014, ISBN 10 9780323324977.
- Krčmová I, Hereditární angioedém – trendy v léčbě. *Int med.* 2017;19(3):131-137.
- Hakl R. Současné možnosti léčby hereditárního angioedému. *Vnitř lék.* 2016;62(9):736-739.
- Krčmová I. Hereditární angioedém – charakteristika péče v ČR. *Česká společnost alergologie a klinické imunologie.* 2024. Available from <https://www.csaki.cz/soubory/Heredit%C3%A1rn%C3%AD%20angioed%C3%A9m%20csaki%202024.pdf>

# Léčba monoklonální gamapatie renálního významu s projevy choroby z ukládání lehkých řetězců (Light Chain Deposition Disease – LCDD) v transplantované ledvině. Popis případu a přehled literatury

Tomáš Rohál<sup>1</sup>, Martin Kment<sup>2</sup>, Luděk Voska<sup>3</sup>, Zdeněk Adam<sup>3</sup>, Marek Borský<sup>4</sup>, Lenka Zdražilová-Dubská<sup>5</sup>, Marta Krejčí<sup>1</sup>, Zdeněk Král<sup>1</sup>, Luděk Pour<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Pracoviště klinické a transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>3</sup>Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup>Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>5</sup>Ústav laboratorní medicíny FN Brno a Katedra laboratorních metod LF MU Brno

Postižení ledvin v rámci Light Chain Deposition Disease (LCDD) je velmi vzácně diagnostikovanou jednotkou. Popisujeme případ, kdy tato diagnóza byla morfologicky stanovena až v biopsii transplantované ledviny a retrospektivně byla dohledána i v předchozí biopsii ledvin, kde však změny nebyly správně klasifikovány. Biopsie transplantované ledviny byla provedena pro postupně se horšící funkce štěpu. Následné vyšetření, cílené na monoklonální gamapatii, prokázalo zvýšenou sérovou koncentraci volných lehkých řetězců kappa (free light chain – FLC) s maximální hodnotou FLC kappa 226 mg/l a FLC lambda jen 6 mg/l. Poměr FLC kappa / FLC lambda byl jasně patologický, 37 (normální rozmezí 0,26–1,65). Imunofixační elektroforéza séra a moče byla opakovaně negativní. Cytologické vyšetření kostní dřeně popsalo 8 % patologických plazmatických buněk. Flow-cytometrické vyšetření kostní dřeně prokázalo 0,7 % plazmocytů ze všech jaderných buněk kostní dřeně. Tyto plazmocyty byly ve 100 % klonální, abnormálního fenotypu kappa+. Diagnóza byla uzavřena jako nemaligní gamapatie typu „monoklonální gamapatie renálního významu“ s poškozením ledvin v morfologické formě odpovídající LCDD. Pro léčbu byla zvolena kombinace daratumumabu, bortezomibu, cyklofosfamidu a dexametazonu. Současně pacientka dostávala imunosupresivní léčbu nutnou k zachování funkce transplantované ledviny. Sérová hladina volných lehkých řetězců kappa v průběhu prvních dvou měsíců léčby poklesla pod dolní hranici normy. LCDD je jednou z mnoha forem poškození ledvin, k němuž může dojít při nemaligních gamapatiích. Proto by vyšetření FLC mělo být provedeno vždy v rámci diferenciální diagnostiky každého renálního selhání. Pro poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem byla akceptována klasifikace vytvořená mezinárodní skupinou The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Morfology, hodnotící biopsie ledvin, je vhodné informovat o případné přítomnosti patologické koncentrace FLC anebo M-Ig, aby mohli tímto směrem zaměřit diagnostiku, jinak tyto vzácné formy poškození ledvin mohou zůstat nerozpoznané.

**Klíčová slova:** Light Chain Deposition Disease – LCDD, volné lehké řetězce, renální selhání, daratumumab.

MUDr. Tomáš Rohál  
Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha  
toro@ikem.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(1):E14-E24  
Článek přijat redakcí: 19. 11. 2024  
Článek přijat po recenzích: 29. 1. 2025



# Tirzepatid – slibný lék pro kardiovaskulární protekci a léčbu diabetu a obezity

**Pavína Piřhová**

Geriatrická interní klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Tirzepatid je duální agonista receptorů pro glucagon-like peptid 1 a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid. Je slibným novým hráčem na poli léčby 2. typu diabetes mellitus, snížení hmotnosti u obézních osob, velký příslib je i ve snížení progresu poruchy funkce ledvin, zlepšení lipidového profilu, hodnoty krevního tlaku a dalších parametrů. Článek shrnuje jeho mechanismus účinku a výsledky doposud dokončených studií.

**Klíčová slova:** tirzepatid, duální agonista receptorů GLP-1/GIP, léčba obezity, kardioprotektivita.

## Tirzepatide – a promising medication for cardiovascular protection and treatment of Type 2 diabetes and obesity

Tirzepatide is a dual GLP-1/GIP receptor agonist. It is very promising substance in treatment of Type 2 diabetes mellitus, obesity treatment, improvement of metabolic profile and cardiovascular protectivity. This article summarizes mechanisms of effect and results of finished clinical trials.

**Key words:** tirzepatide, dual GLP-1/GIP receptor agonist, obesity treatment, cardioprotectivity.

## Úvod

Kardiovaskulární choroby zůstávají stále velkým zdravotním problémem a zásadní příčinou mortality a morbidity, především u pacientů s diabetes mellitus. Zejména u diabetiků 2. typu je vedle toho často i výzvou ovlivnění obezity. V posledních letech jsme svědkem příchodu léků, které dokáží významně zlepšit metabolickou kompenzaci diabetu, ovlivnit tělesnou hmotnost a jako vedlejší efekt přinést i další benefity, především v oblasti kardiovaskulárního zdraví. A jedním z nich je i tirzepatid.

## Mechanismus účinku

Tirzepatid je duální agonista receptorů pro glucagon-like peptid 1 (GLP-1) a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP) (Obr. 1) (1).

Oba endogenní hormony – GIP i GLP-1 jsou fyziologicky vylučovány z buněk střevní sliznice v reakci na přítomnost živin v trávicím traktu, zprostředkovávají inkretinový účinek a zlepšují kontrolu glykemie. Oba jsou rychle metabolizovány enzymem dipeptidylpeptidázou 4 (DPP4) s biologickým poločasem v řádu několika minut. Pokud však použijeme formuli, která nemůže být DPP4 rozštěpena, ale receptory

přítom stimuluje stejným způsobem jako endogenní hormon, můžeme inkretinového efektu využít farmakologicky. Agonisté GLP-1 receptoru účinkují především přes stimulaci glukózou aktivované sekrece inzulinu, snížením příjmu potravy centrálním efektem i snížením vyprazdňování žaludku a inhibicí sekrece glukagonu v euglykemii a hyperglykemii. Endogenní GIP účinkuje na pankreatické  $\beta$ -buňky stejným způsobem jako GLP-1, ale vykazuje další významné účinky v extrapancreatických tkáních (Obr. 2) (upraveno podle 2). GIP zvyšuje glukózou stimulovanou sekreci inzulinu u nediabetiků, zatímco u diabetiků 2. typu je tento účinek spíše snížen. Na rozdíl od GLP-1 stimuluje sekreci glukagonu v hypoglykemii (3). GIP rovněž zvyšuje transkripci genu pro inzulin a biosyntézu inzulinu v  $\beta$ -buňkách. Byly objeveny rovněž účinky na kostní, tukovou a nervovou tkáň. Fyziologické působení obou inkretinů jednoznačně otevřelo cestu k jejich použití v kombinaci, tedy k současné stimulaci obou typů receptorů. Zatímco na některých buňkách jsou lokalizovány oba receptory, tj. pro GLP-1 i GIP (např. buňky pankreatických ostrůvků), v jiných tkáních jsou oba typy receptoru na různých buňkách (například centrální nervový systém) a např. v bílé tukové tkáni jsou jen receptory pro GIP. Rozdílná lokalizace receptorů tak vysvětluje různé

MUDr. Pavína Piřhová, Ph.D.

Geriatrická interní klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha  
pavlina.pithova@fnmotol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(1):51-57

Článek přijat redakcí: 5. 12. 2024

Článek přijat po recenzích: 10. 1. 2025

specifické účinky obou inkretinových hormonů, především v oblasti ovlivnění tělesné hmotnosti (4).

Molekula tirzepatidu byla navržena tak, aby jeho afinita k receptoru GIP byla řádově srovnatelná s afinitou přirozeného GIP, kdežto jeho afinita k receptoru pro GLP-1 je přibližně 5x slabší, než má endogenní GLP-1. Polypeptidová sekvence tirzepatidu má potom stejnou aktivitu jako nativní molekula GIP, ale je méně účinná v oblasti GLP-1 receptoru. Na polypeptid je navázán dvojřetězec C20 nenasycené mastné kyseliny, která umožní prodloužený účinek s dávkováním jednou týdně (5).

