

Vnitřní lékařství

3

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



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Léčba diabetes mellitus 2. typu – aktuální pohled na jednotlivé lékové třídy a strategii jejich použití

Alergie na pyly jarních stromů, pylově potravinový syndrom a alergenová imunoterapie

Efekt dlouhodobého podávání betablokátorů u nemocných po infarktu myokardu se zachovalou ejekční frakcí levé komory

Inhalační triple terapie v léčbě bronchiální astmy

Steatóza jater a diabetes mellitus 2. typu

Nové terapeutické možnosti a trendy v léčbě mnohočetného myelomu

KAZUISTIKY

Leishmanióza jako vzácný případ útlumu kostní dřeně

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Danikopan

VE ZKRATCE

Aktualizované postupy v diagnostice a léčbě dyslipidemie

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



JEDNODUCHÉ
DÁVKOVÁNÍ¹



RYCHLEJŠÍ
EFEKT^{1,2}



ÚČINNÁ
LÉČBA^{1,2}

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,3}



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 hyperkalciurie, 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 kolestyramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčičku; 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 hyperkalciurie. **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 přečtete 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, Brandi 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. 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 (Peréz 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

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2025



Obsah


 článek v e-verzi

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Léčba diabetes mellitus 2. typu – aktuální pohled na jednotlivé lékové třídy a strategii jejich použití

Treatment of type 2 diabetes mellitus – a current view of the different drug classes and strategies for their use

Jan Brož - - - - - 144

Alergie na pyly jarních stromů, pylově potravinový syndrom a alergenová imunoterapie

Tree pollen allergy, pollen food syndrome and allergen immunotherapy

Magdalena Herknerová - - - - - 152

Efekt dlouhodobého podávání betablokátorů u nemocných po infarktu myokardu se zachovalou ejekční frakcí levé komory

The effect of long-term beta-blocker therapy in patients after myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction

Robert Holaj - - - - - 156

Inhalační triple terapie v léčbě bronchiální astmy

Triple therapy in treatment of bronchial asthma

Dana Lauková - - - - - 162

Steatóza jater a diabetes mellitus 2. typu

Liver steatosis and Type 2 diabetes mellitus

Jan Škrha - - - - - 170

Nové terapeutické možnosti a trendy v léčbě mnohočetného myelomu

New therapeutic options and trends in the treatment of multiple myeloma

Roman Hájek, Ludmila Muroňová, Jana Mihályová, Michaela Horňáková, Tereza Popková,

Hana Plonková, Tomáš Jelínek - - - - - 176



Inhibitory tyrozinkinázy a kardiovaskulární a metabolická rizika u pacientů s chronickou myeloidní leukemií

Tyrosine kinase inhibitors and cardiovascular and metabolic risks in patients with chronic myeloid leukemia

Pavel Kraml



Akutní alkoholová hepatitida

Acute alcoholic hepatitis

Markéta Štajnerová, Stanislav Ševela, Karolína Hronová, Marek Šatný



Zdravotné aspekty pri cestovaní lietadlom

Health aspect of airplane travel

Dana Lauková

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE



Léčba nemocných s paroxysmální noční hemoglobinurií podáváním inhibitorů komplementu

Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with complement inhibitors

Jaroslav Čermák, Marie Lauermannová, Jacqueline Maaloufová Soukupová

NOVINKA

FLUXITRA[®]

dabigatran

ŘEKOU ŽIVOTA PROTÉKAT BEZ PŘEKÁŽEK

Fluxitra[®] 110mg a 150mg jsou léčivé přípravky s účinnou látkou dabigatran od českého dodavatele.¹



Zkrácená informace o přípravku: Fluxitra 110 mg tvrdé tablety, Fluxitra 150 mg tvrdé tablety

Složení: Jedna tvrdá tableta obsahuje 110/150 mg dabigatran-etexilátu (ve formě mesilátu). **Indikace:** *Sila 110 mg:* Primární prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. *Sila 110 a 150 mg:* Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS), s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická атака (TIA) v anamnéze, věk ≥ 75 let, srdeční selhání (NYHA třída $\geq II$), diabetes mellitus, hypertenze. Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých. Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od narození do 18 let věku. **Dávkování:** Primární prevence VTE při ortopedických operacích: zahájení léčby 1-4 hodiny po dokončené operaci 110 mg, udržovací dávka od prvního dne po operaci 220 mg jednou denně. Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory (SPA): 150 mg dvakrát denně. Léčba DVT a PE a prevence rekurence DVT a PE u dospělých (DVT/PE): 150 mg dvakrát denně po minimálně 5denní léčbě parenterálními antikoagulačními přípravky. Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů: léčba má být zahájena po minimálně 5denní léčbě parenterálními antikoagulačními přípravky, v prevenci recidivujících VTE po předchozí léčbě. Tablety se mají užívat dvakrát denně. Doporučená dávka vychází z tělesné hmotnosti a věku pacienta. **Způsob podání:** Perorální podání, s jídlem nebo bez jídla, tablety se polykají celé, zapíjí se sklenicí vody. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku, těžká porucha funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) u dospělých pacientů, eGFR < 50 ml/min/1,73 m² u pediatrických pacientů. Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Souběžná léčba jinými antikoagulancií, kromě zvláštních situací. Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití. Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronelem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru. Umělé srdeční chlopně vsazující antikoagulační léčbu. **Zvláštní upozornění:** Dabigatran-etexilát má být podáván opatrně u stavů se zvýšeným rizikem krvácení nebo při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu inhibicí agregace trombocytů. Během léčby může dojít ke krvácení v jakékoliv lokalitě. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku má vést k hledání zdroje krvácení. **Významné interakce:** Interakce transportéry Dabigatran-etexilát je substrátem efuxního transportéru P-gp; interakce s antikoagulačními a antiagregačními léčivými přípravky se SSRI a SNRI, s léky ovlivňujícími žaludeční pH. **Fertilita, těhotenství, kojení:** Ženy ve fertilním věku se během léčby musí vyhnout otěhotnění. Přípravek nesmí být podáván během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Kojení má být během léčby přerušeno. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou je krvácení. Může se vyskytnout významné nebo závažné krvácení, bez ohledu na jeho lokalitě může toto krvácení vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí. Byly hlášeny anémie, snížený hemoglobin, epistaxe, gastrointestinální krvácení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea, rektální krvácení, abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy, krvácení kůže, urogenitální krvácení a další. **Uchovávání:** při teplotě do 30 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** Perforované Al/OPA-Al-PVC jednodávkové blistry s 10 x 1 tvrdou tabletkou. Krabička obsahuje 10, 30 nebo 60 tvrdých tabletek. Vícečetné balení obsahující 3 balení po 60 tvrdých tabletkách (180 tabletek) nebo 2 balení po 30 tvrdých tabletkách (100 tvrdých tabletek). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novatin Limited, 230, Second Floor, Eucharistic Congress Road, Mosta, MST 9039, Malta. **Registrační čísla:** 16/438/22-C, 16/439/22-C. **Datum revize textu:** 15. 2. 2024.

Reference:

1. SPC přípravku Fluxitra, datum revize textu 15. 2. 2024

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST

Novatin s.r.o. | V Sadech 1081/4a | 160 00 Praha 6 | www.novatin.com



FLUXI03/17/2025a

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Leishmanióza jako vzácný případ útlumu kostní dřeně

Leishmaniasis as a rare case of bone marrow suppression

Aleš Tenk - - - - -

185

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Danikopan

Danicopan

Libor Červínek - - - - -

190

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Aktualizované postupy v diagnostice a léčbě dyslipidemie

Updated procedures in the diagnosis and treatment of dyslipidemia

Jan Piřha, Ondřej Kyselák - - - - -

198

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN* platí pro
kongresy
uvedené
v seznamu →

8x Vnitřní lékařství ve vaší schránce

Tematická suplementa

Přístup do archivu praktických tabulek pro internisty

Cena předplatného na rok 2025

1 950 Kč (8 čísel/rok)

Objednávejte

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
predplatne@solen.cz

Tolvecamo[®]

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.¹

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/1,73m²). **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. Nepletřtež veřejná informační služba: 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

Léčba diabetes mellitus 2. typu – aktuální pohled na jednotlivé lékové třídy a strategii jejich použití

Jan Brož

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Nové lékové třídy zaměřené na diabetes mellitus 2. typu a jejich jednotliví zástupci, kteří se do klinického využití dostávají v posledních zejména 10 letech, postupně změnili paradigma pohledu na strategii léčby. Dřívější centrální role HbA_{1c} s ohledem na kombinaci léčby a ústřední role metforminu je především v úvodu léčby nově zachyceného pacienta modifikována jeho kardiovaskulárním a renálním profilem. Ten pak v případě jeho positivity nebo vysokého rizika kardiovaskulárních onemocnění by měl být léčen s pomocí inhibitorů SGLT2 a/nebo agonistů receptorů GLP-1. Zahájení léčby těmito preparáty nezávisí na hladině HbA_{1c} nebo na tom, zda pacienti užívají metformin, či nikoliv. Ústup od léčby perorálními léky s vysokým rizikem hypoglykemie je dalším specifickým rysem poslední dekády, nyní akcelerovaný rozšířenými možnostmi, čím tyto medikamenty nahradit. Nové léčebné preparáty a možnosti bariatrické chirurgie též umožňují efektivní ovlivnění míry obezity. Článek přináší aktuální pohled na strategii léčby tohoto onemocnění.

Klíčová slova: diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, hypoglykemie, obezita, HbA_{1c}.

Treatment of type 2 diabetes mellitus – a current view of the different drug classes and strategies for their use

New drug classes targeting type 2 diabetes mellitus and their individual representatives entering clinical use in the last 10 years in particular have gradually changed the paradigm of the treatment strategy. The former central role of HbA_{1c} with respect to combination therapy and the central role of metformin, especially in the initial treatment of a newly diagnosed patient, is modified by his cardiovascular and renal profile. The latter then, if positive or at high risk of cardiovascular disease, should be treated with SGLT2 inhibitors and/or GLP-1 receptor agonists. Initiation of treatment with these agents is not dependent on HbA_{1c} levels or whether or not patients are taking metformin. The retreatment from oral medications with a high risk of hypoglycemia is another specific feature of the last decade, now accelerated by the expanded options to replace these medications. New therapeutic agents and the possibilities of bariatric surgery also make it possible to effectively influence the level of obesity. This article provides an up-to-date perspective on treatment strategies for this disease.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular disease, hypoglycemia, obesity, HbA_{1c}.

Zatímco diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je od stanovení diagnózy stále léčen s pomocí inzulínu či jeho analog, tak dřívější doporučená terapeutická schémata stavějící na první místo volby v léčbě DM2T metformin byla v posledních letech posunuta. Důvodem byl vývoj a zavedení do klinické praxe několika nových lékových skupin, především GLP-1 analog a inhibitorů SGLT2, které kromě pozitivních

hypoglykemizujících účinků mají i pozitivní vliv na kardiovaskulární a renální systém organismu (1, 2).

V článku jsou v úvodu popsány jednotlivé medikamenty či lékové skupiny, ve druhé jeho části pak zmíněna aktuální doporučená strategie jejich využívání v terapii. Kontraindikace a nežádoucí účinky léků ani úhradová omezení jednotlivých lékových skupin nejsou v rámci

omezeného rozsahu textu komplexně popsány a je samozřejmě na ně třeba při vedení léčby brát zřetel.

Medikamenty užívané v léčbě DM2T

Vedle režimových opatření, mezi které patří zejména optimalizace a kontrola hmotnosti a přiměřená fyzická aktivita (2), a bariatrických výkonů je klíčovým faktorem kompenzace onemocnění medikamentózní léčba. Ta byla shrnuta v řadě aktuálních review a doporučení (3–23).

Perorální antidiabetika a neinzulinové injekční preparáty

Metformin

Metformin je perorální antidiabetikum, které snižuje glykemii nalačno i glykemii postprandiální. Kromě zvýšení inzulínové senzitivity působí také cestou snížení syntézy glukózy v játrech a její střevní absorpce. Navzdory rozsáhlým a dlouholetým zkušenostem s klinickým používáním metforminu však není podstata jeho účinku stále plně objasněna (22, 24, 25).

Od ostatních skupin perorálních hypoglykemik se liší tím, že má podstatně nižší riziko hypoglykemie a nevede k hyperinzulinemii (26), jeho užití u těžších forem renální insuficience je omezené či kontraindikované (27). Kromě DM se metformin zkoumá také pro použití při hubnutí, v léčbě syndromu polycystických ovarií, při malignitách, HIV, a dokonce i při covidu-19 (28).

Aktuální postavení v léčbě: metformin byl dlouhodobě jednoznačným lékem první volby, protože má příznivý vliv nejen na HbA_{1c} , ale mírně i na hmotnost a kardiovaskulární mortalitu (29). Bez ohledu na jeho významné výhody, jeho vysokou účinnost a nízké riziko nežádoucích účinků však panuje stále větší shoda na tom, že pro některé pacienty mohou být jako první linie léčby současně vhodnější či dokonce vhodnější i jiné medikamenty.

Osobám s DM2T, které mají buď prokázané kardiovaskulární onemocnění založené na ateroskleróze (AS-KVO), nebo u nichž je vysoké riziko vzniku AS-KVO, srdečního selhání nebo chronické onemocnění ledvin, se aktuálně doporučuje užívat také léky, jako je SGLT2i nebo GLP-1 RA, které jsou vhodné pro snížení některých KVO či renálních rizik. Zahájení léčby těmito preparáty nezávisí na hladině HbA_{1c} nebo na tom, zda pacienti užívají metformin, či nikoliv – podrobněji viz níže (1, 2). Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Vzhledem k indikačním posunům se mírně liší i některá aktuálně platná doporučení. Česká diabetologická společnost ve svých aktuálních doporučeních (vydáno v roce 2020) považuje metformin za lék první volby a jiné antidiabetikum doporučuje použít buď při jeho nesnášenlivosti, nebo po zvážení indikace příslušné skupiny s ohledem na komorbidity pacienta. Jako alternativu uvádí možnost začít s dvoj- či trojkombinací antidiabetik volených s ohledem na komorbidity, obvykle při HbA_{1c} na 60 mmol/mol (30).

Oproti tomu Evropská kardiologická společnost doporučuje s cílem snížení rizika AS-KVO upřednostnit v léčbě DM2T použití přípravků snižujících glykemii s prokázanými kardiovaskulárními (KV) přínosy následovanými přípravky s prokázanou KV bezpečností před přípravky

bez prokázaného KV přínosu nebo prokázané KV bezpečnosti. Pokud je poté třeba podání dalších hypoglykemizujících látek, je na místě zvážit metformin (31, 32).

Thiazolidindiony

Thiazolidindiony (TZD) účinkují na základě vazby na receptor gamma aktivovaný peroxisomovým proliferátorem (PPAR- γ) v buněčném jádře. Tato vazba moduluje expresi genů zapojených do metabolismu glukózy a zvyšuje citlivost na inzulín ve svalových, tukových a jaterních buňkách. Mezi hlavní výhody TZD patří zlepšení kontroly glykemie snížením hladiny cukru v krvi, potenciální zachování funkce β -buněk pankreatu a v některých případech pozitivní dopad na lipidový profil, kardiovaskulární rizika a snížení zánětu (33). Na druhou stranu může léčba pioglitazonem zvyšovat riziko přírůstku hmotnosti, periferních a retinálních otoků, dušnosti, hospitalizace pro srdeční selhání, a především u žen zlomenin kostí (34, 35).

Vliv pioglitazonu, jako aktuálně jediného užívaného zástupce TZD, na kardiovaskulární riziko u pacientů s DM2T je nejednoznačný. Starší studie PROactive ukázala významný pokles fatálního/nefatálního infarktu myokardu (HR = 0,77; 95% CI 0,60–1,00; $p = 0,046$) a cévní mozkové příhody (HR = 0,82; 95% CI 0,70–0,97; $p = 0,020$) (36). Avšak relativně recentní metaanalýza zjistila, že pioglitazon významně neovlivňuje závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE), úmrtnost ze všech příčin (37).

Nový prostor pro léčbu pioglitazonem přinesla randomizovaná placebo kontrolovaná studie IRIS, ve které byl pioglitazon podáván pacientům, kteří nedávno prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku. Mezi pacienty, kteří dostávali pioglitazon, bylo riziko cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu nižší než u těch, kteří dostávali placebo (HR 0,76, 95% CI, 0,62–0,93; $p = 0,007$) (38).

Pioglitazon má dále prokázané pozitivní účinky u steatohepatitidy asociované s metabolickou dysfunkcí (MASH) u diabetických i nediabetických pacientů (39) včetně osob s prediabetem (40). Na základě těchto výsledků je pioglitazon doporučen jako lék volby u biopicky prokázané MASH (2, 41).

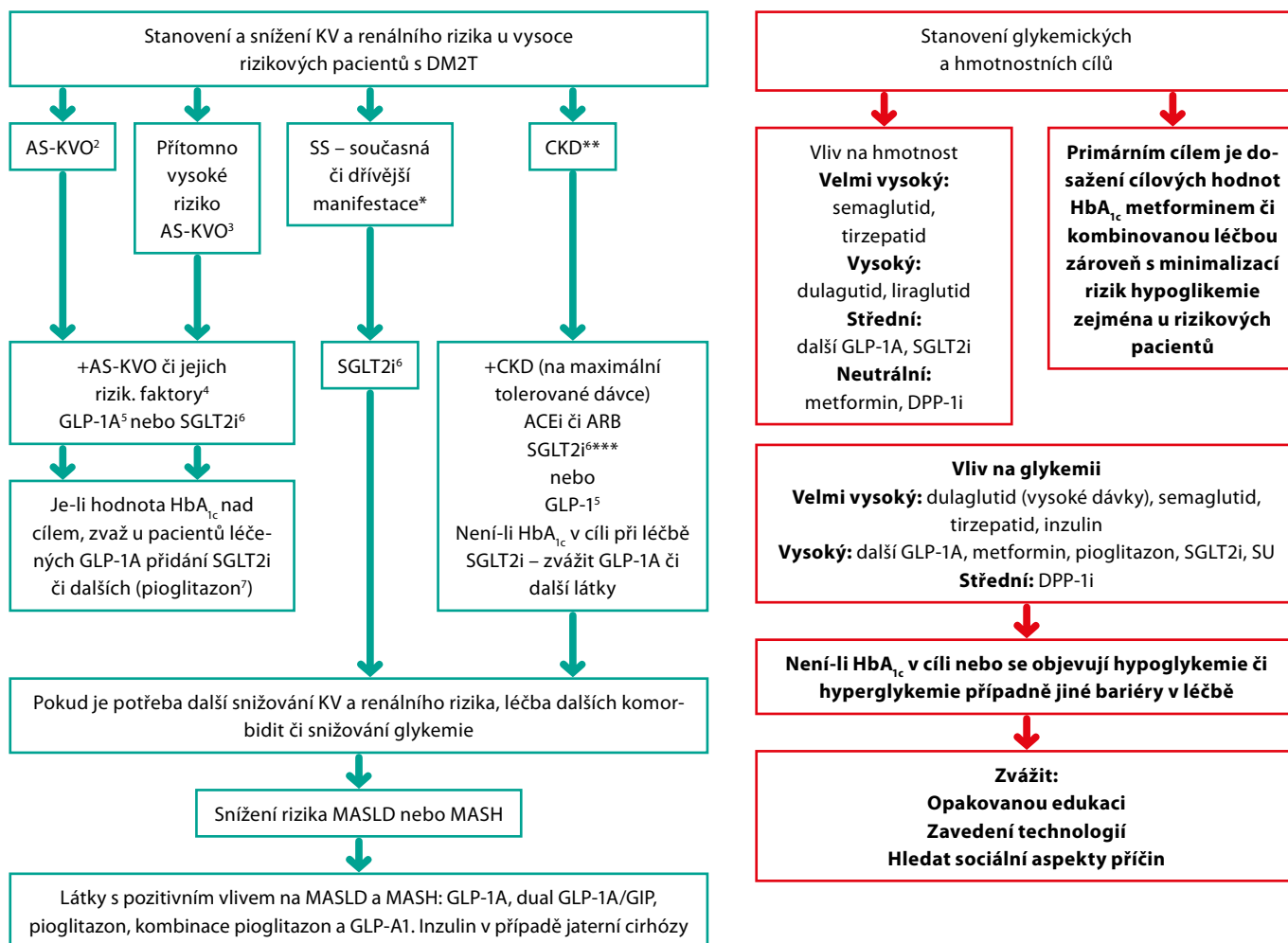
Aktuální postavení v léčbě: je obvykle lékem pozdějších linií, specifický význam má při prokázané MASH. Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey (SU) snižují glykemii především tím, že zvyšují sekreci inzulínu v β -buňkách, byť v čase v souvislosti s úbytkem β -buněk tento efekt dlouhodobě klesá. SU také omezují glukoneogenezi v játrech, odbourávání lipidů na mastné kyseliny a snižují clearance inzulínu v játrech (42).

SU patří k neúčinnějším perorálním hypoglykemizujícím lékům, ale jsou spojeny s přírůstkem hmotnosti a vyšším rizikem hypoglykemií (1). Starší zástupci SU s sebou nesou ve studiích naznačené riziko KVO (43), toto riziko nebylo prokázano u novějšího zástupce gliklazidu (44).

Aktuální postavení v léčbě: Aktuálně je v zemích s rozvinutým zdravotnickým systémem patrný odklon od SU (2). Důvodem jsou

Obr. 1. Paradigma léčby DM2T. Schéma péče o cílové orgány postihované DM je rámováno zeleně, červeně pak schéma péče o glykémii a hmotnost (Adaptováno podle ADA, 2025. 2)

Legenda: Základem péče je stanovení rizik kardiovaskulárních a renálních onemocnění a cílové hodnoty HbA_{1c}/glykémie a hmotnosti.

¹U pacientů s SS, CKD, KVO nebo s více rizikovými faktory pro KVO by rozhodnutí o nasazení GLP-1A nebo SGLT2i mělo být učiněno bez ohledu na užívání metforminu a hodnotu HbA_{1c}.

²AS-KVO: KVO založená na ateroskleróze. Do této skupiny se počítají pacienti s KVO (ICHs, CMP, ICHDK).

³Riziko AS-KVO zahrnuje obvykle pacienty ≥ 55 let věku s alespoň dvěma rizikovými faktory (obezita, hypertenze, kouření, dyslipidemie, albuminurie).

⁴Silné doporučení je pro pacienty s KVO a méně silné pro ty s jen rizikovými faktory KVO.

⁵U GLP-1A studie ukázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčiny i ze všech příčin, IM, SS a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory. Jedna renální studie ukázala pozitivní vliv na zpomalení poklesu eGFR a snížení rizika úmrtí z KV příčiny při použití GLP-1A u pacientů s DM2T a KVO.

⁶U SGLT2i studie zaměřené na KV a renální rizika ukázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčiny i ze všech příčin, IM, hospitalizací pro srdeční selhání a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory.

⁷Nižší dávky pioglitazonu mohou být lépe tolerovatelné a stejně efektivní jako jeho vyšší dávky.

*S dokumentovanou sníženou ejekční frakcí či zachovanou funkcí levé komory.

**eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo albuminurie (ACR ≥ 3,0 mg/mmol) při opakovaném měření.

***SGLT2i mohou být nasazeny při eGFR < 20 ml/min/1,73 m²; terapie pokračuje do zahájení dialýzy či transplantace; hypoglykemizující efekt je snížen od eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Zkratky: ARB – blokátory receptoru pro angiotenzin-2; AS-KVO: KVO založená na ateroskleróze; eGRF – odhadovaná glomerulární filtrace; KVO – kardiovaskulární onemocnění; SGLT2i – inhibitory SGLT2; GLP-1A – analoga GLP-1; KVO – kardiovaskulární onemocnění; MACE – major adverse cardiac events – smrt z kardiovaskulárních příčin, akutní koronární syndrom, hospitalizace z kardiálních příčin; ICHS – ischemická choroba srdeční; CMP – cévní mozková příhoda; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; MASH – steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí; MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí

výše uvedené nežádoucí účinky a to, že jsou k dispozici nové látky snižující hladinu glukózy jinými mechanismy. SU tedy aktuálně nejsou doporučovány jako léky první nebo druhé volby.

Jejich použití by mělo být zváženo u pacientů, kteří nejsou dobře kontrolováni metforminem a u nichž jsou SGLT-2i, GLP-1 RA a DPP-4i kontraindikovány nebo nejsou tolerovány, nejsou dostupné nebo

nejsou cenově přijatelné. Konsenzuální panel odborníků publikovaný v časopise Diabetes, Obesity and Metabolism v roce 2020 doporučil zařadit sulfonylureu jako možnost pro pozdější linie (45). Čtyřkombinační léčba by tedy zahrnovala metformin, SGLT-2i, GLP-1 RA a sulfonylureu k zajištění dalšího poklesu HbA_{1c}, především k dosažení mikrovaskulární ochrany (45). Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Novapio

pioglitazon

PIOGLITAZON
LÉK VOLBY¹⁻⁴



ÚČINNOST

- Signifikantní a dlouhodobý pokles HbA1c¹⁻⁴
- Specifický mechanismus účinku⁴

BEZPEČNOST

- Pokles výskytu kardio/cerebrovaskulárních komplikací (IM, CMP), regrese aterosklerotických procesů, snížení hladiny TG a volných mastných kyselin, zvýšení HDL⁵⁻¹²

DOSTUPNOST

15 mg 30 mg 45 mg
malá/velká balení

NOVÁ
BALENÍ

Léčivý přípravek **Novapio®** (pioglitazon) je lék volby pro pacienty s DM 2. typu s inzulínovou rezistencí.¹⁻⁴

Zkrácená informace o přípravku: Novapio 15/30/45 mg tablety. Složení: Jedna tableta obsahuje 15 mg nebo 30 mg nebo 45 mg pioglitazonu (jako pioglitazon-hydrochlorid). Tablety obsahují laktózu. **Indikace:** Léčivý přípravek druhé nebo třetí volby k léčbě dospělých s diabetes mellitus II. typu v monoterapii (u pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou kompenzací dietou a fyzickou aktivitou, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci) nebo v perorální terapii v dvojkombinaci (s metforminem u pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku metforminu v perorální monoterapii, s derivátem sulfonylurey u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku derivátu sulfonylurey v perorální monoterapii a to pouze u pacientů, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci) či trojkombinaci (u pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou při perorální terapii v dvojkombinaci, v kombinaci s inzulínem u dospělých pacientů s diabetes mellitus II. typu s nedostatečnou kontrolou glykémie inzulínem, u kterých není možné použít metformin z důvodu kontraindikace nebo intolerance). **Dávkování:** Uvodní denní dávka 15 mg nebo 30 mg může být postupně zvýšena až na 45 mg denně. **Způsob podání:** Perorální podání jednou denně nezávisle na jídle. Tablety mají být polknuty a zapity sklenicí vody. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku; srdeční selhání nebo srdeční selhání v anamnéze; porucha funkce jater; diabetická ketoacidóza, probíhající nebo prodělaná rakovina močového měchýře, nevyšetřená makroskopická hematurie. **Zvláštní upozornění:** Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exaceraci nebo prohloubení srdečního selhání, nutno zohlednit u pacientů s rizikem rozvoje srdečního selhávání, opatrnost je nutná při podávání přípravku starším pacientům. Před léčbou by měly být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře, vyšetřena by měla být případná makroskopická hematurie. Doporučuje se kontrola jaterních testů před léčbou i v průběhu léčby. Bylo prokázáno zvýšení tělesné hmotnosti. Bylo pozorováno ovlivnění hemoglobinu a hematokritu. Hlášen byl zvýšený výskyt zlomenin i výskyt makulárního edému. Riziko hypoglykémie může být zvýšeno. Pioglitazon by měl být používán se zvýšenou opatrností v případě současného podávání inhibitorů nebo induktorů cytochromu P450 2C8. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Významné interakce:** Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu, pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Pokud je podáván pioglitazon společně s rifampicinem, může být zapotřebí zvýšení dávky pioglitazonu. **Fertilita, těhotenství, kojení:** Přípravek se nesmí podávat ani v těhotenství ani během kojení. **Hlavní nežádoucí účinky:** Jako velmi časté byly hlášeny hypoglykémie a edém při kombinované terapii, jako časté pak v monoterapii či v kombinované terapii infekce horních cest dýchacích, bronchitida, anémie, hypoglykémie, hypestézie, bolest hlavy, závrať, poruchy zraku, srdeční selhání, dyspnoe, flatulence, zlomeniny kostí, bolesti kloubů, bolesti v zádech, hematurie, poruchy erekce, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininfosfokinázy v krvi. **Uchovávaní:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** Al/Al blister, balení po 14, 28, 30, 45, 50, 56, 84, 90, 98, 112 a 196 tabletech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novatin Limited, 230, Second Floor, Eucharistic Congress Road, Mosta, MST 9039, Malta. **Registrační čísla:** 18/134/17-C, 18/135/17-C, 18/136/17-C. **Datum revize textu:** 1. 7. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou plně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC Tan MH *et al.* GLAL Study Group: Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycaemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 3:544-550 2. Kahn SE *et al.* ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4. 3. Phung DJ *et al.* Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycaemic control, weight gain, and hypoglycaemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010 Apr 14;303(14):1410-8 4. SPC léčivých přípravků Novapio 15 mg, Novapio 30 mg, Novapio 45 mg, datum revize textu 1.7.2024. 5. Dormandy JA *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study. *Lancet.* 2005;366:1279-1289 6. Erdmann E *et al.* The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 1;49(17):1772-80. 7. Wilcox R *et al.* Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke. *Stroke.* 2007;38:865-873 8. Betteridge DJ. CV risk modification in diabetes with pioglitazone. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2009;23:675-679. 9. Mazzone T *et al.* Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006;296:2572-2258 10. Nissen SE *et al.* Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2008;299:1561-1573 11. Genovesi S *et al.* Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in Type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:606-616 12. Kernan WN *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2014; 45: 2160-236. Určeno pro odbornou veřejnost.

NOVAP/09/13/2023c

Glinidy

Glinidy jsou také inzulinová sekretagoga, zvyšují však uvolňování inzulinu z β -buněk stimulací odlišných receptorů než SU. Hlavními zástupci této lékové skupiny jsou repaglinid a nateglinid (46).

Při použití jako monoterapie vykazují podobnou klinickou účinnost jako SU, avšak mají kratší trvání účinku, více odpovídající periodě přísunu glukózy z jídel, jsou převážně metabolizovány játry, bohužel také vedou k navýšení hmotnosti (47, 48, 49). Metaanalýza studií účinku glinidů ukázala u repaglinidu pokles HbA_{1c} až o 2,1 % (DCCT), zatímco nateglinid zaznamenal pokles pouze o 0,2 až 0,6 % (50, 51).

Hlavním nežádoucím účinkem je opět hypoglykemie. Nicméně tyto příhody jsou méně časté než u SU. Těžké hypoglykemie jsou vzácné, ale mohou se vyskytnout (50, 52).

Aktuální postavení v léčbě: stejně jako u derivátů SU se od nich ustupuje a glinidy jsou odsouvány až do pozdějších linií léčby, jsou však užitečné i jako monoterapie v případě kontraindikace dalších preparátů či jejich finanční nedostupnosti s nižším rizikem hypoglykemie než SU.

Inhibitory alfa-glukosidázy

Polysacharidy a disacharidy podléhají ve střevě enzymatickému štěpení alfa-glukosidázou na monosacharidy. Inhibitory alfa-glukosidázy toto štěpení reverzibilně inhibují a snižují tak postprandiální hyperglykémii bez rizika hypoglykemie. Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální, např. bolesti břicha, plynatost a průjem, může dojít k elevaci alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) (53).

Prvním lékem skupiny byla a jejím hlavním představitelem stále je akarboza, která zaznamenala po 16 týdnech léčby snížení průměrné hladiny HbA_{1c} cca o 5–8 % v relaci k dávce preparátu (100, 200 a 300 mg) a významně větší efekt ve srovnání s placebem (53).

Případné hypoglykemie u pacientů se současnou léčbou akarbozou v kombinaci s jinými antidiabetiky by měly být zaléčeny výhradně glukózou (53).

Aktuální postavení v léčbě: aktuální doporučení ADA ji neuvádí mezi hlavními lékovými skupinami, lze ji použít do léčebné kombinace. Uplatnění může nalézt např. při hypoglykemiích po bariatrických operacích, kdy zpomalením absorpce glukózy nedojde k rychlé secernaci inzulinu.

Inhibitory SGLT2 – glifloziny

Inhibitory SGLT2 (SGLT2i) kompetitivně blokuje SGLT2 v segmentech S1 ledvinných proximálních tubulů. Výsledkem je snížená reabsorpce glukózy a sodíku a jejich zvýšené vylučování do moči. Účinek SGLT2i je nezávislý na hladině inzulinu a je spojen s nízkým rizikem hypoglykemie (54).

Inhibitory SGLT-2 snižují hladinu HbA_{1c} o 0,7–1,0 % bez ohledu na to, zda je lék užíván samostatně, nebo v kombinované léčbě. Bylo prokázáno, že SGLT-2i dále vedou k průměrnému úbytku hmotnosti o 2 až 3 kg během 6 měsíců. Užívání SGLT-2i také v některých studiích snižuje krevní tlak, a to až o 5 mm Hg u systolického a o 2 mm Hg u diastolického krevního tlaku (55, 56).

Několik studií prokázalo, že užívání SGLT2i snižuje riziko kardiovaskulárních příhod (57). Empagliflozin se ukázal účinnější než

placebo ve zlepšení kontroly glykemie a současném snížení MACE, KV úmrtí, úmrtí ze všech příčin a hospitalizací z KV příčin ve studii EMPA-REG OUTCOME (58). Studie DECLARE-TIMI 58 neprokázala, že by dapagliflozin snižoval KV úmrtí nebo úmrtnost ze všech příčin, ale prokázala snížení počtu hospitalizací pro KV onemocnění a snížení progresu renálního selhání u pacientů bez prokázанého KV onemocnění (59). Kanagliflozin významně snížil riziko KV příhod a progresu albuminurie u pacientů s DM2T (odhalila též vyšší výskyt amputací a zlomenin kostí) v programu CANVAS (60). Studie EMPEROR-Preserved ukazuje, že empagliflozin snížil složené riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání u pacientů se zachovanou ejekční frakcí bez ohledu na to, zda měli, či neměli DM (61). Ve studii DELIVER dapagliflozin zlepšil kombinované riziko srdečního selhání nebo kardiovaskulárního úmrtí u pacientů, kteří prodělali srdeční selhání a kteří měli mírně sníženou nebo zachovanou ejekční frakci (62). Studie srdečního selhání DAPA-HF a studie EMPEROR-Reduced prokázaly pozitivní účinek SGLT2i u pacientů se sníženou ejekční frakcí (HFREF), ať už s preexistujícím DM2T, nebo bez něj (63, 64).

Několik studií také ukázalo, že užívání SGLT2i snižuje výskyt renálních příhod. Ve studii CREDENCE kanagliflozin snížil riziko end-stage renálního selhání ve srovnání s placebem o 30 % (65). Studie DAPA-CKD prokazuje pozitivní přínos dapagliflozinu na renální ukazatele u osob s chronickým onemocněním ledvin bez ohledu na to, zda trpí DM (66). Studie EMPA-KIDNEY prokázala, že léčba empagliflozinem snižuje riziko progresu onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin více než placebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (67).

Léčba SGLT2i je spojena s některými nežádoucími účinky, z nichž hlavní jsou objemová deplece, zvýšené riziko genitálních infekcí, v jedné studii prokázané vyšší riziko amputací spojené s kanagliflozinem, které další analýzy nepotvrdily (56, 68, 69). Vzácně se může vyskytnout diabetická ketoacidóza při středně vyšší glykemii (tzv. euglykemická), která je obvykle spojena s akutním onemocněním, nadměrnou konzumací alkoholu, sníženým perorálním příjmem, operačním stresem nebo chybným snížením dávky inzulinu, pokud ho má pacient v léčbě (56, 70). Ve vzácných případech jsou inhibitory SGLT2 spojovány s Fournierovou gangrénou, ale celkové riziko je nízké (56).

Aktuální postavení v léčbě: U SGLT2i studie zaměřené na KV a renální rizika ukázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčiny i ze všech příčin, IM, hospitalizací pro srdeční selhání a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory. Jsou proto lékem první volby u pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo srdečním selháním aktuálně či v minulosti, kteří vykazují sníženou nebo zachovanou ejekční frakci. Bez ohledu na to, zda dosáhli cílových hodnot HbA_{1c} nebo jsou léčeni metforminem. Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Glifloziny mohou být podávány i z nefrologické a kardiologické indikace pacientům s DM i bez něj. Zde se indikační kritéria pro jednotlivé látky liší stejně tak, jako úhrady pojišťovnou. Pro přesné indikace a úhradová pravidla, která se v čase mění, odkazují na příslušné stránky SÚKL (71).

Inkretinová mimetika (agonisté receptorů GLP-1 a GIP, inhibitory DPP-IV)

Glukagonu podobný peptid (GLP) a glukózo-dependentní inzulotropní polypeptid (GIP) jsou inkretiny, hormony, které se uvolňují ve střevě po přísunu glukózy. GLP-1 je peptid obsahující 36 aminokyselin vylučovaný L-buňkami střeva, GIP je peptid obsahující 24 aminokyselin, který je secernován především ve specifických K-buňkách lokalizovaných v duodenu a v proximální části jejunu. Podstatou jejich antidiabetického účinku je zvýšení sekrece inzulínu. Oba hormony jsou degradovány s pomocí dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Plazmatický poločas obou hormonů není delší než několik minut, což je zásadní problém pro jejich přímé využití v léčbě (72, 73).

Nicméně jsou využity v léčbě nepřímo, a to v případech GLP-1 jako: 1) jeho analog; 2) blokátory enzymu DPP-4. V případě GIP pak jako jeho analog.

Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4

Enzym DPP-4 je důležitým negativním modulátorem inkretinového systému. Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4i) jeho blokadou zvyšují koncentrace GLP-1 a zvyšují tak uvolňování inzulínu. Výsledkem jsou řadou studií potvrzené efekty na snížení hladiny HbA_{1c}, redukcii zánětu a velikosti adipocytů. Další výhodou je to, že jsou hmotnostně neutrální a nesou nízké riziko hypoglykemie (74). Obavy z jejich vztahu k akutní pankreatitidě a karcinomu pankreatu se nepotvrdily (75).

Ve studii SAVOR saxagliptin zvyšoval riziko hospitalizací pro srdeční selhání, obdobně, ale nesignifikantní výsledky byly prokázány i ve studii EXAMINE s alogliptinem. Ačkoli příčina není v současné době známa, FDA saxagliptin ani alogliptin u pacientů se srdečním selháním nedoporučuje (76, 77, 78).

DPP-4i může také snižovat renální mikroalbuminurii, což ukázala studie SAVOR-TIMI53 testující saxagliptin v rozvoji a progresi mikroalbuminurie u pacientů s DM (76, 79), stejně tak jako linagliptin (80).

Aktuální postavení v léčbě: ve srovnání s ostatními základními léky (inzulín, metformin, GLP-1 A, SGLT2i) mají DPP-4i nejslabší účinek na snížení HbA_{1c}. Pacienti s DM2T a středním kardiovaskulárním rizikem profitují více z nasazení GLP-1 A či SGLT2i než DPP-4. SGLT2i více snižují riziko hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů u více rizikových pacientů než DPP-4 (81). Ty nejsou doporučovány do kombinace s GLP-1 A či duálními analogy receptorů pro GLP-1 A/GIP pro minimální adjuvantní účinek na HbA_{1c} (2). Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Analoga GLP-1

Užívaná analoga mají prodloužený poločas a podle typu se podávají 2x denně, jednou denně či jednou týdně.

Krátkodobě působící GLP-1 analoga snižují HbA_{1c} v průměru o 0,8–1,2 % (DCCT), dlouhodobě působící až o 1,0–1,8 %. Léčba je spojena i s poklesem hmotnosti 4–6 kg u semaglutidu a 2–4 kg, ostatních preparátů, která je vysvětlována komplexním působením (vlivem na snížení chuti k jídlu, zpomaleným vyprazdňováním žaludku). Všechna analoga snižují systolický tlak přibližně o 2–5 mm Hg, ale mají méně konzistentní vliv na diastolický krevní tlak, mírně snižují koncentraci LDL cholesterolu a triglyceridů. Dochází také ke zvýšení tepové frekvence v průměru o 2–5

tepů za min. Toto zvýšení tepové frekvence nemá vliv na kardiovaskulární aparát, a to ani u pacientů, kde je zvýšení výrazné (82, 83).

GLP-1 analoga mají také pozitivní dopad na kardiovaskulární a renální systém. S ohledem na kardiovaskulární dopady studie REWIND s dulaglutidem vs. placebo ukázala, že u pacientů DM2T, kteří již v minulosti prodělali ischemickou kardiovaskulární příhodu nebo kteří pro ni vykazují rizikové faktory, je riziko kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a cévní mozkové příhody obecně významně nižší u pacientů ve větvi s účinnou látkou (84). GLP-1 Analoga mají i pozitivní vliv na kardiovaskulární aparát. Studie LEADER s použitím liraglutidu oproti placebo prokázala, že u pacientů s DM2T dochází ke snížení rizika nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody, a rizika smrti ze všech příčin (85). Studie SUSTAIN-6, v níž byl použit s. c. semaglutid oproti placebo, prokázala, že u pacientů s DM2T s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění dochází ke snížení rizika smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody i cévní mozkové příhody obecně (86). Pacienti s DM2T měli riziko kardiovaskulárního úmrtí a úmrtí ze všech příčin nižší u skupiny léčené p. o. semaglutidem oproti placebo ve studii PIONEER 6 (87). Nejnověji pozitivní vliv na KV i renální rizika u pacientů s CKD a DM2T prokázala studie FLOW, ve které proti placebo užití semaglutidu jednou týdně s. c. vedlo k o 24 % nižší incidenci renálního selhání a o 29 % nižší incidenci fatálních kardiovaskulárních příhod u pacientů s DM2T s chronickým onemocněním ledvin a hodnotou HbA_{1c} < 86 mmol/mol; průměrná doba sledování byla 3,4 roku (88).

Pozitivní renální vliv stran end-stage renálního selhání byl prokázán u pacientů léčených liraglutidem, semaglutidem nebo dulaglutidem (84, 86, 89).

Analýza výsledků studie REWIND ukazuje, že dlouhodobé užívání dulaglutidu je u jedinců s DM2T spojeno s pozitivním ovlivněním renálních parametrů, nejvýznamnější účinek se týká nově zjištěné makroalbuminurie, která se vyskytuje méně u pacientů v terapeutické skupině ve srovnání s placebem (84).

Mezi časté nežádoucí účinky analog GLP-1 patří nevolnost, zvracení, průjem, čemuž se předchází zahájením léčby nižší dávkou a jejím postupným zvyšováním. Ve vzácných případech jsou agonisté receptorů GLP-1 spojovány s rakovinou slinivky břišní a štítné žlázy, ale celkové riziko je nízké (82).

Aktuální postavení v léčbě: U GLP-1 A studie prokázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčiny i ze všech příčin, IM, SS a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory. Jedna „renální“ studie ukázala pozitivní vliv na zpomalení poklesu eGFR a snížení rizika úmrtí z KV příčiny při použití GLP-1 A u pacientů s DM2T a KVO. GLP-1 A jsou doporučovány jako léky první volby u pacientů, u nichž bylo zjištěno nebo u nichž je vysoké riziko AS-KVO. Bez ohledu na to, zda dosáhli cílových hodnot HbA_{1c} nebo jsou léčeni metforminem. Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

GLP-1 analoga a bazální inzulín kombinované v jednom přípravku

Snaha o dosahování cílové kompenzace DM2T vedla u části pacientů podávat inzulínu i GLP-1 analoga současně v jednom léčebném

přípravku. Dávka GLP-1 RA se upravuje automaticky, tak, jak pacient „nastavuje“ předepsané dávky bazálního inzulínu (90).

Kombinovaná léčba těmito typy preparátů využívá komplementárních účinků jednotlivých léků (91–93). GLP-1 analog působí na postprandiální glukózu stimulací sekrece inzulínu, zvýšením pocitu sytosti, zpomalením vyprazdňování žaludku a inhibicí reakce na uvolňování glukagonu, zatímco bazální inzulín řeší zvýšenou glykemii nalačno především potlačením jaterní produkce glukózy a zároveň doplňuje nedostatečné množství organismem produkovaného inzulínu. Bylo prokázáno, že kombinovaná léčba těmito preparáty poskytuje účinnou léčbu glykemie s poklesem HbA_{1c} při sníženém či stejném riziku hypoglykemie a kardiorenální protekci obvykle doprovázeném sníženou dávkou inzulínu i poklesem hmotnosti (93–99).

