

Vnitřní lékařství

4

2025
ROČNÍK 71

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA – PNEUMOLOGIE UP-TO-DATE / MAIN TOPIC – PNEUMOLOGIE UP-TO-DATE

Up-to-date terapie intersticiálních plicních procesů

Současné možnosti biologické léčby bronchiálního astmatu

Přehled léčby plicního karcinomu ve schématech dle doporučení ESMO

Modulátorová léčba cystické fibrózy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Glifloziny z pohledu nefrologa

Finerenon v interní a kardiologické praxi

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Progrese aterosklerózy pod vlivem subklinického zánětu a jak ho ovlivnit

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

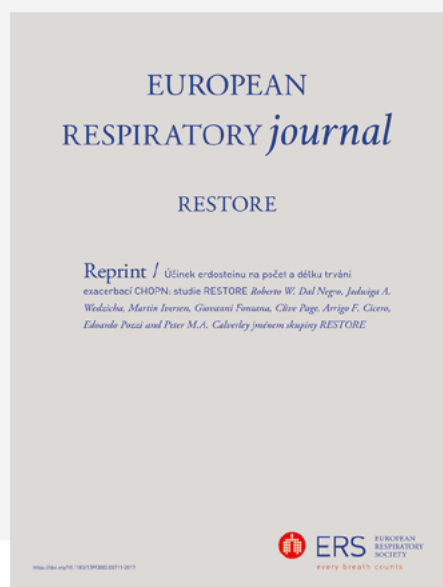
Sladká túžba po bielom plášti a sladkosť krvi medikov – kazuistika

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Antibakteriální mukoregulátor s antiflogistickým a antioxidačním účinkem^{1,2}



Studie RESTORE

Dlouhodobé podávání Erdomedu
snižuje četnost exacerbací CHOPN
a zkracuje délku jejich trvání³

* Erdosteine snižuje schopnost adheze bakterií na epitel dýchacích cest.

Literatura: **1.** Aktuální SPC léku ERDOMED. **2.** Koblížek V et al.: Mukoaktivní medikace u infekčních a zánětlivých onemocnění dýchacích cest. Interní Med 2009;11(12):539–543. **3.** Dal Negro RW et al.: Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study, Eur Respir J 2017;50:1700711.

Zkrácená informace ERDOMED: S: Erdosteineum 300 mg v 1 tvrdé tobolce, 35 mg v 1 ml perorální suspenzi po naředění. **I:** Akutní a chronické onemocnění horních a dolních cest dýchacích (bronchitidy, rinitidy, sinusitidy, laryngofaryngitidy, exacerbace chronické bronchitidy, CHOPN, hypersekreční astma bronchiale, bronchiektázie). Stablní chronická bronchitida i u kuřáků, prevence rekurentních infekčních epizod. K adjuvantní léčbě s antibiotiky v případech exacerbace s bakteriální infekcí, prevence respiračních komplikací po chirurgickém zákroku. **KI:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku a na látky obsahující volné SH skupiny. Jaterní poruchy a renální insuficience (Cl_{cr} <25 ml/min), homocysteinurie. Tělesná hmotnost dětí <15 kg (suspenze). **ZU:** Současné podávání přípravku s antitusiky nemá racionální opodstatnění a může způsobit akumulaci sekretů v bronchiálním stromu se zvýšením rizika superinfekce či bronchospasmu. Suspenze obsahuje sacharózu. **NÚ:** Zřídka se vyskyt je pálení žáhy, nauzea, výjimečně průjem. V několika případech byla pozorována ztráta nebo porucha chuti. Hypersenzitivní reakce jsou velmi vzácné. **IT:** Erdosteine potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxicilinu, klarithromycinu). Byl prokázán synergický účinek s budesonidem a salbutamolem. **TL:** Pro užívání přípravku v době těhotenství, zejména v 1. trimestru, a při laktaci musí být zvlášť závažné důvody. **D:** Dospělí 1 tobolka 2–3× denně. Není určen pro děti do 18 let. Suspenze: děti: 15–20 kg (3–6 let) 2,5 ml 2× denně, 21–30 kg (7–12 let) 5 ml 2× denně, nad 30 kg (nad 12 let) 5 ml 3× denně. Dospělí: 8,5 ml 2–3× denně. Před každým použitím je třeba suspenzi znovu protřepat. **DRR:** Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika. **Reg. Č.:** tobolky: 52/045/96-C, suspenze: 52/046/96-C. **Uchovávání:** Tobolky při teplotě do 25°C, suspenze před naředěním nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání, naředěnou suspenzi uchovávejte v chladničce při teplotě 2–8 °C po dobu maximálně 15 dnů. **Datum poslední revize textu SPC:** Tobolky: 1. 11. 2020, suspenze 10. 3. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami s omezením E/PNE. **P:** Erdosteine je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie A, která má fenotyp bronchitický a/nebo frekventní exacerbace a/nebo CHOPN s bronchiektáziemi, kteří dodržují zákaz kouření a současně splňují následující kritéria: FEV1 po podání bronchodilatancia dosahuje méně než 80 % náležité hodnoty a mají alespoň 2 exacerbace/rok v anamnéze před nasazením léčby erdosteinem. Léčba není nadále hrazena, pokud během 3 měsíců nedojde ke zlepšení průběhu CHOPN. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

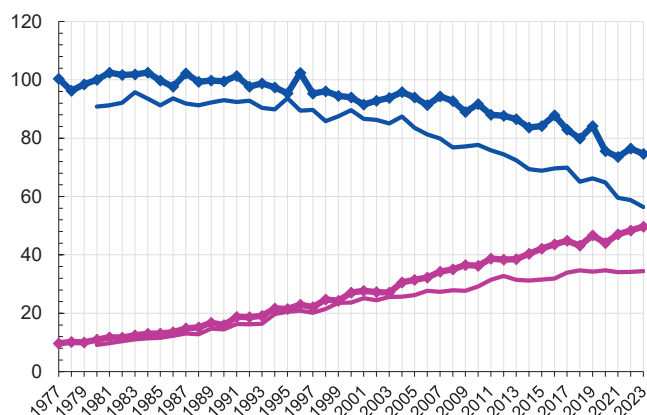
Hlavní téma: Pneumologie up-to-date

Chronická neinfekční onemocnění respiračního systému představují v globálním měřítku nezpochybnitelný zdravotní a socioekonomický problém. Postihují zejména dospělou část populace a zahrnují choroby dolních dýchacích cest a plic (1). Jedná se zejména o bronchogenní karcinom, chronickou obstrukční plicní nemoc, intersticiální postižení plic, bronchiální astma a cystickou fibrózu (poslední dvě nosologické jednotky postihují i dětské pacienty). I přes precizní diagnostiku a moderní terapii mají všechna tato onemocnění závažný morbiditně-mortalitní potenciál. Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS) ČLS JEP proto oslovila specialisty ze svých řad a požádala je o přípravu stručných časopiseckých sdělení týkajících se výše uvedené skupiny nemocí.

Epidemiologicky nejzávažnějším respiračním onemocněním je bezpochyby bronchogenní karcinom. Jedná se o nejčastější maligní nádor vedoucí ke smrti v českém i evropském měřítku, tato smutná skutečnost platí nejen pro muže, ale i pro ženy. V ČR je sice od devadesátých let minulého století patrný mírný pokles počtu nových nemocných mezi muži, nicméně počty nově nemocných žen pomalu vytrvale rostou (Graf 1). Hlavní příčinou vzniku bronchogenního karcinomu je kouření klasických cigaret, nicméně existuje celá řada dalších vlivů: škodlivé látky v pracovním prostředí, znečištěné ovzduší v interiérech i ve venkovním prostředí, radiační poškození v důsledku inhalační radonové expozice, genetická predispozice. V České republice je ve třetí dekádě 21. století každým rokem zjištěno přibližně 6600 případů tohoto zhoubného onemocnění a bezmála 5 200 pacientů na něj každoročně zemře (2). Pokud je bronchogenní karcinom diagnostikován v době klinických obtíží, je bohužel více než 80 % pacientů ve stadiu III (lokálně pokročilý) nebo IV. (generalizovaný). Pokud k diagnóze bronchogenního karcinomu dojde náhodně, například při předoperačním vyšetření pro chlopňovou vadu, je větší šance, že rozsah postižení bude menší. Nejslibnějším přístupem se v posledních letech jeví screeningové vyšetření cílené na nejvíce rizikové části populace, tedy na kuřáky či bývalé kuřáky s cigaretovou zátěží 20 a více balíčkoroků ve věku 55–74 let. ČPFS ČLS JEP a NSC ve spolupráci se Společností všeobecného lékařství ČLS JEP a Českou radiologickou společností ČLS JEP tento program zahájili ve formě pilotního projektu 1. ledna 2022. Již první výsledky prokazují u 2–3 % rizikové populace přítomnost maligního postižení plic, většina takto diagnostikovaných případů je I. a II. stadia s reálnou nadějí na vyléčení. Screeningové projekty pro plicní nádory jsou doporučovány Evropskou respirační společností a jejich pilotní realizace probíhá v řadě zemí (3). V tomto čísle je obsažen článek pana docenta Svatoně týkající se komplexního přístupu k pacientům s bronchogenním karcinomem. Pro další číslo navíc chystáme článek pana docenta Votruby vysvětlující optimální bronchoskopické metody diagnostiky solitárních plicních uzlů, tedy drobných ložisek v plicní tkáni diagnostikovaných pomocí CT vyšetření hrudníku – náhodně při vyšetření z jiného důvodu, případně pomocí nízko-dávkového CT (LD-CT) během pilotního screeningu.

Intersticiální plicní procesy (IPP) nejsou vzácné, zahrnují více jak 200 nosologických jednotek, jejichž terapie se postupně mění (4). Univerzální používání systémových kortikoidů, případě terapeutická bezradnost, jsou v mnoha ohledech minulostí. V nových informacemi nabitým článku paní docentky Šterclové se budete moci dozvědět o posledních léčebných novinkách, které na základě důkazů z randomizovaných studií přinesla aktuální mezinárodní doporučení. Konkrétně jde o terapeutický přístup k plicnímu postižení pacientů se systémovou sklerodermií (SS). SS bývá asociována s přítomností IPP ve více 70 % případů. Další nosologickou jednotkou, jejíž léčba je uvedena v tomto článku, je revmatoidní artritida (RA). RA je určitě častější než SS, a i když se IPP vyskytují u osob s RA méně často než u SS, představují velkou výzvu pro častý výskyt RA v populaci. Za zmínku stojí, že zvýšené riziko IPP u RA je spojeno s mužským pohlavím, vyšším věkem během diagnózy RA, s kouřením, s obezitou a s vyšším titrem autoprotilátek. Text se následně věnuje vzácné a poměrně heterogenní skupině onemocnění nazvaných alveolární proteinóza (AP). Během AP z různých důvodů dochází k akumulaci surfaktantu v plicních sklípcích. Speciální typ postižení plicního intersticia se vyskytuje v rámci chronické reakce štetu proti hostitely u nemocných po několika letech od alogenní transplantace kostní dřeně, toto postižení méně časté v porovnání s obstrukčním postižením typu obliterující bronchiolity, nicméně může mít závažné následky. Dalšími jednotkami diskutovanými v článku z hlediska současných léčebných možností jsou nespecifická intersticiální pneumonie a akutní exacerbace idiopatické plicní fibrózy. Poslední část je věnována symptomatické léčbě námahové dušnosti u pacientů s IPP z pohledu dlouhodobé kyslíkové terapie a opiátů.

Graf 1. Incidence (tučná modrá – muži, tučná červená – ženy) a mortalita (tenká modrá = muži, tenká červená = ženy) bronchogenního karcinomu v ČR (dlouhodobá data Českého statistického úřadu a Národního onkologického registru byla zpracována v roce 2025 Národním screeningovým centrem při ÚZIS ČR)



Pokračování na str. 212 →

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma: Pneumologie up-to-date

Main topic – Pneumology up-to-date

Vladimír Koblížek - - - - - 207

HLAVNÍ TÉMA – PNEUMOLOGIE UP-TO-DATE / MAIN TOPIC – PNEUMOLOGY UP-TO-DATE

Up-to-date terapie intersticiálních plicních procesů

Up-to-date therapy of interstitial lung processes

Martina Šterclová - - - - - 213

Současné možnosti biologické léčby bronchiálního astmatu

Current biological therapies for bronchial asthma

Martina Kulířová, Vratislav Sedlák - - - - - 218

Přehled léčby plicního karcinomu ve schématech dle doporučení ESMO

Overview of lung cancer treatment according to ESMO recommendations

Martin Svatoň - - - - - 224

Modulátorová léčba cystické fibrózy

CFTR modulator therapy of cystic fibrosis

Libor Fila - - - - - 228

Alfa-1 antitrypsin deficit – charakteristika, diagnostika, sledování a terapie pacientů v rámci České republiky

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency – Characteristics, Diagnosis, Monitoring and Therapy of Patients in the Czech Republic

Libor Nevoránek, Marek Kvarda, Matyáš Wanke, Jiří Ruta, Vladimír Koblížek

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Výsledky transplantací ledvin u jiných rasových skupin

Kidney transplantation outcomes of racial minority groups in a Central European setting: a retrospective cohort study

Zuzana Pichová, Ivan Zahrádka, István Módos, Filip Tichánek, Věra Kočová, Ondřej Viklický

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Glifloziny z pohledu nefrologa

Gliflozins – the nephrologist's point of view

Petr Tábořský - - - - - 235

Finerenon v interní a kardiologické praxi

Finerenone in internal medicine and cardiology practice

Markéta Ječmenová - - - - - 241

Antibiogramy v klinické medicíně

Antibiograms in clinical practice

Milan Kolář, Miroslava Htoutou Sedláková, Kateřina Bogdanová

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 nutně 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

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Progrese aterosklerózy pod vlivem subklinického zánětu a jak ho ovlivnit

Atherosclerosis progression under the influence of subclinical inflammation

Eva Tůmová

249

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Sladká túžba po bielom plášti a sladkosť krvi medikov – kazuistika

Sweet desire for the white coat and the sweetness of the blood of medical students – case report

Natália Michalcová, Petra Toušková, Ema Povolná, Julie Suchá, Juraj Michalec, Jana Urbanová,

Svatava Krejčová, Jan Brož

256

**Cholestáza a karcinóm močovodu: Staufferov syndróm?**

Cholestasis and carcinoma of the ureter: Stauffer syndrome?

Štefan Sotak

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Pokroky v léčbě srdečního selhání

Advances in the treatment of heart failure

Filip Málek

261

NEKROLOG / OBITUARY

Zemřela prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

Jiří Vítovec, Jan Krejčí

265

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2025

5

- HLAVNÍ TÉMA: Využití AI ve vnitřním lékařství
- Inzulin glargin v kontextu současné farmakoterapie diabetu mellitu 2. typu
- Kardiovaskulární nemoci v těhotenství
- Postavení bronchoskopie v diagnostice solitárních plicních uzlů v roce 2025
- Long-covid – co můžeme udělat pro pacienty?
- Prevence a léčba osteoporózy
- Upadacitinib – farmakologický profil
- Jak správně interpretovat výsledky lipidového profilu

... a mnoho dalšího

VYJDE
V ZÁŘÍ

Tolvecamo[®]

telmisartanum/amlodipinum/hydrochlorothiazidum

Tablety

40 mg/5 mg/12,5 mg

80 mg/5 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/25 mg

NOVINKA



Nově také v síle 40 mg telmisartanu pro lepší individualizaci antihypertenzní léčby

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 v dvojkombinaci 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 kteroukoliv pomocnou látku. Hypersenzitivita na jiné látky odvozené od sulfonamidů. 2. a 3. trimestr těhotenství. Cholestáza 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 ledvinou 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 deplcí objemu a/nebo sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, dietního omezení soli, průjmu 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 reakcí. 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 penicilinu K, 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, sparflloxacin, 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 tečkovaná, 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: Hypomagnezémie, 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: 58/559/22-C; 80 mg/10 mg/12,5 mg: 58/560/22-C; 80 mg/10 mg/25 mg: 58/561/22-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepečetřit 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. 6/2025, Czech Republic, 2025 I-JU-A4-25



Pokračování ze str. 207 →

Většina pacientů dlouhodobě sledovaných v ordinacích pneumologů trpí chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), případně bronchiální astmatem (AB). Pacienti s výskytem jedné z těchto chorob tvoří nejméně 1/10 populace ve většině evropských zemích včetně ČR (5, 6). Část pacientů dlouhodobě trpí respiračními symptomy, avšak bez stanovené diagnózy. Pro lepší představu, asi 1/3 „zdravých“ pacientů nad 40 roků s anamnézou nejméně 10 balíčkoroků cigaret a s projevy dušnosti při rychlejší chůzi po rovině nebo chůzi do schodů trpí dosud nediodagnostikovaným CHOPN (zatím nepublikovaná data z projektu ČPFS ČLS JEP a NSC). Také část astmatických nemocných se dlouhodobě trápí se suchým kašlem, pískoty a/nebo pocitem stažení na hrudníku, aniž by byli léčeni pro diagnózu AB. O obou výše uvedených onemocněních toho odborná veřejnost ví poměrně hodně. Méně je známo o přístupu k početně okrajovým skupinám pacientů.

V oblasti CHOPN se jedná o přibližně 0,5–1 % nemocných, kteří trpí deficitem alfa 1 antitrypsinu (AATD). Tomuto problému se věnuje souhrnný článek pana kolegy Nevoránka. AATD je dědičné onemocnění s poruchou genu pro inhibitory serinové proteázy alfa 1 antitrypsinu (AAT). Nedostatečná a/nebo nesprávná tvorba tohoto enzymu je spojena s časným rozvojem (často před 40 rokem věku) difuzního plicního emfyzému postupně progredujícíím do CHOPN, případně se vznikem dalších onemocnění v oblasti plic, jater a kůže. Zásadním kofaktorem rychlého vzniku a rozvoje CHOPN u osob s AATD v mladém věku je aktivní kouření cigaret, případně výrazné znečištění ovzduší. V ČR je již více než 10 let dostupná substituční terapie pomocí AAT získaného z plasmu dárčů podávaného formou nitrožní infúze (nejlépe 1× týdně). Od minulého roku došlo k výraznému zvýšení dostupnosti substituční (neboli augmentační) léčby, z původně jednoho pražského centra ve Fakultní Thomayerově nemocnici máme čtyři další ve FN Plzeň, FN Olomouc, FN Brno a FN Hradec Králové. Kromě možností augmentační terapie lze pacienty s AATD léčit i pomocí inhalačních léků, rehabilitačních technik, bronchoskopických intervencí a chirurgických metod včetně možností plicní transplantace (7).

Přibližně 5–10 % pacientů s AB dlouhodobě léčených pomocí vysokých dávek inhalačního glukokortikosteroidu v kombinaci s dlouhodobě působícím β 2-mimetikem nemá svoje astma pod kontrolou.

LITERATURA

1. Chronic respiratory diseases. Data from 2025. WHO. Anotace. [cit. 2025–05–18]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab-tab_1>.
2. Májek O., Koziar Vašáková M., Čierna Peterová I., et al. PrevenceProPlice.cz – Program časného záchytu karcinomu plic. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2022. [cit. 2025-05-18]. Available from:<<https://www.prevenceproplce.cz>>
3. Ward B, Koziar Vašáková M, Robalo Cordeiro C, et al. Important steps towards a big change for lung health: a joint approach by the European Respiratory Society, the European Society of Radiology and their partners to facilitate implementation of the European Union's new recommendations on lung cancer screening. ERJ Open Res. 2023;9(3):00026-2023. doi: 10.1183/23120541.00026-2023.
4. Althobiani MA, Russell AM, Jacob J, et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. Front Med. 2024;11:1296890. doi: 10.3389/fmed.2024.1296890.
5. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2025 update. Lancet Respir Med. 2025;13(1):e7-e8. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00413-2.
6. Matera MG, Rinaldi B, Annibale R, et al. The pharmacological management of asthma in adults: 2023 update. Expert Opin Pharmacother. 2024;25(4):383-393. doi: 10.1080/14656566.2024.2332627.
7. Horváth I, Canotilho M, Chlumský J, et al. Diagnosis and management of α 1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. ERJ Open Res. 2019;5(1):00171-2018. doi: 10.1183/23120541.00171-2018.
8. Fila L. Cystická fibróza dospělých. Vnitř Lék. 2017; 63(11):834-842.
9. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F et al; VX20-121-102 Study Group; VX20-121-103 Study Group. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2025; 13(3):256-271.

U těch, u kterých jsou vyloučeny jiné vlivy (například poruchy štítné žlázy, psychické onemocnění, nedostatečná léková adherence, komorbidita participující na astmatických symptomech), někdy hovoříme o refrakterním astmatu. Nemocní s refrakterním astmatem dlouhodobě nemají chorobu pod kontrolou, mají fixovanou bronchiální obstrukci, opakované akutní exacerbace a redukovanou kvalitu života. Stručné shrnutí této problematiky přináší článek kolegyně Kulířové věnovaný současným možnostem tzv. biologické léčby AB. V roce 2025 disponujeme v ČR pěti různými léčivými zaměřenými proti imunoglobulinu E, proti cytokinům eosinofilního zánětu (IL-4, IL-5 a IL-13), případně proti thymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP). Článek popisuje algoritmus volby mezi jednotlivými preparáty a další detaily důležité pro pochopení managementu tohoto vzácného typu AB (6).

Třetím onemocněním vedoucím k chronické bronchiální obstrukci, kterému je věnována pneumologická část toto čísla časopisu Vnitřní lékařství, je cystická fibróza (CF). Podobně jako AATD je rovněž CF vrozeným geneticky podmíněným onemocněním. V případě CF jde o přítomnost tzv. patologických variant genu pro transmembránový iontový kanál nazvaný transmembránový regulátor vodivosti (CFTR). V kavkazské populaci jde o nejčastější dědičné zkracující život. V ČR aktuálně víme o 728 nemocných s klasickou formou CF, z nichž je 55 % v dospělém věku. Článek pana docenta Fily je věnován problematice nově dostupné tzv. modulátorové terapie, která se snaží kompenzovat nedostatečnou nebo chybějící funkci CFTR proteinu. V rámci modulátorové léčby máme pro české pacienty k dispozici již čtyři účinné molekuly podávané samostatně či v kombinaci. Efekt modulátorové terapie je zcela zásadní, pro nové pacienty trvale od dětského věku léčené pomocí této terapie vůbec nedojde k poškození vnitřních orgánů a jejich očekávaná délka života bude shodná se zdravou populací (8, 9).

Závěrem mi dovoluji poděkovat redakci Vnitřního lékařství za pozvání k vytvoření speciálního čísla tohoto časopisu. Doufám, že vám všechny výše uvedené články přinesou nové, užitečné a srozumitelné informace.

Vladimír Koblížek

Plicní klinika FN HK a LF HK UK

Up-to-date terapie intersticiálních plicních procesů

Martina Šterclová

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pneumologická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

V posledních letech je věnována pozornost pacientům s intersticiálním plicním postižením (IPP) při systémových chorobách pojiva. Odpovídá tomu i množství doporučených postupů zabývajících se touto problematikou. Většina hodnotí efekt již známých molekul v managementu IPP. V průběhu roku 2024 nebyla publikována žádná klinická studie, která by obohatila portfolio léčebných možností novou molekulou. Nově byly publikovány doporučené postupy managementu a léčby plicních alveolárních proteinóz. Ukazuje se, že u nemocných s idiopatickou plicní fibrózou, kteří utrpí akutní exacerbací, lze léčbu vysokou dávkou kortikosteroidů považovat spíše za škodlivou než přínosnou pro pacienta. Dlouhodobá domácí oxygenoterapie by měla být nadále vyhrazena pouze pro pacienty s IPP, kteří splňují indikační kritéria pro tuto terapii. Vliv na zmírnění námahové dušnosti v běžném životě nemocných nebyl prokázán. Stejně tak nebyl prokázán benefit léčby opioidy k mírnění symptomů. Národní doporučené postupy věnované této problematice jsou postupně aktualizovány a jsou dostupné na stránkách České pneumoftizeologické společnosti.

Klíčová slova: intersticiální plicní proces, systémová choroba pojiva, plicní alveolární proteinóza, vaskulitida.

Up-to-date therapy of interstitial lung processes

In recent years, attention has been paid to patients with connective tissue diseases and interstitial lung disease (ILD). This is reflected in the number of recently published guidelines dealing with this issue. Most of them evaluate the effect of already known molecules on the management of ILDs. During 2024, no clinical study was published that would enrich the portfolio of treatment options with a new molecule. Guidelines for the management and treatment of pulmonary alveolar proteinosis were recently published. It turns out that in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who suffer acute exacerbation, treatment with high doses of corticosteroids can be considered more harmful than beneficial to the patient. Home oxygen therapy should continue to be reserved only for patients with ILD who meet the indication criteria for this therapy. The effect on alleviating exertional dyspnea in the daily life of patients has not been proven. Similarly, the benefit of opioid treatment to alleviate symptoms has not been proven. National guidelines dedicated to this issue are gradually updated and are available on the website of Czech Pneumological and Phthiseological Society.

Key words: interstitial lung disease, connective tissue disease, pulmonary alveolar proteinosis, vasculitis.

Úvod

Protože mezi intersticiální plicní procesy (IPP) je řazeno cca 200 nosologických jednotek, bylo by velmi ambiciózním cílem věnovat se této skupině v plné šíři. V roce 2024 a 2025 byla publikována řada doporučených postupů, které se problematice IPP věnují. Souběžně jsou aktualizovány i české doporučené postupy pro diagnostiku a léč-

bu některých z IPP. K dispozici jsou na webových stránkách České pneumoftizeologické společnosti (1). Nejvíce novinek se týká IPP při systémových chorobách pojiva. Byla publikována data z historicky první studie věnované cíleně léčbě pacientů s radiologickým fenotypem plicního postižení v podobě nespecifické intersticiální pneumonie a nový postup věnovaný diagnostice a léčbě plicní alveolární proteinózy.

Plicní postižení při systémových chorobách pojiva

Společný doporučený postup Americké revmatologické společnosti (ACR) a americké Společnosti hrudních lékařů (CHEST) věnovaný screeningu, monitoraci a léčbě nemocných s IPP při systémových chorobách pojiva byl publikován již v roce 2023 (2, 3). V loňském roce na něj navázal doporučený postup Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) věnovaný léčbě systémové sklerodermie (4). Vzhledem k tomu, že k postižení plicního intersticia dochází u nemocných se systémovou sklerodermií v 70–90 % případů, věnuje se doporučený postup také této problematice.

Pro léčbu IPP u nemocných se systémovou sklerodermií je doporučována terapie mykofenolátem mofetilu nebo cyklofosfamidem. Tocilizumab je doporučen v léčbě IPP u nemocných s časnou zánětlivou fází systémové sklerodermie, v ČR v této indikaci lék bohužel nemá úhradu.

Doporučený postup autorů Del Galdo et al. se stejně jako předchozí výše zmiňovaná publikace Johnson et al. nevěnuje dopodrobna otázce, kdy by měla být léčba zahájena, jaká dávka je ideální a kdy je bezpečné terapii ukončit. Vzhledem k možným vedlejším účinkům imunosupresivní, ale i biologické nebo cílené léčby plicního postižení při systémové sklerodermii je nutné při každé návštěvě pacienta vyhodnotit individuálně poměr rizik a benefitů aktuální léčebné strategie.

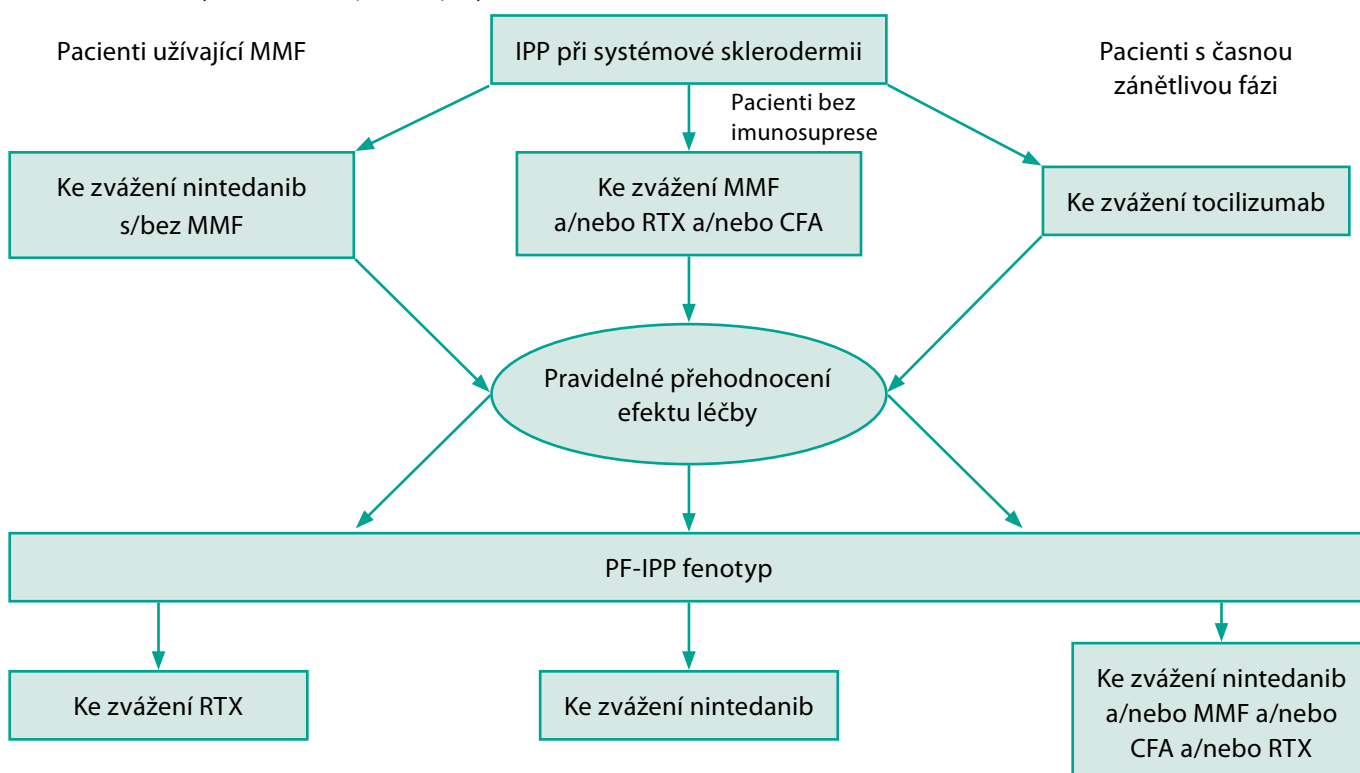
Dalším lékem, u kterého byl klinickou studií RECITAL prokázán efekt na zpomalení poklesu usilovné vitální kapacity v průběhu 24 týdnů u nemocných s IPP při systémové sklerodermii, je rituximab (5). V uvedené studii byl efekt rituximabu podávaného intravenózně ve dvou dávkách 1 g v dvoutýdenním odstupu mezi dávkami obdobný jako

efekt intravenózně podávaného cyklofosfamidu v dávce 600 mg/m² jednou měsíčně po dobu 6 měsíců.

Nintedanib má svoje postavení v léčbě IPP na podkladě systémové sklerodermie na dvou místech – podle doporučeného postupu může být podán jako lék první volby při průkazu IPP s nebo bez mykofenolátu (v této indikaci ovšem v ČR nemá úhradu), druhou indikací je pak progresse IPP v čase navzdory individualizované léčbě. U nemocných, kteří splňují kritéria progredujícího fibrotizujícího intersticiálního plicního procesu (PF-IPP), je nintedanib v ČR hrazen. Je třeba ale věnovat pozornost definici PF-IPP a mít na paměti, že ne každý pacient s v čase se horšícím jizevnatým plicním postižením tato kritéria splňuje (1). Obrázek 1 shrnuje doporučený léčebný postup u nemocných s IPP při systémové sklerodermii.

Plicní postižení není u pacientů s revmatoidní artritidou rozhodně tak časté, jako je tomu u systémové sklerodermie, onemocnění má ale mnohem vyšší prevalenci a incidenci a IPP je druhou nejčastější příčinou mortality nemocných s revmatoidní artritidou (první jsou kardiovaskulární choroby). V roce 2024 byl publikován francouzský doporučený postup věnovaný managementu IPP u nemocných s revmatoidní artritidou, který se věnuje této problematice podrobněji než doporučený postup ACR/CHEST (6). Jednoznačně doporučuje, aby revmatologové systematicky pátrali po známkách plicního onemocnění u svých pacientů, nejen v době stanovení diagnózy, ale i během péče o pacienta. Rizikovými ve vztahu k rozvoji IPP jsou zejména muži, pacienti s rozvojem revmatoidní artritidy v pozdějším věku, s anamnézou nikotinismu, obezitou a vysokým titrem protilátek proti citrulinovaným peptidům nebo revmatického faktoru. Riziko dále zvyšuje expozice environmentálním inhalačním agens, jako je například křemík.

Obr. 1. Schéma léčby intersticiálního postižení při systémové sklerodermii



IPP – intersticiální plicní proces; MMF – mykofenolát mofetil; RTX – rituximab; CFA – cyklofosamid; PF-IPP – progredující fibrotizující intersticiální plicní proces

Tab. 1. Klasifikace plicních alveolárních proteinóz

Poruchy clearance surfaktantu	
Primární PAP (narušení signalizace GM-CSF)	
Autoimunitní PAP	Zprostředkovaná auto protilátkami proti GM-CSF
Hereditární PAP	Mutace receptoru GM-CSF (CSF2RA, CSF2RB), mutace STATB5
Sekundární PAP (porucha funkce nebo snížení počtu alveolárních makrofágů)	
Hematologická onemocnění	Akutní lymfatická leukemie, akutní myeloidní leukemie, aplastická anémie, chronická lymfatická leukemie, chronická myeloidní leukémie, myelodysplastické syndromy, mnohočetný myelom, lymfom, Waldenstromova makroglobulinémie, deficit GATA2
Nehematologické malignity	Adenokarcinom, glioblastom, melanom
Imunodeficity a chronické zánětlivé stavy	AIDS, amyloidóza, Fanconiho syndrom, agamaglobulinemie, juvenilní dermatomyositida, renální tubulární acidóza, závažný kombinovaný imunodeficit
Profesní a environmentální expozice	Hliník, cement, křemík, titan, indium, mouka, hnojivo, dřevný prach, výpary chlóru, čisticí prostředky, výpary nafty/benzínu, oxid dusičitý, výpary z barev, výpary ze syntetických plastů, laky
Chronické infekce	Cytomegalovirus, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Další včetně genových mutací ovlivňujících mononukleární fagocyty	Intolerance bílkoviny s lyzinurií, mutace methionyl-tRNA syntetázy (MARS)
Poruchy tvorby surfaktantu	
Dysfunkce metabolismu surfaktantu	
Mutace SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKG2.1	Deficit surfaktantu, deficit transportu tuků, mutace ovlivňující vývoj plic

PAP – plicní alveolární proteinóza; GM-CSF – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy; AIDS – syndrom získané imunodeficiency

U symptomatických nemocných je doporučeno provést vyšetření plic počítačovou tomografií s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Naopak u nemocných bez známek plicního onemocnění není screening pomocí HRCT doporučen, a to proto, že zatím nemáme žádný důkaz, který by jednoznačně prokazoval benefit tohoto přístupu. Nejsou k dispozici ani žádné klinické studie, které by prokazovaly, že časná léčebná intervence mění prognózu nemocných s IPP při revmatoidní artritidě. V tuto chvíli máme robustní data prakticky pouze pro použití nintedanibu u nemocných s progredujícím fibrotizujícím IPP na podkladě revmatoidní artritidy.

V individuálních případech může pokles usilovné vitální kapacity (FVC) a difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DLco) příznivě ovlivnit mykofenolát mofetil, azathioprin případně rituximab. U nemocných s fenotypem IPP organizující se pneumonie nebo lymfocytární intersticiální pneumonie může mít efekt podání systémové kortikoterapie. Pokud má pacient dostatečnou funkční rezervu pro zvládnutí akutní methotrexátové pneumotoxicity, není důvod methotrexát nenasadit. U nemocných léčených methotrexátem, u kterých byl zjištěn IPP, nelze paušálně doporučit jeho vysazení. V případě indikace k cílené léčbě ovlivňující chorobu (tDMARD) se nabízí jako nejbezpečnější podání abataceptu nebo rituximabu.

Data z dalších publikací ukazují, že nejen methotrexát, ale ani inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) nezhoršují prognózu nemocných s IPP na podkladě revmatoidní artritidy (7). U nemocných starších 65 let bylo podání inhibitorů TNF- α zatíženo nižší mortalitou a morbiditou než léčba inhibitory Janus kinázy (8).

Není bez zajímavosti, že například podle dat z korejského registru, který je věnován léčbě biologiky v revmatologii, ukončuje kvůli vedlejším účinkům (zejména infekčním komplikacím) léčbu biologickými DMARD nebo tDMARD 47,5 % pacientů s revmatoidní artritidou. V případě nemocných s IPP na podkladě RA je to až 57,4 % nemocných (9).

Renovací prošly také doporučené postupy EULAR věnované péči o pacienty s vaskulitidami asociovanými s protilátkami proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA) (10). Podrobný rozbor problematiky přesahuje rámec tohoto sdělení, za povšimnutí ale stojí avacopan, který

může být použit společně s rituximabem nebo cyklofosfamidem k navození remise u nemocných s granulomatózou s polyangiitidou a u nemocných s mikroskopickou polyangiitidou, s cílem snížit expozici glukokortikoidům. Avacopan je antagonist receptoru pro C5 složku komplementu. Pacienti, kteří byli avacopanem léčeni v rámci studie ADVOCATE, dosáhli remise v 52. týdnu v 65,7 % proti 54,9 % ve skupině užívající glukokortikoidy. Lék je dostupný i pro české pacienty, nemá zatím úhradu ze zdravotního pojištění. Doporučen je zejména u nemocných s aktivní glomerulonefritidou a rychle se zhoršující funkcí ledvin, protože ve skupině nemocných léčených avacopanem docházelo rychleji ke zlepšení renálních parametrů. Přestože studie ADVOCATE nebyla zaměřena primárně na efekt avacopanu u nemocných s difúzní alveolární hemoragií, byl přípravek v indukční fázi léčby použit s efektem i u této skupiny nemocných (11, 12).