## Hodnocení účinku a klinické studie

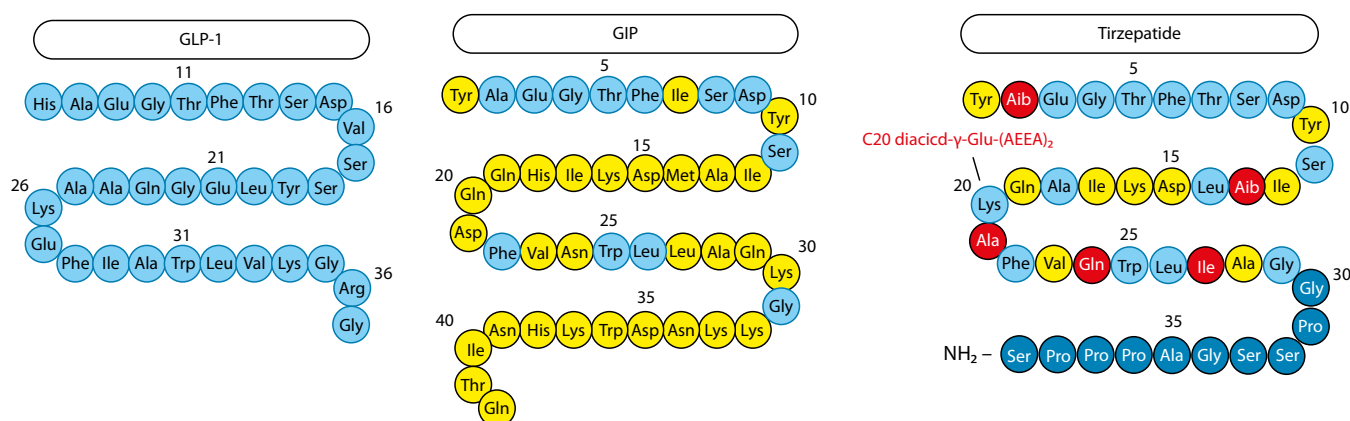
Výsledky prvních studií fáze IIb tohoto léku (pod kódovým označením LY3298176) byly poprvé publikovány na kongresu Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) v Berlíně v roce 2018, v roce 2021 byla ukončena série studií III. fáze klinického hodnocení léku v indikaci diabetes mellitus 2. typu s označením SURPASS. Na základě výsledků tohoto hodnocení byl tirzepatid schválen pro použití u pacientů s DM2 jak Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv v USA (FDA = U.S. Food and Drug Administration), tak posléze i Evropskou lékovou agenturou (EMA = European Medicines Agency). V sérii studií s označením SURMOUNT byl

tirzepatid testován v léčbě obezity a nadváhy (u diabetiků i nediabetiků). Posléze již v rychlém sledu byly publikovány studie, hodnotící vliv tirzepatidu na syndrom spánkové apnoe, chronické onemocnění ledvin, metabolicky asociovanou steatohepatitidu a další syndromy, a potom především na kardiovaskulární systém.

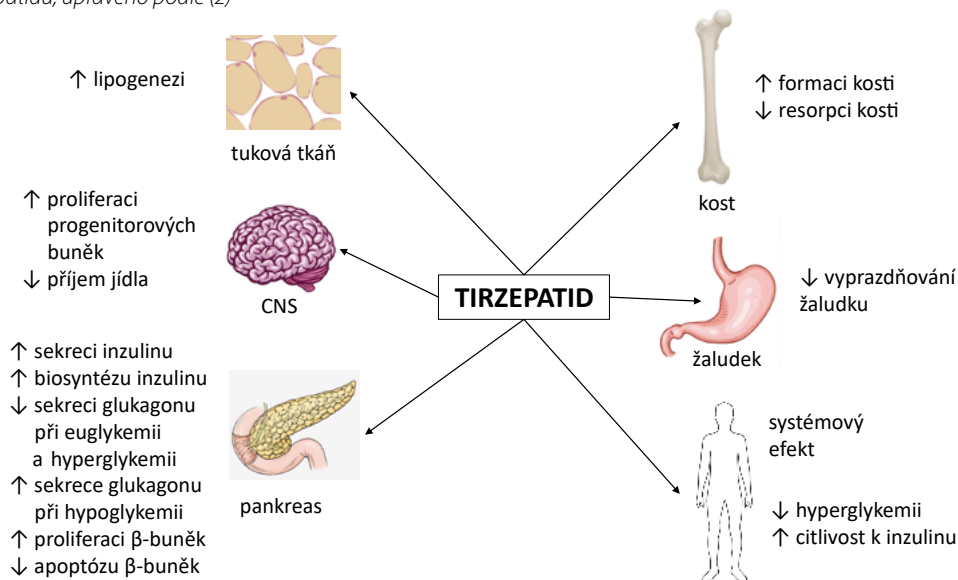
## Studie SURPASS

■ SURPASS 1: měla za úkol hodnotit účinnost a bezpečnost aplikace tirzepatidu u nedostatečně kompenzovaných pacientů s DM2, kteří nebyli nikdy léčeni injekční antidiabetickou terapií. 54 % pacientů bylo jen na dietě, ostatní užívali v minulosti perorální antidiabetika, ale v době zařazení do studie je již neměli. Celkem 478 pacientů (48 % žen, průměrný věk 54,1 let, průměrný vstupní HbA<sub>1c</sub> 63 mmol/mol, trvání diabetu průměrně 4,7 roku, průměrný BMI 31,9 kg/m<sup>2</sup>) bylo randomizováno k podávání 5, 10, nebo 15 mg tirzepatidu nebo placebo jednou týdně, přičemž dávkování tirzepatidu bylo zvyšováno po 2,5 mg dávkách každé čtyři týdny. Po 40 týdnech užívání tirzepatid vykázal superioritu vůči placebo v **ovlivnění HbA<sub>1c</sub>, glykemie nalačno, tělesné hmotnosti** i v podílu pacientů, kteří dosáhli snížení HbA<sub>1c</sub> pod 53 mmol/mol, ba dokonce i pod 39 mmol/

Obr. 1. Srovnání molekuly GLP-1, GIP a tirzepatidu; upraveno podle (1)



Obr. 2. Účinky tirzepatidu; upraveno podle (2)



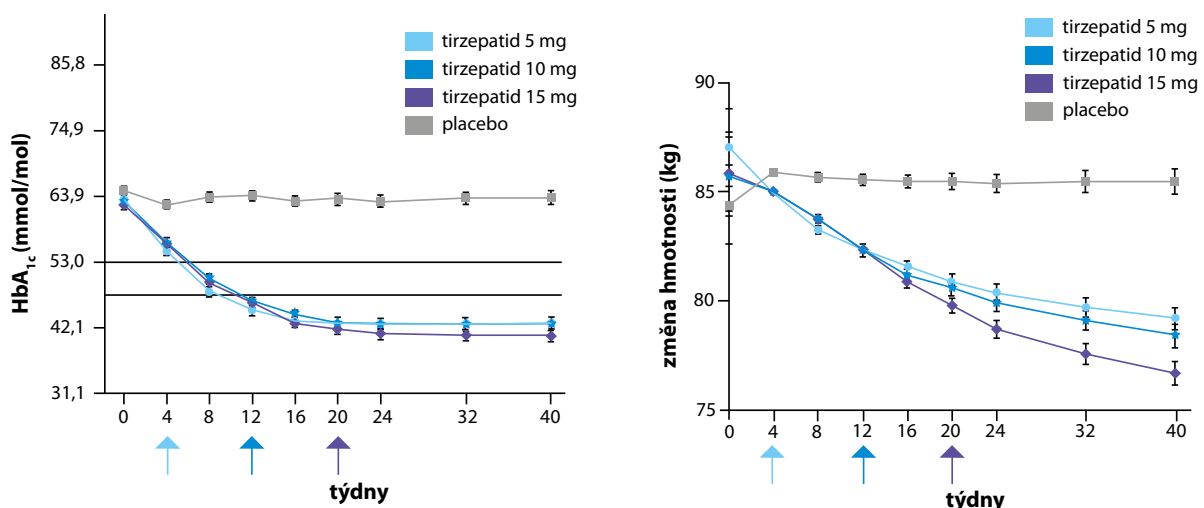
mol. Průměrný HbA<sub>1c</sub> klesl za 40 týdnů studie o 20–23 mmol/mol a vzrostl o 0,4 mmol/mol u placebo (fáze plató byla dosažena cca po 20 týdnech léčby), v průběhu léčby došlo k redukci hmotnosti od 7 do 9,5 kg v závislosti na dávce. Snížení hmotnosti bylo zaznamenáno od 4. týdne studie a ve 40. týdnu studie hmotnost dále klesala (6) (Obr. 3). Nebyly zaznamenány hypoglykemie, nejčastějšími nežádoucími účinky byly gastrointestinální potíže.