I u těchto směsných preparátů bylo prokázáno větší snížení HbA_{1c} ve srovnání s GLP-1 RA samotným (100–102), menší přírůstek hmotnosti, snížení dávky inzulínu a snížení frekvence hypoglykemie ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulínem (103–105).

Duální agonista receptorů pro GLP-1/GIP

Další terapeutickou látkou založenou na inkretinech a novinkou roku 2024 na našem trhu je tirzepatid. Je to duální agonista receptorů pro GLP-1/GIP (GLP-1/GIP RA) podávaný injekčně jednou týdně (106). Tirzepatid má afinitu k receptoru GIP stejnou jako nativní GIP a afinitu k receptoru GLP-1 přibližně 5x slabší než nativní GLP (107).

Preparát prokazuje pozitivní účinek především na HbA_{1c} a úbytek hmotnosti, nežádoucí účinky jsou obdobného typu jako u GLP-1 RA. Studie SURPASS-2 testující podávání tirzepatidu v dávkách 5 mg, 10 mg nebo 15 mg nebo semaglutidu v dávce 1 mg prokázala, že všechny tři dávky tirzepatidu byly efektivnější než semaglutid, pokud jde o průměrný pokles HbA_{1c}. Kromě toho pacienti ve skupinách s tirzepatidem snížili hmotnost více než pacienti ve skupině se semaglutidem (108). Studie SURMOUNT-1 provedená s obézními nediabetickými pacienty testovala podávání tirzepatidu jednou týdně v dávkách 5 mg, 10 mg nebo 15 mg oproti placebo po dobu 72 týdnů, včetně 20týdenního období eskalace dávky. Tirzepatid byl spojen s výrazným signifikantním snížením tělesné hmotnosti, s průměrným procentním poklesem hmotnosti v 72. týdnu -15,0 % (95% CI, -15,9--14,2) u 5 mg, -19,5 % (95% CI, -20,4--18,5) u 10 mg a -20,9 % (95% CI, -21,8--19,9) u 15 mg. Průměrný pokles u placebo byl -3,1 % (95% CI, -4,3--1,9) (106).

Studie „SURMOUNT-2“ hodnotila účinnost a bezpečnost tirzepatidu ve srovnání s placebem při regulaci hmotnosti u osob žijících s obezitou a DM2T, kteří obdrželi alespoň jednu 10mg dávku tirzepatidu (n = 312), 15mg dávku tirzepatidu (n = 311) nebo placebo (n = 315). Průměrné změny tělesné hmotnosti v 72. týdnu u 10mg a 15mg tirzepatidu byly -12,8 % (SE 0,6) a -14,7 % (0,5), resp. -3,2 % (0,5), což vedlo k odhadovaným rozdílům v léčbě oproti placebo -9,6 % (95% CI -11,1--8,1) u 10mg tirzepatidu a -11,6 % (-13,0--10,1) u 15mg tirzepatidu (vše p < 0,0001). Zároveň došlo k signifikantnímu snížení hodnot HbA_{1c} oproti placebo (109).

Stran kardiovaskulárních dopadů preparátu studie SURPASS-1 a-2 potvrdily, že dochází k významnému snížení triglyceridů, LDL cholesterolu a VLDL cholesterolu a významnému zvýšení HDL cholesterolu. Změny triglyceridů a VLDL cholesterolu jsou větší než při léčbě se-

maglutidem v dávce 1,0 mg/týden. Všechny studie SURPASS prokazují snížení systolického krevního tlaku v závislosti na dávce přibližně o 5–6 mm Hg, což je výraznější pokles než u léčby semaglutidem (v průměru o 3,6 mm Hg) u studie SURPASS-2 (110).

Studie SURPASS-4 testovala kardiovaskulární bezpečnost tirzepatidu vs. inzulínu glargin. Do studie byly zařazeny osoby se známým koronárním, periferním arteriálním nebo cerebrovaskulárním onemocněním nebo osoby s jejich vysokým rizikem. Ukázalo se, že tirzepatid vede k většímu a klinicky významnému snížení HbA_{1c} než glargin a že je spojen s nižším výskytem hypoglykemie v 52. týdnu. Léčba tirzepatidem nebyla spojena s nadměrným kardiovaskulárním rizikem. Post hoc analýza údajů studie SURPASS-4 prokázala, že u jedinců léčených tirzepatidem zpomaluje pokles eGFR a hodnot poměru albumin/kreatinin (111, 112).

Metaanalýza dostupných studií neprokázala zvýšené riziko nádorových onemocnění při užívání tirzepatidu (113). Schematicky je postavení této látky zobrazeno na obrázku 1.

Aktuální strategie léčby DM2T

Jak bylo uvedeno výše, zavedení do klinické praxe několika nových lékových skupin, především GLP-1 analog a inhibitorů SGLT2, které kromě pozitivních antihyperglykemických účinků mají i pozitivní vliv na kardiovaskulární a renální systém organismu, zároveň s rozmachem bariatrické terapie umožnilo zásadní změnu terapeutického paradigmatu. Od kaskádového typu léčby, kdy byl, většinou počínaje metforminem, postupně podáván lék za lékem v případě nedostatečné kompenzace, se posunul k větší individualizaci léčby založené zejména na kardiovaskulárním a renálním profilu pacienta i na míře jeho obezity. Zároveň se, vzhledem k riziku hypoglykemie, ustupuje od podávání SU i glinidů tam, kde je to možné.

Vedle strukturované změny životního stylu tam, kde je třeba, může být vhodné začít s kombinovanou léčbou, ve které se podle situace pacienta objevuje vedle metforminu i GLP-1 analog či SGLT_i, popřípadě oba preparáty. Doplnění či modifikace léčby s pomocí dalších preparátů včetně inzulínu či bariatrickou operací pak záleží na metabolické kompenzaci pacienta (1, 2). Schematicky je postup léčby zobrazen na obrázku 1.

Inzulín

Inzulín je podáván všem pacientům s DM1T a těm s DM2T a dalšími podtypy, kde není možná kompenzace obvyklými perorálními či injekčními přípravky. Výhodou inzulínu je vysoká hypoglykemizující účinnost, hlavním rizikem jsou hypoglykemie.

Z klinického pohledu jsou k dispozici dva základní typy inzulínu – bazální, kryjící bazální potřebu inzulínu, a prandiální, kryjící potřebu inzulínu po jídle. Obvykle jsou podávány injekčně inzulínovými pery, v případě léčby pomocí inzulínové pumpy je využit pouze prandiální inzulín. Inhalační inzulín je stále ve stadiu klinických zkoušek (114–116).

Prandiální inzuliny

Prandiální inzuliny se obvykle podávají před hlavními jídly, dle situace i před svačinami. Pacienti v ČR mají možnost využít lidský inzulín

a jeho analoga (lispro, aspart, glulisin a rychle působící aspart a rychle působící lispro) (6).

Bazální inzulin

K dispozici je lidský inzulin v úpravě NPH (neutrální protaminový inzulin Hagedorn), a jeho analoga 1. generace (detemir a glargin 100 U/ml) a 2. generace (glargin 300 U/ml a degludek) (6).

Směsi prandiálního a bazálního inzulinu

Směsi některých z výše uvedených inzulinu umožňují pokrytí denní potřeby inzulinem jen ve dvou denních dávkách, nevýhodou je obtížná titrace dávky a horší kompenzace (6, 8).

Rámcový pohled na principy léčby inzulinem u pacientů s DM2T

Navzdory novým typům perorálních antidiabetických léčivých přípravků mnoho pacientů s DM2T nedosahuje doporučených hodnot HbA_{1c} (< 53 mmol/mol) (117–119).

Analýza souboru UK Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ukázala, že 40–50 % funkce β-buněk bylo zničeno již v době diagnózy DM2T a postupně se snižovalo přibližně o 5 % ročně (120). Při tomto progredujícím průběhu nakonec osoby s DM2T k dobré kompenzaci potřebují externí dodávání inzulinu. Obvyklým postupem je zahájení inzulinové substituce jednou dávkou bazálního inzulinu, která je při dalším poklesu vlastní produkce často extendovaná na režim podání bazálního i preprandiálního inzulinu v IIR, který může nakonec plně odpovídat klasické léčbě pacientů s DM1T (121). V případě intenzifikace inzulinoterapie směrem k IIR je vhodné ponechat v léčbě GLP-1 A, SGLT2 či GLP-1/GIP RA případně jejich dávky modifikovat. Další podávání SU, glinidů a DPP-4i by mělo být omezené či ukončeno, neboť nepřináší žádný pozitivní kardioresnální efekt a zvyšují riziko hypoglykemií a navýšení hmotnosti (2).

Z klinické zkušenosti je patrné, že zahájení inzulinoterapie je i vlivem terapeutické setrvačnosti obvykle podáno jako poslední možnost léčby v pozdních stádiích vývoje DM2T (122–127), je však prokázáno, že dřívější zahájení má pozitivní dopady na míru metabolické kompenzace i zachování funkce β-buněk (128). Navíc, i když je léčba inzulinem zahájena, často dochází k nedostatečné titraci dávek inzulinu a s tím spojené přetrvávající suboptimální metabolické kontrole onemoc-

nění. K tomuto výsledku přispívá několik faktorů – nerespektování doporučených titračních algoritmů (129, 130), obavy z hypoglykemie nebo přírůstku hmotnosti (131) a nedostatečná komunikace na toto téma mezi lékařským týmem a pacientem (132). Mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky inzulinu patří hypoglykemie a nárůst hmotnosti a mohou být překážkou zahájení této léčby, pacientovi adherence k ní i dosažení léčebných cílů (133–136). Hypoglykemie souvisí s potentním hypoglykemizujícím účinkem inzulinu (137), přírůstek hmotnosti u DM je způsoben metabolickými účinky inzulinu, zvýšeným kalorickým příjmem a absencí strukturovaného stravovacího plánu (138, 139).

Inovované inzulinové preparáty v podobě nových analog (viz výše) více napodobují normální fyziologickou sekreci inzulinu s menším rizikem hypoglykemií (99). Do léčby inzulinem stále více pronikají CGM k titraci dávek inzulinu, i jejich zapojení do hybridního uzavřeného okruhu. Svoji roli sehrávají i „chytrá“ inzulinová pera a aplikace umožňující sledování všech důležitých parametrů léčby společně s algoritmy nabízejícími úpravu dávek inzulinu, v nástupu je telemedicína (2, 24, 140–142).

Závěr

Nové lékové třídy zaměřené na diabetes mellitus 2. typu a jejich jednotliví zástupci, kteří se do klinického využití dostávají v posledních zejména 10 letech, postupně změnila paradigma pohledu na strategii léčby. Dřívější centrální role HbA_{1c} s ohledem na kombinaci léčby a ústřední role metforminu je především v úvodu léčby nově zachyceného pacienta modifikována jeho kardiovaskulárním a renálním profilem. Ten pak v případě jeho positivity nebo vysokého rizika kardiovaskulárních onemocnění by měl být léčen s pomocí inhibitorů SGLT2 a/nebo agonistů receptorů GLP-1. Zahájení léčby těmito preparáty nezávisí na hladině HbA_{1c} nebo na tom, zda pacienti užívají metformin, či nikoliv. Pečlivá determinace kardiovaskulárních a renálních rizik je důležitou součástí faktů rozhodujících o léčebné kaskádě.

Ústup od léčby perorálními léky s vysokým rizikem hypoglykemie je dalším specifickým rysem poslední dekády, nyní akcelerovaný rozšířenými možnostmi, čím tyto medikamenty nahradit.

Nové léčebné preparáty a možnosti bariatrie též umožňují efektivní ovlivnění míry obezity.

Široké a komplexní možnosti léčby nyní poskytují potřebnou individualizaci léčebných postupů u pacientů s DM2T.

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

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45:2753–2786.
- ADA. Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2024;48(Suppl 1):S14–336.
- Lambert C, Delgado E. 100 Years since the Discovery of Insulin, from Its Discovery to the Insulins of the Future. *Biomedicines*. 2024;12(3):533.
- Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. Insulin Therapy for the Management of Diabetes Mellitus: A Narrative Review of Innovative Treatment Strategies. *Diabetes Ther*. 2023;14(11):1801–1831.
- Wilson LM, Castle JR. Recent Advances in Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(12):929–936.
- Danne T, Heinemann L, Bolinder J. New Insulins, Biosimilars, and Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(51):S32–S46.
- Wong EY, Kroon L. Ultra-Rapid-Acting Insulins: How Fast Is Really Needed? *Clin Diabetes*. 2021;39(4):415–423.
- Janež A, Guja C, Mitrakou A et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020;11(2):387–409.
- Gururaj Setty S, Crasto W, Jarvis J et al. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2016;92(1085):152–164.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Alergie na pyly jarních stromů, pylově potravinový syndrom a alergenová imunoterapie

Magdalena Herknerová

Anacarde, s. r. o., ordinace alergologie a klinické imunologie, Mníšek pod Brdy

Alergie na pyly břízovitých stromů je narůstajícím problémem průmyslových zemí. Onemocnění se vyvíjí u predisponovaných osob v důsledku inhalace pylových zrn břízy a dalších příbuzných stromů. Klinické projevy alergie na pyl jarních stromů (sezónní alergická rhinokonjunktivitida, sezónní alergická astma bronchiale a sekundární pylově potravinový syndrom) mají významně negativní vliv na kvalitu života pacientů. Tento přehledový článek pojednává o taxonomii stromů, zkřížené reaktivitě mezi nimi a mezi relevantními potravinami, epidemiologii, vlivu klimatických změn a v neposlední řadě o možnostech léčby včetně alergenové imunoterapie.

Klíčová slova: alergie na pyl stromů, alergenová imunoterapie, Bet v 1 alergen, pylově potravinový syndrom, zkřížená reaktivita.

Tree pollen allergy, pollen food syndrome and allergen immunotherapy

Tree pollen allergy presents an increasing problem in industrialized countries. This disease develops in sensitised people after inhalation of pollen grains of birch and other related trees. Clinical symptoms of tree pollen allergy (seasonal allergic rhinoconjunctivitis, seasonal asthma bronchiale and secondary pollen food syndrome) have significant negative impact on the quality of life in these patients. The purpose of this review is to touch the taxonomy of the trees, describe cross-reactivity of relevant allergens, prevalence, the influence of climatic changes and to stress the importance of allergen immunotherapy as a disease modifying treatment.

Key words: allergy to tree pollen, allergen immunotherapy, Bet v 1 allergen, cross reactivity, pollen food syndrome.

Úvod

Interna bývá nazývána „královnou medicíny“ pro své kouzlo diferenciálně diagnostických úvah a zároveň celistvost vnímání pacienta (1). V tomto přehledovém článku bych ráda pro internistu zajímavě a užitečně zmínila mechanismy pylové alergie, konkrétně alergie na pyly jarních stromů v souvislosti vlivu na celý organismus, dále dostupná vyšetření a léčbu se zřetelem na chorobu modifikující léčbu alergenovou imunoterapií.

Pyl stromů je spouštěčem projevů alergické rhinokonjunktivitidy a astmatu u predisponovaných osob v důsledku inhalace pylových zrn. Spolu s pylem trav a roztoči domácího prachu patří mezi nejdůležitější zdroje inhalačních alergenů (2).

Alergie na pyly jarních stromů bývá někdy mylně vnímána jako krátkodobé a banální onemocnění. Zkřížená reaktivita homologních alergenů pylu jarních stromů spolu s variabilitou délky pylové sezóny

rozšiřuje období klinických obtíží pacientů na několik měsíců v roce (3). Navíc kromě sezónních polinotických projevů v jarních měsících trpí tyto pacienti často i sekundárním tzv. pylově-potravinovým syndromem (pollen-food syndrome, PFS), kdy po požití některých potravin rostlinného původu v důsledku zkřížené reaktivity dochází k lokálním alergickým projevům v dutině ústní (orální alergický syndrom, OAS).

Nejrozšířenějším pylem stromů je pyl břízy a dalších stromů z čeledi Betulaceae (bříza, olše, líska a habr) a Fagaceae (buk, dub a kaštan). V posledních dekádách došlo k nárůstu množství pylu břízovitých a rozšíření období expozice těmto pylům v důsledku klimatických změn (3, 4).

Klinické projevy alergie na pyl jarních stromů mají významně negativní vliv na kvalitu života pacientů. Tento přehledový článek pojednává o taxonomii stromů, zkřížené reaktivitě mezi nimi a mezi relevantními potravinami, epidemiologii, vlivu klimatických změn a v neposlední řadě o možnostech léčby včetně alergenové imunoterapie.

Etiologie a patogeneze

Pyl břízy, dále olše a lísky, představuje hlavní zdroje alergenů této skupiny. Tato skupina vykazuje rozsáhlou zkříženou reaktivitu alergenů homologních s hlavním alergenem břízy (*Betula verrucosa*) Bet v 1 (3, 5).

Období pylové sezóny stromů homologních s břízou se liší v závislosti na zeměpisné šířce a druhu stromů. Sezóna je časově obdobná v západní a střední Evropě, kdy líska a olše začíná uvolňovat pyl už v lednu, pylová sezóna břízy začíná počátkem března a trvá až do půli května, spolu s dubem a bukem (3). V severní Evropě dochází k posunu o několik týdnů později.

Po inhalaci pylových zrn dochází k následné interakci pylu s epitelem respiračních cest a k prezentaci antigenu-alergenu u atopických jedinců. Patofyziologie tohoto onemocnění probíhá mechanismem imunopatologická reakce I. typu dle Coombsa a Gella. Při setkání s antigenem (alergenem) dochází k senzibilizaci pacienta, stimuluje se diferenciaci specifických klonů Th2 lymfocytů a následně B lymfocytů (plazmocytů) sekretujících pod vlivem Th2 cytokinů (IL4, IL5) převážně protilátky třídy IgE. Ty se naváží na vysokoafinné receptory IgE žrných buněk a bazofilů. Senzibilizace předchází vývoji alergie, kdy u senzibilizovaného jedince po opakovaném setkání s multivalentním alergenem může dojít k přemostění molekul IgE, a tím k agregaci receptorů na povrchu těchto buněk a okamžitému uvolnění jejich mediátorů (hlavně histamin, heparin – první fáze alergické reakce) následovanému tvorbou a sekrecí metabolitů kyseliny arachidonové (prostaglandiny, leukotrieny, tromboxany – druhá fáze alergické reakce) (6). Důsledkem těchto patofyziologických mechanismů jsou klinické projevy alergie.

Epidemiologie

Prevalence senzibilizace k pylu břízy se v Evropě pohybuje mezi 8–16 % (3). Prevalence senzibilizace k hlavnímu alergenmu pylu břízy Bet v 1 je značně vyšší mezi pacienty s pylovou alergií. Studie 826 pacientů, kteří byli senzibilizováni alespoň k jednomu pylovému alergenmu, molekulární diagnostika (ImmunoCAP ISAC) ukázala, že 54,2 % pacientů bylo senzibilizováno k alergenmu Bet v 1 (7). V retrospektivní studii 854 pacientů senzibilizovaných k pylu břízy v Itálii se senzibilizace k Bet v 1 pohybovala mezi 53%–95 % v závislosti na regionu (8). Tato data ukazují, že pyl břízy představuje významné procento senzibilizace u pacientů alergických na pylu stromů s alergenem Bet v 1 jako hlavním alergenem (3).

Klinický obraz

Symptomy alergie na pylu břízovitých představují sekreci z nosu, kýčání, kongesci, spolu se zarudnutím a slzením očí. Na základě známých z elektronických diářů pacientů v Německu byla přítomnost, závažnost nosních symptomů a nutnost léčby v korelaci s množstvím pylu břízy, především na vrcholu sezóny, dle definice Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) – vrchol sezóny začíná třemi dny po sobě s hladinou pylu ≥ 100 pylových zrn/m³ (9). Lékaři a pacienti tak mohou predikovat vrchol symptomů alergie na pylu břízovitých stromů pomocí monitorace množství pylu v ovzduší. V České republice je aktuální pylové zpravodajství k dispozici na www.pylovaslužba.cz (10).

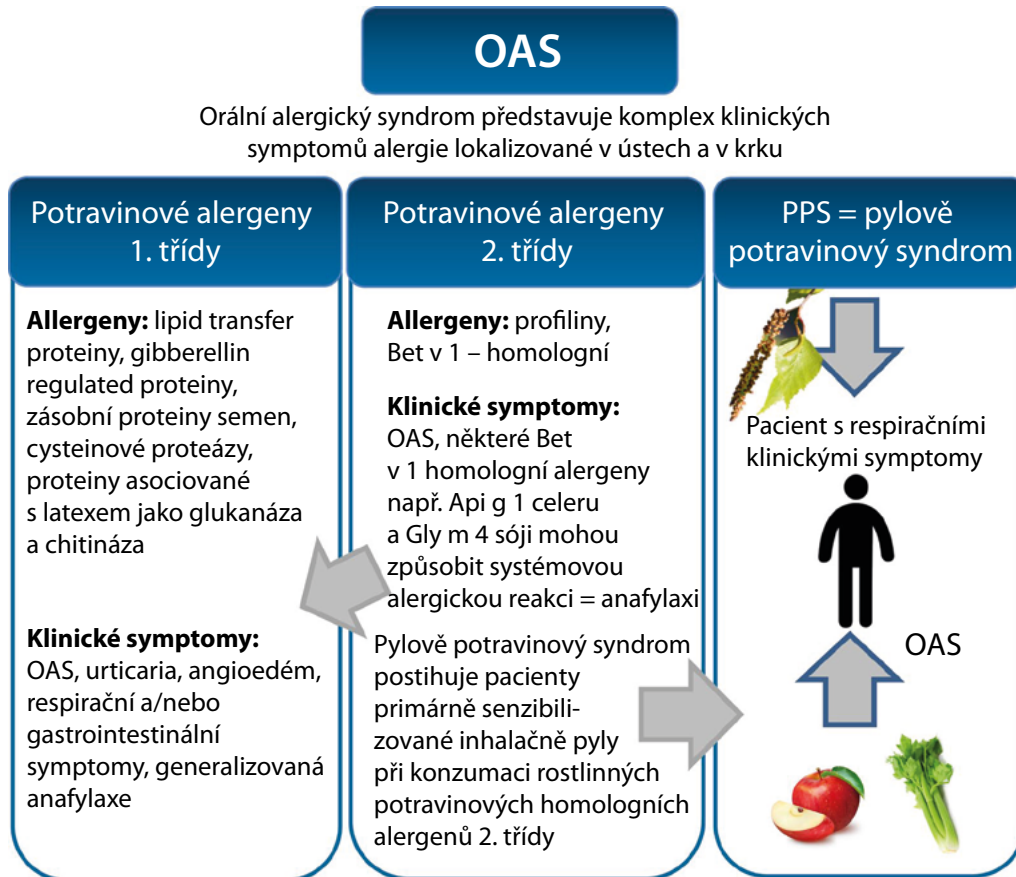
Role alergie na pyl břízovitých v patogenezi astmatu je kontroverzní, pylová zrna měří přibližně 22 μm v průměru, což je příliš velké k dosažení dolních dýchacích cest (11). Nicméně jemné partikule průměru $< 7,2 \mu\text{m}$ obsahující Bet v 1 jsou přítomné v atmosféře, především při bouřce a vlhkém počasí při dešti, v pylové sezóně břízovitých a mají potenciál vyvolat astmatickou reakci – obstrukci dýchacích cest u alergických jedinců (12).

Přibližně 70 % pacientů alergických na pyl břízovitých trpí i pylově-potravinovým syndromem (pollen-food allergy syndrome, PFAS), kdy po požití některých potravin rostlinného původu (v důsledku zkřížené reaktivity s Bet v 1 homologními alergeny v potravinách) dochází k lokálním alergickým projevům v dutině ústní (orální alergický syndrom, OAS). Tyto reakce jsou způsobeny zkříženou reaktivitou specifických IgE vytvořených primárně po senzibilizaci k inhalačním pylovým alergenům proti Bet 1 homologním alergenům v rostlinných potravinách. Stupeň zkřížené reaktivity závisí na strukturální konformaci a je určen repertoárem epitopů, které rozpoznávají specifické IgE pacienta (3). Některé Bet v 1 homologní potravinové alergeny (jablko, lískový ořech) jsou rozeznávány specifickými IgE častěji než jiné (sója, celer, kiwi), vzhledem k různému stupni homologie (13). Z důvodu termolability těchto Bet v 1 homologních potravinových alergenů pacienti nemají klinické lokální projevy orálního alergického syndromu při konzumaci tepelně upravených stejných rostlinných potravin, které jim vadí v syrové podobě. Tyto alergeny pro svoji pepsin-senzitivitu také až na výjimky nemají potenciál vyvolat projevy celkové alergické reakce po potravine. Bet v 2 alergen, patřící do rodiny panaalergenů profilinů, je minoritním alergenem pylu břízy, který rovněž mechanismem zkřížené alergie může vyvolat pylově-potravinový syndrom. Ve střední Evropě, kde je prevalence břízové Bet v 2 profilinové senzibilizace 15–26 %, jde o syndromy jako např. pelyněk–bříza–celer–koření (14).

Pokud se při anamnestickém rozhovoru klinické symptomy pacienta neomezuji pouze na lokální iritaci v oblasti dutiny ústní, je třeba „nezaškatulkovat“ pacienta jednoznačně do skupiny PFAS, ale myslet na potravinovou alergii s rizikem celkové reakce, která je způsobena tzv. potravinovými alergeny první třídy, kdy k primární senzibilizaci nedochází inhalací pylových zrn, ale cestou kožní nebo přímo gastrointestinální – požitím kritické potraviny (Obr. 1) (15). Tzv. komponentová diagnostika – vyšetření specifických IgE proti molekulárním alergenům – pomůže stanovit riziko systémové alergické reakce. Lískový ořech například obsahuje alergeny první i druhé třídy. Pravou potravinovou alergii na lískový ořech s rizikem celkové alergické reakce, která je častější v dětském věku a vzniká senzibilizací k zásobním proteinům semen (= alergeny první třídy), pomůže určit komponentová diagnostika. Klinické potíže charakteru OAS jsou běžnější v dospělosti, vznikají mechanismem PFAS v rámci Bet v 1 homologie. I v rámci Bet v 1 homologie nicméně existuje několik alergenů, které mohou vyvolat celkovou alergickou reakci a dostanou se tak do potravinových alergenů první třídy (Obr. 1).

Diagnostika

Existenci protilátek IgE v organismu je možné prokázat kožními testy in vivo nebo laboratorním vyšetřením krve ex vivo už před rozvojem alergických symptomů ve fázi klinicky němé senzibilizace (1). Pozitivní

Obř. 1. Schéma vztahů mezi OAS, PPS (PFAS) a potravinovými alergeny 1. a 2. třídy (dle 18)

nález v kožních testech tedy prokazuje senzibilizovaného jedince. Kožní testy se provádějí vpichovou metodou (tzv. prickly) na předloktí a mají velmi dobrou výpovědní hodnotu u vzdušných, většinou ubikvitních alergenů, tedy i pro alergeny pylu jarních stromů. Jsou rychle a snadno proveditelné, výsledek se odečítá za 15 až 20 min, protože jde o časnou alergickou reakci mediovanou protilátkami IgE.

Klidová spirometrie je základním vstupním vyšetřením pacienta, které poskytuje informaci o jeho plicních funkcích (1). Pro pacienty s nosními symptomy je užitečná rhinomanometrie objektivizující spíše semikvantitativně než zcela exaktně pacientem udávanou nosní blokádu.

Laboratorní vyšetření: Zvýšené hladiny celkového IgE svědčí pro parazitární infekci nebo atopii, vzácně jsou součástí imunodeficitního onemocnění. Normální hodnoty celkového IgE nevylučují alergické onemocnění. Alergen specifické IgE zaměřená na aeroalergeny a potraviny je vyšetření užitečnější pro diagnostiku a terapii pacientů alergických na pylu jarních stromů. Nejenom vzhledem k finanční nákladnosti tohoto vyšetření vyžaduje indikace cílený přístup s náležitým rozmyslem a důvodným podezřením (1, 2). Tzv. komponentová molekulární diagnostika je nezastupitelným pomocníkem u polysenzibilizovaného pacienta při výběru správné alergenové imunoterapie a v diagnostice potravinových alergií s rizikem celkové alergické reakce.

Preventivní režimová opatření

Instalací pylových filtrů do oken zabrání pyloví alergici vniknutí množství pylových zrn do domácnosti. Čističky vzduchu mohou rovněž v do-

mácnostech omezit množství inhalačních alergenů obecně, tedy i pylů. Při vysokých koncentracích pylu je vhodné omezit venkovní aktivity (12, 16).

Terapie

Hlavním mediátorem, který se uvolňuje při alergickém zánětu z mastocytů, je histamin, antihistaminika jsou proto součástí symptomatické farmakoterapie pylové alergie. Cílem symptomatické farmakoterapie je redukce zánětu a kontrola příznaků alergie. Rovnocenně v současnosti ordinujeme celková antihistaminika, lokální aplikace nazálního kortikosteroidu samostatně nebo v kombinaci s lokálním antihistaminikem, lokální antihistaminika a lokální aplikaci kromonů – látek, které stabilizují membránu mastocytů a zamezují tak uvolňování jejich působků.

Specifická alergenová imunoterapie (SAIT) je proces, při kterém se do organismu vpravují dávky alergenu, na který je pacient přecitlivělý (1, 2, 15). Tato léčba má chorobu modifikující efekt, snižuje rozvoj dalších senzibilizací, zastaví rozvoj alergického pochodu, snižuje tedy i riziko rozvoje průduškového astmatu (15). Mechanismus účinku SAIT spočívá především v imunomodulačním působení – produkci alergen-specifických regulačních T-lymfocytů (Treg buněk), které se stávají „dirigenty“ procesu snižování Th2 imunitní reakce.

Doba potřebná k docílení dostatečného terapeutického efektu se shodně uvádí v rozpětí 3–5 let (1, 2, 3, 14). Pro alergii na pylu jarních stromů je v současnosti kromě injekční subkutánní formy dostupná i sublingvální imunoterapie, kterou mohou pacienti po iniciaci – edukaci a užití první dávky v ordinaci lékaře – užívat pravidelně doma. Sublingvální imunoterapie je k dispozici ve formě tabletové pro pacienty od osmnácti let a ve

formě roztoku, sublingválních kapek pro pacienty od pěti let. Sublingvální imunoterapie ostatních aeroalergenů – nikoliv pylů jarních stromů – je dostupná v kapkové formě i v tabletové formě od jiné věkové hranice, zájemce odkazují na literaturu, která se věnuje těmto aeroalergenům.

SAIT má chorobu modifikující účinek, představuje tak léčebný postup, který má za cíl nejen zmírnit symptomy, ale může i výrazně ovlivnit přirozený vývoj alergického onemocnění s efektem přetrvávajícím i roky po ukončení léčby (1, 2, 3, 14).

Závěr

Alergie na pyly břízovitých je narůstajícím problémem vzhledem k nárůstu množství pylu břízovitých a rozšíření období expozice

těmto pylům v důsledku klimatických změn (3, 4). Nejrozšířenějším pylem stromů je pyl břízy a dalších stromů z čeledi Betulaceae (bříza, olše, líska a habr) a Fagaceae (buk, dub a kaštan). Kromě sezónních polinotických projevů v jarních měsících trpí pacienti často i sekundárním tzv. pylově-potravinovým syndromem (pollen-food syndrome, PFS), kdy po požití některých potravin rostlinného původu v důsledku zkřížené reaktivity dochází k lokálním alergickým projevům v dutině ústní (orální alergický syndrom, OAS). Kauzální léčbou tohoto onemocnění je specifická alergenová imunoterapie (ve formě subkutánní nebo sublingvální), která má tzv. chorobu modifikující účinek, cílem léčby je zvyšování tolerance organismu k příčinné pylové alergii jarních stromů.

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

- Čáp P. Co dnes znamená alergologie pro internu a naopak. *Vnitř Lék.* 2019;65(2):143-147.
- Potyszová D. Alergenová imunoterapie u alergií na pyl stromů. *Alergie.* 2024(3):183-186.
- Biedermann T, Winther L, Till SJ. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy.* 2019;74:1237-1248.
- Raith M, Swoboda I. Birch pollen-The unpleasant herald of spring. *Front.Allergy.* 2023; 4:1181675. doi:10.3389/falgy.2023.1181675.
- Breiteneder H, Kraft D. The History and Science of the Major Birch Pollen Allergen Bet v 1. *Biomolecules.* 2023;13:1151. Available from <https://doi.org/10.3390/biom13071151>.
- Bartůňková J, Hořejší V. Základy imunologie. Sedmé přepracované vydání. Triton 2024.
- Panzner P, Vachova M, Vitovcova P, et al. A comprehensive analysis of middle-European molecular sensitization profiles to pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164:74-82.
- Ciprandi G, Comite P, Mussap M, et al. Profiles of birch sensitization (Bet v 1, Bet v 2, and Bet v 4) and oral allergy syndrome across Italy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:244-248.
- Karatzas K, Katsifarakis N, Riga M, et al. New European Academy of Allergy and Clinical Immunology definition on pollen season mirrors symptom load for grass and birch pollen-induced allergic rhinitis. *Allergy.* 2018;73:1851-1859
- www.pylovasluzba.cz
- Wilson AF, Novey HS, Berke RA, Surprenant EL. Deposition of inhaled pollen and pollen extract in human airways. *N Engl J Med.* 1973;288:1056-1058.
- Schappi GF, Suphioglu C, Taylor PE, Knox RB. Concentrations of the major birch tree allergen Bet v 1 in pollen and respirable fine particles in the atmosphere. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:656-661.
- Blankestijn MA, Knulst AC, Knol EF, et al. Sensitization to PR-10 proteins is indicative of distinctive sensitization patterns in adults with a suspected food allergy. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:42.
- Záleská R, Bělohávková S, Krčmová I. Profily- neškodné panalergeny nebo alergeny s rizikovým potenciálem? Hodnocení alergických reakcí u souboru pacientů senzibilizovaných k potravinovým profilinům. *Alergie.* 2022,4:224-231.
- Alessandri C, Ferrara R, Bernardi ML, et al. Molecular approach to a patient's tailored diagnosis of the oral allergy syndrome. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:22. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00329-8>
- Střížová Z. Cesta ke snížení alergických projevů aneb jak režimová opatření mohou zasadit alergenům drtivý úder. *AAB.* 2023(26):17-19.
- EAACI guidelines on allergen immunotherapy. *Allergy.* 2018;4:744-816.
- Alessandri C, Ferrara R, Bernardi ML, et al. Molecular approach to a patient's tailored diagnosis of the oral allergy syndrome. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:22. Available from <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00329-8>.

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2025

4

HLAVNÍ TÉMA – PNEUMOLOGIE

- Antibiogramy v klinické medicíně
- Sladká túžba po bielom plášti a sladkosť krvi medikov – kazuistika
- Pokroky v léčbě srdečního selhání
- Upadacitinib: Inhibitor JAK pro léčbu revmatoidní artritidy
- Výsledky transplantací ledvin u jiných rasových skupin

... a mnoho dalšího



VYJDE
V ČERVNU

Efekt dlouhodobého podávání betablokátorů u nemocných po infarktu myokardu se zachovalou ejekční frakcí levé komory

Robert Holaj

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Dlouhodobé podávání betablokátorů pacientům po infarktu myokardu (IM) se zachovalou ejekční frakcí levé komory (EFLK) zůstává kontroverzní. Zatímco benefit betablokátorů je prokázán u pacientů se sníženou EFLK, pro nemocné s EFLK > 40 % chybí jednoznačná data z randomizovaných klinických studií. Dvě nedávno publikované studie (REDUCE-AMI a ABYSS) přinesly rozdílné výsledky ohledně bezpečnosti vysazení betablokátorů. REDUCE-AMI neprokázala přínos dlouhodobého podávání betablokátorů na mortalitu nebo nový IM, zatímco ABYSS ukázala vyšší riziko KV hospitalizací po vysazení, zejména u hyperteniků. Výsledky metaanalýz zůstávají rozporuplné. Fixní kombinace betablokátorů s jinými léky může zlepšit adherenci a kardiovaskulární prognózu, zejména u hypertenzních pacientů. Odpověď na otázku trvalé indikace betablokátorů by měly přinést tři probíhající studie (BETAMI, DANBLOCK, REBOOT).

Klíčová slova: infarkt myokardu (IM), zachovalá ejekční frakce levé komory (EFLK), betablokátor, hypertenze, kardiovaskulární riziko.

The effect of long-term beta-blocker therapy in patients after myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction

The long-term use of beta-blockers in patients after myocardial infarction (MI) with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) remains controversial. While benefits of beta-blockers are well established in patients with reduced LVEF, there is a lack of randomized clinical trial data for patients with LVEF > 40 %. Two recent studies (REDUCE-AMI and ABYSS) yielded conflicting results regarding the safety of beta-blocker discontinuation. REDUCE-AMI showed no mortality or reinfarction benefit from long-term beta-blocker therapy, while ABYSS indicated increased cardiovascular hospitalizations, especially in hypertensive patients. Results of meta-analyses remain inconclusive. Fixed-dose combinations of beta-blockers with other cardiovascular medications may improve adherence and long-term outcomes, particularly in hypertensive patients. Ongoing randomized trials (BETAMI, DANBLOCK, REBOOT) may provide definitive answers.

Key words: myocardial infarction (MI), preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), beta-blockers, hypertension, cardiovascular risk.

Úvod

Kromě zlepšení symptomů je klinický přínos betablokátorů u nemocných s ischemickou chorobou srdeční bez předchozího akutního infarktu myokardu (IM) a se zachovalou ejekční frakcí levé komory (EFLK) do značné míry nejasný, protože neexistují důkazy z randomizovaných klinických studií (RKS). Naproti tomu klinický přínos betablokátorů u nemocných po akutním koronárním syndromu (AKS) se sníženou EFLK je podpořen solidními důkazy (1–3). Neexistují však žádné velké

RKS podporující preskripci betablokátorů po nekomplikovaném AKS u nemocných s EFLK > 40 % (4). Důkazy poskytnuté observačními studiemi a metaanalýzami jsou rozporuplné (některé naznačují souvislost mezi betablokátorů a lepšími klinickými výsledky, zatímco jiné vykazují nedostatečnou souvislost) (3, 5–8). Byly provedeny pouze dvě otevřené studie, které testovaly účinnost betablokátorů u nemocných po IM, ačkoli obě studie nebyly dostatečně robustní, aby poskytly solidní závěry (9). K dalšímu objasnění přínosu betablokátorů na tomto klinickém poli

prof. MUDr. Robert Holaj, MBA, CSc.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
robert.holaj@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(3):156-161

Článek přijat redakcí: 26. 3. 2025

Článek přijat po recenzích: 16. 4. 2025

v současné době probíhají tři evropské, prospektivní, rozsáhlé RKS, které nabírají nemocné po AKS se zachovanou EFLK k léčbě betablokátorů nebo ke kontrolní léčbě, a to studie BETAMI (Betablocker treatment after acute myocardial infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction) (10) a studie DANBLOCK (Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction) (11) a REBOOT-CNIC (The treatment with beta-blockers after myocardial infarction without reduced ejection fraction) (12).

Délka léčby betablokátorů je z dlouhodobého hlediska předmětem diskuze, zejména u nemocných po předchozím IM a zachovanou EFLK (12). Důkazy z RKS hodnotících betablokátorů zřídka přesahují několik let sledování, ale nemocným je často podávána nepřetržitá léčba až do vysokého věku. Observační studie jsou v tomto ohledu také rozporuplné. Jedna studie naznačila, že klinický přínos betablokátorů může být omezen na první rok po rozhodující příhodě, což ukazuje, že jejich vysazení po jednom roce není spojeno s vyšší 5letou mortalitou (13). Naproti tomu švédská studie zahajující sledování 1 rok po rozhodující příhodě AKS prokázala nedostatečný vztah mezi užíváním betablokátorů a mortalitou z jakékoli příčiny, IM, neplánované revaskularizace nebo hospitalizace pro srdeční selhání (14). Jiná studie prokázala, že vysazení betablokátorů jeden rok po akutním IM je spojeno se zvýšeným rizikem kombinace úmrtí a opětovného přijetí pro AKS, nikoli však úmrtí z jakékoli příčiny (15).

Nové poznatky o vysazení betablokátorů u nemocných po infarktu myokardu se zachovalou ejekční frakcí

Vliv vysazení betablokátorů 6–12 měsíců po nekomplikovaném AKS u nemocných s EFLK $\geq 40\%$ byl testován ve dvou rozsáhlých RKS, jejichž výsledky byly nedávno publikovány v New England Journal of Medicine. První z nich byla studie REDUCE AMI (Randomized evaluation of decreased usage of beta-blockers after acute myocardial infarction) (16). Jednalo se o otevřenou studii s paralelními skupinami provedenou ve 45 centrech převážně ve Švédsku. Byli do ní zařazeni nemocní s akutním IM, kteří podstoupili koronarografii a měli EFLK alespoň 50 %. Nemocní byli randomizováni buď

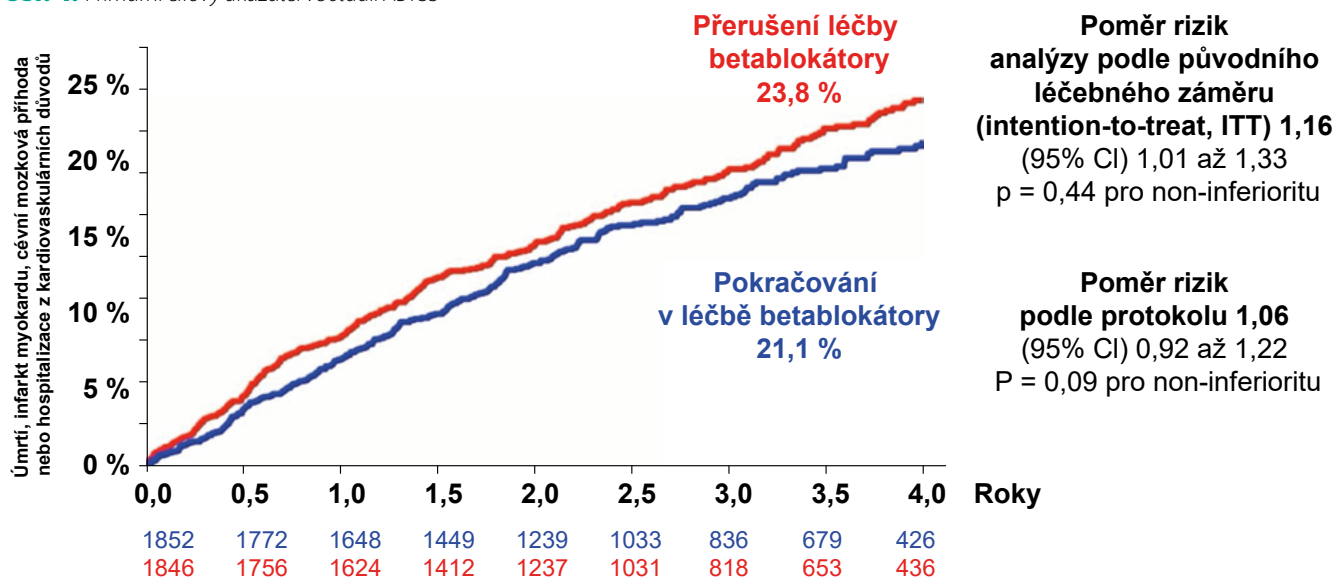
k dlouhodobé léčbě betablokátorů (metoprolol nebo bisoprolol), nebo zůstali bez léčby. Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí z jakékoli příčiny nebo nový IM. Do studie bylo zařazeno celkem 5020 nemocných. Medián sledování byl 3,5 roku (interkvartilní rozmezí (IQR) 2,2–4,7). Primární cílový ukazatel byl nalezen u 199 z 2508 nemocných (7,9 %) ve skupině léčených betablokátorů a u 208 z 2512 nemocných (8,3 %) ve skupině bez betablokátorů (poměr rizika (HR) 0,96; 95% interval spolehlivosti (CI), 0,79–1,16; $p = 0,64$). Výsledky této studie zjistily, že dlouhodobá léčba betablokátorů nevede k nižšímu riziku kombinovaného primárního cílového ukazatele úmrtí z jakékoli příčiny.