Obr. 2. Koronární rekonstrukce HRCT pacienta s plicní alveolární proteinózou, která byla zaměněna za hypersenzitivní pneumonitidu

Přestože výsledek studie EVER-ILD byl publikován již v roce 2023, je natolik přelomový, že si zaslouží připomenutí. Jedná se o první studii, která se zabývala problematikou léčby nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP), a to jak u pacientů se systémovými chorobami pojiva, tak u nemocných s idiopatickou intersticiální pneumonií s autoimunitními rysy (IPAF) a idiopatickou NSIP. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří neodpovídali na léčbu glukokortikoidy a/nebo imunosupresivy 1. linie, a pacienti, kteří relabovali. Ze studie byli vyloučeni nemocní s radiologickým fenotypem obvyklé intersticiální pneumonie. Testován byl efekt léčby mykofenolátem mofetil (2 g/den) na vývoj FVC v průběhu 6 měsíců proti efektu léčby mykofenolátem mofetil společně s rituximabem 1000 mg v den 1 a den 15. Studie prokázala, že kombinace léčby mykofenolátem a rituximabem je superiorní proti monoterapii rituximabem, a to jak u nemocných s NSIP při systémovém onemocnění pojiva, tak při idiopatické NSIP (13).

Plicní alveolární proteinózy

Plicní alveolární proteinózy jsou heterogenní skupina vzácných nemocí, charakterizovaných nahromaděním surfaktantu v plicních sklípcích. Klasifikace plicních alveolárních proteinóz je shrnuta v tabulce 1.

Ke stanovení diagnózy PAP je nezbytně nutné provedení bronchoskopie s bronchoalveolární laváží. Získaná tekutina by měla být mléčně zbarvená, s patrným usazováním bělavého sedimentu po odstátí. Může být ale i nažloutlá a zakalení může být mírné. Není-li provedeno barvení cytologického preparátu Schiffovým činidlem (PAS), může být s ohledem na obvyklou lymfocytózu výsledek interpretován mylně. Přítomny bývají pěnivé makrofágy s eosinofilními granuly. Nálezy mohou být následně interpretovány jako hypersenzitivní pneumonitida, lipidní pneumonie, organizující s pneumonie nebo aspirační pneumonie (Obr. 2).

U všech pacientů s plicní alveolární proteinózou je doporučeno vyšetřit protilátky proti kolonie stimulujícímu faktory pro granulocyty a makrofágy (GM-CSF), včetně jejich titru. Doporučený postup obsahuje i seznam laboratoří, které mají zkušenosti s vyšetřením protilátek proti GM-CSF (Tab. 2). Vzhledem k tomu, že se žádná nenachází v ČR, a dokonce ani v Evropě, bylo by při indikaci vyšetření nezbytně nutné žádat zdravotní pojišťovnu o úhradu transportu vzorku a jeho vyšetření.

Na výsledek vyšetření protilátek proti GM-CSF je přitom vázán i další léčebný postup. Celoplicní laváž je doporučena pouze u nemocných s autoimunitní PAP, stejně jako inhalační léčba sargramostimem, léčba rituximabem nebo plazmaferéza (14).

Plicní projevy reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

V průběhu prvních dvou let po alogenní transplantaci kostní dřeně postihnou až 20 % pacientů neinfekční plicní komplikace, nejčastěji v podobě chronické GvHD. Dobře definovaným fenotypem chronické plicní GvHD je syndrom obliterující bronchiolitidy, s typickou obstrukční ventilační poruchou. Popsána byla ale i chronická GvHD restriktivního typu, která je provázena intersticiálním plicním postižením. Zajímavá data přináší recentně publikovaná studie autorů Alkhunaizi M, et al., ve které byl rozvoj restriktivní ventilační poruchy pozorován u 9 % nemocných, kteří absolvovali allogenní transplantaci kostní dřeně (15).

Z 3 030 nemocných zahrnutých do studie vyvinulo 41 intersticiální plicní postižení. Míra restriktice a rychlost rozvoje byly asociovány s vyšší mortalitou. I když léčebné doporučení pro tuto situaci k dispozici na rozdíl od syndromu obliterující bronchiolitidy zatím nemáme, podle dříve publikovaných pozorování část pacientů příznivě reaguje na systémovou (nikoliv inhalační) kortikoterapii (16).

Akutní exacerbace IPP

Akutní exacerbace je nepredikovatelným „strašákem“ pacientů s IPP, protože je spojena typicky s vysokou morbiditou a mortalitou. Metaanalýza publikovaná v letošním roce zahrnuje 9 studií zahrnujících celkem 18 509 pacientů, kteří utrpěli akutní exacerbaci IPP. Konzistentně s českým doporučeným postupem prokázala, že u nemocných s idiopatickou plicní fibrózou je efekt vysokodávkové systémové kortikoterapie nekonzistentní a může dokonce zvyšovat mortalitu pacientů. U pacientů, u kterých exacerboval jiný IPP než idiopatická plicní fibróza, systémová kortikoterapie v dávce > 1 mg/kg prednisonu zlepšovala přežití a snižovala 90denní mortalitu. Snižování dávky o > 10 % v průběhu dvou týdnů vedlo k redukci mortality. I když univerzální léčebné doporučení k dispozici nadále nemáme, mohou data z podobných studií pomoci ve snížení mortality nemocných s akutní exacerbací IPP, která dle literárních údajů dosahuje až 80 % (17).

Symptomatická léčba dospělých pacientů s vážným plicním onemocněním

Valná většina IPP nemá charakter vyléčitelného onemocnění. Například nemocní s idiopatickou plicní fibrózou zažívají navzdory léčbě postupný pokles plicních funkcí. Proto je doporučený postup věnovaný symptomatické léčbě nemocných s vážným plicním onemocněním důležitým dokumentem, kterému by se měl věnovat každý pneumolog ošetřující nemocné s IPP (18). Navazuje na dokument publikovaný v roce 2023, který se věnuje paliativní léčbě nemocných s IPP (19).

Doporučení nepřekvapivě zahrnuje nutnost mezioborové spolupráce v péči o nemocné s IPP, kondiční cvičení a využití různých technik kontroly dechu a odkašlávání, tyto body asi nevyžadují bližšího komentáře. Dokument je tvořen otázkami ve formátu PICO (population, intervention, comparison, outcome), mezi kterými jsou:

Otázka 4: Má být ke zmírnění příznaků u nemocných s vážným plicním onemocněním použita oxygenoterapie?

Otázka 5: Mají být ke zmírnění příznaků u nemocných s vážným plicním onemocněním použity opioidy?

Podle doporučení Evropské respirační společnosti (ERS) (stejně jako doporučení Britské hrudní společnosti) by kyslíkem měli být léčeni (v do-

Tab. 2. Laboratoře nabízející vyšetření protilátek proti GM-CSF

Lokalizace	Pracoviště	Kontaktní osoba
Japonsko	Medical and Dental School, Niigata	Koh Nakata
Japonsko	National Hospital Center, Osaka	Yoshikazu Inoue
Čína	Peking Union Medical College, Peking	Kai-Feng Xu
USA	National Jewish Health, Denver	Vijaya Knight
USA	Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati	Bruce Trapnell

GM-CFF – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy

mácím prostředí) pouze pacienti, kteří splní kritéria pro dlouhodobou domácí oxygenoterapii. Inhalace kyslíku u nemocných bez respirační insuficience nevede ke zlepšení kvality života v domácím prostředí (20).

Metaanalýzou dostupných studií pak bylo prokázáno, že užívání opioidů u nemocných s vážným plicním onemocněním nezlepšuje kvalitu života, a dokonce nevede ani ke zmírnění kašle (při intravenózním, subkutánním a perorálním podání). Na základě toho autoři doporučeného postupu nedoporučují použití opioidů pro léčbu chronické dušnosti při běžných denních aktivitách. Autoři doporučení připouští, že do studií zahrnutých v metaanalýze nebyli zařazeni pacienti s klidovou dušností a s dušností při minimální námaze a pacienti v terminálním stavu.

Závěr

Péče o nemocné s IPP se jednoznačně stává více strukturovanou. Pozornost je v posledních letech věnována především pacientům se systémovými chorobami pojiva, čemuž odpovídá i množství doporučených postupů zabývajících se léčbou IPP provázející tato onemocnění. Většina

hodnotí efekt již známých molekul v managementu IPP. V průběhu roku 2024 nebyla publikována žádná klinická studie, která by obohatila portfolio léčebných možností novou molekulou. Rezervu máme v konkrétních doporučeních, kdy a jaký lék v terapii IPP při systémových chorobách pojiva nasadit, jak dlouho by měla terapie trvat a kdy je možné léčbu ukončit. Nově byly publikovány doporučené postupy managementu a léčby plicních alveolárních proteinóz. Problémem je absence dobře dostupné laboratoře k vyšetření protilátek proti GM-CSF alespoň v rámci Evropy. Ukazuje se, že u nemocných s idiopatickou plicní fibrózou, kteří utrpí akutní exacerbaci, lze léčbu vysokou dávkou kortikosteroidů považovat spíše za škodlivou než přínosnou pro pacienta. Dlouhodobá domácí oxygenoterapie by měla být nadále vyhrazena pouze pro pacienty s IPP, kteří splňují indikační kritéria pro tuto terapii. Vliv na zmírnění námažové dušnosti v běžném životě nemocných nebyl prokázán. Stejně tak nebyl prokázán benefit léčby opioidy k mírnění symptomů. Terapie opioidy může mít efekt ke zmírnění utrpení umírajících pacientů, v léčbě dušnosti rizika a vedlejší účinky této léčby převyšují její benefit.

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

LITERATURA

1. Sekce pro intersticiální plicní procesy | Česká pneumologie – plicní lékařství navštíveno 15. 3. 2025.
2. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(8):1182-1200.
3. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2024;76(8):1070-1082.
4. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(1):29-40.
5. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al.; RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2 b trial. *Lancet Respir Med.* 2023;11(1):45-54.
6. Fautrel B, Kedra J, Rempenault C, et al. 2024 update of the recommendations of the French Society of Rheumatology for the diagnosis and management of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2024;91(6):105790.
7. England BR, Baker JF, George MD, et al. Advanced therapies in US veterans with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective, active-comparator, new-user, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2025;7(3):e166-e177.
8. Shih PC, Zou QH, Lai CC, et al. Mortality and medical utilization in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: A real-world, large-scale retrospective study comparing Janus kinase inhibitors and tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum.* 2025;71:152636.
9. Kim JW, Shin K, Jung J, et al. Uncovering risk factors for adverse events and infections in rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease under treatment with biologics or targeted synthetic DMARDs: insights from the KOBIO Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2024;42(9):1781-1791.
10. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):30-47.
11. Chalkia A, Flossmann O, Jones R, et al. Avacopan for ANCA-associated vasculitis with hypoxic pulmonary haemorrhage. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(9):1473-1482.
12. Specks U, Spiera RF, Fussner LA, et al.; ADVOCATE Study Group. Treatment With Avacopan in Patients With Respiratory Tract Manifestations of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2025;7(1):e11795.
13. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, et al.; EVER-ILD investigators and the Orpha-Lung network. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2023;61(6):2202071.
14. McCarthy C, Bonella F, O'Callaghan M, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2024;64(5):2400725.
15. Alkhunaizi M, Soto-Lanza F, Leung CH, et al. Restrictive Ventilatory Defects Following Hematopoietic Stem Cell Transplant Are Associated With Increased Mortality. *Transplant Cell Ther.* 2025;S2666-6367(25)01008-5.
16. Archer G, Berger I, Bondeelle L, de Margerie-Mellon C, et al. Interstitial lung diseases after hematopoietic stem cell transplantation: New pattern of lung chronic graft-versus-host disease? *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(1):87-93.
17. Srivali N, De Giacomi F, Moua T, Ryu JH. Corticosteroid therapy for treating acute exacerbation of interstitial lung diseases: a systematic review. *Thorax.* 2025;80(3):140-149.
18. Holland AE, Spathis A, Marsaa K, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline on symptom management for adults with serious respiratory illness. *Eur Respir J.* 2024;63(6):2400335.
19. Janssen DJA, Bajwah S, Boon MH, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline: palliative care for people with COPD or interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2023;62(2):2202014.
20. Ahmadi Z, Smallwood NE, Russell AM, et al. Supplemental oxygen for symptomatic relief in people with serious respiratory illness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2025;34(175):240025.

Současné možnosti biologické léčby bronchiálního astmatu

Martina Kulířová, Vratislav Sedlák

Plicní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Prevalence bronchiálního astmatu vzrůstá a těžké astma, které není pod kontrolou ani při optimální terapii vysokou dávkou inhalačního kortikosteroidu v kombinaci s dlouhodobě působícím β 2-mimetikem, trápí až 10 % astmatiků. Těžké astma je spojeno s vyšším rizikem vzniku fixované bronchiální obstrukce, akutních exacerbací, zhoršenou kvalitou života i finanční zátěží zdravotnického systému. Přídavná biologická léčba astmatu by měla být zvážena u všech pacientů, kteří i přes optimální léčbu astmatu a případných komorbidit prodělávají akutní exacerbace či mají z indikace astmatu nasazenou systémovou kortikoterapii. V současné době máme v České republice k dispozici pět preparátů, kterými léčíme pacienty s těžkým astmatem. Tato biologika jsou zaměřena proti cytokinům uplatňujícím se v patogenezi eozinofilního zánětu (interleukin 4, 5 a 13), thymickému stromálnímu lymfopoetinu či proti imunoglobulinu E. Tento přehledový článek stručně a přehledně pojednává o základech současných možností a indikacích biologické léčby těžkého bronchiálního astmatu.

Klíčová slova: těžké astma, biologická terapie, monoklonální protilátky.

Current biological therapies for bronchial asthma

The prevalence of bronchial asthma is increasing and severe asthma, which is not controlled even with optimal therapy with a high dose of inhaled corticosteroid in combination with a long-acting β 2-mimetic, affects up to 10 % of asthmatics. Severe asthma is associated with a higher risk of fixed bronchial obstruction, acute exacerbations, impaired quality of life and financial burden on the healthcare system. Biological treatment of asthma should be considered in all patients who, despite optimal treatment of asthma and its comorbidities, experience acute exacerbations or use chronic systemic corticotherapy due to asthma. Currently, we have five agents available in the Czech Republic to treat patients with severe asthma. These biologics are directed against cytokines involved in the pathogenesis of eosinophilic inflammation (interleukin 4, 5 and 13), against immunoglobulin E or against thymic stromal lymphopoietin. This review article briefly and clearly discusses the basics of current options and indications for biologic treatment of severe bronchial asthma.

Key words: severe asthma, biological therapy, monoclonal antibodies.

Úvod

Bronchiální astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest charakterizované primárně reverzibilní bronchiální obstrukcí, bronchiální hyperreaktivitou a variabilními dominantně respiračními symptomy. Astmatem celosvětově trpí více než 300 milionů pacientů a těžké astma postihuje až 10 % dospělých a 2,5 % dětských pacientů (1, 2). Těžké astma často vede ke snížené kvalitě života, vyššímu riziku rozvoje ireverzibilní bronchiální obstrukce, vyššímu riziku exacerbací astmatu a hospitalizací i úmrtí, nehledě na vysokou finanční zátěž

zdravotnického systému (3, 4). Pacienti s těžkým astmatem mohou i přes maximální inhalační terapii astmatu zahrnující vysoké dávky inhalačních kortikoidů (IKS), dlouhodobě působící β 2-mimetika (LABA) a dlouhodobě působící antimuskarinika (LAMA) trpět častými exacerbacemi astmatu vyžadujícími opakované nárazy systémových kortikoidů. Někteří pacienti se v průběhu nemoci stávají kortikodependentními, což je jednak spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou, a jednak to s sebou přináší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako je obezita, steroidní diabetes, vředová choroba gastroduodena, osteoporóza,

adrenální insuficience a další (1, 2, 5–7). U těchto pacientů zvažujeme cílenou biologickou terapii těžkého astmatu.

Přístup k pacientovi s obtížně léčitelným astmatem

U nemocných s obtížně léčitelným astmatem je nejprve potřeba potvrdit diagnózu astmatu, jelikož některé příznaky jako dušnost, kašel a pískání při výdechu mohou být zapříčiněny i jinými onemocněními. Dalším krokem je poté vyloučení běžných komplikujících faktorů a komorbidit astmatu s následnou optimalizací medikace (management pacientů s obtížně léčitelným astmatem podrobněji viz obrázek 1). Pokud není astma pod kontrolou i přes optimální inhalační léčbu (vysoká dávka IKS + LABA) a léčbu případných komorbidit, pak lze stav uzavřít jako těžké astma.

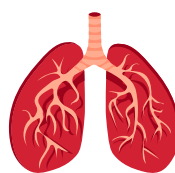
Biologická terapie bronchiálního astmatu

Pokud i přes maximální léčbu astmatu a při vyloučení komplikujících faktorů a komorbidit (případně při jejich optimální léčbě) astma nadále zůstává nedostatečně kontrolované, pak je vhodné zvážit indikaci biologické terapie. V České republice je biologická léčba vyhrazena pro těžké astmatiky, kteří prodělali v posledních dvanácti měsících minimálně dvě akutní exacerbace s nutností nasazení systémové kortikoterapie nebo kteří jsou z indikace astmatu na dlouhodobé systémové kortikoterapii (minimálně 6 měsíců alespoň 5 mg prednisonu či jiného kortikosteroidu v ekvivalentní dávce). Pro porozumění účinku jednotlivých biologik a tedy i vhodného individuálního výběru je třeba zopakovat etiopatogenezi astmatu. Rozlišujeme tři základní fenotypy astmatu dle mechanismu dominantně se uplatňující zánětlivé kaskády – eozinofilní alergické, eozinofilní nealergické a non-eozinofilní astma. Častěji se setkáváme s pacienty s eozinofilním fenotypem astmatu. Etiopatogeneze astmatu je podrobněji zobrazena a vysvětlena na obrázku 2 (8). Charakteristiku jednotlivých fenotypů viz tabulka 1.

V současné době máme v České republice k dispozici pět preparátů, kterými léčíme pacienty s těžkým astmatem. Tato biologika jsou zaměřena proti cytokinům uplatňujícím se v patogenezi eozinofilního zánětu (interleukiny: IL-4, IL-5 a IL-13), proti imunoglobulinu E (IgE) či proti thymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP). Prvním biologikem uvedeným na trh byl omalizumab. Omalizumab je monoklonální protilátka cílená proti IgE. Vazbou na Fc fragment IgE omalizumab redukuje hladiny volného IgE v séru a inhibuje vazbu na receptory mastocytů a bazofilů a tedy nedochází k jejich degranulaci a klasické alergické

odpovědi. Studie s omalizumabem prokázaly redukcii exacerbací astmatu a hospitalizací s malým zlepšením i kvality života a plicních funkcí (9, 10). Dávka a frekvence podání omalizumabu se odvíjí od hmotnosti pacienta a hladiny IgE. Dalšími indikacemi omalizumabu je například chronická spontánní urtikárie či chronická rinosinusitida s nosními polypy. Účinnost terapie se přehodnocuje po 16 týdnech léčby (nejdéle po šesti měsících, kdy důvody musí být jasně evidované a zdůvodněné v dokumentaci). Další skupinou biologik, která začala být k dispozici o téměř deset let později, jsou monoklonální protilátky proti interleukinu-5 (IL-5) – cytokinu, který je secernován zejména Th-2 lymfocyty, eozinofily, žírnými buňkami a přirozenými lymfoidními buňkami typu 2 (ILC-2). IL-5 se uplatňuje v proliferaci, diferenciaci a maturaci eozinofilů v kostní dřeni, IL-5 rovněž prodlužuje přežívání eozinofilů a aktivuje

Obr. 1. Management pacientů s obtížně léčitelným astmatem (1, 2)



1. Potvrdit diagnózu astmatu

- Diferenciální diagnostika astmatu (chronická obstrukční plicní nemoc, intersticiální plicní procesy, srdeční selhání, dušnost při obezitě a dekonkci, kašel a pískoty při dysfunkci hláskových vazů apod.)

2. Vyloučit komplikující faktory / komorbidity

- špatná adherence k léčbě, nesprávná inhalační technika
- aktivní nikotinismus
- trvající expozice spouštěčům astmatických obtíží (např. prašné prostředí, noxy pracovního prostředí, vzdušné alergeny, užívání nesteroidních antiflogistik u pacientů s aspirinem exacerbovanou respirační nemocí apod.)
- komorbidity (chronická rinosinusitida s nosními polypy, alergická bronchopulmonální aspergilóza, obezita, syndrom spánkové apnoe, úzkostné a depresivní syndromy apod.)

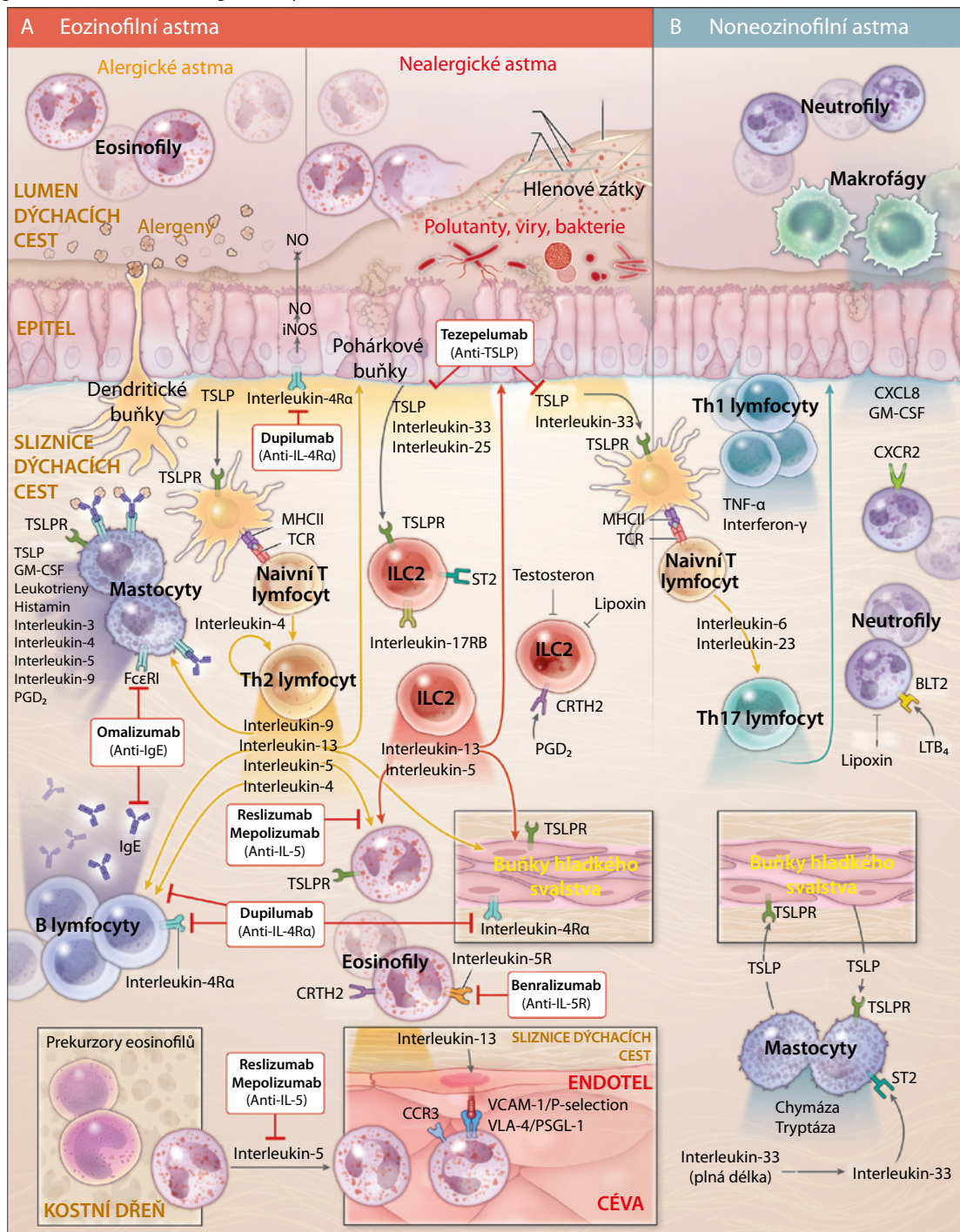
3. Optimalizace terapie

- režimová opatření: ukončení kouření, zamezení expozice inhalačním iritantům a alergenům, redukce hmotnosti...
- redukce správné inhalační techniky
- maximalizace inhalační terapie (vysoká dávka IKS, LABA, LAMA)
- zvážit případnou terapii antihistaminiky, anti-leukotrieny
- adekvátní léčba komorbidit

Tab. 1. Základní fenotypy astmatu a jejich charakteristika

Zánětlivý fenotyp astmatu	Charakteristika
Eozinofilní alergické	Dominuje klinicky významná alergie Typický nástup v dětství Časté komorbidity spojené s alergií: atopický ekzém, alergická rinosinusitida a další Těžké formy spojeny s: SAFS (severe asthma with fungal sensitization, těžké astma spojené s fungální senzitivací) a ABPA (alergická bronchopulmonální aspergilóza)
Eozinofilní nealergické	Alergický terén chybí nebo není klinicky významný, je přítomna eozinofilie Typický vznik v dospělosti (střední věk) Těžké formy spojeny s: Samterova triás (astma + nosní polypy + NSAID intolerance), eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
Non-eozinofilní	Chybí alergický terén či není klinicky významný, chybí eozinofilie Přítomna bronchiální hyperreaktivita a typické symptomy astmatu Vznik obvykle v dospělosti, častěji obezita, častěji ženy

Obr. 2. Patogeneze astmatu a cíle biologické léčby astmatu



V segmentu A a B je zobrazena zánětlivá kaskáda u jednotlivých fenotypů astmatu. **Segment A – eozinofilní astma** (alergické a nealergické). Při vystavení alergenům (typicky u alergického eozinofilního astmatu) nebo virům, bakteriím, polutantům či jiným antigenům uvolní epitelové buňky dýchacích cest alarminy (epitelové cytokiny – např. IL-25, IL-33, TSLP). U pacientů s alergickým astmatem dendritické buňky prezentují inhalované vzdušné alergeny (např. roztoče, zvířecí srst nebo pyl) spolu s kostimulačními molekulami paměťovým CD4+ pomocným T lymfocytům typu 2 (Th2), které exprimují antigenně specifické T buněčné receptory (TCR) a po aktivaci reagují alerg. specifickým způsobem. U eozinofilního nealergického astmatu aktivují alarminy a některé eikosanoidy přirozené lymfoidní buňky typu 2 (ILC2). Th2 lymfocyty i ILC2 produkují cytokiny typu 2 IL-4, IL-5 a IL-13. IL-4 hraje roli v diferenciaci naivních CD4+ T lymfocytů na Th2 lymfocyty a následně řídí i izotypový přesmyk k IgE v B lymfocytech. IL-5 ovlivňuje proliferaci a diferenciaci eozinofilů v kostní dřeni, prodlužuje přežívání eozinofilů a aktivuje eozinofily, které uvolňují leukotrieny a toxická granula, což způsobuje poškození tkání, chronický zánět dýchacích cest a vede k akutním exacerbacím astmatu. IL-13 indukuje expresi indukibilní syntázy oxidu dusnatého (iNOS) v epitelidních buňkách, což lze zjistit změněním zvýšené frakce vydechaného oxidu dusnatého (FeNO), interleukin-13 také vyvolává hypersekreci hlenu (s tvorbou hlenových zátek a působením bronchiální obstrukce) a stimuluje kontrakci buněk hladkého svalstva dýchacích cest. IL-4 a IL-13 se rovněž podílí na atrakci eozinofilů z krevního oběhu do sliznice dýchacích cest.

Segment B – Non-eozinofilní astma. CD4+ T lymfocyty typu 1 a 17 (Th1 a Th17) stimulují neutrofilní zánět prostřednictvím tumor nekrotizujícího faktoru (TNF-α), interferonu-γ, IL-6, IL-17A a CXCL8 (CXC motif chemokine ligand 8). Alarminy TSLP a IL-33 se mohou podílet na komunikaci mezi žírnými buňkami a buňkami hladkého svalstva dýchacích cest, což přispívá k hyperreaktivitě dýchacích cest.

Vysvětlivky zkratk: BLT2 – receptor 2 pro leukotrien B4 (LTB4), CCR3 – C-C chemokinový receptor typu 3, CRTH2 – receptor 2 pro prostaglandin D2. CXCR2 – CXC chemokinový receptor 2, FcεR1 – vysokoafinitivní receptor pro Fc oblast IgE, GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů, IL – interleukin, PSGL-1 – P-selektivní glykoproteinový ligand 1, RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted - regulovaný při aktivaci, exprimovaný a vylučovaný T-lymfocyty), ST2 – supresor tumorigenicity 2, TSLP – thymický stromální lymfopoetin, TSLPR – receptor pro TSLP, VCAM-1 – adhezní molekula 1 vaskulárních buněk, VLA-4 – velmi pozdní antigen 4.

Zdroj obrázku: Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. N Engl J Med. 2022 Jan 13;386(2):157-171.

uvolňování leukotrienů a degranulaci buněk, což působí poškození tkání a podněcování chronického eozinofilního zánětu (11). V roce 2015 byl v Evropě registrován první zástupce této skupiny – mepolizumab. Léčba mepolizumabem vede k redukci počtu exacerbací, možnosti snížení či vysazení systémové kortikoterapie, zlepšení kvality života a kontroly astmatu a redukci hospitalizací (12–16). Dalšími indikacemi mepolizumabu je hypereozinofilní syndrom, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou a chronická rinosinusitida s nosními polypy. V dalších letech byla registrována další monoklonální protilátka reslizumab, který toho času není na českém trhu dostupný. Jako jediný preparát se podával intravenózně (3 mg/kg à čtyři týdny), což bylo s výhodou u obézních pacientů. Posledním zástupcem této skupiny je monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-5 benralizumab. Benralizumab se váže na alfa podjednotku receptoru pro IL-5 na eozinofilech, čímž indukuje jejich apoptózu. Terapie benralizumabem vede k redukci počtu exacerbací, zlepšení plicních funkcí, zlepšení příznaků astmatu a kvality života a možnosti redukce kortikoterapie (17–19). V roce 2022 získal v České republice úhradu dupilumab, plně humánní monoklonální protilátka proti α -podjednotce receptoru pro IL-4 (interleukin 4), který je sdílen IL-4 a IL-13. Tyto dva interleukiny jsou hlavními cytokiny zánětu typu 2, který se uplatňuje v patogenezi astmatu, ale i atopické dermatitidy či chronické rinosinusitidy s nosními polypy, u kterých je dupilumab rovněž indikován. Blokádu receptoru pro IL-4 dochází k potlačení alergického a eozinofilního zánětu, je zabráněno migraci eozinofilů do tkání, aktivaci Th2 lymfocytů a izotypovému přesmyku směrem k produkci IgE. Terapie dupilumabem vede k redukci exacerbací, zlepšení plicních funkcí a kvality života a rovněž k možnosti redukce systémové kortikoterapie (20, 21). V blízké době se očekává schválení dupilumabu i pro léčbu exacerbujících pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Nejnovějším preparátem s úhradou od loňského roku je tezepelumab, který cílí na thymický stromální lymfopoetin, což je epiteliální

alarmin uplatňující se na vrcholu zánětlivé kaskády astmatu a který jako dosud jediný vykazuje potenciál efektu i u pacientů s non-eozinofilním astmatem. V České republice je nicméně úhrada tezepelumabu podmíněna doložením určité hladiny eozinofilů v periferní krvi nebo FeNO, které bývají zvýšené typicky u eozinofilního astmatu. Terapie tezepelumabem může zlepšit plicní funkce, kvalitu života a kontrolu astmatu včetně redukce exacerbací, možnost redukce kortikoterapie však ve studii nevyšla jako signifikantní (22, 23). Přehled jednotlivých biologik, dávka, frekvence podání a úhradová kritéria platná v České republice jsou znázorněny v tabulce 2. Všechny preparáty se podávají subkutánně. Efekt léčby mepolizumabem, benralizumabem, dupilumabem a tezepelumabem se vyhodnocuje po každých 12 měsících léčby a léčba má být ukončena u pacientů, u kterých nedojde k poklesu počtu těžkých exacerbací alespoň o 50 % v průběhu 12 měsíců oproti stavu před zahájením léčby nebo pokud nedojde ke klinicky významnému snížení dávek perorálních kortikosteroidů při udržení nebo zlepšení kontroly astmatu.

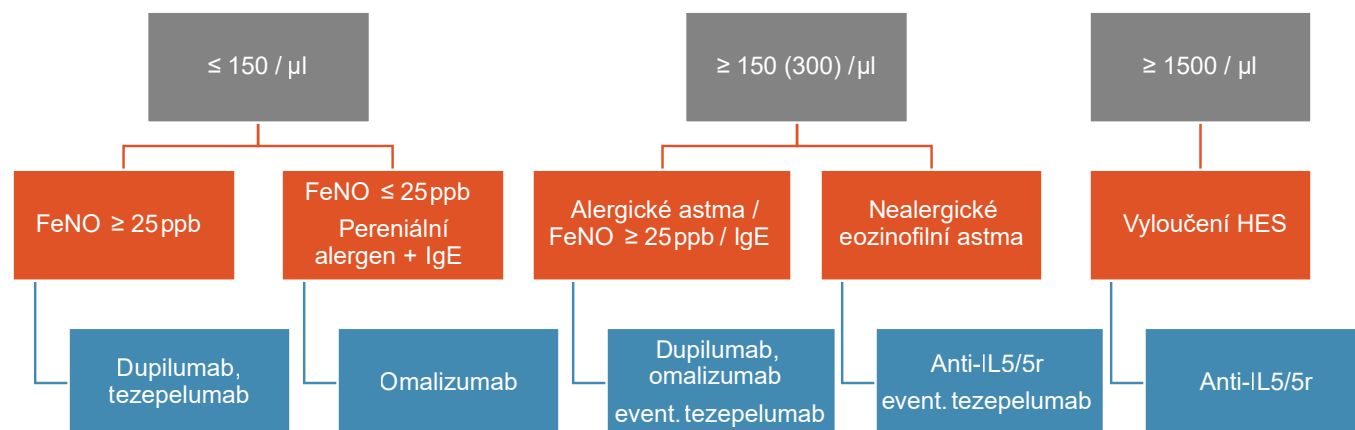
Výběr vhodného biologického preparátu

Výběr vhodného biologika je občas opravdovou výzvou a nemálokdy se stává, že u jednoho pacienta je potřeba vyzkoušet více různých preparátů, než nalezneme optimálně fungující léčbu. Výběr by měl být čistě individuální s přihlédnutím k řadě faktorů, které favorizují užití konkrétního zástupce, vždy proto musíme zohlednit např. fenotyp astmatu, věk vzniku astmatu, komorbidity, biomarkery (hladina eozinofilů v periferní krvi, FeNO, hladina IgE), přítomnost signifikantního alergického terénu apod. (8, 24). V případě komorbidit, které se mohou vyskytovat u pacientů s těžkým astmatem, je preferovaný výběr biologika uveden v tabulce 3, kdy výběrem biologika účinkujícího na astma můžeme pozitivně ovlivnit i jiné onemocnění (například v případě dupilumabu můžeme léčit zároveň těžké astma a chronickou rinosinusitidu s nosními polypy či

Tab. 2. Přehled preparátů k léčbě těžkého astmatu (platné k březnu 2025)

Monoklonální protilátka (obchodní název)	Cíl	Úhrada od roku	Podání	Úhradová kritéria
Omalizumab (Xolair®)	Anti-IgE	2008	Dle hmotnosti a hladiny IgE 75–600 mg à 2-4 T	Těžké alergické astma + 2 AE /12 M nebo SKS 6 M Průkaz celoročního vzdušného alergenu IgE 30–1500 IU/ml u dětí do 11 let nebo 30–700 IU/ml nad 12 let
Mepolizumab (Nucala®) Benralizumab (Fasenra®)	Anti-IL-5 Anti-IL-5R	2018 2019	Mepolizumab – 100 mg à 4 T Benralizumab – 30 mg 1. tří dávkou à 4 T, poté à 8 T	Těžké eozinofilní astma Eos \geq 300/ μ l + 2 AE/12 M nebo SKS 6 M (Eos \geq 150/ μ l + SKS 6 M)
Dupilumab (Dupixent®)	Anti-IL-4Ra (anti-IL-4/IL-13)	2022	1. dávka 400 mg následovaná 200 mg à 2 T (u komorbidit či kortikodependence 600 mg následováno 300 mg à 2 T)	Těžké eozinofilní astma Eos \geq 300/ μ l a/nebo FeNO \geq 25 ppb + 2 AE/12 M nebo SKS 6 M (Eos \geq 150/ μ l + SKS 6 M)
Tezepelumab (Tezspire®)	Anti-TSLP	2024	210 mg à 4 T	Těžké astma Eos \geq 300/ μ l a/nebo FeNO \geq 25 ppb + 2 AE/12 M nebo SKS 6 M (Eos \geq 150/ μ l + SKS 6 M)

Zkratky: AE – akutní exacerbace; eos – hladina eozinofilů v periferní krvi; IgE – imunoglobulin E; IL – interleukin; M – měsíc; SKS – systémové kortikosteroidy; T – týden; TSLP – thymický stromální lymfopoetin

Obr. 3. Výběr preparátu při vstupním zohlednění hladiny eozinofilů v periferní krvi

Zkratky - HES = hypereozinofilní syndrom

Tab. 3. Komorbidity astmatu a výběr vhodného biologika

Komorbidity	Vhodný preparát
Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou	Mepolizumab, benralizumab
Atopická dermatitida	Dupilumab
Chronická rinosinusitida s nosními polypy	1. volba dupilumab, 2. volba omalizumab, mepolizumab

atopický ekzém). Dále vždy zohledníme fenotyp astmatu. Zjednodušeně lze říct, že u pacientů s eozinofilním nealergickým astmatem je lékem první volby zástupce ze skupiny biologik cílících proti IL-5 nebo jeho receptoru (mepolizumab, benralizumab), oproti tomu u pacientů s alergickým eozinofilním astmatem upřednostníme omalizumab či dupilumab, eventuálně tezepelumab. Důležitá je i hladina eozinofilů v periferní krvi a hladina FeNO. Na obrázku 3 je zobrazen možný postup výběru preparátu s primárním zohledněním hladiny eozinofilů a následně dalších proměnných. U pacientů s významnou eozinofilií periferní krve ($\geq 1500/\mu\text{l}$) preferujeme preparáty zaměřené dominantně proti IL-5 (mepolizumab, benralizumab), naopak dupilumab by se u těchto pacientů podávat neměl nebo jen velmi opatrně a za častých kontrol krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu (dupilumab může způsobit významné zvýšení hladiny eozinofilů v periferní krvi a může vyvolat/zhoršit hypereozinofilní syndrom či eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou) (20, 24). Nedostatečný efekt léčby by měl být vždy impulzem k přehodnocení charakteristik astmatu daného pacienta a ke zvážení jiného preparátu se zohledněním výše uvedených faktorů. Dalším důvodem změny léčby jsou případně vedlejší nežádoucí účinky zvolené monoklonální protilátky.