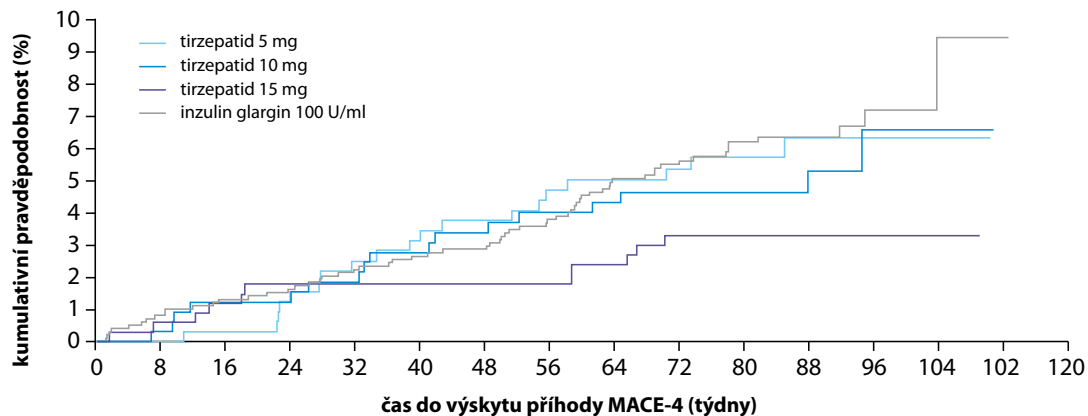
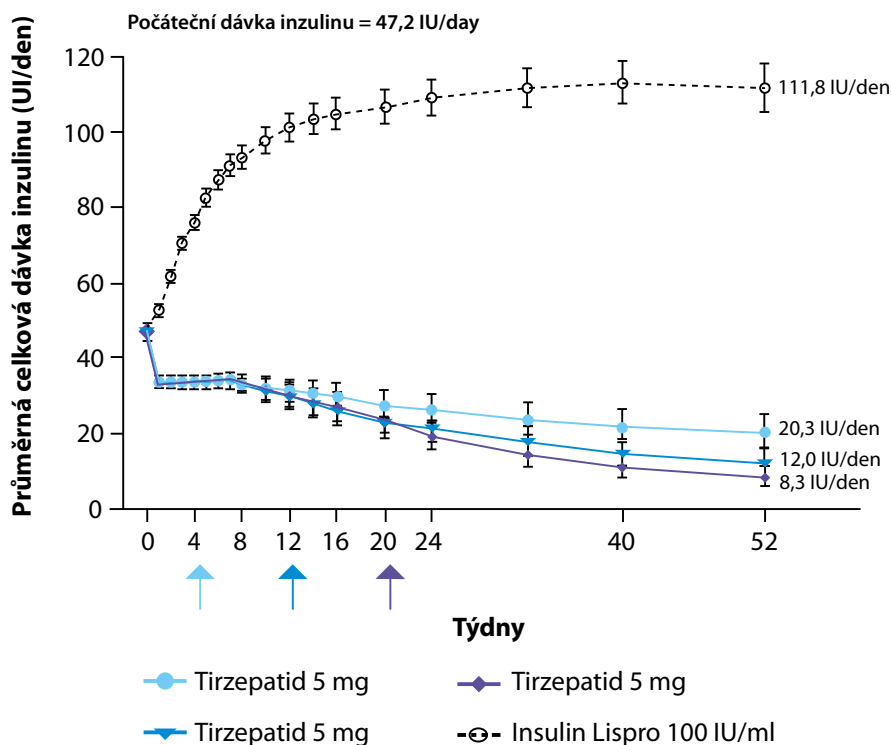
- SURPASS 2: u 1 879 pacientů byl tirzepatid přidán k metforminu (minimálně 1 500 mg/den) ve stejném dávkovacím schématu jako ve studii SURPASS 1, místo placebo však byl použit semaglutid v dávce 1 mg 1x týdně. Průměrný věk pacientů činil 56,6 let, hmotnost 93,7 kg, průměrná doba trvání diabetu 8,6 roku a průměrný HbA<sub>1c</sub> 67 mmol/mol. Tirzepatid ve všech sledovaných dávkách vykázal superioritu vůči semaglutidu v ovlivnění glykovaného hemoglobinu. Průměrná změna HbA<sub>1c</sub> za 40 týdnů studie činila 22–25 mmol/mol, pro semaglutid 1 mg „jen“ 20 mmol/mol. S tirzepatidem bylo dosaženo vyšší redukce tělesné hmotnosti než se semaglutidem. Tělesná hmotnost se při podávání tirzepatidu snížila průměrně o 7,6–11,2 kg podle dávky, zatímco ve skupině léčené semaglutidem jen o 5,7 kg (7).
- SURPASS 3: studie tentokrát v otevřeném režimu (pro odlišný režim dávkování léku) byla provedena u 1 444 pacientů s DM2. Komparátorem byl tentokrát inzulin degludek v dávkování 1x denně. Titrace tirzepatidu byla stejná jako v předchozí studii. Po 52 týdnech podávání snížil tirzepatid HbA<sub>1c</sub> o 21,1–26 mmol/mol, zatímco inzulin degludek o 14,6 mmol/mol. Hmotnost pacientů se ve všech třech skupinách léčených tirzepatidem snížila (-7,5 kg až -12,9 kg), zatímco nepřekvapivě vzrostla ve skupině léčené inzulinem (o 2,3 kg). Ve skupinách léčených tirzepatidem byla zaznamenána i významná pozitivní změna v lipidovém spektru (8).
- SURPASS 4: bylo zařazeno 2002 pacientů s DM2 ve vysokém kardiovaskulárním riziku, doposud léčených různými typy perorální antidiabetické léčby. Průměrná doba trvání diabetu činila 10,5 roku, průměrný HbA<sub>1c</sub> 69,7 mmol/mol, tělesná hmotnost 90,3 kg a BMI 32,6 kg/m<sup>2</sup>. 87 % účastníků mělo v anamnéze kardiovaskulární onemocnění, 17 % poruchu funkce ledvin. 93 % participantů užívalo

antihypertenziva, 82 % hypolipidemika a 70 % antiagregační léčbu. Komparátorem byl inzulin glargin, dávkovací schéma tirzepatidu bylo stejné jako v předchozích studiích. Bezpečnostní cíl studie zahrnoval MACE-4 (major adverse cardiovascular events) složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Po 52 týdnech činila průměrná změna HbA<sub>1c</sub> -24,5 až -28,2 mmol/mol u tirzepatidu a -15,7 mmol/mol u inzulinu glargin. Léčba tirzepatidem vedla k poklesu tělesné hmotnosti pacientů o 7,1–11,7 kg, zatímco ve skupině glarginu došlo k nárůstu hmotnosti průměrně o 1,9 kg. Tirzepatid ve srovnání s inzulinem glargin nezvyšoval kardiovaskulární riziko vyjádřené dosažením endpointu MACE4, poměr rizik (hazard ratio) činil 0,74 (95 % CI 0,51–1,08) (Obr. 4) (9). V post-hoc analýze výsledků této studie bylo navíc zjištěno, že u pacientů s DM2 ve vysokém kardiovaskulárním riziku vede léčba tirzepatidem ke **zpomalení rychlosti poklesu odhadované glomerulární filtrace** (eGFR) **a snížení albuminurie** (UACR) v porovnání s inzulinem glargin (10).

- SURPASS 5: 475 pacientům s DM2 na léčbě glarginem ± metforminem byl k dosavadní terapii přidán tirzepatid (opět ve stejném dávkovacím režimu jako v předchozích studiích) nebo placebo. Průměrný pokles HbA<sub>1c</sub> po 40 týdnech podávání byl 25,6–26,2 mmol/mol na tirzepatidu a o 9,5 mmol/mol u placebo (u těchto pacientů byla navyšována dávka glarginu). Po 40 týdnech došlo k vzestupu tělesné hmotnosti na placebo o 1,6 kg, zatímco hmotnost pacientů, léčených tirzepatidem, poklesla o 7,1–10,5 kg v závislosti na dávce tirzepatidu. I v této studii bylo prokázáno, že léčba tirzepatidem vede ke **zlepšení hodnot lipidového spektra i hodnot krevního tlaku** (11).
- SURPASS 6: 1 428 pacientům s DM2, léčeným bazálním inzulinem ± metforminem, byl k této medikaci přidán buď tirzepatid v různém dávkování nebo 3x denně preprandiálně aplikovaný inzulin lispro. Inzulin byl titrován na cílovou hodnotu glykemie nalačno 5,55–6,93 mmol/l. Po 52 týdnech byl zaznamenán pokles HbA<sub>1c</sub> od 1,9 % do 2,6 %, proti poklesu o 1,1% u inzulinu lispro. Průměrný pokles hmotnosti po 52 týdnech studie u tirzepatidu byl od 6,7 po 11 kg, proti vzestupu hmotnosti o 3, 2 kg u inzulinu lispro. Bylo

**Obr. 3.** Výsledky studie SURPASS 1: vliv různých dávek tirzepatidu na hodnotu HbA<sub>1c</sub> a tělesnou hmotnost; upraveno podle (6)



**Obr. 4.** Studie SURPASS 4: Čas do prvního výskytu sdruženého endpointu MACE-4; upraveno podle (9)**Obr. 5.** Změna celkové denní dávky inzulinu ve studii SURPASS 6; upraveno podle (12)

pozorováno rovněž signifikantní zlepšení lipidového profilu ve všech dávkovacích skupinách a především došlo k významnému snížení denní dávky inzulinu ve všech dávkovacích skupinách tirzepatidu (viz Obr. 5). V populaci pacientů, aplikujících preprandiální inzulin lispro, se rovněž vyskytlo významně více hypoglykemických příhod (12).

- SURPASS-CVOT byla studie zaměřená na výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů randomizovaných k aplikaci tirzepatidu v dávce až 15 mg/1× týdně proti dulaglutidu 1,5 mg/1× týdně. Primárním cílem byl výskyt smrti z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo mozkové příhody. Do studie bylo randomizováno 13 299 osob s manifestní koronární nemocí (po infarktu myokardu nebo revaskularizaci koronárních tepen). Studie probíhá, bude ukončena po výskytu 1 615 příhod a měla by prokázat kardiovaskulární bezpečnost a účinnost tirzepatidu a dulaglutidu (13).