O pár měsíců později byly ve stejném časopise prezentovány výsledky studie ABYSS (Assessment of beta-blocker interruption one year after an uncomplicated myocardial infarction on safety and symptomatic cardiac events requiring hospitalization) (17). Jednalo se o multicentrickou, otevřenou, randomizovanou noninferioritní studii provedenou v 49 centrech ve Francii. Nemocní s anamnézou IM byli náhodně přiřazeni v poměru 1 : 1 k přerušení nebo pokračování léčby betablokátorů. Všichni nemocní měli EFLK alespoň 40 % při dlouhodobé léčbě betablokátorů a neměli v minulosti žádnou kardiovaskulární příhodu po dobu 6 měsíců. Primární cílový ukazatel byl složen z úmrtí, nefatálního IM, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin při nejdelším sledování minimálně jednoho roku. Noninferiorita byla definovaná jako rozdíl mezi skupinami $< 3\%$ pro horní hranici oboustranného 95% CI.

Celkem 3698 nemocných podstoupilo randomizaci: 1846 do skupiny s přerušením a 1852 do skupiny s pokračováním léčby betablokátorů. Medián doby mezi posledním IM a randomizací byl 2,9 roku (IQR 1,2–6,4) a medián doby sledování byl 3,0 roky (IQR 2,0–4,0). Primární cílový ukazatel se vyskytl u 432 z 1812 nemocných (23,8 %) ve skupině přerušující léčbu betablokátorů a u 384 z 1821 nemocných (21,1 %) ve skupině pokračující v léčbě (HR, 2,8%; 95% CI, $<0,1$ –5,5 %), pro HR 1,16 (95% CI, 1,01–1,33; $P = 0,44$ pro noninferioritu) (Obr. 1).

V loňském roce byly na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Londýně navíc s prezentací hlavních výsledků studie ABYSS prezentovány i výsledky subanalýzy vlivu vysazení betablokátorů na hodnoty

Obr. 1. Primární cílový ukazatel ve studii ABYSS



krvního tlaku. Přerušení léčby betablokátorý vedlo po 6 měsících ke zvýšení systolického krevního tlaku o 3,7 mm Hg (IQR 2,6–4,8; $p < 0,001$) a diastolického krevního tlaku o 3,9 mm Hg (IQR 3,0–4,0; $p < 0,001$) (Obr. 2), dále srdeční frekvence o 9,8/min (IQR 9,1–10,6; $p < 0,001$) a dvojnásobku o 1616 (IQR 1484–1749; $p < 0,001$).

Při subanalýze hypertenzních nemocných zařazených do studie na konci sledování se primární cílový ukazatel vyskytl u 25,4 % nemocných ve skupině přerušující léčbu betablokátorý a u 21,7 % nemocných pokračující v léčbě betablokátorý, což představuje významný pokles absolutního rizika o 5,2 % (95 % CI 0,8–9,5; HR 1,18 (95% CI, 1,01–1,36); $p = 0,03$ pro noninferioritu (Obr. 3).

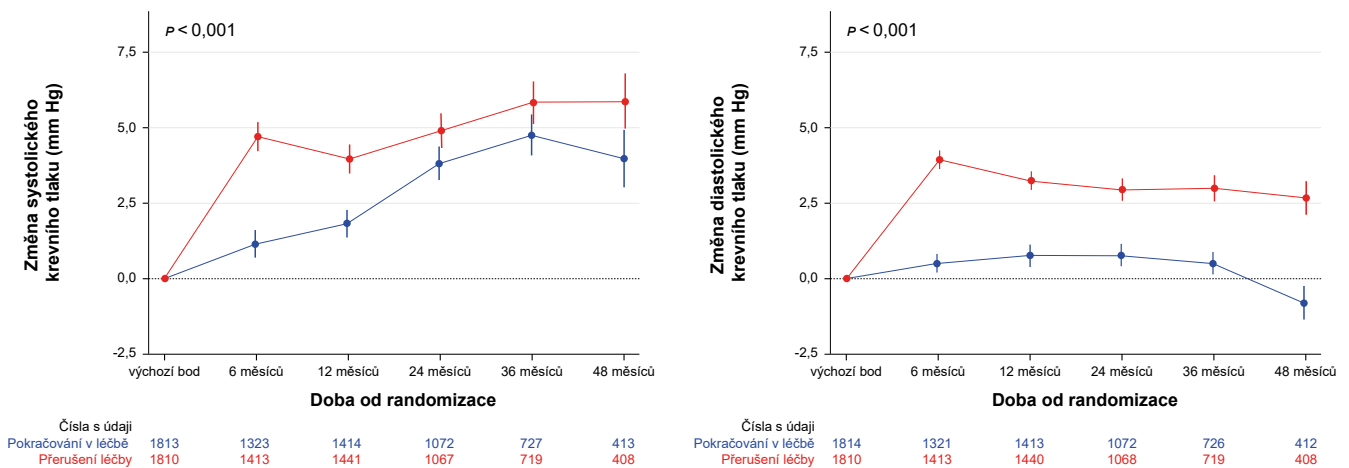
Výsledky studie ABBYS tak neprokázaly bezpečnost přerušení léčby betablokátorý u nemocných po IM se zachovalou EFLK. Tato strategie vedla k vyššímu počtu hospitalizací, především u hypertenzních nemocných. Přerušení léčby betablokátorý nezlepšilo kvalitu života nemocných, zvýšilo systolický i diastolický krevní tlak a srdeční frekvenci.

Víceméně rozdílná vyznění obou studií jsou do jisté míry vysvětlitelná při porovnání jejich rozdílných cílových ukazatelů. Ve studii REDUCE

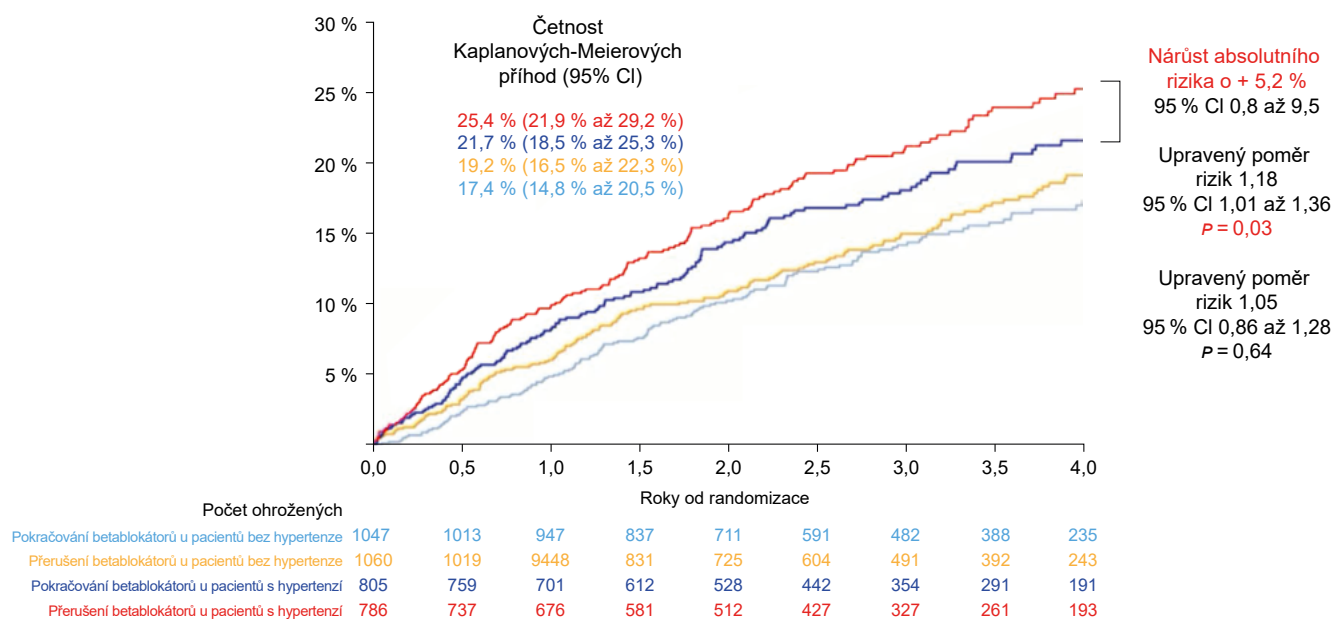
AMI byl cílový ukazatel tvořen pouze úmrtím a novým IM, kdežto ve studii ABBYS byl navíc tvořen také nefatální cévní mozkovou příhodou a hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. A právě hospitalizací z kardiovaskulárních příčin bylo méně ve skupině nemocných, kteří zůstali na terapii betablokátorý, což významně ovlivnilo výsledek primárního složeného cílového ukazatele v této studii (Obr. 4).

Bezprostředně po zveřejnění výsledků studie ABBYS byla publikována metaanalýza autorů Chi et al. všech studií u nemocných po IM bez snížené EFLK nebo bez srdečního selhání, kteří podstoupili moderní reperfuční léčbu (18). Na souboru více 290 000 nemocných autoři dospěli k závěru, že betablokátorý nesnižují mortalitu po období jednoho roku bez kardiovaskulární příhody. Proto podle autorů metaanalýzy je rozumné zvážit vysazení betablokátorů po jednom roce stabilního období. Zřejmý trend klesajícího přínosu snížení úmrtí spojeného s léčbou betablokátorý u nemocných po IM se zachovanou EFLK ukázal, že betablokátorý nemusí v současné reperfuční éře zůstat pro tuto specifickou skupinu nemocných základním lékem. Kromě toho bylo užívání betablokátorů po IM spojeno s nežádoucími účinky

Obr. 2. Efekt vysazení betablokátorů na hodnoty krevního tlaku ve studii ABBYS



Obr. 3. Primární cílový ukazatel u hypertenzních nemocných ve studii ABBYS



COSYREL®

bisoprolol fumarát + perindopril arginin

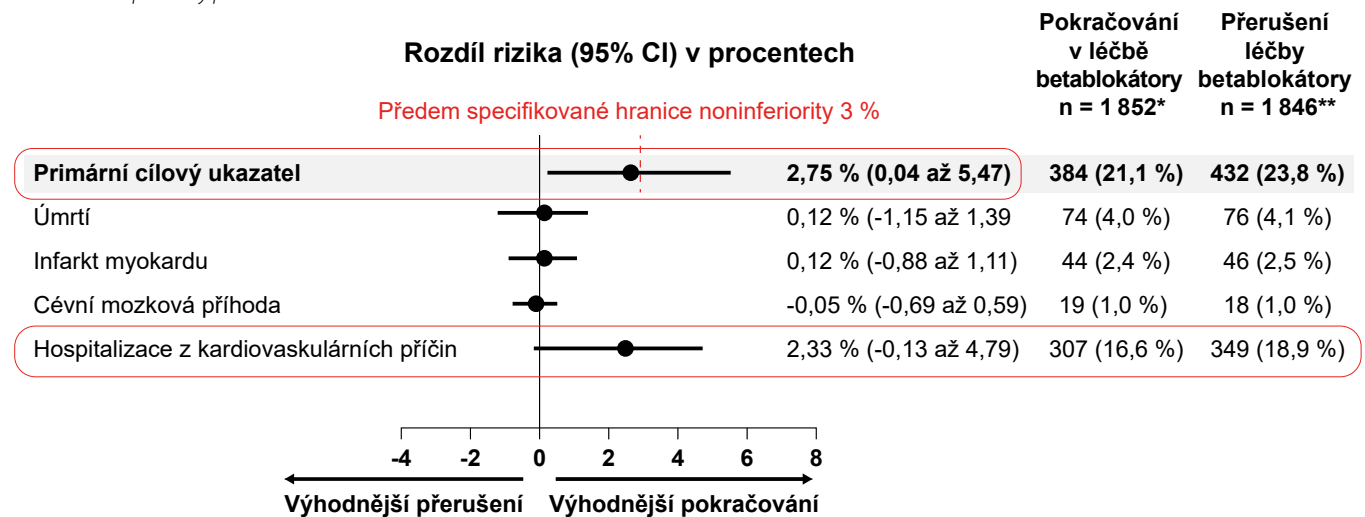
Spojení silných molekul pro kardioprotekci vašich pacientů

Zkrácená informace o přípravku COSYREL®: SLOŽENÍ: Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, potahované tablety, obsahují 5 mg bisoprolol fumarátu (bis) / 5 mg perindopril-argininu (per), 5 mg bis/10 mg per, 10 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/10 mg per. **INDIKACE:** Cosyrel je indikován k léčbě hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (u pacientů s infarktem myokardu a/nebo revaskularizací v anamnéze) a/nebo stabilního chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory (pouze Cosyrel 5 mg/5 mg a Cosyrel 10 mg/5 mg) jako substituční léčba u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných bisoprololem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem. Pacienti musí být stabilizováni na léčbě bisoprololem a perindoprilem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Fixní kombinace není vhodná k iniciální léčbě. U pacientů stabilizovaných na dávce bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 2,5 mg nebo bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 5 mg: půl tablety obsahující 5 mg/5 mg nebo 5 mg/10 mg jednou denně. Je-li nutná změna dávkování, titraci je nutno provádět za použití jednotlivých složek samostatně. **Parucha funkce ledvin:** Doporučené dávkování podle clearance kreatininu: 5 mg/5 mg; $Cl_{CR} \geq 60$ (ml/min): 1 tableta; $30 < Cl_{CR} < 60$: ½ tablety; $Cl_{CR} < 30$: přípravek není vhodný, doporučená tírace dávky za použití jednotlivých složek samostatně: 5 mg/10 mg; $Cl_{CR} \geq 60$: ½ tablety; $Cl_{CR} < 60$: přípravek není vhodný, 10 mg/5 mg; $Cl_{CR} \geq 60$: 1 tableta; $Cl_{CR} < 60$: přípravek není vhodný, 10 mg/10 mg; přípravek není vhodný. **Parucha funkce jater:** není nutná úprava dávkování. **Starší pacienti:** podávání podle renální funkce. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena, použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku nebo na jiné inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE); akutní srdeční selhání nebo probíhající epizody srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii; kardiogenní šok; AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru); sick sinus syndrom; sinoatriální blokáda; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc; závažné formy periferního arteriálního okluzního onemocnění nebo Raynaudova syndromu; neléčený feochromocytom (viz bod Upozornění**); metabolická acidóza; anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE; dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém. 2. a 3. trimester těhotenství (viz body Upozornění**). Těhotenství a kojení**), současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) (viz body Upozornění**). Interakce* a Farmakodynamické vlastnosti**), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Cosyrel nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz bod Upozornění** a Interakce*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se zoporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Upozornění**). **UPOZORNĚNÍ:** Hypertenze: u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, se symptomatickým středním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní, s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivě monitorování. Nařklá hypotenze odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, jakmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém:** vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Léčba betablockátorem musí pokračovat. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitory ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Selhání jater:** závažné byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutkou a progreduje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí; ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. **Cermská populace:** perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neprůduktivní kašel, Hyperkalemie:** časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renální insuficience, zhoršení renálních funkcí věk > 70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční nedostatečnost, metabolická acidóza a současné užívání draslík-šetričích diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli s obsahem draslíku, léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetričí diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s litiem, s diuretiky, s diuretiky doplnky nebo náhradami soli obsahujícími draslík, kaliovými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy:** se obecně nedoporučuje. **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** současné užívání inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou neuropatií. **Ukončení léčby:** nesmí být provedeno náhle ukončení léčby betablockátorem. Dávkování má být snižováno postupně pomocí jednotlivých složek, ideálně po dobu dvou týdnů. **Bradykardie:** při poklesu srdeční frekvence pod 50 – 55 tepů za minutu v průběhu léčby a pacient pociťuje symptomy související s bradykardií, dávka má být snižována za použití jednotlivých složek s vhodnou dávkou bisoprololu. **AV blok prvního stupně, stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie, diabetici, striktní půst:** podávat s opatrností. **Prinzmetalova angina:** byly pozorovány případy koronárního vazospasmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit zachycování anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetalovou anginou. **Parucha funkce ledvin:** denní dávka má být upravena na základě clearance kreatininu. Monitorování draslíku a kreatininu. U pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny může dojít ke zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu v případě renovaskulární hypertenze je riziko těžké hypotenze a renální insuficience zvýšeno. **Renovaskulární hypertenze:** pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod Kontraindikace). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Zřetelné renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Transplantace ledvin, srdeční selhání s inzulin dependentním diabetem mellitem (typ I), těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce jater, restriční kardiomyopatie, vzrovným srdečním onemocněním, hemodynamicky významným organickým onemocněním chlopní, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících:** nejsou zkušenosti s podáváním. **Analytická reakce během aterogenního lipoproteinu (LDL) pomocí dextran-sulfátu:** vzácně se vyskytl život ohrožující anafylaktoidní reakce, lze předjeti dočasným vyzávením léčby inhibitory ACE před každou aterosklerou. **Analytická reakce během deszenzibilizace:** dočasné vysadit léčbu před vyšetřením. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. Bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergenům i závažnost anafylaktoidních reakcí. **Neutropenie/agranulocytóza/tombocytopenie/anemie:** extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou allopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Bronchospasmus (bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest):** současně podávání bronchodilatorní terapie. **Anestezie:** pokud je nutné betablockátor vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestézií. **Psozida:** podání po zvýšení přínosu a rizika. **Feochromocytom:** podávání bisoprololu vždy s blokátorem alfa-receptorů. **Jyreotokické:** symptomy mohou být maskovány. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství:** zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. Pomocné látky: bez sodku. **INTERAKCE*: Kombinace kontaindikované:** aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, **Neodporuje se současně užívat:** centrálně působící antihypertenziva, např. klonidin a další (methylglu, moxonidin, nilmidin); antiarytmika třídy I (chinidin, disopyramid, lidokain, fenytin, flekainid, propafenon); antagonisté kalceje typu verapamilu a v menší míře diltiazem; aliskiren a blokátory receptorů pro angiotenzin II; estramustin, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), draslík šetričí diuretika (triamteron, amilorid), draslík (sól), litium. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** antiobedivka (inzulin, perorální antiobedivka); nesteroidní antiinfektika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den; antihypertenziva a vasodilatancia; tricyklická antidepresiva/antipsychotika; anestetika; sympatomimetika; antagonisté kalceje glycyrrhynoloidního typu (ledopid, amlopidin); antiarytmika třídy III (amiodaron), parasympatomimetika; lokální betablockátory (např. obnů kapky k léčbě glaukomu); diuretika; glykosidy; bakterien; draslík šetričí diuretika (epitron, spironolakton); racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** methocin, inhibitory monoaminooxidázy (kromě inhibitorů MAO-B), zlat. **Léky vyvolávající hyperkalemie:** aliskiren, draselné soli, inhibitory ACE, antagonisté receptoru pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). **TEHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávají je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **FERTILITA*: ÚČINNOST NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem. V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje narušena. **NEZÁDOUCÍ ÚČINKY*: Velmi časté:** bradykardie. **Časté:** bolest hlavy, závratě, vertigo, dyspnoe, parestezie, porucha zraku, tinitus, zhoršení srdečního selhání, hypotenze a otok související s hypotenzí, pocit chladu nebo znecitlivění končetin, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svalové křeče, astenie, únava. **Méně časté:** ezodintlie, hypoglykemie, hyperkalemie, hypohydratace, změny nálady, poruchy spánku, deprese, somnolence, synkopa, palpitační, tachykardie, poruchy AV vedení, ortostatická hypotenze, vaskulitida, bronchospasmus, suchý vřesok, angioedém obličej, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka, fotosenzitivní reakce, periferní, hyperhidróza, svalová slabost, artralgie, myalgie, renální insuficience, bolest na hrudi, malátnost, pernní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád. **Vzácné:** nitida, noční mluva, halucinace, snížená tvorba slzu, poruchy sluchu, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, hypersenzitivní reakce (angioedém**), zhoršení psoriázy, erektilní dysfunkce, vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů, syndrom nepřiměřené sekrece anti-diuretického hormonu (SIADH), akutní renální selhání, amurie/digunie, zbarvení. **Velmi vzácné:** agranulocytóza, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vzrovným deficitem G6PDH, zmatenost, konjunktivitida, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu a evert mozková příhoda, možné sekundární k nadměrné hypoglykémii u vysoké rizikových pacientů, esofitní pneumonie, parkretilitida, erythema multiforme, alopecie, betablockátory mohou způsobit nebo zhoršit psoriázu nebo způsobit vyrážku připomínající psoriázu, snížená hladina hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Raynaudova fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ*, VLASTNOSTI*:** Bisoprolol je vysoké beta-selektivní blokátor adrenergetických receptů bez vnitřní sympatomimetické a membrány stabilizující aktivity. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II (ACE). **BALENI*:** Baleň 30, 90 potahovaných tablet přípravku Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání:** Základní zvláštní podmínky uchovávání ani zacházení. **Důležitá rozhodnutí o registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France, Registrační čísla: 58/563-566/15-C, Datum poslední revize textu: 17.2.2023. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách a jsou na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://suk.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/pripravky>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Cosyrel

Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

SERVIER
moved by you

Obr. 4. Komponenty primárního cílového ukazatele ve studii ABYSS

u nemocných se zachovanou EFLK, na rozdíl od nemocných s mírně sníženou EFLK, kteří měli z léčby betablokátorů prospěch.

O výše zmíněné metaanalýze se velmi kriticky zmínil i ve svém letošním komentáři autoři studie ABYSS (19). Poukázali na to, že většina z 24 studií byla observačních (pouze tři randomizované kontrolované studie), užívání betablokátorů v nich bylo spojeno s významným 11% snížením mortality ze všech příčin (HR 0,89; 95% CI, 0,81–0,97) ve srovnání s nepoužitím betablokátorů. Tento benefit byl výraznější u nemocných s mírně sníženou EFLK mezi 40 a 50 % (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91) a dříve pozorovaný u podobné podskupiny malých studií jako byla studie CAPITAL-RCT (9). Primární cílový ukazatel úmrtí při terapii betablokátorů nastával navzdory hlavní zajatosti proti betablokátorům, protože nemocní s nízkým rizikem byli přirozeně vybráni k přerušení terapie betablokátorů, zatímco u nemocných s vyšším rizikem v těchto observačních studiích, což představuje 97 % populace souhrnné analýzy, byla vyšší (80%) pravděpodobnost, že budou v léčbě betablokátorů pokračovat. Dodatečné analýzy byly zatemněny metodologickými nejasnostmi, především absencí individuálních údajů a posuzováním klinických událostí bez společných definic pro cílové ukazatele napříč studiemi vedoucím k vysokému riziku zkreslení. Podle autorů komentáře pouze randomizace může zabránit takové akumulaci zkreslení a heterogenitě skupin, které jsou poté srovnávány z hlediska výsledků. Autoři komentáře připomněli horší výsledky bez léčby betablokátorů v podskupině hypertenzních nemocných během dodatečné subanalýzy studie ABYSS přednesené na kongresu Evropské kardiologické společnosti loni v Londýně a vliv vyšší srdeční frekvence na vyšší mortalitu nemocných s hypertenzí potvrzený už ve Framinghamské studii (20).

Dalším klíčovým faktorem ovlivňujícím dlouhodobou prognózu pacientů po IM je adherence k předepisované farmakoterapii. Jednou z možností, jak adherenci k medikaci zvýšit, je podávání fixních kombinací léčiv, které snižují počet užívaných tablet a zjednodušují tak dávkovací režim. A právě fixní kombinace betablokátorů s dalšími léky podávanými v rámci sekundární prevence po IM, jako jsou především

Tab. 1. Fixní kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu s betablokátozem registrované v ČR k 14. 4. 2025

Perindopril-arginin + bisoprolol-fumarát
COSYREL 5 mg / 5 mg
COSYREL 10 mg / 5 mg
COSYREL 5 mg / 10 mg
COSYREL 10 mg / 10 mg

inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, představuje logickou cestu ke zlepšení adherence hypertenzních nemocných po IM (Tab. 1). Tento přístup nejen, že zvyšuje pravděpodobnost dlouhodobého dodržování léčby, ale také může vést k lepší kontrole krevního tlaku a ke zlepšení dlouhodobé kardiovaskulární prognózy těchto nemocných.

Závěr

Na základě dosud publikovaných studií lze konstatovat, že u nemocných s IM v anamnéze a s EFLK > 40 % nebylo zjištěno, že by přerušení dlouhodobé léčby betablokátorů bylo noninferitní ke strategii založené na pokračování v léčbě betablokátorů. U nemocných s arteriální hypertenzí jsou z dodatečné analýzy studie ABYSS k dispozici dokonce data o prospěšnosti pokračování v léčbě betablokátorů i u nemocných bez snížené EFLK. U těchto nemocných může být podávání fixní kombinace podporující vyšší adherenci k terapii dalším faktorem pro snížení jejich celkového kardiovaskulárního rizika. Předepisování fixní kombinace betablokátorů s dalšími léky podávanými v rámci sekundární prevence po IM se proto jeví být logickým krokem. Např. fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu, která zajišťuje kontrolu krevního tlaku a srdeční frekvence v jedné tabletě, představuje správnou volbu. Tato kombinace může být obzvláště vhodná pro hypertenzní pacienty po IM, kteří mohou mít prospěch z dlouhodobé současné blokády systému renin-angiotenzin a zvýšené aktivity sympatiku. Definitivní odpověď na otázku podávání betablokátorů u nemocných po IM a zachovalou EFLK nám snad přinesou výsledky třech výše zmíněných probíhajících randomizovaných studií.

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. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7200):1730-7.
2. Martinez-Milla J, Raposeiras-Roubin S, Pascual-Figal DA, et al. Role of Beta-blockers in Cardiovascular Disease in 2019. *Revista espanola de cardiologia*. 2019;72(10):844-52.
3. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):12-20.
4. Zeitouni M, Kerneis M, Lattuca B, et al. Do Patients need Lifelong beta-Blockers after an Uncomplicated Myocardial Infarction? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(5):431-8.
5. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Redondo-Diequez A, et al. Prognostic Benefit of Beta-blockers After Acute Coronary Syndrome With Preserved Systolic Function. Still Relevant Today? *Revista espanola de cardiologia*. 2015;68(7):585-91.
6. Dondo TB, Hall M, West RM, et al. beta-Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(22):2710-20.
7. Kim J, Kang D, Park H, et al. Long-term beta-blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *European heart journal*. 2020;41(37):3521-9.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
9. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2018;13(8):e0199347.
10. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, et al. BETA-blocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *American heart journal*. 2019;208:37-46.
11. Kristensen AMD, Bovin A, Zwisler AD, et al. Design and rationale of the Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):415.
12. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(3):291-301.
13. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, et al. beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i4801.
14. Mars K, Wallert J, Held C, et al. Association between beta-blocker dose and cardiovascular outcomes after myocardial infarction: insights from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(4):372-9.
15. Neumann A, Maura G, Weill A, et al. Clinical Events After Discontinuation of beta-Blockers in Patients Without Heart Failure Optimally Treated After Acute Myocardial Infarction: A Cohort Study on the French Healthcare Databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(4):e004356.
16. Yndigeegn T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2024;390(15):1372-81.
17. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2024;391(14):1277-86.
18. Chi KY, Lee PL, Chowdhury I, et al. Beta-Blockers for Secondary Prevention following Myocardial Infarction in Patients Without Reduced Ejection Fraction or Heart Failure: An Updated Meta-Analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2024.
19. Montalescot G, Giovachini L, Silvain J. Beta-Blockers After Myocardial Infarction: Returning From Injured Reserve. *European journal of preventive cardiology*. 2025.
20. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *American heart journal*. 1993;125(4):1148-54.

KNIŽNÍ NOVINKA



Vnitřní lékařství 2., zcela přepracované vydání

Miroslav Souček, Bohuslav Kianička a kolektiv

Především obrovský pokrok v diagnostice a léčbě v jednotlivých podoborech vnitřního lékařství, nahromadění nových poznatků, ale také zájem lékařů o původní učebnici, která poskytuje prostor nejen integrálním oborům interní medicíny, ale i oborům, které s ní úzce souvisejí, vedl k napsání druhého vydání publikace.

Tato dvoudílná monografie je řazena do 20 kapitol, v nichž se kromě základních oborů vnitřního lékařství (kardiologie, pneumologie, gastroenterologie, nefrologie, onkologie, hematologie, revmatologie, endokrinologie a metabolismu, geriatrie) dotýká i oborů blízkých, jako jsou neurologie, psychiatrie, medicína akutních stavů, otravy, bolest, infekční nemoci, výživa, imunologie či genetika. Je zde zařazena i kapitola o zdraví a nemoci a nově kapitola zabývající se paliativní medicínou a multimorbiditou ve vnitřním lékařství, které stále více ovlivňují naši klinickou praxi.

Cena: 2 999 Kč, Stran: 1532, ISBN: 978-80-271-5142-4

[https://www.gradac.cz/vnitri-lekarstvi-\(3\)-13876/](https://www.gradac.cz/vnitri-lekarstvi-(3)-13876/)

Inhalační triple terapie v léčbě bronchiální astmy

Dana Lauková

PaF ambulance, Interná klinika Fakultní nemocnice Nitra

Konečným cílem v léčbě astmy je dosažení kontroly onemocnění a minimalizace rizika budoucí exacerbace. Například v léčbě střednou až vysokou dávkou inhalačních kortikosteroidů (ICS) v fixní kombinaci s dlouhodobě působícími beta-2 agonisty (LABA), mnozí pacienti stále nedosahují adekvátní úroveň kontroly onemocnění a mají vysoké riziko exacerbací. Na závažnost onemocnění vplývá aj nesprávné dodržování léčby nebo nesprávná inhalační technika. Preto sa navrhuje pridať terapiu dlhodobou pôsobiacimi muskarínovými antagonistami (LAMA) k stredne dávkovaným ICS a LABA (GINA 2024), nazvanú ako triple terapia. GINA odporúča triple liečbu ako ďalšiu možnosť v kroku 4 a ako prvú voľbu v kroku 5. Preto je potrebné poznať stratégiu tejto liečby a adekvátne indikovať voľnú a fixnú triple terapiu u pacientov s bronchiálnou astmou. Ponúka dosiahnuť terapeutickú kontrolu astmy. Napriek dôkazom o jej účinnosti a bezpečnosti sa inhalačná triple terapia (ITT) ešte stále zväčša nepoužíva u pacientov s astmou.

Kľúčové slová: kontrola astmy, inhalačná triple terapia, terapeutická kontrola astmy.

Triple therapy in treatment of bronchial asthma

The ultimate goal in the treatment of asthma is the achievement of disease control and minimization of the risk for future exacerbation. Despite using medium/high dose of inhaled corticosteroids (ICS) in fixed combination with long-acting beta-2 agonists (LABA), many patients still do not achieve an adequate level of disease control and remain at risk of exacerbations. Disease severity may be related to poor treatment adherence or improper inhaler technique. LAMA is suggested as the first add-on therapy to moderate dose ICS + LABA (GINA 2024), called as triple therapy. GINA recommends triple therapy (LAMA to ICS/LABA) as a further option at step 4 and as first choice at step 5. Therefore, it is useful to know strategy this treatment and adequate indicate free and fixed triple therapy in patients with bronchial asthma. It offers to achieve therapeutic control of asthma. Despite evidence of its efficacy and safety, inhaled triple therapy (ITT) is still not mostly used in patients with asthma.

Key words: asthma control, inhaled triple therapy, therapeutic control of asthma.

Úvod

Liečbu bronchiálnej astmy, ktorá by mala byť personalizovaná a zároveň založená na dôkazoch, každoročne aktualizuje GINA (Global Initiative for Asthma). Jej prvoradým cieľom je dosiahnuť kontrolu astmy a minimalizovať ďalšie exacerbácie. Práve preto od roku 2017 GINA odporúča v štádiu stredne ťažkej, nedostatočne kontrolovanej bronchiálnej astmy u dospelých ≥ 18 rokov pridať aj LAMA k aplikovanej duálnej liečbe ICS/LABA vo fixnej duálnej kombinácii (FDC, fixed dual combination) (1). Klinickými štúdiami sa čoraz viac potvrdzuje priaznivý účinok inhalačnej triple terapie (ITT) v liečbe astmy, na zlepšenie kvality života

a zníženie priamych a nepriamych nákladov liečby astmatikov. Lepšiu adhérenciu k liečbe a aditívny účinok trojkombinácie LABA+LAMA+ICS ponúka práve fixná triple terapia (LABA/LAMA/ICS (známa ako single inhaler triple therapy, SITT, „closed triple therapy“). Fixná inhalačná triple terapia zabezpečuje terapeutickú adhérenciu, a tak je výhodnejšia pre pacientov s astmou, v porovnaní s liečbou LAMA+LABA+ICS oddelenými inhalátormi (2). ITT terapiu môžeme použiť ešte pred indikáciou biologickej liečby astmy, či pred indikáciou vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov a/alebo perorálne podávaných kortikosteroidov. V roku 2024 GINA odporúča inhalačnú triple terapiu po prvýkrát v histórii ako

doplňujúcu alternatívu k liečbe stredne až vysoko dávkovaného ICS/LABA vo 4. kroku a v liečbe astmy v 5. kroku u astmatikov ≥ 12 rokov pri nedostatočnej kontrolovanej astme (3).

LAMA v liečbe astmy

Rodrigo et al. sa vo svojej štúdií uverejnenej už v roku 2003 pokúšali zaradiť na centrálnom príjme do liečby ťažkej nekontrolovanej astmy u dospelých aj inhalačné krátkodobo pôsobiace anticholinergikum, konkrétne ipratropium, a nazvali ju triple drug protocol. Zistili, že použitím tohto liečebného protokolu došlo u ťažkých astmatikov k zlepšeniu pľúcnych funkcií a redukcii počtu hospitalizácií (4). Muskarínové antagonisy delíme podľa dĺžky ich účinku (duration of action – DOA) na krátkodobo (short-acting = SAMA s DOA 4 – 8 hodín, neselektívny účinok na M1, M2 a M318 receptory, napr. ipratropium) a dlhodobo pôsobiace (long-acting = LAMA s DOA ≥ 24 hodín, napr. tiotropium, glycopyrronium, umeclidinium). LAMA inhibuje muskarínové receptory v hladkej svalovine inhibíciou receptorov M1 a M3 redukuje tonus hladkej svaloviny, a pôsobí tak bronchodilatačne. Inhibíciou M2 receptorov sa navodí bronchodilatácia (5). Tiotropium ako prvé LAMA (long-acting muscarinic agonist) je na trhu od začiatku 21. storočia. Vykazuje signifikantne silnejšiu afinitu (6 až 20-krát) k M receptorom, najmä k M1 a M3, pričom na M3 má až 35-hodinový polčas rozpadu. Prvé klinické využitie LAMA bolo v liečbe CHOCHP. Majú okrem nepriameho bronchodilatačného účinku aj schopnosť redukcie sekrécie (bez vplyvu na viskozitu hlienov) a hypertrofiu hlienových žliaz v dýchacích cestách. LAMA spôsobujú relaxáciu hladkej svaloviny dýchacích ciest blokádou acetylcholínovej aktivity na receptoroch veľkých aj malých dýchacích ciest, glandulárnych, epitelálnych aj iných buniek pľúcneho tkaniva (6). LAMA okrem iného inhibujú migráciu alveolárnych neutrofilov, znižujú hladinu IL-6 (interleukín-6), TNF- α (tumor necrosis factor- α) a LT B4 (leukotrién B4) in vitro a v bronchoalveolárnej laváži, čím preukazujú aj protizápalový účinok (7). Pridaním LAMA k LABA môžeme využiť interferenciu adrenergických a M receptorov, a tak sa dosiahne výraznejšia bronchodilatácia v porovnaní s osobitnou, samostatnou aplikáciou LABA a LAMA, znižuje sa riziko tachykardie navodenej beta-agonistami (LABA) (8). Kombinácia LABA/LAMA v FDC (TIO/olodaterol) synergicky relaxuje dýchacie cesty na úrovni malých a stredných bronchov (9, 10, 11). Štúdiou sa poukázal priaznivý účinok pridaného tiotropia jedenkrát denne v dennej dávke 5 μ g k predchádzajúcej liečbe ICS/LABA (redukcia ťažkých exacerbácií astmy, predĺženie času do prvej ťažkej exacerbácie astmy, prvej epizódy zhoršenia astmy (9)). Protizápalový a antiproliferačný účinok LAMA (12, 13, 14) pri redukcii remodelácie dýchacích ciest alergénmi (12, 15) sa demonštroval na zvieracích modeloch). LAMA a ICS synergicky zlepšujú relaxáciu senzitizedovaných stredných a malých bronchov (12).

Farmakologické interakcie medzi muskarínovými antagonistami, ICS a/alebo LABA podporujú použitie LAMA v liečbe bronchiálnej astmy (16). Pridanie LAMA do liečby astmy podporuje aj synergická interakcia LAMA a LABA (16). LAMA ako doplnková možnosť v manažmente astmy sa v súčasnosti čoraz viac spája do SITT (single inhaler triple therapy, „fixed triple therapy“) (17). V štúdií CAPTAIN bol použitý umeclidinium (62,5 μ g) k ICS+LABA v jednom inhaleri ako triple terapia, pričom sa

potvrdilo zvýšenie FEV1 u pacientov s eozinofiliou a zvýšeným FeNO. Avšak liečba bez ICS, čiže LAMA v monoterapii, zvyšuje riziko exacerbácie ťažkej astmy a má len minimálny antiinflatórny účinok (12, 18). Ďalšia štúdia poukázala na profit inhalácie TIO popri ICS v skupine astmatikov s miernou astmou. Lepšiu odpoveď (až 60 % superioritu) na liečbu TIO zistili u non-T2 pacientov, čiže u pacientov s nízkym počtom eozinofilov v spúte v porovnaní s kontrolnou skupinou s placebom + ICS (40 % superiorita) (19). Štúdia GraziaTinA-asthma hodnotila tiotropium (Respimat, SMI) v dávkach 5 a 2,5 μ g u pacientov s miernou až stredne ťažkou perzistujúcou astmou nastavenou na ICS v dávkach 200 – 400 μ g denne. Potvrdila, že podávanie TIO jedenkrát denne bolo efektívne, bezpečné a tolerovateľné v porovnaní s placebom (20).

Cieľ liečby – kontrola astmy s použitím LAMA

Už v roku 2017 odporučila GINA podávanie tiotropia (LAMA) k vysoko dávkovaným ICS/LABA („high ICS/LABA“) pri nedostatočne kontrolovanej ťažkej astme na kontrolu symptómov a minimalizáciu budúcich rizík u dospelých astmatikov (1). TIO v dávke 5 μ g jedenkrát denne ako dodatočná liečba s ICS/LABA v roku 2018 odporučila GINA u dospelých astmatikov (≥ 18 rokov), ale aj u detí ≥ 12 rokov pri anamnéze astmatických exacerbácií. Podľa dostupnej evidencie z klinických štúdií je zjavné, že pridanie tiotropia predlžuje čas do výskytu ďalšej ťažkej exacerbácie astmy (21). V roku 2019 GINA indikovala inhalačnú aplikáciu TIO v kroku 4 a 5 k „high ICS/LABA“ pri anamnéze exacerbácií u astmatikov už ≥ 6 rokov, nakoľko použitie orálnych kortikosteroidov (OCS) pri manažmente exacerbácií astmy zvyšujú predispozíciu ich nežiaducich účinkov (22). Ďalšie štúdie poukázali na priaznivý účinok pridaného tiotropia jedenkrát denne v dennej dávke 5 μ g k predchádzajúcej liečbe ICS/LABA (redukcia ťažkých exacerbácií astmy, predĺženie času do prvej ťažkej exacerbácie astmy, prvej epizódy zhoršenia astmy (9)). V iných pozorovali zlepšenie kontroly astmy o 42,2 % v sledovanom súbore, ale aj zníženie počtu urgentných ošetrovaní a hospitalizácií o 46,9 a 50,0 % (10, 23). Aj ďalšia štúdia poukázala na priaznivý účinok pridaného tiotropia jedenkrát denne v dennej dávke 5 μ g k predchádzajúcej liečbe ICS/LABA (redukcia ťažkých exacerbácií astmy, predĺženie času do prvej ťažkej exacerbácie astmy, prvej epizódy zhoršenia astmy (9)).

V kroku 4 a 5 v liečbe astmy podľa GINA 2021 pri frekventovanej astmatickej symptomatike bolo možno zvýšiť ICS do maximálnych inhalačných dávok. Ak u pacienta nedošlo k stabilizácii, mohli v liečbe použiť LAMA (konkrétne tiotropium) (24).

Dve štúdie skúmajúce účinok beklometazón/formoterol/glycopyrronium v jednom inhalátore podávanom dvakrát denne astmatikom so stredne ťažkou až ťažkou nekontrolovanou astmou potvrdili signifikantné zlepšenie pľúcnych funkcií v porovnaní s kombináciou beklometazón/formoterol (26).

Štúdia ARGON zisťovala efektivitu a bezpečnosť vysoko dávkovanej fixnej kombinácie LABA/LAMA/ICS použitím inhalátora Enerzair Breezhaler jedenkrát denne v porovnaní s FP/SAL (dvakrát denne) s tiotropiom (jedenkrát denne). Triple vysoko dávkovaná liečba viedla signifikantne k zlepšeniu kvality života, zvýšeniu pľúcnych funkcií, kontrole astmy a redukovala stredne ťažké exacerbácie (13). Tiotropium podávané jedenkrát denne bol taktiež rovnako účinný ako ICS pri liečbe

miernej astmy s nízkym zastúpením eozinofilov v spúte (14), čo sa neskôr odrazilo na potrebe identifikácie fenotypu astmy.

Mangia et al. porovnávali FDC a zamerali sa na pacientov s nedostatočne kontrolovanou, ťažkou, perzistujúcou astmou nastavených na inhalačnej triple kombinácii LABA, LAMA a na vysoko dávkovaných ICS s FDC ICS/LABA spolu s LAMA v samostatne podávanom inhalátore. Potvrdili vyššiu efektivitu so signifikantnou redukciou exacerbácií pri fixnej trojkombinácii s vysoko dávkovaným ICS (IND/GLY/MF – jedenkrát denne) v porovnaní s FP/SAL (dvakrát denne) + TIO (jedenkrát denne) alebo FP/SAL (dvakrát denne) alebo MF/IND (jedenkrát denne), pričom inhalačná triple terapia zabezpečila vyššiu adhérenciu k liečbe (27).

Štúdia IRIDIUM poukázala na signifikantné zlepšenie pľúcnych funkcií pri jedenkrát denne aplikovanej liečbe mometazón/indakaterol/glykopyrónium so strednými a vysokými dávkami ICS v porovnaní s dvakrát denne inhalovanou FDC v zložení vysoko dávkovaného FP/SAL. Stredne a vysoko dávkovaná triple liečba mala podobné výsledky zlepšenia sledovaných ukazovateľov (28).

Podľa výsledkov štúdie CAPTAIN, liečba ITT flutikazón/umeclinídi-um/vilanterol (jedenkrát denne) taktiež zlepšila pľúcne funkcie u pacientov s nekontrolovanou astmou v porovnaní s FF/VI (18).

V štúdi TRIMARAN boli sledovaní pacienti na liečbe beklometazón dipropionát/formoterol furoát (BD/F) a extra-fine BDP/F/G v jednom inhalátore (G, LAMA) podávaných dvakrát denne. V štúdi TRIGGER boli randomizovaní pacienti s ťažkou astmou na liečbe BDP/F, extra-fine BDP/F/G a extrafine BDP/F so samostatným tiotropiom. Obe štúdie (TRIMARAN, TRIGGER) zistili redukciu ťažkých exacerbácií astmy a zlepšenie a stabilizáciu pľúcnych funkcií (29, 30). Triple liečba (LABA/LAMA/ICS) tak stabilizovala nekontrolovanú astmu s dosiahnutím jej kontroly a zlepšením pľúcnych funkcií pridaním LAMA.

Vzhľadom na predchádzajúce dôkazy priaznivého bronchodilatačného, ale aj protizápalového vplyvu v liečbe astmy s poznaním fenotypov astmy je potrebné správne a hlavne včas indikovať LAMA u vybranej skupiny astmatikov. Ukazuje sa, že nielen nedostatočne kontrolovaní, ťažkí astmatici, ale aj tzv. non-T2 astmatici (neutrofilní, s nízkym počtom eozinofilov v spúte), vekovo starší, môžu inhaláciou LAMA s ICS alebo LAMA k ICS/LABA dosiahnuť lepšiu a stabilnejšiu kontrolu astmy, ideálne v jednom inhalátore. Samozrejme, máme možnosť aj indikovať biologickú liečbu, avšak tá má svoje indikačné špecifiká a je ešte stále cenovo výrazne drahšia (2, 3).