Výhled do budoucna

V současné době jsou studovány další preparáty s potenciálem efektu u těžkých astmatiků, např. protilátky proti epiteliálním cytoki-

nům itepekimab (monoklonální protilátka proti IL-33) či astegolimab (monoklonální protilátka proti ST2 – receptoru pro IL-33). Studie ve fázi 2 s itepekimabem prokázala zlepšení plicních funkcí a prevenci ztráty kontroly astmatu, astegolimab vedl k redukcí akutních exacerbací u pacientů s eozinofilním i non-eozinofilním fenotypem astmatu (25, 26). V loňském roce vyšla studie prokazující efekt depemokimabu na redukcí exacerbací u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, výhodou této monoklonální protilátky proti IL-5 je šestiměsíční dávkovací interval (27). Vývoj nových biologických léčiv přináší významný benefit pro pacienty s astmatem, ale zároveň terapeutická dilemata pro indikující lékaře. Vzhledem k překrývajícím se preskripčním kritériím a při absenci přímého srovnání jednotlivých biologik je často nutné zvažovat mezi více možnostmi. Kdy a jak měnit biologika jsou důležité výzkumné otázky, kterým bude v budoucnu jistě věnována pozornost.

Závěr

Biologická terapie je účinná přídatná léčba u pacientů s těžkým nekontrolovaným astmatem, kteří trpí častými exacerbacemi či jsou z důvodu astmatu dependentní na systémových kortikoidech. Tato léčba může významně zlepšit kvalitu života, zmírnit každodenní příznaky astmatu a redukovat počet akutních exacerbací astmatu. U některých pacientů dojde ke zlepšení plicních funkcí a u kortikodependentních astmatiků často umožní redukovat nebo i zcela vysadit systémovou kortikoterapii, což přináší zásadní zdravotní benefit v prevenci rozvoje či progresu nežádoucích účinků dlouhodobé systémové kortikoterapie. Výběr preparátu, monoklonální protilátky cílené proti IgE, IL-5/IL-5R, IL-4Ra či TSLP, je individuální se zohledněním fenotypu astmatu, biomarkerů, komorbidit a dalších faktorů. Pacienti, u nichž není optimální klinický efekt prvního zvoleného biologika, mohou profitovat ze změny léčby na jinou molekulu.

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

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. 2024 GINA report, global strategy for asthma management and prevention (2024 update) (https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)

2. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management. A GINA pocket guide for health professionals. April 2021 (<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf>).

3. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123(6):564-572.e.3.
4. Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1212-1218.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343-73.
6. Skov I.R., Madsen H., Henriksen D.P., Andersen J.H., Pottegård A., Davidsen J.R. Low dose oral corticosteroids in asthma associates with increased morbidity and mortality. *Eur Respir J*. 2022;60(3)
7. Heatley H., Tran T.N., Bourdin A., et al. Observational UK cohort study to describe intermittent oral corticosteroid prescribing patterns and their association with adverse outcomes in asthma. *Thorax*. 2023;78(9):860-867.
8. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 13;386(2):157-171.
9. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K., et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-811.
10. Casale T.B., Luskin A.T., Busse W., et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156-164.e1.
11. Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:714-719.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-1207.
13. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):651-9.
14. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3 b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
15. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97.
16. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, Valero A, Gemzoe K, Maxwell A, Joksaitis S, Yang S, Howarth P, Van Dyke MK. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J*. 2020 Oct 15;56(4):2000151.
17. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127.
18. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141.
19. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458.
20. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496.
21. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485.
22. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021.
23. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOUR-CE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):650-660.
24. Couillard S, Jackson DJ, Pavord ID, Wechsler ME. Choosing the Right Biologic for the Right Patient With Severe Asthma. *Chest*. 2025 Feb;167(2):330-342.
25. Kelsen SG, Agache IO, Soong W, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep;148(3):790-798.
26. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021 Oct 28;385(18):1656-1668.
27. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 2024 Dec 19;391(24):2337-2349.

ON-LINE KURZ

Medicína pro praxi

1 2025

OBSAH KURZU

- ▶ **Management MASLD – diagnostika jaterní fibrózy v primární péči**
MUDr. Václav Šmíd, Ph.D.
- ▶ **21. století: nastal čas pro optimální suplementaci železem**
doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MBA
- ▶ **Broncho-Vaxom v prevenci opakovaných respiračních infekcí**
MUDr. Mojmír Račanský
Přednáška sponzorovaná společností 4 Life Pharma CZ, s.r.o.
- ▶ **Cestovní medicína pro praxi – MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.**

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

POŘADATEL:

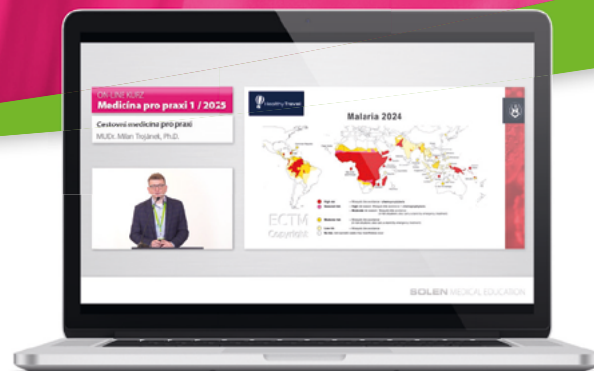
Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Interním oddělením, Nemocnice Na Homolce

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
květen 2025
až duben 2026
dostupný na
online.solen.cz

PARTNEŘI:



Přehled léčby plicního karcinomu ve schématech dle doporučení ESMO

Martin Svatoň

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK Plzeň

Plicní karcinom nadále svojí incidencí i mortalitou patří mezi první příčky zhoubných novotvarů v České republice. Správné rozhodnutí o léčbě je závislé na kvalitním stagingu, bioptickém vyšetření včetně prediktivních markerů, celkovém stavu pacienta a jeho komorbiditách a v neposlední řadě na přáních pacienta. Vzhledem k rozvíjejícím se léčebným možnostem je klíčové rozhodování ve zkušeném multidisciplinárním týmu (MDT), kdy v guidelines uvedená léčebná schémata jsou pro něj cenným vodítkem, ale ne vždy dogmatem. U malobuněčného plicního karcinomu (SCLC) lze u časných stadií zvažovat chirurgickou resekci doplněnou o chemoterapii. U lokálně pokročilého SCLC léčba spočívá s chemoradioterapií doplněné o následnou imunoterapii. Pokročilá stadia SCLC jsou pak obvykle léčená chemoimunoterapií. U nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) je nejčasnější stadium tumoru určeno k resekci. U vyšších operabilních stadií NSCLC (operabilitu posuzuje MDT) bez cílitelných mutací se obvykle volí neoadjuvanční chemoimunoterapie s následnou resekcí a případnou adjuvanční imunoterapií. U lokálně pokročilého inoperabilního NSCLC je metodou volby chemoradioterapie, případně doplněná (dle prediktivních markerů) o další léčbu. U metastazujícího onemocnění obvykle vybíráme z cílené léčby, imunoterapie či chemoimunoterapie. Léčebný tým by neměl opomíjet ani možnosti lokální léčby, tak i léčby podpůrné. V neposlední řadě musí mít léčebný tým dostatek zkušeností s léčbou navozených nežádoucích účinků.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, malobuněčný plicní karcinom, cílená léčba, imunoterapie.

Overview of lung cancer treatment according to ESMO recommendations

Lung cancer continues to rank among the top malignant neoplasms in the Czech Republic in terms of incidence and mortality. The correct decision about treatment depends on high-quality staging, biopsy examination including predictive markers, the patient's overall condition and comorbidities, and last but not least, the patient's wishes. Given the evolving treatment options, decision-making is key in an experienced multidisciplinary team (MDT), where the treatment schemes listed in the guidelines are a valuable guide, but not always dogma. In small cell lung cancer (SCLC), surgical resection plus chemotherapy may be considered in early stages. In locally advanced SCLC, treatment consists of chemoradiotherapy plus subsequent immunotherapy. Advanced stages of SCLC are usually treated with chemoimmunotherapy. In non-small cell lung cancer (NSCLC), the earliest stage of the tumour is intended for resection. For higher operable stages of NSCLC (operability is assessed by MDT) without targetable mutations, neoadjuvant chemoimmunotherapy is usually chosen with subsequent resection and possible adjuvant immunotherapy. For locally advanced inoperable NSCLC, the method of choice is chemoradiotherapy, possibly supplemented (according to predictive markers) with other treatments. For metastatic disease, we usually choose from targeted therapy, immunotherapy or chemoimmunotherapy. The treatment team should not neglect either local treatment options or supportive treatment. Finally, the treatment team must have sufficient experience with treatment-induced adverse effects.

Key words: NSCLC, SCLC, targeted therapy, immunotherapy.

Plicní karcinom patří se svojí incidencí blížící se počtu 7000 osob za rok nadále mezi nejčastější nádorová onemocnění v České repub-

lice. Jeho mortalita je vysoká a má pouze mírně klesající tendenci i přes zvyšující se pětileté přežití, které nyní napříč stadii dosahuje cca

20 % (blíže lze najít v (1)). Vzhledem k tomu, že dle údajů Ministerstva zdravotnictví kouří tradiční tabákové výrobky nadále cca 1/4 populace starší 15 let, nelze čekat, že nastane dramatický úbytek pacientů s tímto onemocněním (2). Lepší přežití je spojeno s časným záchytem tohoto onemocnění, proto je vhodné motivovat současné kuřáky jednak k zanechání kouření, a jednak (plní-li vstupní kritéria) ke vstupu do programu časného záchytu karcinomu plic – tj. zejména daný věk a počet vykouřených cigaret (blíže viz <https://www.prevenceproplice.cz/>). Nicméně díky moderním léčebným postupům můžeme pozorovat zlepšující se výsledky přežití napříč stadii tohoto onemocnění (1).

Léčebná schémata se liší pro jednotlivé histologické typy plicního karcinomu (v základu malobuněčný plicní karcinom, skvamózní karcinom a adenokarcinom), tak i dle výsledku prediktivních markerů (exprese PD-L1 u nemalobuněčného plicního karcinomu, genetické vyšetření u adenokarcinomu), které v některých případech zásadně ovlivňují léčebný postup. Vzhledem k narůstajícímu počtu známých cílitelných mutací u plicního adenokarcinomu se pro tyto účely stále více využívá sekvenování nové generace (NGS), které umožňuje odečíst všechny potřebné genetické aberace v biotickém vzorku najednou (3–7). V případě doporučení multidisciplinárním týmem (MDT) je možné genetické testování i u jiných typů plicních karcinomů (např. u nekuřáků se skvamózním karcinomem).

Nedílnou součástí nastavení správného léčebného postupu je i správný staging plicního karcinomu (s dominantní úlohou PET/CT a bronchoskopických metod), zhodnocení stavu pacienta a jeho preferencí. Vzhledem k léčebným možnostem napříč lékařskými obory (chirurgická léčba, radioterapie, onkologická léčba, lokální výkony, symptomatická a paliativní péče) je nedílnou součástí léčebných doporučení i MDT, který se snaží najít nejlepší léčebný postup pro daného konkrétního pacienta. Dále uvedená schémata tedy představují pouze obecnou kostru, kdy u daného konkrétního pacienta je na MDT, aby tyto léčebné možnosti co nejlépe přizpůsobil danému pacientovi „na míru“.

Následující text se opírá o ESMO guidelines (3–6). Je případně doplněn o nové poznatky, které se do poslední verze těchto doporučení ještě nedostaly (s odkazem na danou studii). Tato doporučení nemusejí

odrážet úhradu této léčby v České republice. Pro potřeby zjednodušení textu bude karcinom rozdělen na lokální onemocnění (odpovídá cca stadiím I a II), lokálně pokročilé onemocnění (cca stadium III) a metastatické onemocnění (stadium IV). Pro zjednodušení textu též neobsahuje všechny možnosti – zejména pacienty kontraindikované z některých důvodů k léčebné metodě volby.

Nemalobuněčný plicní karcinom

U nejmenších lokálních tumorů se volí samotná resekce (případně stereotaktické ozáření) s následným sledováním. U pokročilejších tumorů je postupováno jako u operovatelného lokálně pokročilého onemocnění. Operační výkon by měl být proveden v pneumoonkochirurgickém centru (POCH) hrudním chirurgem. Je snaha vyhnout se pneumektomiím, pokud je to možné.

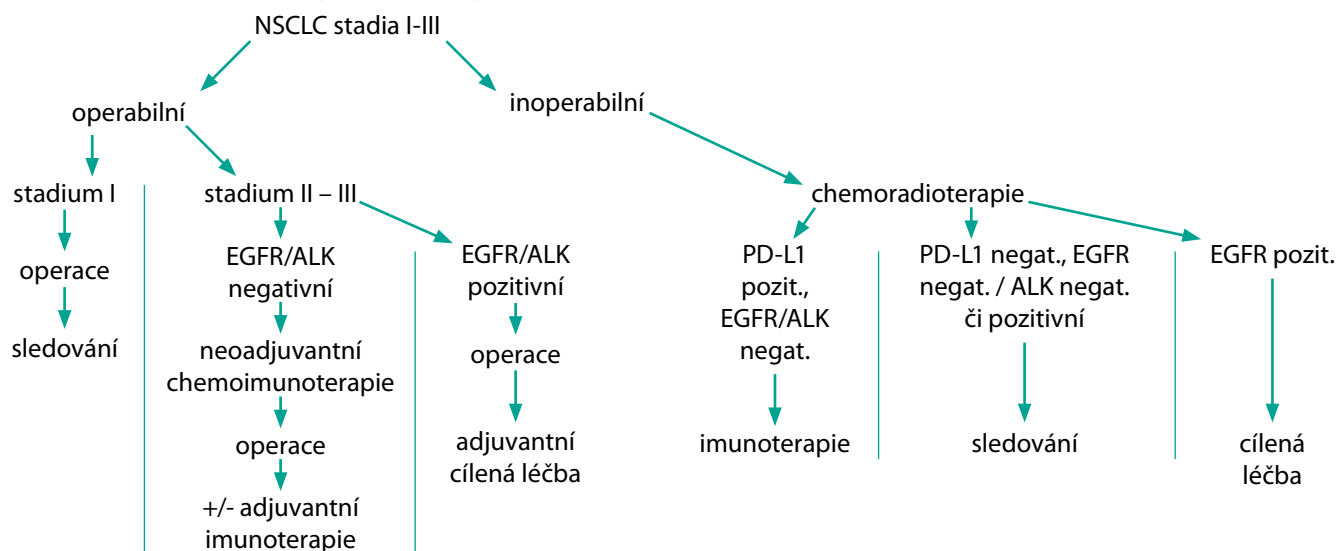
Lokálně pokročilé tumory lze rozdělit na operabilní a neoperabilní. Vybrat operabilní pacienty je zodpovědností MDT.

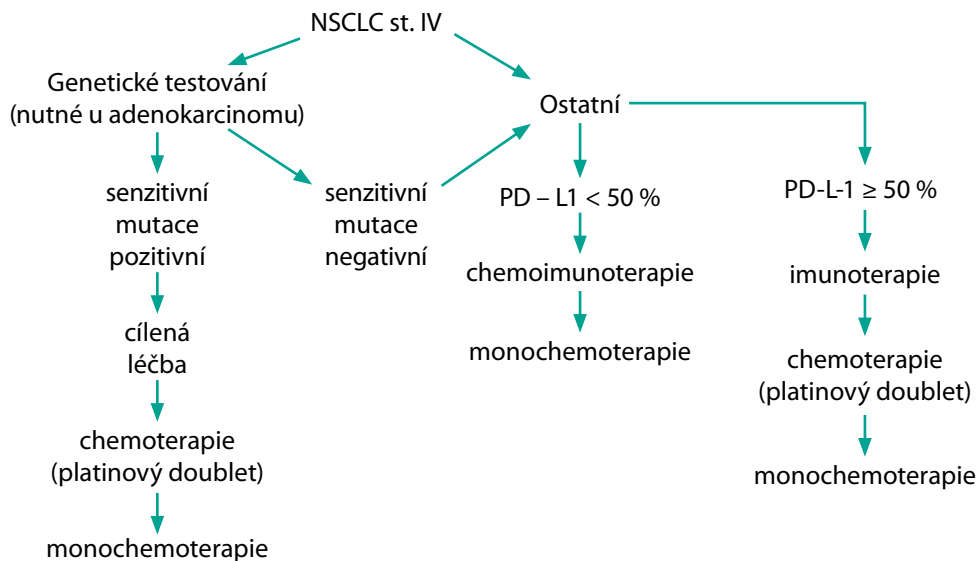
U operabilních tumorů je volena resekce spolu s celkovou léčbou. V současné době se nejčastěji jedná o neoadjuvantní chemoimunoterapii, na kterou může navázat adjuvantní imunoterapie (tzv. perioperativní přístup) (8). Adjuvantní chemoterapie +/- imunoterapie je pak spíše ponechána pro případy, kdy dojde k náhodnému průkazu postižení lymfatických uzlin z resekátu. U pacientů s mutacemi EGFR a ALK se volí adjuvantní cílená léčba (9). Adjuvantní radioterapie je ponechána většinou jen pro případ neradikálních resekcí. Chemoterapie spočívá v platinovém doubletu.

U inoperabilních tumorů je metodou volby konkomitantní chemoradioterapie, po které následuje při průkazu exprese markeru PD-L1 imunoterapie. U pacientů s EGFR mutacemi je nově možná cílená léčba po chemoradioterapii (10). U pacientů s ALK mutacemi se po chemoradioterapii prozatím volí sledování.

S výjimkou oligometastatického onemocnění (kde uvažujeme o radikální léčbě kombinací systémové léčby a chirurgie/radioterapie) spočívá léčba metastatického NSCLC v podávání systémové léčby. Tu volíme dle histologie (pemetrexed se užívá jen u nonskvamózních karcinomů), výše exprese PD-L1 a genetického vyšetření (indikováno automaticky u všech neskvamózních karcinomů, u skvamózních pak

Obř. 1. Lokální a lokálně pokročilý nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)



Obr. 2. Metastatický nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)

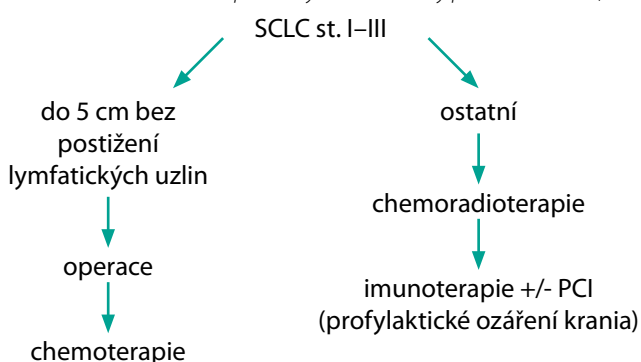
na vyžádání MDT). Na základě tohoto pak volíme: cílenou léčbu při průkazu senzitivní mutace (pozn.: některé typy se užívají až pro druhou linii léčby), samotnou imunoterapii (při vysoké expresi PD-L1) či chemoimunoterapii (nižší exprese PD-L1 či riziko agresivního růstu tumoru). Pro každou možnost se obvykle nabízí několik léčebných modalit, kdy výběr je na MDT (a často krom některých charakteristik pacienta odráží i zvyklosti daného pracoviště). U EGFR je nově možností i kombinace cílené léčby s chemoterapií či biologickou léčbou (11, 12).

Ve druhé linii se užívá obvykle chemoterapie (v některých případech pak i cílená léčba, pokud nebyla užita v první linii, a trastuzumab deruxtecan u HER2 mutací). Pokud nebyl v první linii užít platinový doublet, je volbou do druhé linie léčby, jinak volíme monochemoterapii (obvykle s docetaxelem). K docetaxelu lze zvážit přidání ramucirumabu či nintedanibu. Po vyčerpání těchto možností jsou poměrně omezená data pro užití některé další monochemoterapie.

Malobuněčný plicní karcinom

U menších lézí (do 5 cm) dokonale stagingově vyšetřených bez postižení lymfatických uzlin je metodou volby chirurgická resekce s adjuvantní chemoterapií (4 cykly etoposid + cisplatina).

U ostatních nemetastatických onemocnění, která se vejdou do jednoho ozařovacího pole (tzv. limited disease), je metodou volby konkomitantní (event. v případě horšího stavu pacienta sekvenční) chemoradioterapie

Obr. 3. Lokální a lokálně pokročilý malobuněčný plicní karcinom (SCLC)

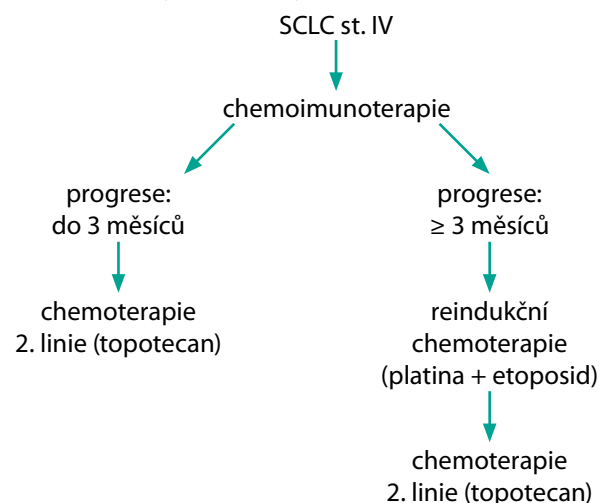
(chemoterapie opět na bázi etoposidu a platinového derivátu). Následně je nově indikována imunoterapie durvalumabem (13). Dříve hojně užívaný koncept profylaktického ozáření krania (PCI) je s příchodem imunoterapie kontroverznější a některými MDT již není standardně využíván.

Standardem léčby pokročilého onemocnění (extensive disease) je v první linii léčby chemoimunoterapie spočívající ve 4 cyklech chemoterapie (etoposid + platinový derivát) a současné imunoterapii, která je podávána do progresu onemocnění. Od PCI se spíše ustupuje a je preferováno sledování pomocí MR mozku. V ojedinělých vybraných případech je MDT indikována konsolidační radioterapie.

V případě progresu nemoci je třeba rozlišit tzv. platinum senzitivní (nastal více než 3 měsíce od ukončení chemoterapie s platinou), či rezistentní (nastal do 3 měsíců) relaps. U platinum senzitivního relapsu se obvykle volí opět etoposid s platinovým derivátem. Naopak u rezistentního relapsu je třeba léčbu změnit – nejčastěji za topotecan.

Lokální výkony

U vybraných pacientů může být léčba podpořena lokálními výkony řešícími symptomatologii či nekontrolovatelný růst v daném konkrétním

Obr. 4. Metastatický malobuněčný plicní karcinom (SCLC)

místě. Patří mezi ně například bronchoskopická rekanalizace dýchacích cest či zavádění stentů, léčba fluidothoraxu, řešení syndromu horní duté žíly, řešení stenóz jícnu, terapie při kostních metastázách (např. denosumab), paliativní ozáření, paliativní operační výkony, lokální řešení jaterních metastáz apod. Vzhledem k zapojení řady lékařských disciplín do této problematiky je opět vhodné, aby měl tým starající se o pacienty s plicním karcinomem potřebné napojení na související obory.

Podpůrná a paliativní péče

Nedílnou součástí léčby plicního karcinomu ihned od počátku léčby je i podpůrná léčba řešící jednak obtíže pacienta a vzniklé doprovodné projevy onemocnění (např. paraneoplastické jevy, pneumonie za stenózou, fraktury apod.), tak i komplikace vzniklé samotnou terapií (např. radiační pneumonitis, febrilní neutropenie, zvracení, autoimunitní nežádoucí účinky imunoterapie apod.). Vhodné je též disponovat službami klinického psychologa pro poskytnutí duševní podpory nemocnému. Je prokázáno, že kvalitativní podpůrná léčba sama o sobě dokáže nejen zlepšit kvalitu života onkologických pacientů, ale i prodloužit jejich život (14). V neposlední řadě by léčebný tým měl dokázat pacientovi nabídnout plán na péči při terminální fázi onemocnění.

Výhled do budoucna

Lze očekávat, že u senzitivních mutací, kde se užívá prozatím cílená léčba pouze v druhé linii léčby (HER2, KRAS) se posune tato léčba do

linie první (15, 16). Rovněž lze předpokládat rozšíření snahy o využití cílené léčby i pro pacienty s podtypy řídicích mutací, pro které tato možnost zatím neexistovala (např. BRAF non V600E, KRAS non G12C apod.) (16, 17). Zda se prosadí cílená léčba u vzácnějších mutací i u nižších stadií NSCLC není zatím jasné – je poměrně obtížné pro tyto skupiny pacientů docílit potřebné velikosti souboru pro studie fáze III. Dále lze očekávat, že bude vyvinuta snaha přinést imunoterapii i pacientům s NSCLC po chemoradioterapii, kteří nyní ne a neplní některá indikační kritéria durvalumabu (konkomitantní režim, PD-L1 pozitivita) (18). Slibně se jeví též příchod antibody drug conjugates (ADC) (19). U některých léčebných režimů bude daní vyšší toxicita, kdy zejména reakce spojené s podáním některých nových léčiv vyžadují i schopnost případného zajištění lůžka intenzivní péče (a optimálně i zároveň zkušenost s touto skupinou nemocných) pro pacienty na aktivní léčbě (20).

Závěr

Diagnostika i léčba plicního karcinomu doznala v posledních letech značných změn, které vedly ke zlepšení přežití pacientů i snaze o jejich léčbu více „na míru.“ Významnou úlohu v péči o pacienty s plicním karcinomem hraje MDT. Léčba pacientů je komplexní a zahrnutí všech jejich možností (včetně léčby podpůrné) a případné řešení jejich komplikací vyžaduje úzké napojení léčebného týmu na další potřebné specialisty. Výhled do brzké budoucnosti ukazuje na neutichající léčebný boom v této oblasti.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Sřet zájmu:** Žádný. **Financování:** Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti SURG. Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI, 00669806. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Internet [cit. 25/1/2025]. Available from www.svod.cz.
2. Csémsy L, Dvořáková Z, Fialová A, et al. Národní výzkum užívání tabáku a alkoholu v České republice, Státní zdravotní ústav: Praha 2024. ISBN 978-807071-450-8.
3. Dingemans AC, Früh M, Ardizzone A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(7):839-853.
4. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021; 32(12):1637-1642.
5. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339-357.
6. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376.
7. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2024;35(7):588-606.
8. Bogatsa E, Lazaridis G, Stivanaki C, Timotheadou E. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Resectable NSCLC. *Cancers (Basel).* 2024;16(9):1619.
9. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024; 390(14):1265-1276.
10. Lu S, Kato T, Dong X, et al. *N Engl J Med.* 2024;391(7):585-597.
11. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1935-1948.
12. Cho BC, Lu S, Felip E, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2024;391(16):1486-1498.
13. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(14):1313-1327.
14. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.
15. Nützing J, Bum Lee J, Li Low J, et al. Management of HER2 alterations in non-small cell lung cancer – The past, present, and future. *Lung Cancer.* 2023;186:107385.
16. Oya Y, Imaizumi K, Mitsudomi T. The next-generation KRAS inhibitors – What comes after sotorasib and adagrasib? *Lung Cancer.* 2024;194:107886.
17. Li MSC, Mok KKS, Mok TSK. Developments in targeted therapy & immunotherapy-how non-small cell lung cancer management will change in the next decade: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;11(10):358.
18. Cortiula F, Reyman B, Peters S, et al. Immunotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: state of the art and novel therapeutic approaches. *Ann Oncol.* 2023;33(9):893-908.
19. Passaro A, Jänne PA, Peters S. Antibody-Drug Conjugates in Lung Cancer: Recent Advances and Implementing Strategies. *J Clin Oncol.* 2023;41(21):3747-3761.
20. Zhang X, Guo Y, Ji Y, et al. Cytokine Release Syndrome After Modified CAR-NK Therapy in an Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patient: A Case Report. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221094244.

Modulátorová léčba cystické fibrózy

Libor Fila

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cystická fibróza (CF) je vrozené onemocnění vyvolané patogenními variantami genu *CFTR*. Projevuje se především chronickým sinopulmonálním onemocněním, postižením trávicího ústrojí s poruchou stavu výživy, vysokou koncentrací chloridů v potu a obstruktivní azoospermíí. Kromě tradiční symptomatické léčby je v posledních letech dostupná modulátorová terapie, která cílí na chybějící nebo nefunkční *CFTR* protein. U nosičů alespoň jedné mutace F508del je indikována léčba kombinací elexakaftor, tezakaftor a ivakaftor, z ostatních mutací jsou pro monoterapii ivakaftorem vhodní nosiči tzv. gating mutací (např. G551D). Modulátorová léčba prokázala v klinických studiích zlepšení plicních funkcí, stavu výživy a kvality života a zásadně zlepšila prognózu nemocných CF. Hlavní nevýhodou modulátorové léčby je její vysoká cena.

Klíčová slova: cystická fibróza, gen *CFTR*, modulátory *CFTR* proteinu.

CFTR Modulator Therapy of cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary disease caused by pathogenic variants of the *CFTR* gene. It is mainly manifested by chronic sinopulmonary disease, digestive tract involvement with nutritional status disorders, high sweat chloride concentration and obstructive azoospermia. In addition to traditional symptomatic treatment, modulator therapy has become available in recent years, which targets the missing or dysfunctional *CFTR* protein. For carriers of at least one F508del mutation, treatment with a combination of elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor is indicated; among other mutations, carriers of so-called gating mutations (e.g. G551D) are suitable for ivacaftor monotherapy. Modulator therapy has been shown in clinical trials to improve lung function, nutritional status, and quality of life, and leads to a significantly better prognosis for patients with CF. The main disadvantage of modulator therapy is its high cost.

Key words: *CFTR* gene, *CFTR* modulators, cystic fibrosis.

Úvod

Cystická fibróza (CF) je onemocnění vyvolané patogenními variantami (mutacemi) genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*CFTR*). Jde o nejčastější dědičné život zkracující onemocnění v bělošských populacích. V ČR aktuálně (březen 2025) žije 728 nemocných s klasickou formou CF, z nichž je 403 (55,4 %) v dospělém věku (www.cfregistr.cz). Každoročně je u nás diagnostikováno 20–25 nových případů CF, těžší formy onemocnění obvykle v časném dětství, lehčí pak v adolescenci či dospělosti. Díky novorozeneckému screeningu (v ČR od října 2009) lze zachytit i dosud bezpříznakové jedince.

Produktem genu *CFTR* je *CFTR* protein, což je aniontový kanál v apikální membráně buněk žláz se zevní sekrecí. U CF nejsou potní žlázy schopny adekvátně absorbovat NaCl, v ostatních orgánech dochází k tvorbě abnormálně vazkého hlenu. V dýchacím ústrojí se

kromě mukostázy uplatňují poruchy antiinfekční obrany a prozánětlivé a prooxidační vlivy. Výsledkem je chronická bakteriální infekce (především *S. aureus* a *P. aeruginosa*), neutrofilní zánět a rozvoj chronické rinosinusitidy a bronchiektázií. Plicní postižení je zodpovědné na 85 % případů mortality u CF. V trávicím ústrojí se kromě vazkého hlenu uplatňuje i porucha sekrece bikarbonátů. Postižení pankreatu vede k fibróze a cystické přestavbě, dále k diabetu vázanému na CF (CFRD). Pankreatická insuficience má za následek steatoreu a malnutrici. Mírnější formy CF jsou pankreaticky suficientní s rizikem recidivujících pankreatitid. Hepatobiliární postižení vede především k fibróze až cirhóze jater a cholelitiáze, střevní postižení ohrožuje pacienty rozvojem ileózního stavu při syndromu obstrukce distálního střeva (DIOS) vazkým hlenem v oblasti ileocékálního přechodu. Obstruktivní azoospermie je způsobena kongenitální bilaterální absencí vas de-

ferens (CBAVD) a je jako nejkonstantnější znak CF zodpovědná za infertilitu u 98 % takto nemocných mužů. K dalším běžným projevům CF patří gastroezofageální reflux, metabolická kostní nemoc a snížená fertilita u žen.

K potvrzení diagnózy CF využíváme potní test se stanovením koncentrace chloridů (patologické hodnoty jsou > 60 mmol/l, hraniční 30–60 mmol/l) a molekulárně genetické vyšetření mutací genu *CFTR*. Dosud spíše experimentálně lze měřit transepiteliální potenciály nosní či rektální sliznice a funkci *CFTR* proteinu (chloridovou sekreci) lze vizualizovat pomocí bobtnání intestinálních organoidů (sférické útvary vytvořené z biotických vzorků rektální sliznice). Pankreatickou insuficienci ověřujeme vyšetřením elastázy-1 ve vzorku stolice (patologické hodnoty jsou < 100 µg/g, hraniční 100–200 µg/g).

Tradiční léčebné přístupy u CF zahrnovaly péči o průchodnost dýchacích cest, terapii infekce dýchacích cest a péči o stav výživy. Péče o průchodnost dýchacích cest spočívá v aplikaci mukoaktivních léků (preferován je inhalační přístup) a respirační fyzioterapii, antibiotická terapie infekce dýchacích cest je využívána k eradikaci patogenů, léčbě plicních exacerbací a chronické supresní léčbě. Další manifestace CF v sinopulmonální oblasti (chronická rinosinitida, obstrukční ventilační porucha, respirační insuficience, alergická bronchopulmonální aspergilóza, pneumotoraxy a hemoptýzy) se léčí obvyklými postupy včetně transplantace plic.

Léčba pankreatické insuficience a malnutrice zahrnuje substituci pankreatickými enzymy, suplementaci vitaminy A, D, E a K a nutriční podporu. Energetický příjem je běžně 120–150 % normy (vysokokalorická strava). Nutná je suplementace NaCl. DIOS je třeba léčit zvýšením dávků pankreatické substituce, mukolytiky a osmotickými laxancií a pokud se rozvine ileus, tak i resekčním výkonem. U CFRD podáváme insulin, u hepatobiliárního postižení kyselinu ursodeoxycholovou. Terapie dalších mimoplicních projevů CF (ascites, krvácení z jícnových varixů, pankreatitidy, gastroezofageální reflux, osteoporóza a infertilita) opět zahrnuje běžné postupy.

Z uvedeného vyplývá, že péče o nemocné CF je komplexní, zajišťovaná ve specializovaných centrech multidisciplinárním týmem. V ČR taková centra pracují při fakultních nemocnicích v Praze Motole, Brně Bohunicích, Olomouci, Hradci Králové a Plzni (1, 2).

Tab. 1. Třídy mutací genu *CFTR*

Třída	Porucha <i>CFTR</i> proteinu	Příklady mutací (výskyt v ČR)
I a	Porucha syntézy mRNA	dele2,3 (5,8 %), 1898+1G>A (1,4 %), 2143delT (0,9 %), 574delA (0,4 %), 621+1G>T (0,4 %), 2184insA (0,4 %), 3141del9 (0,4 %)
I b	Porucha syntézy proteinu	G542X (2,0 %), W1282X (0,6 %), R553X (0,5 %), Y122X (0,3 %), R1162X (0,3 %)
II	Porucha nitrobuňčného transportu a zpracování	F508del (67,4 %), N1303K (2,4 %), I336K (0,6 %), S945L (0,5 %)
III	Porucha aktivace	G551D (2,9 %)
IV	Snížená vodivost	R347P (0,9 %), D1152H (0,3 %)*, R117H*
V	Snížená syntéza	3849+10kbC>T (1,7 %), 3272-26A>G (0,7 %), 2789+5G>A (0,5 %), IVS8-5T*
VI	Snížená stabilita	4279insA

*mutace s variabilním klinickým dopadem

Mutace genu *CFTR*

Variety genu *CFTR* se známým klinickým dopadem jsou sumarizovány v databázi CFTR2 (www.cftr2.org). Poslední aktualizace této databáze ze září 2024 zahrnuje 1 167 variant. Mezi nimi je 1 085 variant, které vyvolávají CF („CF-causing“), 55 variant s variabilním klinickým dopadem a 27 variant, které CF nezpůsobují. Existují i další databáze, např. Cystic Fibrosis Mutation Database (www.genet.sickkids.on.ca), která aktuálně obsahuje 2121 mutací genu *CFTR*, zde však u řady mutací dosud není klinický dopad jednoznačně určen.