## Studie SURMOUNT

- SURMOUNT-1 studovala bezpečnost a účinnost tirzepatidu u nediabetiků s nadváhou/obezitou a současně přítomnou komorbiditou typu hypertenze, dyslipidemie, syndromu spánkové apnoe nebo kardiovaskulárního onemocnění, kteří již v minulosti absolvovali minimálně jeden neúspěšný pokus o redukci tělesné hmotnosti. Po 72 týdnech podávání 5, 10, 15 mg tirzepatidu 1× týdně nebo placebo došlo v intervenované skupině k poklesu tělesné hmotnosti o 16–22,5 % (v závislosti na dávce) proti poklesu o 2,4 % v placebové skupině. V aktivně léčených skupinách došlo rovněž k významnému zlepšení metabolických parametrů, včetně změn v obvodu pasu, v systolickém krevním tlaku, v hladinách krevních lipidů a změny inzulinemie nalačno. 95,3 % pacientů s prediabetem při vstupu do studie mělo na konci studie normoglykemii (14).

Po první analýze po 72 týdnech studie pokračovala dále a velmi recentně byla publikována data po 3letém sledování. V souboru 2 539 obézních osob, z nichž 1 032 při vstupu do studie trpělo prediabetem, bylo pokračováno v léčbě 5 mg, 10 mg, nebo 15 mg tirzepatidu v porovnání s placebem. Po 176 týdnech byl patrný další, setrvalý pokles hmotnosti v aktivní skupině, o 12,3–19,7 %, v porovnání s poklesem o 1,3% v placebové skupině. V aktivní skupině bylo rovněž méně pacientů překlasičkováno z prediabetu na DM2 (1,3 % v tirzepatidové proti 13,3 % v placebové skupině). Tirzepatid se tak zdá být velmi účinný i v dlouhodobé **prevenci progresu prediabetu do DM2** (15).

Protože se jednalo o populaci osob ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, jedna z post-hoc analýz se věnovala i efektu tirzepatidu na 10leté odhadované kardiovaskulární riziko ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) – kalkulované podle doporučení ACC/AHA (American College of Cardiology/American heart Association) z roku 2013 (16). Rizikové skóre ASCVD bylo vypočítáno při vstupu do studie, ve 24. a 72. týdnu a sdruženo do kategorií nízkého (< 5,0 %), hraničního (5,0 až 7,5 %), středního (7,5 %–20 %) nebo vysokého (≥ 20,0 %) rizika. Ve všech kategoriích rizik, ale nejvíce ve skupině se středním a vysokým rizikem, zaznamenali pacienti léčení všemi dávkami tirzepatidu významný **pokles kardiovaskulárního rizikového skóre** proti placebové skupině (Obr. 7) (17).

- SURMOUNT-2 studovala bezpečnost a účinnost podávání tirzepatidu 10 nebo 15 mg 1x týdně proti placebo u obézních pacientů s DM2. Terapie tirzepatidem vedla k velmi významnému poklesu hmotnosti o 13,4 – 15,7 % po 72 týdnech podávání. V placebové skupině byl zaznamenán pokles jen o 3,3 % (18).
- SURMOUNT-3 sledovala efektivitu a bezpečnost jednou týdně podávaného tirzepatidu u obézních pacientů bez DM2. Terapie tirzepatidem navazovala na úspěšnou intenzivní intervenci životního stylu, ve které pacienti dosáhli snížit tělesnou hmotnost alespoň o 5 %. Při vstupu do studie 806 pacientů podstoupilo intenzivní dvánáctitýdenní intervenci životního stylu (redukční dieta, pohybová aktivita nejméně 150 minut týdně a behaviorální terapie). Cílem bylo snížit tělesnou hmotnost nejméně o 5 % hmotnosti vstupní, čehož

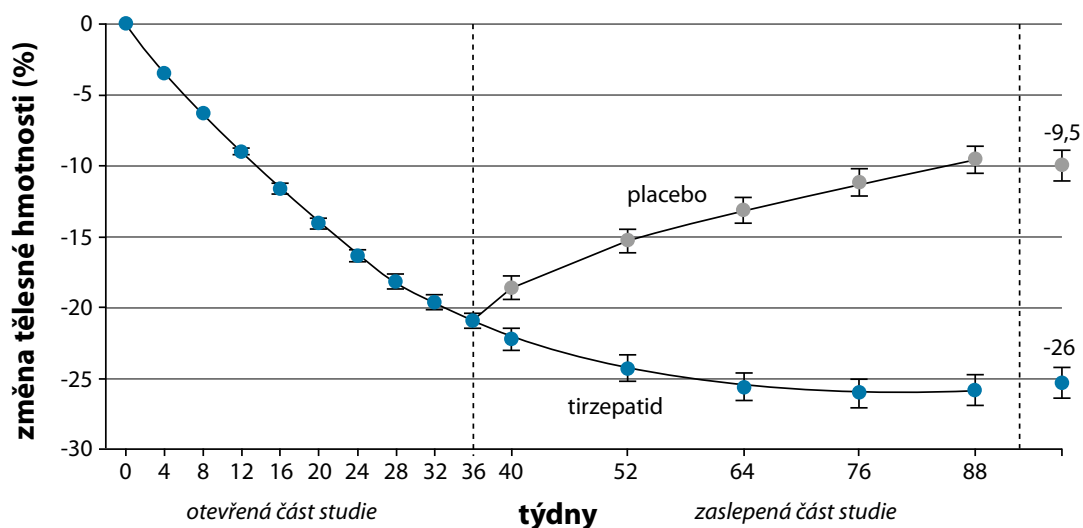
dosáhlo 579 pacientů, kteří byli následně zařazeni do 72týdenní randomizované studie, ve které užívali tirzepatid (v dávce 10 nebo 15 mg 1x týdně) nebo placebo. V této fázi studie bylo u pacientů léčených tirzepatidem dosaženo v 72. týdnu poklesu hmotnosti o 21,1 %, zatímco v placebové skupině byl pozorován nárůst hmotnosti o 3,3 %. Pokles tělesné hmotnosti byl opět doprovázen řadou zlepšení v metabolické oblasti (19).

- SURMOUNT-4 opět sledovala obézní nediabetické pacienty. V úvodní otevřené části studie byli všichni zařazení pacienti (783 osob) převedeni na léčbu tirzepatidem v dávce 10 nebo 15 mg jednou týdně. Po 36 týdnech došlo k výraznému snížení tělesné hmotnosti. Poté následovala zaslepená část studie, ve které byli pacienti randomizováni k pokračování léčby tirzepatidem nebo aplikaci placeba. Primárním sledovaným cílem byla změna tělesné hmotnosti na konci studie, sekundárním cílem pak byl podíl pacientů, kteří na konci studie udrželi alespoň 80 % poklesu tělesné hmotnosti dosažené v první otevřené části studie. Ve skupině pacientů, kteří byli i nadále léčení tirzepatidem, pokračoval pokles hmotnosti o dalších 6,7 %. V placebové skupině došlo k vzestupu hmotnosti o 14 %. Celková redukce hmotnosti za obě části studie (88 týdnů) byla pro pacienty léčené tirzepatidem 26 % tělesné hmotnosti, kdežto v placebové skupině za celou studii jen 9,5 % (Obr. 6) (20).

## Další účinky

- Dalším nadějným účinkem GLP-1 agonistů se ukazuje jejich potenciální **vliv na degenerativní procesy u Alzheimerovy nemoci**. Možné ovlivnění jejího průběhu pomocí GLP-1 agonistů je významné, protože DM2 je považován za nezávislý rizikový faktor tohoto onemocnění. Inkretinové hormony vykazují slibný neuroprotektivní efekt, snižují apoptózu neuronů, snižují oxidativní stres, akumulaci beta-amyloidu a formování neurofibrilárních struktur. GIP a GLP-1 receptory, které tirzepatid ovlivňuje, pravděpodobně hrají důležitou úlohu v proliferaci neurálních progenitorových buněk a modifikaci chování. A právě duální agonista obou typů receptorů může být v neuroprotektici významně účinnější, než jen agonisté GLP-1 re-

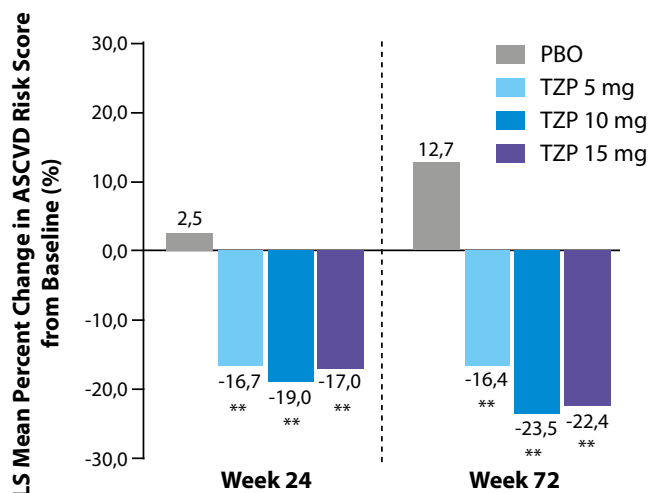
**Obr. 6.** Změna tělesné hmotnosti ve studii SURMOUNT-4; upraveno podle (20)



ceptorů. V recentní literatuře bylo publikována možnost ovlivnění poruch paměti právě léčbou tirzepatidem, pravděpodobně cestou snížení inzulínové rezistence v neuronech (21).