Pridaním LAMA v inhalačnej triple terapii sa môžu naopak redukovať dávky ICS, aj dávky OCS po dosiahnutí kontroly astmy. Liečba CS má vplyv na vlastnú tvorbu kortizolu, pričom dochádza aj pri liečbe ICS k supresii hypotalamo-pituitárnej osi (31). V tabuľke 1 sú uvedené denné dávky ICS, ktoré môžu spôsobiť 20 % supresiu tvorby kortizolu. Na jej podklade možno konštatovať, že jedenkrát denne dávkované ICS (napr. flutikazón furoát, mometazón, ciklezonid, budezonid) sú výrazne bezpečnejšie ako dva- a viackrát denne dávkované ICS (31).

V štúdi Daley-Yates uvádza, že ICS majú identickú účinnosť pri rozdielnej, ekvivalentnej terapeutickú dávke. Ich relatívnu účinnosť ovplyvňuje aj samotný inhalátor (inhalovaná, dopravená dávka, delivered lung dose) a čas na dosiahnutie usadenia ICS (pulmonary residency time). ICS sa líšia rozdielnym trvaním nástupu a pôsobenia v dýchacích

cestách. Poukázal na vzťah afinity väzby na GR receptor so stredopásmovou nominálnou terapeutickou dennou dávkou (31). Ďalším faktorom, ktorý vplyva na systémový účinok ICS, je ich lipofilita (31).

Triple terapia: FDC (ICS/LABA) + LAMA versus SITT

Ak sa vyskytujú astmatické prejavy častejšie ako raz týždenne, môžeme do liečby pridať od roku 2021 podľa odporúčaní GINA dlhodobo pôsobiace bronchodilatancium (LABA), ideálne do fixnej kombinácie (FDC, fixed-dose combination). FDC ICS/LABA v jednom inhalátore zabezpečí lepšiu adhérenciu v liečbe astmy v porovnaní s použitím osobitných inhalátorov pre LABA a ICS (3, 32, 33).

Charakteristiky nedostatočne kontrolovanej astmy uvádza tabuľka 2, upravená podľa Chapmana et al. (34).

Použitie len jedného inhalátora pri FDC ICS/LABA, ale aj pri triple LABA/LAMA/ICS (single inhaler triple therapy, SITT, „closed triple therapy“) zabezpečuje lepšiu adhérenciu a zvládnutie inhalačnej techniky (3). Napríklad, viac ako 70 % dospelých kanadských astmatikov má nedostatočnú adhérenciu s tendenciou nadužívania antiastmatickej liečby, čo znižuje jej bezpečnosť a komplikuje celkový stav komorbiditou (najmä kardiovaskulárnou), častými príznakmi až exacerbáciami astmy s negatívnym dosahom na kvalitu života a socioekonomické postavenie (34). Na obrázku 1 sú uvedené výhody a nevýhody voľnej (minimálne dva použité inhalátory pri liečbe astmy) a fixnej (použitie len jedného inhalátora v liečbe astmy, SITT) inhalačnej triple terapie astmy (34).

Suboptimálna inhalačná liečba zhoršuje až u 70 % pacientov kontrolu astmy, zvyšuje riziko exacerbácií, ako aj hospitalizácií, návštev na centrálnych príjmoch (35, 36). Od roku 2021 GINA odporúčala pridať LAMA u dospelých astmatikov (≥ 18 rokov) k liečbe ICS/LABA, ak aj napriek dobrej adhérencii k FDC ICS/LABA so strednou až vysokou dávkou ICS dochádza k symptomaticke alebo exacerbáciám astmy (24, 34).

Prechodne možno síce zvládnuť nedostatočnú kontrolu astmy záchranným režimom MART (Maintenance And Reliever Therapy – s ICS/formoterol) pomocou dávok ICS-formoterol 6 mcg (čiže 4,5 mcg dodanej dávky) v jednej inhalácii pri astmatickej symptomaticke. Maximum celkovo podaných inhalácií počas dňa (pravidelne + podľa potreby) je pri podaní FDC budezonid/formoterol dvanásť inhalácií (čiže pre budezonid/formoterol 200/6; dodaná jednotlivá dávka 160/4,5 mcg, to znamená 12 inhalácií s celkovou dennou dávkou 76 mcg formoterolu,

Tab. 1. Denná dávka ICS, ktorá by spôsobila 20 % supresiu kortizolu (31)

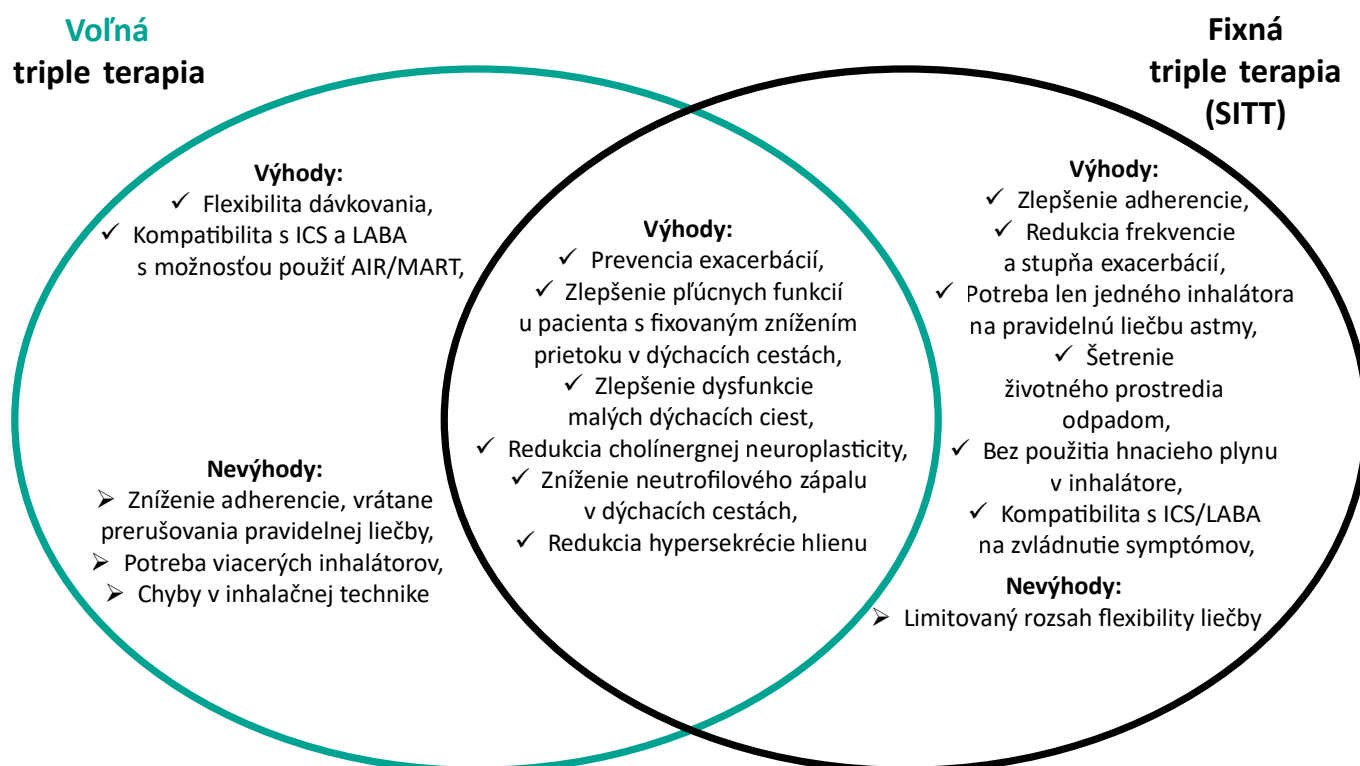
Kortikosteroid/typ inhalátora	Denná dávka, ktorá by mohla spôsobiť 20% supresiu kortizolu (µg/deň)
Flutikazón furoát DPI	580
Mometazón furoát DPI	660
Flutikazón propionát DPI	900
Beklometazón dipropionát HFA MDI	390
Beklometazón dipropionát CFC MDI	500
Ciklezonid HFA MDI	1200
Budezonid DPI	600
Triamcinolon acetomid CFC MDI	700
Flunizolid HFA MDI	700
Flunizolid CFC MDI	1500

Tab. 2. Symptómy nedostatočne kontrolovanej bronchiálnej astmy a ich frekvencia, pričom stačí prítomný jeden z nich na splnenie kritéria vysoko pravdepodobne nedostatočne kontrolovanej astmy (upravené podľa Chapmana et al. (34)

Charakteristika nedostatočne kontrolovanej bronchiálnej astmy	Frekvencia alebo hodnoty
Denné symptómy	≥ 2 denne za týždeň
Nočné symptómy	≥ 1 nočná za týždeň
Fyzická aktivita	Limitovaná
Exacerbácie	Ťažké alebo frekventované, s narušením kvality života (užívanie OCS, návšteva centrálneho príjmu, hospitalizácie)
Práceschopnosť	Každá pre diagnózy bronchiálnej astmy
Potreba užitia uvoľňovača (SABA alebo ICS-formoterol)	> 2 dávky za týždeň
FEV1 alebo PEF	< 90 % osobnej najlepšej hodnoty
Diurnálne rozdiely PEF	≥ 10 – 15 % (vypočítanie: najvyššia osobná hodnota PEF mínus najnižšia osobná PEF najvyššia osobná hodnota × 100 =), počas rána a noci, určená z hodnôt za obdobie > 2 týždne
Eozinofily v spúte	≥ 2 – 3 %

Skratky: SABA – krátkodobo pôsobiaci uvoľňovač bronchodilatátor (short-acting beta-adrenergic agonist); ICS – inhalačný kortikosteroid; OCS – orálny kortikosteroid; FEV1 – objem úsilného výdychu za prvú sekundu (forced expiratory flow in one second); PEF – vrcholový expiračný prietok (peak expiratory flow)

Obr. 1. Výhody a nevýhody voľnej (minimálne dva použité inhalátory) a fixnej (použitie len jedného inhalátora, SITT) inhalačnej triple terapie astmy u pacientov s nedostatočnou kontrolou astmy (34)



Skratky: LABA – dlhodobo pôsobiaci uvoľňovač, bronchodilatátor (long-acting beta-adrenergic agonist); ICS – inhalačný kortikosteroid; AIR – „protizápalový uvoľňovač“ (Anti-inflammatory Reliever); MART – „hlavná pravidelná a (navyše aj záchranná) uvoľňovacia liečba“ (Maintenance And Reliever Therapy)

čiže 54 mcg dodanej dávky) (37). MART režim účinkuje ako pri eozinofilovej, tak aj pri non-eozinofilovej astme (3).

Rovnako urgentnú inhaláciu nízko dávkovaným ICS-formoterolom (čiže „kombinovaným záchranným inhalátorom“) s protizápalovým a uvoľňovacím (bronchodilatačným) účinkom vie popri inej inhalačnej antiastmatickej liečbe (kombinácii ICS, LABA, LAMA) astmatik použiť v prípade zhoršenia symptomatiky astmy, prípadne pred námahou alebo expozíciou alergénu, spúšťaču astmatických ťažkostí. Túto kombináciu ICS-formoterol nazývame AIR (Anti-Inflammatory Reliever) a podobne redukuje riziko exacerbácie (3). Režimy AIR aj MART redujú

riziko exacerbácií (obsahujú ICS) v porovnaní s použitím SABA (len s bronchodilatačným účinkom), pričom už GINA 2023 začala uprednostňovať AIR a MART pred užívaním SABA popri pravidelnej inhalačnej antiastmatickej liečbe dospelých aj detí ≥ 6 rokov (38). Aplikáciou LABA (formoterol) v AIR/MART režimoch sa dosiahne dlhšie trvajúci bronchodilatačný účinok v porovnaní s podaním SABA (3, 38).

Aj GINA 2024 dáva do popredia personalizovaný manažment liečby astmy podobne ako podľa GINA 2023 (3, 38). Pridať LAMA k FDC ICS/LABA ako triple terapiu (ITT) alebo indikovať priamo fixnú trojkombináciu LABA/LAMA/ICS (single inhaler triple therapy, SITT) už aktuálne odporúča GINA

od kroku 4 při častých exacerbacích. SITT má vysokou pravděpodobnost redukovat použití AIR nebo SABA při symptomatice bronchiální astmy (3).

Liečbu teofylínmi už GINA neodporúča, ako aj perorálnu liečbu salbutamolom (v tabletkách, sirupe). Na podklade výsledkov štúdie Mortimera et al. (39) GINA 2024 neodporúča perorálne podávané teofylíny a salbutamol, pretože majú pomalý nástup účinku, nedostatočne upravujú symptómy astmy v porovnaní s inhalačnými bronchodilatanciami, majú aj viac nežiaducich účinkov a neovplyvňujú zápal v dýchacích cestách, ktorý je charakteristický pre bronchiálnu astmu (3). Preto je inhalačné podanie základom liečby astmy, ktoré minimalizuje systémové účinky (3). Neodporúča sa ani nebulizácia so SABA, pretože:

- zvyšuje riziko vzniku ťažkých exacerbácií (návšteva a opakované návštevy na urgentných príjmoch, hospitalizácia/hospitalizácie pre astmu),
- zvyšuje riziko mortality pre astmu,
- zvyšuje riziko prenosu infekcie (aj potenciálne riziko u členov rodiny) (3).

SABA podávané v tlakových aerosolových dávkovačoch, inhalátoroch (pressurised metered-dose inhaler, pMDI) a nadstavcom (spacerom) majú rýchlejší účinok a menšie riziko. Preto sa dáva do popredia MART režim už u detí nad 6 rokov (3).

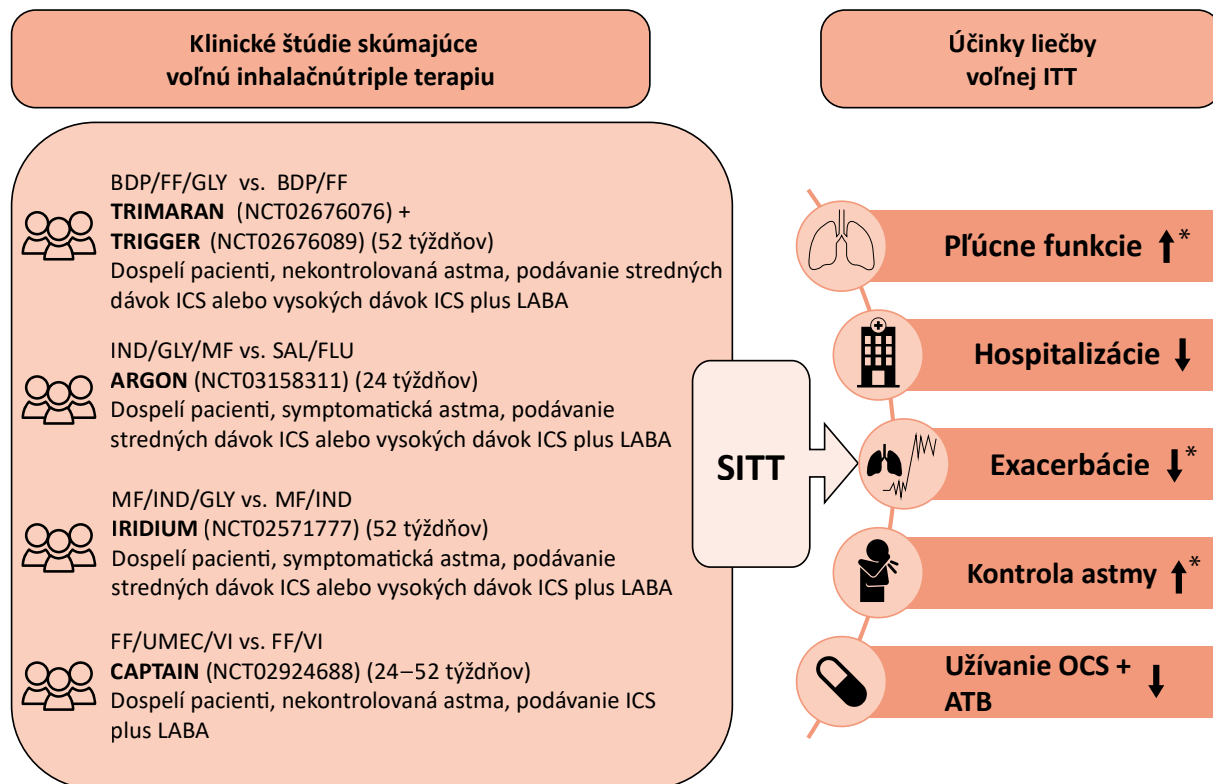
Pre dostatočnú kontrolu astmy je tiež dôležitý výber typu inhalátora. Preto je ideálne voliť len jeden typ inhalátora v prípade liečby viacerými inhalátormi. Ak sa volí pri liečbe astmy používanie viacerých inhalátorov, dochádza k významnejšej chybovosti pri inhalačnej technike a zvyšuje

sa riziko bludného kruhu nedostatočne kontrolovanej astmy. U detí ≤ 5 rokov a starých ľudí nie sú vhodné tzv. práškové inhalátory (dry powder inhalers, DPIs), u pacientov s artritiou, postihnutím svalov je sťažená aplikácia pomocou pMDIs. Pacienti s tremorom rúk majú problém s podaním kapsulových inhalátorov. Pochopiteľne, vždy je nutné zamerať sa na opakovanú kontrolu techniky inhalácie u každého astmatika. Zároveň treba myslieť na životné prostredie, ktoré je zaťažené používanými plastovými inhalátormi, hlavne plnenými hncím plynom (pMDI 25-násobne viac) (3).

Navyše klinickými štúdiami bola zistená nielen účinnosť, ale aj bezpečnosť LAMA v inhalačnej triple terapii v detskej populácii ≥ 6 rokov. Preto GINA 2024 odporúča pridať tiotropium kICS/LABA do triple terapie aj vo veku 6 – 11 rokov a starších od kroku 4 (3).

Avšak ITT ponúka kontrolovanú, minimálne symptomatickú až asymptomatickú liečbu astmy s dosiahnutím terapeutickú adhérencie. Pacienti nastavení na ITT liečbu astmy nemusia často používať SABA alebo tzv. AIR/MART režim ako záchrannú liečbu, ktoré môžu mať nežiaduci vplyv na kardiovaskulárny systém. Nežiaduce účinky LAMA, anticholinergickej liečby (napr. sucho v ústach, retencia moču, hyperplázia prostaty) sú zriedkavé (40). Ani ITT v porovnaní s FDC nemá vyššiu frekvenciu nežiaducich účinkov (41, 42, 43, 44, 45). Chapman et al. odporúčali SITT jedenkrát denne v jednom inhalátore, ktorá umožňuje dosiahnuť kontrolu ťažkej astmy vysokou adhérenciou, redukovaním odpadu a šetrením životného prostredia (34, 46). Už štúdie TRIMARAN a TRIGGER potvrdili priaznivý účinok SITT (30). Wechsler a Oppenheimer zhrnuli výsledky štúdií a výsledky liečby voľnej a fixnej inhalačnej triple terapie u astmatikov, pozri obrázky 2 a 3 (12).

Obr. 2. Účinok voľnej inhalačnej triple terapie astmy verus ICS plus LABA na pľúcne funkcie a symptómy u pacientov s astmou (12)



*výsledky boli štatisticky významné. Pľúcne funkcie – významnosť definovaná 95 % CI a P-hodnotou; exacerbácie – významnosť definovaná P-hodnotou; kontrola astmy – významnosť definovaná P-hodnotou

Skratky: FLU – fluticasone; ICS – inhaled corticosteroid; LABA – long-acting β_2 -agonist; OCS – oral corticosteroid; SAL – salmeterol; TIO – tiotropium



Trimbow[®]

Jediná **extrafine***
fixní trojkombinace
také pro léčbu astmatu.¹

Zkrácená informace o přípravku Trimbow[®] 87/5/9 mcg

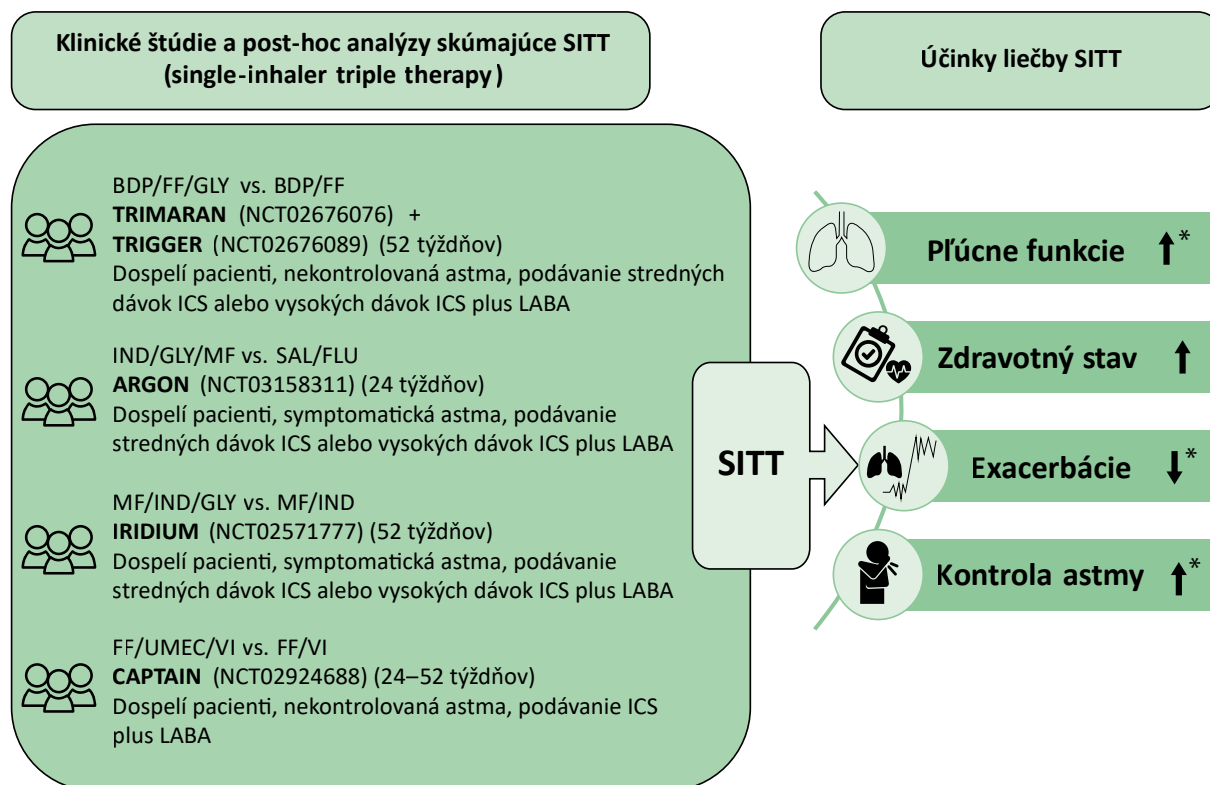
Název a složení: TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg roztok k inhalaci v tlakovém obalu. Beclometasoni dipropionas 87 µg, formoteroli fumaras dihydricus 5 µg, glykopyrronium 9 µg v 1 podané dávce. Beclometasoni dipropionas 100 µg, formoteroli fumaras dihydricus 6 µg a glykopyrronium 10 µg v 1 odměřené dávce. **Indikace:** CHOPN; udržovací léčba u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), u nichž léčba kombinací inhalačního kortikosteroidu a beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem nebo kombinací beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působícího muskarinového antagonisty není dostatečná (účinky na kontrolu příznaků a prevenci exacerbací – viz bod 5.1). **ASTMA:** udržovací léčba astmatu u dospělých, jejichž stav není dostatečně kontrolován pomocí udržovací kombinované léčby zahrnující beta2-agonistu s dlouhodobým účinkem a střední dávku inhalačního kortikosteroidu a kteří v předchozím roce zaznamenali jednu nebo více exacerbací astmatu. **Dávkování a způsob podání:** Inhalační podání. Doporučená i maximální dávka jsou dvě inhalace přípravku 2 x denně. Pacientům s těžkou poruchou ledvin má být přípravek podáván jen převážně-li přínos potenciální riziko. Pacientům s těžkou poruchou funkce jater podávat s opatrností. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo pomocné látky. **Interakce:** Potenciální lékové interakce s přípravky ovlivňujícími renální mechanismy vylučování. Beta blokátory (včetně očních kapek) snižují/potlačují účinek formoterolu. Současné užívání jiných beta-adrenergických přípravků může mít potenciálně aditivní účinky. Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, antihistaminiky, inhibitory monoaminoxidázy (MAO), tricyklickými antidepresivy a fenothiaziny může prodloužit QT interval a zvýšit riziko komorové arytmie. L-dopa, L-tyroxin, oxytocin a alkohol mohou zhoršit srdeční toleranci vůči beta2-sympatomimetikům. Současná léčba IMAO, furazolidonem a prokabinem může vést k hypertenzním reakcím. Při současném anestezii halogenovanými uhlovodíky je zvýšené riziko arytmií. Deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretika mohou potencovat hypokalemický účinek beta2-agonistů. Současná léčba digitálními glykosidy může zvyšovat náchýlnost k arytmiím. Dlouhodobé současné podávání s anticholinergními látkami nebylo studováno, a proto se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené – orální kandidóza, dysfonie, svalové spazmy, sucho v ústech. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní upozornění:** Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů se středním onemocněním a poruchami rytmu, tyreotoxikósu, diabetem, feochromocytomem, neléčenou hypokalémií, s aktivní nebo latentní formou tuberkulózy, plísnivými nebo virovými infekcemi v dýchacích cestách. Možnost výskytu paradoxního bronchospazmu, pneumonie, hypokalémie. S opatrností podávat u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo retencí moči. U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku, jako je např. rozmazané vidění, pak má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici relevantní data. **Zvláštní požadavky pro uchování:** Před výdejem uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Nevystavujte teplotám nad 50 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A 43122 Parma, Itálie. **Reg. č.:** EU/1/17/1208/001-005. **Datum revize textu:** 24. 03. 2022. Přípravek je pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci CHOPN a astmatu, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Před předepsáním přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku, na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: www.ema.europa.eu nebo na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz. Určeno pro odbornou veřejnost.

Zkrácená informace o přípravku Trimbow[®] 172/5/9 µg

Název a složení: TRIMBOW 172 µg/5 µg/9 µg roztok k inhalaci v tlakovém obalu. Beclometasoni dipropionas 172 µg, formoteroli fumaras dihydricus 5 µg, glykopyrronium 9 µg v 1 podané dávce. Beclometasoni dipropionas 100 µg, formoteroli fumaras dihydricus 6 µg a glykopyrronium 10 µg v 1 odměřené dávce. **Indikace:** Udržovací léčba astmatu u dospělých, jejichž stav není dostatečně kontrolován pomocí udržovací kombinované léčby zahrnující beta2-agonistu s dlouhodobým účinkem a vysokou dávkou inhalačního kortikosteroidu a kteří v předchozím roce zaznamenali jednu nebo více exacerbací astmatu. **Dávkování a způsob podání:** Inhalační podání. Doporučená i maximální dávka jsou dvě inhalace přípravku 2 x denně. Pacientům s těžkou poruchou ledvin má být přípravek podáván jen převážně-li přínos potenciální riziko. Pacientům s těžkou poruchou funkce jater podávat s opatrností. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo pomocné látky. **Interakce:** Potenciální lékové interakce s přípravky ovlivňujícími renální mechanismy vylučování. Beta blokátory (včetně očních kapek) snižují/potlačují účinek formoterolu. Současné užívání jiných beta-adrenergických přípravků může mít potenciálně aditivní účinky. Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, antihistaminiky, inhibitory monoaminoxidázy (MAO), tricyklickými antidepresivy a fenothiaziny může prodloužit QT interval a zvýšit riziko komorové arytmie. L-dopa, L-tyroxin, oxytocin a alkohol mohou zhoršit srdeční toleranci vůči beta2-sympatomimetikům. Současná léčba IMAO, furazolidonem a prokabinem může vést k hypertenzním reakcím. Při současném anestezii halogenovanými uhlovodíky je zvýšené riziko arytmií. Deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretika mohou potencovat hypokalemický účinek beta2-agonistů. Současná léčba digitálními glykosidy může zvyšovat náchýlnost k arytmiím. Dlouhodobé současné podávání s anticholinergními látkami nebylo studováno, a proto se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené – orální kandidóza, dysfonie, svalové spazmy, sucho v ústech. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní upozornění:** Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů se středním onemocněním a poruchami rytmu, tyreotoxikósu, diabetem, feochromocytomem, neléčenou hypokalémií, s aktivní nebo latentní formou tuberkulózy, plísnivými nebo virovými infekcemi v dýchacích cestách. Možnost výskytu paradoxního bronchospazmu, pneumonie, hypokalémie. S opatrností podávat u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo retencí moči. U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku, jako je např. rozmazané vidění, pak má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici relevantní data. **Zvláštní požadavky pro uchování:** Před výdejem uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Nevystavujte teplotám nad 50 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A 43122 Parma, Itálie. **Reg. č.:** EU/1/17/1208/006-009. **Datum revize textu:** 24. 03. 2022. Přípravek je pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci astmatu, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Před předepsáním přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku, na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: www.ema.europa.eu nebo na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz. Určeno pro odbornou veřejnost.

1.SPC přípravku Trimbow

* jediná extrafine fixní trojkombinace registrovaná v ČR, SÚKL březen, 2022

Obr. 3. Účinek SITT v léčbě astmy verzus ICS plus LABA na plicné funkcie a symptómy u pacientov s astmou (12)

*výsledky boli štatisticky významné. Pľúcne funkcie – významnosť definovaná 95 % CI a P-hodnotou, exacerbácie – významnosť definovaná 95 % CI, kontrola astmy – významnosť definovaná P-hodnotou. Skratky: BDP – beclomethasone dipropionate; CI – confidence interval; FF – fluticasone furoate; FLU – fluticasone; GLY – glycopyrronium; ICS – inhaled corticosteroid; IND – indacaterol; LABA – long-acting β_2 -agonist; MF mometasone furoate; SAL – salmeterol; UMEC – umeclidinium; VI – vilanterol

Bagnasco et al. v štúdiu analyzujúcej dotazníky (314 dotazníkov od lekárov liečiacich astmu) týkajúce sa skúseností s liečbou astmy zistili, že len 35,7 % lekárov odporúčalo inhalačnú triple terapiu (ITT) ako relevantnú možnosť liečby astmy. K ITT 61,8 % z nich sa prikláňalo, len ak nedosiahli kontrolu astmy pomocou „high ICS/LABA“. Až 81,2 % z nich súhlasilo s optimalizáciou inhalačnej liečby a indikáciou ITT ešte pred indikáciou biologickej liečby (2).

Kedy indikovať triple v liečbe astmy?

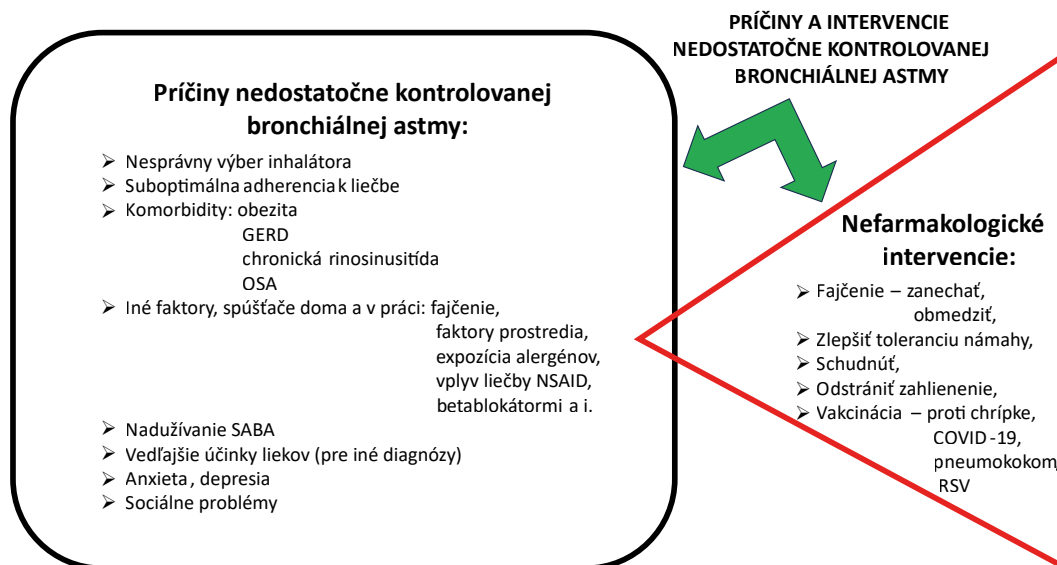
LAMA indikujeme do liečby astmy, ak stále pretrváva pri liečbe ICS/LABA obštrukcia v dýchacích cestách („airflow limitation“). V porovnaní s CHOCHP sa LAMA preferenčne indikovala u pacientov s anamnézou súčasného, aktívneho alebo zanechaného fajčenia s fixovanou obštrukciou a iným typom zápalu ako Th2. Napriek tomu štúdie doteraz nepreukázali významné rozdiely v účinnosti u ostatných, bez vymenovaných charakteristík (47). Pre nepriamy bronchodilatačný účinok (znižuje tonus hladkej svaloviny), redukciu hyperplázie, neuronálnu plasticitu mediovaných LAMA svojou anticholinergickou aktivitou sa odporúča včas zaradiť triple terapiu pri stredne ťažkej astme. Dosiahneme tak ústup symptómov, lepšiu kontrolu astmy, zredukujú sa potreba častej záchranej liečby a problematickej meniacej liečby „step up“ a „step down“ pomocou fixnej dvojkombinácie ICS/LABA (17).

Výber fixnej ITT nám umožňuje „step down“ dávkovanie ICS, čiže namiesto vysokých dávok ICS v FDC ICS/LABA použiť stredne vysoké dávky ICS v ITT (2).

Ideálne je u nedostatočne kontrolovanej astmy ísť na ITT zo stredne dávkovaného ICS/LABA. Mali by sme sa ju snažiť presadzovať, ak sa dosiahla vysoká až maximálna dávka ICS/LABA. Použitím ITT s LAMA možno pri stabilizácii astmy redukovat vysoké dávky ICS („step down“). Treba si uvedomiť individuálne klinické parametre (48), ako sú redukcia exacerbácií, kontrola symptómov astmy, zlepšenie kvality života, pľúcnych funkcií, ktoré možno dosiahnuť synergickou efektívnosťou LAMA použitím inhalačnej triple terapie (2).

Jednou z výziev v liečbe ťažkej astmy je tiež poznať jej endo/fenotypové charakteristiky a definovať ich pred indikáciou finančne náročnej biologickej liečby. GINA 2024 síce neuvádza nutnosť nasadenia triple terapie pred biologickou liečbou, ale viaceré klinické štúdie poukazujú na jej komplexné, zdravotno-socio-ekonomické výhody (2). Aj počas biologickej liečby možno meniť inhalačnú triple terapiu na FDC ICS/LABA (deeskalácia liečby) pri stabilizácii astmy (2). Naopak, ju možno zväžiť aj pri doterajšej biologickej liečbe s FDC, pri ktorej dochádza k zhoršeniu symptomatiky astmy, pričom treba pátrať po príčine zhoršenia (Obr. 4) (3).

Bagnasco et al. zistili v spomínanej dotazníkovej štúdiu, že inhalačná triple terapia si stále nenašla svoje postavenie (len u 71,3 % respondentov) a je nedocenená (2). Podobné výsledky uvádza aj SANI (Severe Asthma Network Registry) v Taliansku, kde použitie LAMA v ITT zaznamenali len u 40 % pacientov s ťažkou bronchiálnou astmou, aj pri užívaní biologickej liečby (49). Preto treba čo najefektívnejšie integrovať výsledky štúdií do klinickej praxe a zväžiť prídanie LAMA do liečby astmy.

Obr. 4. Příčiny a intervence nedostatočně kontrolované bronchiální astmy, upravené podle GINA 2024 (3)

Záver

Perzistujúca obštrukcia v dýchacích cestách a vysoká variabilita pľúcnych funkcií s narastaním symptomatiky astmy a jej exacerbáciami sú predikčné faktory pre indikáciu ITT, ktorá redukuje exacerbácie a zlepšuje pľúcne funkcie. Inhalačná triple terapia dokáže zlepšiť kvalitu života astmatikov. Touto liečbou možno predísť

nežiaducim návštevám na urgentných príjmoch a hospitalizáciám, či už pre stabilizáciu samotnej bronchiálnej astmy alebo riziko zhoršenia hlavne kardiovaskulárnych komorbidít pri nedostatočnej kontrole astmy. Inhalačná triple terapia v liečbe astmy by si pre uvedené dôvody mala nájsť svoje miesto v pneumologickej aj alergologickej praxi.

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.

LITERATÚRA

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2017-GINA.pdf>.
- Bagnasco D, Ansotegui I, Baiardina I, et al. Triple inhaled therapy in asthma: Beliefs, behaviours and doubts. *Pulm Pharmacol Therap.* 2024;87:102333. doi: 10.1016/j.pupt.2024.102333. Epub 2024 Nov 19.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_VMS.pdf.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple Inhaled Drug Protocol for the Treatment of Acute Severe Asthma*. *CHEST.* 2003;123(6):1908-15.
- Aalbers R, Park HS. Positioning of long-acting muscarinic antagonists in the management of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(5):386-393
- Gosens R, Gross N. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J.* 2018;52:1701247.
- Quirce S, Dominguez-Ortega J, Barranco P. Anticholinergics for treatment of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:84-93.
- Haney S, Hancox RJ. Recovery from bronchoconstriction and bronchodilator tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31:181-196.
- Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1198-1207.
- Luz MI, Aguiar R, Morais-Almeida M. The reality of LAMAs for adult asthmatic patients. *Expert Rev Respir Med, Expert Rev Respir Med.* 2020 Nov;14(11):1087-1094. doi: 10.1080/17476348.2020.1794828. Epub 2020 Jul.
- Calzetta A, Coppola B, et al. The Impact of Muscarinic Receptor Antagonists on Airway Inflammation: A Systematic Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2021;16:257-279.
- Wechsler ME, Oppenheimer JJ. Open-inhaler versus single-inhaler triple therapy (long-acting muscarinic antagonist, inhaled corticosteroid, and long-acting β_2 -agonist) in asthma patients: a narrative review. *Journal of asthma.* 2023;60(9):1633-1645.
- Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate oncedaily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: a randomised, phase IIIb, non-inferiority study (ARGON) [published correction appears in *Respir Med.* 2020 Dec;175:106186]. *Respir Med.* 2020;170:106021.
- Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2009-2019.
- Bos IS, Gosens R, Zuidhof AB, Schaafsma D, Halayko AJ, Meurs H, Zaagsma J. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison. *Eur Respir J.* 2007;30(4):653-661.
- Cazzola M, Puxeddu E, Matera MG, Rogliani P. A potential role of triple therapy for asthma patients. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(11):1079-1085.
- Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), M.M. Cloutier, A.P. Baptist, K. V. Blake, E.G. Brooks, T. Bryant-Stephens, E. DiMango, A.E. Dixon, K.S. Elward, T. Hartert, J.A. Krishnan, R.F. Lemanske Jr., D.R. Ouellette, W.D. Pace, M. Schatz, N.S. Skolnik, J.W. Stout, S.J. Teach, C.A. Umscheid, C.G. Walsh, 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the national asthma education and prevention Program coordinating committee expert panel working group, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(6):1217-1270.
- Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):69-84. -1.Epub 2020 Sep 9. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Jan 4: PMID: 32918892
- Kerstjens HAM, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med.* 2016;117:198-206.
- Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, et al. The effect of tiotropium in symptomatic asthma despite low- to medium-dose inhaled corticosteroids: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:104-113.e2.

Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Steatóza jater a diabetes mellitus 2. typu

Jan Škrha

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Při rozvoji jaterní steatózy a diabetu 2. typu se uplatňují prakticky shodné patogenetické mechanismy. Aktuální poznatky přinášejí bližší informaci o metabolických souvislostech obou onemocnění. Nová nomenklatura onemocnění jater metabolického charakteru a nedávno definované podtypy diabetu 2. typu přinášejí nový pohled na obě onemocnění a vztah mezi nimi. Narůstající výskyt v populaci je podnětem nejen k časně diagnostice, ale následně i k možnostem současné terapie. Tím se otevírá cesta k prevenci, která vychází ze zdravého životního stylu uplatňovaného od nejútlejšího věku.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, steatotické postižení jater, patogeneze, diagnostika, terapie.

Liver steatosis and Type 2 diabetes mellitus

Development of liver steatosis and Type 2 diabetes mellitus is caused by identical pathogenic mechanisms. Actual discoveries bring narrower information on the relationship of both diseases. New nomenclature of the metabolic liver disease and recently defined subtypes of Type 2 diabetes bring new insight on both diseases and their relationship. Increasing prevalence generates the needs not only for early diagnosis but for targeted treatment as well. The way to prevention based on healthy lifestyle has been opened to be realized from the early childhood.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, steatotic liver disease, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Diabetes mellitus 2. typu i steatóza jater jsou klinické stavy, které existují jak samostatně, tak často jeden provází druhý. Již léta se zkoumá jejich vzájemné metabolické působení. To vede k řadě otázek v oblasti epidemiologie, patofyziologických mechanismů a možností přesné diagnostiky i terapeutických opatření. Tento přehledový článek se tudíž zaměřuje na aktuální poznatky v uvedených čtyřech oblastech. Jeho cílem však není podrobný pohled na vývoj jak jaterního onemocnění vzešlého z depozit tuku, tak diabetu samotného. Historický přehled poznatků o vývoji steatózy jater je uveden v přehledovém článku (1).

Od devadesátých let minulého století došlo k obrovskému nárůstu publikací o nealkoholovém tukovém onemocnění jater označovaném zkratkou NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) (1). Již dříve se vědělo o steatóze jater u pacientů s diabetem 2. typu, ale též i u pacientů bez diabetu. V obou situacích se zjišťovala inzulinová rezistence. Depozita tuku ve formě malokapénkové či velkokapénkové steatózy v hepatocytech popisovali histologové před desítkami let, a to právě i u pacientů s diabetem 2. typu. Obraz NAFLD byl pozorován také u pacientů s obezitou či s poruchami lipidového metabolismu, takže se pozornost obracela k metabolickým onemocněním vedle řady jiných stavů ve-

doucích k jaterní steatóze. V posledním desetiletí došlo k výraznému rozvoji poznání, které vyústilo do zcela nového hodnocení onemocnění jater a diabetu.

Nové označení metabolického postižení jater

Více než tři desítky let se používalo označení nealkoholové tukové onemocnění jater (NAFLD) a nealkoholová steatohepatitida (NASH). Pouhá depozita tuku v hepatocytech odpovídající prosté steatóze přecházela postupně do zánětlivého stadia. Došlo k rozvoji fibrózy, z níž se následně vyvíjela cirhotická přestavba jater. Přesná diagnóza vyplývala z histologického obrazu. NAFLD byl definován jako široký termín zahrnující všechny stavy a stadia u osob, u nichž $\geq 5\%$ hepatocytů mělo makrovezikulární steatózu, která nebyla způsobena jinou příčinou (např. léky, hladověním či monogenními chorobami). Současně tyto osoby nekonzumovaly alkohol nebo jen jeho minimální množství (méně než 20 g/den u žen a méně než 30 g/den u mužů) (2).

Studium metabolických stavů podmíněných diabetem, obezitou či poruchami metabolismu lipidů ve vztahu ke zmíněné steatóze jater vedlo ke zdůraznění metabolického aspektu v názvu jaterního postižení.

Zároveň se široce diskutoval pojem „nealkoholový“ a „tukový“ (v pojmu „fatty“) jako stigmatizující. V roce 2023 byl navržen na základě tzv. delfské techniky charakterizované konsenzem skupinového názoru odborných společností i laické veřejnosti metabolicky orientovaný název. Zkratka NAFLD se nahradila označením MASLD (metabolická dysfunkce asociovaná se steatózou jater) a místo NASH se navrhl MASH (metabolická dysfunkce asociovaná se steatohepatitidou). Základem obou stavů je steatotické onemocnění jater (Obr. 1) (3).