Novinkou posledních let je klasifikace mutací genu *CFTR* do tříd podle dopadu na množství a funkci proteinu *CFTR*. Do tříd I až III patří tzv. těžké mutace, které vyvolávají klasický obraz onemocnění CF. Naproti tomu mutace tříd IV až VI bývají spojeny s mírnějšími, tzv. atypickými formami onemocnění CF. V případě těžkých mutací se *CFTR* protein netvoří žádný nebo jen v minimálním množství (< 5 % obvyklého množství). Tito nemocní mají plně rozvinutý obraz onemocnění CF s patologickými hodnotami chloridů v potu, bronchiektáziemi, pankreatickou insuficiencí, mužskou neplodností a často i hepatopatií a diabetem. Nosiči alespoň jedné mírné mutace mají větší produkci proteinu *CFTR* (5–20 % normy). Tito nemocní mají obstrukční azoospermii, mohou mít hraniční chloridy v potu a variabilní plicní postižení, bývají pankreaticky sufficientní s rizikem pankreatitidy, nedochází zde k rozvoji hepatopatie a diabetu. Pro úplnost lze ještě uvést, že u nosičů jedné mutace genu *CFTR* s normální nebo hraniční koncentrací chloridů v potu, se může jednat o tzv. *CFTR*-related disease/disorder (*CFTR*-RD). Tyto osoby mají 20–50 % funkčního *CFTR* proteinu a mohou trpět monosymptomatickými onemocněními jako jsou bronchiektázie, recidivující pankreatitidy nebo obstrukční azoospermie.

Klasifikace mutací genu *CFTR* do šesti tříd zohledňuje patofyziologické změny v tvorbě, funkci a stabilitě *CFTR* proteinu. Do třídy I patří mutace s chybějící syntézou *CFTR* proteinu z důvodu poruchy tvorby mRNA (např. dlouhé delece a inserce) nebo přítomnosti předčasného terminačního kodónu („nonsense“ mutace). Mutace třídy II jsou charakterizovány poruchou v nitrobuňčném transportu a zpracování, kdy je vytvořený *CFTR* protein degradován a nedostává se do buněčné membrány. Třídy III a IV znamenají poruchu aktivace, resp. vodivosti *CFTR* proteinu přítomného v buněčné membráně. U tříd V a VI je *CFTR* protein rovněž v buněčné membráně přítomen, avšak v nedostatečném množství. V případě třídy V je to kvůli snížené syntéze (porucha sestřihu mRNA), kdežto u třídy VI z důvodu snížené stability *CFTR* proteinu a jeho předčasné degradaci. Přehled jednotlivých tříd mutací genu *CFTR* včetně výskytu nejčastějších z nich v ČR (výskyt na alespoň 0,3 % CF chromozomů) uvádí tabulka 1.

Nutno však podotknout, že řada mutací genu *CFTR* spadá do více tříd. Např. nejčastější mutace F508del patří dominantně do třídy II, charakterizované poruchou nitrobuňčného transportu a zpracování. Pokud však F508del-*CFTR* protein dosáhne buněčné membrány, nabývá i vlastnosti třídy III (porucha aktivace) a třídy VI (snížená stabilita). Situaci dále komplikuje skutečnost, že existují i tzv. komplexní alely, tedy varianty genu *CFTR* s více než jednou mutací. Příkladem může být opět mutace F508del, která se u části nemocných vyskytuje ve formě komplexní alely L467F-F508del. Oba uvedené příklady mají významný dopad na cílenou léčbu a klinickou odpověď na ni (3–5).

Modulátory CFTR proteinu

Objev genu *CFTR* v roce 1989 umožnil molekulárně genetickou diagnostiku CF a znamenal naději na genovou léčbu tohoto onemocnění. Avšak přes úsilí řady výzkumných týmů dosud genová léčba dostupná není, stejně jako byly neúspěšné pokusy o editaci genetické informace a použití supresorů předčasných terminačních kodónů (PTC). Výzkum se proto zaměřil i na molekuly, které ovlivňují množství a funkci CFTR proteinu v buněčné membráně. Tyto účinné látky řadíme do skupiny modulátorů CFTR proteinu a řada z nich již dosáhla klinického využití. V roce 2012 se schválením prvního modulátoru CFTR proteinu, ivakafatoru (IVA), tak CF vstoupila do éry modulátorové léčby, která znamená zcela zásadní změnu v péči o nemocné CF. V širším smyslu slova lze modulátorovou léčbu označit i jako léčbu kauzální, neboť cílí na základní patogenetický mechanismus CF, jímž je chybějící nebo nefunkční CFTR protein. V užším smyslu slova je kauzální terapií pochopitelně pouze léčba genová, která cílí na patogenní mutace genu *CFTR* a byla by univerzálně použitelná u všech nemocných CF. To je rozdíl oproti léčbě modulátorové, která cílí na konkrétní mutace, resp. třídy mutací.

Rozdělení modulátorů CFTR proteinu vychází z tříd mutací genu *CFTR*. Pro třídu I dosud není dostupná žádná účinná látka a nosiči dvou mutací třídy I jsou do budoucna kandidáti genové léčby, resp. terapie pomocí editace genetické informace, nebo v případě třídy Ib využití supresorů PTC. Třída II je charakterizována poruchou nitrobuňčného transportu a zpracování CFTR proteinu a pro tyto mutace jsou k dispozici tzv. korektory CFTR proteinu. Tyto látky umožňují, aby mutovaný CFTR protein získal správné prostorové uspořádání a byl dopraven se na místo svého působení, tedy do buněčné membrány. Klinického využití dosáhly korektory lumakafator (LUM), tezakaftor (TEZ), elxakaftor (ELX) a vanzakaftor (VNZ). V případě tříd III, IV a V lze využít tzv. potenciátory CFTR proteinu, které zlepšují, resp. vůbec umožňují funkci CFTR proteinu v buněčné membráně. Mezi klinicky dostupné potenciátory patří IVA, deutivakaftor (D-IVA) a rovněž korektor ELX, který v kombinaci s IVA nebo D-IVA působí jako ko-potenciátor. Pro třídu VI je snaha vyvinout stabilizátory CFTR proteinu, které by umožnily delší dobu jeho působení v buněčné membráně. Avšak pro tuto třídu dosud žádná účinná látka klinického využití nedosáhla. S výjimkou mutace G551D a dalších tzv. gating mutací, kde je možná monoterapie potenciátorem IVA, se v ostatních případech se používají kombinace 1–2

korektorů s potenciátorem. Nutnost této kombinované léčby již byla naznačena na příkladu F508del-CFTR proteinu, který má vlastnosti tříd II (dominantně), III a VI. (6,7)

Klinické studie s modulátory CFTR proteinu

Před zavedením do klinické praxe musely modulátory CFTR proteinu prokázat účinnost a bezpečnost ve studiích klinického hodnocení léků. V tabulce 2 jsou uvedeny klíčové studie týkající se dospělé populace. Ve všech těchto studiích byl věk účastníků 12 a více let a vstupní hodnota usilovně vydechnutého objemu za první sekundu (FEV1) 40–90 % náležitých hodnot.

Studie uvedené v tabulce 2 dále prokazovaly pokles výskytu plicních exacerbací a zlepšování stavu výživy a rovněž dobrý bezpečnostní profil účinných látek. Nejzávažnější nežádoucí účinky se vyskytovaly ve studiích s LUM/IVA a patřila mezi ně dušnost a hrudní dyskomfort krátce po zahájení terapie. Mutace s reziduální funkcí zahrnovaly mutace třídy II-V (v ČR nejčastěji mutace 3849+10kbC>T, 3272-26 A>G, 2789+5G>A, S945L a D1152H), mutace s minimální funkcí pak mutace tříd I a II (v ČR nejčastěji dele2,3, G542X a 1898+1G>A a N1303K). U studií, které neměly jako komparátor placebo, předcházela 4týdenní run-in léčba IVA, resp. kombinací TEZ/IVA. Uvedené studie ukazují rozdíly v účinnosti jednotlivých účinných látek, resp. jejich kombinací. Z tohoto důvodu je léčba IVA u nositelů „gating“ mutací a léčba kombinací ETI u nositelů alespoň jedné mutace F508del označována jako vysoce efektivní modulátorová léčba (highly effective modulator therapy; HEMT).

Recentně byla publikována studie týkající se léčby kombinací VNZ/TEZ/D-IVA (VTD) oproti kombinaci ETI u homozygotů a heterozygotů F508del a u nositelů tzv. non-F508del ETI-responzivních mutací. Po 4 týdnech léčby kombinací ETI byli účastníci studie randomizováni 1 : 1 pro léčbu kombinací VTD nebo pokračování v léčbě kombinací ETI po dobu dalších 52 týdnů. Tato studie prokázala non-inferioritu kombinace VTD ve srovnání s kombinací ETI (15).

V souvislosti s klinickými studiemi byly zmíněny tzv. non-F508del ETI-responzivní mutace. Jde o seznam mutací genu *CFTR*, u kterých americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration; FDA) akceptuje léčbu kombinací ETI, přestože jejich účinnost a bezpečnost nebyla ověřena ve studiích klinického hodnocení léků, nicméně pro ně svědčí zkušenosti z observačních studií z klinické

Tab. 2. Klinické studie s modulátory CFTR proteinu

Studie	Genotyp účastníků	Trvání studie (týdny)	Změna FEV1 (procentní body)	Změna CFQ-R (body)	Změna Sw-CI (mmol/l)	Citace (rok)
IVA vs. placebo	G551D	48	+ 10,5	+ 8,6	– 48,1	8 (2011)
LUM/IVA vs. placebo	F/F	24	+ 2,8	+ 2,2	ns	9 (2015)
TEZ/IVA vs. placebo	F/F	24	+ 4,0	+ 5,1	ns	10 (2017)
TEZ/IVA vs. placebo	F/RF	8	+ 6,8	+ 11,1	– 9,5	11 (2017)
ETI vs. placebo	F/MF	24	+ 14,3	+ 20,2	– 41,8	12 (2019)
ETI vs. TEZ/IVA	F/F	4	+ 10,0	+ 17,4	– 45,1	13 (2019)
ETI vs. IVA, resp. vs. TEZ/IVA	F/G resp. F/RF	8	+ 5,8 resp. + 2,0	+ 8,9 resp. + 8,5	– 20,0 resp. – 24,8	14 (2021)

F – F508del; RF – mutace s reziduální funkcí; MF – mutace s minimální funkcí; G – „gating“ mutace; CFQ-R – respirační doména dotazníku kvality života; Sw-CI – koncentrace chloridů v potu; ns – nesignifikantní; ostatní zkratky viz text

praxe a rovněž výsledky *in vitro* laboratorních testů. Tento seznam aktuálně obsahuje 271 mutací a je k dispozici na webových stránkách (www.cff.org) americké Nadace pro cystickou fibrózu (Cystic Fibrosis Foundation; CFF). Za zmínku stojí uvedení relativně časté mutace třídy II, N1303K, na tomto seznamu.

Léčivé přípravky modulátorové léčby

Od roku 2012, kdy byl FDA i Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency; EMA) schválen ke klinickému požití první modulátor CFTR proteinu, IVA, komerčně Kalydeco™, dosáhly schválení další čtyři léčivé přípravky. Nutno však podotknout, že jsou značné rozdíly mezi přístupem FDA a EMA. FDA obecně schvaluje léčivé přípravky dříve, pro větší spektrum mutací a pro nižší věkové kategorie. Navíc léčivé přípravky s obsahem TEZ/IVA a ETI mají jiné komerční názvy ve Spojených státech amerických (USA) a jiné v Evropské unii (EU). Léčivý přípravek s obsahem ETI je v USA na trhu jako Trikafta™, kdežto v EU jako Kaftrio™ s tím, že Trikafta™ obsahuje dva druhy tablet (ranní dávka ETI a večerní dávka IVA), kdežto Kaftrio™ obsahuje pouze jeden druh tablet (ETI) a večerní dávku IVA je nutno doplnit léčivým přípravkem Kalydeco™ (IVA). Přehled léčivých přípravků s obsahem modulátorů CFTR proteinu je uveden v tabulce 3 (16–20).

Jak v praxi přistupujeme k indikaci modulátorové léčby? U nemocných CF, nosičů alespoň jedné mutace F508del indikujeme léčbu ETI, u non-F508del nosičů gating mutací (v ČR prakticky pouze G551D) pak léčbu IVA. Kombinace LUM/IVA přichází v úvahu u dětských pacientů ve věku 1–2 roky (LUM/IVA je schválena podle FDA od 1 roku, ETI od 2 let). Pro kombinaci TEZ/IVA již v indikacích prakticky není místo. Výjimkou mohou být pacienti nasazení před schválením ETI, kteří preferují pokračovat v této léčbě (u heterozygotů F508del/mutace s reziduální funkcí má kombinace ETI jen malý přínos, viz tabulka 2), stejně tak pacienti s genotypem F508del/G551D mohou preferovat pokračování v monoterapii IVA. U nosičů non-F508del ETI-responzivních mutací lze žádat revizního lékaře o schválení úhrady kombinace ETI podle FDA (nad rámec EMA) s relativně dobrou šancí na úspěch (především mutace N1303K). Kombinace VTD v EU dosud není schválena ke klinickému použití.

Kontraindikací léčby modulátory CFTR proteinu je nespolečná práce pacienta a kuřáctví, léčba se ukončuje rovněž při závažných nežádoucích účincích, u těžké hepatopatie, po transplantaci plic a v případě, že není prokazatelný klinický benefit. Tato situace může nastat např. u nosičů výše zmíněné komplexní alely L467F-F508del, která může inhibovat účinek kombinace ETI. U jejích nosičů (pokud je druhá alela mutací

s minimální funkcí) nedochází k poklesu chloridů v potu a klinické benefity je nutno posuzovat individuálně.

Nežádoucí účinky zahrnují především neuropsychické projevy (bolesti hlavy, závratě, deprese), gastrointestinální projevy (bolesti břicha, průjem), vzestup transamináz a exantémy. S výjimkou závažných hepatopatií jde však obvykle o obtíže přechodné a nebyvají důvodem k přerušení léčby. Za nežádoucí účinek lze rovněž považovat zlepšení stavu výživy až do pásma obezity s rizikem rozvoje hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemie a z nich plynoucích kardiovaskulárních komplikací.

Modulátory CFTR proteinu je nutno užívat spolu s potravinami s obsahem tuku. Současně je nutno vyhnout se potravinám a nápojům obsahujícím třezalku tečkovanou (inhibitor CYP3A) a grapefruit (induktor CYP3A) a další „hořké citrusy“ (pomelo, sevilské pomeranče). Z modulátorů je IVA senzitivním substrátem CYP3A a má tak řadu významných lékových interakcí. Vyvarovat se je třeba souběžného podávání induktorů CYP3A (např. rifampicin, karbamazepin a fenytoin) a rovněž silných inhibitorů CYP3A (např. klarithromycin, vorikonazol a itraconazol). V případě středně silných inhibitorů CYP3A (např. flukonazol a verapamil) je nutné redukovat dávku IVA. LUM je silným induktorem CYP3A a není doporučeno podávat současně senzitivní substráty CYP3A. TEZ, ELX a VNZ jsou substrátem CYP3A, avšak méně senzitivním než IVA. D-IVA má molekulu analogickou IVA, avšak modifikovanou náhradou devíti atomů lehkého vodíku (protium) těžkým vodíkem (deuterium). Tato modifikace mění farmakokinetiku a umožňuje podávání pouze 1x denně (21, 22).

Klinické benefity modulátorové léčby

Vliv modulátorové léčby na bronchopulmonální onemocnění u CF je dobře dokumentován ze studií klinického hodnocení léků. V různé míře dochází ke zlepšení plicních funkcí, poklesu výskytu plicních exacerbací a zlepšení symptomového skóre respirační domény dotazníku kvality života. Další dokumentované účinky zahrnují pokles bakteriální nálože v dýchacích cestách (méně často i eradikaci infekce), zlepšení symptomů chronické rinosinusitidy a pokles potřeby transplantace plic.

Klinické studie se naproti tomu méně věnovaly mimoplicním účinkům modulátorové léčby. Ze studií víme o poklesu koncentrace chloridů v potu (v případě HEMT) a rovněž zlepšení stavu výživy. Rozvinutou pankreatickou insuficiencí, diabetes a mužskou neplodnost modulátorová léčba ovlivnit nedokáže. Naproti tomu se předpokládá zlepšení mírných forem pankreatické insuficience v dětství, hepatopatie a snížená kostní

Tab. 3. Léčivé přípravky s obsahem modulátorů CFTR proteinu

Účinná látka	Léčivý přípravek	Uvedení na trh	Indikace (EU)	Dávka pro dospělé
IVA	Kalydeco™	2012	G, R117H	IVA 2 × 150 mg
LUM/IVA	Orkambi™	2015	F/F	LUM/IVA 2 × 400/250 mg
TEZ/IVA	Symdeko™ (USA) Symkevi™ (EU)*	2018	F/F, F/RF	TEZ/IVA 100/150-0-0 mg IVA 0-0-150 mg*
ETI	Trikafta™ (USA) Kaftrio™ (EU)*	2019 (USA) 2020 (EU)	F	ETI 200/100/150-0-0 mg IVA 0-0-150 mg*
VTD	Alyftrek™	2024 (USA)	n.s.	VTD 20/100/250-0-0 mg

* Léčivé přípravky Symkevi™ a Kaftrio™ jsou v EU podávány v kombinaci k léčivým přípravkem Kalydeco™; G – „gating“ mutace; F – F508del; RF – mutace s reziduální funkcí; n.s. – není schválen k použití v EU; ostatní zkratky viz text

denzity, rovněž pokles rizika recidivujících pankreatitid u pankreaticky sufficentních osob.

Samostatnou kapitolou je reprodukční problematika u žen s CF. Na modulátorové léčbě pozorujeme více gravidit než v minulosti. Důvodem je lepší stav plicních funkcí a výživy, snadnější otěhotnění při méně vazkém cervikálním hleny a rovněž méně obav o zdravotní stav v budoucnu. Modulátory CFTR proteinu přestupují přes placentu a do mateřského mléka. Ke zhodnocení bezpečnosti modulátorové léčby pro plod a kojení děti není dostatek dat, nicméně studie na zvířecím modelu a dosavadní klinické zkušenosti závažnější rizika nenaznačují. Vzácně byl popsán rozvoj katarakty u malých dětí s CF na modulátorové léčbě a u kojenečkových novorozenců matek na modulátorové léčbě. Obdobná situace je známá ze zvířecího modelu. U kojenečkových dětí byl rovněž pozorován vzestup transamináz, a je u nich tedy třeba kontrolovat jaterní testy (23, 24).

Výhled do budoucna

27. 2. 2025 přijal Výbor pro humánní léčivé přípravky EMA pozitivní stanovisko k rozšíření indikací kombinace ETI na všechny mutace genu *CFTR* s výjimkou mutací třídy I pro nemocné CF ve věku 2 a více let.

Lze předpokládat, že EMA toto stanovisko potvrdí, a že i v EU dojde k rozšíření indikačních kritérií kombinace ETI i na non-F508del ETI-responzivní mutace. Dále lze očekávat, že i v EU bude v blízké době schválena ke klinickému použití kombinace VTD. Pro nemocné s třídou I mutací genu *CFTR* jsou ve vývoji inhalační preparáty obsahující mRNA genu *CFTR*, aktuálně probíhají tři studie klinického hodnocení léků fáze II (25).

Nutno ještě zmínit vysokou cenu léčivých přípravků modulátorů *CFTR* proteinu. V ČR má úhradu Kaftrio™ (www.sukl.gov.cz), u ostatních modulátorů je třeba žádat revizní lékaře o úhradu cestou § 16. V ekonomicky méně rozvinutých zemích však nemocní CF tuto možnost nemají. Tento nerovný přístup k léčbě i vysoká cena jsou často předmětem kritiky.

Závěr

Modulátorová léčba CF znamená revoluční změnu v péči o toto onemocnění, zásadně zlepšuje klinický stav nemocných, jejich kvalitu života i prognózu, a to s minimem nežádoucích účinků. Hlavní nevýhodou modulátorové léčby je její vysoká cena.

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

LITERATURA

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388(10059):2519-2531.
2. Fila L. Cystická fibróza dospělých. *Vnitř Lék*. 2017; 63(11):834-842.
3. Křenková P, Piskáčková T, Holubová A et al. Distribution of CFTR mutations in the Czech population: positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/de novo alleles and relevance for related/derived populations. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(5):532-7.
4. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016; 7:275.
5. Sondo E, Cresta F, Pastorino C et al. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(6):3175.
6. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016; 27(3):424-33.
7. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020; 10:1662.
8. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG et al; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1663-72.
9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(18):1783-4.
10. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017; 377(21):2013-2023.
11. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(21):2024-2035.
12. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P et al; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019; 381(19):1809-1819.
13. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG et al; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10212):1940-1948.
14. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A et al; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021; 385(9):815-825.
15. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F et al; VX20-121-102 Study Group; VX20-121-103 Study Group. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2025; 13(3):256-271.
16. Kalydeco. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0185304>
17. Orkambi. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0209045>
18. Symkevi. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0238237>
19. Kaftrio. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0249859>
20. Alyftrek. Highlights of prescribing information. [cit. 24-03-2025]. Available from: <https://pi.vrtx.com/files/uspi_vanzacaftor_tezacaftor_deutivacaftor.pdf>
21. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S et al. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16):5882.
22. Lupas D, Chou FY, Hakani MAA et al. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. 2024; 23(5):950-958.
23. Grasmann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023; 389(18):1693-1707.
24. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators: Current Status and Evolving Knowledge. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023; 44(2):186-195.
25. Kaftrio. Summary of opinion (post authorization). [cit. 24-03-2025]. Available from: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/kaftrio-0>>



Vertex přináší možnosti léčby,
které pomáhají lidem s vážnými
onemocněními vést lepší život.

Investujeme do vědy a výzkumu
s cílem řešit samu podstatu vážných
onemocnění. Nemožné není pro naše
vědce překážkou, ale příležitostí.

Vertex a trojúhelníkové logo Vertex jsou registrované ochranné známky společnosti Vertex Pharmaceuticals Incorporated.
CZ-20-2200013, 02/2025

Alfa-1 antitrypsin deficit – charakteristika, diagnostika, sledování a terapie pacientů v rámci České republiky

Libor Nevoránek, Marek Kvarda, Matyáš Wanke, Jiří Ruta, Vladimír Koblížek

Centrum pro deficit alfa-1 antitrypsinu, Plicní klinika FN a LF UK Hradec Králové

Deficit alfa-1 antitrypsinu (AATD) je jednou z nejčastějších dědičných genetických poruch dospělých na světě postihující kromě funkce plic i jaterní tkáň a zřídka kůži. Stále se jedná o diagnózu, která je výrazně poddiagnostikovaná (1, 2). Poprvé byla popsána před více než 60 lety vědci ve švédské univerzitě Lund a je způsobena poruchou genu pro inhibitory serinových proteáz skupiny A1 (SERPINA1, chromozom 14q32.13, wild type M), který kóduje vznik alfa-1 antitrypsinu (AAT), nejdůležitější antiproteázy v plicích (3). Při AATD dochází k vytváření menšího množství AAT, k vytváření neplohodnotného AAT nebo k produkci AAT nedochází. Nedostatečná/nesprávná tvorba AAT v játrech vedoucí k nižší sérové hladině, logicky vede ke snížení jeho koncentrace v plicích, což způsobuje časnější vznik panacinarního emfyzému, bronchiektázií (BE) a následně i vznik chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN, COPD). Případné hromadění defektních proteinů

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.051>

POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



E8 | PŮVODNÍ PRÁCE

Výsledky transplantací ledvin u jiných rasových skupin
<https://doi.org/10.36290/vnl.2025.048>

Výsledky transplantací ledvin u jiných rasových skupin

Zuzana Pichová¹, Ivan Zahrádka¹, István Módos², Filip Tichánek², Věra Kočová³, Ondřej Viklický¹

¹Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²Oddělení elektronických informačních zdrojů a datové vědy OI, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

³Úsek léčebně preventivní péče ÚLP, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Cíl: Výsledky některých studií předpokládají, že příslušníci jiných rasových skupin mají oproti kavkazské populaci odlišné výsledky transplantací ledvin. Data z České republiky nejsou k dispozici.

Soubor pacientů a metodika: V této retrospektivní kohortové studii jsme analyzovali 2 315 nemocných po transplantaci ledviny v letech 2014–2024 a identifikovali 24 příslušníků jiných rasových skupin (Asiaté n = 20, Afroevropané n = 4). Pomocí propensity score matching v poměru 3 : 1 byla vybrána kontrolní skupina kavkazské populace (n = 72). Primárním kompozitním cílem byla omezená funkce štěpu, selhání funkce štěpu, rejekce a mortalita z jakékoliv příčiny v 1. a 5 roce po transplantaci. Sekundárními cíli byly jednotlivé složky primárního cíle, eGFR v 1. roce a incidence opakovaného rozvoje

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.048>

POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Glifloziny z pohledu nefrologa

Petr Táborský

Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha
Affidea Praha, s. r. o.

Glifloziny jsou skupinou léků, které byly původně uvedeny na trh jako antidiabetika, ale později řada studií prokázala jejich příznivý efekt u srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin. Jejich zavedení do praxe umožnilo včasnou léčbu těchto onemocnění a omezení jejich pozdních komplikací. V nefrologii se uplatňují jako nefroprotektiva, diuretika a léčba kardio-renálního syndromu. Nefroprotektiva znamená nejenom oddálení konečného selhání ledvin, ale i snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací spojených s poruchou funkce ledvin. Použití gliflozinů jako diuretika umožňuje snížit dávku kličkových diuretik a tím snížit riziko jejich nežádoucích účinků. Včasná léčba srdečního selhání brání rozvoji kardio-renálního syndromu, který je častou příčinou hospitalizací. Konečně použití gliflozinů přimělo lékaře překročit hranice svých úzkých specializací a vidět metabolicko-kardio-renální syndrom jako chorobu, která se může vyskytovat v různých podobách, ale přesto mít společnou léčbu.

Klíčová slova: glifloziny, chronické onemocnění ledvin, kardio-renální syndrom, nefroprotektiva.

Gliflozins – the nephrologist's point of view

Gliflozins are a group of agents that were originally marketed as antidiabetic drugs, but later several studies demonstrated their beneficial effect in heart failure and chronic kidney disease. Their introduction into practice has allowed early treatment of these diseases and a reduction in their late complications. In nephrology they are applied as nephroprotective agents, diuretics and treatment of cardio-renal syndrome. Nephroprotection means not only delaying end-stage renal failure but also reducing the incidence of cardiovascular complications associated with renal dysfunction. The use of gliflozins as a diuretic allows for a reduction in the dose of loop diuretics and thus reducing the risk of their adverse effects. Early treatment of heart failure prevents the development of cardio-renal syndrome, which is a frequent cause of hospitalization. Finally, the use of gliflozins has forced physicians to go beyond the boundaries of their narrow specialties and see metabolic-cardio-renal syndrome as a disease that can occur in different forms but still have a common treatment.

Key words: gliflozins, cardio-renal syndrome, chronic kidney disease, nephroprotection.

Nemoci ledvin se dostávají v posledních letech do popředí zájmu veřejnosti i médií z důvodů, které nás nemohou těšit. Chronické onemocnění ledvin (CKD) se podle kvalifikovaného odhadu odborníků Světové zdravotnické organizace dostává stále výše na žebříčku příčin úmrtí. Ze zkoumaných 250 možných příčin úmrtí je celosvětově většina na ústupu, ale 36 z nich má prognózu opačnou. CKD se stává pomyslným „skokanem roku“, ze 16. místa v pořadí příčin úmrtí v roce 2016 je projektováno 5. místo v roce 2040 (1). Srovnatelný vzestup má pouze Alzheimerova choroba. Léčení pokročilých stadií onemocnění ledvin je obtížné a nákladné, náhrada funkce ledvin patří mezi finančně nej-

náročnější léčebné postupy. Nejčastěji citovaným slovem v nefrologii posledních let je proto nefroprotektiva. Opatření, která mohou zpomalit průběh CKD, mají zásadní význam pro pacienty samotné i pro společnost jako celek. Nejstarším nefroprotektivním opatřením je nízkobílkovinná dieta. Z farmakologických postupů se již více než 20 let používá blokáda renin-angiotensinového systému. Posledním příspěvkem jsou léky původně uvedené na trh jako antidiabetika, které později ukázaly velký léčebný potenciál i pro nedidiabetické pacienty. Standardem léčby CKD se staly především inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT) v ledvinách, glifloziny.

MUDr. Petr Táborský
Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha
taborskyp485@gmail.com

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(4):235-240
Článek přijat redakcí: 6. 5. 2025
Článek přijat po recenzích: 21. 5. 2025

Glifloziny mají velmi zajímavou historii (2). Jejich základem je florizin, který byl objeven v první polovině 19. století jako sloučenina obsažená v kůře jabloní. Chemicky patří mezi polyfenoly a vedle kůry je obsažen i v nezralých plodech a listech jabloně. V 19. století ještě neexistoval farmaceutický průmysl, a proto byla snaha najít sloučeniny s léčebným účinkem v přírodě. U florizinu se v té době zdálo, že jde o slepou uličku, po podání experimentálním zvířatům i zdravým dobrovolníkům působil glykosurií. V době, kdy inzulin stále ještě čekal na svůj objev a patofyziologie diabetu byla zcela neznámá, se zdálo, že florizin je sloučenina diabetogenní. V roce 1886 si von Mering poprvé všiml, že florizin snižuje hladinu cukru v krvi pokusných psů (3). Ve 30. letech 20. století používal florizin k výzkumným účelům Homer Smith, „otec moderní nefrologie“, po dalších 30 letech byl objasněn mechanismus účinku florizinu na buněčné úrovni: blokáda sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT). Pomohlo k tomu studium renální glykosurie, která je způsobena genetickým defektem SGLT. Vedle transportéru v ledvinách, nyní označovaného jako SGLT2, byl objeven i podobný mechanismus ve střevě, označovaný jako SGLT1.

Florizin sám o sobě je jako lék pro klinickou praxi nepoužitelný, především pro nízkou biologickou dostupnost po perorálním podání. V roce 2002 byl syntetizován první syntetický analog florizinu vhodný pro klinické použití – selektivní inhibitor SGLT2, dapagliflozin. V Evropě byl schválen k léčbě diabetu 2. typu v roce 2012, v USA o 2 roky později. Krátce poté následovaly další podobné molekuly – kanagliflozin v roce 2013 a empagliflozin schválený 2014. V roce 2015 byla publikována studie EMPA-REG OUTCOME, která jako první ukázala příznivé účinky blokády SGLT mimo efekt na diabetes: 38% snížení relativního rizika úmrtí na kardiovaskulární komplikace (KVK), 35% redukci hospitalizací pro srdeční selhání a 32% redukci mortality z jakékoliv příčiny (4). Všechny počáteční studie s glifloziny ukazovaly i příznivý efekt na ledviny, především snížení proteinurie. V roce 2020 byla publikována první velká studie s dapagliflozinem zaměřená na ledviny bez ohledu na přítomnost diabetu: DAPA-CKD (5). Ukázala 44% snížení relativního rizika renálně-specifického výstupu, tj. 50% snížení odhadované glomerulární filtrace (eGF), selhání ledvin s potřebou náhrady funkce ledvin dialýzou nebo úmrtí z renálních příčin. Vedle toho potvrdila pokles rizika úmrtí z jakékoliv příčiny, prakticky ve stejném rozsahu jako předchozí studie, tentokrát o 31 %. Meta-analýza z roku 2022 identifikovala celkem 13 velkých studií s glifloziny, které zahrnovaly celkem 90 409 diabetických i nediabetických pacientů (6). Souhrnný efekt byla 37% redukce rizika progresu renálního onemocnění. Progrese byla definována jako více než 50% pokles eGF od randomizace, trvalý pokles eGF pod 15 ml/min (= 0,25 ml/s), potřeba náhrady funkce ledvin dialýzou nebo transplantací ledviny a úmrtí na selhání ledvin. Období 2015 až 2022 tak zcela nově definovalo pojem nefroprotektce a zásadně změnilo pohled na CKD.

Pojďme se podívat na to, co je příčinou tohoto převratu a proč mají nefrologové glifloziny tak rádi. Fyziologickou funkcí SGLT2 je reabsorpce glukózy v proximálním tubulu ledviny. Za normálních okolností jde o cca 90% glukózy profiltrované v glomerulech. SGLT1 je v průběhu nefronu umístěn více distálně, vychytává pouze 10% glukózy, která unikla reabsorpci pomocí SGLT2. Při selektivní blokáde SGLT2 se aktivita SGLT1 zvýší až na 40 %. To má v praxi velký význam, užívání gliflozinů nevede ke

kompletní ztrátě glukózy a pacient tak není ohrožen hypoglykemií (7). Glifloziny uvedené na trh se liší právě v poměru inhibice SGLT1 a SGLT2. Dosud popsáný efekt je přínosem hlavně pro diabetology, vylučování glukózy močí zlepšuje kontrolu diabetu.

Pro vysvětlení nefroprotektivního efektu musíme jít dále do fyziologie ledvin. Klíčovým mechanismem nefroprotektce je snížení intraglomerulárního tlaku, tento děj poprvé popsal Brenner před více než 40 lety (8). Částečná ztráta funkce ledvin z jakékoliv příčiny vede k adaptivním hemodynamickým změnám, které přispívají ke konečné destrukci zbylých glomerulů, nezávisle na původním onemocnění. Ztráta glomerulů vede ke zvýšení krevního průtoku ve zbytku ledviny, zvýšení intraglomerulárního tlaku a postupně i k morfologickým změnám (9). Ty jsou nejprve ultrastrukturální, splývání pedicel epiteliálních buněk (podocytů), později jsou patrné i ve světelné mikroskopii. Tady můžeme vidět expanzi mesangia, jeho hyalinizaci a v konečné fázi sklerotizaci celého glomerulu. Jednoduchým jazykem můžeme říct, že zbytek ledviny se snaží nahradit ztracenou tkáň zvýšeným výkonem a jako u každého stroje vede i u ledvin tento zvýšený výkon k rychlejšímu opotřebení a posléze poškození. Ledvina se „chová“ tak, že pro okamžité zvýšení GF po ztrátě části glomerulů obětuje svoji budoucnost. První známkou popsaného děje, kterou můžeme zachytit v klinické praxi, je narůstající proteinurie. Poškozené glomeruly propouštějí bílkoviny, nejdříve o malé velikosti, proto je nejcitlivějším testem vyšetření albuminurie.

Patofyziologickým mechanismem, který se zde uplatňuje, je tubuloglomerulární zpětná vazba. To je zpětnovazební mechanismus, který slouží k udržení stabilní hodnoty GF za podmínek kolísání systémového krevního tlaku. V situaci, kdy krevní tlak poklesne, sníží se GF a do oblasti makula densa (MD) se dostává menší množství natria. Tento signál vede k aktivaci juxtaglomerulárního aparátu (JGA), který je „výkonnou“ složkou autoregulace. Čím je možné filtraci v glomerulech zvýšit? Na úrovni organismu zvýšením krevního tlaku, na úrovni ledvin otevřením přívodné tepénky glomerulu (vazodilatací vas afferens). Zvýšení systémového tlaku obstará aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), zvýšení průtoku krve glomerulem zajišťuje souhra několika parakrinně působících látek jako jsou prostaglandiny, dopamin, kalcium a angiotensin II. Tím se zvýší filtrační tlak a předchodí úroveň GF je zachována. Pokud jde o krátkodobý jev, je všechno v pořádku.