- Recentně bylo publikováno i několik studií zaměřujících se na pacienty se **syndromem spánkové apnoe a obezitou**. V průběhu 52 týdnů trvající studie byli do jedné větve zařazeni pacienti, kteří nepoužívali v léčbě spánkové apnoe systém pozitivního přetlaku v dýchacích cestách (CPAP), do druhé větve naopak ti, kteří ho používali. V obou větvích byli pacienti randomizováni k užívání tirzepatidu v dávce 10 nebo 15 mg 1x týdně, nebo k užívání placebo. Primárním cílem byla hodnota AHI = apnea-hypopnea index (tj. počet apnoických a hypopnoických epizod za hodinu spánku). V první větvi bez CPAP léčby byl zaznamenán pokles AHI o 25,3 epizod/hod. při léčbě tirzepatidem a o 5,3 epizod/hodinu v placebové skupině. Ve větvi používající CPAP došlo k redukci o 29,3 epizody/hod v tirzepatidové a o 5,5 epizod/hod. v placebové skupině (22). V současné době probíhá studie SURMOUNT-OSA s velmi podobným designem.
- V roce 2023 bylo rovněž publikováno shrnutí několika studií, které vedle efektu na metabolismus sledovaly i jídelní a nápojové zvyklosti účastníků. Je známo, že jídelní „odměňovací“ systém a nadužívání alkoholu mají sdílený neurální mechanismus. Ventrální tegmentální oblasti a nukleus accumbens jsou klíčovými oblastmi mozku, zodpovědnými za abúsus jídla a alkoholu, a obsahují receptory pro GLP-1. Efekt agonistů receptorů pro GLP-1, a kombinace GLP1/GIP, vede k redukci hmotnosti s významným podílem právě centrálního účinku, snižujícího chuť k jídlu. Efekt semaglutidu a exenatidu na snížení nadužívání alkoholu byl studován v řadě preklinických i klinických studií, i když jako „vedlejší produkt“, přímo na snížení příjmu alkoholu byla designována pouze 1 studie s exenatidem, která prokázala při jeho léčbě významnou redukci počtu dnů s nadměrným pitím alkoholu a prokázala i **významné snížení chuti na alkohol** MR vyšetřením aktivity dotčených oblastí mozku. I další agonisté GLP-1, jako liraglutid a dulaglutid, snižují nadužívání alkoholických nápojů. O tirzepatidu zatím klinická evidence neexistuje, ale protože fyziologické souvislosti aktivace GIP a GLP-1 receptorů jsou jasné, lze jeho efekt na snížení abusu alkoholu předpokládat (23).
- S **metabolickou dysfunkcí asociovaná steatohepatitida** (MASH) je progresivní jaterní onemocnění s možnou nepříznivou prognózou, jemuž je věnována stále větší a větší pozornost. V 52 týdnů trvající studii bylo 157 pacientů s biopticky potvrzenou MASH (se středně závažnou až těžkou fibrózou) randomizováno na léčbu 5, 10, 15 mg tirzepatidu nebo placebo. Na konci studie vykazovalo 51–55% pacientů (podle dávky tirzepatidu) zlepšení fibrózy minimálně o 1 stupeň (24). MASH je rovněž zmiňován i v nejnovějších doporučeních Americké diabetologické společnosti pro rok 2025 (25), kde je revidováno doporučení pro léčbu u pacientů s DM2 a biopticky ověřenou MASH nebo u pacientů s vysokým rizikem vzniku jaterní fibrózy a doporučeno podávat pioglitazon nebo agonisty receptorů pro GLP1 nebo duální GLP1/GIP agonisty právě z důvodu benefičního účinku na stupeň MASH.

**Obř. 7.** Pokles odhadovaného 10letého rizika ASCVD v post-hoc analýze SURMOUNT-1; upraveno podle (17)



## Indikace a úhrada

Tirzepatid má aktuálně dle SPC dvě základní terapeutické indikace – léčbu pacientů s diabetes mellitus 2. typu a kontrolu tělesné hmotnosti. Zatímco v guidelines České diabetologické společnosti (z roku 2020) (26) ještě není tirzepatid jako duální agonista receptorů pro GIP a GLP-1 uveden, mezinárodní doporučení z roku 2022 již tirzepatid obsahují a uvádějí, že v klinických studiích 3. fáze prokázal lepší účinnost na zlepšení metabolické kompenzace a snížení tělesné hmotnosti než subkutánně jednou týdně podávaný semaglutid, inzulinu degludek i glargin (27) a doporučení Americké diabetologické společnosti pro rok 2025 hovoří jednoznačně o mnoha benefičních účincích tirzepatidu (25).

V České republice je tirzepatid dostupný od září 2024 pod obchodním názvem Mounjaro v předplněných perech KwikPen v síle 2,5 mg/dávku, 5 mg/dávku, 7,5 mg/dávku a 10 mg/dávku. Tirzepatid zatím nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Tirzepatid se podává jednou týdně formou subkutánní injekce do podkoží břicha, stehna nebo horní části paže. Začínáme dávkou 2,5 mg tirzepatidu jednou týdně, po 4 týdnech by měla být dávka zvýšena na 5 mg týdně, je možné v 4týdenních intervalech dávku nadále navyšovat po 2,5 mg. Doporučenou udržovací dávkou je 5–10 mg/1x týdně. Maximální dávkou je 15 mg 1x týdně (28).

Pro nedostatek zkušeností je doporučena opatrnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo těžkou poruchou funkce jater.

## Závěr

Kardiovaskulární onemocnění zůstávají stále zásadní příčinou mortality a morbidit naší populace a obezita diabetes mellitus 2. typu jsou jejich důležitými rizikovými faktory. Tirzepatid a duální agonisté receptorů pro GIP/GLP-1 vykazují významný kardioprotektivní efekt. Významně snižují rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, jako je zlepšení metabolické kompenzace DM2, významný pokles tělesné hmotnosti, snížení obvodu pasu a krevního tlaku. Duální inhibitory rovněž vylepšují lipidové spektrum, zlepšují inzulínovou sekreci, snižují prozánětlivou aktivitu a zlepšují endoteliální funkci, a to u pacientů s diabetem 2. typu i bez něho. Slibná je možnost snížení kardiometabolického rizika tirze-

patidu i mimo jeho antidiabetické působení, z tohoto pohledu budou nyní dokončeny zásadní studie.

Vedle kardiovaskulární protektivity jsou stále více skloňovány benefiční účinky duálních agonistů receptorů pro GLP1/GIP u pacientů

s MASH a jaterní fibrózou a zejména potom nefroprotektivní účinky u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Tirzepatid se zdá být tedy velmi slibnou léčbou u pacientů s DM2 a obezitou a zdá se být účinnější, než jsou agonisté izolových GLP-1 agonistů.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není 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

- Wang L. Designing a dual GLP-1R/GIPR agonist from tirzepatide: comparing residues between tirzepatide, GLP-1, and GIP. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:1547-1559.
- De Block C, Bailey C, Wysham C, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(1):3-17.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-2157.
- Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Molec Metab.* 2018;18:3-14.
- Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight.* 2020;5(17):e140532.
- Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
- Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170647.
- Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34370970.
- Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34672967.
- Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Nov;10(11):774-785. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00243-1. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36152639.
- Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078. PMID: 35133415; PMCID: PMC8826179.
- Rosenstock J, Frias JP, Rodbard HW, et al. Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(17):1631-1640. doi:10.1001/jama.2023.20294
- Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al; SURPASS-CVOT Investigators. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2024 Jan;267:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2023. 09. 007. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37758044.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.
- Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med.* 2024 Nov 13. doi: 10.1056/NEJMoa2410819. Epub ahead of print. PMID: 39536238.
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, D'Agostino RB, et al. Report on the assessment of cardiovascular risk: full work group report supplement. 2013. [http://jacccardiosource.com/acc\\_documents/2013\\_FPR\\_S5\\_Risk\\_Assesment.pdf](http://jacccardiosource.com/acc_documents/2013_FPR_S5_Risk_Assesment.pdf)
- Hankosky ER, Wang H, Neff LM, et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Jan;26(1):319-328. doi: 10.1111/dom.15318. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37932236.
- Garvey WT, Frias 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 Aug 19;402(10402):613-626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385275.
- 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 Nov;29(11):2909-2918. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w. Epub 2023 Oct 15. Erratum in: *Nat Med.* 2024 Jun;30(6):1784. doi: 10.1038/s41591-024-02883-1. PMID: 37840095; PMCID: PMC10667099.
- 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 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284.
- Guo X, Lei M, Zhao J, et al. Tirzepatide ameliorates spatial learning and memory impairment through modulation of aberrant insulin resistance and inflammation response in diabetic rats. *Front Pharmacol.* 2023;14:1146960. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1146960>.
- Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med.* 2024 Oct 3;391(13):1193-1205. doi: 10.1056/NEJMoa2404881. Epub 2024 Jun 21. Erratum in: *N Engl J Med.* 2024 Oct 17;391(15):1464. doi: 10.1056/NEJMx240005. PMID: 38912654; PMCID: PMC11598664.
- Quddos F, Hubshman Z, Tegge A, et al. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep.* 2023 Nov 28;13(1):20998. doi: 10.1038/s41598-023-48267-2. PMID: 38017205; PMCID: PMC1068450.
- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024 Jul 25;391(4):299-310. doi: 10.1056/NEJMoa2401943. Epub 2024 Jun 8. PMID: 38856224.
- Standards in Care of Diabetes: [https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement\\_1/S6/157564/Summary-of-Revisions-Standards-of-Care-in-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S6/157564/Summary-of-Revisions-Standards-of-Care-in-Diabetes).
- 2020: Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu + příloha Algoritmus terapie. Available from [www.diab.cz/standarty](http://www.diab.cz/standarty).
- Standards of medical care in diabetes – 2022 abridged for primary care providers. *Diabetes.* 2022;40(1):10-38.
- Mounjaro 2,5 mg injekční roztok v předplněném peru. Mounjaro 5 mg injekční roztok v předplněném peru. Mounjaro 7,5 mg injekční roztok v předplněném peru. Mounjaro 10 mg injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. Available from [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_cs.pdf).