Uvedené rozdělení dokládá heterogenitu situací, které se pojí se steatotickým onemocněním jater. Současně je patrný odstupňovaný podíl alkoholu, který může dále přispívat k progresi změn v jaterní tkáni. Samotný („čistý“) MASLD je pak obrazem rozvoje steatotického postižení jater vlivem metabolických příčin, kam patří především diabetes, obezita, poruchy metabolismu lipidů a s nimi se často pojící arteriální hypertenze. Klinické diagnóze MASLD je věnovaný v časopise Vnitřní lékařství podrobný přehledový článek, který vyšel v minulém roce (4).

Epidemiologie vztahu MASLD a diabetu 2. typu

Řada studií se zaměřila na vývoj diabetu 2. typu a stejně tak na vývoj jaterní steatózy v jednotlivých částech světa. V publikacích se zdokumentovaly značné rozdíly podle toho, ve kterých zemích, resp. kontinentech, byly nálezy zpracovány. Jeden ze základních problémů, které se mohou podílet na rozdílných výsledcích, je samotná diagnostika jaterní steatózy. Na rozdíl od diabetu, jehož diagnostický průkaz je laboratorně jednoznačný, se diagnóza jaterního postižení opírá o různé metody (viz níže), které však poskytují výsledky s různou senzitivitou.

Rozdíly vyplývají i z jedné z posledních metaanalýz, která současně provedla srovnání NAFLD a MASLD (5). V této rozsáhlé analýze autoři zpracovali 395 studií ze 40 zemí, které zahrnuly téměř 6,9 milionů pacientů s diagnózou NAFLD a přes 1,7 milionů pacientů s diagnózou MASLD. Prevalence diabetu 2. typu byla u pacientů s diagnózou NAFLD 28,3 % (s 95% konfidenčním intervalem 25,2–31,6 %) a u pacientů s diagnózou MASLD 26,2 % (interval 23,9–28,6 %). Vedle toho incidence diabetu 2. typu byla 24,6 (20,7–29,2) na 1000 osob a rok u NAFLD, kdežto 26,9 (7,3–44,4) na 1000 osob a rok u MASLD. Podle jiné analýzy došlo od roku 1990 ke vzestupu prevalence jaterní steatózy (NAFLD/MASLD) z 25,5 % na 32,4 % v roce 2022 (6). V rámci hodnocení mortality bylo riziko úmrtí u pacientů s MASLD 1,93x vyšší než u ostatní populace (7).

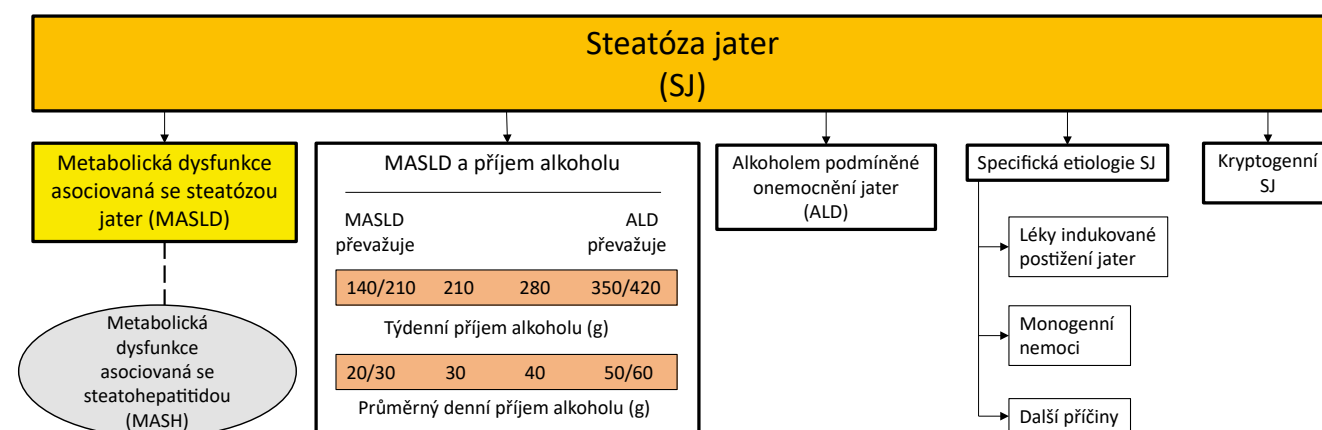
Na základě epidemiologických analýz je zřejmý celosvětový nárůst jak MASLD, tak diabetu 2. typu, který odhaduje navýšení v následujících dvaceti letech až o 50 %. Tyto údaje dokládají, že obě onemocnění představují do budoucna závažný zdravotní problém, který si vyžádá rostoucí léčebná opatření a současně širší uplatňování prevence.

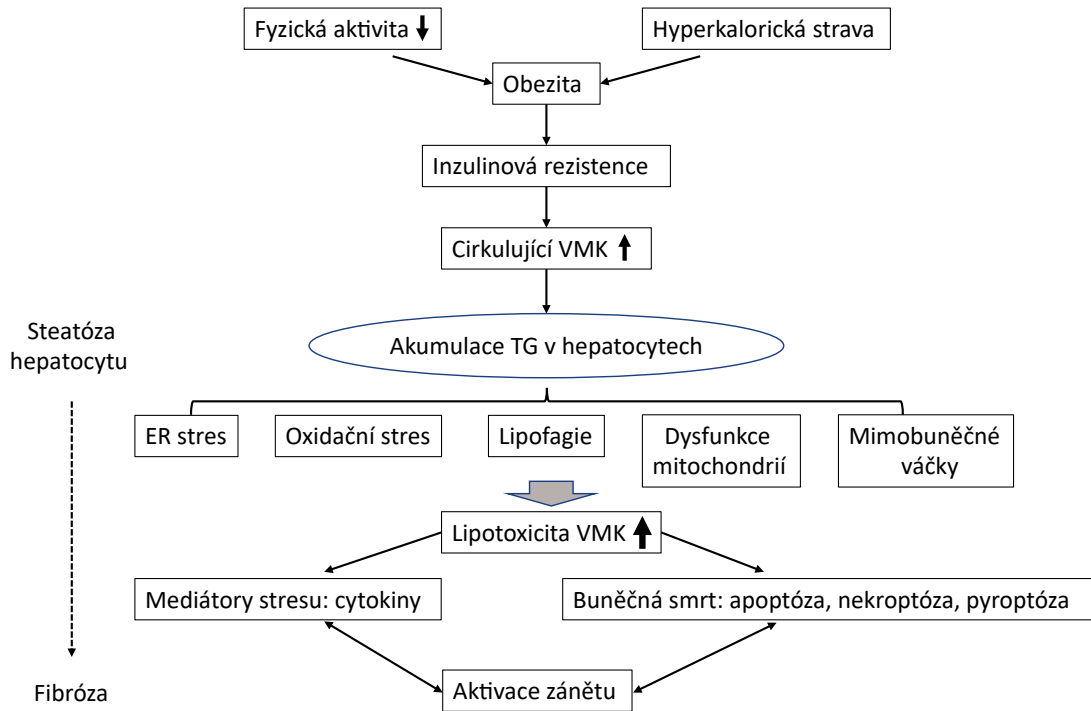
Patogeneze MASLD a diabetu 2. typu

Patogeneze steatózy jater je komplexní proces, v němž sehrávají podstatnou úlohu lipidy (8). Snížená fyzická aktivita spolu s nadměrným kalorickým příjmem jsou nejčastější příčinou vzestupu hmotnosti a rozvoje inzulinové rezistence (Obr. 2). Tento stav provází zvýšené koncentrace cirkulujících volných mastných kyselin (VMK) podmiňujících tvorbu triacylglycerolů (TG), které se akumulují v hepatocyty. Vedle exogenních (dietních) zdrojů se na lipidech ukládaných v hepatocytech podílejí i mastné kyseliny uvolněné z tukové tkáně, z nichž se resyntetizují triacylglyceroly. Tato „de novo“ syntéza je druhým a podstatným zdrojem lipidů v hepatocytech. Na transportu mastných kyselin z plazmy do jaterní buňky se podílejí transportní proteiny (fatty acid transport proteins, FATPs). Jejich deficit vedl v experimentu k výraznému snížení jaterní steatózy.

Lipidy akumulované v jaterní buňce nejsou inertní, ale vedou k funkčním a následně i morfologickým změnám (Obr. 2). Hlavní úlohu sehrává lipotoxicita VMK, která je podmíněna jejich lipoperoxidací a následně zvýšenou tvorbou reaktivních forem kyslíku. V buňce se aktivuje endoplazmatické retikulum (ER) (dochází k tzv. stresu ER), což vede k uvolnění proapoptotických proteinů (8). Ty pak způsobí dysfunkci mitochondrií. Uvolnění cytochromu C a aktivace kaspáz vede k apoptóze buněk. Celý proces vyústí do zánětlivé reakce, která se jednak manifestuje uvolněním cytokinů, jednak se podílí i na zániku hepatocytů. Lipotoxicita je v současné době považována za hlavní příčinu rozvoje zánětlivé reakce, při níž přechází prostá steatóza (MASLD) do steatohepatitidy (MASH). Mimobuněčné váčky jsou odezvou zánětlivé reakce, nesou mediátory zánětu a jsou proto také označovány jako zánětlivé váčky. Významnou úlohu při rozvoji MASLD sehrává též mikrobiální dysbióza střeva, která ovlivňuje metabolickou homeostázu organismu, a tím i rozvoj dalších onemocnění (8). Celý proces je modifikován individuálními rozdíly v působení genetických, dietních, behaviorálních, ale i zevních faktorů.

Obr. 1. Schematické rozdělení stavů se steatózou jater podle Delfského protokolu (upraveno podle 3)



Obr. 2. Patogenetické mechanismy rozvoje jaterní steatózy (MASLD) s přechodem do fibrózy (podle 8). VMK – volné mastné kyseliny

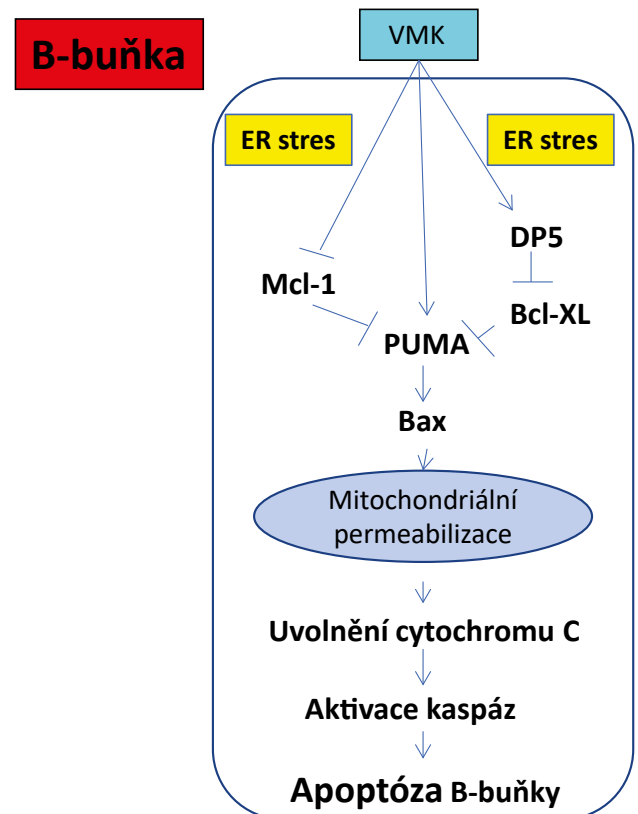
Změny v játrech, a tedy i další progrese MASLD a MASH, jsou podmíněny porušenou regulací imunitního systému (9). Tato dysregulace ovlivňuje funkci jednotlivých buněk, tedy hepatocytů, makrofágů (Kupferových buněk) a dalších, včetně jejich vzájemných vztahů. Zatímco krátce působící aktivace imunitního systému má protektivní efekt, dlouhodobá expozice zánětlivé reakci naopak snižuje ochranný efekt imunitního systému. To nastává při vystupňovaném oxidačním stresu při zvýšené lipotoxicitě. Celý komplex dějů je složitý, odkazují proto na podrobný přehledový článek (9).

Porovnáme-li změny v hepatocytu a B-buňce Langerhansových ostrůvků, jsou výše popisované děje prakticky totožné v patogeneze postižení (Obr. 3). Uvnitř buňky dochází k poruše funkce endoplazmatického retikula (tzv. ER stres), k expresi proapoptotických faktorů, následně k porušené funkci mitochondrií s uvolněním cytochromu C a kaspáz, které pak podmíní apoptózu buňky (10). Je tedy zřejmé, že stejný vyvolávající faktor, volné mastné kyseliny a následně triglyceridy ukládané uvnitř různých buněk, vede ke stejným buněčným změnám. Jejich objasnění pak může vést k účinné terapii.

Heterogenita diabetu 2. typu a MASLD

Klinická hodnocení pacientů s diabetem 2. typu již řadu let svědčí o rozmanitosti tohoto onemocnění. Nejedná se tudíž o zcela uniformní jednotku. Před několika lety provedená tzv. klastrová analýza přinesla nový pohled na členění tohoto typu diabetu (11). Analýza vyšla z hodnocení šesti základních parametrů (pozitivity/negativity protilátek antiGAD, HbA1c při zjištění diagnózy diabetu, BMI, věku při diagnóze, C-peptidu použitím pro hodnocení inzulínové sekrece (HOMA2-B) a C-peptidu použitím pro hodnocení inzulínové rezistence (HOMA2-IR), které vedly k rozlišení čtyř podskupin diabetu 2. typu. Vedle závažného inzulín-deficientního diabetu (Severe Insulin-Deficient Diabetes, SIDD) byl hodnocen

závažný inzulín-rezistentní diabetes (Severe Insulin-Resistant Diabetes, SIRD), mírný diabetes asociovaný s obezitou (Moderate Obesity-Related Diabetes, MOD) a mírný diabetes asociovaný s vyšším věkem (Moderate

Obr. 3. Vliv volných mastných kyselin na rozvoj apoptózy B-buňky. ER stres blokuje anti-apoptotické faktory Mcl-1 a Bcl-XL s uplatněním proapoptotických faktorů PUMA a Bax a následným rozvojem dysfunkce mitochondrií (podle 10)

Age-Related diabetes, MARD). Tato analýza ukázala, v čem se jednotlivé podskupiny liší, jaký je jejich sklon ke komplikacím (např. SIDD k retinopatii a neuropatii, SIRD k nefropatii a NAFLD) (11, 12). Z procentového výskytu jednotlivých podtypů vyplývá, že v evropské populaci je asi 15 % diabetiků klasifikovaných jako SIRD (12).

Nedávná studie hodnotící vztah jaterní steatózy k podskupinám diabetu 2. typu nově potvrdila významně vyšší zastoupení diabetu odpovídajícího SIRD u pacientů s MASLD (13). Pro obě onemocnění je charakteristická inzulinová rezistence. Navíc se však ukázalo, že podskupina SIRD je provázána signifikantně vyšším sklonem k rozvoji fibrózy, kdežto u pacientů s MOD byl přechod do fibrózy zcela vzácný. Závažnost jaterních změn je tudíž v úzkém vztahu k určité podskupině diabetu 2. typu, což vede k požadavku časné a správné diagnostiky a následně k adekvátně volené léčbě. Znamená to, že odhalení rizikových jedinců je důležité pro intenzivně vedenou léčbu, která může významně ovlivnit další vývoj onemocnění. V současné době se však v naší republice a ani celosvětově dosud rutinně neprovádí subtypizace diabetu 2. typu. Rozhodování tudíž bude záležet více na klinickém zhodnocení pacienta a výsledcích kompenzace diabetu a současně na možnosti provést jednoduché neinvazivní vyšetření jater, které by ozřejmilo jejich stav.

Současné možnosti diagnostiky MASLD

Stanovení diagnózy jaterní steatózy nemusí být jednoduché zvláště u neoběžného pacienta. Stav bývá dlouhodobě asymptomatický, kdežto klinické příznaky svědčící pro jaterní postižení (např. bolesti, žloutenka) jsou signálem progresu onemocnění. V takovém případě se mnohdy jedná o závažnější onemocnění než o pouhou steatózu (4). Jednoznačný průkaz histologickým vyšetřením, které je jistě potvrzením jaterního onemocnění, není použitelnou metodou v běžné klinické praxi. Časná diagnostika má vycházet, pokud je to možné, z neinvazivních, jednoduchých a finančně nenáročných metod, které by byly široce dostupné. Na druhé straně je zapotřebí hodnotit i senzitivitu a specifitu dané metody.

Laboratorní metody

V první řadě je třeba uvést, že se neprovádí široký screening, ale vyšetření jsou určena pro rizikové skupiny. Právě diabetes 2. typu a obezita jsou hlavními metabolickými stavy, s nimiž se často sdružuje MASLD a u nichž je vyšetření jater za účelem zjištění steatózy vhodné. Biochemické parametry, k nimž patří enzymy ALT, AST, GGT a ALP, nejsou specifické jen pro MASLD, neboť jsou závislé obecně na funkci jater a mění se i při jiných jaterních onemocněních. Posuzování laboratorních parametrů vedlo k návrhu vyšetření v panelech nebo pomocí různých indexů (Index tukového postižení jater (FLI), Index triglyceridy/glykemie nalačno (TyG), Index jaterní steatózy (HSI), podíl AST a trombocytů, BARD skóre, skóre jaterního tuku NAFLD (NLFS), Steatotest aj.) (14). V této přehledové práci jsou uvedeny i limitace těchto indexů či panelů.

V současné době se používá Fib-4 skóre, které vychází ve výpočtu z věku pacienta, počtu trombocytů a aktivity AST a ALT v krvi. Jeho hodnota vyšší než 1,3 je považována za pozitivní pro možnou fibrózu (2). U pacientů s diabetem 2. typu a MASLD se ukázal rozdíl proti pacientům bez diabetu. Fig-4 skóre u diabetiků ve věku nad 65 let má sníženou senzitivitu. Proto byl navržen modifikovaný či optimalizovaný index DFI

(diabetes fibrosis index), který vychází z nelineárního modelu a přesněji stanovuje přítomnost fibrózy u diabetiků i se zřetelem k věku (15).

Zobrazovací metody

Použití ultrasonografie, ačkoli je běžně dostupné a laciné, neposkytuje dostatečně průkazné výsledky a závisí na zkušenostech vyšetřujícího. Aktuálně se do popředí metod dostává elastografie založená na principu ultrazvukového vyšetření, ale která umožňuje posoudit rozvoj fibrózy a tuhosti jaterní tkáně. S výhodou se kombinuje s biomarkery nebo jinými metodami zobrazení (magnetickou rezonancí, MRI) zvyšujícími výtěžnost nálezu. Další možností je fibrosken, též signalizující fibrózu, ale jeho výsledky jsou negativně ovlivněny přítomností ascitu nebo množstvím tuku při obezitě. Zeslabení ultrazvukového signálu vlivem tuku, a tedy přítomnost steatózy, je podstatou parametru CAP (controlled attenuation parameter). Vyšetření nezávisí na zkušenostech vyšetřujícího, ale není optimální metodou u pacientů s malým stupněm steatózy u metabolicky asociované steatohepatitidy (MASH), u níž má malou citlivost. Dobré výsledky poskytuje magnetická rezonance (MRI, magnetic resonance imaging), kterou lze použít k časnému zachytu jaterní patologie, případně v kombinaci s elastografií (MRE, magnetic resonance elastography). Další metodou s doloženými výsledky je magnetická rezonance kombinovaná s hodnocením protonové denzity tukové frakce (MRI-PDFF), ale jako drahá metoda se nehodí k běžnému posuzování steatózy (16). Počítačová tomografie (CT) není vhodnou metodou k posuzování steatózy jater zejména u osob s vyšším stupněm obezity, a navíc znamená radiační zátěž pro vyšetřovanou osobu. Zhodnocení uvedených zobrazovacích metod je shrnuto v přehledovém sdělení (14).

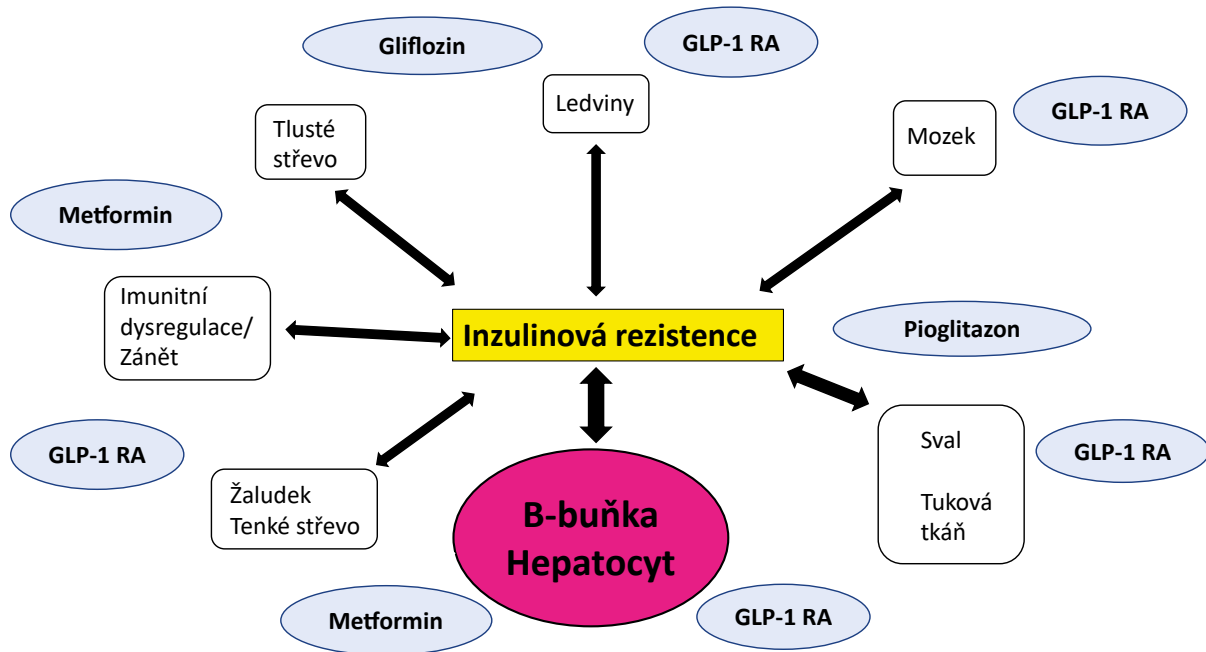
Další perspektiva v diagnostice

Přes velký pokrok, který přinesly současné možnosti zobrazovacích metod, zůstávají určité limity, takže se hledají další cesty. Do budoucna se jeví jako slibné využití extracelulárních vezikul, tedy mimobuněčných váčků, které cirkulují v plazmě a vychytávají se v jaterní tkáni zejména prostřednictvím Kupferových buněk, tedy makrofágů (14). Tyto váčky se označují jako ektozomy nebo exozomy podle místa tvorby jejich lipoproteinového obalu. Původně byly řazeny k buněčnému odpadu (tzv. debris) než se ukázalo, že jsou specifickými produkty svých mateřských buněk a fungují jako přenašeči důležitých molekul (mikroRNA, proteinů, lipidů aj.). Jsou tudíž určitým obrazem metabolického stavu svých mateřských buněk. Procesy, které vedou ke změnám těchto buněk, jako je např. steatóza, rozvoj fibrózy, cirhózy nebo karcinomu, se promítají do změn transportovaných molekul uvnitř exosomů, které lze pak využívat jako nové biomarkery i diagnosticky. Již nyní se objevuje termín „exosomopatie“ na označení procesů, které souvisejí s působením exosomů (17). Tím vznikají nové možnosti pro diagnostiku patologických procesů zejména do budoucna. Tato cesta je slibná i v hepatologii s využitím při diagnostice MASLD.

Aktuální trendy v léčbě MASLD v kombinaci s diabetem

Terapeutické možnosti u jaterních chorob a diabetu by měly vycházet z ovlivnění patogenetických faktorů, které se podílejí na rozvoji

Obr. 4. Působení antidiabetických léků včetně ovlivnění inzulínové rezistence



obou onemocnění. Sem patří zejména ovlivnění chronického zánětu, který úzce souvisí s rozvojem zvýšeného oxidačního stresu a lipotoxicity. Na samotný MASLD není specifický lék a základem jsou všeobecná doporučení, která zahrnují úpravu životního stylu, tedy pravidelnou fyzickou aktivitu a vhodné dietní návyky, jak jsou podrobněji uvedeny i ve zmíněném článku, a proto je zde nerozebírám (4). Tato opatření jsou prakticky stejná i pro pacienty s diabetem, u něhož jsou požadavkem dobré kompenzace. Současně podporují dosažení vhodné tělesné hmotnosti. Také poznatky z bariatrické chirurgie svědčí pro komplexní efekt s příznivým vlivem na obezitu, diabetes, kardiovaskulární prognózu a jaterní tkáň s přítomnou diagnózou MASLD (18).

Možnosti farmakoterapie jaterní steatózy

Vedle základních nefarmakologických opatření se nyní využívají moderní léky, které přesahují terapeutický rámec diabetu a mohou tudíž příznivě ovlivnit i jaterní tkáň (2). Starý a široce užívaný metformin má spíše neutrální vliv na MASLD a neovlivňuje rozvoj fibrózy, jak bylo dokumentováno histologicky. Současné poznatky dokládají jeho mnohočetné efekty vedle metabolického působení v játrech též na imunitní systém. Příznivý efekt mají glitazony (thiazolidindiony), v současné době pioglitazon, který snižuje inzulínovou rezistenci a podmiňuje redistribuci tukové tkáně se snížením viscerálního tuku a snížením steatózy. Na druhé straně je třeba pamatovat na jeho vliv na přírůstek hmotnosti. Významné efekty se prokazují u obou moderních skupin antidiabetik, k nimž patří GLP-1 receptorová analoga a glifloziny. Jejich příznivé působení na kardiometabolické rizikové faktory a redukci hmotnosti se promítá do zlepšení (snížení) steatózy. Dosud však není doložen efekt na rozvoj fibrózy (2, 19). Probíhající studie zatím nepodávají informaci o dlouhodobém účinku GLP-1 receptorových analogů, jejichž efekt je závislý na včasnosti podání (18). Zdá se, že významnější příznivé působení na MASLD se dosahuje

kombinací GLP-1 a GIP analogů. Při srovnání GLP-1 analogů a gliflozinů (SGLT2 inhibitorů) je doložen větší efekt u GLP-1 analogů (20). Nicméně je třeba pamatovat, že i účinnost těchto léků je souběžně ovlivněna životním stylem pacienta, a tím je podmíněn i výsledný efekt promítající se do MASLD. Studie srovnávající pioglitazon a SGLT2 inhibitor ipragliflozin ukázala silnější efekt gliflozinu, a to i s delším trváním (21). Výsledky posledních studií dokumentují příznivé účinky všech čtyř uvedených skupin antidiabetik na MASLD, které vyplývají i z jejich mnohočetného působení v organismu (Obr. 4).

Perspektivy pro léčbu MASLD

V současné době se uvažuje o dalších trendech terapeutických opatření, které by mohly cíleně ovlivnit patogenetické procesy. Poznatky o střevním mikrobiomu a jeho vlivu na rozvoj MASLD podporují využití látek ovlivňujících mikroflóru složením stravy, ale vedle toho i ovlivněním imunitních mechanismů, které se podílejí na aktivaci makrofágů v jaterní tkáni (8, 9). Uvažuje se o využití exosomů zmíněných v diagnostické části, neboť jsou obrazem stavu postižení různých buněk včetně imunitního systému. Exosomy by mohly sloužit jako transportéry látek ovlivňujících nitrobuněčné děje, a tím snížit rozvoj steatózy či fibrózy (14). Tato cesta je však teprve v počátcích.

Závěr

Prevalence diabetu 2. typu i MASLD v poslední době narůstá. Včasná diagnostika a odhalení rizikových faktorů může do budoucna usnadnit preventivní opatření a využití moderních léků se specifickým mechanismem působení. Prevence a léčba MASLD může příznivě ovlivnit funkci beta buněk pankreatu a zlepšit působení inzulínu v periferních tkáních. Důsledná režimová a farmakologická léčba diabetu naopak může předcházet steatotickému postižení jater. Zda tomu tak skutečně bude, nám ukáží probíhající klinické studie.

URSOSAN[®]

ursodeoxycholová kyselina



Léčba hepatitid různé etiologie s cholestatickým syndromem¹

U pacientů s nealkoholickou steatohepatidou UDCA signifikantně snižuje:^{2,3,4}

- 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. Ratziu 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 litotrypsii s funkčním žlučníkem. 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) rozděleně 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 žlučníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučníku; 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 nadbříšku. **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, nifedipinem 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 seznámte 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.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Článek byl podpořen projektem RVO-VFN00064165 (Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD – Reconciling the present with the past. JHEP REPORT. 2021; 3, 3. Doi:10.1016/j.jhep.2021.100261.
2. Rinella ME, Neruschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology. 2023;77:1797-1835.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023;78:1966-1986.
4. Šmíd V, Dvořák K. Jaterní manifestace metabolického syndromu se nyní jmenuje MASLD – aktuální pohled na nejčastější onemocnění jater současnosti. Vnitř Lék. 2024;70(1):E8-E14. <https://doi.org/10.36290/vnl.2024.013>.
5. Cao L, An Y, Liu HY, et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2024; 22:101. doi.org/10.1186/s12916-024-03315-0.
6. 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(9):851-861.
7. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gut. 2021;70(7):1375-382.
8. Li Y, Yang P, Ye J, et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. Lipids in Health and Disease (2024) 23:117. doi.org/10.1186/s12944-024-02108-x
9. Dong T, Li J, Liu Y, et al. Roles of immune dysregulation in MASLD. Biomedicine & Pharmacotherapy 170 (2024) 116069.
10. Škrha J. Patogeneze diabetes mellitus 1. a 2. typu v roce 2011 – jednotící model poruchy glykoregulace. Vnitř Lék. 2011;57:949-953.
11. Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diab & Endocrinol. 2018;6:361-369.
12. Škrha J. Klasifikace diabetu 2022 – perspektiva moderního přístupu k diabetu. Acta medicinae. 2022;15:30-33.
13. Martinez-Sánchez FD, Medina-Julio D, Cordova-Gallardo J, et al. Type 2 Diabetes Subtypes and Their Role in Metabolic Liver Disease and Fibrosis Progression. Med Sci Monit. 2024;30:e946016.
14. Gurjar S, Bhat RA, Upadhyay R, Shen RP. Extracellular vesicle-mediated approaches for the diagnosis and therapy of MASLD: current advances and future prospective. Lipids in Health and Disease. 2025; 24:5 doi.org/10.1186/s12944-024-02396-3.
15. Kim J, Ito T, Arai T, et al. Modified FIB-4 Index in Type 2 Diabetes Mellitus with Steatosis: A Non-Linear Predictive Model for Advanced Hepatic Fibrosis. Diagnostics. 2024;14:2500. doi.org/10.3390/diagnostics14222500.
16. Malandris K, Korakas E, Sarakapiona A, et al. Accuracy of Controlled Attenuation Parameter for Liver Steatosis in High-Risk Patients for MASLD Using MRI Proton Density Fat Fraction as Reference Standard. Digestive Diseases and Sciences. 2024; doi.org/10.1007/s10620-024-08799-7.
17. Korc M. Pancreatic Cancer-Associated Diabetes Is an „Exosomopathy“. Clin Cancer Res. 2015; 21:1508-1510.
18. Kumar J, Mohsin S, Hasan M, et al. Cardiovascular outcomes post bariatric surgery in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – A systematic review and meta-analysis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2024; 48: 102261.
19. Soresi M, Giannitrapani L. Glucagon-like peptide 1 agonists are potentially useful drugs for treating metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. World J Gastroenterol. 2024;30(30):3541-3547.
20. Kuo CC, Chuang MH, Li CH, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Liver Outcomes in Patients With MASLD and Type 2 Diabetes. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2025;0:1-12 doi.org/10.1111/apt.18502.
21. Ito D, Shimizu S, Haisa A, et al. Long-term effects of ipragliflozin and pioglitazone on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes: 5 year observational follow-up of a randomized, 24 week, active-controlled trial Effect of ipragliflozin in MASLD. J Diabetes Investig. 2024;15:1220-1230.

Nové terapeutické možnosti a trendy v léčbě mnohočetného myelomu

Roman Hájek^{1,2}, Ludmila Muroňová^{1,2}, Jana Mihályová^{1,2}, Michaela Hornáková¹, Tereza Popková^{1,2}, Hana Plonková¹, Tomáš Jelínek^{1,2}

¹Klinika hematologie FN Ostrava

²Klinika hematologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Pokrok v léčbě mnohočetného myelomu (MM) je mimořádný. Kombinované režimy, které se u nové diagnózy dostávají do standardně používané terapie, dosahují doby do progresu více než sedm let. V České republice očekáváme v roce 2025 schválení čtyřkombinace anti-CD38 monoklonální protilátky (mAb) spolu s proteasomovým inhibitorem (PI), imunomodulační látkou (IMiD) a dexametazonem. Není zatím jasné, zda konsolidace autologní transplantací při této čtyřkombinaci bude přínosem stran prodloužení doby do progresu. Doslova exploze nastala ve vývoji imunoterapie. Autologní T-lymfocyty s chiméricky upraveným receptorem (CAR T-lymfocyty) cíleným na BCMA antigen se v USA již dostaly do druhé linie léčby. Vývoj je ještě rychlejší u bispecifických protilátek (bsAb). V pozdním relapsu máme k dispozici bsAb, které cílí na BCMA a GPRC5D antigen. V rámci klinických studií se zkouší další terapeutické cíle (např. FcRH5) i kombinované režimy (např. bsAb, PI, IMiD). Účinnost těchto kombinací v první linii je 90–100 %, přičemž vysoké procento pacientů dosahuje negativní minimální reziduální nemoci (MRD). Vyhodnocování MRD v klinických studiích bylo v roce 2024 schváleno jako primární výsledkový cíl a je pravděpodobné, že směřujeme do období MRD řízené terapie.

Klíčová slova: imunoterapie, minimální reziduální nemoc, CAR T-lymfocyty, bispecifické protilátky.

New therapeutic options and trends in the treatment of multiple myeloma

Progress in multiple myeloma (MM) treatment is remarkable. Combined regimens for newly diagnosed MM patients achieve progression-free survival of more than seven years. In the Czech Republic, the approval of a four-drug combination of anti-CD38 monoclonal antibody (mAb) with a proteasome inhibitor (PI), immunomodulatory agent (IMiD) and dexamethasone is expected in 2025. It is not yet clear whether consolidation with autologous transplantation will be beneficial in terms of extending the time to progression. The development of immunotherapy has literally exploded. Autologous chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells) targeting the BCMA antigen have already been approved for second-line therapy in the USA. The development of bispecific antibodies (bsAb) is even faster. Bispecific antibodies targeting BCMA and GPRC5D antigens are available in late relapse. Clinical trials are testing additional therapeutic targets (e.g., FcRH5) and combination regimens (e.g., bsAb, PI, IMiD). Response rates to these combinations in the first line treatment are 90–100 %, with a high percentage of patients achieving minimal residual disease (MRD) negativity. In 2024, assessment of MRD was approved as a primary outcome in clinical trials and it is likely that we are now moving towards an era of MRD-driven therapy.

Key words: immunotherapy, minimal residual disease, CAR T-cells, bispecific antibodies.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) tvoří 1 % všech nádorových onemocnění a přibližně 10 % krevních nádorů. V léčbě MM bylo v posledních deseti letech dosaženo značného pokroku. Do léčby bylo zavedeno

více než 20 různých dvojkombinací, trojkombinací a čtyřkombinací (1). Řada z těchto režimů našla své místo v léčbě MM doslova jen přechodně, neboť při vysoké ceně nabízely tyto nové léky jen nepatrné ovlivnění dlouhodobé prognózy. V záplavě informací, nových léků

a jejich kombinací často regulačním úřadům a plátcům unikalo, že nejpodstatnější pro všechny je rychlá úhrada režimů se zásadním dopadem na prognózu a případnou vyléčitelnost, tzv. game changers. Takových léků, či spíše léčebných kombinovaných režimů, není mnoho. Oproti jiným kombinacím léků mají v podobných podmínkách (léčebná linie, typ nemocných...) asi dvojnásobnou délku doby do další progresse. Existuje klinickými studiemi ověřený synergický efekt u kombinace proteasomových inhibitorů a imunomodulačních látek. Proto i režim bortezomib-lenalidomid-dexametazon byl prvním z vysoce účinných režimů (2). Podobně významný synergický efekt existuje mezi lenalidomidem a antiCD38 monoklonální protilátkou. Od roku 2020 byl představený nový standard léčby nemocných s nově diagnostikovaným MM (NDMM) – trojkombinace daratumumab-lenalidomid-dexametazon (DaraRd) (3). Od roku 2024 je tu nový standard pro NDMM, a to čtyřkombinace vzniklá spojením všech výše uvedených léků (4–5). V léčbě relabujícího a refrakterního MM (RRMM) se od roku 2020 začala prosazovat skupina léků označovaná „moderní imunoterapie“, kam řadíme bispecifické protilátky a CAR-T léčbu, u kterých v současnosti probíhá intenzivní klinický výzkum u časných RRMM a NDMM (1, 6). V USA se již CAR-T posunula do druhé léčebné linie (7). V Evropě je doposud indikací pokročilý RRMM, respektive úhrada je od čtvrté léčebné linie.

V roce 2024 došlo k zásadnímu pokroku ve vyhodnocování klinických studií, kdy byl poprvé odsouhlasen FDA ODAC (Food and Drug Administration Oncologic Drugs Advisory Committee) jako nový primární výsledkový cíl negativní stav minimální reziduální nemoci (Minimal Residual Disease; MRD) (8). Při mimořádné účinnosti nových testovaných kombinací dosahujících dob do progresse v klinických studiích vyšších než 7 roků šlo o velmi netrpělivě očekávaný krok, který pomůže rychleji vyhodnotit přínos nových postupů. Lze se oprávněně domnívat, že stávající režimy mají potenciál dosáhnout vyléčitelnosti asi u 40 % ze všech nemocných, v tomto článku popisujeme klíčové posuny a trendy v léčbě MM v roce 2024.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom (NDMM)

Režim daratumumab-lenalidomid-dexametazon (DaraRd) byl jeden z nejvýznamnějších „game changer“ současnosti. V klinické studii MAIA dosáhl medián doby do progresse (PFS) více než 60 měsíců (3).

Jeho rychlé zavedení do léčebné praxe v první léčebné linii znamenal zásadní pokrok i v reálném světě. Například ve Francii zavedli do první linie režim DaraRd záhy po registraci v EU (byla v roce 2020), kdy je pozorované zásadní zlepšení celkové prognózy nemocných s MM (9). Tento zlatý standard pro NDMM vydržel pouhých 5 let. Máme nový „game changer“, jehož registrace v EU proběhne v roce 2025. Jde o čtyřkombinaci proteasomový inhibitor–imunomodulační látka–antiCD38 monoklonální protilátka a dexametazon (4–5). Není zatím jasné, zda přidání autologní transplantace je při použití této čtyřkombinace přínosné. Za povšimnutí stojí skutečnost, že česká centra se aktivně účastnila klíčových registračních klinických studií. Velmi zajímavé je, že tato léčba bude mimořádně ekonomicky efektivní, neboť 3 ze 4 léků jsou již generickými léky. Nejúčinnější léčebné režimy pro NDMM jsou uvedeny v tabulce 1. MRD negativita je dosaženo nejméně u poloviny nemocných.

Moderní imunoterapie v léčbě mnohočetného myelomu

Autologní T-lymfocyty s chimericky upraveným receptorem (CAR) a bispecifické protilátky (bsAb) představují aktuálně nejmodernější skupinu léků v kategorii imunoterapie. Mechanismus účinku obou tříd je založený na aktivaci cytotoxických T-lymfocytů, s čímž souvisí i podobné spektrum specifických nežádoucích účinků. Patří mezi ně zejména syndrom z uvolněných cytokinů (CRS) a syndrom neurotoxicity vyvolaný efektorovými buňkami imunitního systému (ICANS). Cílový antigen a jeho exprese mimo nádorové buňky zase ovlivňuje takzvanou „on-target, off-tumor“ toxicitu. U terapie cílené na BCMA antigen exprimovaný jak patologickými, tak fyziologickými plazmatickými buňkami i zralými B-lymfocyty vídáme často infekční komplikace doprovázené protrahovanou hypogamaglobulinemií (10–16). Přítomnost BCMA antigenu na neuronech nucleus caudatus v bazálních gangliích je pravděpodobně příčinou oddálené neurologické toxicity projevující se jako parkinsonský syndrom, a to dominantně po anti-BCMA CAR T. Někteří nemocní zase trpí parézou n. III, IV, V, VI, VII či periferní neuropatií (17–18). U terapie cílené na GPCR5D antigen je velmi nepříjemnou komplikací ztráta vnímání chuti a s tím spojené hubnutí, kožní toxicita či poškození nehtů (19). Specifické a nejčastěji se vyskytující závažné nežádoucí účinky jednotlivých produktů z vybraných studií jsou shrnuty v tabulce 2.

Tab. 1. Nejúčinnější režimy u nově diagnostikovaných nemocných s MM v randomizovaných klinických studiích

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	MRD negativita ≥ 12 měsíců	≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
MAIA Dara-Rd vs. Rd (3, 62)	III/737 (R*)	19 % vs. 4 %	51 % vs. 30 %	61,9 m vs. 34,4 m	90,3 m vs. 64,1 m
PERSEUS Dara-VRd + ASCT + Dara-VRd + UL Dara-R** vs. VRd + ASCT + VRd + UL R** (5)	III/709 (R*)	65 % vs. 30 %	45 % vs. 35 %	84 % (v 48 m) vs. 68 % (v 48 m)	NR vs. NR.
IMROZ Isatuximab - VRd vs. VRd (4)	III/446 (R*)	47 % vs. 24 %	75 % vs. 64 %	NR 63 % (v 60 m) vs. 54,3 m	NR (73 % v 60 m) vs. NR (66 % v 60 m)
CEPHEUS Dara-VRd vs. Dara-Rd (63)	III/395 (R*)	48 % vs. 26 %	81 % vs. 62 %	NR 68 % (v 54 m) vs. 52,6 m	NR vs. NR (v 58 m)

PFS – přežití bez progresse; OS – celková přežití; CR – kompletní remise; Dara – daratumumab; R – lenalidomid; d – dexametazon; V – bortezomib; ASCT – autologní transplantace hemopoetické tkáně; m – měsíc; NR – nedosaženo; R* – randomizovaná studie; UL – udržovací léčba; ** – jde o komplexní protokol s indukční léčbou konsolidací a udržovací léčbou

Tab. 2. Vybraná toxicita CAR T terapie a bispecifických protilátek

	St.	Cartitude-1	KarMMa	MajesTEC-1	MagnetisMM -3	MonumentAL -1	GO39775
Pacienti, N		97	128	165	123	232	167
CAR T/ bsAb		cilta-cel	ide-cel	teclistamab	elranatamab	talquetamab	cevostamab
CRS	1–4	94,80 %	84,00 %	72,10 %	57,70 %	77–80 %	63,30 %
	≥ 3	4,10 %	5,80 %	0,60 %	0,00 %	3,00 %	0,00 %
ICANS	1–4	21,60 %	18,00 %	3,00 %	3,40 %	10,00 %	13,20 %
	≥ 3	11,30 %	3,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	1,80 %
Infekce	≥ 3	10,30 %	16,00 %	44,80 %	40,70 %	7,00 %	19,20 %
Hypogamaglo-bulinemie	1–4	94,00 %	21,00 %	74,50 %	75,00 %	64–72 %	29,00 %
Anémie	≥ 3	68,00 %	60,00 %	37,00 %	37,40 %	23–30 %	18,00 %
Neutropenie	≥ 3	94,80 %	89,00 %	61,00 %	48,80 %	32–60 %	28,20 %
Trombocytopenie	≥ 3	60,80 %	52,00 %	21,00 %	23,60 %	11–33 %	5,00 %
Kožní toxicita	1–4	NA	NA	NA	33,00 %	67–70 %	5,00 %

CRS – syndrom z uvolněných cytosinů; bsAb – bispecifická protilátka; ICANS – syndrom neurotoxicity vyvolaný efektorovými buňkami imunitního systému

CAR T-lymfocyty

CAR T-lymfocyty rozeznávají nádorový antigen díky expresi specifického CAR nezávisle na molekulách HLA systému, což ve výsledku vede k aktivaci CAR T-lymfocytů i dalších buněk imunitního systému, spuštění cytotoxické reakce a lýze nádorové buňky. Z logistického hlediska jde o docela náročný proces vyžadující koordinaci lékařů, laboratorních pracovníků i farmaceutických společností. Podání předchází použití lymfodepleční léčby vytvářející vhodné prostředí pro proliferaci a přežívání transfundovaných CAR T buněk (20–22). Aktuálně jsou dostupné dva komerčně vyráběné autologní CAR T produkty cílené na BCMA antigen. Ve vývoji je ale celá řada preparátů autologních, alogenních, bispecifických s různým terapeutickým cíli.