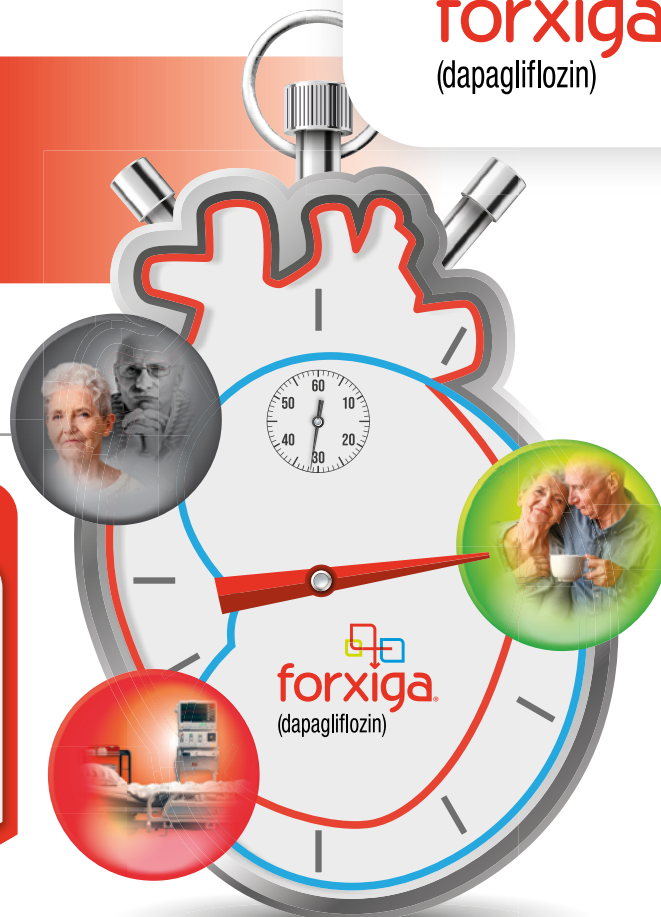
Problém nastává, když se jedná o dlouhodobou aktivaci JGA. K lepšímu pochopení je vhodný popis tohoto děje u diabetika. Při hyperglykémii je zvýšené množství glukózy profiltrováno v glomerulech do primitivní moči a SGLT2 ve snaze vrátit co největší podíl zpět do oběhu, musí společně s glukózou transportovat i velké množství sodíku, jde o sodíko-glukózový kotransport, obě molekuly jsou transportovány současně a ve stejném směru. Tím se sníží koncentrace sodíku, který se dostává v primitivní moči do oblasti MD. Snížená koncentrace sodíku v moči je „překládána“ jako ohrožení GF. Snížilo se množství sodíku, tudíž byla nižší filtrace, je třeba začít něco dělat pro její zvýšení, to je „úvaha“ autoregulačního mechanismu. Přichází již popsaná aktivace JGA a zvýšení filtračního tlaku. Diabetes ale vyléčit neumíme, takže aktivace JGA trvá dlouhé roky. A tady je právě místo pro nefroprotektivní účinek gliflozinů. Zablokováním SGLT2 zvýší koncentraci sodíku v proximálním tubulu, MD dostává signál „vše je v pořádku“ a aktivace JGA se nekoná,

Na čase záleží!

forxiga
(dapagliflozin)

DARUJTE svým pacientům čas

Za každým procentem stojí skutečné zachráněné životy



DM2

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ¹

45% RRR

Subanalýza studie
DECLARE u pacientů s HFEF*

HR 0,55
(95% CI: 0,34-0,90)
p = 0,02

CKD

SNÍŽENÍ CELKOVÉ
MORTALITY vs placebo²

31% RRR

Sekundární cíl
studie DAPA-CKD*

HR 0,69
(95% CI: 0,53-0,88)
p = 0,004

HF

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ³

14% RRR

Metaanalýza studií
DAPA-HF a DELIVER*

HR 0,86
(95% CI: 0,76-0,97)
p < 0,01

+ **Studie DECLARE:** multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie fáze 3, hodnotící bezpečnost a účinnost dapagliflozinu 10 mg/1x denně oproti placebu u 17 160 pacientů s DM2 optimálně léčených farmakologickou léčbou. Medián sledování 4,2 roku. 40 % pacientů mělo při vstupu do studie KV onemocnění (sekundární prevence), 60 % pacientů mělo pouze KV rizikové faktory (primární prevence). Primárním bezpečnostním ukazatelem byl MACE (KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda). Primárním účinnostním cílem byly MACE a složený výsledek KV úmrtí nebo hospitalizace pro HF. Studie DECLARE splnila primární bezpečnostní cíl – noninferiorita MACE [HR 0,93 (95% CI: 0,84 – 1,03), p < 0,001]. Kompozitní cíl snížení KV mortality a hospitalizace pro srdeční selhání byl snížen o 17 % (95% CI: 0,73 – 0,95; p = 0,005). Diabetická ketoacidóza byla častější u dapagliflozinu (0,3 % vs 0,1 %, p = 0,02), stejně jako výskyt genitálních infekcí (0,9 % vs 0,1 %, p < 0,001). Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu amputací, fraktur či Fournierovy gangrény mezi sledovanými skupinami.

* **Studie DAPA-CKD:** multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie, která hodnotila efekt léčby dapagliflozinem v dávce 1x 10 mg/den oproti placebu na snížení rizika renálních a KV příhod u 4 304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s nebo bez DM2), s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73m² a poměrem albumin/kreatinin v moči (UACR) ≥ 200 až ≤ 5000 mg/g, kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB). Primárním složeným cílem studie: $\geq 50\%$ setvalé snížení eGFR, onemocnění ledvin v konečném stádiu (ESKD) a renální nebo kardiovaskulární úmrtí. Sekundární cíle: složený renální cíl ($\geq 50\%$ setvalé snížení eGFR, ESKD nebo renální úmrtí), složený cíl pro KV onemocnění (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) a úmrtí z jakékoliv příčiny. Dapagliflozin snížil riziko primárního složeného cíle o 39 % [HR 0,61 (95% CI: 0,51 – 0,72), p < 0,00000028]. Četnost výskytu nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků se mezi léčebnými skupinami nelišila.

Metaanalýza studií DAPA-HF a DELIVER: ve společně předem specifikované metaanalýze na úrovni pacienta (n=11007) pokrývající celý rozsah ejekčních frakcí u pacientů se srdečním selháním, která vycházela ze studií DAPA-HF a DELIVER, dapagliflozin významně snížil riziko úmrtí z KV příčin o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,76-0,97; p = 0,01), riziko celkové mortality o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,82-0,99; p = 0,03), riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 29 % (rate ratio 0,71; 95% CI 0,65-0,78; p < 0,001) a MACE (složený cíl z KV úmrtí, infarktu myokardu nebo mozkové příhody) o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,81-1,00; p = 0,045). Dapagliflozin byl účinný napříč ejekční frakcí.

CI – konfidenční interval; CKD – chronické onemocnění ledvin; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; HF – srdeční selhání; HFEF – srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; HR – Hazard Ratio; KV – kardiovaskulární; RRR – relativní redukce rizika.

Reference: 1. KATO, Eri T., Michael G. SILVERMAN, Ofri MOSENZON, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* [online]. 2019; 139(22): 2528-2536 [cit. 2019-09-30]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>. 2. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. 3. Jhund PS et al. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinu 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších – jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie – jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; – jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávky, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perine (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. V průběhu léčby dapagliflozinem byly pozorovány zvýšené hodnoty hematokritu. Pacienti s výrazným zvýšením hodnoty hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení hematologického onemocnění. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, byly popsány případy fimy, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či s inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidémie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, suchý v ústech, mykurie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointericiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/11/2795/007-008, EU/11/2795/009-010. **Datum revize textu:** 9. 8. 2024.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2024. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-7111 | Datum přípravy: 1/2025

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

autoregulační mechanismus je zablokován. Na úrovni organismu to poznáme podle toho, že se úroveň GF krátkodobě sníží.

Pozorného čtenáře na tomto místě jistě napadne otázka, jak to funguje u pacienta ne-diabetika, kde není přítomna hyperglykemie? Glifloziny se podávají jako nefroprotektce pacientům se sníženou funkcí ledvin. Ztráta části glomerulů vede k Brennerově hyperfiltraci ve zbylých nefronech, která je poháněna stejným mechanismem jako hyperfiltrace u diabetika. Také tady dojde po podání gliflozinu ke snížení GF, ale z nižšího základu. Bylo to popsáno ve všech studiích s glifloziny, bezprostřední reakcí na jejich podání bylo vždy snížení aktuální hodnoty GF. Nefroprotektce spočívá v tom, že se tím sníží rychlost poklesu funkce ledvin v delším časovém horizontu. Hodnotu GF nikdy nemůžeme vrátit zpět, zaniklé glomeruly žádný léčebný postup k funkci nevrátí. Hlavním benefitem pro pacienta je zde zpomalení progresu CKD. Čím dříve začneme, tím je oddálení konečného stadia selhání ledvin větší. V časných stadiích CKD je prostě počet zachovalých glomerulů, které můžeme nefroprotektí zachraňovat, větší. Snížení hyperfiltrace zpomalí morfologické změny v glomerulech a sníží rychlost úbytku funkce ledvin. Ve studii DAPA-CKD byl pokles GF ve skupině léčené dapagliflozinem 1,67 ml/min/rok, ve skupině s placebem 3,59 ml/min/rok, tedy více než dvojnásobný.

Malá odbočka do praktického života. O tom, že výše popsaný mechanismus funguje a jde skutečně o zvýšení filtrace v glomerulech, se můžeme přesvědčit u mladých diabetiků 1. typu, kde krátce po manifestaci diabetu lze prokázat hyperfiltraci, při běžném vyšetření dostáváme vyšší hodnotu GF, než je norma. Tady ale zasáhnout pomocí gliflozinů zatím nemůžeme. Indikační kritéria gliflozinů pracují v případě diabetiků pouze s diabetem 2. typu a u všech typů nemocných jen se sníženou funkcí ledvin. Je tomu tak především proto, že do studií s glifloziny byli zařazováni právě tito pacienti. U nemocných s diabetem 1. typu se podávání gliflozinů nedoporučuje, je zde obava z diabetické ketoacidózy, hyperfiltraci u diabetiků 2. typu obvykle v praxi nezastihneme.

Abychom byli spravedliví, idea nefroprotektce nepřišla s glifloziny, snaha snížit intraglomerulární tlak trvá minimálně od zmíněných Brennerových studií. V době, kdy je autor publikoval, nebyl znám žádný farmakologický mechanismus, jak hyperfiltraci ovlivnit. Sám Brenner si všímá omezení bílkovin v dietě, které funguje podobným způsobem. Už Thomas Addis v 1. polovině 20. století pozoroval, že ledviny experimentálních zvířat krmených masem hypertrofují, a postuloval ideu, že vylučování močovin vyžaduje „práci“ (v originále „renal work“). V akutním pokusu se u psů po podání masa v dávce 10 g na kg váhy zvířete zvýšila GF o 40 až 100 % (10). Později byl podobný efekt pozorován i u lidí. Brenner to vysvětluje evoluční potřebou přechodně zvyšovat vylučovací schopnost ledvin při nárazovém příjmu bílkovin u pravěkých lovců. Trvalé zvýšení u moderních lidí, kteří konzumují bílkoviny denně ve velkém množství, vidí jako rizikový faktor a příčinu poklesu GF s věkem. Z tohoto důvodu zkoumal nízkobílkovinnou dietu jako metodu nefroprotektce. Omezený příjem bílkovin sníží hyperfiltraci v reziduálních nefronech a zpomalí proces jejich zániku. Shodou okolností funguje nízkobílkovinná dieta na stejném místě nefronu jako glifloziny, snižuje přítok krve do glomerulu afferentní arterioulou.

Deset let po klíčovém Brennerově článku se dostaly na trh inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI) a později sartany neboli blokátory receptoru pro angiotensin II (ARB). Obě skupiny léků mají společnou blokádu RAAS, která se mimo jiné projevuje vazodilatací odvodné cévy glomerulu, *vas efferens*. A byl to opět Barry M. Brenner, který publikoval v roce 2001 článek o nefroprotektivním účinku losartanu. Ve studii uveřejněné v *The New England Journal of Medicine* snížil losartan po 42 měsících sledování riziko zvýšení kreatininu na dvojnásobek o 25 % a riziko dosažení konečného stadia selhání ledvin o 28 %. Pro nás je důležité, že studie s glifloziny proběhly u pacientů, kteří již měli nefroprotektici ACEI nebo ARB. Glifloziny nefroprotektici dále navyšují, jejich účinek se s účinkem blokátorů RAAS sčítá.

Dalším důvodem, proč mají nefrologové rádi glifloziny, je kardio-renální syndrom (KRS). Kombinace srdeční hypertrofie a onemocnění ledvin s proteinurií si všiml již v první polovině 19. století Richard Bright. V době, kdy jedinou diagnostickou metodou bylo u srdce fyzikální vyšetření a u ledvin zkouška moči varem, to byl obdivuhodný výkon. Na druhé straně byl Bright v určité výhodě, protože v *Guy's Hospital* v Londýně pracoval ve třech odbornostech zároveň. Byl klinikem, internistou, který sám ošetřoval své pacienty, ale zároveň byl i biochemikem, který prováděl laboratorní vyšetření. A nakonec byl i patologem, který zemiřel pacienty pitval. Jako Brightova choroba byla označována onemocnění ledvin s proteinurií ještě 100 let po Brightově smrti. Poté byl název opuštěn, protože se ukázalo, že se nejedná o nozologickou jednotku, ale o klinický syndrom, jehož část tvoří právě kardio-renální pacienti. Klasifikaci KRS vytvořila pracovní skupina, jejíž vůdčí osobností byl italský nefrolog Claudio Ronco, publikována byla v roce 2008. Podstatou této klasifikace je na prvním místě třídění podle orgánu, který je postižen jako první – syndrom kardio-renální a syndrom reno-kardiální. Obě skupiny se potom dělí podle časového průběhu na akutní a chronické. Internista se setkává především s chronickými formami. Pacientů s chronickým selháním srdce (CHSS) přibývá, především proto, že díky zlepšené kardiologické péči pacienti přežívají akutní stadia postižení srdce nejrůznější etiologie. Snížený srdeční výkon ale není bez následku pro ledviny, proto přibližně polovina pacientů s CHSS má také sníženou funkci ledvin. Tato kategorie pacientů zatím není příliš statisticky zpracována, ale z každodenní praxe je zřejmé, že se stávají velmi často závislými na náhradě funkce ledvin dialýzou, transplantace ledviny je zde jen velmi málo pravděpodobná. Postižení srdce u nemocných s CKD bylo prorocky popsáno již v článku z roku 1974, kde si autoři všimli u dialyzovaných pacientů zvýšeného výskytu infarktu myokardu a srdečního selhání (11). Nazvali to akcelerovanou aterosklerózou v důsledku selhání ledvin. U dialyzovaných pacientů bylo postižení srdce nápadně časté už v době, kdy výskyt ischemické choroby srdeční byl vysoký i v obecné populaci. Postupem času s příchodem nových léčebných metod se začala situace zlepšovat, ale rozdíl ve výskytu KVK mezi nemocnými s normální funkcí ledvin a nemocnými s CKD zůstal zachován. Ukázalo se, že CKD je jedním z nejdůležitějších rizik pro vznik těchto komplikací. Výskyt infarktu myokardu, srdečního selhání, mozkové mrtvice nebo aterosklerotického postižení periferních tepen je u nemocných s CKD dokonce vyšší než u diabetiků. Podrobnější

rozběr všech aspektů KRS je mimo možnosti tohoto článku. Vraťme se ke gliflozinům a jejich roli při léčbě KRS.

Při KRS typ 2 se jedná primárně o postižení srdce. Ledvinami prochází 20–25 % krve, kterou srdce přečerpává, je tudíž logické, že při sníženém srdečním výdeji funkce ledvin trpí. Dlouhou dobu převládal názor, že příčinou zhoršené funkce ledvin při CHSS je snížená perfuse ledvin (12). Katetrizační studie ukázaly, že hlavní příčinou je žilní městnání v ledvinách. Porucha funkce ledvin nejlépe korelovala s tlakem v pravé síni nebo s centrálním žilním tlakem, nikoliv se srdečním indexem (13). KRS typ 4 začíná onemocněním ledvin s postupným poklesem GF (14). Srdce je postiženo sekundárně, a to jak klasickými rizikovými faktory častými právě u CKD, tak i netradičními rizikovými faktory specifickými pro CKD. Klasickými rizikovými faktory rozumíme ty, které se vyskytují i v obecné populaci nezávisle na funkci ledvin. Patří sem především hypertenze, diabetes a dyslipidemie. Jako netradiční rizikové faktory jsou označovány komplikace CKD, které mají podíl na vzniku postižení srdce a cév. Patří sem chronický mikrozánět, porucha metabolismu vápníku a fosforu, sekundární hyperparatyreóza, anémie, vliv uremických toxinů, převodnění. Tady se potkává téma nefroprotektce s kardio-renálním syndromem (15). Musíme mít na paměti, že zvýšené riziko KVK plynule stoupá s postupujícím selháním ledvin. V roce 2004 publikoval Go studii, která na velkém počtu osob ukázala, že riziko KVK je při hodnotě GF nižší než 0,25 ml/s (CKD 5) 3,4x vyšší než při hodnotách GF vyšších než 1 ml/s (CKD 1 a 2) (16). Další studie potvrdily přímou úměru mezi albuminurií jako známkou poškození ledvin a frekvencí KVK, resp. mortalitou na tyto komplikace (17). To znamená, že nefroprotektci nejenže oddalujeme konečné stadium selhání ledvin s potřebou dialýzy, ale zároveň i snižujeme riziko úmrtí na infarkt myokardu nebo selhání srdce.

Kombinace postižení dvou různých orgánů pochopitelně zhoršuje prognózu pacientů. Působení orgánů je vzájemné, selhávající ledviny dále přispívají ke zhoršenému výkonu srdce, přežití pacientů s CHSS je závislé na úrovni funkce ledvin. Podle převládajících klinických rysů můžeme odlišit 2 fenotypy, které se částečně kryjí s kategoriemi KRS (18). Nemocní s KRS typ 2 jsou relativně mladší, spíše muži, mají nižší BMI, nižší krevní tlak a vyšší hodnoty atrilních natriuretických faktorů (ANF). Jejich srdeční selhání je častěji charakterizováno omezenou ejekční frakcí levé komory srdeční (HFpEF). Ve srovnání s tím je KRS typ 4 častější ve vyšším věku, u žen s vyšším BMI, s hypertenzí nebo diabetem, zvýšení ANF je mírnější. U těchto pacientů převládá srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF).

Pro oba zmíněné typy KRS je typické, že pacienti špatně tolerují větší změny hydratace. Typický scénář vypadá tak, že u pacienta se srdečním selháním je nastavena diuretická léčba, po které se sníží hydratace, resp. městnání v kritických orgánech (19). U pacientů s KRS typ 4 velmi často pokles hydratace zvýší hodnotu sérového kreatininu. Nejedná se o progresi renálního onemocnění v pravém slova smyslu, stav ledvin se nezměnil. Angličtina v této souvislosti používá přímo termín zhoršení funkce ledvin (worsening kidney function, WKF), jako odlišení od progresu CKD, ale i od akutního selhání ledvin (AKI). V této chvíli jde o nastavení euvolemie, jako stavu hydratace, který vyhovuje oběma orgánům (20). Euvolemie je termín, který používá častěji kardiologická literatura, nefrologům je bližší termín „suchá váha“, protože

se se stejným problémem setkávají u dialyzovaných pacientů, kde je historicky tento pojem zavedený. Jde vlastně o hledání o hledání kompromisu mezi opačnými požadavky na hydrataci u obou orgánů. V minulosti byla hlavním a často jediným prostředkem k dosažení suché váhy kličková diuretika, obvykle ve vyšších dávkách, které mají mnoho nežádoucích účinků. Kombinace kličkových diuretik s thiazidy má silnější efekt za cenu vyšší frekvence nežádoucích účinků (hyponatremie, hypokalemie, hyperurikemie, zhoršení funkce ledvin). Kombinace s glifloziny nežádoucí účinky naopak eliminuje, metabolické efekty jsou menší, funkce ledvin zůstává stejná i po snížení hydratace. Je to způsobeno výše popsáním efektem na tubuloglomerulární zpětnou vazbu. Někdy se mluví o šetřícím účinku gliflozinů na kličková diuretika, přidání gliflozinu umožňuje snížit jejich dávku.

U pacientů s KRS typ 4 je kompromisní pásmo hydratace velmi úzké a již malé vybočení od suché váhy v rozsahu 2 kg v obou směrech vede ke komplikacím. Jednou z příčin je snížená elasticita cév postižených kalcifikacemi, která je častá u nemocných s CKD. Mluvíme o snížené arteriální complianci a žilní kapacitanci. A tady mají glifloziny opět své nezastupitelné místo, studie CAMEO-DAPA ukázala pozitivní vliv dapagliflozinu na toleranci zátěže u nemocných s HFpEF (21). Tento efekt je zprostředkovaný právě ovlivněním elasticity cév.

Vedle praktického dopadu na nefroprotektci a léčení KRS přineslo používání gliflozinů několik systémových změn. Jako první bych viděl větší spolupráci mezi diabetology, kardiology a nefrology. Glifloziny přispěly k rozšíření pojmu metabolicko-kardio-renální syndrom, specialisté různých oborů si uvědomili, že u velké části pacientů onemocnění sice začíná jako diabetes, srdeční selhání nebo porucha funkce ledvin, ale postupně se k primární diagnóze přidávají další a pacient má po čase všechny formy této nemoci společně. Kardiolog si najednou mnohem více uvědomuje, že jeho pacient má s velkou pravděpodobností i postižení ledvin a aktivně vyšetřuje albuminurii. Podobně nefrolog pátrá po časných známkách srdečního selhání u svých pacientů a vyšetřuje ANF.

Druhá systémová změna je v chápání časového průběhu onemocnění. Dlouhou dobu nás časná stadia jak CKD, tak CHSS nechávala v klidu. Převládající obraz je kardiak trávící noc v křesle, protože pro dušnost nemůže spát vleže. Podobně pacient se selháním ledvin byl pro nás starší člověk s oteklými nohama při nefrotickém syndromu. To je ale v obou případech jen špička ledovce, konečné stadium mnohaletého vývoje. Zavedení moderní terapie nás přimělo zabývat se časnou diagnózou. Častým obrázkem z nefrologické ambulance je pacient, který přichází na doporučení praktického lékaře pro zvýšený kreatinin, ale sám žádné potíže nemá. Takového pacienta léčíme glifloziny, protože víme, že už v časných stadiích CKD stoupá riziko KVK a jakékoliv snížení progresu CKD sníží i riziko těchto komplikací.

Třetí změna se týká samotných pacientů. Preventivní léčba v časných stadiích onemocnění je pro laika náročná k pochopení. Především u starších pacientů je zažitý vzorec chování „k doktorovi jdu, až když je mi špatně“. Motivovat někoho k užívání nového léku dříve, než přijdou potíže, je často obtížné. Tady můžeme jen závidět kolegům chirurgům. Po několika biliárních kolikách prakticky nikdo o nutnosti cholecystektomie nepochybuje. Motivovat pacienta k uží-

vání léků s tím, že oddálí potřebu dialýzy, která je zatím někde v daleké budoucnosti, vyžaduje od lékaře především trpělivost a velkou přesvědčivost ve vyjadřování.

Jako shrnutí několik důležitých pravidel pro práci s glifloziny:

1. Jejich nasazení by mělo přijít co nejdříve, mějme na paměti, že riziko KVK stoupá již v raných stádiích CKD.
2. Po časných známkách CKD a CHSS je třeba aktivně pátrat, pacient je v tomto stadiu onemocnění často asymptomatický.
3. Současná doporučení říkají, že gliflozin by měl dostávat společně s inhibitory RAAS a statinem každý pacient s CKD až na taxativně vymezené výjimky. Česká verze doporučení byla publikována v tomto časopise před 3 roky (22).
4. Léčba gliflozinem by měla trvat až do konečného stadia selhání ledvin, tj. do přechodu na dialýzu nebo do transplantace ledviny.
5. Efektivita gliflozinu se posuzuje podle dlouhodobého poklesu funkce ledvin, nikoliv podle jejich akutních a přechodných změn.

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

LITERATURA

1. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-2090.
2. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(1):31-38.
3. Jörgens V. The roots of SGLT inhibition: Laurent-Guillaume de Koninck, Jean Servais Stas and Freiherr Josef von Mering. *Acta Diabetol*. 2019;56(1):29-31.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446.
6. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-1801.
7. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50 % of filtered glucose load in humans. *Diabetes*. 2013;62(10):3324-3328.
8. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*. 1981;241(1):F85-F93.
9. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*. 1982;307(11):652-659.
10. MacKay, Eaton M., MacKay, Lois Lockard and Addis, T. FACTORS WHICH DETERMINE RENAL WEIGHT. *American Journal of Physiology-Legacy Content* September 1928 86(2):459
11. Lindner, A., Charra, B., Sherrard, D. J., & Scribner, B. H. (1974). Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 1974;290(13):697-701.
12. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1268-1274.
13. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-596.
14. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-1539.
15. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028-1039.
16. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305.
17. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-1352.
18. Rasalam R, Sindone A, Deed G, Audehm RG, Atherton JJ. State of precision medicine for heart failure with preserved ejection fraction in a new therapeutic age. *ESC Heart Fail*. Published online January 23, 2025. doi:10.1002/ehf2.15205
19. Chandramohan D, Simhadri PK, Jena N, Palleti SK. Strategies for the Management of Cardiorenal Syndrome in the Acute Hospital Setting. *Hearts*. 2024; 5(3):329-348.
20. Katz SD. In search of euvoemia in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):306-307.
21. Tada A, Burkhoff D, Naser JA, et al. Dapagliflozin Enhances Arterial and Venous Compliance During Exercise in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the CAMEO-DAPA Trial. *Circulation*. 2024;150(13):997-1009.
22. Víklícký O, Ryšavá R, Tesař V, Rychlík I, Prázný M, Češka R, Haluzík M. Expertní stanovisko ke spolupráci diabetologů a internistů s nefrology v péči o nemocné s chronickým onemocněním ledvin. *Vnitřní Lékař*. 2022;68(7):426-431.

Připravujeme pro diabetology

2026

29. ledna **Olomouc**

12. února **Plzeň**

12. května **Praha**



Finerenon v interní a kardiologické praxi

Markéta Ječmenová

InterMedCare, s. r. o., Interní a kardiologická ambulance Brno

Finerenon je vysoce selektivní, nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru (MR) s vyšší vazebnou afinitou než spironolakton nebo eplerenon. Na rozdíl od těchto steroidních inhibitorů MR prokázal finerenon jak kardiovaskulární, tak i renální benefit. Finerenon redukuje albuminurii, která představuje časnější a citlivější marker chronického onemocnění ledvin a zvýšeného KV rizika než samotný pokles eGFR (estimated glomerular filtration rate – odhadnutá hodnota glomerulární filtrace). Také u pacientů se srdečním selháním zvyšuje albuminurie riziko progresu srdečního selhání nebo kardiovaskulárního úmrtí. Finerenon je v současnosti indikován u dospělých pacientů k léčbě chronického onemocnění ledvin s albuminurií, spojeného s diabetem mellitem 2. typu. Tito pacienti by měli být léčeni maximální tolerovanou dávkou inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteronového systému a gliflozinem. Pokud se jedná o pacienta se srdečním selháním, musí mít ejekční frakci levé komory $\geq 40\%$. Před zahájením léčby finerenonem je nutné znát eGFR, kalemii a UA-CR (urine albumin-creatinine ratio – poměr albuminu a kreatininu v moči); léčbu je možno zahájit při eGFR 25–59 ml/min, kalemii pod 5,0 mmol/l a UACR ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g). Po zahájení léčby je nutno v čtyřtýdenním intervalu kontrolovat hladinu kalemie a eGFR. Pokles UACR je možno pozorovat již po 4 měsících léčby a je dobrým markerem adherence pacientů k léčbě. V článku je dále diskutován dopad na hodnoty krevního tlaku, albuminurii a renální funkce. Jsou probírány i možné nežádoucí účinky. Celý článek ilustrativně doplňují dvě kazuistiky pacientů léčených finerenonem.

Klíčová slova: albuminurie, diabetes mellitus 2. typu, finerenon, glifloziny, chronické onemocnění ledvin, kalemie, kardiovaskulární marker.

Finerenone in internal medicine and cardiology practice

Finerenone is a highly selective, non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist with high binding affinity (higher than spironolactone and eplerenone). In contrast to the steroidal mineralocorticoid receptor antagonists, finerenone proved cardiovascular and renal benefit.

Finerenone reduces albuminuria, which is a sensitive marker of chronic kidney disease and cardiovascular risk. It is an earlier marker than decreased glomerular filtration rate (GFR). Albuminuria is a marker of increased risk of progression of heart failure and cardiovascular death. Currently, finerenone is indicated to adult patients with type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease with albuminuria. These patients should be treated with maximal tolerated doses of renin angiotensin aldosterone system inhibitors and gliflozins. If a patient had a heart failure, the ejection fraction should be above 40 %. Before starting the therapy with finerenone, it is necessary to know the GFR, potassium level in serum and urine albumin-creatinine ratio (UACR). The therapy can be initiated if GFR is 25–59ml/min, potassium level below 5,0 mmol/L and UACR above 3mg/mmol (≥ 30 mg/g). The potassium serum level and GFR should be controlled within a 4 weeks interval after the initiation of the therapy. Decreased UACR can be observed after 4 months of therapy and it is a very good marker of the patient's adherence to the therapy. The article, beside the possible side effects, discusses the impact of finerenone on blood pressure, albuminuria and renal functions. The whole article is well illustrated by two cases of patients treated with finerenon.

Key words: albuminuria, Type 2 Diabetes mellitus, finerenone, gliflozins, chronic kidney disease, potassium serum level, cardiovascular marker.

Úvod

Finerenon

Finerenon je vysoce selektivní, nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru (MR) s vyšší vazebnou afinitou než spironolakton i eplerenon (1). MR patří mezi intracelulární receptory a fyziologicky se podílí zejména na udržování elektrolytové homeostázy a krevního tlaku. Jeho nadměrná aktivace však může vést k rozvoji oxidativního stresu, zánětu a fibróze. Finerenon se na MR receptor váže odlišným způsobem než látky steroidní chemické struktury a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů nezbytných pro expresi genů zapojených v patofyziologii zánětu a fibrotizace tkání (2). Tento účinek se neprojevuje jen v ledvinách, ale i v myokardu, kde se fibrogeneze podílí na srdečním selhání a zvýšené kardiovaskulární (KV) mortalitě (3, 4). V současné době je finerenon schválen k léčbě chronického onemocnění ledvin s albuminurií spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů (5).

Chronické onemocnění ledvin

Celosvětová prevalence chronického onemocnění ledvin (CKD) je 15 %. Etiologicky se jedná o heterogenní skupiny onemocnění. Nejčastějším rizikovým faktorem pro rozvoj CKD je diabetes mellitus (DM), a to 1. i 2. typu (6).

Dle KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) je CKD definováno jako abnormality ve struktuře nebo funkci ledvin, přítomné déle než 3 měsíce, které mají dopad na zdraví jedince (7). Klinická diagnóza CKD u pacienta s DM je založena na přítomnosti albuminurie, stanovené jako poměr albuminu ku kreatininu v moči (UACR) ≥ 3 mg/mmol a/nebo snížení renální funkce, definované odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m², při absenci známek nebo symptomů jiných primárních příčin poškození ledvin (8, 9). Již z této definice je patrné, že samotné stanovení glomerulární filtrace (GFR) nám neodhalí pacienty, kteří doposud ještě mají normální GFR, avšak již mají poškození ledvin s proteinurií.

Albuminurie – časný marker poškození ledvin a rizika KV komplikací

Albuminurie často představuje časnější a citlivější marker CKD a zvýšeného KV rizika než samotný pokles eGFR (Obr. 1) (10, 11, 12). Dle výsledku studie z roku 2010 však pouze 42,5 % diabetologů a 35,5 % kardiologů reportovalo měření albuminurie u svých pacientů s DM2 a hypertenzí (13). Albuminurie se dle doporučených postupů České nefrologické společnosti a České diabetologické společnosti uvádí ve vztahu ke koncentraci kreatininu ve vzorku ranní moče jako poměr ACR (g albuminu / mol kreatininu). Preferuje se jednorázový vzorek moče, neboť časové sběry moče bývají zatíženy velkou chybou na straně pacienta (14).

Jak již bylo zmíněno výše, albuminurie, stanovená jako UACR, je nejen časným markerem renálního postižení, ale i KV mortality. Albuminurie jako marker KV mortality byl prokázán již u pacientů po infarktu myokardu, kde albuminurie zhoršovala přežívání pacientů po akutním koronárním syndromu (15). Obdobně u pacientů se srdečním selháním je riziko rozvoje srdečního selhání nebo úmrtí v jeho důsledku

3,5x vyšší než u pacientů bez albuminurie (16). Přítomnost a progresse CKD je asociována s exponenciálním růstem KV rizika a nárůstem morbidity a mortality (17). Pacienti mladší 65 let s normální GFR, ale se závažnou albuminurií stadia A3 mají 2,4x vyšší riziko celkové mortality a 4x vyšší riziko KV mortality. Pokud by tito pacienti měli navíc sníženou GFR, je riziko KV mortality vyšší až 12x (18, 19).

Mechanismus poškození ledvin u DM

Patofyziologické mechanismy vedoucí k poškození ledvin u diabetiků jsou multifakoriální a zahrnují širokou škálu strukturálních, fyziologických a hemodynamických procesů, které vedou k postupnému snížení GFR. Strukturálně postihují všechny části ledviny a zahrnují ztrátu podocytů, obnažení glomerulární bazální membrány a její následné ztluštění, proliferaci mesangiálních buněk a expanzi mesangiálního prostoru. Glomeruloskleróza je provázena tubulární atrofií a intersticiální fibrózou. Strukturální změny u pacientů s DM 1. a 2. typu jsou podobné, ale u DM2 jsou heterogenější a hůře korelují s klinickým obrazem (20). Zda se u diabetika jedná o poškození ledvin diabetickou nefropatií nebo „důsledek jiného konkomitantního onemocnění (tzn. nediabetickou nefropatií)“, zjistíme pouze biopticky, což se v praxi příliš nevyužívá. K vyloučení glomerulonefritid jako příčině renálního poškození dále můžeme využít některé biomarkery.

Léčba CKD a KV komorbidit

Terapeutický přístup k pacientům s DM2 a CKD musí být interdisciplinární a zohledňovat i aspekty kardiovaskulární prevence. KV onemocnění patří mezi časté komplikace, a také je častou příčinou úmrtí, jak u pacientů s DM, tak CKD. Má-li pacient zároveň obě tyto komorbidity, zvyšuje se u něj pravděpodobnost 10leté mortality až 6násobně v porovnání s běžnou populací (19). Naším cílem léčby je tedy dobrá kompenzace diabetu, minimalizace úbytku renálních funkcí a důsledná kompenzace komorbidit: léčba srdečního selhání, fibrilace síní, dyslipidémie, arteriální hypertenze a dalších. Základní kámen léčby CKD u pacientů s DM2 představuje inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) ať již v podobě blokátorů AT1 receptoru pro angiotenzin II (sartany, ARB) či inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI). Milníkem v léčbě kardio-renálního syndromu bylo uvedení inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i, gliflozinů) do klinické praxe. Jejich nefroprotektivní účinek je založen na obnovení tubuloglomerulárního feedbacku. Působením gliflozinů dochází ke zvýšení množství sodíku v distálním tubulu, která je vnímána oblastí macula densa, navozuje vazokonstrikci aferentní arterioly glomerulu, a tím obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu. Vazokonstrikcí aferentní arterioly dochází k poklesu intraglomerulárního tlaku. Tento pokles tlaku je opět doprovázen poklesem GFR a je hemodynamicky reverzibilním fenoménem, který je asociován s dlouhodobou nefroprotekcí. Kardioprotektivní efekt gliflozinů je přisuzován zejména natriuretickému účinku, který vede k poklesu krevního tlaku, snížení afterloadu a snížení tělesné hmotnosti. Druhý mechanismus spočívá v diuretickém efektu, který je šetrný, nezpůsobuje vazokonstrikci při sníženém intravaskulárním objemu, a tím nedochází ke zpětnovazebné aktivaci RAAS. Třetí mechanismus účinku je pravděpodobně prostřednictvím receptorů

Od 1. 10. 2024 se rozšiřují úhradové podmínky pro léčivý přípravek Kerendia[®] u dospělých diabetiků 2. typu nově již s albuminurií od 3 mg/mmol a od eGFR 25 ml/min/1,73 m² (není ohraničeno ze shora). Nově ho může předepisovat i kardiolog.

Rozšíření
úhradových podmínek
přípravku Kerendia[®]
od 1. 10. 2024⁹

3 pilíře léčby
u dospělých pacientů s DM2 a CKD⁷

ACEi
nebo
ARB

 **Kerendia[®]**
finerenon



**NESTEROIDNÍ
MRA**

SGLT2i

AACE 2022 - A1¹

KDIGO 2022 - 2A²

ADA 2023 - A³

ESC 2023 - IA^{4,5}

ESH - IA⁶

**EXPERTNÍ STANOVISKO
ZÁSTUPCŮ ODBORNÝCH
SPOLEČNOSTÍ (CZ)⁸**

Změňte prognózu Vašich pacientů s DM2 a CKD

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu; KV, kardiovaskulární; ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinových receptorů; MRA, antagonist mineralokortikoidního receptoru; SGLT2i, inhibitor sodíko-glukózoového kotransportéru 2.

Podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění najdete na www.sukl.cz

Reference: 1. Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update Endocrine Practice 2022, Oct; 28(10): 923-1049; 2. Rossing P, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int. 2022 Nov; 102(5): 990-999; 3. ElSayed NA, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S191-S202; 4. Marx N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14; 44(39): 4043-4140; 5. McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 14; 44(37): 3627-3639; 6. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1; 41(12):1874-2071; 7. Blazek O, Bakris GL. The evolution of "pillars of therapy" to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. Am Heart J Plus 2022;19:100187; 8. Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin; Vnitřní lékařství 2024;70(1):44-48; 9. www.sukl.cz.

Materiál je určen osobám oprávněným předepisovat a vydávat léky.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU KERENDIA

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

Název přípravku: Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenon 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární přínosy viz bod 5.1. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně; s hodnotou eGFR ≥ 25 až < 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru $> 4,8$ až $5,0$ mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l, u pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m² a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,5$ mmol/l, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní populace viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefruem nebo grapefruitovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, neflavinir, kobicistat, klaritromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem nekojily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety) **Datum poslední revize textu:** 6.2.2023. Výdej přípravku Kerendia 10 mg a 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 271/4, 155 00 Praha 5, Česká republika. MA-M_FIN-CZ-0028-1 08/2023

9/2024 PP-KER-CZ-0299-1

Bayer s.r.o., Siemensova 271/4, 155 00 Praha 5, Česká republika

Receptce: Tel: +420 266 101 111, Fax: +420 266 101 957, www.bayer.cz

angiotenzinu typu II za současné blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron vedoucí k vazodilataci a pozitivně inotropnímu účinku. Čtvrtá cesta je metabolická – diabetické srdce mění svůj metabolismus a preferenčně oxiduje volné mastné kyseliny, čemuž glifloziny čelí zvýšenou nabídkou ketolátek (prostřednictvím zvýšení sekrece glukagonu a sníženého vylučování ketolátek), které představují přirozené palivo pro myokard. Zvýšený sklon ke ketoacidóze, který byl původně popsán jako obávaný vedlejší účinek léčby je tedy metabolicky prospěšný (21).