# Nová doporučení léčby hyperglykemických krizí u pacientů s diabetem

Jan Škrha jr.

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

Diabetická ketoacidóza (DKA) a hyperglykemický hyperosmolární stav (HHS) jsou nejzávažnější hyperglykemické stavy u pacientů s diabetem. V roce 2024 byla publikována po 15 letech nová mezinárodní konsenzuální doporučení zahrnující epidemiologii, patofyziologii, manifestaci i terapii těchto akutních stavů. Předkládaný článek stručně prezentuje nejdůležitější informace z těchto doporučení.

**Klíčová slova:** acidóza, diabetická ketoacidóza (DKA), hyperglykemie, hyperglykemický hyperosmolární stav (HHS), ketony.

## New recommendations on hyperglycemic crises treatment in patients with diabetes

Diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) are the most severe hyperglycemic situations in patients with diabetes. In 2024, a new consensual recommendation on epidemiology, pathophysiology, manifestation, and therapy of these acute situations was published after 15 years. The most important information from this document is presented in the manuscript.

**Key words:** acidosis, diabetic ketoacidosis (DKA), hyperglycemia, hyperglycemic hyperosmolar state (HHS), ketones.

## Úvod

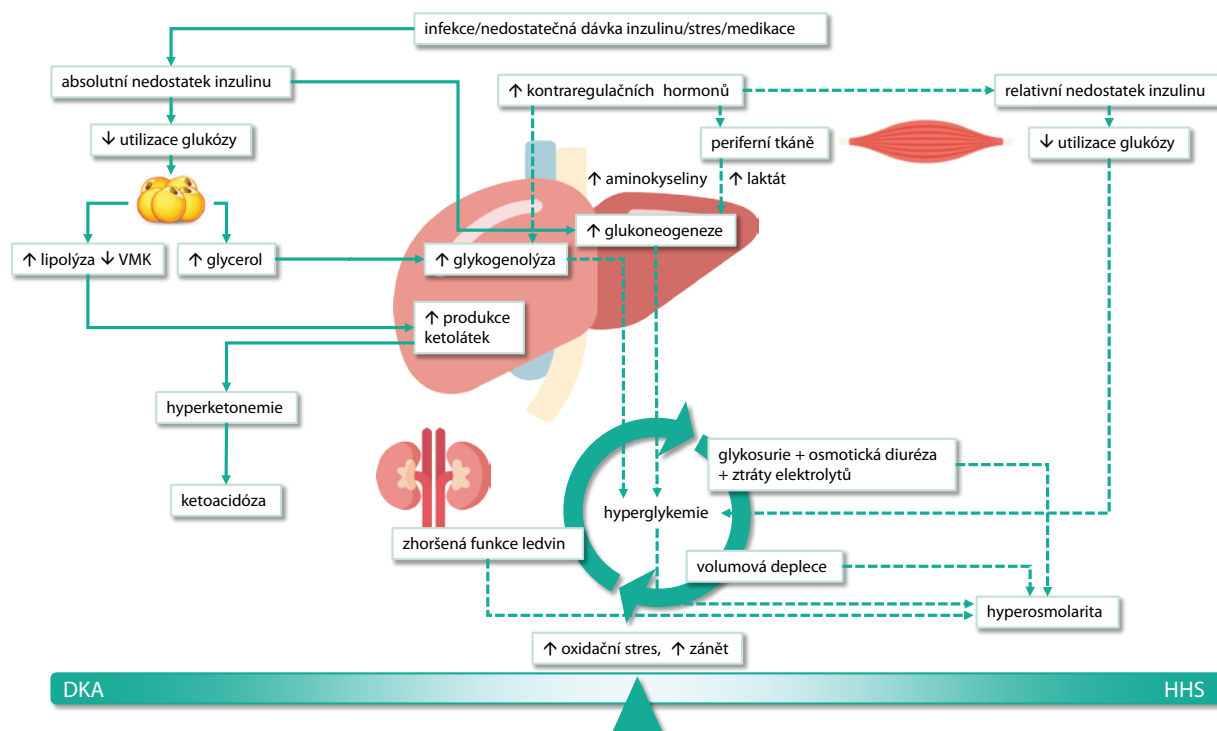
Diabetická ketoacidóza (DKA) a hyperglykemický hyperosmolární stav (HHS) patří mezi nejčastější závažné hyperglykemie u pacientů s diabetem. V roce 2024 vyšla po mnoha letech nová konsenzuální doporučení několika odborných společností (The American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS), American Association of Clinical Endocrinology (AACE), Diabetes Technology Society (DTS)), která se detailně věnují této problematice (1).

## Epidemiologie

Hyperglykemické krize (DKA nebo HHS) jsou důvodem zhruba 1 % všech hospitalizací osob s diabetem. Frekvence výskytu DKA je srovnatelná s výskytem HHS (38 % vs. 35 %), zbývajících 27 % hyperglykemických krizí představuje smíšený DKA/HHS (2). Zatímco DKA je častější u mladších osob, typicky s diabetem 1. typu, HHS je častější u osob středního věku, ve většině případů s diabetem 2. typu. V posledních deseti letech dochází k nárůstu incidence u obou těchto stavů, nejvíce pak přibýlo DKA u osob mladších 45 let (3).

Mortalita těchto akutních stavů při hospitalizaci v posledních dekadách klesá, existují však obrovské rozdíly mezi vyspělými a rozvojovými státy. Obecně bývá mortalita nejvyšší u smíšeného DKA/HHS, následuje HHS a nejméně úmrtí během hospitalizace je pozorováno u DKA. Každé prodělání DKA nebo HHS však oproti obecné populaci významně zvyšuje mortalitu v následujícím roce života – zhruba 13x, resp. až 49x u mladších pacientů < 40 let (4).

Hlavními rizikovými faktory rozvoje DKA jsou infekce, interkurentní onemocnění (pankreatitida, plicní embolie, infarkt myokardu), psychický stres nebo vynechání/nesprávné užívání inzulínu. Mezi méně časté příčiny patří vliv některých léků na rozvoj diabetu, který se může manifestovat hyperglykemickou krizí. Nejčastěji se jedná o glukokortikoidy indukující steroidní diabetes či nově check-point inhibitory, které zhruba u 1–2 % pacientů vyvolávají autoimunitní diabetes. V posledních letech dochází k častějšímu rozvoji DKA u pacientů užívajících SGLT2 inhibitory (glifloziny) – nejčastěji jde o pacienty s diabetem 1. typu nebo inzulín-dependentní pacienty s diabetem 2. typu, obzvláště vlivem dalších rizikových faktorů, např. low-carb diety, dlouhého hladovění, dehydratace, excesivního příjmu alkoholu nebo interkurentní infekce. Nejčastějším rizikovým faktorem rozvoje

**Obr. 1.** Patogeneze DKA a HHS, modifikace dle (1)

HHS je infekce, cévní mozková příhoda či infarkt, pankreatitida, popř. některá farmaka (kortikosteroidy, sympatomimetika a antipsychotika).

## Patogeneze

Hlavním faktorem v rozvoji DKA/HHS je nedostatek inzulínu – míra jeho nedostatku pak rozhoduje od rozvoje spíše DKA nebo HHS (Obr. 1). Jeho zásadní až absolutní nedostatek a nadbytek kontra-regulačních hormonů (glukagon, kortizol, adrenalin a růstový hormon) vedou k rozvoji DKA. Dochází k akceleraci glukoneogeneze, glykogenolýzy a porušené utilizaci glukózy periferními tkáněmi. Zvýšená lipolýza přispívá k excesivní beta-oxidaci volných mastných kyselin (FFA) v játrech s produkcí ketolátek. Naopak při rozvoji HHS stačí i malé množství inzulínu k potlačení lipolýzy a ketogeneze, zatímco hyperglykémii již zabránit nelze. Následná osmotická diuréza přispívá k celkové dehydrataci a další progresi hyperglykémie. Výrazná hyperglykémie při hyperglykemické krizi je doprovázena zánětlivou reakcí organismu s elevací prozánětlivých cytokinů, CRP, reaktivních kyslíkových radikálů či markerů lipoperoxidace.