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, Carvykti)

Cilta-cel je geneticky upravený buněčný produkt obsahující autologní T-lymfocyty transdukované lentivirálním vektorem, který kóduje CAR se dvěma vazebnými doménami pro BCMA antigen. Cilta-cel byl poprvé schválen v roce 2022 pro léčbu pokročilého onemocnění, od roku 2024 je dostupný v druhé a vyšší linii pro pacienty refrakterní na lenalidomid (7). V registrační studii Cartitude-1 (fáze 1–2, medián 6 předchozích linií léčby) byla celková léčebná odpověď (ORR) 97,9 % (95/97), CR a lepší dosáhlo 82,5 % (80/97) a medián PFS byl 34,9 měsíce. Medián OS nebyl ve sledovaném období dosažen (10–12). Bezprecedentní výsledky prvotní klinické studie umožnily testování cilta-cel u méně předlčených pacientů. Studie Cartitude-4 (fáze 3) srovnávala efekt cilta-cel se standardně používanými režimy (nejčastěji režim daratumumab-pomalidomid-dexametazon) u pacientů refrakterních na lenalidomid po 1–3 předchozích liniích léčby. Lepší výsledky byly pozorovány v rameni se cilta-cel, ORR 84,6 % (176/208) vs. 67,3 % (142/211), CR a lepší 73,1 % (152/208) vs. 21,8 % (46/211), MRD negativita dosáhlo 60,6 % (128/208) vs. 15,6 % (33/211) nemocných, medián PFS nebyl dosažen vs. 11,8 měsíce (HR: 0,26; $p < 0,001$) (7).

V první linii je cilta-cel testován v rámci klinické studie Cartitude-5 (fáze 3) pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci (ASCT) (NCT04923893) (ClinicalTrials.gov). Ve studii Cartitude-6 (fáze 3) je po indukci daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametazon (DaraVRd) srovnávána účinnost cilta-cel oproti ASCT (NCT05257083) (ClinicalTrials.gov).

Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, Abecma)

Ide-cel je geneticky modifikovaný buněčný preparát obsahující autologní T-lymfocyty transdukované lentivirálním vektorem kódujícím CAR s jednou vazebnou doménou pro BCMA antigen (13). Z CAR T produktů určených pro léčbu MM se ide-cel dostal na komerční trh jako první v roce 2021 a v roce 2024 bylo schváleno podání ve třetí a vyšší linii (13–14). V České republice očekáváme schválení ide-cel ve druhém kvartálu roku 2025.

Klíčovou pro ide-cel byla studie KarMMa (fáze 2, medián 6 předchozích linií léčby), kde ve sledované kohortě reagovalo na léčbu 73 % (94/128), 33 % (42/128) mělo CR a lepší odpověď a MRD negativita byla potvrzená u 26 % (33/128). Medián PFS a medián celkového přežití (OS) byl 8,8 a 24,8 měsíce (13).

Zásadní pro posunutí indikce do časnější linie byla randomizovaná studie KarMMA-3 (fáze 3) srovnávající ide-cel se standardní léčbou (medián předchozích linií léčby v obou kohortách byl 3). Vyšší počet léčebných odpovědí i delší PFS bylo dosaženo v rameni s ide-celem, ORR 71 % (180/254) vs. 42 % (55/132) ($p > 0,001$), CR 39 % (99/254) vs. 5 % (7/132), medián PFS 13,3 vs. 4,4 měsíce ($p < 0,001$) (14).

Bispecifické protilátky

Z množství konstruktů bsAb máme v klinické praxi zatím nejvíce zkušeností s takzvanými „T cell engagery“ (TCE). Jde o molekuly, které jedním ramenem cílí na nádorový antigen a druhým na CD3 protein T buněčného receptoru (TCR) endogenních T-lymfocytů. Díky této vazbě dochází k mechanickému přiblížení T-lymfocytu k nádorové plazmatické buňce, čímž dochází k jeho aktivaci a degranulaci vyúsťující v lýzu nádorové buňky. Celá reakce je nezávislá na specifitě TCR, molekulách HLA systému a ko-stimulačních signálech (15, 19). Ve vývoji jsou i TCE s dvěma a více vazebnými místy pro nádorový antigen. Tyto produkty by pak dle počtu antigenů, na které cílí, měly být označovány jako tri, čtyř-specifické atd.

Velkou výhodou bsAb proti CAR T terapii je jejich okamžitá dostupnost a univerzální použití bez nutnosti podání lymfodepleční terapie. Nevýhodou je jejich opakovaná aplikace. V preklinických i klinických studiích se aktuálně testuje celá řada molekul, přičemž nejdále jsou ve vývoji protilátky cílící na BCMA, GPRC5D a FcRH5 antigen.

Teclistamab (Tecvayli)

Teclistamab (Tec) je humanizovaná IgG4 bispecifická protilátka cílená proti BCMA a CD3 receptoru. Teclistamab v cílové dávce 1,5 mg/kg je určen k subkutánnímu podání 1x týdně do progresu (PD) s možností redukce dávky při dosažení setrvalé CR a lepší odpovědi. Protilátka v monoterapii pro RRMM získala schválení v roce 2022 a v roce 2024 bylo schváleno podávání s redukovanou dávkou (15). V České republice je lék dostupný od roku 2024 v nejméně čtvrté léčebné linii. Klíčovou pro registraci teclistamabu v monoterapii byla studie MajesTEC-1 (fáze 1–2). Celková léčebná odpověď byla dosažená u 63 % (104/165), CR a lepší mělo 39,4 % (65/165) a MR negativitu dosáhlo 26,7 % (44/165). Medián PFS byl 11,3 měsíce (15).

Studie MajesTEC-2 (fáze 1–2) testuje teclistamab v kombinaci s různými antilyomovými léky v relapsu i v první linii. Publikovaná byla prvotní data z kohorty RRMM (medián 2 předchozí linie léčby) léčené kombinací teclistamab-daratumumab-lenalidomid (TecDR), ORR 93,5 % (27/29), CR a lepší 54,8 % (16/29) (23) i z kohorty léčené kombinací teclistamab-daratumumab-pomalidomid (TecDP), ORR 94 % (16/17), CR a lepší 64,7 % (10/17), PFS 59,8 % ve 24. měsíci (24). Účinnost stejné kombinace TecDP u více předléčených nemocných ve studii TRIMM-2 (≥3 léčebné linie) byla horší, ORR 70 % (7/10), PFS 46,7 % ve 24. měsíci (24). Kombinace teclistamab-daratumumab vs. daratumumab-pomalidomid-dexametazon nebo daratumumab-lenalidomid-dexametazon je zkoušena u RRMM, studie MajesTEC-3 (fáze 3) (NCT05083169) (ClinicalTrials.gov).

U NDMM se v rámci studie MajesTEC-5 (fáze 1–2) zkouší tři a čtyřkombinace na bázi teclistamabu (teclistamab-daratumumab-lenalidomid tecDR) a teclistamab-daratumumab-bortezomib-lenalidomid. První výsledky v rameni TecDR potvrzují mimořádnou účinnost, ORR 100 % (49/49), přičemž v podskupině TecDR 1x týdně bylo CR 100 % (10/10) (25).

Studie MajesTEC-4 (fáze 3) srovnává udržovací léčbu s teclistamabem v monoterapii nebo v kombinaci s lenalidomidem (TecR) na dva roky se standardní udržovací léčbou lenalidomid v monoterapii. Předběžně dosáhli všichni pacienti v experimentálních kohortách s teclistamabem MRD negativitu (100 % u 94 nemocných) (26).

Elranatamab (Elrexfio)

Elranatamab (Elra) je humanizovaná bispecifická protilátka cílená proti BCMA a CD3 receptoru. Ve formě subkutánní injekce je podáván v cílové dávce 76 mg 1x týdně prvních 6 měsíců s následnou možností redukce na 1x za 2 týdny do progresu. Poprvé byl elranatamab schválen v roce 2023 (16). V ČR získal úhradu na pojišťovnu k 1. 1. 2025.

V registrační studii MagnetisMM-3 (fáze 2, medián 5 předchozích linií léčby), která testovala elranatamab v monoterapii, bylo dosaženo ORR u 61 % (75/123), 35 % (43/123) mělo CR a lepší a 21 % (26/123) bylo MRD negativních. Medián PFS a medián OS byl 17,2 a 24,6 měsíce (16, 27–28). V podskupině nemocných s prodlouženým intervalem mezi jednotlivými dávkami došlo k redukci závažné hematologické toxicity (33,3 % vs. 25,9 %) i infekčních komplikací (18,5 % vs. 11,1 %, před vs. po redukci elranatamabu) při zachování léčebné odpovědi (27). Obdobné výsledky stran efektu terapie při redukováných dávkách

byly reportovány ve studii MagnetisMM-9 (29). Kombinovaná terapie elranatamab-karfilzomib-dexametazon (ElraKd) je aktuálně testována ve studii MagnetisMM-20 (fáze 1–2) u RRMM po 1–3 předchozích liniích léčby s vynikajícími předběžnými výsledky, ORR 100 % (12/12), CR a lepší 75 % (9/12) (30).

Další bispecifickou protilátkou cílicí na BCMA a CD3 antigen je linvoseltamab, který ve třetím a pozdějším relapsu prokázal ORR 71 % (83/117), medián délky léčebné odpovědi byl 29,4 měsíce (31). Do této skupiny patří i etentamig se slibnými výsledky v pozdním relapsu, ORR 60 % (32). Obě protilátky se zkouší v kombinovaných režimech (33).

Talquetamab (Talvey)

Talquetamab (Tal) je IgG4 bispecifická protilátka cílená proti GPRC5D a CD3 receptoru. Talquetamab je určený k subkutánnímu podání v cílové dávce 0,4 mg/kg 1x týdně anebo 0,8 mg/kg 1x za 2 týdny do progresu. Pro čtvrtou a pozdější linii léčby byla protilátka schválena v roce 2023, v České republice je talquetamab dostupný jen na paragraf 16 (19).

Talquetamab v monoterapii byl schválen na základě studie MonumentAL-1 (fáze 1, medián 6 předchozích linií léčby). U obou schválených dávkovacích schémat bylo dosaženo ORR přes 70 % (73,0 % a 73,6 %), VGPR a lepší odpověď mělo 52–55 % a MRD negativitu z 11 dostupných vzorků mělo 69 % nemocných (19).

Studie MonumentAL-2 (fáze 1) testuje kombinaci talquetamabu s dalšími antilyomovými léky u pacientů s RRMM i NDMM. Předběžné výsledky kohorty RRMM léčené kombinací talquetamab-pomalidomid (≥ 2 předchozí linie léčby) jsou velmi slibné s ORR > 84 % (29/35) a podobně je tomu ve skupině léčené kombinací talquetamab-teclistamab (triple class exposed) s ORR > 77 % (34). Vynikající účinnost má i režimem talquetamab-daratumumab-lenalidomid v první linii, ORR > 95 % (35).

Režim TecTal prokázal efektivitu i ve studii RedirecTT-1 (medián 4 předchozích linií), ORR 78 % (73/94), odhadované PFS 74 % ve 12. měsíci (36). Formitag je druhá protilátka cílicí na GPRC5D a CD3 receptor s ORR > 78 % ve studii fáze 1 (NCT04557150) (37).

Cevostamab

Cevostamab je bispecifická protilátka cílená proti FcRH5 a CD3 receptoru. Cevostamab zatím nebyl schválený ke klinickému použití a je dostupný jen v rámci klinického hodnocení. V jedné z prvotních studií GO39775 určené pro RRMM (medián 6 předchozích linií léčby) byla stanovena cílová dávka cevostamabu podávaného intravenózně na 160 mg 1x za 3 týdny po dobu 12 měsíců (17 cyklů). Na léčbu odpovědělo 44,3 % (74/167), VGPR a lepší dosáhlo 25,7 % (43/167), MRD negativita byla dosažena u 61 % (11/18) hodnotících vzorků (38).

Cevostamab v monoterapii u pacientů předléčených anti-BCMA terapií je hodnocen ve studii CAMMA 2 (ORR 60–70 %) (39), kombinace cevostamab, pomalidomid a dexametazon ve studii CAMMA 1 (ORR 100 %) (40). V tabulce 3 je přehled vybraných klinických studií s CAR T a bsAb u RRMM a NDMM.

Predikce léčebné odpovědi na moderní imunoterapie

Definice predikčních modelů pro racionalizaci terapie při mimořádně ceně je z dlouhodobého hlediska nevyhnutelná. Aktuálně se opíráme o obecně platná pravidla, jako je nepříznivá cytogenetika, extramedulární postižení či známky zánětlivého mikroprostředí (vysoký ferritin, CRP, LDH) (41–42). Více specifické markery pro predikci úspěšnosti léčby ale chybí. Imunoterapie a její moderní formy zejména jsou závislé na funkčním stavu a fenotypu aktivovaných T-lymfocytů i non-T-lymfocytů a dalších buněk imunitního systému. Prvotní práce již dokazují, že exhaustované T-lymfocyty jsou jednou z příčin selhání léčby či vzniku rezistence (43–44). Vysoká hladina solubilního BCMA antigenu (> 400 ng/ml) je předpokladem pro nedostatečný efekt anti-BCMA TCE či dokonce jejich primární rezistenci (45).

Minimální reziduální nemoc (MRD – minimal residual disease) – nový primární cíl pro klinické studie

Definice léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu, resp. dosažení hluboké kompletní remise se vyvíjí v souladu s vysoce efektivní imunoterapií. Mezinárodní myelomová pracovní skupina (IMWG) v roce 2006 definovala jako kompletní remisi splnění negativní imunofixace séra a moče a současně méně než 5 % plazmocytů v kostní dřeni spolu s vymizením měkkotkáňové nádorové složky. Od roku 2016 bylo do mezinárodních kritérií zařazeno hodnocení minimální reziduální nemoci (MRD). Minimální reziduální nemoc charakterizuje velmi nízkou hladinu maligních buněk perzistujících i po dosažení kompletní remise konvenčními metodami. Zlatým standardem pro vyšetření MRD je kostní dřeň, analyzovaná senzitivními metodami s citlivostí zachytu jedné nádorové buňky z milionu. Nejpoužívanějšími technikami je průtoková cytometrie

(next-generation flowcytometry; NGF), která diferencuje normální a klonální patologické plazmatické buňky. Druhou metodou je sekvenování nové generace (next-generation sequencing; NGS), která detekuje a kvantifikuje přítomnost nádorového klonu ve vzorku kostní dřene (46).

Kompletní zhodnocení léčebné odpovědi kromě kostní dřene doplňují celotělové zobrazovací metody (PET/CT nebo DW-MRI – diffusion-weighted MRI). Hojně využívaným standardem je PET/CT vyšetření, které poskytuje cennou informaci o metabolické kompletní remisi především u rizikových pacientů s extramedulárními a paramedulárními ložisky. Slibnou minimálně invazivní metodou z periferní krve, která má potenciál v budoucnu sledování MRD z kostní dřene, je hmotnostní spektrometrie (mass spectrometry; MS) (47).

Je MRD jako primární cíl skutečně to, co potřebujeme k urychlení schvalování léčiv u mnohočetného myelomu?

Současná dostupná léčba prodlužuje pacientům s nově diagnostickým mnohočetným myelomem dobu do progresu nemoci na medián delší než 7 let. Délka remise onemocnění se prodlužuje i u pacientů léčených v relapsu, kdy medián očekávané další potřeby léčby přesahuje více než 3,5 roku. Je zjevné, že potřebujeme dřívější prognostický ukazatel, který je asociován s dobou do progresu nemoci a celkovým přežitím.

Dosažení negativní minimální reziduální nemoci jako příznivého nezávislého prognostického ukazatele bylo ověřeno ve více než 100 publikacích a třech metaanalýzách (48–51).

Stěžejní metaanalýza zahrnovala 93 publikací s 8098 pacienty. Ukázala, že při dosažení negativní MRD je relativní riziko progresu onemocnění nebo smrti sníženo o 67–68 % u pacientů, kteří jsou léčeni v první linii, u pacientů s relapsem o 66 %. Dosažení MRD negativity

Tab. 3. Léčebná odpověď u vybraných klinických studií s CAR T a bispecifickou protilátkou u RRMM a NDMM

	fáze	N	ORR %	≥ CR %	MRD negat. %	CAR T/ bsAb	RR/ ND
CART klinické studie							
Cartitude-1	1–2	97	97,9 %	82,5 %	93 %	cilta-cel	RR
Cartitude-4	3	208	84,6 %	73,1 %	60,6 %	cilta-cel	RR
KarMMa	2	128	73 %	33 %	26 %	ide-cel	RR
KarMMa-3	3	254	71 %	39 %	20 %	ide-cel	RR
bsAb klinické studie							
MajesTEC-1	1–2	165	63 %	39,4 %	26,7 %	teclistamab	RR
MajesTEC-2	1–2	17	94,1	64,7 %	NA	TecDP	RR
TRIMM-2	1–2	10	70 %	50 %	NA	TecDP	RR
MajesTEC-4	3	94	100 %	95 %	100 %	TecDR/TecDVR	ND
MajesTEC-5	1–2	49	100 %	100 %	100 %	Tec/TecR UL	ND
MagnetisMM-3	2	123	61 %	35 %	21 %	elranatamab	RR
MagnetisMM-20	1–2	12	100 %	75 %	NA	ElaKd	RR
MonumenTAL-1	1	232	73 %	53 %	69 %	talquetamab	RR
MonumenTAL-2	1	35	84 %	> 40 %	NA	TalP	RR
MonumenTAL-2	1		> 77 %	NA	NA	TalTec	RR
GO39775	1	167	44,3 %	25,7 %	61 %	cevostamab	RR
CAMMA 2	1–2	21	67 %	38 %	NA	cevostamab	RR
CAMMA 1	1	8	100 %	25 %	NA	CevoPd	RR

bsAb – bispecifická protilátka; Tec – teclistamab; D – daratumumab; P – pomalidomid; R – lenalidomid; Ela – elranatamab; Tal – talquetamab; Cevo – cevostamab; K – karfilzomib, d – dexametazon; RR – relaps/refrakterní; ND – nová diagnóza; UL – udržovací léčba; NA – neuvedeno

Tab. 4. Přehled některých probíhajících klinických hodnocení zabývajících se MRD řízenou léčbou pro nově diagnostikované pacienty (53)

Klinické hodnocení	Využití MRD – adaptované léčby	Počet pacientů	Design studie
MASTER-2 trial (NCT05231629)	MRD – přizpůsobení konsolidační léčby	300	Indukce Dara-VRd; A) MRD negativní Dara-VRd/ Dara-R nebo ASCT/Dara-R; B) MRD pozitivní ASCT/Dara-Tec nebo ASCT/Dara-R
MIDAS (NCT04934475)	(eskalace nebo deeskalace) Může různá konsolidační léčba zlepšit MRD pozitivní výsledky?	716	Indukce Isa-KRd; A) MRD negativní Isa-KRd/R nebo ASCT/Isa-KRd/R; B) MRD pozitivní ASCT/Isa-KRd/Isa-Iberdomide vs. ASCTx2/Isa-Iberdomide
PERSEUS (NCT03710603)	MRD – přizpůsobení udržovací léčby – deeskalace léčby	709	Indukce VRd ± Dara/ASCT; Udržovací léčba Dara-R nebo R; po 2 letech Dara-R udržovací léčby u MRD negativních přerušeni Dara
AURIGA (NCT03901963)	MRD – přizpůsobení udržovací léčby	214	Po ASCT u MRD pozitivních: udržovací léčba s Dara-R vs. R
OPTIMUM (NCT03941860)	Může různá konsolidační léčba zlepšit MRD pozitivní výsledky?	510	Po ASCT u MRD pozitivních: udržovací léčba s lenalidomidem s přidáním ixazomib vs. placebo
DRAMMATIC/ SWOG1803 (NCT04071457)	Ukončení udržovací léčby	1100	Udržovací léčba po ASCT s Dara-R vs. R; po 2 letech u MRD pozitivních pokračování v léčbě, u MRD negativních k pokračování vs. ukončení léčby
RADAR (ISCRTN4684186)	A) Ukončení udržovací léčby B) Eskalace léčby pro MRD pozitivní	1400	Udržovací léčba po ASCT: A) MRD negativní – 12xIsa a ukončení vs. pokračování B) u MRD pozitivních se standardním rizikem – R vs. VRd/R vs. Isa-R vs. Isa-VRd/Isa-R
REMNANT (NCT04513639)	Časná intervence při znovuobjevení se MRD pozitivity	391	Indukce a konsolidace VRdx4/ASCT/VRdx4; MRD negativní randomizováni k Dara-Kd časně (při obnovení MRD) nebo později (při relapsu)

MRD – minimální reziduální onemocnění; Dara – Daratumumab; V – Velcade (bortezomib); R – Revlimid (lenalidomid); d – dexamethason; ASCT (Autologous Stem Cell Transplantation) – autologní transplantace krevetvorných buněk; Isa – Isatuximab; K – Karfilzomib

sníží relativní riziko úmrtí o 50–60 % u pacientů v primoléčbě a o 72 % v léčbě relapsu (50).

Dosavadní nezávislé výsledky analýz jsou jednotné a potvrzují silnou asociaci MRD negativity s delším PFS a OS napříč různými stadii nemoci a jsou relevantní pro pacienty se standardním i vysokým cytogenetickým rizikem. Důležitá je standardizace a dodržení vysoké citlivosti metod, NGS nebo NGF se senzitivitou nejméně 10⁻⁵ lépe 10⁻⁶ (52). Navíc MRD negativita předčí tradiční dosažení kompletní remise (tj. negativní imunofixaci) a je přesnější pro zhodnocení efektu léčby a predikci dlouhodobého přežití.

Všechny výhody MRD potvrdila regulační autorita – FDAODAC v dubnu 2024 svým doporučením používat MRD jako nový primární výsledkový cíl, což umožní rychlejší schvalování nových léků (8).

Léčba řízená na základě stavu MRD

Blízkou budoucností se stává vedení terapie a přizpůsobení léčby u jednotlivých pacientů na základě MRD statusu. MRD se tak stává dobrým krokem ke zkvalitnění individualizované personalizované preciznější léčby. V klinických studiích se výsledek MRD využívá pro: zhodnocení efektu léčby, srovnání dvou různých léčebných režimů, přizpůsobení léčby na základě MRD statusu, ovlivnění intenzity a délky udržovací léčby, k rozhodnutí o ukončení léčby při dosažení setrvalé MRD negativity a také k časnému zahájení záchranné terapie při konverzi z MRD negativity na MRD pozitivitu.

V přehledové tabulce 4 jsou zmíněna nejvíce očekávaná využití (53). Jde především o možnost ukončení udržovací léčby při dosažení setrvalé MRD negativity, tj. při opakovaně ověřené hluboké remisi nemoci trvající déle než 12 měsíců (54–56). Dále zohlednění různé intenzity léčby v konsolidační a udržovací fázi (57, 58). V neposlední řadě časně zahájení léčby při znovuobjevení se MRD pozitivitou (59, 60).

Závěr

Pokrok v léčbě mnohočetného myelomu za posledních deset let je mimořádný. Cestu k vyléčení nemoci otevřely velmi intenzivní režimy s tandemovou transplantací již v první dekádě tohoto tisíciletí (61). Lze se oprávněně domnívat, že stávající režimy mají potenciál dosáhnout vyléčitelnosti asi u 40 % ze všech nemocných. Jistě půjde o skupinu nemocných se standardním prognostickým rizikem, kteří dosáhnou dlouhodobé MRD negativity. Je rovněž pravděpodobné, že za deset let zde budeme psát o nejučinnějších léčebných režimech, ve kterých bude zabudován reprezentant moderní imunoterapie (CART nebo bispecifické protilátky). Jejich klinické testování v první linii již intenzivně probíhá a je potřeba optimalizace a času k prověření reálného dopadu na vyléčitelnost mnohočetného myelomu. V hematologii jde o ekonomicky velmi nákladnou léčbu, kterou musíme používat vysoce efektivně. Zvýšení podílu NDMM s dlouhodobou remisí nevyžadující další léčbu je jednoznačným cílem dnešní moderní léčby.

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 vznikla za podpory Specifického VŠ výzkumu Lékařské fakulty, Ostravské univerzity pod grantovým číslem SGS15/LF/2024, dále podpořeno MZ ČR - RVO - FNOs/2024. **Poděkování:** Děkujeme všem pracovníkům zapojených do klinických studií. Zvláštní poděkování patří našim nemocným zapojeným do klinických studií. Bez nich by nebylo tak významného pokroku. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Hájek R, Maisnar V, Minařík J, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. 2023. *Transfúze a hematologie dnes* 2023;29, (Suppl. 2).
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for inremediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 89:519-527.
- Facon T, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Final survival analysis of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: MAIA study. *EHA Library Facon*; 421032 (2024); P968. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha-2024-congress/421032/thierry.facon.final.survival.analysis.of.daratumumab.plus.lenalidomide.and.html>.
- Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2024 Oct 31;391(17):1597-1609. Available from: <http://doi: 10.1056/NEJMoa2400712>.
- Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2024 Jan 25;390(4):301-313.
- Devasia AJ, Chari A, Lancman G. Bispecific antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2024, 14; 158. Available from: <http://doi.org/10.1038/s41408-024-01139-y>.
- San Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2023;389:335-347.
- Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC). i2TEAM presentation to support MRD as accelerated approval endpoint. Data from April 2024. Available from: <http://www.fda.gov>.
- Rückert M, Azarias G, Garg M et al. Evolution of treatment patterns and survival outcomes in European Patients with multiple myeloma from 2012-2023 Through the HONEUR Federated Data Network. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):2388-2388. Available from: <http://doi:10.1182/blood-2024-201692>.
- Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-Cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): A Phase 1 b/2 Open-Label Study. *The Lancet*. 2021;398(10297):314-24. Available from: [http://doi:10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](http://doi:10.1016/S0140-6736(21)00933-8).
- Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1 b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):8009-8009. Available from: http://doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8009.
- Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6):1265-74. Available from: <http://doi:10.1200/JCO.22.00842>.
- Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):705-16. Available from: <http://doi:10.1056/NEJMoa2024850>.
- Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-Cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2023; 388(11):1002-14. Available from: <http://doi:10.1056/NEJMoa213614>.
- Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(6): 495-505. Available from: <http://doi:10.1056/NEJMoa2203478>.
- Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: Phase 2 MagnetisMM-3 Trial results. *Nature Medicine*. 2023; 29(9): 2259-67. Available from: <http://doi:10.1038/s41591-023-02528-9>.
- Cohen AD, Garfall AL, Stadtmaue EA, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022;129(6):2210-21. Available from: <http://doi:10.1172/JCI126397>.
- Van Oekelen O, Aleman A, Upadhyaya B, et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy. *Nature Medicine*. 2021;27(12):2099-2103. Available from: <http://doi:10.1038/s41591-021-01564-7>.
- Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(24):2232-44. Available from: <http://doi:10.1056/NEJMoa2204591>.
- Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for BMT and the JACIE and EHA. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):259-275.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for BMT* 2019; 25(4): 625-38. Available from: <http://doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT. *Haematologica*. 2020;105(2):297-316. Available from: <http://doi:10.3324/haematol.2019.229781>.
- Searle E, Quach H, Wong SW, et al. Teclistamab in combination with subcutaneous daratumumab and lenalidomide in patients with multiple myeloma: Results from one cohort of MajesTEC-2, a Phase1b, multicohort study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):394-96. Available from: <http://doi:10.1182/blood-2022-159711>.
- D'Souza A, Costa LJ, San Miguel JF, et al. Teclistamab, daratumumab, and pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Results from the MajesTEC-2 Cohort a and Trimm² Studies. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):495; Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-200181>.
- Raab MS, Weinhold N, Kortüm M, et al. Phase 2 study of teclistamab-based induction regimens in patients with transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results from the GMMG-HD10/DSMM-XX (MajesTEC-5) Trial. *Blood*. 2024;144 (Supplement 1):493. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-206003>.
- Zamagni E, Silzle T, Špička I, et al. Phase 3 study of teclistamab (Tec) in combination with lenalidomide (Len) and tec alone versus len alone in NDMM as maintenance therapy following ASCT: Safety run-in results from the MajesTEC-4/EMN30 Trial. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 494.
- Prince HM, Bahlis NJ, Rodriguez-Otero P, et al. MagnetisMM-3: Long-term update and efficacy and safety of less frequent dosing of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):4738. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-208192>.
- Tomasson M, Iida S, Niesvizky R, et al. Long-term efficacy and safety of elranatamab monotherapy in the phase 2 MagnetisMM-3 Trial in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3385. Available from: <http://doi:10.1182/blood-2023-182130>.
- Pianko M, Pawlyn C, Huang SY, et al. MagnetisMM-9: Efficacy and safety of step-up priming doses and longer dosing intervals of elranatamab (ELRA) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2024;144 (Supplement 1): 4743. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-205872>.
- Tomasson MH, Gabayan E, Ali SA, et al. Efficacy of elranatamab (ELRA) in combination with carfilzomib (CFZ) and dexamethasone (DEX) in the phase 1 b MagnetisMM-20 Trial in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2024;144 (Supplement 1):1024. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-210520>.
- Bumma N, Richter J, Jagannath S, et al. Linvoseltamab for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(22):2702-12. Available from: <http://doi:10.1200/JCO.24.01008>.
- Rodriguez Valdes C, Voorhees PM, D'Souza A, et al. Efficacy, safety, and determination of RP2D of ABBV-383, a BCMA bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):7531-7531. Available from: http://doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7531.
- Rodriguez C, Mielnik M, Kazandjian D, et al. ABBV-383 plus daratumumab-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: A phase 1 b dose-escalation and safety expansion study. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):496; Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-205083>.
- Matous J, Biran N, Perrot A, et al. Talquetamab + pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Safety and preliminary efficacy results from the phase 1 b MonumentAL-2 Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):1014. Available from: <http://doi:10.1182/blood-2023-187706>.
- Nooka A, Cochrane T, D'Souza A, et al. Talquetamab, a GPRC5D×CD3 bispecific antibody, in combination with daratumumab and lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Safety and efficacy results from the phase 1 b Monumental-2 study. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):1975. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-199773>.
- Cohen YC, Magen H, Gatt ME, et al. Talquetamab plus teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Eng J Med*. 2025;392(2):138-149. Available from: <http://doi:10.1056/NEJMoa2406536>.
- Carlo-Stella C, Mazza R, Manier S, et al. RG6234, a GPRC5D×CD3 T-cell engaging bispecific antibody, is highly active in patients with RRMM: Updated intravenous and first subcutaneous results from a Phase I dose-escalation study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):397-399.
- Richter J, Thomas SK, Krishnan AY, et al. Cevostamab in patients with heavily pretreated RRMM. Results from an ongoing phase I study demonstrate clinically meaningful activity and manageable safety and inform the doses and regimen for combination studies. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):1021. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-199542>.
- Kumar S, Berdeja J, Sborov D, et al. Cevostamab in patients with RRMM who are triple-class refractory and have received a prior BCMA-targeted ADC or CAR T-cell: Initial results from Phase I/II CAMMA 2 study. *EHA Library Facon*; 422314(2024);S210. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/422314/shaji.kumar.cevostamab.in.patients.with.rrmm.who.are.triple-class.refractory.html>.

Další literatura u autora
na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Inhibitory tyrozinkinázy a kardiovaskulární a metabolická rizika u pacientů s chronickou myeloidní leukémií

Pavel Kraml

Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Onkologická léčba je dnes považována za nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor. Základní léčbu chronické myeloidní leukémie (CML) představují v současnosti inhibitory BCR:ABL1 tyrozinkinázy (TKI). Zatímco inhibitor první generace (imatinib) se jevil z kardiovaskulárního hlediska jako relativně bezpečný, bylo zavedení TKI 2. a 3. generace spojeno s nárůstem kardiovaskulárních příhod i zhoršením jejich rizikových faktorů, především hypertenze, hyperglykemie, dyslipidemie a renální insuficience. Další zaznamenané vedlejší účinky zahrnují plicní hypertenzi, perikardiální i pleurální exsudáty, arytmie a v menší míře žilní trombózy. Před zahájením vlastní hematoonkologické léčby je proto vždy třeba provést stanovení individuálního kardiovaskulárního rizika podle SCORE2, SCORE2-OP či SCORE2-DM, určit kardiovaskulární toxicitu daného preparátu podle recentních kardio-onkologických doporučení ECS (ICOS) a provádět pravidelné kontroly vybraných

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.036>



Akutní alkoholová hepatitida

Markéta Štajnerová¹, Stanislav Ševela¹, Karolína Hronová², Marek Šatný¹

¹IV. Interní klinika a 1. LF UK a VFN, Praha

²Klinická farmakologie a farmacie 1. LF UK a VFN, Praha

Akutní alkoholová hepatitida je život ohrožující stav s nepříznivou prognózou charakterizovaný ikterem a deteriorací jaterních funkcí za podmínky prokázaného abúzu alkoholu. Před zahájením terapie je nutné vyloučit spolupodíl jiné etiologie a hodnotit závažnost stavu dle některého ze skórovacích systémů. Zatím jedinou specifickou terapií je systémová kortikoterapie, která se podává pouze pacientům s těžkou formou akutní hepatitidy. Podpůrnou léčbu by pak měli obdržet všichni pacienti bez výjimky. V rámci studií byla zkoumána další léčiva a postupy, z nichž některé se zdají být slibné.

Klíčová slova: alkoholová hepatitida, acute-on-chronic liver failure, kortikoterapie, nutriční podpora, transplantace jater, výměnná plazmaferéza.

Acute alcoholic hepatitis

Acute alcoholic hepatitis is a life-threatening condition with an unfavorable prognosis, characterized by jaundice and acute

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.037>



Zdravotné aspekty pri cestovaní lietadlom

Dana Lauková

PaF ambulancia Internej kliniky FN Nitra

Každý rok cestujú na palube komerčných leteckých spoločností takmer 2 miliardy ľudí. Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti a cestujúci si musia byť vedomí potenciálnych zdravotných rizík spojených s leteckou dopravou. Zmeny vyplývajúce z troch zákonov o plynach sa vyskytujú počas bežných komerčných letov, vedú najčastejšie k miernej hypoxii a expanzii plynu (riziko hypoxémie, barotrauma a dekompresie). Môžu sa zhoršiť chronické zdravotné stavy alebo vyvolať akútne zdravotné situácie počas letu. Súvislosť medzi venóznou tromboembóliou a diaľkovými letmi, trapping gas, jet lag a kvalitou vzduchu v kabíne sú rastúce problémy zdravotnej starostlivosti spojené s leteckou dopravou. Zdravotné ťažkosti počas letu sú čoraz častejšie, pretože rastúci počet jedincov (vrátane starších ľudí a detí) cestuje letecky s už existujúcimi zdravotnými problémami. Na palube komerčných lietadiel máme k dispozícii len prostriedky, ktoré pomáhajú posádke lietadla a dobrovoľným lekárom pri riadení núdzových zdravotných problémov počas letu. Spôsobilosť na cestovanie lietadlom je narastajúcim problémom, pretože mnohí cestujúci si neuvedomujú zdravotné dôsledky spojené s komerčnou leteckou dopravou. Od lekárov sa často očakáva, že identifikujú jednotlivcov nevhodných na cestovanie lietadlom a poskytnú im užitočné rady.

Príloha: Zdravotné aspekty pri cestovaní lietadlom. Príloha: Zdravotné aspekty pri cestovaní lietadlom. Príloha: Zdravotné aspekty pri cestovaní lietadlom.

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.038>



Léčba nemocných s paroxysmální noční hemoglobinurií podáváním inhibitorů komplementu

Jaroslav Čermák, Marie Lauermannová, Jacqueline Maaloufová Soukupová

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Cíl: Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) představuje vzácné, ale závažné onemocnění krvetvorby způsobené nedostatkem přirozených inhibitorů aktivace komplementu na povrchu buněk projevující se intravaskulární hemolýzou, trombotickými komplikacemi a selháním kostní dřeně. Zavedení léčebného podávání inhibitorů komplementu znamenalo zásadní obrat v prognóze nemocných s PNH. Naše studie shrnuje zkušenosti s podáváním inhibitorů komplementu v ÚHKT v Praze. **Soubor nemocných a léčba:** Dvacet jedna nemocných s hemolytickou formou PNH bylo léčeno podáním inhibitorů C5 složky komplementu eculizumabu či ravulizumabu. Indikačními kritérii byla recidivující manifestní hemolýza s hodnotami hemoglobinu (Hb) < 100 g/l a event. transfuzní závislost, prodělaná trombotická komplikace či přítomnost renálního selhání. Léčebná odpověď byla měřená vzestupem hodnot Hb, vymizením transfuzní závislosti a poklesem počtu retiku-

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.035>



Leishmanióza jako vzácný případ útlumu kostní dřeně

Aleš Tenk

Interní oddělení II, Nemocnice Most, o. z.

Útlum kostní dřeně v sobě skrývá nepřeberné množství etiopatogenetických příčin, ve kterých se lékař snaží vyznat a porozumět jim. Kazuistika naší pacientky byla o to záladnější, že se jednalo o imunokompromitovanou osobu, jejíž klinický obraz a laboratorní výsledky byly zkresleny imunosupresivní terapií. V následujícím článku se snažíme upozornit na důležitost odebrání základních anamnestických údajů, které by neměly být opomíjeny, a důkladné fyzikální a laboratorní vyšetřovací metody. Nemaťou, ne-li nejdůležitější úlohu hraje vysoce erudované hematologické pracoviště, které nám s diagnózou a následným léčebným řešením velmi pomohlo a patří mu nemalé poděkování. Věřím, že následující článek obohatí každého lékaře různé odbornosti o velmi zajímavou a raritní záležitost.

Klíčová slova: leishmanie, kostní dřeň, imunosuprese.

Leishmaniasis as a rare case of bone marrow suppression

Bone marrow decline hides a plethora of etiopathogenetic causes, which the physician tries to understand. Our patient's case was all the more tricky because she was an immunocompromised person whose clinical picture and laboratory results were distorted by immunosuppressive therapy. In the following article, we try to highlight the importance of taking basic anamnestic data that should not be neglected and thorough physical and laboratory investigations. The highly erudite haematology department played a major, if not the most important role and is greatly helped with the diagnosis and subsequent treatment and is to be thanked. I believe that the following article will enrich every physician of different specialties with a very interesting and rare matter.

Key words: leishmania, bone marrow, immunosuppression.

Úvod

Leishmanióza je onemocnění vyvolané různými druhy a poddruhy jednobuněčných parazitů – prvoků z rodu *Leishmania*, kterých je asi 20 druhů. Existuje mnoho různých genetických populací a subpopulací. Analýza genetické diverzity a struktury populace je důležitá pro odhalení dynamiky distribuce vektorů (1). Infekce je přenášena na lidi a zvířata štípnutím samičky písečných mušek rodu *Phlebotomus* a *Lutzomyia* (přenašeč) (2). První záznamy o nemoci jsou již z 1. tisíciletí př. n. l. Původce objevil anglický patolog sir William Boog Leishman a současně i Charles Donovan v biotickém vzorku sleziny při pitvě vojáka, který zemřel na horečnaté onemocnění v Indii v roce 1903 (3).

Muži mají větší pravděpodobnost vzniku onemocnění. Ročně bývá nakaženo cca 2 mil. osob, z čehož 3/4 onemocní kožní formou a 1/4 vis-

cerální, která má často smrtelný průběh. Společný pro všechny regiony je signifikantní vzestup incidence onemocnění mezi roky 1980–2000 k němuž vedly demografické a sociální změny (Obr. 1).

Leishmanie jsou intracelulární paraziti buněk nespecifické imunity, především makrofágů. Parazit je vybaven vlastnostmi, které mu umožní přežít v makrofágu, a to inhibicí oxidativního vzplanutí. Poté indukují lýzu makrofágu a do krve se uvolní leishmanie. Ty jsou schopny infikovat kromě profesionálních fagocytů i buňky, které jimi nejsou, konkrétně fibroblasty, nicméně se v nich nemnoží (Obr. 2). Jsou rizikem pro další uvolnění leishmanií a amplifikaci infekce.

V závislosti na druhu parazita a reakci imunitního systému může dojít k potlačení infekce hned v zárodku (asymptomatické infekce), nebo dochází k lokalizované kožní infekci v oblasti vpichu (CL, kožní

leishmanióza). Většina pacientů se subklinickou infekcí přechovává životaschopné parazity po celý život a může se u nich v podmínkách imunoprese rozvinout reaktivní onemocnění (4). Nejsou-li infikované makrofágy zničeny, dochází k dalšímu šíření a infiltrují lymfatické uzliny, kostní dřeň, játra a slezinu (VL, viscerální leishmanióza). Spontánní zotavení je vzácné. Vysoce vnímaví k infekci jsou lidé se sníženou imunitní odpovědí, pacienti na imunopresivní terapii a po transplantaci orgánů, dále pacienti v malnutrici.

Klinické formy lidského onemocnění leishmaniozou jsou uvedené v tabulce 1.

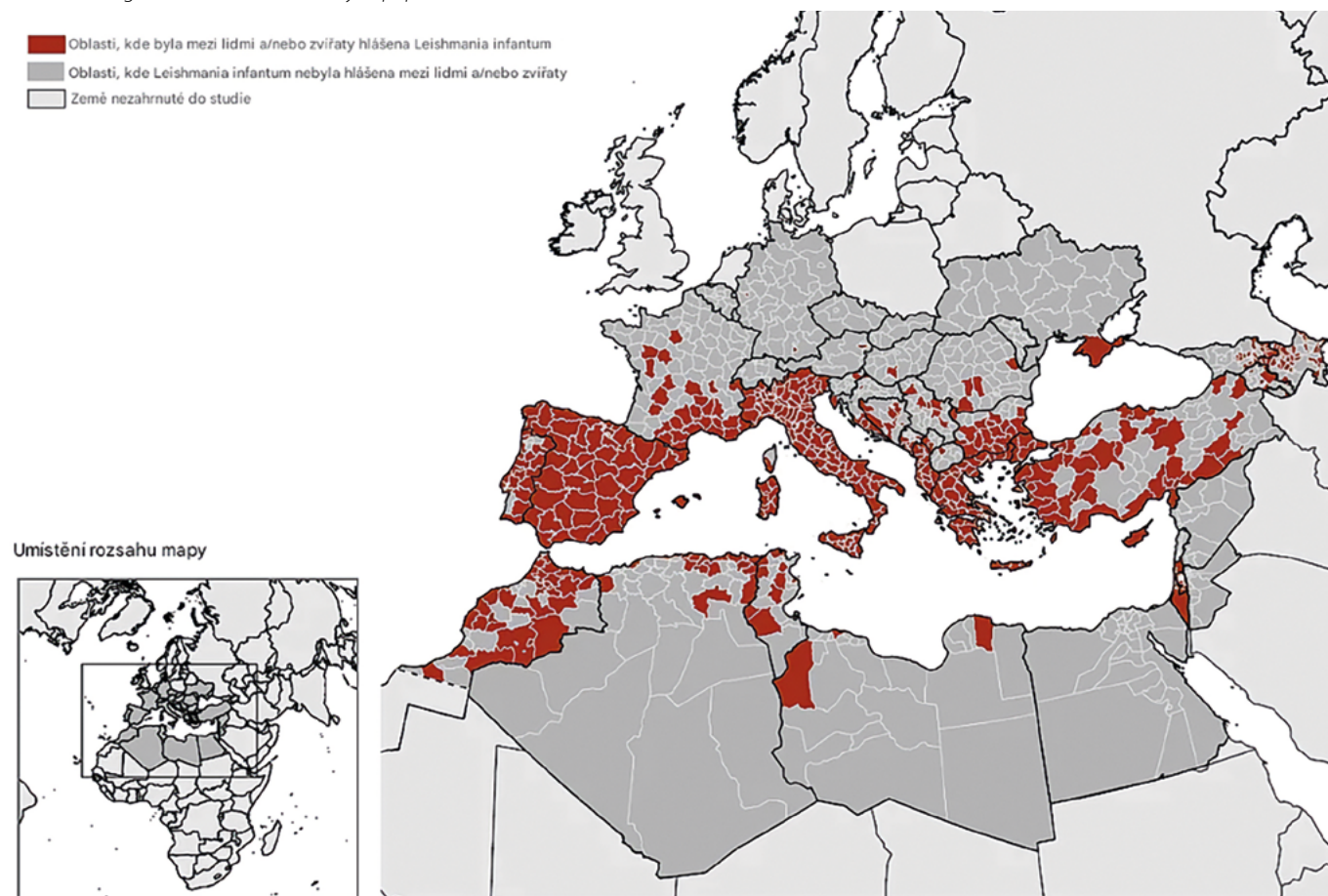
Forma viscerální (VL, kala-azar, černá horečka), která je zpravidla způsobena druhy *L. infantum*, *L. donovani*, *L. amazonensis*, *L. colombienseis*. Inkubační doba je obecně v rozmezí týdnů až měsíců (3–8 měsíců). Asymptomatická infekce se může klinicky projevit roky až desetiletí po expozici u lidí, kteří se z jiných důvodů stanou imunokompromitovanými. V zemích s nízkými až středními příjmy byla průměrná doba od nástupu příznaků do diagnózy 4,5 roku (5). Infikované makrofágy infiltrují játra, slezinu a kostní dřeň. Bez včasné diagnózy a léčby postižený jedinec umírá. Úmrtnost někdy dosahuje až 95 %. Nástup příznaků je obvykle plíživý nebo subakutní s pomalou progresí po dobu týdnů až měsíců (6). Projevy klinicky manifestované viscerální infekce jsou horečnatý stav, úbytek hmotnosti a hepatosplenomegalie. V laboratorních odběrech nacházíme pancytopenii,

kdy anémie je převážně normocytární, normochromní, dále nízkou hladinu albuminu s hypergamaglobulinemií. V pozdním průběhu se může objevit jaterní selhání s ascitem a hemoragickými komplikacemi včetně diseminované intravaskulární koagulace. Vzácně dochází k chronickému průjmu a malabsorpci v důsledku parazitární invaze do střeva (7). Mírné poškození ledvin se vyskytuje u významné části dospělých a dětí s viscerální leishmaniózou. Lymfadenopatie může být zaznamenána zejména v některých geografických oblastech, jako je Súdán a Jižní Súdán, Etiopie a Indie.