V neposlední řadě je nezbytné zmínit současnou evidenci poukazující na patofyziologickou roli nadměrné aktivace mineralokortikoidních receptorů (MRA) u pacientů s kardio-renálním syndromem. Tato nadměrná aktivace má za následek zvýšenou aktivitu zánětlivých a fibrotických procesů. Použití klasických steroidních inhibitorů MRA je však u pacientů s CKD značně limitováno. Metaanalýza zahrnující steroidní MRA sice prokázala pokles UACR o 31 %, žádná ze studií se spironolaktonem či eplerenonem však neprokázala jejich přímý benefit na celkovou renální prognózu. Použití steroidních MRA u pacientů s CKD je dále zatíženo zvýšeným rizikem závažnějších forem hyperkalemie. U spironolaktonu musíme zároveň počítat s nepříjemnými sexuálními nežádoucími účinky, které jsou dány jeho steroidní strukturou a nízkou selektivitou k MRA (22–24).

Finerenon v běžné praxi

Na rozdíl od steroidních inhibitorů MRA prokázal finerenon jak kardiovaskulární, tak i renální benefit. Snížení rizika obou těchto sledovaných parametrů bylo dosaženo u pacientů s DM2 a CKD, kteří byli léčeni inhibitory RAAS. Klinické studie třetí fáze (FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD) zahrnovaly celkem 13026 pacientů s různými stupni poškození ledvin dle vstupních hodnot eGFR a UACR. Společná, předem definovaná, analýza těchto dvou studií prokázala redukcí sledovaných parametrů v porovnání s placebem. KV kompozitní cíl složený z KV úmrtí, nefatálních infarktů myokardu, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizací pro srdeční selhání byl snížen o 14 % relativně (HR, 0,86; 95% CI, 0,78–0,95; $p = 0,0018$), zatímco relativní redukce rizika výskytu kompozitního renálního cíle složeného z přetrvávajícího poklesu eGFR o 57 % a více, selhání ledvin nebo úmrtí z renálních příčin byla 23 %

(HR, 0,77; 95% CI, 0,67–0,88; $p = 0,0002$). Ze sekundárních sledovaných parametrů stojí za zmínku redukce albuminurie v průměru o 32 %. Takto významného snížení bylo dosaženo již po 4 měsících od začátku léčby a výsledný efekt přetrvával po celou dobu sledování. Nejčastějším pozorovaným nežádoucím účinkem byla hyperkalemie. Ta byla zaznamenána u 14 % pacientů léčených finerenonem v porovnání s 6,9 % případů v placebové větvi. Výskyt závažných případů hyperkalemie (tj. kalemie nad 6,0 mmol/L) pak byl nízký v obou studovaných ramenech (1,1 % vs. 0,2 %) bez jediného případu fatální hyperkalemie (25).

Na základě výsledků výše uvedených studií byl finerenon zařazen do doporučených postupů odborných společností, které se zabývají léčbou pacientů s DM2 a CKD. S třídou doporučení 2 A tak můžeme finerenon najít v recentních doporučeních KDIGO z roku 2024, ve třídě A uvádí finerenon také doporučené postupy ADA (American Diabetes Association) z roku 2023 a doporučení AACE (American Association of Clinical Endocrinology) 2022, a v neposlední řadě také doporučené postupy ESC (European Society of Cardiology) z roku 2023, kde finerenon získal nejvyšší možnou třídu doporučení 1 A (26–30).

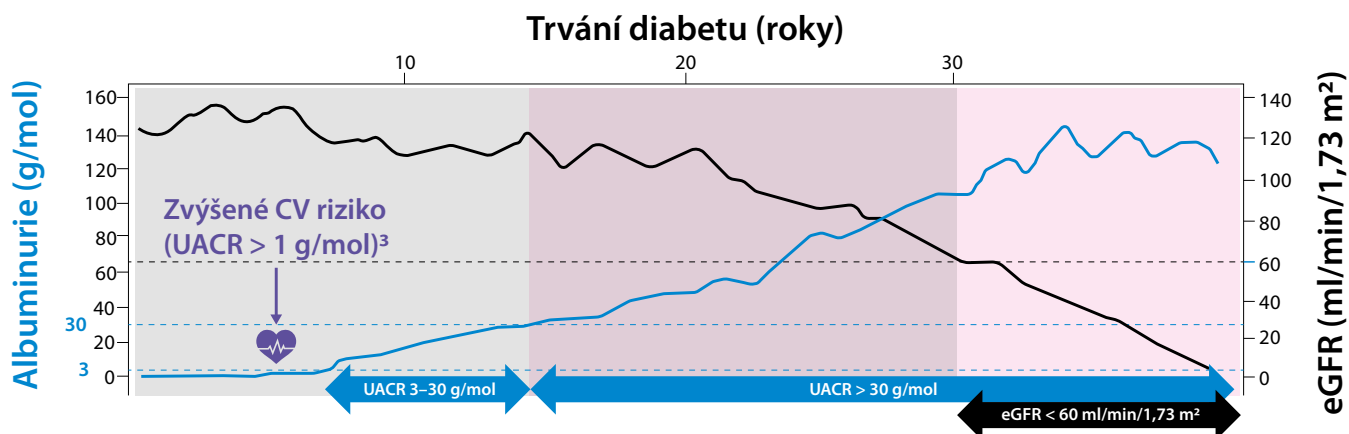
Komu je finerenon určen?

Finerenon je indikován k léčbě CKD s albuminurií spojeného s DM 2. typu u dospělých pacientů, kteří jsou léčeni maximální tolerovanou dávkou ACEI nebo ARB. Pacient musí být zaléčen gliflozinem, nebo pro něj léčba gliflozinem není vhodná, či ji z nějakého důvodu netoleruje. Úhradové podmínky pro finerenon (Kerendia®) platné od 1. 10. 2024 jsou: eGFR ≥ 25 ml/min (resp. 0,42 ml/s) + UACR ≥ 3 mg/mmol (resp. 30 mg/g) + hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/L (ev. 5,0 mmol/L) (5, 31).

Moje praktické zkušenosti s finerenonem

Při výběru pacientů s CKD si před nasazením finerenonu vždy ověřím, že se jedná o diabetika 2. typu, že je léčen maximální tolerovanou dávkou blokátoru RAAS, že má v medikaci iSGLT2, případně že gliflozin netoleruje nebo nemůže být nasazen. Tuto skutečnost je nutné mít řádně zdokumentováno. Pokud se navíc jedná o pacienta se srdečním selháním, kontroluji, že ejekční frakce levé komory je (EF LK) ≥ 40 %. Pacient nesmí mít v medikaci spironolakton. V případě, že mu

Obr. 1. Závislost rozvoje onemocnění ledvin dle eGFR a UACR na délce trvání onemocnění diabetem mellitem (10)

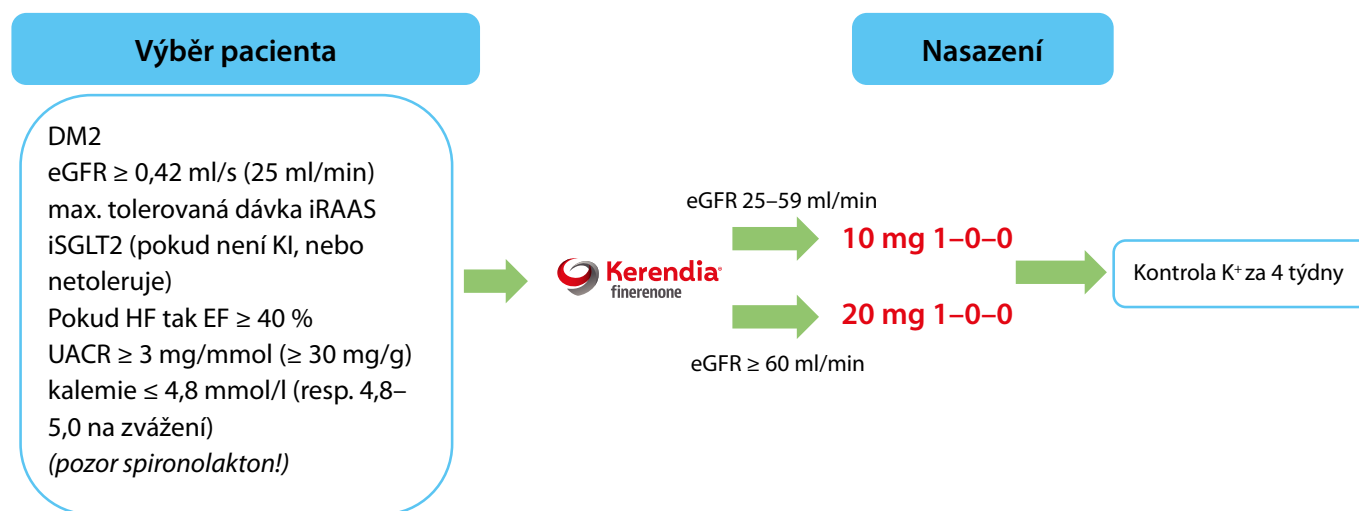


Albuminurie často představuje časnější marker onemocnění ledvin a zvýšeného kardiovaskulárního rizika než je tomu v případě poklesu eGFR. eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; UACR – poměr albuminu ku kreatininu v jednorázovém vzorku moči

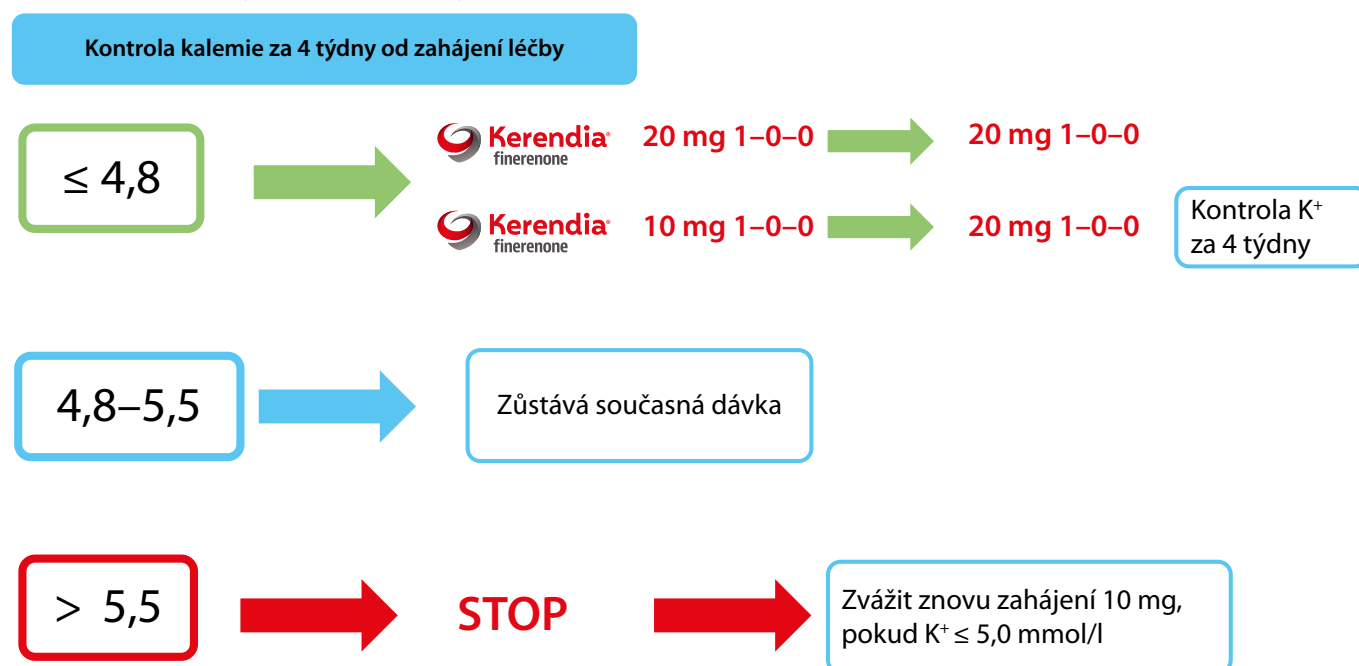
spironolakton byl nasazen k léčbě arteriální hypertenze, zaměřují v medikaci za jinou skupinu léčiv s hypotenzním účinkem a před nasazením finerenonu vyčkávat 7–10 dní na pokles kalemie. Pokud má pacient spironolakton, či ev. eplerenon, z indikace srdečního selhání, není indikován k léčbě finerenonem. Z laboratorních hodnot mne zajímá kalemie, eGFR a hodnoty UACR. Na základě hodnot kalemie se rozhodují, zda je možné léčbu finerenonem u daného pacienta zahájit: $K^+ \leq 4,8$ mmol/l lze zahájit; $K^+ 4,8\text{--}5,0$ mmol/l nasazení lze zvážit, $K^+ > 5,0$ mmol/l nemá být léčba finerenonem zahájena (5). Stanovení eGFR je klíčový parametr pro určení iniciační dávky. Cílová dávka finerenonu je 20 mg denně. Touto dávkou zahajují léčbu v případě, že eGFR je ≥ 60 ml/min. Pokud je eGFR 25–59 ml/min, zahajují 10 mg denně a po kontrole kalemie za 4 týdny zvyšují dávku na 20 mg v případě, že kalemie je $\leq 4,8$ mmol/l (Obr. 2) (5). Posledním důležitým parametrem a kritériem k nasazení je albuminurie (stanovená z jednorázového vzorku moči) definovaná jako UACR ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g). Po nasazení či úpravě dávky

finerenonu se za 4 týdny opět kontroluje kalemie, v případě že je pod 4,8 mmol/l, a pacient je léčen 10 mg finerenonu, můžeme zvýšit dávku na 20 mg denně. V případě kalemie mezi 4,8 a 5,5 mmol/l ponecháváme stávající dávku. Při kalemii nad 5,5 mmol/l zastavujeme léčbu (Obr. 3) (5). Při zvýšené kalemii je dobré pátrat po možných důvodech zvýšení, kterými často mohou být větší exogenní příjem kália (zejména ovoce a zeleniny), různá volně prodejná suplementa nebo renální tubulární acidóza při užívání nesteroidních antiflogistik. V případě předchozího vysazení spironolaktonu, je důležité ponechat delší dobu na vyloučení léku z organismu. Při pozastavení podávání finerenonu je vhodné kalemii s odstupem 2–4 týdnů zkontrolovat a pokud kalemie poklesne pod 5,0 mmol/l, je možné se opětovně k finerenonu v iniciační dávce 10 mg (tentokrát již bez ohledu na eGFR) vrátit (5). Po up-titraci na 20 mg a kontroly kalemie za 4 týdny se další kontroly kalemie doporučují dle klinického stavu a individuálních potřeb pacienta. Opětovné stanovení UACR není vyžadováno, nicméně se jedná o zajímavý klinický marker,

Obr. 2. Základní charakteristiky pacienta vhodného pro zahájení léčby finerenonem a postup při nasazení (5)



Obr. 3. Pokračování léčby finerenonem – všechny možné scénáře (5)



který nám může posloužit jako nástroj pro ověření compliance pacienta, a pomůže stratifikovat budoucí riziko jak KV, tak i renálních komplikací. Již z vlastních dat je u většiny pacientů patrný pokles v UACR za 3 měsíce po nasazení léčby.

Krevní tlak

Dle dat ze studií vedl finerenon k mírnému poklesu tlaku (o 3,7 mm Hg po 4 měsících). Pokles tlaku byl tím vyšší, čím vyšší byla vstupní hodnota tlaku před nasazením finerenonu (32).

Z mého vlastního souboru pacientů nebyl pokles tlaku tak výrazný, abych byla nucena upravovat antihypertenzní medikaci, tedy nevedl k hypotenzii. Nicméně pacientům, kteří před nasazením finerenonu užívali spironolakton z indikace hypertenze a kterým jsem na přechodnou dobu wash-out periody po vysazení spironolaktonu musela tento lék změnit za jiný preparát, jsem ponechala nová antihypertenziva i s konkomitantně užívaným finerenonem. Dle mých praktických zkušeností má finerenon malý vliv na tlak a jeho antihypertenzní účinek se nevyrovnaná antihypertenznímu účinku spironolaktonu. Spironolakton nejčastěji zaměňuji za antihypertenziva ze skupiny periferních alfablokátorů.

Kalemie

Potíže s hyperkalemií jsem na svém souboru zaznamenala pouze u jediné pacientky, u které jsem byla nucena léčbu přerušit na vstupní dávce 10 mg na dobu 2 měsíců. Hyperkalemie 5,8 mmol/l byla doprovázena lehkým poklesem renální funkce z 0,48 ml/s na 0,44 ml/s. Pacientka neužívala žádná suplementa či spironolakton, nebyl zjištěn ani významný vzestup příjmu kalium v potravě. Během těchto dvou měsíců došlo ke spontánní úpravě, znovu nasazení finerenonu 10 mg a znovu zvýšení kalemie, která mi nedovolila up-titrovat na cílovou hladinu 20 mg finerenon denně. Průměrný nárůst kalemie po 4 týdnech od zahájení léčby finerenonem byl na vzorku 30 pacientů 0,053 mmol/l.

eGFR a UACR

Dle očekávání jsem u většiny pacientů po prvních čtyřech týdnech od nasazení pozorovala mírný pokles eGFR. Průměrný pokles eGFR ve vzorku 29 pacientů byl 0,065 ml/s, s nejvyšším naměřeným poklesem

0,33 ml/s. Toto snížení glomerulární filtrace je zcela očekávané a je v důsledku poklesu intraglomerulárního tlaku. U jedné pacientky po iniciální dávce 10 mg došlo po prvních 4 týdnech k poklesu eGFR o 57 % a významné retenci N-látek (urea 18,4 resp 32 mmol/l, kreatinin 144, resp. 222 umol/l), která však byla způsobena 7 dní trvajícím průjmým, a nejedná se tak o efekt finerenonu, ale de facto o pre-renální selhání. V takovém případě přerušuji léčbu finerenonem, gliflozinem a redukuji diuretika.

UACR kontroly 3 měsíce po nasazení finerenonu v souladu s výsledky studie FIDELITY jsem u svých 12 pacientů, které již léčím déle než 3 měsíce, zaznamenala průměrný pokles tohoto parametru o 35,8 %. U dvou pacientů se vstupními hodnotami UACR 7,03 mg/mmol a 3,14 mg/mmol došlo dokonce k takovému poklesu albuminu v moči, že jeho poměr ku kreatininu nebylo možné laboratorně stanovit (Graf 1). U dvou pacientů došlo k vzestupu UACR, která byla u jednoho pacienta způsobena infekčním průjmem a u druhého uroinfekcí (viz Graf 1, pacient 3, pacient 12).

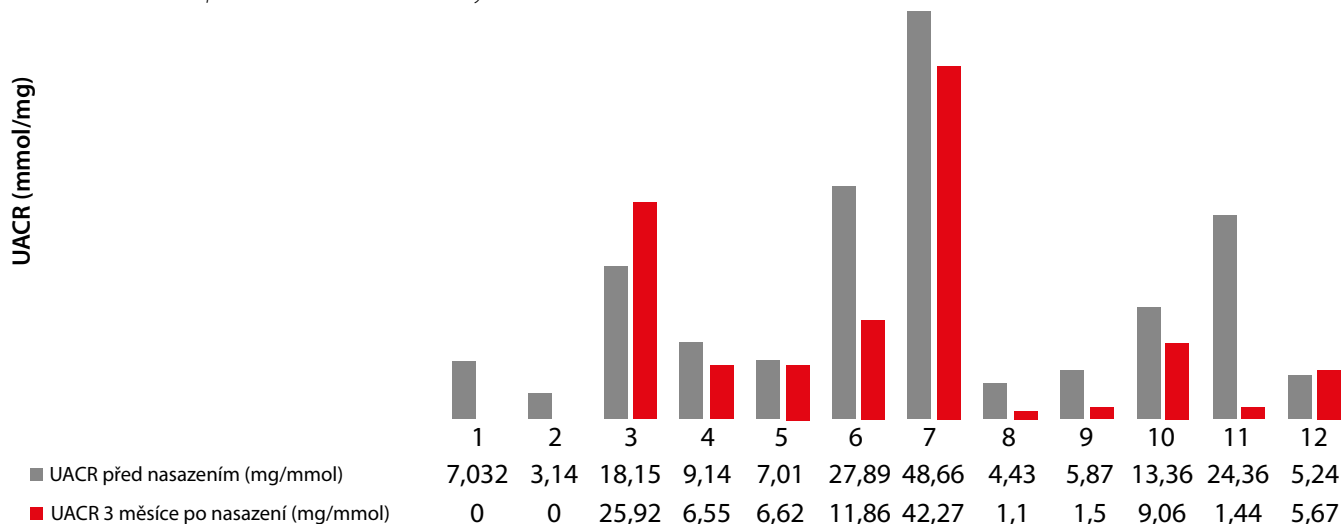
Nežádoucí účinky

U žádného pacienta či pacientky jsem nezaznamenala nežádoucí účinky charakteristické pro spironolakton – tedy gynekomastie, gynekodynie či poruchy erekce.

Kazuistiky

První kazuistika se týká 68leté pacientky, BMI 40,44, s perzistující fibrilací síní, po cévní mozkové příhodě, se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí, dobře kompenzovanou arteriální hypertenzí a diabetem mellitem 2. typu. V lednu 2025 na pravidelné kontrole má hodnoty eGFR stanovené CKD-EPI 1,08 ml/s, urea 3,7 mmol/l, kreatinin 82 umol/l, K+ 4,29 mmol/L, UACR 24,36 g/mol, TK 133/64 mm Hg, tep 78/min při FS na rate control, HbA_{1c} 47 mmol/mol, NTproBNP 1447,8 ng/l. V medikaci má ACEI (perindopril 10 mg) i betablokátor (bisoprolol 10 mg) v maximální dávce, dapagliflozin 10 mg z indikace HFpEF. Je antikoagulovaná pro fibrilaci síní. 9. 1. 2025 pacientku nasazují na Kerendia® 10 mg 1x denně. Za 4 týdny (únor 2025) přichází na kontrolu odběrů: dle očekávání poklesla renální filtrace dle CKD-EPI (na 0,96 ml/s), kalemie vzrostla na 4,77 mmol/l. Kerendii® up-titruji na 20 mg s další kontrolou za 4 týdny. 12. 3. 2025 přichází na kontrolu TK 118/75 mm Hg, tepová

Graf 1. Změna UACR po 3 měsících od začátku léčby finerenonem



frekvence 84/min, v odběrech CKD-EPI 0,9 ml/s, kalemie 4,58 mmol/l, pokračujeme tedy v Kerendii® 20 mg 1× denně. Během měsíce dubna jsem pacientku pro symptomatickou fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor indikovala k elektrické kardioverzi předléčena propafenonem. Na kontrole 21. 4. 2025 si drží sinusový rytmus, TK 120/65 mm Hg, již není dušná. V odběrech významný pokles UACR na 1,44 g/mol, CKD-EPI je oproti vstupní hodnotě stále sníženo, a to na 0,83 ml/s, urea 7,6 mmol/l, kreatinin 100 umol/l, kalemie 4,49 mmol/l. U této pacientky došlo po nasazení finerenonu k očekávanému poklesu CKD-EPI a mírnému nárůstu N-látek, krevní tlak byl mírně snížen, kalemie oproti vstupním hodnotám mírně narostla, nicméně nárůst nebyl nijak limitující pro up-titraci finerenonu do maximální dávky 20 mg/den. U pacientky bylo, dle SPC, možno iniciálně užít dávku 20 mg. Protože to byla jedna z prvních pacientek a obávala jsem se hyperkalemie, postupovala jsem možná až s přehnanou opatrností a iniciovala léčbu 10 mg a následně up-titrovala na 20 mg, tedy cílovou dávku. Pacientka medikaci velmi dobře tolerovala, neměla žádné nežádoucí účinky a v medikaci doposud pokračujeme bez dalších vymezených kontrol.

Druhá pacientka je 83letá arteriální hypertonička, BMI 27,58, s diabetem mellitem 2. typu, chronickým onemocněním ledvin a dyslipidemií. Na pravidelné kontrole v prosinci 2024, měla TK 115/60, tepovou frekvenci 85/min, v odběrech UACR 27,98 g/mol, urea 12,5 mmol/l, kreatinin 164 umol/l, CKD-EPI 0,41 ml/s. V medikaci má bisoprolol 10 mg, perindopril 10 mg, dapagliflozin z nefrologické indikace 10 mg denně, sulfonylureu a statin. Dne 30. 12. 2024 nasazují Kerendii® 10 mg denně. Na kontrole za 4 týdny 30. 1. 2025 má v odběrech: urea 17,9 mmol/l, kreatinin 177 umol/l, CKD-EPI 0,38 ml/s a kalemii 5,0 mmol/l, která nám nedovolí zvýšit dávku Kerendie®, a tedy ponecháváme finerenon na stávající dávce 10 mg denně. Za další 4 týdny přichází na kontrolu: v odběrech je urea 19,1 mmol/l, kreatinin 168 umol/l, CKD-EPI 0,4 ml/s a kalemie 4,93 mmol/l. Opět nám kalemie nedovolila navýšit dávku Kerendie®. Za další 4 týdny, tedy celkově 3 měsíce od nasazení, přichází pacientka na kontrolu: TK 122/76 mm Hg, tepová frekvence 78/min, v odběrech po-

kles UACR na 11,86 g/mol, urea 21,3 mmol/l, kreatinin 186 umol/l, CKD-EPI 0,35 ml/s a kalemie 4,83 mmol/l. Pacientce stále Kerendii® nemohu navýšit, nicméně budu v odběrech na pravidelných kontrolách kalemii kontrolovat a poklesne-li její hodnota na 4,8 mmol/l a méně, navýším na cílových 20 mg denně, a to i přes značný pokles albuminurie (o 58 %) již při dávce finerenonu 10 mg denně. Pacientka neměla žádné nežádoucí účinky a léčbu finerenonem dobře toleruje. Další kontrolu bude mít za 6 měsíců v rámci svých pravidelných dispenzárních prohlídek.

Závěr

Finerenon je nesteroidní vysoce selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru, který příznivě ovlivňuje patofyziologii kardiorenálních onemocnění, a to především snížením zánětu a tlumením fibrotizace. Tímto působením příznivě doplňuje hemodynamické a metabolické mechanismy farmakologického ovlivnění těchto chorob. V klinických studiích byl prokázán jeho příznivý efekt na zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin u diabetiků 2. typu (23 % RRR) a snížení rizika KV příhod (14 % RRR). Dle současných doporučení ADA/KDIGO z roku 2024 a ESC 2023 se vedle iRAAS a gliflozinů stal základem léčby onemocnění ledvin u pacientů s diabetem. Nová úhradová kritéria, ve kterých došlo k významnému snížení vstupních hodnot UACR, umožnila nasadit tuto léčbu více pacientům a v časnějších stadiích onemocnění ledvin. Schéma nasazení finerenonu se v počátcích může jevit složité, nicméně po důkladném poučení pacienta o kontrolách kalemie po 4 týdnech po nasazení a zvýšení dávky se nadále jedná o pravidelné kontroly ve stanovených intervalech. Pokles krevního tlaku při terapii finerenonem je mírný a není nutná úprava antihypertenzní medikace. Finerenon se stává jedinečným lékem s mezioborovým přesahem, který působí zcela novou a jedinečnou cestou na složku zánětu a fibrózy. Je tak nejen součástí farmakologické výzbroje nefrologů, ale i diabetologů, internistů kardiologů a internistů.

Zkrácené informace o přípravku Kerendia® najdete na stránce 243.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno společností BAYER s.r.o. 6/2025 PP-KER-CZ-0364-2. **Poděkování:** PharmDr. Karlu Hlochovi, Ph.D. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Br J Pharmacol.* 2022;179(13):3220-3234.
- Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(1):69-78.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris GL, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42(2):152-161.
- Tesch GH, Young MJ. Mineralocorticoid receptor signaling as a therapeutic target for renal and cardiac fibrosis. *Front Pharmacol.* 2017;8:313.
- Kerendia® [Internet]. Bayer. Available from: <https://www.bayer.com/cs/cz/vpois-rozcestnik>
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-733.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-163.
- Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(8):837-846.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4 Suppl 3):S1-S153.
- Afkarian M. Diabetes, kidney disease, and cardiovascular outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(1):65-74.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662-1673.
- Haller H, Menne J, Mancia G. The role of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2010;28(11):2204-2209.
- Pelikanová T, et al. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021. *Klin Biochem Metab.* 2021;29(50):104-116.
- Åkerblom A, et al. Albuminuria and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: Results from the TRACER trial. *Am Heart J.* 2016;178:1-8.

16. Khan P, et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(3):270-282.
17. Astor BC, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331-1340.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
19. Afkarian M, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302-308.
20. Shlipak MG, et al. Cardiovascular disease risk prediction in older adults: the Health ABC Study. *Kidney Int.* 2021;99(1):34-47.
21. Fitchett D. Empagliflozin for patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a review of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21 Suppl 2:34-42.
22. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int.* 2019;96(2):302-319.
23. Buonafina M, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *Am J Hypertens.* 2018;31(11):1165-1174.
24. Currie G, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17:127.
25. Agarwal R, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-484.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2024;105(45):S117-S314.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S175.
28. Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923-1049.
29. de Boer IH, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075-3090.
30. Marx N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(33):4043-4140.
31. Úhradové podmínky přípravku Kerendia® [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Available from: www.sukl.cz.
32. Ruilope LM, et al. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension.* 2022;79:2685-2695.

E14 | PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Antibiogramy v klinické medicíně

<https://doi.org/10.36290/vnl.2025.049>

Antibiogramy v klinické medicíně

Milan Kolář, Miroslava Htoutou Sedláková, Kateřina Bogdanová

Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

Antibiogram představuje základní nástroj pro správnou volbu antibiotické terapie v klinické praxi. Jedná se o stěžejní pilíř antibiotického stewardshipu, který díky spolupráci mezi klinickým mikrobiologem a ošetřujícím lékařem umožňuje dosažení optimálních léčebných výsledků u bakteriálních infekcí, minimalizaci nežádoucích účinků, prevenci rozvoje antibiotické rezistence a ekonomickou efektivitu léčby. Tento přehledový článek shrnuje různé typy antibiogramů, možnosti jejich stanovení a současně se zaměřuje na problematiku interpretace a praktického využití antibiogramů v každodenní klinické praxi.

Klíčová slova: bakterie, antibiotika, citlivost, rezistence, interpretace.

Antibiograms in clinical practice

The antibiogram is a fundamental diagnostic instrument for the appropriate selection and optimization of antimicrobial therapy in clinical practice. It is an essential component of antibiotic stewardship, which, through collaboration between clinical microbiologists and treating physicians, enables optimal treatment outcomes in bacterial infections, minimization of

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.049>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Progrese aterosklerózy pod vlivem subklinického zánětu a jak ho ovlivnit

Eva Tůmová

Metabolická JIP IKEM, Praha

Dlouhotrvající subklinický zánět je prokazatelně jedním z faktorů, které ovlivňují progresi aterosklerózy a vedou k destabilizaci aterosklerotických plátů s rizikem komplikací pod obrazem akutního koronárního syndromu. Kromě farmakologického ovlivnění tradičních rizikových faktorů aterosklerózy, jako je dyslipidemie, přináší kontrola prozánětlivého stavu podobné benefity ústící v pokles rizika kardiovaskulárních příhod, což lze monitorovat např. koncentrací vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu. Možnosti cíleného ovlivnění subklinického zánětu medikamenty jsou prozatím velmi limitované, lze ovšem využít dostupná léčiva z plejády hypolipidemik, která vedle samotného hypolipidemického účinku umožňují kontrolu prozánětlivého stavu, což ústí v další redukci kardiovaskulárního rizika.

Klíčová slova: ateroskleróza, subklinický zánět, hs-CRP, statiny.

Atherosclerosis progression under the influence of subclinical inflammation

Long-term subclinical inflammation is one of the factors that influence the progression of atherosclerosis and lead to the destabilization of atherosclerotic plaques with increased risk of complications such as acute coronary syndrome. Control of the pro-inflammatory state brings similar benefits as pharmacological management of traditional risk factors of atherosclerosis resulting in lower risk of cardiovascular events. Decreased inflammatory state can be monitored, for example, by the concentration of highly sensitive C-reactive protein. The possibilities of targeted influence of subclinical inflammation are currently limited, but it is possible to use available substances with hypolipidemic effect, which are able to decrease the pro-inflammatory state resulting in a further reduction of cardiovascular risk.

Key words: atherosclerosis, subclinical inflammation, hs-CRP, statins.

V průběhu posledních desetiletí se ve světle nových objevů výrazně změnil pohled na aterosklerózu. Od teorie prostého ukládání lipidů pod endotelovou výstelku arterií jsme se koncem tisíciletí posunuli k teorii zánětlivé (1) a dnes již není pochyb, že za progresí aterosklerózy stojí nespočet velmi složitých imunitních reakcí. Ateroskleróza je velmi dobře popsáný proces, na jehož prvopočátku stojí poškození endotelu a jeho zvýšená permeabilita vedoucí k migraci buněčných elementů do cévní stěny. V této fázi jde především o LDL částice (ať už jsou již oxidované či oxidují následně ve stěně cévy) a makrofágy odvozené od monocytů. Postupně jsou z hlubších vrstev cévní stěny do místa vznikajících tukových proužků aťahovány buňky hladké svaloviny a pod vlivem prozánětlivých cytokinů a mnoha růstových faktorů dochází k formaci pěnových buněk a aktivaci T-lymfocytů. Adhezí cirkulujících trombocytů k endotelu může vzniknout nasedající trombus, jiným možným osudem aterosklerotické-

ho plátu je postupná destabilizace v důsledku apoptózy buněk v plátu, zvýšené proteolytické aktivity uvnitř léze, vzniku nekrotických ložisek a nevyhnutelná ruptura se všemi důsledky pro pacienta. V predilekčních místech mohou neutrofilové indukovat deskvamaci endoteliálních buněk, pokračující příliv a aktivace makrofágů uvolňujících proteolytické enzymy způsobí degradaci matrix a vede ke krvácení z vasa vasorum nebo z lumen tepny, což vede ke vzniku trombu a okluzi cévy (2).

Detekce osob v riziku rozvoje aterosklerózy, a tedy časnějšího výskytu ASKVO (kardiovaskulárních onemocnění na podkladě aterosklerózy) se aktuálně opírá o klasické RF (rizikové faktory). Mezi nejdůležitější terapeuticky ovlivnitelné RF patří arteriální hypertenze a dyslipidemie, kde se u rizikových osob snažíme o těsnou kontrolu. Ovšem výskyt ASKVO je stále vysoký, proto trvají pokusy o nalezení nových markerů rizika, jejichž případná kontrola by mohla pomoci snížit incidenci ASKVO. Vzhledem

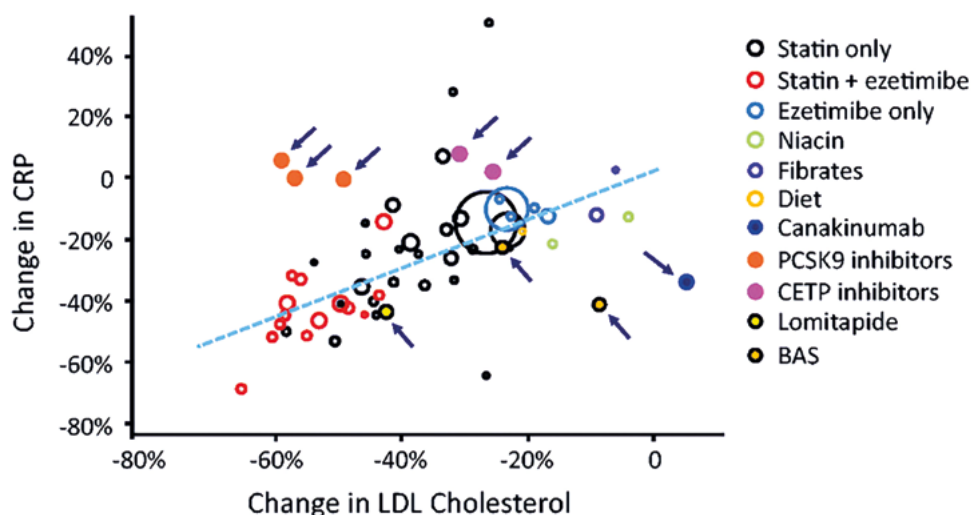
k významnému podílu subklinické zánětlivé reakce na progresi aterosklerózy byly v minulosti vkládány naděje v rozličné parametry zánětu. Na příklad interleukin-6, který je zvýšený u pacientů s ICHS (ischemická choroba srdeční) i v případech ruptury plátu při AKS (akutní koronární syndrom). Adhezní molekuly jako selektiny či integriny podílející se na zvětšování aterosklerotických plátů nebo enzymy metaloproteinázy, které svou činností mění plát ze stabilního na nestabilní. Až výzkum zaměřený na hs-CRP (vysoce senzitivní C-reaktivní protein) přinesl ovoce a skutečně se ukázalo, že je možné jeho laboratorním stanovením upřesnit individuální riziko ASKVO a lze jej využít coby prediktor budoucích kardiovaskulárních příhod, ale také k monitoraci léčby našich pacientů (3, 4). Hs-CRP vzniká v játrech pod vlivem stimulačních cytokinů, především IL-6, IL-1 β a TNF α . Nejen že je schopen navázat se na oxidované LDL částice, které následně vstupují do aterosklerotického plátu, ale samotný hs-CRP může vést k poškození endoteliálních buněk (5). Objasnění specifických imunitních pochodů v procesu aterosklerózy by mohlo vést k možnosti jeho ovlivnění a zpomalení progrese aterosklerotického plátu v pokročilejší fázi, tedy jakousi „imunoterapií“ ASKVO.