## Diagnostika

Diagnostická kritéria pro DKA i HHS jsou uvedena v tabulce 1. Vždy musí být splněna všechna tři (DKA), resp. čtyři kritéria (HHS).

Klinický obraz se u obou stavů může lišit (Tab. 2). Navíc zhruba 1/3 případů je na pomezí DKA/HHS.

Dle závažnosti se DKA klasifikuje jako mírná, středně závažná a těžká (Tab. 3). Závažnost DKA pak zásadně ovlivňuje následné umístění pacienta na standardní oddělení, intermediální jednotku nebo jednotku intenzivní péče.

V rámci diferenciální diagnostiky je vhodné připomenout, že elevace ketonů v krvi může mít i jiný původ než DKA. Jedná se kupříkladu o ketózu při výrazném hladovění (denní příjem < 2090 kJ), alkoholovou ketoacidózu nebo hyperemesis gravidarum.

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria DKA a HHS

<b>DKA</b>	diabetes/hyperglykémie	glykémie $\geq 11,1$ mmol/l nebo známý diabetes
	ketonémie/ketonurie	$\beta$ -hydroxybutyrát $\geq 3,0$ mmol/l nebo ketony v moči 2+
	acidóza metabolická	pH < 7,3 a/nebo bikarbonát < 18 mmol/l
<b>HHS</b>	hyperglykémie	glykémie $\geq 33,3$ mmol/l
	hyperosmolarita	osmolarita séra > 300 mOsm/kg
	absence ketonémie	$\beta$ -hydroxybutyrát < 3,0 mmol/l nebo ketony v moči < 2
	absence acidózy	pH $\geq 7,3$ a bikarbonát $\geq 15$ mmol/l

**Tab. 2.** Klinický obraz DKA a HHS

DKA	HHS
rozvoj hodiny až dny	rozvoj dny až týdně
obvykle zachovaná bdělost	často zhoršená kognice
polyurie, polydipsie, hubnutí, dehydratace, rozmazané vidění	
nauzea, zvracení, bolest břicha	projevy dalšího interkurentního onemocnění
Kussmaulovo dýchání	
1/3 těžkých hyperglykemických stavů má smíšenou manifestaci DKA/HHS	

**Tab. 3.** Klasifikace DKA dle závažnosti a následné možnosti umístění pacienta (vždy s přihlédnutím k jeho klinickému stavu a lokálním podmínkám)

	Mírná DKA	Středně závažná DKA	Těžká DKA
<b>D (diabetes)</b>	glykemie $\geq 11,1$ mmol/l	glykemie $\geq 11,1$ mmol/l	glykemie $\geq 11,1$ mmol/l
<b>K (ketonemie)</b>	$\beta$ -hydroxybutyrát 3,0–6,0 mmol/l	$\beta$ -hydroxybutyrát 3,0–6,0 mmol/l	$\beta$ -hydroxybutyrát $> 6,0$ mmol/l
<b>A (acidóza)</b>	pH $> 7,25$ bikarbonát 15–18 mmol/l	pH 7,0–7,25 bikarbonát 10–15 mmol/l	pH $< 7,0$ bikarbonát $< 10$ mmol/l
<b>Mentální stav</b>	bdělý	bdělý/ospalý	stupor/koma
<b>Vhodné umístění</b>	standardní nebo intermediální odd.	intermediální odd.	JIP

## Léčba

Terapie DKA i HHS je v mnoha ohledech podobná a zahrnuje základní 3 pilíře: intravenózní rehydrataci, podávání inzulínu a suplementaci draslíku (popř. dalších látek) (Obr. 2).

Rehydratace je zcela zásadní pro obnovení cirkulujícího volumu, zlepšení orgánové perfuze včetně ledvin, pomáhá korigovat minerálovou dysbalanci a snižuje osmolaritu plazmy. V průběhu prvních 2–4 hodin by se měly roztoky podávat rychlostí 500–1000 ml/h. Opatrnost je třeba u pacientů se srdečním selháním a komorbiditami, v těhotenství nebo při těžším onemocnění ledvin. Samotné podávání tekutin snižuje glykémii až o 4 mmol/l/h (a u HHS ještě více). V současné době jsou preferenčně doporučovány balancované krystaloidy.

Při poklesu glykemie při infuzní terapii  $< 13,9$  mmol/l by se měla přidat 5% nebo 10% glukóza ke zpomalení poklesu glykemie a zabránění osmotickým změnám v mozku a rozvoji mozkového edému. U HHS by měl být pokles glykemie ze stejného důvodu maximálně o 5–6,7 mmol/l/h.

Inzulín (krátkodobě působící) by měl být podáván intravenózně lineárním dávkovačem (perfuzorem) počáteční rychlostí cca 0,1 jednotky/kg/h,

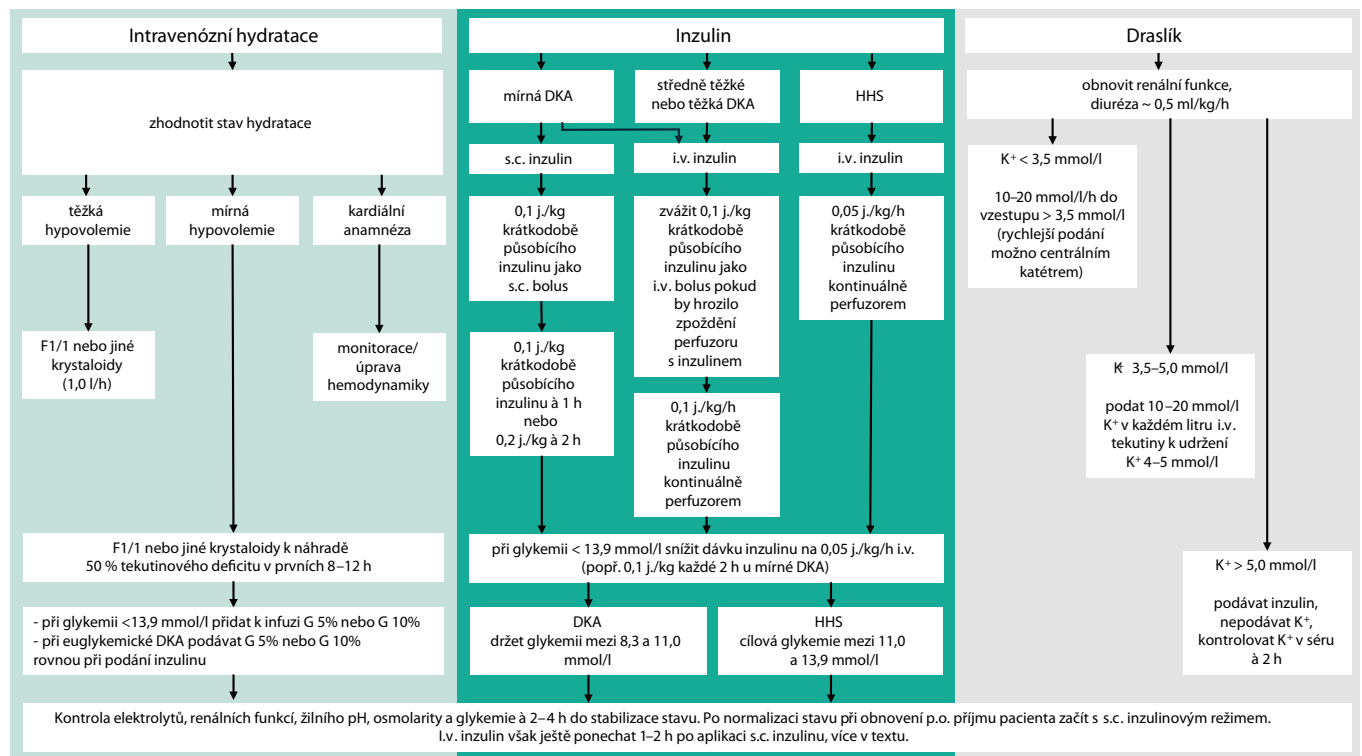
při poklesu glykemie  $< 13,9$  mmol/l pak rychlostí 0,05 jednotky/kg/h, popř. rychlost upravit k dočasné cílové glykémii 11,1 mmol/l. Po normalizaci ketoacidózy je možno klesnout s glykemií i níže.

Dle některých protokolů je možné při mírné nebo středně závažné DKA podávat krátkodobě působící inzulín subkutánně každé 1–2 hodiny, nepřináší to však žádné specifické výhody.

Draslík je zásadním iontem vyžadujícím včasné hrazení. I pacienti s normokalemií mají v terénu acidózy snížené zásoby draslíku. Doporučená orientační dávka je 10–20 mmol KCl do každého litru infuze s následnou úpravou dle iontogramu. Při vstupní kalemií  $< 3,5$  mmol/l je třeba substituce ještě vyšší, což většinou vyžaduje zavedení centrálního žilního přístupu.

Rutinní podávání bikarbonátu naopak není dle aktuálních poznatků doporučeno. Pouze při těžké acidóze s pH  $< 7,0$  může být jeho podání zváženo. Většinou se aplikuje 100 mmol bikarbonátu v 400 ml sterilní vody/izotonického roztoku s následným opakováním do té doby, než dojde k normalizaci pH.

Občasným problémem bývá nedostatek fosfátu. Jeho suplementace však v prospektivních studiích nepřinesla žádný benefit.