Tab. 1. Klasifikace a varianty leishmaniózy

Podle lokalizace klinických projevů		
Kožní	LCL (lokalizované)	<i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> , <i>L. mexicana</i>
	DCL (difuzní)	
Mukokutánní	MCL	<i>L. braziliensis</i>
Viscerální	VL	<i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i>
Podle geografického hlediska		
Starý svět	Středomoří, jižní Evropa,	kožní leishmanióza – <i>L. major</i> , <i>L. tropica</i>
	střední Afrika, jižní a střední Asie	viscerální leishmanióza – <i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i>
Nový svět	Střední a Jižní Amerika	kožně slizniční leishmanióza – <i>L. mexicana</i>
		<i>L. braziliensis</i>
		viscerální leishmanióza – <i>L. infantum</i>

Obr. 1. Geografická distribuce hlášených případů *L. infantum* u zvířat a lidí v EU a okolních zemích v letech 2009–2020 (ECDC)

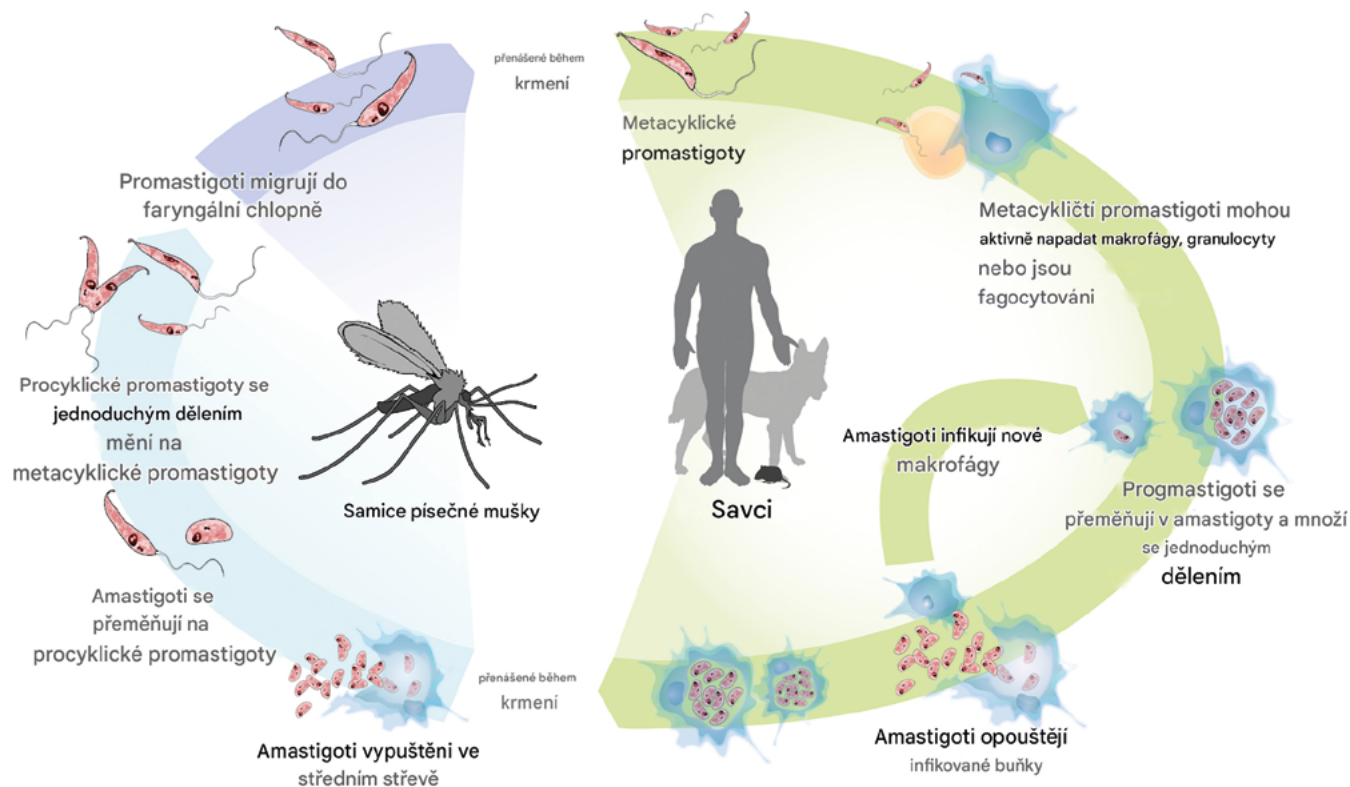


Administrativní hranice: EuroGeographics UN-FAO WHO

Hranice a názvy zobrazené na této mapě neznamenají oficiální schválení nebo přijetí Evropskou unií.

Převzato z NZIP.cz

Obr. 2. Životní cyklus leishmanií



Převzato a upraveno z Wikipedie

U viscerální leishmaniózy paraziti využívají různé imunitní únikové mechanismy včetně imunitních kontrolních bodů. Až 70 % jedinců je schopno zahájit účinnou prozánětlivou imunitní odpověď a tvoří granulomy, které obsahují parazity. Navzdory tomu může u některých pacientů dojít po imunosupresi k reaktivaci onemocnění. Jedinci žijící s HIV a ti s vrozenou poruchou imunity mají závažnější průběh infekce, často s vyšší mírou recidivy (8). U některých pacientů se může objevit post-kala-azarová dermální leishmanióza (PKDL), což je syndrom charakterizovaný kožními lézemi typicky nejvýrazněji na obličeji, které se vyvíjejí ve variabilních intervalech po nebo během léčby viscerální leishmaniózy. Osoby s chronickou PKDL se považují za možný zdroj infekce (9).

Forma kožní (CL), mezi které patří *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, která není smrtelná. Kožní léze se nazývá leishmaniom a nejčastěji postihuje obličej a končetiny v lokalizované či diseminované formě. Poškozená kůže se hojí jizvou.

Forma mukokutánní (kožně-slizniční), která se vyskytuje v pralesích Střední a Jižní Ameriky. Dochází k poškození kůže i k destrukci chrupavčitých tkání v oblasti obličeje.

Diagnostika onemocnění se opírá o charakteristické klinické příznaky, epidemiologické informace a mikroskopický průkaz parazita ve vzorcích kožních a lymfatické tkáně, event. biopsie jater, sleziny a sternálního punktu. Histopatologická diagnóza vyžaduje vizualizaci amastigotů, jedná se o kulovitá nebo vejčitá tělesa, která měří 1 až 5 mikronů na délku a 1 až 2 mikrony na šířku. Amastigoti se obvykle nacházejí v makrofázích. Serologické vyšetření je levné a vysoce senzitivní pro diagnózu viscerální leishmaniózy. Pro diagnózu kožní formy je zřídka používán z důvodu slabé protilátkové odpovědi.

Léčba viscerální formy musí být komplexní a náleží do specializovaných center dermatologie/infekce. K terapii kožních lézí se používá preparát antimonu v dávce 20 mg/kg/den intramuskulárně 1x denně po dobu 40 dnů. U viscerální leishmaniózy je lékem volby lipozomální amfotericin B, u imunokompetentních pacientů v dávce 3 mg/kg denně v infuzi ve dnech 1–5, následně 14. a 21. den. U imunosuprimovaných pacientů 4 mg/kg denně ve dnech 1–5, 10, 17, 24, 31 a 38. Od roku 2014 je k dispozici miltefosin v dávce 2,5 mg/kg/den, který se podává perorálně a osvědčil se v léčbě viscerální leishmaniózy na indickém subkontinentu. Miltefosin má ale mnoho nežádoucích účinků, nejčastěji jsou gastrointestinální příznaky (66 %), malátnost (23 %) a akutní selhání ledviny (20 %). V cca 30 % bylo nutné pro výrazné nežádoucí účinky léčbu ukončit (10).

V ČR je dostupný v omezeném rozsahu.

Před cestou do rizikových oblastí se doporučují preventivní opatření (repelenty, ochranný oděv, moskytiéry) k zamezení poštípání flebotomy. V eliminaci viscerální leishmaniózy má opodstatnění spaní pod ochrannými sítěmi, které jsou ošetřeny insekticidy (11). Účinná vakcína k eradikaci leishmaniózy není dostupná. Výzkum se ubírá cestou inhibice dvou kritických enzymů, jako FeSODA (superoxid dismutáza) a TryR (trypanothion reduktáza), které jsou součástí antioxidantního obranného systému *Leishmania donovani* (11, 12). Kombinace s miltefosinem vytváří synergický účinek (12). Mezi údaji o incidenci onemocnění dostupnými ze zdrojů WHO a ze zdrojů jednotlivých zemí jsou diskrepance. Již v roce 2017 odhadovala WHO/EURO počet viscerální leishmaniózy v populaci na 1 100–1 900 případů/100 000 obyvatel a počet kožní formy na 10 000–17 000/100 000 obyvatel. V tropických a subtropických oblastech

se vyskytuje 50 000–90 000 nových případů ročně (13). ČR patří mezi evropské země bez výskytu autochtonních infekcí leishmaniózou u lidí i zvířat. Na území ČR nebyl nalezen přenašeč.

Ojedinelé případy importovaných humánních leishmanióz, které se v ČR vyskytují (14), jsou povinně hlášené (Tab. 2). V roce 2024 se jedná o první případ na našem území.

Popis případu

V naší kazuistice se budeme věnovat 66leté ženě, po interní stránce léčené pro arteriální hypertenzi a diabetes mellitus. Byla dispenzarizována revmatologem pro psoriatickou arthritidu. Vstupně byla vyšetřena na chirurgické ambulanci pro několik týdnů trvající anamnestický váhový úbytek, noční poty a týden trvající bolesti v levém podžebří. Poslední 2 dny před hospitalizací pozorovala zimnice s pocením. Vstupní klinické vyšetření chirurgem vyloučilo náhlou příhodu břišní, pacientka byla zubikterická, afebrilní, měla palpační citlivost v levém podžebří, mesogastriu a mírně i v podbřišku. Byla zjištěna sinusová tachykardie s TF 125/min, krevní tlak byl 105/80 mm Hg. Bylo provedeno sonografické vyšetření břicha, kde byla zjištěna splenomegalie a drobné množství tekutiny v malé pánvi.

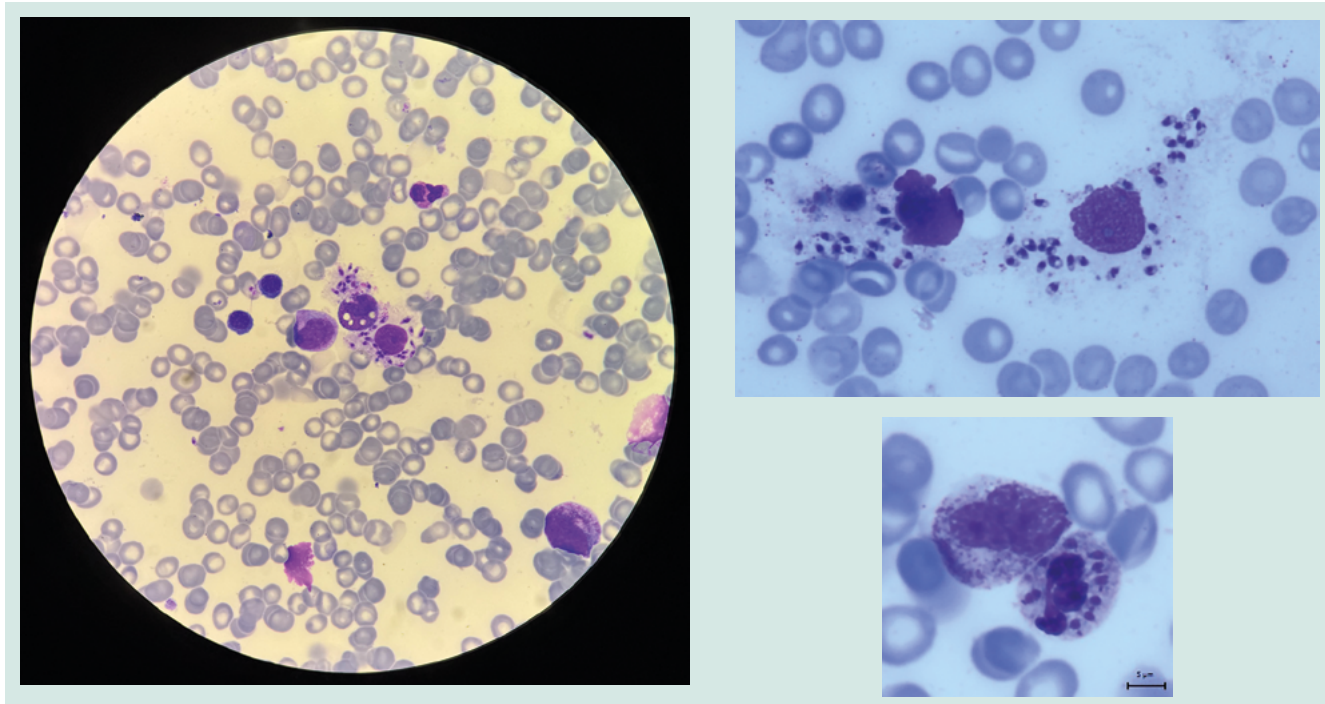
Pacientka byla předána do interní ambulance a posléze hospitalizována na standardním lůžkovém oddělení. Vstupní EKG vyšetření bylo s tepovou frekvencí 111/min, jinak bez známek převodních poruch či ischemických změn. Laboratorní vyšetření vykazovalo normální renální parametry včetně mineralogramu, bilirubin konjugovaný 70,8 $\mu\text{mol/l}$, nekonjugovaný 45,1 $\mu\text{mol/l}$, AST 1,56 $\mu\text{kat/l}$, GGT 3,13 $\mu\text{kat/l}$, CRP 72,4 mg/l. Vstupní krevní obraz verifikoval útlum kostní dřeně, byly známky hemolýzy s APTT 43 s a INR 1,7. Následně byl vysazen metotrexát, který pacientka užívala

dlouhodobě, a odebrán přímý Coombsův test, který vyšel pozitivní. V důsledku tohoto vyšetření bylo pomýšleno na autoimunitní hemolytickou anémii (AIHA), a proto došlo k navýšení kortikoterapie, kterou pacientka dlouhodobě užívala v důsledku svého revmatického onemocnění. Pro progredující leukopenii byl aplikován růstový faktor filgrastim, po jehož aplikaci došlo přechodně k normalizaci počtu leukocytů. Pro progredující nárůst CRP byl nasazen empiricky cefalosporin III. generace a flukonazol. Následně bylo provedeno rtg plic, které bylo s normálním nálezem, moč byla sterilní. Během hospitalizace docházelo k progredujícím otokům dolních končetin, a proto bylo doplněno sonografické vyšetření žil, které vyloučilo hlubokou žilní trombózu. Nález na dolních končetinách jsme přisuzovali nízké hladině bílkovin v krvi a kortikoidní léčbě.

Během hospitalizace došlo k halucinatorním projevům, a proto bylo provedeno CT mozku s nálezem korové a periventrikulární atrofie. V dalším průběhu se tyto obtíže neopakovaly. Vzhledem ke kortikoterapii a bolestem v epigastriu a levém podžebří bylo indikováno fibroskopické vyšetření s nálezem zhojené erozivní antrumgastritis. Následně CT břicha prokázalo drobný bilaterální fluidothorax a menší množství ascitu v malé pánvi.

Vzhledem k progredující pancytopenii i přes vysoké dávky kortikoterapie a aplikaci růstových faktorů bylo přistoupeno k provedení sternální punkce s přešetřením kostní dřeně pod clonou trombonáplavu. V nátěru byly přítomny nehematologické buňky, vřetenovitého tvaru, s mírně centrálně uloženým jádrem. Byly ve shlucích či uvnitř buněk lymfomonocytární řady. Vyslovilo se podezření na infiltraci kostní dřeně leishmaniemi (Obr. 3, 4, 5). Nátěry byly následně odeslány k druhému čtení do Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze, kde byla potvrzena dg.

Obr. 3, 4, 5. Pozitivní průkaz leishmanií v mikroskopickém obraze vzorku z kostní dřeně



Tab. 2. Počet nahlášených případů leishmaniózy v České republice. Zdroj ISIN (není bližší specifikace formy leishmaniózy)

2023	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
2	1	1	0	3	0	2	3	1	0	2	4	1	2	1	2

viscerální leishmaniózy. Následně bylo z podrobnější epidemiologické anamnézy zjištěno, že pacientka před rokem absolvovala dovolenou ve Španělsku. Kontaktovali jsme infekční kliniku ve Fakultní nemocnici Bulovka, kam byla pacientka posléze přeložena k další specializované terapii. Během hospitalizace byl podán miltefosin, ale pro nelepšící se klinický stav a prohlubující se pancytopenii byl nasazen lipozomální amfotericin B. V dalším průběhu pro dyspeptické potíže byl miltefosin vysazen a ponechána monoterapie amfotericinem B. Postupně došlo ke zlepšení klinického a laboratorního obrazu.

Po měsíci cílené terapie byla provedena kontrolní punkce kostní dřeně z oblasti sternu, kde již byly leishmanie (PCR i mikroskopicky) negativní. Pacientka byla následně dimitována do ambulantního režimu dispenzarizace.

Diskuze

Uvedená kazuistika ukazuje, že i když se na začátku zdála příčina pancytopenie zřejmá, tak následná neefektivní léčba a nepředvídatelný klinický průběh by měl každého lékaře vést k zamyšlení, zda se nejedná o jinou příčinu útlumu kostní dřeně. V tomto případě nakonec bylo přistoupeno k odběru vzorku z kostní dřeně a pečlivému rozboru v hematologické laboratoři, která v tomto případě hrála důležitou

roli. Následný výsledek nás donutil poskládat další dílky ke stanovení základní diagnózy. Ať už se jednalo o klinický obraz, laboratorní odběry a ponejvíc pečlivé odebrání epidemiologické anamnézy, na kterou bychom neměli nikdy zapomenout, i když se nám jeví příčina jasná. Vzhledem k tomu, že pacientka užívala imunosupresivní terapii, došlo ke klinickým projevům až s výrazným odstupem, tedy cca 1 rok od pobytu v oblasti s vysokým výskytem (Španělsko). Je nutno si uvědomit, že k imunosuprimovaným lidem je nutno přistupovat obezřetně a pátrat po vzácnějších příčinách, které se běžně u doposud zdravých jedinců nevyskytují. V tomto případě došlo k včasné diagnostice a následná cílená léčba na infekční klinice Fakultní nemocnice Bulovka dokázala pacientku vyléčit.

Závěr

Leishmanióza je v ČR velmi vzácné a vždy importované onemocnění. V méně vyspělých zemích má při nedostatečné léčbě a imunosupresivní vysokou úmrtnost, někdy až 95 %. Cílená terapie patří do specializovaných center a nese s sebou mnoho nežádoucích účinků, které komplikují úplné uzdravení jedince. Účinná vakcína proti leishmanióze není momentálně k dispozici a probíhá mnoho výzkumů v oblasti kritických enzymů FeSODA a TryR.

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

1. Baba CS, Makharia GK, Mathur P, et al. Chronic diarrhea and malabsorption caused by *Leishmania donovani*. *Indian J Gastroenterol.* 2006;25:309-310.
2. Bogdan, Ch. Mechanisms and consequences of persistence of intracellular pathogens: leishmaniasis as an example. *Cell Microbiol.* 2008;10(6):1221-1234. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01146.x>.
3. Bora K, Sarma M, Kanaujia SP, et al. Development of novel dual-target drugs against visceral leishmaniasis and combinational study with miltefosine. *Free Radic Biol Med.* 2024;225:275-285. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.257>.
4. Brimo Alsaman MZ, Abu Sultan F, Ramadan Y, et al. Visceral leishmaniasis complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis and resistant to amphotericin B: a case report. *J Med Case Reports.* 2024;18(1):423. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04760-4>.
5. Gelaw YM, Gangneux JP, Alene G, et al. Barriers and facilitators of visceral leishmaniasis case management in the Amhara Region, Northwest Ethiopia: an exploratory qualitative study. *BMC Public Health.* 2024;24: 2500. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20055-1>.
6. Hamarshah O, Guernaoui S, Karakus M, et al. Population structure analysis of *Phlebotomus papatasi* populations using transcriptome microsatellites: possible implications for leishmaniasis control and vaccine development. *Parasit Vectors.* 2024;17(1):410. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06495-z>.
7. Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds). *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 3rd ed. Philadelphia 2011: 696-706. ISBN 978-07-0203-935-5.
8. Lodi L, Voarino M, Stocco S, et al. Immune response to viscerotropic *Leishmania*: a comprehensive review. *Front Immunol.* 2024;15:1402539. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1402539>.
9. Sarfraz A, Sarfraz Z, Liaqat M, et al. Leishmaniasis – Still a diagnostic challenge: An individual participant data systematic review. *Trop Doct.* 2024;54(4):352-358. Available from: <https://doi.org/10.1177/00494755241273086>.
10. Sznajdi J, Prášil J, Smetana J. Viscerální leishmanióza. *Vakcinologie.* 2019;13(1):27-30.
11. Základní a aktuální informace. Data from June 2022. SZÚ. Leishmanióza. [cit. 2024-12-04]. Available from: <https://szu.gov.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/a-z-infekce/l/leishmanioza/leishmanioza-zakladni-a-aktualni-informace/>.
12. Tabbabi A, Mizushima D, Yamamoto DS, et al. Comparative analysis of the microbiota of sand fly vectors of *Leishmania major* and *L. tropica* in a mixed focus of cutaneous leishmaniasis in southeast Tunisia; ecotype shapes the bacterial community structure. *PLOS Negl Trop Dis.* 2024;18(9):e0012458. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012458>.
13. Zdobinská Reisingerová H, Votýpka J. Leishmanióza a další infekce prvoky. In: Třešňáková Hergocová J (eds). *Klinická dermatovenerologie. Mladá fronta: Praha 2019:1439-1447.* ISBN 978-80-204.

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Danikopan

Libor Červínek

Hematologická ambulance MU a FN Brno

Danikopan je selektivní inhibitor faktoru D komplementu, který působí přes alternativní cestu aktivace komplementu. Blokadou alternativní dráhy komplementu danikopan inhibuje extravaskulární hemolýzu (EVH). Účinnost a bezpečnost danikopanu u dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH) s klinicky významnou EVH byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 ALXN2040-PNH-301. Danikopan přidáný k ravulizumabu nebo ekulizumabu prokázal superioritu v primárním cílovém parametru zvýšení hladiny hemoglobinu oproti placebu. Danikopan také dosáhl statisticky významného zlepšení ve srovnání s placebem u všech 4 sekundárních cílových parametrů, které byly podíl pacientů se zvýšením hladiny hemoglobinu o ≥ 20 g/l, počet pacientů bez potřeby transfuze, změna ve skóre únavy podle FACIT a změna absolutního počtu retikulocytů. Kombinace léčby danikopaniem s inhibitory terminální fáze komplementu C5 stabilizuje i primární intravaskulární hemolýzu danou základním onemocněním PNH. Danikopan je indikován jako přídatná léčba k ravulizumabu nebo ekulizumabu k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií, kteří mají reziduální hemolytickou anémii.

Klíčová slova: paroxysmání noční hemoglobinurie, hemolýza, inhibitory komplementu, danikopan.

Danicopan

Danicopan is a selective inhibitor of complement factor D that acts through the alternative pathway of complement activation. By blocking the alternative pathway of complement, danikopan inhibits extravascular hemolysis (EVH). The efficacy and safety of danikopan in adult PNH patients with clinically significant EVH were evaluated in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study ALXN2040-PNH-301. Danicopan added to ravulizumab or eculizumab demonstrated superiority over placebo in the primary endpoint of increase in hemoglobin levels. Danicopan also achieved statistically significant improvements compared to placebo in all 4 secondary endpoints, which were the proportion of patients with an increase in hemoglobin levels of ≥ 20 g/L, the number of patients without a transfusion, the change in FACIT fatigue score, and the change in absolute reticulocyte count. The combination of danicopan treatment with C5 terminal phase inhibitors also stabilizes primary intravascular hemolysis due to the underlying PNH disease. Danicopan is indicated as an add-on therapy to ravulizumab or eculizumab for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who have residual hemolytic anemia.

Key word: paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, haemolysis, complement inhibitors, danicopan.

Úvod

Paroxysmální noční hemoglobinurii (PNH) řadíme mezi velmi vzácné onemocnění krvinek. Příčinou onemocnění je získaný genetický defekt (mutace genu) PIG A (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A), který je lokalizován na X chromozomu. Chybění tohoto genu vede k deficienci na membránu krvinek kotvených struktur, které za normálních okolností chrání krvinek před jejich zánikem působením komplementu. Mezi tyto chybějící struktury řadíme regulátor proximální dráhy komplementu CD 55 a regulátor terminální složky komplementu CD 59. Chybění těchto složek na membráně erytrocytů, ale i u monocytů a granulocytů je základem flowcytometrické diagnostiky pacientů s PNH. Onemocnění se obvykle manifestuje anémií s klasickými klinickými příznaky, jako jsou dušnost nebo nevykonnost. Laboratorně nacházíme u pacientů různě vyjádřený anemický syn-

bením komplementu. Mezi tyto chybějící struktury řadíme regulátor proximální dráhy komplementu CD 55 a regulátor terminální složky komplementu CD 59. Chybění těchto složek na membráně erytrocytů, ale i u monocytů a granulocytů je základem flowcytometrické diagnostiky pacientů s PNH. Onemocnění se obvykle manifestuje anémií s klasickými klinickými příznaky, jako jsou dušnost nebo nevykonnost. Laboratorně nacházíme u pacientů různě vyjádřený anemický syn-

drom s normocytární či makrocytární anémií, retikulocytózu, výrazně elevovanou hladinu laktát dehydrogenázy a velmi nízkou hladinu hemoglobinu. Pacienti mají typicky při intravaskulární hemolýze negativní přímý i nepřímý antiglobulinový test.

Z klinického hlediska můžeme rozdělit onemocnění na dva typy, je to klasické onemocnění s hemolytickou formou a hypoplasticko-cytopenickou formu, která se projevuje spíše anemickým syndromem a těžkou trombocytopenií. Další skupina pacientů může mít subklinickou formu onemocnění, kdy je přítomen velmi malý PNH klon, nemající v dané chvíli výraznou signifikanci. Výraznou únavou je postiženo přibližně 75–89 % pacientů s PNH. Příčina anémie je dominantně způsobena intravaskulární hemolýzou zapříčiněnou aktivovaným komplementem. Při atace hemolýzy dochází k depleci hladiny oxidu dusnatého, čímž dochází k dystonii hladkého svalstva projevující se spazmy v oblasti jícnu, bolestmi břicha, opresemi na hrudi a u mužů poruchou erekce. Pacienti s chronickou hemolýzou často trpí i chronickým selháním ledvin. Dalším závažným klinickým projevem onemocnění jsou trombotické komplikace v arteriálním či venózním řečišti, nezřídka v oblasti jaterních či slezinných žil, v mozkových splavech, tj. v klinicky atypických lokalizacích trombózy. Zhruba 29–44 % pacientů s PNH prodělá více než jednu trombózu během svého života. Příčinou trombotických komplikací je intravaskulární hemolýza (IVH) s velmi vysokým trombotickým potenciálem. Riziko trombózy je u těchto nemocných výrazně zvýšeno a není zcela odstraněno ani účinnou antikoagulační léčbou, pokud není stabilizované základní onemocnění.

Možnosti léčby

Před zavedením specifické terapie byli pacienti s paroxysmální noční hemoglobinurií léčeni pouze substituční a podpůrnou léčbou. Pacienti s klinicky manifestním anemickým syndromem byli léčeni podáváním transfuzí, jež zmírňovaly klinické potíže pacientů, ale neovlivňovaly základní onemocnění. Navíc zde byla přítomna rizika vyplývající z této léčby, a to jak přetížení železem, tak možný přenos infekcí či riziko posttransfuzních reakcí.

V posledním desetiletí se v oblasti terapie PNH objevily monoklonální protilátky, které zcela změnily léčbu onemocnění. Léčba inhibitory komplementu výrazně snížila trombotické riziko nemoci a výrazně zmírnila klinické potíže pacientů.

Léčbu pacientů s PNH lze v současnosti rozdělit na blokátory terminální části komplementu, kam řadíme ekulizumab a ravulizumab, a na blokátory alternativní kaskády komplementu, kam řadíme pegcetacoplan, iptacoplan a danikopan.

Historicky prvním přípravkem schváleným pro léčbu pacientů s PNH byl ekulizumab. Ekulizumab je monoklonální protilátka, jejíž účinek je cílený na zastavení rozpadu krvinek cestou blokády C5 složky komplementu. Léčba pacientů spočívá v pravidelném 14denním parenterálním podání ekulizumabu. Před podáním léčby všemi inhibitory komplementu je povinnost všechny pacienty očkovat proti meningokokové infekci, pokud jsou pacienti dále léčeni inhibitory komplementu, je nutno pamatovat i na opakované přeočkování pacientů dle platných národních očkovacích doporučení. Před několika lety se do klinické praxe dostala i druhá generace inhibitoru komplementu, a to ravulizu-

mab. Ravulizumab je upravený inhibitor komplementu, jenž poskytuje rychlou, kompletní a setrvalou inhibici C5 složky komplementu. Tato upravená molekula umožňuje parenterální podání s intervalem osm týdnů a je vhodná pro stabilní pacienty bez výrazné průlomové nebo extravaskulární hemolýzy (EVH). Cílem efektivní léčby PNH je kontrola intravaskulární hemolýzy (IVH) a vymizení klinických potíží pacienta. V klinické praxi používané inhibitory C5 složky komplementu, ekulizumab a ravulizumab, zvýšily přežití pacientů s PNH a zmírnily projevy onemocnění kontrolou intravaskulární hemolýzy (IVH), což se odráží ve snížení hladiny sérové laktát dehydrogenázy. I přes velmi účinnou léčbu inhibitory C5 složky komplementu asi 82 % pacientů nedosahuje normalizace hodnoty hemoglobinu (1). Z těchto pacientů má 10–29 % reziduální intravaskulární hemolýzu (IVH), která je způsobena suboptimální inhibicí C5 složky komplementu, a 25–50 % extravaskulární hemolýzu (EVH). Příčinou tohoto stavu může být zvýšení aktivity EVH na podkladě akumulace C3b složky komplementu a následně C3 medi- tované opsonizace erytrocytů, jež ústí v extravaskulární fagocytózu (2).

V léčbě těchto pacientů se nyní uplatňují blokátory alternativní dráhy komplementu.

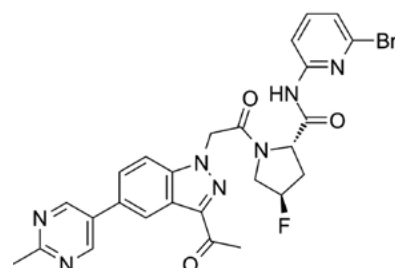
Jako první inhibitor alternativní dráhy komplementu získal schválení ke klinickému užití preparát pegcetacoplan (3). Jako další perorální preparát z této skupiny preparátů působících na alternativní složku komplementu byl vyvinut Iptacoplan, který blokuje faktor B a danikopan, působící na faktor D komplementu.

Mechanismus účinku danikopanu

Danikopan se reverzibilně váže na faktor D komplementu a působí jako selektivní inhibitor jeho funkce. Inhibicí faktoru D danikopan selektivně blokuje alternativní cestu aktivace komplementu, což vede k zabránění produkce mnoha efektorů po aktivaci komplementu alternativní cestou, mezi něž patří i fragmenty C3. Další dvě cesty aktivace komplementu (klasická a lektinová) zůstávají aktivní. Inhibiční účinek danikopanu na aktivaci komplementu alternativní cestou inhibuje ukládání fragmentů C3 na erytrocytech při PNH; toto ukládání je klíčovou příčinou extravaskulární hemolýzy (EVH), která se může stát klinicky významnou u malé podskupiny pacientů s PNH užívajících inhibitor C5. Udržování inhibice C5 kontroluje život ohrožující patofyziologické důsledky aktivace terminálního komplexu komplementu u základního onemocnění PNH (4).

Farmakokinetické vlastnosti

Danikopan – chemická struktura

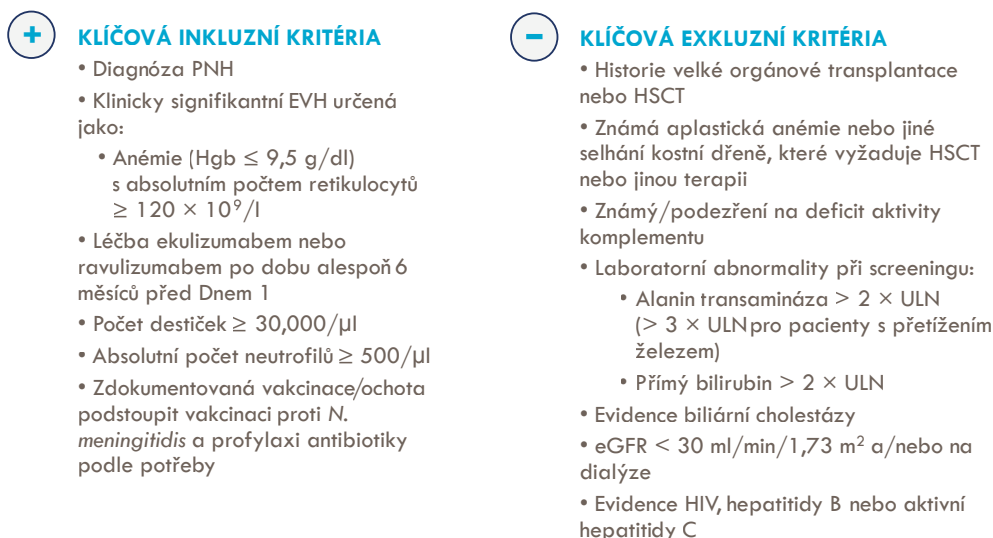


Danikopan se po perorálním podání rychle vstřebává, přičemž průměrná doba do dosažení maximální pozorované koncentrace je přibližně 3 hodiny po podání dávky. V rozmezí dávek 200 mg až 800 mg se C_{max} zvyšovala méně než úměrně dávkou, pravděpodobně v důsledku absorpce omezené rozpustností. Pokud byl danikopan podáván s jídlem s vysokým obsahem tuku, byly hodnoty AUC a C_{max} přibližně o 25 %, respektive 93 % vyšší ve srovnání se stavem nalačno. Medián T_{max} byl srovnatelný, ať byl danikopan podáván ve stavu nasycení, nebo nalačno, a to přibližně 3,0, respektive 2,5 hodiny (4).

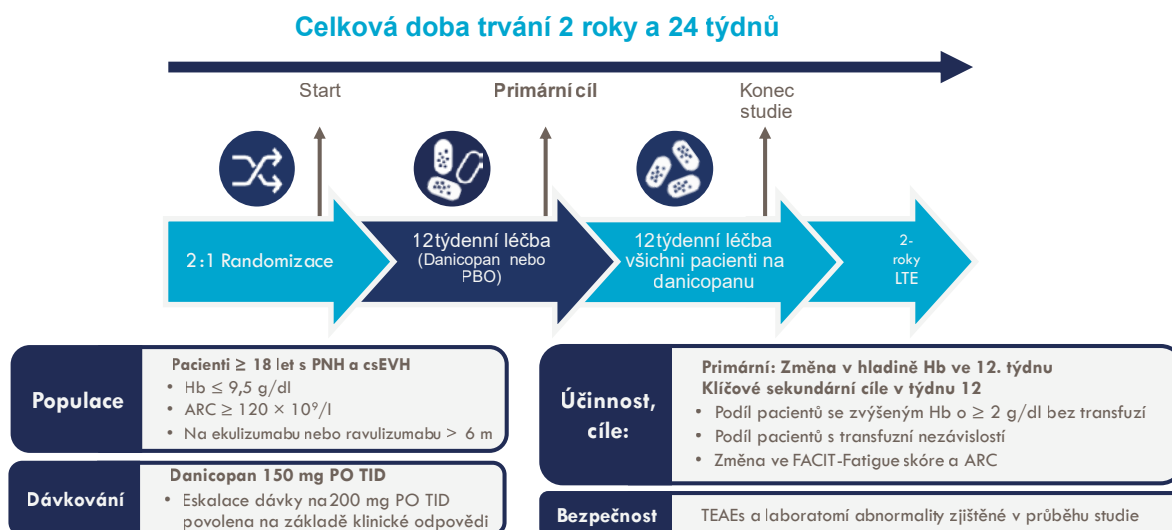
Účinnost a bezpečnost danikopanu u dospělých pacientů s PNH s klinicky významnou EVH byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (ALXN2040-PNH-301) (5). Do studie bylo zařazeno 86 pacientů s PNH, kteří byli léčeni stabilní dávkou ravulizumabu nebo ekulizumabu po dobu nejméně 6 předchozích měsíců a měli anémii s hladinou hemoglobinu ≤ 95 g/l s absolutním počtem retikulocytů $\geq 120 \times 10^9/l$, při podávání transfuze nebo bez ní. Vstupní parametry studie viz obrázek 1. Danikopan byl podáván v dávce 150 mg třikrát denně až 200 mg tři-

krát denně. Pacienti byli randomizováni k podávání danikopanu nebo placebo třikrát denně v poměru 2 : 1 po dobu 12 týdnů do kombinace s inhibitorem C5 složky komplementu (ravulizumabem nebo ekulizumabem). Klinické uspořádání studie viz obrázek 2. Po 12. týdnu byl všem pacientům až do 24. týdne podáván danikopan jako přídatná léčba k základní léčbě ravulizumabem nebo ekulizumabem. Na konci léčebného období (24. týden) byl pacientům nabídnut vstup do období dlouhodobého prodloužení (long-term extension, LTE) (6). Průměrná hladina hemoglobinu na počátku studie byla 77,5 g/l a průměrný počet retikulocytů byl $239,40 \times 10^9/l$. Během 24 týdnů před první dávkou podstoupilo 76 pacientů (88,4 %) podání transfuze erymasy, průměrný počet transfuzí byl před zahájením studie 2,6. Průměrné hladiny LDH byly 298,13 U/l a průměrné skóre únavy podle funkčního hodnocení léčby chronických onemocnění (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) bylo 33,24. Do studie bylo zařazeno 51 pacientů (59,3 %) užívajících ravulizumab a 35 pacientů (40,7 %) užívajících ekulizumab. Primárním cílovým parametrem byla změna hladiny hemoglobinu od výchozí hodnoty do 12. týdne. Sekundárními cílovými parametry byly

Obr. 1. Danicopan-301 (Alpha): inkluzní/exkluzní kritéria



Obr. 2. Aplha (NCT0446965): superiorní studie fáze 3



Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS)
Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

**ULTOMIRIS**[®]
(ravulizumab)
koncentrát pro infuzní roztok



C5 inhibice[†]:
Okamžitá. Úplná. Trvalá.^{1*}

Okamžitá a úplná inhibice C5[†] je dosažena po prvním podání přípravku
ULTOMIRIS[®] u pacientů s PNH a aHUS.^{1,2}

Přípravek se podává intravenózní infuzí 1x za 8 týdnů.^{1**}

* Trvalá inhibice C5[†] přetrvávala u všech pacientů po dobu 26 týdnů léčby přípravkem ULTOMIRIS[®] ve studiích fáze 3.¹

** Počínaje 2 týdny po nasycovací dávce se udržovací dávky podávají jednou za 4 nebo 8 týdnů (v závislosti na tělesné hmotnosti).

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku, ULTOMIRIS[®]. 2. Rondeau E, et al. Kidney Int. 2020;97:1287-1296.

aHUS = atypický hemolyticko-uremický syndrom. PNH = paroxysmální noční hemoglobinurie.

[†]Inhibice volného sérového C5 (koncentrace < 0,5 µg/ml).

CZ-6752 | Datum přípravy: 11/2024

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ultomiris®

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml, 1 100 mg/11 ml a 300 mg/30 ml koncentráty pro infuzní roztok. Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje 300 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje 1 100 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje 300 mg (10 mg/ml) ravulizumabu.

Terapeutické indikace: Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasycovací dávka a následně udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. Zvláštní populace: Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností <30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností <30 kg je založeno na dávkování použitím u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. Způsob podání: Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2µm filtr pomocí injekční nebo infuzní pumpy (informace o ředění a délce podávání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevy léčenou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séroskupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékaři ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsi. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časně známky meningokokové infekce a sepse. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: NMOSD je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Dlouhodobá léčba intravenózní podáváním lidským imunoglobulinem může narušit mechanismus recyklace endozomálního neonatálního Fc receptoru monoklonálních protilátek, jako je ravulizumab, a tím snížit sérové koncentrace ravulizumabu. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (frekvence výskytu velmi časté) jsou bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nauzea, artralgie, bolest zad, únava, bolest břicha, závrť a infekce močových cest. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou meningokoková infekce zahrnující meningokokovou sepsi, meningokokovou encefalitidu a meningokokovou infekci a diseminovanou gonokokovou infekci. Více informací viz SPC. Velmi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/10$): infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, závrť, průjem, nauzea, bolest břicha, artralgie, bolest zad, pyrexie, únava; časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, hypersenzitivita, zvracení, dyspepsie, urtikárie, pruritus, vyrážka, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí; méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): meningokoková infekce, diseminovaná gonokoková infekce, anafylaktická reakce. **Pediatrická populace:** U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS zařazených do pediatrických studií byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha, nauzea, nazofaryngitida, a bolest hlavy, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie, zvracení, průjem, bolest hlavy, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest břicha. (Více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG a NMOSD. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francie. **Registrační čísla:** EU/1/19/1371/001, 002, 003. **Datum první registrace:** 2. července 2019. **Datum poslední revize textu:** 26. září 2024.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Hlášení nežádoucích účinků: Státní ústavu pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>.