V minulosti byla v tomto směru bez úspěchu zvažována antioxidační léčba vitaminy (vitamin A, E, beta-karoten), antioxidanty nebo v posledních letech inhibitor fosfolipázy A2 asociované s lipoproteiny darapladib – žádná ze studií ovšem neprokázala benefit, v některých případech bylo podávání antioxidantu spojeno dokonce s vyšším výskytem komplikací (6, 7, 8). Další naděje byly a jsou vkládány do protizánětlivé terapie s úspěchem indikované v jiných oborech medicíny, jako je revmatologie, imunologie apod. Vliv na progresi aterosklerózy a incidenci KV příhod byl zkoumán u methotrexátu ve studii CIRT (9), kdy velmi vysoce riziková pacientí (po prodělání akutního infarktu myokardu nebo s prokázanou koronární aterosklerózou a současně s diagnózou diabetu nebo metabolickým syndromem) byli randomizováni k léčbě 15–20 mg methotrexátu týdně či placebo. Autoři ovšem nezaznamenali žádný rozdíl ve větví léčebné a na placebo ani v hladině hs-CRP, ani v incidenci KV příhod. Dalším nadějným preparátem byl kolchicin, který ve studii LoDoCo (10) coby on-top terapie nemocných v sekundární KV prevenci skutečně prokázal účinnost, a to nejen ve významném

poklesu hs-CRP v terapeutické větví, ale především k riziku opakování KV příhody, které u osob užívajících účinnou látku pokleslo dokonce o 67 %. Další výzkum stran terapie kolchicinem byl věnován vlivu na objem aterosklerotických plátů koronárních tepen (11). Kolchicin v dávce 0,5 mg denně (stejně jako v předchozí zmiňované studii) podávaný dobu jednoho roku pacientům po prodělání akutního koronárního syndromu vedl k signifikantní redukci objemu plátu dle CT koronarografie korelující s poklesem koncentrace hs-CRP, ne ovšem se změnou hladin LDL-c (11). Je tedy zřejmé, že protizánětlivá léčba kolchicinem pozitivně ovlivňuje jak stabilitu aterosklerotického plátu, tak incidenci KV příhod nezávisle na hypolipidemické léčbě statiny a bez ohledu na pokles LDL-c. Jedná se o samotný antiinflatorní efekt kolchicinu, i proto byl v roce 2021 Evropskou kardiologickou společností doporučen ke zvážení k léčbě KV velmi vysoce rizikových pacientů v sekundární KV prevenci, u nichž i přes maximální možnou terapii nejsou dobře kontrolované RF nebo dochází k rekurenci KV příhod (12). Jedním z dalších zkoumaných protizánětlivých léků je monoklonální protilátka cílená na interleukin-1 β kanakinumab. Ve studii CANTOS (13), opět zaměřené na osoby v sekundární KV prevenci se zavedenou standardní léčbou, bylo prokázáno protektivní působení kanakinumabu (v dávce 50, 150 nebo 300 mg podkožně à 3 měsíce) při současném poklesu hs-CRP pod 2 mg/l. Osoby v léčebné větví, u nichž byla ovšem současně detekována snížená hladina hs-CRP pod vlivem protizánětlivé léčby, měly jednak nižší riziko mortality z KV příčin o 25 %, ale dokonce i pokles rizika úmrtí z jakýchkoli příčin, a to dokonce o 31 % i po adjustaci na tradiční RF aterosklerózy.

Výsledky zmíněných průzkumů jsou nadmíru zajímavé, a pokud bychom měli možnost našim pacientům nabídnout léčbu ovlivňující subklinický zánět, a tedy paralelně i KV riziko, mohli bychom jim poskytnout významný benefit stran KV prognózy. Skutečností ovšem je, že i v současném portfoliu KV preventivní léčby je možné najít účinné látky s protizánětlivým působením. Valná většina běžně dostupných hypolipidemik má vliv na koncentraci hs-CRP (14), jak lze vidět v grafu 1 a tabulce 1 (15). Silná korelace mezi poklesem koncentrace LDL-c a snížením hs-CRP potvrzuje koncept redukce hladin LDL-c jako determinanty ovlivnění zánětu, což přispívá ke snížení KV rizika. Běžně dostupná

Graf 1. Korelace hladiny LDL-c a hs-CRP při léčbě hypolipidemiky (dle (14))



LIPERTANCE[®]

ATORVASTATIN / PERINDOPRIL ARGININ / AMLODIPIN

**PRO VÍTĚZNOU PARTII
S HYPERTENZÍ A DYSLIPIDEMIÍ**



Zkrácená informace o přípravku LIPERTANCE® 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg:

Složení*: Lipterance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg potahované tablety obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindopril-argininu (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/5 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/10 mg amlo, 40 mg ator/10 mg per/10 mg amlo. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Indikace*:** Léčba esenciálních hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání*:** Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. **Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky.** U pacientů užívajících antiaritmika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir jako profylaxe infekce cytomegalovirem, souběžně s přípravkem Lipterance nesmí dávat atorvastatinu v přípravku Lipterance překročit 20 mg/den. Užívání přípravku se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir společně s cyklosporinem. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Kontraindikace*:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení*), současné užívání s antiaritmiky glekaprevirem/pibrentasviem proti hepatitidě C, závažná hypotenze, šok (včetně kardiogenního šoku), obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, anamnéza angioedému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory, dědičný nebo idiopatický angioedém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, Lipterance nesmí být nasazena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu, mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **Upozornění*:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Porucha funkce jater:** Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipterance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipterance s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK na začátku léčby významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN), léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objevil-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Lipterance s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, tipranavir/ritonavir, letermovir atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním derivátů kyseliny fibrové, antiaritmik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/ grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být zvýšeno současným podáváním inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatinu) a daptomycinu. Je třeba zvážit dočasné vysazení přípravku Lipterance u pacientů užívajících daptomycin, pokud přínos souběžného podávání nepřeváží riziko.** Přípravek Lipterance se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipterance přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykémie. **Pacienti se srdečním selháním:** mají být léčeni s opatrností. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Předchozí hypotenzní odpověď nebo kontraindikaci pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:** Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti levého ventrikulárního výtokového traktu. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný. **U pacientů na hemodialýze:** dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. **Hypersenzitivita/angioedém:** okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: zvýšení rizika angioedému. 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 ležba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotriem, 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 racekadotriolu, mTOR inhibitorů a gliptinů. **Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjet dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby** (např. edém blanokřídlých): reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytopenie/leukopenie/anemie:** Přípravek Lipterance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a cév (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** postupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s lithiem:** nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzinu. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Hladina sodíku:** bez sodíku. **Dědičné problémy s intolerancí galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy:** přípravek nemá být užíván. **Myasthenia gravis, oční forma myasthenie:** V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myasthenie. Přípravek Lipterance musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu. **Interakce*:** **Kontraindikace:** Aliskiren (u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin), mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, současná léčba ACE inhibitory a blokátorem receptorů angiotensinu, estramustin, lithium, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), racekadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** kolchicin, kolestipol, daptomycin**, perorální kontraceptiva, sympatomimetika, tricycklická antidepresiva/ antipsychotika/ anestetika, zlato, digoxin, atorvastatin, warfarin, letermovir, antihypertenziva a vasodilatantia. **Fertilita, těhotenství a kojení*:** Přípravek Lipterance je kontraindikován během těhotenství a kojení. **Fertilita*:** U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** Schopnost reagovat může být narušena při závratí, bolesti hlavy, únavě nebo nauze. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: edém. Časté: nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykémie, somnolence, závrat, bolest hlavy, dysgezie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpitace, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zčervenání, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, změny způsobu ve vyzrádování stolice, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, otok kotníků, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, únavu, periferní edém, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** rinitida, eozinofilie, hypoglykémie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, synkopa, hypestezie, amnezie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmazané vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest krku, svalová únavu, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest na hrudi, bolest, malátnost, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšené tělesné hmotnosti, pozitivní nález leukocytů v moči, snížení tělesné hmotnosti, pád. **Vzácné:** trombocytopenie, stavy zmatenosti, periferní neuropatie, cholestáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalu tendonopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup hladiny jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), akutní renální selhání, anurie/oligurie, lichenoidní léková reakce**. **Velmi vzácné:** leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu, anafylaxe, hypertonie, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundární k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů, angina pectoris, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, gastritida, gingivální hyperplazie, žloutenka, jaterní selhání, exfoliativní dermatitida, lupus-like syndrom. **Není známo:** imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), Raynaudův fenomén, myasthenia gravis, oční forma myasthenie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **Předávkování*:** Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nastup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hyperventilace) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory. **Farmakologické vlastnosti*:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Amlodipin, derivát dihydropridinu, je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonistu kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Krabička obsahuje 30 nebo 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) potahovaných tablet Lipterance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Registrační číslo: Lipterance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C, Lipterance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C, Lipterance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/430/15-C, Lipterance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C, Lipterance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C. **Datum poslední revize textu:** 9. 5. 2025. Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-levic/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni> 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 Lipterance

Tab. 1. Procentuální změny hs-CRP při různých modalitách hypolipidemické terapie (15)

	Clinical study	hsCRP (mg/L)			LDL-C (mg/dL)		
		pre	post	Δ	pre	post	Δ
Monoclonal antibody anti IL-1β							
Pravastatin (217)	PRINCE	2,4	2,0	-16,6% vs. baseline	142,9	97,5	-31,8% vs. baseline
Lovastatin (2, 218)	AFCAPS/TexCAPS	1,6	1,3	-14,8% vs. baseline	156,0	115,0	-27% vs. baseline
Atorvastatin (219, 220)	MIRACL	11,5	2,9	-75,0% vs. placebo	135,0	72,0	-40% vs. placebo
Pravastatin (76)	REVERSAL	3,0	2,9	-5,2% vs. baseline	150,2	110,4	-25,2% vs. baseline
Atorvastatin (76)	REVERSAL	3,0	1,8	-36,4% vs. baseline	150,2	78,9	-46,3% vs. baseline
Pravastatin (73,221)	PROVE IT-TIMI 22	11,9	2,1	-82,4% vs. baseline	106,0	95,0	-10,4% vs. baseline
Atorvastatin (73,221)	PROVE IT-TIMI 22	12,2	1,3	-89,3% vs. baseline	106,0	62,0	-41,5% vs. baseline
Simvastatin (222)	A-to-Z Trial	2,01	0,17	-91,5% vs. baseline	112,0	62,0	-44,6% vs. baseline
Rosuvastatin (74)	JUPITER	4,2	2,2	-47,6% vs. baseline	108,0	55,0	-49,1% vs. baseline
Simvastatin (223)	Heart Protection Study	3,07	2,24	-27% vs. baseline	127,9	95,9	-25% vs. baseline
Atorvastatin (224)	ASCOT	2,4	1,8	-25,8% vs. baseline	136,8	85,6	-38,7% vs. baseline
Atorvastatin (225)	CARDS	1,3	1,2	-9,8% vs. baseline	121,0	60,0	-50,4% vs. baseline
Ezetimibe							
Ezetimibe + atorvastatin (226)		2,19	1,98	-10% vs. atorvastatin	101,8	89,5	-12,1% vs. atorvastatin
Ezetimibe + rosuvastatin (227)	EXPLORER	1,7	1,2	-17,8% vs. rosuvastatin	81,5	56,9	-30,2% vs. rosuvastatin
Ezetimibe + Simvastatin (88)	SHARP	1,1	0,99	-21% vs. placebo	106,0	68,9	-35% vs. placebo
Ezetimibe + Simvastatin (87)	IMPROVE-IT	1,9	1,6	-14% vs. simvastatin	67,7	49,9	-20% vs. simvastatin
Fibrates							
Fenofibrate (105)	FIELD	1,8	2,5	+38,9% vs. baseline	120	103	-14,2% vs. baseline
Fenofibrate + Simvastatin (108)	DIACOR	2,2	2,1	-15,9% vs. baseline	136,9	92,0	-29,1% vs. baseline
Fenofibrate + Ezetimibe (111)		2,5	1,9	-25,3% vs. baseline	159,7	124,6	-22,0% vs. baseline
Monoclonal antibody anti PCSK9							
Evolocumab (143, 228)	FOURIER	1,7	1,4	0% vs. placebo	92,0	30,0	-59% vs. placebo
Bococizumab (149)	SPIRE-1 and -2	1,88	1,84	+6,6% vs. placebo	96,5	34,7	-60,5% vs. placebo [§]
Alirocumab (140)	ODYSSEY COMBOII	3,58	3,51	-2% vs. baseline	108,0	53,3	-49,5% vs. baseline
Bile acid sequestrants							
Colesevelam HCl + statins (163)		2,0	1,3	-23,3% vs. statins	132,6	111,3	-21% vs. statins
Colestimide (164)		10,16	5,86	-42,3%	151,2	127,3	-14,4% vs baseline
MTP inhibitor							
Lomitapide (168)	NCT00943306	2,0	1,1	-45% vs. baseline	356,0	189,0	-45,5% vs. baseline [*]
Bempedoic acid							
Bempedoic acid + ezetimibe (181)	CLEAR Tranquility	2,2	1,3	-33% vs. placebo	129,8	96,2	-28,5% vs. placebo
CETP inhibitor							
Torcetrapib (187)	ILLUMINATE	1,30	1,34	+1% vs. placebo	79,7	60,5	-24% vs. placebo
Dalcetrapib (190, 191)	dal-OUTCOMES	1,5	1,6	+18% vs. placebo	76,4	76,4	no changes
Dalcetrapib (190, 191)	dal-OUTCOMES (analyzed for carriers of ADCY9 AA genotype)	1,71	1,61	-1,0% vs. placebo	76,0		-
Evacetrapib (188)	ACCELERATE	1,52	1,65	+8,6% vs. baseline	81,6	54,7	-37,1% vs. placebo
Nicotinic acid							
Niacin (203)	NCT01216956	2,7	1,6	-40% vs. baseline	125	103	-17% vs. baseline

hypolipidemika, statiny, mají kromě schopnosti snižovat hladinu LDL-c také protizánětlivý efekt, zařazovaný mezi tzv. pleiotropní vliv statinů. Kromě ovlivnění tradičního RF aterosklerózy se můžeme spolehnout i na účinky antiinflatorní, které spolu s hypolipidemickým působením poskytují našim pacientům protekci stran redukce rizika KV příhod. Není zároveň nezbytně nutné laboratorně vyšetřovat koncentrace hs-CRP, protože můžeme s jistotou konstatovat, že léčba statinem snižuje nejen koncentraci hs-CRP, ale především ovlivňuje prozánětlivý stav organismu, a tedy zároveň progresi aterosklerózy i incidenci KV příhod (16, 17).

Koncept „čím níže, tím lépe“ stran koncentrace LDL-c a následného poklesu rizika KVO je opakovaně potvrzován a i z hlediska ovlivnění subklinického zánětu jej nelze než doporučit. Rozsáhlá metaanalýza z roku 2023 potvrdila známou skutečnost, kdy při poklesu LDL-c o 1 mmol/l

klešá riziko velkých KV příhod o 22 % (18), u osob v primární KV prevenci dokonce o 26 %. Vliv efektu celoživotního působení absence dvou zásadních rizikových faktorů aterosklerózy (arteriální hypertenze a dyslipidemie) na incidenci KV příhod a mortalitu z koronárních příčin byl hodnocen na základě souboru téměř půl milionu pacientů z UK Biobank (19). Šlo o srovnání osudu osob s geneticky nižším sTK (systolickým krevním tlakem) a LDL-c v průměrném věku 65 let (40–80 let), které byly sledovány 8–12 let a srovnány s běžnou populací. Výsledkem je zhodnocení, že každý pokles sTK o 10 mm Hg a současně snížení koncentrace LDL-c o 1 mmol/l je spojeno s redukcí rizika velkých KV příhod o 73 %, koronární příhody o 78 % a rizika úmrtí z koronárních příčin o 68 %. Z tohoto srovnání jednoznačně vyplývá, že nejen dobrá kompenzace arteriální hypertenze a dyslipidemie, ale také doba, po kterou

jí dosahujeme, je skutečně zásadní. Stále větší důraz je kladen na časné zahájení terapie u mladých rizikových jedinců. Pokud v rámci primární prevence odhalíme pacienta s KV rizikem a dyslipidemií, je nezbytné pátrat po dalších rizikových faktorech aterosklerózy a farmakoterapii zahajovat bez větších odkladů. V případě diagnózy arteriální hypertenze je málokterý pacient v nízkém KV riziku a u valné většiny musíme již při zahajování antihypertenzní léčby zvážit, jestli je daná osoba indikována k hypolipidemické léčbě. Pacient ve věku 45 let s optimálním profilem rizikových faktorů má šanci žít o 14 let déle bez kardiovaskulárního onemocnění oproti pacientovi s ≥ 2 RF aterosklerózy (20).

Data z italského registru Brisighella poprvé poukazují na dlouhodobý benefit snížení KV rizika na polovinu při vhodné léčbě (21). Autoři zjišťovali dlouhodobý efekt současné léčby arteriální hypertenze a dyslipidemie kombinací ACE-inhibitoru a statinu na incidenci velkých KV příhod. Zahrnuti byli pacienti ze tří epidemiologických průzkumů v letech 2012–2020, přičemž šlo o hypertoniky s minimálně středně zvýšeným KV rizikem. Srovnáván byl dlouhodobý vliv rozdílných kombinací terapeutických režimů, přičemž kombinace ACE-inhibitoru perindoprilu s atorvastatinem v této studii u hypertoniků významně

snížil riziko KV příhody ve srovnání s léčbou samotným ACE-inhibitorem. Vzhledem k prokázanému vlivu perindoprilu na pokles hladiny hs-CRP jej lze též považovat za lék pozitivně ovlivňující chronický subklinický zánět (22, 23) a tedy ideální pro KV rizikové jedince.

V současné době stoupá snaha o včasnou diagnostiku KV rizikových jedinců a rychlou a souběžnou kontrolu arteriální hypertenze a dyslipidemie, tedy dvou hlavních RF aterosklerózy. Jde o léčbu velmi efektivní, která kromě vlivu na tradiční RF také snižuje subklinický zánět a pomáhá významně redukovat riziko KVO. Současně jde o nejjednodušší, nejlevnější a nejbezpečnější možnou cestu, jak dlouhodobě prospět pacientům stran snížení individuálního KV rizika, ale také jak snížit KV nemocnost v České republice se všemi socioekonomickými důsledky. Je-li indikováno zahájení dvojkombinační antihypertenzivní léčby, což je klinicky velmi častá situace, měli bychom automaticky uvažovat o indikaci fixní lékové formy, která je spojena s výrazně lepší adherencí a perzistencí k léčbě. Možností volby fixní trojkombinace antihypertenziv se statinem nabízíme pacientovi dosažení léčebných cílů rychle a efektivně za jakési dlouhodobé imitace příznivější konstelace RF, která rozhoduje o osudu našich pacientů.

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

LITERATURA

- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207. PMID: 9887164.
- Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Apr 22;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7. PMID: 35459215; PMCID: PMC9033871.
- Held C, White HD, Stewart RAH, et al.; STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 24;6(10):e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077. PMID: 29066452; PMCID: PMC5721818.
- Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012 Oct 4;367(14):1310-20. doi: 10.1056/NEJMoa1107477. PMID: 23034020; PMCID: PMC3714101.
- Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol.* 2018 Mar 2;9:430. doi: 10.3389/fimmu.2018.00430. PMID: 29552019; PMCID: PMC5840191.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements to prevent mortality. *JAMA.* 2013 Sep 18;310(11):1178-9. doi: 10.1001/jama.2013.277028. PMID: 24045742.
- Tardif JC, et al; Aggressive Reduction of Inflammation Stops Events (ARISE) Trial Investigators. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 May 24;371(9626):1761-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60763-1. PMID: 18502300.
- STABILITY Investigators; Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014 May 1;370(18):1702-11. doi: 10.1056/NEJMoa1315878. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24678955.
- Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):752-762. doi: 10.1056/NEJMoa1809798. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415610; PMCID: PMC6587584.
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 29;61(4):404-410. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23265346.
- Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Feb;11(2 Pt 2):305-316. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29055633.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458. PMID: 34458905.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 Jan 27;391(10118):319-328. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29146124.
- Ruscica M, Ferri N, Macchi C, et al. Lipid lowering drugs and inflammatory changes: an impact on cardiovascular outcomes? *Ann Med.* 2018 Sep;50(6):461-484. doi: 10.1080/07853890.2018.1498118. Epub 2018 Oct 15. PMID: 29976096.
- Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 22;49(20):2003-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.083. Epub 2007 May 4. PMID: 17512355.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998 Sep 1;98(9):839-44. doi: 10.1161/01.cir.98.9.839. PMID: 9738637.
- Clearfield M. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *Curr Atheroscler Rep.* 2006 Jan;8(1):8-9. PMID: 16455006.
- P M Burger, J A N Dorresteijn, S Koudstaal, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: a meta-analysis of 59 trials. *European Heart Journal, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.2515, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2515*
- Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019 Oct 8;322(14):1381-1391. doi: 10.1001/jama.2019.14120. PMID: 31475726; PMCID: PMC6724415.
- Wilkins JT, Ning H, Berry J, et al. Lifetime Risk and Years Lived Free of Total Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2012;308(17):1795-1801. doi:10.1001/jama.2012.14312
- Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al. Brisighella Heart Study Group. Correction: Cicero et al. Long-Term Impact of Different Triple Combination Antihypertensive Medications on Blood Pressure Control, Metabolic Pattern and Incident Events: Data from the Brisighella Heart Study. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5921. *J Clin Med.* 2022 Nov 30;11(23):7109. doi: 10.3390/jcm11237109. Erratum for: *J Clin Med.* 2021 Dec 17;10(24):5921. doi: 10.3390/jcm10245921. PMID: 36498826; PMCID: PMC9737114.
- Madej A, Dąbek J, Majewski M, et al. Effect of perindopril and bisoprolol on IL-2, INF- γ , hs-CRP and T-cell stimulation and correlations with blood pressure in mild and moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018 Sep;56(9):393-399. doi: 10.5414/CP203249. PMID: 29809132.
- Awad K, Zaki MM, Mohammed M, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effect of the Renin-Angiotensin System Inhibitors on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc.* 2022 Oct;97(10):1808-1823. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.06.036. PMID: 36202494.

Medicína pro praxi

2 2025

OBSAH KURZU

- ▶ **Těžký pacient, těžká léčba: Jak jednodušeji zredukovat nadbytečné kilogramy**
doc. MUDr. Šárka Svobodová, Ph.D.
- ▶ **Depresivní porucha: Důsledky chronicity onemocnění, farmakorezistence, současné možnosti léčby**
MUDr. Jan Tuček, Ph.D., LL.M.
- ▶ **Možnosti podpůrné psychologické intervence u depresivních stavů**
Mgr. Václav Šnorek

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Interním oddělením, Nemocnice Na Homolce

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

červen 2025
až květen 2026
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

 **PharmaSwiss**
Choose More Life



3 maligní komplikace hypertenze

OBSAH KURZU

- ▶ **Poruchy rytmu jako důsledek arteriální hypertenze**
prof. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.
- ▶ **Arteriální hypertenze a ICHS aneb když je srdce pod tlakem**
prof. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.
- ▶ **Hypertenze a srdeční selhání** – prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
- ▶ **Tři maligní komplikace hypertenze (studijní materiál)**

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.

II. interní klinika – klinika kardiologie
a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s II. interní klinikou – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

duben 2025
až březen 2026
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER

 **SERVIER**
moved by you



Sladká túžba po bielom plášti a sladkosť krvi medikov – kazuistika

Natália Michalcová¹, Petra Toušková¹, Ema Povolná¹, Julie Suchá¹, Juraj Michalec¹, Jana Urbanová², Svatava Krejčová³, Jan Brož¹

¹Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Interní klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³Oddělení klinické psychologie, FN Motol, Praha

Stres je často opisovaný ako rizikový faktor pre rozvoj širokého spektra ochorení. Pomerne menej preskúmanou oblasťou je však vplyv stresu na hladinu glukózy, a tým potenciálne na riziko rozvoja ochorenia diabetes mellitus 2. typu u všeobecne zdravých mladých jedincov, ktorí sú stresu vystavovaní na pravidelnej báze.

Kazuistika opisuje vývoj glykémie v priebehu 14 dní u 23-ročnej študentky medicíny počas prípravy na skúšku ako aj samotnej skúšky z dermatológie. Hodnoty namerané zariadením FreeStyle Libre 2 sa väčšinu času pohybovali vo fyziologickom rozmedzí s očakávanými zvýšeniami po jedle a fyzickej aktivite. Inak mala glykémia relatívne stabilný vývoj v rámci normálnych hodnôt, až na okamih pár hodín pred skúškou, keď začala stúpať. U pozorovanej študentky došlo k zvýšeniu glykémie až na hodnotu 8,2 mmol/l najpravdepodobnejšie v reakcii na akútny stres.

Kľúčové slová: stres, študenti medicíny, skúšky, hyperglykémia.

Sweet desire for the white coat and the sweetness of the blood of medical students – case report

Stress is often described as a risk factor for developing various diseases. However, a relatively less explored area is the effect of stress on glucose levels, and thus potentially on the risk of developing type 2 diabetes mellitus, in generally healthy young individuals who are exposed to stress regularly.

This case report describes the glycaemic trends over 14 days in a 23-year-old medical student while preparing for an exam and the dermatology exam itself. Values measured by the FreeStyle Libre 2 device were within the physiological range most of the time, with expected increases after meals and physical activity. Otherwise, glycaemia had a relatively stable trend within expected values, except for a few hours before the exam when it began to rise. The observed student experienced an increase in glycaemia up to 8,2 mmol/l, most likely in response to acute stress.

Key words: stress, medical students, exams, hyperglycemia.

Úvod

Stres je často opisovaný ako rizikový faktor pre rozvoj širokého spektra chorôb počínajúc zvýšenou náchylnosťou k infekciám (1), cez kardiovaskulárne (2) až po psychiatrické ochorenia (3). Rôzne výskumy potvrdzujú rovnakú spojitosť aj v prípade ochorenia diabetes mellitus typu 2, keď zvýšené hladiny stresových hormónov zvyšujú

rezistenciu organizmu voči inzulínu (4). Predpokladá sa aj negatívny vplyv stresu na funkciu pankreatických beta buniek produkujúcich inzulín (5).

Zvýšená expozícia stresovým faktorom spôsobuje aktiváciu fight-or-flight response, následkom čoho telo vyplavuje stresové hormóny, ktoré zvyšujú hladinu glukózy v krvi (6). Rozklad glykogénu na glukózu

a jej vyplavenie do krvi zabezpečuje rýchly zdroj energie pre bunky, ktoré sú stresovou situáciou zaťažené.

V kontexte zvýšeného stresu väčšinou referujeme o život-ohrožujúcich situáciách, prekonávaní náročnej choroby, či silnom akútnom strese z traumatizujúcej udalosti. Otázne je, či stres, ktorý zažívajú študenti medicíny počas skúškového obdobia, má za následok rovnaké fyziologické pochody. Výsledky anonymnej dotazníkovej štúdie z roku 2023, ktorá skúmala hladiny stresu naprieč všetkými lekárskymi fakultami v Českej republike, ukázali, že väčšina študentov zažíva stres prejavujúci sa somatickými symptómami, medzi ktoré patrí zvýšená tepová frekvencia a krvný tlak (7), či zvýšeným užívaním alkoholu, anxiolytík alebo antidepresív (8). Jediná nájdená štúdia, ktorá spája študijný stres medikov s hyperglykémiou, nebola realizovaná na európskej univerzite (9), a preto nie je možné vyvodit' závery ohľadom vplyvu stresu na vývin glykémie študentov medicíny počas skúškového obdobia v Českej republike. Úvod do tejto málo preskúmanej problematiky predstavuje naša kazuistika, ktorá opisuje vývoj glykémie študentky medicíny z Univerzity Karlovy v období skúšky z dermatológie.

Kazuistika

Subjektom kazuistiky je 23-ročná študentka medicíny, ktorej bola prostredníctvom zariadenia FreeStyle Libre 2 meraná glykémia po dobu 2 týždňov. FreeStyle Libre 2 je bežne využívané ako jedna z technických vymožeností pacientmi s diabetom 1. typu, meria koncentráciu glukózy (ďalej glykémia) v podkoží každú minútu a poskytuje tak detailný obraz priebehu glykémie (10, 11, 12).

V anamnéze študentky absentujú poruchy metabolizmu či iné významné zdravotné komplikácie, ktoré by mohli hladiny glukózy ovplyvniť. V tomto ohľade je negatívna aj rodinná anamnéza. Jej BMI má stabilnú hodnotu 20, stravu zostavuje s ohľadom na pravidlá zdravej výživy, konzumuje dve veľké jedlá denne (raňajky vynecháva) a niekoľkokrát do týždňa cvičí. Počas priebehu meraní študentka pravidelne a poctivo zaznamenávala údaje o svojom jedálničku, fyzickej

aktivite, zdravotnom stave a iných faktoroch, ktoré by mohli spôsobovať zvýšenú glykémiu. Sensor zaznamenával hodnoty po dobu 2 týždňov, pričom v posledný zaznamenaný deň sa konala ústna skúška z dermatológie, t. j. stresový faktor. Na základe údajov zozbieraných sensorom bolo viac ako 99 % meraní medzi hodnotami 3,5 – 9,6 mmol/l, v 1 % prípadov boli hodnoty nižšie ako 3,9 mmol/l. Tieto hodnoty boli zaznamenané výhradne v prvých 2 dňoch merania a keďže vo zvyšných 12 dňoch neklesli hodnoty pod 4,3 mmol/l, môžu byť tieto odchýlky vysvetlené iniciálnou kalibráciou zariadenia v prvých dňoch používania. Priemerná koncentrácia glukózy v intersticiálnej tekutine za celý čas merania bola 5,6 mmol/l, pričom posledných 8 dní sa priemerné hodnoty progresívne zvyšovali (8. deň bola priemerná hodnota 5,4 mmol/l a v 15. deň, t. j. deň skúšky, 6,5 mmol/l). Vo všeobecnosti neboli zaznamenané výkyvy hodnôt, ktoré by neboli vysvetliteľné zvýšeným príjmom sacharidov v strave či potrebou väčšieho množstva glukózy uvoľnenej do krvi z dôvodu potreby energie pri fyzickej záťaži organizmu. V období skúšky z dermatológie je viditeľný nárast glykémie, v tomto čase však študentka neprijímala žiadnu potravu ani nebola fyzicky aktívna.

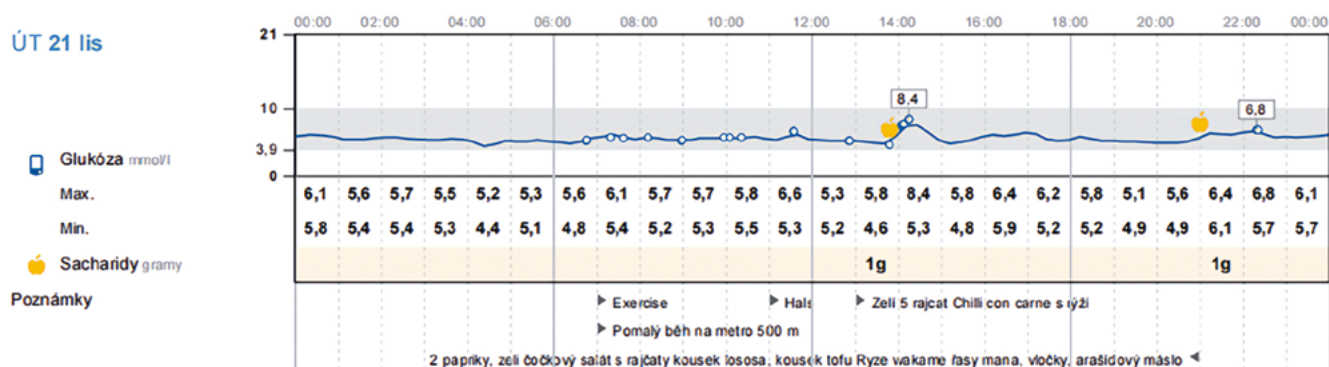
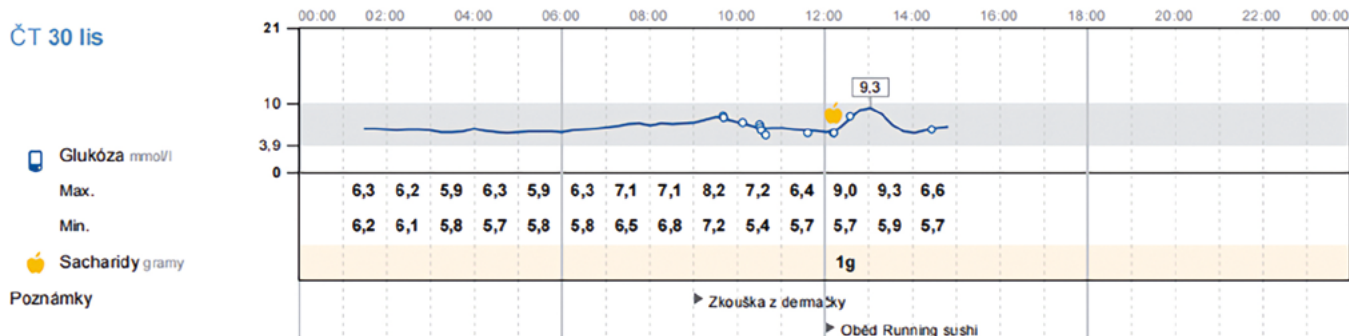
Výsledky

Prvým trendom, ktorý bol z meraní čitateľný, bolo relatívne nízke, avšak stabilne progresívne stúpanie priemernej koncentrácie glukózy počas posledných ôsmich dní merania s vrcholom v deň samotnej skúšky (Obr. 1). Priemerná glykémia vystúpila nad hodnotu 6 mmol/l iba v 2 meraných dňoch, konkrétne v deň skúšky a deň pred ňou (Obr. 1). Pri porovnaní detailného denného profilu vývoja glykémie v piatom (Obr. 2) a pätnástom dni (Obr. 3) sú viditeľné rozdiely v hodnotách glykémie meranej nalačno, t. j. pred konzumáciou prvého jedla dňa, keď sú minimálne aj maximálne namerané hodnoty spravidla vyššie v 15. meraní deň, t. j. deň skúšky (výnimkou je časová perióda medzi 11. a 12. hodinou rannou, čo vieme prisúdiť poklesu stresových hormónov po skúške z dermatológie, ktorá je bližšie rozobraná v nasledujúcom paragrafe). To znamená, že spolu s blížiacim sa termínom skúšky sa zvyšovala aj hladina faktora,

Obr. 1. Priemerné hodnoty glykémie počas celej dĺžky merania

	13	14	15	16	17	18	19
				Nizká hladina 3,8 mmol/l 131 	4,9 mmol/l 133 	5,4 mmol/l 48	5,5 mmol/l 54
	20	21	22	23	24	25	26
	5,8 mmol/l 41	5,6 mmol/l 28	5,4 mmol/l 23	5,4 mmol/l 46	5,5 mmol/l 16	5,7 mmol/l 6	5,8 mmol/l 12
	27	28	29	30			
	5,8 mmol/l 12	5,9 mmol/l 9	6,1 mmol/l 11	6,5 mmol/l 13			

Legenda: Za hranicu pre nízku glykémiu bola stanovená hodnota < 3,9 mmol/l.

Obr. 2. Detailný záznam hodnôt glykémie a aktivít počas 5. dňa merania**Obr. 3.** Detailný záznam hodnôt glykémie a aktivít počas 15. dňa merania

ktorý spôsobil zvýšené vyplavovanie glukózy do krvi. Keďže tento trend sme pozorovali aj v čase, keď bola prítomnosť exogénnych sacharidov v tele študentky minimálna (t. j. počas noci a pred príjmom prvého jedla dňa, v jej prípade až v poludňajších hodinách) a zároveň telo nebolo vystavené inej záťaži, ktorá by spôsobila zvýšenie glykémie, môžeme ako faktor spôsobujúci tento trend označiť práve stres z blížiacej sa skúšky.

Druhým fenoménom, ktorý je z výsledkov meraní zjavný, je zvýšenie glykémie medzi 8. a 10. hodinou pätnásteho meraného dňa (t. j. tesne pred a v období skúšky) (Obr. 3), keď maximálna nameraná koncentrácia glukózy dosiahla hodnoty 8,2 mmol/l (Obr. 3), čo je oproti hornej hranici glykémie meranej nalačno, 5,8 mmol/l podľa štandardov FN Motol (13), zvýšenie o 41,4 %. V tomto čase nedošlo ku konzumácii jedla, fyzickej aktivite ani iným známym mechanizmom, ktoré zvyšujú koncentráciu glukózy v krvi, resp. intersticiálnej tekutine, preto vysoko pravdepodobným spúšťačom nárastu bola práve skúška z dermatológie. Túto hypotézu podporuje tiež fakt, že glykémia po tejto udalosti postupne v priebehu dvoch hodín klesla až na hodnotu 5,7 mmol/l, teda oproti maximálnej glykémii v čase vrcholu (8,2 mmol/l) klesla o 30,5 % (Obr. 3). To vysvetľujeme pominutím faktora, ktorý vyvolal akútnu stresovú reakciu, a následným zastavením vyplavovania stresových hormónov, ktoré zvyšujú rozklad glykogénu a uvoľňovanie glukózy do krvi, čo následne spôsobilo pokles koncentrácie glukózy v krvi, resp. intersticiálnej tekutine.

Diskusia

S nástupom nového tisícročia začal narastať počet publikácií zameraných na zvýšený stres a jeho efekty v rôznych systémoch ľudského

organizmu, napr. imunologickej rezistencii voči infekciám (14), rozvoji kardiovaskulárnych ochorení (2), porúch gastrointestinálneho traktu (2), atď. Pri zameraní sa na vplyvy akútneho stresu, ktorému sú vystavení inak zdraví študenti, však počet publikácií klesá. Cieľom nášho skúmania bolo zistiť, či stres zo skúšky na lekárskej fakulte dokáže vyvolať reakciu tela na úrovni metabolizmu sacharidov u 23-ročnej zdravej študentky medicíny z Univerzity Karlovy.