**Obr. 2.** Terapie DKA a HHS

## Kritéria vyřešené DKA/HHS

Hlavním kritériem vyřešené DKA jsou ketony v plazmě  $< 0,6$  mmol/l a pH  $\geq 7,3$  (popř. bikarbonát  $\geq 18$  mmol/l). Glykemie by optimálně měla být  $< 11,1$  mmol/l.

U HHS by měla být osmolarita  $< 300$  mOsm/kg a glykemie  $< 13,9$  mmol/l. Rovněž by měla být navozena dostatečná diuréza ( $> 0,5$  ml/kg/den) a upraveny kognitivní funkce.

## Příprava pacienta na standardní oddělení/propuštění

Po stabilizaci stavu je nutné pacienta převést z intravenózního inzulínu na subkutánní – pro zajištění kontinuálního efektu je vhodné po podkožní aplikaci bazálního inzulínu nechat ještě 1–2 hodiny překrývat pacienta intravenózním inzulínem.

Pro určení celkové denní dávky inzulínu se u inzulín-naivních osob používá výpočet 0,5 jednotky/kg/den, který je ale třeba individualizovat dle konkrétního pacienta. Další možností je vycházet z původní denní dávky inzulínu u těch pacientů, kteří již před hospitalizací užívali inzulín. Třetí možností je odhad celkové denní dávky inzulínu z aktuální potřeby kontinuálního inzulínu v posledních hodinách, pokud je již glykemie relativně stabilizovaná.

Preferovaným režimem podávání inzulínu je intenzifikovaná inzulínová terapie (IIT) kombinující bazální inzulín v jedné denní dávce (podané ráno nebo večer) a bolusový krátkodobě působící inzulín minimálně ve třech denních dávkách před hlavními jídly. Zhruba polovina odhadnuté celkové denní dávky připadne na bazální inzulín (40–60 %), zatímco zbývající inzulín se rozdělí na třetiny ke třem hlavním jídlům.

V průběhu hospitalizace není doporučeno opětovně/nově nasazovat SGLT2 inhibitory. Další neinzulinová antidiabetika je možno zvážit před propuštěním u pacientů s diabetem 2. typu, nejsou však doporučena u pacientů s diabetem 1. typu.

## Prevence

Více než pětina pacientů hospitalizovaných pro DKA je rehospitalizována v následujícím kalendářním roce. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory další hyperglykemické příhody patří socio-ekonomické aspekty spolu s vynecháváním aplikace inzulínu (5).

Velký přínos může mít důkladná edukace pacienta před propuštěním zahrnující nácvik aplikace inzulínu, měření glykemie a zvládání kritických situací. Velkým benefitem může být rovněž využívání kontinuálních glukózových senzorů, jež by měly být dle doporučení Americké i Evropské asociace pro studium diabetu (ADA/EASD) metodou volby k monitoraci glykemie u pacientů s diabetem 1. typu (6).

## Závěr

DKA a HHS jsou i v době dobře dostupných kvalitních inzulínů relativně častou akutní komplikací diabetu, na kterou by měl pomyslet každý lékař u pacienta s polyurií, polydipsií, dehydratací či dalšími „typickými“ příznaky (rozmazaným viděním, Kussmaulovým dýcháním, bolestmi břicha atd.). Díky moderní léčbě se podařilo dramaticky snížit mortalitu těchto stavů, nicméně hlavním předpokladem úspěšné terapie zůstává jejich včasná diagnostika.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*. 2024 Aug 1;67(8):1455-79.
2. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019 Nov 8;43(2):349-57.
3. McCoy RG, Herrin J, Galindo RJ, et al. Rates of Hypoglycemic and Hyperglycemic Emergencies Among U.S. Adults With Diabetes, 2011–2020. *Diabetes Care*. 2022 Dec 15;46(2):e69-71.
4. Shand JAD, Morrow P, Braatvedt G. Mortality after discharge from hospital following an episode of diabetic ketoacidosis. *Acta Diabetol*. 2022 Nov 1;59(11):1485-92.
5. Kurani SS, Heien HC, Sangaralingham LR, et al. Association of Area-Level Socioeconomic Deprivation With Hypoglycemic and Hyperglycemic Crises in US Adults With Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 18;5(1):e2143597.
6. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec 1;64(12):2609-52.

# Vnitřní lékařství

Ročník 71, 2025, číslo 1

## 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, Ph.D., 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 nese 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 2025  
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 2025 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



# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2025

**SERVIER**<sup>\*</sup>  
moved by you

*Lilly*  
A MEDICINE COMPANY

AstraZeneca 

**ZENTIVA**

  
wörwag  
PHARMA

 Boehringer  
Ingelheim

**Dr.Max**<sup>+</sup>

 **KRKA**

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

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

  
**ResMed**  
Changing lives  
with every breath

 **Roche**

**AMGEN**<sup>®</sup>

**sanofi**

# Tolvecamo<sup>®</sup>

telmisartanum/amlodipinum/hydrochlorothiazidum

Tablety

80 mg/5 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/25 mg

NOVINKA



**Chybějící dílek v léčbě hypertenze s telmisartanem.**

**První a jediná fixní trojkombinace v 1 tabletě s účinnými látkami: telmisartan, amlodipin a hydrochlorothiazid v ČR.<sup>1</sup>**

## TOLVECAMO

### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg, Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg, Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg, tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje: 80 mg telmisartanu, 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu, nebo 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu, nebo 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 25 mg hydrochlorothiazidu. **Indikace:** Přípravek Tolvecamo je indikován k substituční léčbě u dospělých pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak je odpovídajícím způsobem kontrolován kombinací telmisartanu a hydrochlorothiazidu u dvojkombinací a monokomponentní formulace amlodipinu podávanými souběžně ve stejných dávkách jaké jsou v oddělených tabletách. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně dané síly. Tento léčivý přípravek není vhodný pro počáteční léčbu. Před přechodem na přípravek Tolvecamo mají být pacienti kontrolováni na stabilních dávkách všech tří antihypertenziv používaných ve stejnou dobu. Dávka má být stanovena na základě dávek jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena dávka 40/5/12,5 mg jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Perorální podání s tekutinou, s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na jiné látky odvozené od sulfonamidů. 2. a 3. trimestr těhotenství. Cholelitiáza a obstrukce žlučových cest. Těžká porucha funkce jater nebo ledvin (CrCl <30 ml/min), refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie. Těžká hypotenze, šok (včetně kardiogenního). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Obstrukce výtokové části levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně). Souběžné užití s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). **Zvláštní upozornění:** Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Přípravek Tolvecamo má být podáván opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U těchto pacientů může dojít k azotémii. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, dietního omezení soli, průjmů nebo zvracení. Tyto stavy mají být upraveny před podáním přípravku. Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Léčba přípravkem Tolvecamo se nedoporučuje u pacientů s primárním aldosteronismem. Zvýšená opatrnost je nutná u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. U pacientů s diabetem je vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi, případně úpravu dávky inzulínu nebo antidiabetik; může dojít k manifestaci latentního diabetu. Ve vhodných intervalech mají být prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů. Telmisartan a další antagonisté receptoru angiotensinu II jsou zřejmě méně účinné ve snižování krevního tlaku u černošské populace. Nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním může vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses a byly hlášeny případy fotosenzitizující reakci. Léky ze sulfonamidů nebo derivátů sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidálnímu výpotku s poruchou zorného pole, přechodnou krátkozrakostí a akutním glaukomem s uzavřeným úhlem. Primární léčbou je co nejrychlejší přerušení užívání léků. Pacienti mají být poučeni o riziku nemelanomových kožních nádorů a mají dostat doporučení ohledně omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové kožní léze, a o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. **Interakce:** Lithium, diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolol, sodná sůl penicilínu G, kyselina salicylová a její deriváty, inhibitory ACE, přípravky nebo náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin, heparin sodný, digitalisové glykosidy, antiarytmika, thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol, bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparflaxacin, terfenadin, vincamin i.v., perorální antidiabetika a inzulín, cholestyramin a kolestipolové pryskyřice, NSA, vazopresory, tubokurarin, urikosurické léky, soli kalcia, betablokátory a diazoxid, anticholinergní látky (např. atropin, biperiden), amantadin, cyklofosfamid, methotrexat, alkohol, barbituráty, narkotika, antidepresiva, inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy, verapamil, diltiazem), rifampicin, tiazalka tečkováná, grapefruit nebo grapefruitová šťáva, dantrolen, takrolimus, simvastatin. **Těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství a není doporučen v průběhu 1. trimestru těhotenství. Podávání přípravku během kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, mohou se objevit závratě nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Časté a velmi časté: Hypomagnezemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, porucha zraku, včetně diplopie, palpitace, nával horka, dyspnoe, bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna funkce střev, otok kotníků, svalové křeče, edém, únava, astenie. **Balení:** 28 tablet **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchování.

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

Datum registrace: 30. 1. 2024. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 80 mg/5 mg/12,5 mg: S8/559/22-C; 80 mg/10 mg/12,5 mg: S8/560/22-C; 80 mg/10 mg/25 mg: S8/561/22-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepletřte veřejnou informační službu: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz.

Literatura: 1. www.sukl.cz

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

Sil. Med. 2/2025, Czech Republic, 2025 I-J-A4-12

KRKA