CZ-6752 | Datum přípravy: 11/2024

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 

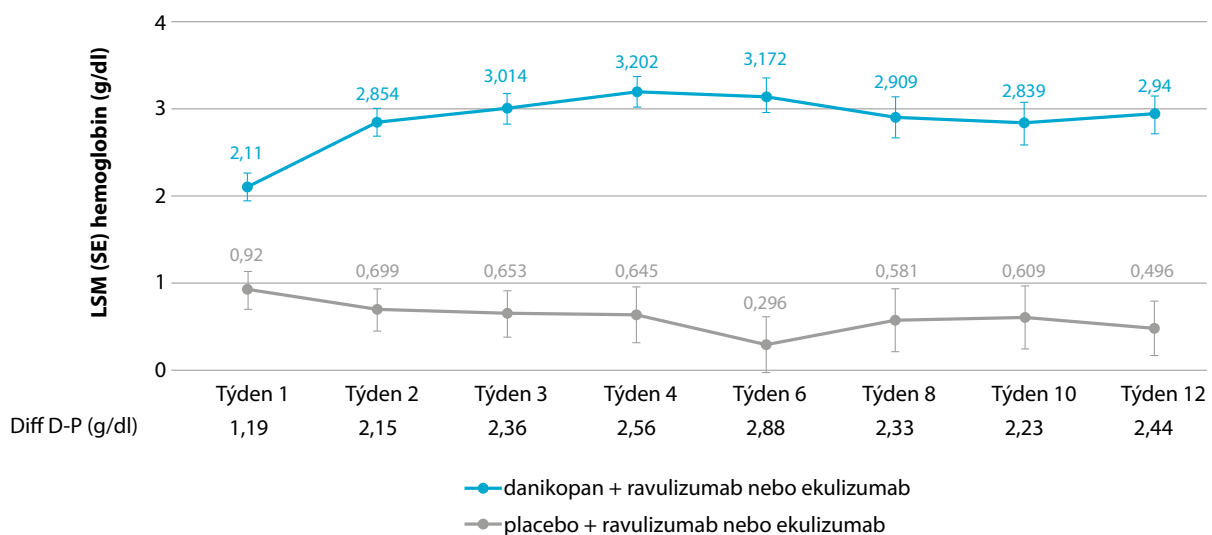
podíl pacientů se zvýšením hladiny hemoglobinu o ≥ 20 g/l ve 12. týdnu bez podání transfuzí, podíl pacientů, kteří nepotřebovali transfuzi do konce 12. týdne, změna oproti výchozí hodnotě ve skóre únavy FACIT ve 12. týdnu a změna v absolutním počtu retikulocytů ve 12. týdnu oproti výchozí hodnotě. Primární výsledky pro analýzu účinnosti jsou založeny na předem specifikované analýze, provedené, když prvních 63 randomizovaných účastníků dosáhlo konce 1. léčebného období trvajícího 12 týdnů (buď ho dokončili, nebo předčasně ukončili). Danikopan přidaný k ravulizumabu nebo ekulizumabu byl v primárním cílovém parametru superiorní oproti placebo přidanému k ravulizumabu nebo ekulizumabu a vedl ke statisticky významnému zvýšení hladiny hemoglobinu od výchozí hodnoty do 12. týdne. LS průměr (statistická metoda nejmenších čtverců) změny hladiny hemoglobinu oproti výchozí hodnotě byl 29,4 g/l ve skupině s danikopanelem ve srovnání s 5,0 g/l ve skupině s placebem. Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 24,4 g/l (95% CI: 1,69 [1,05]; 3,20 [1,99]); $p < 0,0001$) (Obr. 3).

Danikopan také dosáhl statisticky významného zlepšení ve srovnání s placebem u všech 4 sekundárních cílových parametrů: podíl pacientů se zvýšením hladiny hemoglobinu o ≥ 20 g/l bez potřeby transfuze

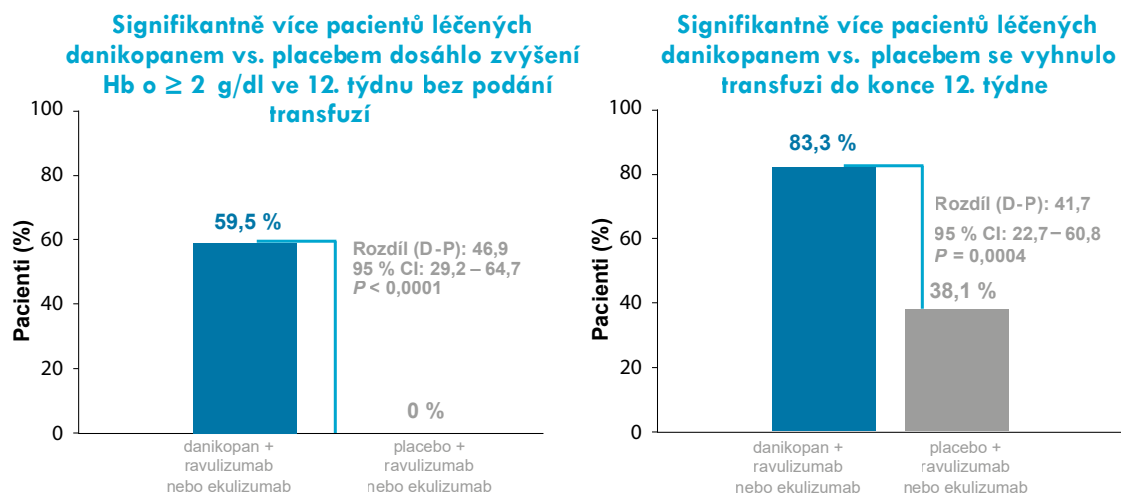
(59,5 % vs. 0 %, léčebný rozdíl: 46,9 [95% CI: 29,2; 64,7]; $p < 0,0001$), podíl pacientů, kteří se vyhnuli transfuzi (83,3 % vs. 38,1 %, léčebný rozdíl: 41,7 [95% CI: 22,7; 60,8]; $p = 0,0004$), změna ve skóre únavy podle FACIT (7,97 vs. 1,85, léčebný rozdíl: 6,12 [95% CI: 2,33; 9,91]; $p = 0,0021$) a změna absolutního počtu retikulocytů (-83,8 vs. 3,5, léčebný rozdíl: -87,2 [95% CI: -117,7; -56,7]; $p < 0,0001$) viz obrázek 4.

Doplňkové výsledky ve 12. týdnu na základě všech randomizovaných pacientů ($n = 86$) jsou v souladu s výsledky primární analýzy účinnosti ($n = 63$). Danikopan přidaný k ravulizumabu nebo ekulizumabu byl v primárním cílovém parametru superiorní oproti placebo přidanému k ravulizumabu nebo ekulizumabu a vedl ke statisticky významnému zvýšení hladiny Hgb od výchozí hodnoty do 12. týdne. Danikopan také dosáhl statisticky významného zlepšení ve srovnání s placebem u všech 4 sekundárních cílových parametrů, během 1. léčebného období trvajícího 12 týdnů byla u 14 z 57 (24,6 %) pacientů ve skupině užívající přidaný danikopan zvýšena dávka ze 150 mg na 200 mg třikrát denně. Výsledky ve 24. týdnu byly konzistentní s výsledky ve 12. týdnu a podporují tak předpoklad udržení účinku. Mezi 55 pacienty s PNH, kterým byl podáván danikopan po dobu 24 týdnů,

Obr. 3. Signifikantní zvýšení hladiny hemoglobinu pozorované mezi 2. a 12. týdnem



Obr. 4. Klíčové sekundární cíle



Obr. 5. Danicopan-301 výsledky: 1. období, bezpečnost^a

	Danicopan + Ravulizumab or Eculizumab (n = 49) n (%) Events	Placebo + Ravulizumab or Eculizumab (n = 24) n (%) Events		Danicopan + Ravulizumab or Eculizumab (n = 49) n (%)	Placebo + Ravulizumab or Eculizumab (n = 24) n (%)	
Any AE	35 (71,4) E = 106	15 (62,5) E = 65	Select AEs	Headache	5 (10,2)	1 (4,2)
Any SAE	2 (4,1) E = 2	1 (4,2) E = 2		Nausea	4 (8,2)	2 (8,3)
AE by relationship			Arthralgia	4 (8,2)	2 (8,3)	
Related	9 (18,4) E = 22	7 (29,2) E = 12	Diarrhea	4 (8,2)	3 (12,5)	
Not related	30 (61,2) E = 84	15 (62,5) E = 53	Pyrexia	3 (6,1)	0	
Grade 3 AEs	7 (14,3) E = 9	3 (12,5) E = 3	Hypertension	3 (6,1)	1 (4,2)	
AE leading to withdrawal of study drug^b	2 (4,1) E = 3	1 (4,2) E = 1	Vomiting	3 (6,1)	0	
AEI			ALT increased	2 (4,1)	0	
Meningococcal infections	0	0	AST increased	2 (4,1)	0	
Liver enzyme elevations ^c	6 (12,2) E = 9	2 (8,3) E = 3				
AE leading to death	0	0				



- Žádné AEs nebyly stupně 4 nebo 5
- Nebyla reportovaná žádná úmrtí ani meningokokové infekce
- Žádné ukončení terapie z důvodu hemolýzy

byl LS průměr změny hladiny hemoglobinu oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu 29,5 g/l (95 % CI: 2,42 [1,50]; 3,48 [2,16]), 69,1 % pacientů se po dobu 24 týdnů nepotřebovalo transfuze a u 41,8 % nastalo zvýšení hladiny hemoglobinu ve 24. týdnu o ≥ 20 g/l bez podání transfuzí. U těchto pacientů došlo také k trvalému zlepšení skóre únavy podle FACIT, které se udrželo po dobu 24 týdnů, průměrná změna oproti výchozí hodnotě byla 6,19 (95% CI: 4,10; 8,29). Výsledky účinnosti až do 72. týdne byly konzistentní s výsledky ve 12. týdnu a 24. týdnu a podporují tak předpoklad trvalosti a udržení účinku v průběhu času. U pacientů, kteří dostávali danikopan po dobu 72 týdnů (n = 16), byla průměrná změna hladiny hemoglobinu oproti výchozí hodnotě do 72. týdne 29,9 g/l. Bezpečnostní profil přípravku ukazuje obrázek 5. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolesti hlavy (10 %), nauzea (8 %) a bolesti kloubů (8 %). Celkový bezpečnostní profil danikopanu se jeví jako příznivý (7). Kombinace léčby danikopaniem s inhibitory terminální fáze komplementu C5 stabilizuje i primární intravaskulární hemolýzu danou základním onemocněním PNH.

Indikace léčby dle SPC

Danicopan je indikován jako přídatná léčba k ravulizumabu nebo eculizumabu k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií, kteří mají reziduální hemolytickou anémii (4).

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 150 mg třikrát denně podávaná perorálně s odstupem přibližně 8 hodin (± 2 hodiny). V závislosti na klinické odpovědi lze dávku po minimálně 4 týdnech léčby zvýšit na 200 mg třikrát denně (4).

Závěr

Léčba paroxysmální noční hemoglobinurie prodělala za posledních několik let výrazný pokrok. Prvotní substitučně symptomatický postup byl u rizikových nemocných nahrazen cílenou léčbou monoklonálními protilátkami blokujícími C5 složku komplementu. I přes výrazný efekt stran stabilizace intravaskulární hemolýzy a zlepšení hladiny hemoglobinu ne všichni pacienti dosáhli transfuzní nezávislosti a normalizace laboratorních parametrů. Při léčbě inhibitory C5 navíc část pacientů vykazuje i zvýšenou aktivitu extravaskulární hemolýzy. V rámci dalšího výzkumu pokrok vedl k účinné blokádě alternativní dráhy komplementu. Jako první se v této skupině léků etabloval pegcetackoplan, jež působí inhibicí štěpení C3 složky komplementu. Jako další perspektivní možnost této skupiny pacientů se jeví kombinace ihibice terminální a alternativní dráhy komplementu v kombinaci ravulizumab plus danikopan. Výsledky publikované klinické studie dokumentují velmi dobrý léčebný efekt při zachování příznivého bezpečnostního profilu.

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

1. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition. *N Engl J Med.* 2022;387:160-66.
2. Kulasekararaj A, Mellor J, Earl L, et al. PB2056: Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment Satisfaction. *Hemisphere.* 2023;7(suppl):e35238f0 (abstr).
3. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetackoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384:1028-37.
4. Voydeya, INN-danicopan (europa.eu)
5. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2021;106:3188-97.
6. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04469465. Updated October 3, 2022. Accessed May 3, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04469465>.
7. Lee JW, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and clinically significant extravascular hemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial *HemaSphere.* 2023;7(53)1424-1426

Aplikace eRecept a moderní systém pro elektronické předepisování léků.

V dnešní digitální době se stále více oblastí přesouvá do online prostředí a zdravotnictví není výjimkou. Od roku 2018 zabezpečuje bezpapírový koloběh lékařských předpisů informační systém eRecept, který umožňuje lékařům zaznamenávat předepsované léky přímo do Centrálního úložiště eReceptů, čímž pacientům zabezpečí pohodlné vyzvednutí předepsaných léčiv v lékárnách po celé České republice, a také v některých zemích EU. Díky tomu se výdej předepsaných léčiv stal rychlejší, bezpečnější a efektivnější.

Systém eRecept, spravovaný Státním ústavem pro kontrolu léčiv, usnadňuje pacientům přístup k jejich lékovému záznamu a dalším užitečným informacím o léčivých formách webové nebo mobilní aplikace eRecept. Využití aplikace eRecept je pro pacienty komfortní a efektivní.

Desatero benefitů, proč využívat aplikaci:

- 1. Jednoduchost a pohodlí:** Díky aplikaci eRecept vidí pacient přehled svých nevyzvednutých receptů a nemusí se tak starat o papírovou průvodku nebo hledat občanský průkaz.
- 2. Bezpečnost:** Elektronické předpisy snižují riziko chyb při čtení rukopisů a zajišťují, že pacienti dostanou správné léky. Zároveň si pacient může sám jednoduše zkontrolovat informace o jejich užívání.
- 3. Ochrana osobních údajů:** Informace o jednotlivých předepsaných léčivích, záznamech o očkování nebo prepisech na zdravotnické prostředky jsou dostupné pouze pacientům po ověření jejich identity a lékařům či lékárníkům, pokud jim přístup do sdíleného lékového záznamu pacient neomezil.
- 4. Sdílení dat s další osobou:** Každý dospělý pacient má právo souhlasit s nahlížením dalších osob do svého záznamu, pokud to uzná za vhodné. Osoby s tzv. mandátem tak mohou například vyzvedávat léky pro své rodiče nebo dospělé děti či nahlížet do lékového záznamu cizí osoby, která jim oprávnění poskytla.

- 5. Dostupnost:** Pacienti mohou své léky vyzvednout i v případech, kdy se z nějakého důvodu nemohou dostavit k lékaři osobně, včetně krátkodobého pobytu v zahraničí. Výdej léků na eRecept v zahraničí se postupně rozšiřuje o další země EU, které splňují evropské podmínky přeshraničního styku a akceptují elektronické recepty systému eRecept. Nyní lze vyzvednout své léky v Estonsku, Finsku, Chorvatsku, Lotyšsku, Polsku, Portugalsku, Řecku a Španělsku.
- 6. Ekologický přínos:** Snižování používání papírové průvodky přispívá k ochraně životního prostředí. Používání ePoukazu přesunuje administrativu a schvalování poukazů na zdravotnické prostředky do virtuálního prostředí.
- 7. Komfort:** Pacienti mají své předpisy na jednom místě, přímo v aplikaci, a není tak potřeba zasílat SMS, e-mail, ani tisknout průvodku.
- 8. Ekonomika:** Od ledna 2025 hlídá systém eRecept dosažení ochranných limitů na započitatelné doplatky pro předepsané léky.
- 9. Přehled o zásobách omezeně dostupných léků –** Pacient vidí v aplikaci mapu nejbližších lékáren, kde jemu předepsaný omezeně dostupný lék měli předešlý den k dispozici.
- 10. Přístupnost –** Všechny informace má pacient k dispozici prostřednictvím webového rozhraní nebo aplikace pro mobilní zařízení (telefony, tablety), kterou si mohou jednoduše a bezplatně nainstalovat.

Jak to funguje?

Vámi předepsaný lék nebo zdravotnický prostředek se prostřednictvím systému eRecept automaticky odešle do Centrálního úložiště eReceptů (CÚER). Prostřednictvím aplikace eRecept si pacient může na webu nebo v mobilu zobrazit své předpisy a poukazy; lékárník načítá identifikátor přímo z aplikace a léky vydat.

Ohlasy uživatelů

„Aplikace eRecept mi ušetřila spoustu času, a hlavně starostí a nervů. Je to velmi pohodlné. Nemusím si pamatovat, kdy a co jsem měla předepsáno, jak který přípravek brát, kdykoliv se můžu podívat, co jsem v minulosti užívala. Stejně tak mohu sledovat předpisy méj dcery nebo maminky, stačí pár kliků a mám o všem dokonale přehled,“ říká paní Jana K., dlouholetá uživatelka aplikace.

„Jako lékař oceňuji jednoduchost a bezpečnost, kterou eRecept přináší. Mohu se více soustředit na péči o pacienty,“ dodává MUDr. Společlivý.

Budoucnost eReceptu.

Systém eRecept od svého začátku v roce 2018 spravuje Státní ústav pro kontrolu léčiv, který systém nadále průběžně rozvíjí a modernizuje tak, aby odpovídal změnám legislativy i potřebám odborné veřejnosti, a především usnadnil život pacientům. Samotná aplikace je pro pacienty i lékaře a lékárníky dostupná zdarma a měla by se stát virtuální lékárníčkou všech pacientů v České republice.



App store



Google play

Přemýšlíte,
kam jste založili
předpis od lékaře?

eRecept

vám
vždy
odpoví



Proč používat aplikaci eRecept?

V mobilní a webové aplikaci eRecept máte po ruce všechny předpisy. Najdete zde kompletní **lékový záznam** i **ePoukazy** na zdravotnické prostředky. Zkrátka zde máte všechno přehledně a bezpečně na jednom místě.

Jak nainstalovat mobilní aplikaci?

1. Naskenujte QR kód mobilem.
2. Stáhněte aplikaci.
3. Přihlaste se pomocí identity občana.



Jak se přihlásit do webové aplikace?

1. Zadejte v prohlížeči adresu pacient.erecept.sukl.cz
2. Přihlaste se pomocí identity občana (bankovní identita, Mobilní klíč e-Governmentu a další).

Více informací na www.erecept.cz



Aktualizované postupy v diagnostice a léčbě dyslipidemie

Jan Piřha¹, Ondřej Kyselák²

¹Klinika kardiologie, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha

²OKB Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Cílem léčby dyslipidemií je maximální redukce kardiovaskulárního (KV) rizika pomocí snižování koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C); u osob s vyšší koncentrací triglyceridů (> 1,7 mmol/l) především non-HDL cholesterolu (non-HDL-C). Pro každou kategorii KV rizika existují doporučené cílové hodnoty LDL-C, apolipoproteinu B i non-HDL-C. V posledních letech došlo k výraznému vývoji na poli diagnostiky i léčby dyslipidemií. Po téměř 40 letech od zavedení statinové léčby jsou k dispozici nové účinné léčebné metody, např. inhibitory propotein konvertázy subtilisin kexin typu 9 (iPCSK9), kyselina bempedoová a další. Častěji je zvažováno použití eliminačních metod (lipoproteinová aferéza) a máme již první zkušenosti s novými léky pro léčbu smíšené dyslipidemie a redukci lipoproteinu (a). Základem léčby všech dyslipidemií jsou režimová opatření; nejsou-li dostatečně účinná ke snížení aterogenních lipidů, je doplněna farmakoterapie. Základními léky kontroly dyslipidemií jsou statiny, často v kombinaci s ezetimibem.

Klíčová slova: dyslipidemie, nové rizikové faktory, aterogenní lipidy, nová hypolipidemická terapie.

Updated procedures in the diagnosis and treatment of dyslipidemia

The aim of dyslipidemia treatment is to reduce cardiovascular (CV) risk as much as possible by lowering LDL-cholesterol (LDL-C) concentrations; in persons with higher triglyceride concentration (>1.7 mmol/l), especially non-HDL cholesterol (non-HDL-C). For each CV risk category there are recommended target values for LDL-C, apolipoprotein B and non-HDL-C. In recent years, there have been significant developments in the diagnosis and treatment of dyslipidemias. After almost 40 years since the introduction of statin therapy, new effective treatments are available, such as propotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors (iPCSK9), bempedoic acid and others. The use of elimination methods (lipoprotein apheresis) is being considered more frequently and there is already initial experience with new drugs for the treatment of mixed dyslipidemia and lipoprotein(a) reduction. The cornerstone of treatment for all dyslipidemias is lifestyle modification; in the case of insufficient effect in reducing atherogenic lipoproteins in combination with pharmacotherapy. The first line drugs to control dyslipidemias are statins, often in combination with ezetimibe.

Key words: dyslipidemia, new risk factors, atherogenic lipids, novel hypolipidemic therapy.

Diagnostika dyslipidemií	
Anamnéza	Anamnéza manifestního aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO), tzn. ischemické choroby srdeční (IČS), ischemické choroby dolních končetin, ischemické cévní mozkové příhody, aneuryzmatu abdominální aorty. V případě vyšších triglyceridů i anamnéza pankreatitidy Rodinná anamnéza časně manifestace ASKVO u prvostupňových příbuzných (před 55. rokem u mužů a před 60. rokem u žen) Přítomnost hlavních rizikových faktorů (RF) ASKVO kromě dyslipidemie: kouření, hypertenze, diabetes mellitus (DM) a chronické onemocnění ledvin (CKD) Další, nově sledované RF: Autoimunitní onemocnění (psoriáza, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses, nespecifické střevní záněty a další) Komplikace během těhotenství, zejména anamnéza gestačního DM a (pre)eklampsie

prof. MUDr. Jan Piřha, CSc.

Klinika kardiologie, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha

japi@ikem.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(3):198-202

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2025

Článek přijat po recenzích: 27. 3. 2025

Fyzikální vyšetření	Klinické známky dyslipidemie: arcus lipoides corneae, xantelesmata očních víček, šlachové či palmární xantomy, vzácněji „oranžové tonzily“ u hypoalbuminémie Známky následků dyslipidemie (šelesty nad periferními tepnami – karotické a femorální tepny, šelesty nad aortální chlopní *)	
Vyloučení sekundární dyslipidemie	Pouze zvýšený LDL-C	Vyloučit hypofunkci štítné žlázy, nefrotický syndrom
	Pouze zvýšené triglyceridy	Vyloučit nadměrný příjem alkoholu, dekompenzovaný DM
	Smíšená dyslipidemie (zvýšený LDL-C i triglyceridy často s nižším HDL cholesterolem)	Příčinou může být DM2 i zdánlivě dobře kompenzovaný, obezita, většinou centrální, renální insuficience či nadměrný příjem jednoduchých cukrů
Laboratorní vyšetření	Při hodnocení efektu hypolipidemické terapie je primárně posuzován pokles koncentrace LDL-C. Využit lze také apolipoprotein B jako stabilní součást aterogenních lipoproteinů. U osob s hypertriglyceridemií se doporučuje věnovat pozornost hodnotě non-HDL-C (rozdíl mezi celkovým a HDL cholesterolem). Stále více pozornosti je také věnováno lipoproteinu(a), dle doporučení evropských odborných společností by měl být měřen alespoň jednou za život. Hodnota Lp(a) > 200 nmol/l je spojena s vyšším KV rizikem, pacienti s Lp(a) > 430 nmol/l mají celoživotní riziko ASKVO ekvivalentní riziku u heterozygotní familiární hypercholesterolemie (FH). V současnosti je analyzován i možný rizikový vliv remnantního cholesterolu (získá se odečtením hodnot LDL a HDL cholesterolu od celkového cholesterolu).	
Odhad kardiovaskulárního rizika	Odhad individuálního KV rizika je založen na zhodnocení neovlivnitelných (věk, pohlaví, rodinná anamnéza) i ovlivnitelných RF (kouření, dyslipidemie, hypertenze, DM, CKD). K odhadu rizika ASKVO jsou určeny tabulky SCORE2 a SCORE2-OP (Older Persons), nezohledňují však přítomnost aditivních RF (DM, CKD, koncentraci lipoproteinu(a) a další). Tyto RF je proto třeba zohlednit zvlášť.	
Zobrazovací metody	Zobrazovací metody umožňují detekci preklinické aterosklerózy, nejčastěji duplexním ultrazvukem karotických a femorálních arterií. U osob nad 55 let je doporučováno stanovení kalciového skóre koronárních tepen (CAC) pomocí počítačové tomografie (CT), v indikovaných případech se provádí i CT angiografie. Jsou-li výsledky uvedených vyšetření příznivé, je možno v individuálních případech zvážit i deeskalaci hypolipidemické terapie, a to především u starších asymptomatických osob. Osoby s nulovou hodnotou CAC mají ve výhledu 5–10 let minimální riziko ASKVO.	
Zátěžové testy (včetně kombinace se zobrazovacími metodami)	U pacientů se závažnou dyslipidemií je v některých případech vhodné zvážit i vyšetření EKG při zátěži k vyloučení koronárního postižení, případně perfuzní scintigrafii myokardu k detekci ischemických ložisek v myokardu schopné do určité míry zachytit i postižení mikrocirkulace.	
Souhrn	K odhadu rizika vzniku KV příhody ve výhledu 10 let je doporučeno používat tabulky SCORE2 a SCORE2-OP. Tabulky však nezohledňují přítomnost aditivních RF (DM, CKD apod.). Také nezohledňují dobu expozice jednotlivým RF. Proto jsou hodnoceny odděleně včetně detekce subklinické aterosklerózy.	

* U těžkých vrozených dyslipidemií (např. FH zejména v homozygotní formě) a u výrazně vyšších hodnot lipoproteinu(a) může dojít k rozvoji stenózy aortální chlopně.

Cílové hodnoty aterogenních lipidů	
Nízké riziko (osoby v primární prevenci ASKVO bez dalších RF s rizikem dle tabulek SCORE2 < 1 %)	LDL-C: < 3,0 mmol/l
	Non-HDL-C: < 3,8 mmol/l
	Apolipoprotein B: < 1,2 g/l
	Lipoprotein(a): < 200 nmol/l*
	Remnantní cholesterol: < 0,8 mmol/l**
Triglyceridy: < 1,7 mmol/l	
Střední riziko (osoby v primární prevenci ASKVO s rizikem dle tabulek SCORE2 ≥ 1 % a < 5 %, diabetici 1. typu < 35 let či diabetici 2. typu < 50 let věku s trváním DM do 10 let bez dalších RF)	LDL-C: < 2,6 mmol/l
	Non-HDL-C: < 3,4 mmol/l
	Apolipoprotein B: < 1,0 g/l
	Lipoprotein(a): < 200 nmol/l*
	Remnantní cholesterol: < 0,8 mmol/l**
Triglyceridy: < 1,7 mmol/l	
Vysoké riziko (diabetici 1. i 2. typu bez orgánového poškození s délkou diabetu alespoň 10 let nebo s jinými přidruženými RF, pacienti s FH bez dalších RF, hypertonici s TK ≥ 180/110 mm Hg, osoby s CKD 3. stupně s GF 0,5–1,0 ml/s, pacienti s Lp(a) > 430 nmol/l a osoby s rizikem dle tabulek SCORE2 ≥ 5 a < 10 %)	LDL-C: < 1,8 mmol/l a současně snížení o ≥ 50 % z výchozí hodnoty LDL-C
	Non-HDL-C: < 2,6 mmol/l
	Apolipoprotein B: < 0,8 g/l
	Lipoprotein(a): < 200 nmol/l *
	Remnantní cholesterol: < 0,8 mmol/l < **
Triglyceridy: < 1,7 mmol/l	

Velmi vysoké riziko (osoby s manifestním ASKVO, diabetici s orgánovým postižením nebo alespoň se třemi hlavními RF ASKVO, osoby s DM 1. typu trvajícím > 20 let, pacienti s CKD 4–5. stupně, osoby s rizikem dle tabulek SCORE2 \geq 10 %, pacienti s FH s dalším hlavním RF vzniku ASKVO)	LDL-C: < 1,4 a současně snížení o \geq 50 % z výchozí hodnoty LDL-C
	Non-HDL-C: < 2,2 mmol/l
	Apolipoprotein B: < 0,65 g/l
	Lipoprotein(a): < 200 nmol/l *
	Remnantní cholesterol: < 0,8 mmol/l **
Triglyceridy: < 1,7 mmol/l	
Pozn.: Pacienti v „extrémním riziku“ s manifestním ASKVO, kteří v průběhu 2 let prodělali další akutní KV příhodu i přes současnou maximální tolerovanou statinovou léčbu, mají cílovou hodnotu LDL-C < 1,0 mmol/l.	
Souhrn: Každá kategorie KV rizika má doporučené cílové hodnoty, kterých by mělo být léčbou dosaženo. I přes vysoce účinnou farmakoterapii je to však u řady pacientů (např. s FH) téměř nemožné. Snížení LDL-C statinovou léčbou o 1 mmol/l vede k redukci výskytu ASKVO až o 25 %, proto je i relativně malý pokles LDL-C pro KV prognózu pacientů zcela zásadní. U níže rizikových osob lze začít i dřívější a méně agresivní farmakologickou léčbu a snížit tak dlouhodobou expozici aterosogenním lipidům.	
* Zatím dostupnými léky nelze ovlivnit, při takto zvýšených hodnotách se doporučuje přiřadit pacientovi o jednu kategorii vyšší riziko ASKVO	
**Není znám klinický dopad dosažení této hladiny (remnantní cholesterol = celkový cholesterol – LDL cholesterol – HDL cholesterol)	

Terapie dyslipidemií	
Intervence	Taktika a očekávaný pokles LDL cholesterolu
Omezení živočišných tuků	1–2 vegetariánské dny v týdnu pravidelně, případně 1–2x týdně ryba. Redukce příjmu nasycených a trans mastných kyselin. Pokles LDL-C v průměru o 10–15 %, u pacientů s genetickými poruchami přibližně o 5 %, u pacientů, kde jsou příčinou dyslipidemie především nevhodné stravovací návyky i o více než 30 %.
Omezení jednoduchých cukrů	Omezit příjem slazených nápojů, alkoholu, sladkostí. Pokles LDL-C o 5–10 %, u extrémních hypertriglyceridemií v důsledku dietních chyb pokles triglyceridů až o 60–80 %.
Statiny	Je-li statinová léčba dobře tolerována, k dosažení cílové hodnoty LDL-C jsou nejčastěji používány statiny ve vysokých dávkách (standardně atorvastatin 80 mg a rosuvastatin 40 mg). Pokles LDL-C až o 60 %.
Ezetimib	Pokles LDL-C o 10–15 %, při kombinaci se statiny až o 30–40 %.
Kyselina bempedoová	Indikována u pacientů se statinovou intolerancí nebo kontraindikací statinové léčby. Pokles LDL-C o 25 %, při kombinaci s ezetimibem až o 35–40 %
Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (iPCSK9) typu vakcín – evolokumab, alirokumab *	Pokles LDL-C o 50–60 % i při kombinaci se statiny.
iPCSK9 typu short interacting RNAs (siRNA) – inklisiran	Pokles LDL-C i při kombinaci se statiny o 50–60 %.
LDL/Lp(a) aferéza – extrakorporální eliminační metoda **	Pokles LDL-C až o 80 % po provedení jedné aferézy včetně poklesu lipoproteinu (a) o 70–80 %, mezi jednotlivými aferézami pokles LDL-C i lipoproteinu (a) až o 40 %. Aferézu je nutné opakovat v 7–14denních intervalech.
Lomitapid (inhibitor mitochondriálního triglyceridy transportujícího proteinu)	Snižuje LDL-C o 40–50 %, triglyceridy o 40–60 %. Finančně extrémně náročná léčba, je určen pro léčbu homozygotní FH. Může mít závažné gastrointestinální nežádoucí účinky (mj. rozvoj steatózy jater).
Nové léky současně testované v klinických studiích typu siRNA (olpasiran, plozasiran a zodasiran) typu antisense oligonucleotides (pelacarsen...)	Plozasiran a zodasiran jsou léčiva snižující primárně hladinu triglyceridů, dle dosavadních dat snižují triglyceridy až o 50–60 %, remnantní cholesterol o 50 %, apolipoprotein B o 20 % a LDL-C o 15 %; jsou vhodné k terapii smíšených dyslipidemií. Olpasiran a pelacarsen jsou určeny ke snižování lipoproteinu(a) (pokles až o 80–90 %). Data o redukci klinických příhod těmito léky zatím chybí.
Souhrn: Cílem terapie dyslipidemií je účinné snížení LDL-C (optimálně dosažení cílových hodnot), a tím i výrazné snížení rizika ASKVO. Základem léčby dyslipidemií jsou vždy nefarmakologická opatření (úprava životosprávy), v případě nedostatečného efektu na aterosogenní dyslipidemie v kombinaci s farmakoterapií. Základními léky ke snížení LDL-C jsou statiny, často v kombinaci s ezetimibem. Dalšího snížení LDL-C je možno dosáhnout pomocí i iPCSK9. Řada nových hypolipidemií je nyní testována v klinických studiích.	
* V České republice je v současnosti indikační omezení na kardiocentra	
** Určena pouze pro extrémně rizikové pacienty – dostupná ve FN Hradec Králové a v Institutu klinické a experimentální medicíny	

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a projektem Národního institutu pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205; available from doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
2. Bláha V, Bláha M, Lánská M, et al. LDL-aféza: indikace, kontraindikace, klinický význam a vlastní zkušenosti. Hypertenze a kardiovaskulární prevence. 2015;4(1):47-51.
3. Lloyd-Jones, D, Morris, P. et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Athe-

Ezetimib/Atorvastatin STADA

VE DVOU SE LÉPE SNIŽUJE LDL-CHOLESTEROL

Ezetimib/Atorvastatin STADA

NAHRAZUJE

Zederno

- Ezetimib/Atorvastatin STADA v průběhu roku 2025 nahrazuje přípravek Zederno – změna se týká postupně všech lékových sil a balení
- Možné titrace 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg a 10/80 mg
- Léčba hypercholesterolemie
- Prevence kardiovaskulárních příhod
- Lepší adherence k léčbě díky sloučení dvou tablet do jedné



Zkrácená informace o přípravku Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg potahované tablety, 10 mg/20 mg potahované tablety, 10 mg/40 mg potahované tablety, 10 mg/80 mg potahované tablety

Indikační skupina: látky upravující hladinu lipidů, kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů. **Složení:** jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 10 mg atorvastatinu/ 10 mg ezetimibu a 20 mg atorvastatinu/ 10 mg ezetimibu a 10 mg atorvastatinu/ 10 mg ezetimibu a 40 mg atorvastatinu/ 10 mg ezetimibu/80 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu). **Indikace:** Prevence kardiovaskulárních příhod; ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), bez ohledu na to, zda byli dříve léčeni statiny či nikoliv. **Hypercholesterolemie:** jako přídatná terapie k dietě u dospělých s primární (heterozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, kde je vhodné nasadit léčbu kombinovaným přípravkem: u pacientů, kteří nejsou samotným statinem dostatečně kontrolováni nebo u pacientů, kteří již dostávají statin a ezetimib. **Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH):** jako přídatná terapie k dietě u dospělých s HoFH. Pacienti mohou podstoupit také přídatnou léčbu (např. aferézu lipoproteinů o nízké hustotě [LDL]). **Dávkování a způsob podání:** *Hypercholesterolemie a/nebo ischemická choroba srdeční (s AKS v anamnéze):* dávkovací rozmezí přípravku je od 10 mg/10 mg/den až do 10 mg/80 mg/den. Typická dávka je 10 mg/10 mg jednou denně. Úprava dávky má být prováděna v intervalech 4 týdnů nebo delších. *Homozygotní familiární hypercholesterolemie:* dávka je 10 mg/10 mg až 10 mg/80 mg denně. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících nebyla stanovena (viz bod 5.2). **Způsob podání:** perorálně. Tableta má být zapita dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody). Přípravek lze podat jako jednu dávku kdykoli během dne, s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1; těhotenství a při kojení a u žen ve fertilním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6); u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo u nevysvětlených přetrvávajících zvýšení sérových aminotransferáz přesahujících 3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN); u pacientů léčených antivirotyky proti hepatitidě C (glekaprevir/pibrentasvir). **Významné interakce:** s inhibitory HMG-CoA reduktázy; současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů. Je nutno u pacientů léčených kumarinovými antikoagulanty protrombinový čas stanovit před zahájením léčby ezetimib/atorvastatinem a dále dostatečně často během časné fáze léčby, aby se zajistilo, že nedojde k žádné významné změně protrombinového času. **Hlavní nežádoucí účinky:** průjem, myalgie. **Těhotenství a kojení:** kontraindikováno (viz bod 4.3). **Upozornění:** *Myopatie/rhabdomyolýza:* v rámci zkušeností s ezetimibem po jeho uvedení na trh byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. **Balení na trhu:** velikosti balení 30 × 1 potahovaná tableta/ balení 100 × 1 potahovaná tableta. **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum první registrace:** 19. 3. 2024. **Registrační číslo:** Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/398/22-C, Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/20 mg potahované tablety: 31/397/22-C, Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/40 mg potahované tablety: 31/399/22-C, Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/80 mg potahované tablety: 31/400/22-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo.

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

STADA

rosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *JACC*. 2022;1366-1418; available from <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006>.

4. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, et al. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(10):791-801; available from doi: 10.1007/s11883-022-01054-2.

5. Vrablík M, Piřha J, Blaha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Athero-Rev*. 2019;4(3):126-137; available from www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2019-3-14/

stanovisko-vyboru-ceske-spolecnosti-pro-aterosklerozu-k-doporucenim-esc-eas-pro-diagnostiku-a-lecbu-dyslipidemii-z-roku-2019-115546.

6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42:3227-3337; available from doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681; available from doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

Komentář

Dentálne výkony pri perorálnej antitrombotickej liečbe“ (Vnitř Lék. 2023;69(1):31-36)

prof. MUDr. Ladislav Mirossay, DrSc.

Ústav farmakológie, UPJŠ Košice

So záujmom som si prečítal článok „Dentálne výkony pri perorálnej antitrombotickej liečbe“ v odbornom časopise *Vnitř Lék*. 2023;69(1):31-36, ktorý je vydávaný Vašou redakciou. Z profesionálneho hľadiska by som si však dovolil reagovať na konštatovanie na s. 32, ktoré znie nasledovne: „Kyselina acetylsalicylová (aspirín) ako najstarší protidoštičkový liek reverzibilne inhibuje cyklooxygenázu 2 a znižuje tak produkciu tromboxanu A2 v trombocytoch. Bráni tak ich agregácii počas ich života (8–9 dní) (1, 4).“

Aj keď je druhá časť tejto konštatácie pravdivá, nachádza sa tu nezrovnalosť, ktorá by mala byť opravená z preventívnych dôvodov šírenia mylnej informácie. Kyselina acetylsalicylová (aspirín) je známa ako neselektívny ireverzibilný inhibitor cyklooxygenáz (teda COX-1 aj COX-2).

Neselektivita znamená inhibíciu všetkých izoformí COX. V prípade zreých trombocytov, ktoré obsahujú len COX-1 sa tak jedná o inhibíciu tejto izoformy a blokáda COX-2 je pre antiagregačný efekt irelevantná. Prevaha COX-2 inhibície (napr. selektívnymi inhibítormi COX-2) napo-

máha však rozvoju protrombotických stavov ovplyvnením rovnováhy medzi prostacyklínom (syntetizovaným v endoteliálnych bunkách) a tromboxánom (syntetizovaným v trombocytoch) v prospech tromboxánu. Z týchto dôvodov sa inhibítory COX-2 spájajú so zvýšeným rizikom koronárnych príhod (vo väčšine prípadov aterosklerotického pôvodu), ktoré sú výsledkom zníženého obmedzujúceho účinku endoteliálneho prostacyklínu na aktiváciu doštičiek v miestach ruptúry aterosklerotického plaku.

Ireverzibilná blokáda je zodpovedná za dĺžku účinku aspirínu, ktorá pretrváva aj po skončení aplikácie až kým počet trombocytov s blokovanou cyklooxygenázou prirodzeným úbytkom neklesne a nenahradí sa dostatočným množstvom novosyntetizovaných doštičiek s funkčným enzýmom. Na rozdiel od endoteliálnych buniek (ktoré majú bunkové jadro) nie sú cirkulujúce trombocyty (bez jadra) schopné syntézy nových molekúl COX, ktoré by nahradili tie, ktoré sú už blokované aspirínom.

Vnitřní lékařství

Ročník 71, 2025, číslo 3

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

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

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáň, 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 Špínar, 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.



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, 779 00 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 Jíša, 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,
e-mailem: 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
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 Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex





Novinka

Dávky šité na míru v silách:

40/1,5 mg a 80/1,5 mg telmisartanu / indapamidu
v tabletách s řízeným uvolňováním¹

Tedenomo[®]

telmisartanum / indapamidum

Tablety s řízeným uvolňováním 40 mg/1,5 mg; 80mg/1,5 mg

TEDENOMO

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Tedenomo 40 mg/1,5 mg, Tedenomo 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním. **Složení:** Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje: 40 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu nebo 80 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu. **Indikace:** Přípravek Tedenomo je indikován k substituční terapii esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je adekvátně kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách jako jsou v kombinaci, ale jako samostatné tablety. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Tedenomo je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační terapii. Pacienti mají mít před převedením na přípravek Tedenomo krevní tlak kontrolován stabilními dávkami monokomponent užívaných současně. Dávka přípravku Tedenomo má být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace v době přechodu. Pokud je nutná změna dávkování, má být provedena individuální titrací jednotlivých složek kombinace. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je přípravek Tedenomo kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná, ale thiazidy a příbuzná diuretika jsou plně účinná pouze tehdy, když je funkce ledvin normální nebo jen minimálně snižena. Přípravek Tedenomo je při těžké poruše funkce jater kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá dávka přípravku Tedenomo překročit 40 mg/1,5 mg. U starších pacientů není úprava dávky nutná, ale hladina kreatininu v plazmě musí být upravena s ohledem na věk, tělesnou hmotnost a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčení přípravkem Tedenomo, pokud je funkce ledvin normální nebo jen minimálně narušená. Přípravek Tedenomo není doporučen u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Perorální podání jednou denně, nejlépe ráno, tablety mají být spolknuty vcelku s tekutinou, s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na sulfonamidy nebo na kteroukoliv pomocnou látku. 2. a 3. trimestr těhotenství. Těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce ledvin. Hypokalemie. Obstrukční poruchy žlučových cest. Současné podávání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²). **Zvláštní upozornění:** Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Přípravek nesmí být podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučovýchodů nebo těžkou poruchou funkce jater. Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se má přípravek podávat se zvýšenou opatrností, v případě vzniku jaterní encefalopatie je nutno podávání okamžitě zastavit. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti. Snižování intravaskulárního objemu a/nebo deplece sodíku se má před podáním přípravku korigovat. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelné sledování hladin draslíku a kreatininu. Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Léčba přípravkem Tolvacem 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 pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi, s případnou úpravou dávky inzulinu nebo antidiabetik, protože se může objevit hypoglykémie. Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno léčbu přerušit. Hladinu sodíku je nutno stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat hladinu draslíku v séru. Telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální eufazii s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Primární léčbou je co nejrychlejší přerušování užívání léků. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Interakce:** Dioxin, draslík setřích diuretika nebo doplňky obsahující draslík, lithium, nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), diuretika, jiná antihypertenziva, kortikosteroidy, antiarytmika třídy Ia a III, některá antipsychotika (např. fenothiaziny, benzamidy, butyrofenony, pimozid),



DOBRÁ SNÁŠENLIVOST²



MINIMÁLNÍ VÝKYVY TLAKU²



24 HODINOVÁ KONTROLA TLAKU¹

inhibitory ACE, amfotericin B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimuluji laxativa, baklofen, alopurinol, metformin, jodované kontrastní látky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, soli vápníku, cyklosporin, takrolimus, tetrakosaktid. **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 individuálně vyvolat různé reakce související s poklesem krevního tlaku, zejména na začátku léčby. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se mohou objevit závratě nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Časté a velmi časté: Hypokalemie, makulopapulární vyrážky, hypersenzitivní reakce. **Balení:** 30 tablet s řízeným uvolňováním. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky uchovávání.

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

Datum registrace: 22. 10. 2024. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 40 mg/1,5 mg: 58/360/23-C, 80 mg/1,5 mg: 58/361/23-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřžitá veřejná informace služba: tel: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz.

Literatura:

1. SPC Tedenomo
2. European Patent Office (EPO) [internet]. 2024. [cited Oct 2024].
Available from: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/082846360/publication/WO2023001880A1?q=pn%3DWO2023001880A1>

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

Sil. Med. 4/2025, Czech Republic, 2025 I-JU-A4-20