Stresová odpoveď organizmu, ktorú sprostredkováva HPA os (hypotalamus-hypofýza-nadoblička os), vedie k uvoľneniu stresových hormónov, primárne kortizolu a katecholamínov (15). Pôsobením kortizolu sa zvýši glykémia prostredníctvom stimulácie glykogenolýzy v pečeni a zároveň zníženým vychytávaním glukózy v periférnych tkanivách, čo spôsobí zníženie inzulínovej senzitivity organizmu (16). Adrenalín, spoločne s kortizolom a ďalšími glukokortikoidmi, pomáha stimulovať rozklad glykogénu na glukózu, čím poskytuje rýchly zdroj energie transportovaný krvným riečiskom k cieľovým orgánom (17). Na základe týchto mechanizmov sa glykémia javí ako faktor, ktorý vypovedá o tom, či situácia, v ktorej sa jedinec nachádza, spúšťa v jeho tele stresovú kaskádu (t. j. pokiaľ dôjde k nárastu glykémie z inak nevysvetliteľných dôvodov, akými sú stav po konzumácii jedla či fyzická aktivita, daná situácia pôsobí na jedinca ako spúšťač akútnej stresovej reakcie).

Zariadenie FreeStyle Libre 2 meria koncentráciu glukózy v intersticiálnej tekutine; namerané hodnoty odpovedajú hodnotám glykémie meranej z periférnej krvi so zanedbateľnou odchýlkou a miernym oneskorením pripísaným dlhšiemu času, ktorý je potrebný na presun glukózy z krvi do intersticiálnej tekutiny (18). Študentka, od ktorej sme hodnoty získavali, do aplikácie poctivo zaznamenávala príjem stravy,

čas a charakter cvičenia, zdravotný stav a samotný čas skúšky, čo bolo výrazným prísunom pre interpretáciu výsledkov.

Na základe tejto kazuistiky je zjavné, že stres, ktorý študenti medicíny zažívajú v období pred a počas skúšok, môže byť postačujúci na vyvolanie dostatočne silnej odpovede organizmu na to, aby sa účinky stresových hormónov ukázali na glykémii študentov. Naše výsledky sme porovnali s jedinou štúdiou vykonanou so študentmi medicíny, ktorú sme našli. Indonézska štúdia so študentmi prvého ročníka ukázala, že tí, ktorí nezažívali abnormálny stres, mali glykémiu v norme v 100 % prípadov, študenti s mierne zvýšenou hladinou stresu mali glykémiu zvýšenú v 27,3 % prípadov, študenti so zvýšenou hladinou stresu mali zvýšenú glykémiu v 75 % prípadov a študenti prežívajúci veľmi stresové obdobie mali zvýšenú glykémiu v 100 % prípadov (9). Výsledky štúdie sú teda konzistentné so zisteniami našej kazuistiky.

Záver

Stres je ako významný rizikový faktor uvádzaný pri širokom spektre ochorení, publikácií zameraných na hladiny stresu u študentov medicíny v Českej republike a ich odzrkadlením vo fyziologických pochodoch organizmu ale nie je dostatok na preukázanie súvislosti s rizikom ochorení. Táto kazuistika dokazuje, že skúšky na lekárskej fakulte môžu byť dostatočne stresujúcim faktorom na aktiváciu stresových hormónov a následným zvýšením glykémie minimálne v čase skúšky, možno aj niekoľko dní pred ňou. To otvára otázku, či podobnými situáciami plný priebeh štúdia medicíny nemôže byť sám o sebe rizikovým faktorom pre vznik ochorení, na ktorých rozvoji sa podieľa chronický či opakujúci sa stres. Veríme, že ďalšie zaujímavé výsledky k tematike zmien glykémie v rámci stresovej záťaže prinesie štúdia, ktorú práve realizujeme.

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

LITERATÚRA

1. Alotiby A. Immunology of stress: A review article. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13, 6394.
2. Osborne MT, Shin LM, Mehta NN, et al. Disentangling the Links Between Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Aug;13(8):e010931.
3. Davis MT, Holmes SE, Pietrzak RH, Esterlis I. Neurobiology of Chronic Stress-Related Psychiatric Disorders: Evidence from Molecular Imaging Studies. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2017;1,2470547017710916.
4. Li L, Li X, Zhou W, Messina JL. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *Journal of Endocrinology*. 2013;217(2):175-184.
5. Yaribeygi H, Maleki M, Butler AE, et al. Molecular mechanisms linking stress and insulin resistance. *EXCLI Journal*. 2022; 21:317-334.
6. Sharma K, Akre S, Chakole S, Wanjari MB. Stress-induced diabetes: A review. *Cureus*. 2022;14(9):e29142.
7. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI journal*. 2017;16:1057-1072.
8. Palička M, Rybář M, Mechurová B, et al. The influence of excessive stress on medical students in the Czech Republic – national sample. *BMC Medical Education*. 2023;23:168.
9. Karim Chan MZ, Thristy I. Blood glucose levels in students with stress. n *Proceedings of the 2nd Syiah Kuala International Conference on Medicine and Health Sciences*. 2018;53-56.
10. Abbott. Freestyle Libre. Available from: <https://www.freestyle.abbott/sk-sk/home.html>.
11. Brož J, Urbanová J, Nováková M, Benešová K, et al. Špičkové technologie v medicíně: Využití kontinuální monitorace glykémie v rámci hrazené péče v České republice v letech 2014-2021: data z Národního registru hrazených zdravotních služeb. *Vnitr Lek*. 2024;70(2):E3-6. doi: 10.36290/vnl.2024.027.
12. Holubová A, Vlasáková M, Mužík J, Brož J. Customizing the Types of Technologies Used by Patients With Type 1 Diabetes Mellitus for Diabetes Treatment: Case Series on Patient Experience. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019 Jul 9;7(7):e11527.
13. Abecední seznam vyšetření. Fakultní nemocnice v Motole. 2021; Available from: <https://fnmotol.cz/wp-content/uploads/priloha-c-2-abecedni-seznam-vysetreni.pdf>
14. Dragoš D, Tănăsescu MD. The effect of stress on the defense systems. *J Med Life*. 2010 Jan-Mar;3(1):10-8.
15. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Mar;1391(1):20-34.
16. Lazúrová I. Nadobličky a metabolismus glukózy. *Forum Diabetologicum*. 2021, 10(Supplementum 2):206-208.
17. Mravec B. (2011). Stres a adaptácia. Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta.
18. Sun ZM, Du YZ, Wang SY, et al. Accuracy of FreeStyle Libre flash glucose monitoring in patients with type 2 diabetes who migrated from highlands to plains. *World J Diabetes*. 2024;15(6):1254-1262.

KNIŽNÍ NOVINKA



Hypertenze 6. aktualizované vydání Jiří Widimský a kol.

Arteriální hypertenze dnes patří k nejčastějším a také nejzávažnějším onemocněním, zejména vzhledem k zásadnímu vlivu na kardiovaskulární úmrtnost. Farmakoterapie hypertenze prodělala v posledních 15 letech velký pokrok, který však v široké preskripční praxi není vždy využíván. Věříme, že nová publikace přispěje k zvýšení efektivity léčby hypertenze v ČR.

Aktualizované šesté vydání knihy *Hypertenze* – nejvýznamnější publikace na českém trhu věnované problematice krevního tlaku – přináší aktuální stav poznání, včetně recentních platných doporučení. Autorský kolektiv vedený prof. MUDr. Jiřím Widimským, CSc. (III. interní klinika VFN) tvoří přední odborníci v této problematice, včetně členů výboru společnosti.

Maxdorf 2025, 602 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-822-5

Cena: 1 195 Kč

Formát: 154×230 mm, pevná

Cholestáza a karcinóm močovodu: Staufferov syndróm?

Štefan Sotak

I. interná klinika UN LP a UPJŠ LF v Košiciach

Staufferov syndróm je zriedkavý paraneoplastický syndróm klasicky spojený s renálnym svetlobunkovým karcinómom (clear cell renal carcinoma, ccRCC), raritne aj inými malignitami. Ide o ochorenie nejasnej patofyziológie charakterizovaný reverzibilným anikterickým, zriedkavo ikterickým, zvýšením pečeňových enzýmov, sedimentácie, trombocytózou, predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (activated partial thromboplastin time, aPTT) a hepatosplenomegáliou pri absencii hepatobiliárnej obštrukcie. Preto je dôležité vziať do úvahy pri nevysvetliteľnej cholestáze pri absencii obštrukcie (napr. metastatickej) v pečeni Staufferov syndróm v diferenciálnej diagnostike. To môže umožniť včasné rozpoznanie a liečbu okultnej malignity. Po dosiahnutí remisie sa laboratórny nález parciálne alebo úplne upravuje. Kazuistika popisuje prípad pacientky s renálnym zlyhaním, autoimunitnou hemolytickou anémiou a nevysvetliteľnou cholestázou, ktorá môže byť vysvetlená Staufferovým syndrómom. Totiž pacientka exitovala a pri pitve sa zistil karcinóm močovodu.

Kľúčové slová: autoimunitná hemolytická anémia, cholestatická hepatopatia, karcinóm močovodu, renálne zlyhanie, Staufferov syndróm.

Cholestasis and Carcinoma of the Ureter: Stauffer Syndrome?

Stauffer syndrome is a rare paraneoplastic syndrome classically associated with clear cell renal carcinoma, rarely with other malignancies. It is a disease of unclear pathophysiology characterized by reversible anicteric, rarely icteric, elevation of liver enzymes, sedimentation, thrombocytosis, prolongation of activated partial thromboplastin time and hepatosplenomegaly in the absence of hepatobiliary obstruction. Therefore, it is important to consider Stauffer syndrome in the differential diagnosis for unexplained cholestasis in the absence of obstruction (e.g. metastatic) in the liver. This may allow early recognition and treatment of occult malignancy. After achieving remission, the laboratory findings are partially or completely corrected. The case report describes a patient with renal failure, autoimmune hemolytic anemia and unexplained cholestasis, which can be explained by Stauffer syndrome. Namely, the patient exited and during the autopsy, carcinoma of the ureter was found.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, cholestatic hepatopathy, ureteral carcinoma, renal failure, Stauffer syndrome.

Úvod

Staufferov syndróm je zriedkavý typ paraneoplastického syndrómu. Prejavuje sa cholestázou a často aj hepatosplenomegáliou. Ikterus obvykle nie je prítomný (tzv. typický variant), no v literatúre bol popísaný aj variant s ikterom (tzv. atypický variant). Hepatálne anomálie však nie sú spôsobené nádorovou infiltráciou žlčových ciest alebo metastázami v pečeni. Vyskytuje sa predovšetkým pri ccRCC (1). Zaujímavé, a doteraz nevysvetlené, je to, že ak sa Staufferov syndróm vyskytuje pri ccRCC, ide takmer vždy o maligný nález na pravej obličke, nie na ľavej (2).

Diagnostické kritériá sú popísané v tabuľke 1.

Raritne bol popísaný aj pri hematologických malignitách (lymfómy, leukémie, malígnu histiocytóm), leiomyosarkóme, angiosarkóme, karcinóme prostaty, bronchiálnom karcinóme, karcinóme pankreasu, neuroendokrinných tumoroch gastrointestinálneho traktu a pri karcinóme močového mechúra (3). Ak v dôsledku liečby týchto malignít dôjde k remisii ochorenia, cholestáza sa výrazne zmierni, prípadne úplne vymizne. V prípade relapsu malignity sa môže opäť objaviť. Jeho prítomnosť je známkou horšej prognózy ochorenia (1).

MUDr. Štefan Sotak, PhD., MPH, EMBA, LL.M
I. interná klinika UN LP a UPJŠ LF v Košiciach
stefan.sotak@upjs.sk

Cit. zkr.: Vnitř Lék. 2025;71(4):E15-E7
Článek přijat redakcí: ?? . ?? . 2025
Článek přijat po recenzích: ?? . ?? . 2025



Pokroky v léčbě srdečního selhání

Filip Málek

Kardiologická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Homolce, Praha

Pokroky ve farmakoterapii přinesly nové možnosti léčby srdečního selhání. Léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí má čtyři základní pilíře – základní léky. Aktualizace doporučených postupů rozšířila možnosti léčby pro srdeční selhání s mírně sníženou a zachovalou ejekční frakcí levé komory. Kromě inhibitorů sodíkglukózového ko-transportéru 2 je novou nadějí pro pacienty se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory nad 40 % selektivní nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů – finerenon.

Klíčová slova: farmakoterapie, léky ovlivňující průběh srdečního selhání, glifloziny, finerenon.

Advances in the treatment of heart failure

Advances in pharmacotherapy have brought new possibilities in the treatment of heart failure. Therapy of heart failure with reduced ejection fraction has four basic pillars – fundamental drugs. Update of heart failure guidelines extended new options in the treatment of heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. In addition to sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, it is a hope for patients with heart failure and ejection fraction over 40 % selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist – finerenon.

Key words: pharmacotherapy, heart failure disease modifying drugs, gliflozins, finerenon.

Úvod

Farmakologická léčba srdečního selhání zaznamenala v posledních 30 letech dramatický rozvoj. Největší pokroky jsou patrné v terapii pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction, $\leq 40\%$), a to díky poznatkům o významu neurohumorální aktivity v patofyziologii srdečního selhání. Díky novým poznatkům a vývoji nových farmak se objevila naděje i pro pacienty s ejekční frakcí levé komory $> 40\%$, kteří spadají do kategorie srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK) – HFmrEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction) a kategorie HFpEF – srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF).

Farmakoterapie HFrEF

Zcela zásadním pokrokem ve farmakoterapii HFrEF je definice lékových skupin, které modifikují průběh srdečního selhání bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce. Jedná se o základní léky (fundamental drug groups), které mají vědecké důkazy o snížení mortality a morbidit pacientů s HFrEF, a které tak tvoří základní pilíře farmakoterapie srdečního

selhání typu HFrEF. Důležitým poznatkem je, že efekt kombinace čtyř základních lékových skupin je v ovlivnění průběhu srdečního selhání aditivní (Tab. 1) (1–4).

Mezi lékové skupiny modifikující průběh srdečního selhání typu HFrEF (disease modifying drugs) patří: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), betablokátory (BB), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i – glifloziny). Antagonisté receptoru angiotenzinu 2 a inhibitory neprilysinu (ARNI – angiotenzin receptor and neprilysin inhibitors), které jsou představovány sakubitril-valsartanem, patří také mezi základní pilíře léčby jako náhrada ACEI v případě, že u pacientů zůstává těžká dysfunkce levé komory a pokračující symptomy (Tab. 2).

Léky základní skupiny byly testovány u symptomatických pacientů s HFrEF obvykle ve funkční třídě NYHA \geq II (NYHA II–IV). Zlepšení funkční třídy NYHA po terapii není důvodem k přerušení terapie, proto léčba u pacientů ve třídě NYHA I (pacienti bez příznaků díky terapii) pokračuje všemi čtyřmi základními skupinami (Tab. 3). To se týká i pacientů, u kterých dojde díky farmakoterapii k reverzní remodelaci levé komory se zvýšením ejekční frakce. Tato kategorie

nemocných se označuje termínem HFimpEF (HF with improved EF), kdy z původní kategorie HFrEF dojde ke zvýšení EF alespoň o 10 %, pacienti se tak mohou dostat do skupiny HFmrEF nebo HFpEF (případně i normální EF). I u těchto pacientů se doporučuje pokračovat v optimální farmakoterapii.

Do skupiny léků pro specifické podskupiny pacientů patří ty, jejichž efekt byl prokázán v určité populaci pacientů se srdečním selháním. Antagonisté receptoru angiotenzinu II (angiotensin receptor blockers – sartany) mají menší množství vědeckých důkazů než ACEI. Používají se proto jen při intoleranci ACEI. Mohou být použity i u pacientů, kteří netolerují ARNI z důvodu symptomatické hypotenze. Ivabradin je blokátor If kanálů v sinusovém uzlu, u pacientů se sinusovým rytmem snižuje tepovou frekvenci. U pacientů s HFrEF a zvýšenou tepovou frekvencí i při terapii betablokatory ivabradin snížil riziko KV úmrtí a hospitalizace pro srdečního selhání. Do specifické podskupiny patří dale orální aktivátor quanylátcyklázy vericiguat, který je efektivní u pacientů po dekompenzaci srdečního selhání. Parenterálně podané preparáty železa u pacientů po dekompenzaci srdečního selhání a s průkazem deficitu železa snižují riziko rehospitalizace po dekompenzaci a zlepšují kvalitu života a toleranci zátěže. Kombinace hydralazin/isosorbidinitrát snížila mortalitu pacientů s pokročilým srdečním selháním u černošské populace, tato kombinace není v Česku dostupná. Mezi další léky pro terapii srdečního selhání patří diuretika a digoxin. Diuretika nemají důkazy pro snížení mortality, jsou však nezbytnou součástí léčby k odstranění kongesce a udržení euolemie. Digoxin nesnižuje mortalitu pacientů, má však své místo v léčbě pacientů s pokročilým srdečním selháním a u nemocných s fibrilací síní ke kontrole tepové frekvence. Riziko toxicity digoxinu stoupá s jeho vyšší koncentrací v séru pacientů, proto je nutné hladiny digoxinu monitorovat.

Součástí farmakoterapie srdečního selhání HFrEF je titrace dávek léků do maximálních, respektive maximálně tolerovaných, které byly použity v klinických studiích. Titrace dávky se týká léků, jejichž efekt na snížení rizika mortality a morbidit je prokazatelně závislý na jejich dávce. To se týká lékových skupin ACEI, ARNI, BB a MRA v základní skupině a ARB, ivabradinu a vericiguatu pro specifické podskupiny pacientů.

Tab. 1. Modulace patofyziologických cest ovlivňující průběh srdečního selhání HFrEF

Pět patofyziologických cest	Čtyři hlavní lékové skupiny	Další léky
Cíle:		Další cíle
Angiotenzin II Noradrenalin Aldosteron Nepriylisin SGLT	ACE/ARB/ARNI Betablokatory MRA iSGLT2	Ivabradin (SR, TF \geq 70/min) Hydralazin/nitrát (černoši) Vericiguat (zhoršené srdeční selhání)

Tab. 3. Základní léky pro terapii HFrEF podle pokročilosti srdečního selhání

Léková skupina	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACEI	Ano	Ano	Ano	Ano
BB	Ano	Ano	Ano	Ano
MRA	Ano	Ano	Ano	Ano
ARNI	Ano	Ano	Ano	Ano
iSGLT2	Ano	Ano	Ano	Ano

Výjimku tvoří glifloziny v základní skupině léků, kde je jednotná dávka dapagliflozinu a empagliflozinu 10 mg. Snahu o dosažení maximální dávky s průkazem účinnosti označujeme jako optimalizaci farmakoterapie. Zahajovací a cílové dávky, kterých bylo dosaženo v klinických studiích, ukazuje tabulka (Tab. 4). U ambulantních pacientů s nově zjištěným srdečním selháním se doporučuje včasné zahájení léčby kombinací základních léků s časnou titrací a snahou o dosažení maximálních tolerovaných dávek do tří měsíců, případně dříve.

U pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání je optimalizace farmakoterapie klíčovým krokem ke zlepšení prognózy pacientů. Touto problematikou se zabývala studie STRONG-HF. Její výsledky vedly také k rozšíření aktualizace doporučení pro péči o pacienty s akutním srdečním selháním (5). Do studie STRONG-HF (The Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization of Heart Failure) byli zařazeni pacienti přijatí do nemocnice pro akutní srdeční selhání: jak de novo, tak s dekompenzací chronického srdečního selhání. Pacienti byli před propuštěním z nemocnice randomizováni ke standardní ambulanti péči a k intenzivní ambulanti péči. Standardní péče zahrnovala běžnou péči o pacienty po prouštění. Intenzivní ambulanti péče zahrnovala časnou a následné kontroly s titrací léků s cílem dosáhnout 100 % doporučené dávky v následujících šesti týdnech. Součástí intenzivní ambulanti péče byly klinické a laboratorní kontroly včetně stanovení koncentrace NT-proBNP. Primárním sledovaným ukazatelem byla rehospitalizace pro srdeční selhání nebo celková mortalita během 180 dnů. Do studie bylo randomizováno 1078 pacientů, 542 pacienti k intenzivní ambulanti péči a 536 nemocných ke standardní péči. Výsledky byly významné ve prospěch intenzivní ambulanti péče. Více pacientů v intenzivní skupině dosáhlo maximální dávky ACEI, ARB nebo ARNI, BB a MRA. Úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání bylo významně nižší u pacientů v intenzivní ambulanti péči než u pacientů se standardní péči. V intenzivní ambulanti péči došlo k větší dekongesci, ke zlepšení funkční třídy NYHA a k poklesu NT-proBNP. Intenzivní ambulanti péče po akutní dekompenzaci srdečního selhání s rychlou titrací dávek léků a klinickými a laboratorními kontrolami byla bezpečná a vedla ke snížení rizika úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání. Doporučený postup optimalizace léčby srdečního selhání ukazuje tabulka 5.

Tab. 2. Základní, specifické a další léky pro terapii HFrEF

Základní léky	Léky pro specifické podskupiny	Další léky
ACEI/ARNI Betablokatory MRA iSGLT2	ARB Ivabradin Hydralazin/ isosorbidinitrát Vericiguat Karboxymaltóza železa	Digoxin Diuretika

Tab. 4. Úvodní a cílové dávky léků pro srdeční selhání

Léková skupina/léčivo	Úvodní dávka	Cílová dávka
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu		
Enalapril	2,5 mg 2x denně	10–20 mg 2x denně
Lisinopril	2,5–5 mg denně	20–40 mg denně
Ramipril	1,25–2,5 mg denně	10 mg denně
Trandolapril	1 mg denně	4 mg denně
Blokátory receptoru angiotenzinu		
Kandesartan	4–8 mg denně	32 mg denně
Valsartan	20–40 mg 2x denně	160 mg 2x denně
Losartan	25–50 mg denně	50–150 mg denně
Inhibitory neprilysinu a receptoru angiotenzinu		
Sakubitril-valsartan	49/51 mg 2x denně 24/26 mg 2x denně při sTK < 110 mm Hg	97/103 mg 2x denně
Betablokátory		
Bisoprolol	1,25 mg denně	10 mg denně
Karvedilol	3,125 mg 2x denně	25–50 mg 2x denně
Metoprolol sukcinát	12,5–25 mg denně	200 mg denně
Nebivolol	1,25 mg	10 mg denně
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů		
Eplerenon	25 mg denně	50 mg denně
Spironolakton	12,5–25 mg denně	25 mg 2x denně
Finerenon	10 mg denně	20 mg denně
Blokátory If kanálu		
Ivabradin	5 mg 2x denně	7,5 mg 2x denně
Aktivátory guanylátcyklázy		
Vericiguat	2,5 mg denně	10 mg denně

Tab. 5. Doporučený postup optimalizace léčby HF_{rEF}

Terapeutické cíle			
Blokáda ACE/angiotenzinu II/ Neprilysinu	Blokáda noradrenalinu	Blokáda aldosteronu	Blokáda SGLT2
ACEI/ARNI	Betablokátory	MRA	iSGLT2
Nejlepší volba – kombinace všech 4 skupin			
Dosažení cílové dávky u všech lékových skupin			Není nutaná titrace dávky!

Upraveno podle: Martin CN, Eur J Heart Fail 2019; Lam C.S.P., Circulation 2020

Farmakoterapie HF_{rEF} a HF_{pEF}

Do roku 2021 se doporučení odborných společností u pacientů s HF_{rEF} a HF_{pEF} zaměřovala na empirickou léčbu arteriální hypertenze, odstranění ischemie myokardu a kontrolu rytmu nebo tepové frekvence u nemocných s fibrilací síní. Lékové skupiny ACEI, ARB, BB, MRA a ARNI byly uvedeny jako léky, které mohou být zváženy pro léčbu HF_{rEF} s cílem snížit riziko hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí. ARNI, MRA případně ARB mohou být zváženy u žen bez ohledu na EF LK a u mužů s EF LK menší než 55–60 %.

Zcela zásadní novinkou v léčbě HF_{rEF} a HF_{pEF} je použití iSGLT2 – tedy u pacientů s EF LK > 40 %. Snížení rizika kombinovaného výsledku úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání bylo prokázáno pro pacienty se srdečním selháním a EF LK > 40 % pro empagliflozin a dapagliflozin (6, 7). Inhibitory SGLT2 jsou nyní doporučeny pro pacienty s HF_{rEF} a HF_{pEF} v nejvyšší třídě doporučení. Glifloziny jsou jediné léky, které ovlivňují průběh srdečního selhání HF_{pEF}. Jedná se o velmi heterogenní skupinu pacientů s řadou komorbidit. Diuretika jsou nezbytná v případě kongesce. Vždy je nutné pátrat po příčině srdečního selhání v kategorii HF_{pEF} a léčit tuto příčinu (například ischemickou

chorobu srdeční, arteriální hypertenzi, fibrilací síní). Některé vzácnější příčiny HF_{pEF} (ale i HF_{rEF}) jsou léčebně ovlivnitelné. Příkladem může být transthyretinová amyloidóza (lék tafamidis) nebo hypertrofická obstrukční kardiomyopatie (mavacamten) (8,9).

Další novinkou jsou výsledky studie FINEARTS-HF, která testovala efekt finerenonu u pacientů s chronickým srdečním selháním s EF > 40 % (10). Finerenon je vysoce selektivní nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů, snižuje proteinurii mnohem efektivněji než eplerenon. Finerenon má 500krát větší afinitu k receptorům pro aldosteron než k receptorům pro glukokortikoidy, androgeny a progesteron. Finerenon má dlouhý poločas (8,5 hodiny) a vysokou biologickou dostupnost (94 %). Finerenon má významně nižší riziko hyperkalemie a zhoršení renálních funkcí než spironolakton. Finerenon prokázal potenciál v prevenci KV příhod a srdečního selhání u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin (11–13). Ve studii FINEARTS-HF snížil finerenon v dávce 20 až 40 mg jednou denně ve srovnání s placebem statisticky významně riziko zhoršení srdečního selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin, a stal se tak další nadějí pro pacienty s HF_{rEF} a HF_{pEF}.

Závěry

Moderní farmakoterapie se opírá o čtyři základní pilíře léčby u pacientů s HFrEF. Hlavním principem léčby je kombinace všech čtyř základních skupin s titrací dávek do maximálních tolerovaných. Včasná optimalizace farmakoterapie je nezbytná jak u pacientů s nově zjištěným srdečním selháním, tak i u nemocných po epizodě akutního srdečního selhání.

Podle posledních poznatků průběh srdečního selhání u pacientů s EF > 40 % ovlivňují glifloziny – empagliflozin a dapagliflozin a nově selektivní nesteroidní MRA finerenon. Finerenon je zatím schválen pro prevenci kardiovaskulárních a renálních příhod u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin s mikroalbuminurií. Indikaci k léčbě HFmrEF a HFpEF můžeme očekávat v následujících doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG240501. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;00:1-13.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032.
- Málek F, Veselý J, Pudil R, et al. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání 2021: Pracovní skupina pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti (ESC) se zvláštním příspěvím Evropské asociace srdečního selhání ESC. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. Překlad zkráceného dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa.* 2022;64(Suppl. 3):4-55.
- Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022;400:1938-1952.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med.* 2021, doi: 10.1056/NEJMoa210703.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. For the DELIVER Trial Committees and Investigators Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med.* 2022;387:1089-1098.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni Bet al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.
- Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:759-69. 10. 1016/S0140-6736(20)31792-X.
- Solomon SD, McMurray JJ, Vaduganathan M, et al., for the FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2024;391:1475-85.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-2229.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252-2263.
- Dvořák R, Souček M. Finerenon: další možnost léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu. *Vnitř Lék.* 2023;69(5):335-338.

Odborné informace pro vaši praxi – nyní i na Instagramu!



SOLEN MEDICAL EDUCATION

- Zajímavosti z odborných akcí
- Odemčené články
- Klinické kvízy napříč obory
- Soutěže o předplatné a registrace na kongresy
- Propojení s komunitou mladých i zkušených lékařů

Sledujte nás na @solen_cz a nechte si předepsat medicínu, která vás baví: přehledně, pravidelně a s respektem k vaší odbornosti.

Zemřela prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

***6. 8. 1961 – †11. 4. 2025**

Dne 11. dubna 2025 nás náhle opustila paní profesorka MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC, emeritní přednostka I. interní kardiologické kliniky FN u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Odešla žena, která v rámci své odbornosti vykonala mnohé nejen v kardiologii, ale také ve vnitřním lékařství. Byla velmi široce vzdělaná a své znalosti předávala studentům Lékařské fakulty a také lékařům v postgraduálním vzdělávání. Její lékařská, pedagogická i vědecká činnost byly obdivuhodné. Mimo jiné byla součástí týmu, který stál u vzniku programu transplantace srdce v Brně, podílela se zahájení a pokračování programu pokročilého srdečního selhání na I. IKAK, stála deset let v čele kliniky, která se kromě kardiologie věnovala i vnitřnímu lékařství.

Paní profesorka Lenka, tehdy jako Pličzková, se narodila 6. srpna 1961 v rodině dvou lékařů v Brně. Gymnázium studovala s vynikajícím prospěchem a při olympiádě z biologie se poprvé sešla, i když na krátko, se svým budoucím manželem Jindřichem. V roce 1979 nastoupila na Lékařskou Fakultu v Brně a zde hned na počátku studia setkala podruhé s Jindřichem a jich antický vztah trval až do její smrti. V té době udivovala mnohé bezchybnou hrou mariáše a zápallem pro odbíjenou. Se svým budoucím manželem se díky prof. Ivo Dvořákovi na II. interní klinice FN u sv. Anny začali věnovat kardiologii v rámci SVOČ a společně dosáhli významných vědecko-výzkumných úspěchů. Rok 1984 byl jejich rokem svatebním. Lenka promovala v roce 1985 s červeným diplomem a obdržela cenou rektora UJEP (nyní MU) za vynikající studijní i odborné výsledky. Po promoci nastoupila na interní oddělení nemocnice Ivančice. V roce 1987 se narodila dcera Monika. Po mateřské dovolené dostala Lenka nabídku pracovat na I. interní klinice FN u sv. Anny, kterou v té době vedl doc. MUDr. Z. Lupínek a na této klinice pracovala do konce svého života. V roce 1989 složila úspěšně atestaci z vnitřního lékařství, v roce 1993 atestovala z kardiologie. Od roku 1994 do roku 2002 byla odbornou asistentkou LF MU. V roce 2000 dokončila postgraduální vědecké studium při LF MU Brno a získala titul Ph.D. Její doktorandská práce byla oceněna Cenou rektora za nejlepší doktorandskou práci v rámci MU. Dva roky poté habilitovala a v roce 2005 byla jmenována prezidentem republiky profesorkou vnitřního lékařství. V letech 2002–2012 byla zástupkyní přednosty kliniky pro školství, do roku 2022 byla přednostkou I. interní kardiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny. V České kardiologické společnosti byla pokladníkem výboru, dále pracovala ve výborech pracovních skupin ČKS: jako předsedkyně výboru srdečního selhání a kardiiovaskulární farmakoterapie, a jako členka výborů echokardiografií a KV rehabilitace. Dále byla členkou České společnosti pro hypertenzi, České transplantační společnosti, České internistické společnosti. Oceněním její odborné činnosti je jmenování Fellow of European Society of Cardiology – FESC a členství ve Working Group on Heart Failure of ESC, Working Group on Cardiac Rehabilitation of ESC,

Working Group on Echocardiography of ESC. V roce 2018 jí byl uděleno prestižní ocenění Lady Pro od Comenius – Panevropské společnosti pro kulturu, vzdělávání a vědecko-technickou spolupráci, v roce 2021 jí bylo uděleno čestné členství ČKS a v roce 2025 in memoriam Zlatá medaile profesora Libenského za celoživotní přínos české kardiologii.

Byla předsedkyní Oborové rady pro kardiologii PhD studia LF MU a členkou Aprobační komise LF MU pro habilitační a profesorská řízení, školitelkou PhD studentů, členkou zkušební komise pro atestace z kardiologie a členkou Vědecké rady LF MU Brno.

Byla úspěšnou řešitelkou 7 grantů, publikovala přes 330 článků v české odborné literatuře, 81 článků v zahraniční literatuře, přednesla více než 329 domácích a 183 zahraničních sdělení. Byla autorkou či spoluautorkou 15 interních a kardiologických učebnic. Má nadprůměrnou citovanost: Web of Science: 2955, Scopus: 5 870, Hirschův index 25. Věnovala se transplantačnímu programu spolu se srdečním selháním a také echokardiografií.

Jako přednostka I. interní kardiologické kliniky garantovala odbornou péči o nemocné s kardiologickými či interními diagnózami, zajišťovala vysokou úroveň výuky mediků LF, aktivně podporovala vědeckou činnost členů kliniky a zajistila řadu odborných stáží mladších kolegů.

Vážená paní profesorko, milá Lenko, jsme nesmírně a hluboce zamrouceni nad Tvým nečekaným odchodem, který nám ukázal, jak je



život někdy krutý a nespravedlivý. Mohla jsi toho ještě mnoho vykonat jak odborně, tak v pomoci své dceři Monice, jejímu manželovi Petrovi a vnoučatům Belince a Petříkovi. V Tvé osobě ztrácí česká lékařská a akademická obec vzácnou osobnost, skvělou lékařku, učitelku a mentorku, ale hlavně úžasného člověka.

Prof. Špinarová se nesmazatelně zapsala do historie 1. interní kardiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně, které ponесou dále její odkaz, a my všichni, kteří zde jsme zůstali, budeme dále pokračovat v jejím díle.

Milá Lenko, zůstáváš zde s námi... člověk může fyzicky odejít z tohoto světa, ale jeho myšlenky, odvedená práce a životní moudrost budou stále v našich myslích.

Čest Tvé památce.

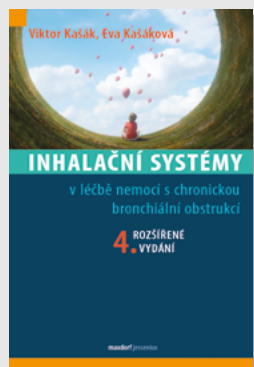
*Za celou naši kliniku a jménem všech Tvých přátel,
studentů i pacientů se s Tebou loučíme.*

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

prof. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.

1. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

KNIŽNÍ NOVINKY



Inhalační systémy V léčbě nemocí s chronickou bronchiální obstrukcí 4. rozšířené vydání

Viktor Kašák, Eva Kašáková

Inhalační cesta podání léků pro pacienty s chronickou bronchiální obstrukcí (CBO), kam se řadí průduškové astma (astma), chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a přesah astmatu a CHOPN (ACOS), je metodou první volby. Inhalačně podané léky působí přímo v dýchacích cestách, kde ve srovnání s perorálním podáním dosahují vyšších koncentrací, s významně nižším rizikem nežádoucích účinků a rychlejším nástupem účinku úlevových léků. Pro daného pacienta je nutno individuálně zvolit lék (molekulu či kombinace molekul – dvojkombinace, trojkombinace), inhalační systém (IS) a dávkovací režim (podávání 1x či 2x denně).

Inhalační léky jsou dostupné v různých IS, které mají odlišné charakteristiky i odlišnou inhalační techniku. Nesprávná inhalační technika generuje kritické chyby a vede k selhání léčby, resp. ke ztrátě kontroly nad nemocí.

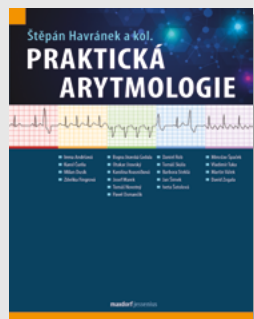
Předchozí tři vydání sklídila velký úspěch mezi pneumology, i mezi lékaři dalších oborů. Jde o klíčovou publikaci na českém trhu, která přehledně a srozumitelně seznamuje s celým spektrem dostupných inhalačních přípravků s podrobným vysvětlením výhod a nevýhod pro jednotlivé indikace a typy pacientů. Pro čtvrté vydání autoři doplnili všechny další novinky, které mezitím přišly na český trh.

Maxdorf 2025, 184 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-823-2

Cena: 495 Kč

Formát: 125×190 mm, šitá



Praktická arytmologie

Štěpán Havránek a kol.

Prakticky orientovaná učebnice arytmologie určená všem lékařům, kteří se s poruchami srdečního rytmu ve své praxi pravidelně setkávají, a to kromě kardiologů také internistům a lékařům dalších oborů. Publikace zahrnuje celou šíři problematiky arytmií od základního praktického přístupu k nemocnému, racionálního využití diagnostických metod až po základní léčbu.

Čtenář by měl získat představu, kdy je vhodné pacienta odeslat do specializovaného kardiocentra a co je možné od specializované péče očekávat. V tomto smyslu je také řazen obsah knihy. První část je věnována propedeutice, vyšetřovacím metodám a základům léčby a druhá systematickému přehledu poruch rytmu. V poslední části jsou pak vybrané důležité kapitoly z anatomie, fyziologie a patofyziologie srdce se vztahem k poruchám srdečního rytmu. Kniha je koncipována velmi moderně, je členěna tak, aby se prakticky důležité poznatky dobře četly a snadno pamatovaly. K tomu významně přispívají také přehledné tabulky, a zejména ilustrace a schémata.

Maxdorf 2024, 376 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-789-1

Cena: 1295 Kč

Formát: 200 × 265 mm, pevná

Vnitřní lékařství

Ročník 71, 2025, číslo 4

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 monokomponentních léčiv. 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 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 ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je přípravek Tedenomo kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin 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 kteroalkol 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 angiotensinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Přípravek nesmí být podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučových cest 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 hladiny draslíku a kreatininu. Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin 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 angiotensinu 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 eufuzi 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 setřící 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),

- ★ VELMI 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 vztít 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. Nepřetržitá veřejná informační 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

